

WIADOMOŚCI *chemiczne*



2017

(71)

11-12

(845-846)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana ze środków MNiSW

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,
BOGUSŁAW BUSZEWSKI (PRZEWODNICZĄCY), TADEUSZ GORECKI,
MIETEK JARONIEC, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JERZY LESZCZYŃSKI, KRZYSZTOF MATYJASZEWSKI, PIOTR PANETH,
JANUSZ PAWLISZYN, K. MICHAŁ PIETRUSEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, SŁAWOMIR RUBINSZTAJN, GRZEGORZ SCHROEDER,
ANDRZEJ W. SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

MARCIN DRAĞ, ADAM JEZIEŃSKI, LESZEK KĘPIŃSKI,
LUDWIK KOMOROWSKI, WITOLD RYBA-ROMANOWSKI, SŁAWOMIR SZAFERT,
ANDRZEJ TROCHIMCZUK, KAZIMIERA WILK

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN
BARBARA LATKO (FINANSE)
KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

Korespondencję należy kierować pod adresem:
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel.: 71 375 73 89, tel./fax: 71 322 14 06
e-mail: wchem@wchuwr.pl

INTERNET

<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm> (English abstracts)
<http://www.dbc.wroc.pl> (pełne teksty publikacji od roku 2006)

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

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2017
pISSN 0043-5104
eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w grudniu 2017

Przygotowanie do druku i druk:
Firma Wydawnicza K2, e-mail: k2@druk-k2.pl

**NATURALNE I SYNTETYCZNE POCHODNE
5,8-CHINOLINODIONU WYKAZUJĄCE AKTYWNOŚĆ
BIOLOGICZNĄ**

NATURAL AND SYNTHETIC 5,8-QUINOLINEDIONE
DERIVATIVES EXHIBITED BIOLOGICAL ACTIVITY

**Monika Kadela-Tomanek*, Elwira Chrobak,
Ewa Bębenek, Stanisław Boryczka**

*Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
e-mail: mkadela@sum.edu.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Antybiotyki 5,8-chinolinodionowe pochodzenia naturalnego
 - 1.1. Mechanizm działania antybiotyków 5,8-chinolinodionowych
 - 1.2. Zależność struktura-aktywność
2. Syntetyczne analogi antybiotyków 5,8-chinolinodionowych
 - 2.1. Reakcje 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu 19 z aminami
 - 2.2. Reakcje 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu 19 z fenolami
 - 2.3. Reakcje 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu 19 z alkoholami
 - 2.4. Reakcje 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu 19 z tiofenolami

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr n. farm. Monika Kadela-Tomanek ukończyła studia na kierunkach chemia (2008) oraz biotechnologia (2009) na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Od 2009 r. pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2017 roku. Jej zainteresowania naukowe dotyczą syntezy, analizy struktury oraz oceny aktywności biologicznej acetylenowych pochodnych 5,8-chinolinodionu oraz betuliny.

Dr n. farm. Elwira Chrobak ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach (1986). W latach 1987-1996 pracowała w Katedrze Chemii i Analizy Leków, a od 1996 roku w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2005 roku. W ramach realizowanych prac zajmuje się syntezą pochodnych chinotiadiazyiny, a także otrzymywaniem oraz analizą struktury związków uzyskiwanych na drodze modyfikacji chemicznej triterpenu – betuliny.

Dr n. farm. Ewa Bębenek ukończyła studia na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (1996). Od 1996 r. pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. W 2005 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. Realizowane przez nią badania naukowe związane są z syntezą związków pochodzenia naturalnego w grupie triterpenów pentacyklicznych typu lupanu.

Prof. dr hab. n. farm. Stanisław Boryczka ukończył Wydział Chemiczny Politechniki Łódzkiej (1973). Od 1980 r. pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2014 roku otrzymał tytuł naukowy profesora. Jego obecne zainteresowania naukowe koncentrują się na poszukiwaniu nowych związków biologicznie aktywnych w grupie chinolin i triterpenów pentacyklicznych typu lupanu.

ABSTRACT

The compounds produced by a living organisms are most commonly used as medicinal agents and starting materials to the preparation of new semi-synthetic derivatives. It is estimated that over 23% of currently used medicinal products are natural substances. Natural compounds and their semisynthetic derivatives are most often used in the treatment of cancer and the treatment of infectious diseases.

One of the groups of compounds obtained from Gram-positive bacterium are 5,8-quinolinedione antibiotics, like: streptonigrin, lavendamycin and streptonigrin. The all compounds exhibit high anticancer, antimicrobial and antiviral activity. Unfortunately due to high toxicity this alkaloids did not find place in the therapy. The mechanism of action depends on interaction of compounds with the nicotinamide quinone oxidoreductase 1 (NQO1). The 5,8-quinolinedione can be reduced by the NAD(P)H as a cofactor to form the semiquinone or hydroquinone intermediates. These compounds can react with oxygen yielding a regenerated 5,8-quinolinedione fragment and creating the hydroxyl radicals, which are ultimately responsible for the DNA strands cleavage.

The structure–activity relationship study has shown that the most important part of the molecule is the 5,8-quinolinedione moiety. Furthermore, it was found, that the introduction of amine, hydroxyl or thiol substituents at position 6 or 7 of the 5,8-quinolinedione moiety results in an enhanced biological activity.

A lot of synthetic derivatives of 5,8-quinolinediones which containing amine, alkoxy and thiol groups at the C-6 or/and C-7 positions have been obtained during the last few years. Commonly this compounds are obtained in the reaction of 6,7-dichloro-5,8-quinolinedione with nucleophilic factor. Depending on the reaction conditions, mono- or di-substituted derivatives are obtained. Most of synthesized compounds exhibit high biological activity, like: anticancer, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory.

Keywords: 5,8-quinolinedione, streptonigrin, lavendamycin, biological activity

Słowa kluczowe: 5,8-chinolinodion, streptonigrina, lawendamycyna, aktywność biologiczna

WPROWADZENIE

Substancje pochodzenia naturalnego od tysięcy lat były wykorzystywane jako panaceum na wszelkie dolegliwości. Głównymi źródłami pozyskiwania tego rodzaju związków są: rośliny, zwierzęta, grzyby oraz mikroorganizmy. Związki pochodzenia naturalnego stały się punktem wyjścia do poszukiwania nowych półsyntetycznych pochodnych o wyższej aktywności biologicznej, lepszej biodostępności oraz niższej toksyczności. Szacuje się, że obecnie ponad 23% stosowanych środków leczniczych stanowią substancje pochodzenia naturalnego. Związki naturalne oraz ich półsyntetyczne pochodne najczęściej wykorzystywane są w terapii przeciwnowotworowej oraz w leczeniu chorób zakaźnych [1]. Ważnym aspektem badań nad nowymi lekami jest opracowywanie metod otrzymywania całkowicie syntetycznych związków w oparciu o strukturę znanych substancji naturalnych, wykazujących aktywność biologiczną.

Antybiotyki przeciwnowotworowe takie jak: antracykliny, mitomycyny i bleomycynę pozyskano z promieniowców z rodzaju *Streptomyces*. Pochodne antracyklinowe, wykazują wiele niepożądanych działań ubocznych, powodują uszkodzenie mięśnia sercowego oraz szpiku kostnego, pomimo to, należą do jednych z najskuteczniejszych cytostatyków. Do grupy najczęściej stosowanych antracyklin zaliczamy doksorubicynę oraz mitoksantron, które wykorzystuje się w leczeniu chłoniaków złośliwych oraz białaczek [2].

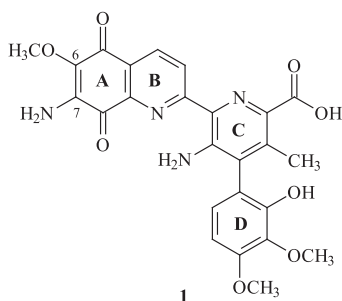
Cząsteczki antracyklin zbudowane są z czteropierścieniowego aglikonu połączanego wiązaniem glikozydowym z resztą cukrową. Występowanie w aglikonie pierścienia 1,4-chinonu strukturalnie łączy te związki z antybiotykami opartymi o układ 5,8-chinolinodionu. Przeciwnowotworowe działanie naturalnych antybiotyków 5,8-chinolinodionowych polega na uszkodzeniu DNA poprzez generowanie wolnych rodników oraz hamowaniu topoizomerazy II. Przeprowadzone badania wykazały znaczną toksyczność tych związków co spowodowało, że nie znalazły one i prawdopodobnie już nie znajdą zastosowania w leczeniu. Wysoka aktywność przeciwnowotworowa pochodnych zawierających układ 5,8-chinolinodionu stała się podstawą do poszukiwania prostych, w pełni syntetycznych analogów, o podobnym do związków naturalnych mechanizmie działania oraz niższej toksyczności [3–5].

1. ANTYBIOTYKI 5,8-CHINOLINODIONOWE POCHODZENIA NATURALNEGO

Układ 5,8-chinolinodionu jest fragmentem struktury związków posiadających szerokie spektrum aktywności biologicznej obejmujące m.in. działanie przeciwno-

wotworowe, drobnoustrojowe czy przeciwmalaryczne. Do takich związków należą naturalne antybiotyki aminochinonowe zwane streptonygrynidami [6].

Pierwszym poznany antybiotykiem była streptonygryna **1** wyizolowana w 1959 roku ze szczepu bakterii Gram-dodatnich *Streptomyces floccules* [3]. Trzy lata później związek ten pozyskano ze szczepów bakterii *Streptomyces rufochromogenes* i *Streptomyces echinatus*, nadając mu nazwę rufochromomycyny, a następnie w 1966 tę samą substancję uzyskano z promieniowców *Actinomyces albus* var. *bruneomycini* nazywając ją bruneomycyną [7, 8]. Ostatecznie w 1968 roku przyjęto wspólną nazwę – streptonygryna **1** [9]. Związek ten jest słabo rozpuszczalny w wodzie, rozcieńczonych alkoholach, octanie etylu, dichlorometanie i chloroformie, natomiast dobrze rozpuszcza się w dioksanie, pirydynie, dimetyloformamidzie oraz tetrahydrofuranie [10].

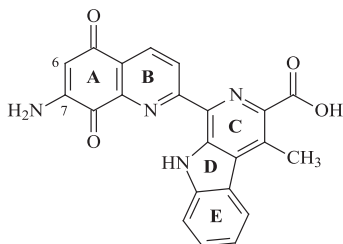


Budowę antybiotyku **1** opisali w 1963 roku Rao, Biemann i Woodward opierając się na analizie widm spektroskopowych oraz badaniach produktów degradacji chemicznej. Stwierdzili oni, że alkaloid **1** składa się z czterech sześciocłonowych pierścieni (A, B, C i D), z których A i B tworzą fragment 5,8-chinolinodionu. Ponadto w pozycjach C-6 i C-7 układu 5,8-chinolinodionu występują odpowiednio grupy metoksylowa oraz aminowa [11]. Ostatecznie struktura chemiczna streptonygryny **1** została potwierdzona przez Chiu i Lipscomb'a w 1975 roku poprzez analizę rentgenostrukturalną monokryształu związku **1**, w postaci solwatu z octanem etylu w stosunku molowym 1:1 [12].

Alkaloid **1** posiada szeroki zakres aktywności biologicznej obejmującej działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe oraz przeciwgrzybicze. Wysoką aktywność cytotoksyczną tego związku zaobserwowano w stosunku do linii komórek nowotworów: płuc, piersi, sutka, jajników, jelita grubego, mięsaków, czerniaków, chłoniaków oraz białaczek. Skuteczność działania przeciwnowotworowego streptonygryny **1** w stosunku do linii komórek białaczek spowodowała rozpoczęcie w latach 60 ubiegłego wieku badań klinicznych nad zastosowaniem go w skojarzonej chemioterapii przeciwnowotworowej. Niestety ze względu na wysoką toksyczność, związaną z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego, badania zakończono na etapie drugiej fazy w 1977 roku [4, 13].

Streptonygryna **1** powoduje zmniejszenie wzrostu bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, bakterii kwasowych, bakterii beztlenowych oraz grzybów. Wykazuje również właściwości przeciwwirusowe w stosunku do wirusa HIV oraz ptasięgo retrowirusa (AMV-RT) [5].

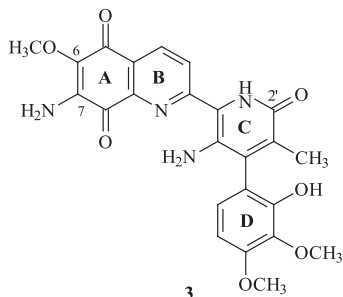
Po 22 latach od odkrycia streptonygryny **1**, ze szczepu bakterii *Streptomyces lavendulae*, zespół Balitza wyizolował czerwony krystaliczny związek, który nazwano lawendamycyną **2**. Ograniczona rozpuszczalność związku **2** w większości rozpuszczalników organicznych utrudniła otrzymanie go w postaci kryształów, a niska wydajność jego izolacji uniemożliwiła przeprowadzenie degradacji chemicznej. Dopiero zastosowanie metod spektroskopowych oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas doprowadziło do określenia struktury chemicznej alkaloidu **2** [14].



2

Lawendamycyna **2** jest pentacyklicznym związkiem, który zawiera dwa heterocykliczne ugrupowania: 5,8-chinolinodionu oraz indolopirydydy. Alkaloid **2** wykazuje szerokie spektrum aktywności farmakologicznej, obejmujące działanie: przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwgrzybiczne oraz przeciwbakteryjne. Porównując działanie związków **1** i **2** stwierdzono, że ugrupowanie β -karboliny (skondensowane pierścienie C, D i E) korzystnie wpływa na wzrost aktywności przeciwnowotworowej, przeciwgrzybiczej oraz przeciwwirusowej. Obydwa antybiotyki charakteryzują się wysoką toksycznością, jednak dawka toksyczna (TD) lawendamycyny **2** wynosi 12,9 mg/kg, a wartość TD wyznaczona dla streptonygryny **1** wynosi 0,52 mg/kg [15, 16].

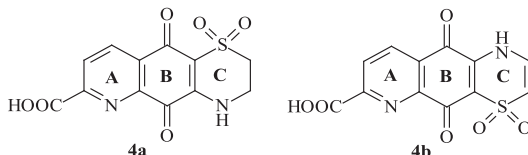
W 1985 roku ze szczepu promieniowców *Streptomyces floccules*, uzyskano kolejny antybiotyk 7-amino-5,8-chinolinodionowy jako produkt uboczny podczas izolacji streptonygryny **1**, nadając mu nazwę streptonygron **3** [6, 17].



3

Strukturę chemiczną związku **3** wyznaczono metodami spektroskopowymi, poprzez porównanie widm jedno- i dwuwymiarowych NMR z widmami otrzymanymi dla streptonygryny **1**. Stwierdzono, że różni się on od alkaloidu **1** obecnością w pozycji C-2' grupy karbonylowej zamiast grupy karboksylowej. Antybiotyk **3** wykazuje słabe właściwości przeciwnowotworowe oraz nie posiada działania przeciwbakteryjnego [6, 17].

W 2007 roku z żyjących u wybrzeży Nowej Zelandii ząchw *Alpidium conicum* pozyskano dwa związki o nazwie ascidiatiazyny **4a** i **4b**, których budowę ustalono metodami spektroskopowymi [18].



Ascidiatiazyny **A 4a** i **B 4b** są tricyklicznymi alkaloidami zawierającymi układ 5,8-chinolinodionu skondensowany z pierścieniem 1,1-dioakso-4-tiomorfoliny. Formy A i B różnią się od siebie ułożeniem fragmentu tiazynowego, co potwierdzono w oparciu o analizę widm ^1H - ^{13}C HMBC. Ponadto ascidiatiazyna **B 4b** zawiera dodatkowe wiązanie podwójne w pierścieniu C [18].

Związki **4a-b** wykazują silne działanie przeciwzapalne oraz słabe właściwości przeciwnowotworowe. Pochodna **4a** charakteryzuje się ponad 3-krotnie wyższą aktywnością przeciwzapalną oraz ponad 5-krotnie niższą aktywnością cytotoksyczną wobec ludzkiej linii komórkowej białaczki promielocytarnej (HL-60) od ascidiatiazyny **B 4b** [18, 19].

1.1. MECHANIZM DZIAŁANIA ANTYBIOTYKÓW 5,8-CHINOLINODIONOWYCH

Od momentu odkrycia właściwości biologicznych naturalnych antybiotyków 7-amino-5,8-chinolinodionowych rozpoczęto badania nad poznaniem mechanizmu ich działania. Jednak pomimo wielu lat badań nie został on do końca wyjaśniony.

Wydaje się, że największy wpływ na aktywność biologiczną tej grupy związków ma ugrupowanie chinonowe, które jest naturalnym substratem NAD(P)H dehydrogenazy chinonowej **1** (NQO1) [5]. Dehydrogenaza ta jest cytozoolowym enzymem odpowiedzialnym za transport protonów do wewnętrznej błony mitochondrialnej [20]. Mechanizm działania streptonygryny **1**, lawendamycyny **2** oraz streptonygronu **3** polega na dwuelektronowej redukcji układu chinonowego do hydrochinonu, a następnie utlenieniu go do semichinonu. Produktem ubocznym reakcji jest rodnik hydroperoksydowy (HO_2), który ulega rozkładowi na wolny rodnik hydroksylowy, uważany za główne źródło uszkodzeń DNA [5, 20].

Podwyższoną zawartość enzymu NQO1 zaobserwowano w komórkach wielu typów nowotworów, m. in. płuc, piersi, okrężnicy i wątroby. Stwierdzono że, zaawan-

sowane stadia guza oraz guzy z przerzutami wykazują wyższy poziom białka NQO1, niż te w początkowej fazie rozwoju [21, 22].

Kolejnym sposobem oddziaływania antybiotyków **1–3** z DNA jest tworzenie silnych wiązań koordynacyjnych z cząsteczką DNA, w wyniku których następuje rozerwanie wiązań wodorowych i rozdzielenie helisy DNA na dwa pojedyncze łańcuchy. Kompleks antybiotyku z DNA tworzy się na początku fazy S cyklu komórkowego i może indukować proces apoptozy [23].

Antybiotyki 5,8-chinolinodionowe **1–3** mogą także wpływać na aktywność topoizomerazy II poprzez tworzenie wiązań wodorowych zarówno z centrum aktywnym enzymu jak i z zasadami nukleotydowymi DNA. Konsekwencją takich oddziaływań jest utworzenie stabilnego potrójnego kompleksu, który uniemożliwia powtórna ligację DNA, a tym samym zapoczątkowuje kaskadę procesów apoptozy prowadzących do śmierci komórki [24, 25].

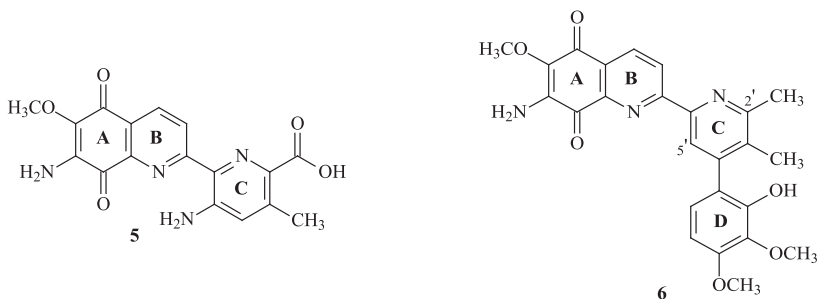
Wykazano, że antybiotyki 5,8-chinolinodionowe **1–3** pośrednio wpływają na cyklazę guanylową, która jest enzymem zależnym od rodnika tlenu azotu. Enzym ten pełni istotną rolę w przekazywaniu sygnału komórkowego. Wytworzone podczas redukcji semichinonu do hydrochinonu wolne rodniki hydroksylowe reagują z rodnikiem tworząc kwas azotowy(III). Brak tlenu azotu przyczynia się do dezaktywacji cyklazy guanylowej, co powoduje zakłócenia w odpowiedzi komórki na bodźce zewnętrzne. Przypuszcza się, że wysoka toksyczność naturalnych antybiotyków 5,8-chinolinodionowych **1–3** związana jest z zaburzeniami w przekazywaniu sygnałów komórkowych [26].

Innym enzymem, z którym oddziałują antybiotyki 7-amino-5,8-chinolinodionowe jest odwrotna transkryptaza retrowirusów, takich jak: wirus HIV oraz AMV-RT [27, 28].

1.2. ZALEŻNOŚĆ STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ

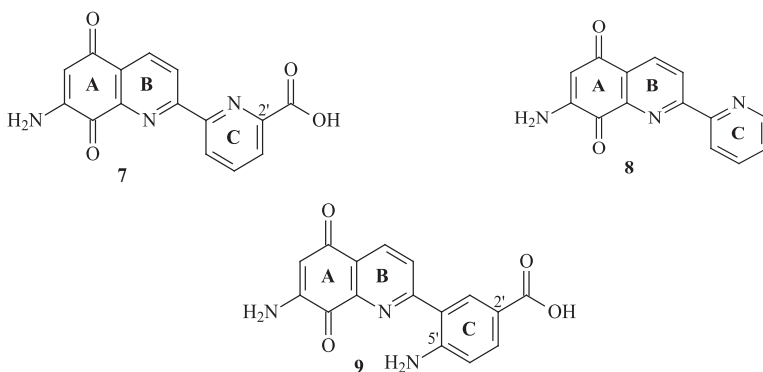
Ze względu na interesujący profil działania farmakologicznego antybiotyków 5,8-chinolinodionowych, a jednocześnie ich wysoką toksyczność podjęto badania nad określeniem zależności struktura-aktywność (SAR), która pozwala ustalić grupy funkcyjne oraz fragmenty cząsteczki odpowiedzialne za aktywność biologiczną. Poznanie zależności SAR umożliwia otrzymanie pochodnych o wyższej skuteczności działania, a jednocześnie niższej toksyczności.

Poszukiwania struktury wiodącej antybiotyków **1–3** rozpoczęto od otrzymania związku **5**, który w porównaniu ze streptonygryną **1** nie zawiera pierścienia fenylowego D. Związek ten wykazuje taką samą aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepu bakterii *Bacillus subtilis* oraz przeciwnowotworową wobec linii białaczki limfoblastycznej (CCRF/CEM) jak alkaloid **1**. Na tej podstawie stwierdzono, że pierścień D nie wpływa na działanie biologiczne antybiotyków 7-amino-5,8-chinolinodionowych **1–3** [7, 29].



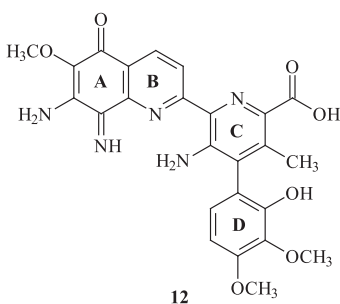
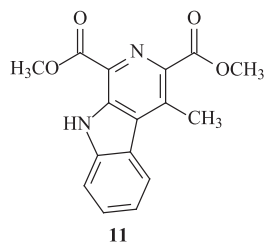
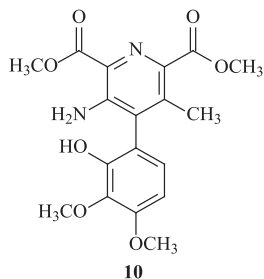
Kolejnym etapem badań było otrzymanie pochodnej 6, która w porównaniu z naturalnym antybiotykiem **1** w pozycji C-2' zamiast grupy karbonylowej zawiera grupę metylową oraz w pozycji C-5' nie posiada ugrupowania aminowego. Związek **6** nie wykazuje działania przeciwnowotworowego wobec linii komórek ludzkiej białaczki limfoblastycznej (CCRF/CEM) [7, 30, 31]. Otrzymane wyniki sugerują, że istotną rolę w kreowaniu aktywności biologicznej odgrywają modyfikacje pierścienia C.

Celem określenia wpływu podstawników w pierścieniu C na działanie przeciwnowotworowe otrzymano pochodne **7-9** [7, 30, 31].



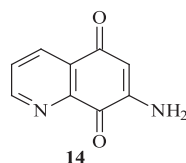
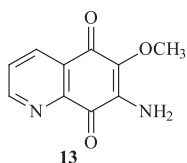
Cząsteczka związku **7** posiada podstawnik karboksylowy przy atomie węgla C-2' w pierścieniu pirydynowym, a pochodna **8** niepodstawiony pierścień pirydynowy C. Dla związku **8** wartość IC_{50} wobec linii komórek ludzkiej białaczki limfoblastycznej (CCRF/CEM) jest ponad 23-krotnie wyższa niż dla pochodnej **7** co wskazuje na wyraźny wpływ grupy karboksylowej w pozycji C-2' na wzrost aktywności cytotoksycznej [5, 7]. Zamiana pierścienia pirydynowego na pierścień fenylowy podstawiony w pozycjach C-2' i C-5' odpowiednio grupą karboksylową i aminową (pochodna **9**) powoduje utratę aktywności cytotoksycznej wobec badanej linii komórek nowotworowych [5]. Można zatem przypuszczać, że pierścień pirydynowy oraz grupa karboksylowa w pozycji C-2' są niezbędne do zachowania aktywności przeciwnowotworowej.

Następny etap poszukiwania elementów struktury odpowiedzialnych za aktywność alkaloidów **1** i **2** związany był z syntezą pochodnych **10–11**, które zamiast fragmentu 5,8-chinolinodionowego i grupy karboksylowej w pierścieniu pirydynowym zawierają odpowiednio podstawniki metoksykarbonylowe [5].



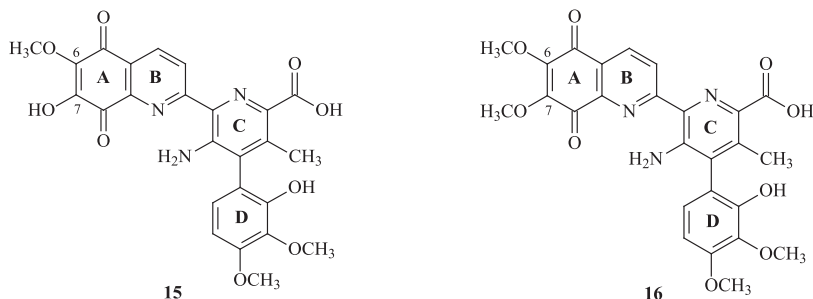
Brak aktywności przeciwnowotworowej oraz przeciwbakteryjnej pochodnych **10** i **11** sugeruje, że jest ona uwarunkowana obecnością ugrupowania 5,8-chinolinodionu [5]. W celu potwierdzenia tej tezy zsyntetyzowano azastreptonygrynę **12**, w której grupę karbonylową przy atomie węgla C-8 zastąpiono podstawnikiem iminowym, uzyskując związek pozbawiony aktywności farmakologicznej [30–33]. Taki wynik świadczy o tym, że ugrupowanie 5,8-chinolinodionu jest ważnym elementem strukturalnym naturalnych antybiotyków warunkującym ich działanie biologiczne [5, 30–33].

Ostatni etap badań zależności struktura-aktywność obejmował określenie wpływu podstawników w pozycjach C-6 i C-7 pierścienia 5,8-chinolinodionu na działanie biologiczne związków **1–3**.



Otrzymane syntetyczne pochodne **13–14** wykazują aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii komórek: ludzkiej białaczki limfoblastycznej (CCRF/CEM), mysich białaczek (L-1210 i P388) oraz mysiego czerniaka (B16) [5]. Wartość

IC₅₀ wobec linii komórkowej B16 dla 7-amino-5,8-chinolinodionu **14** jest ponad 7-krotnie niższa niż dla pochodnej **13**. Związek **14** wykazuje również wyższą aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do bakterii Gram-ujemnych niż 7-amino-6-metoksy-5,8-chinolinodion **13**. Na tej podstawie stwierdzono, że wprowadzenie grupy metoksylowej w pozycję C-6 niekorzystnie wpływa na aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową pochodnych 5,8-chinolinodionu [5].

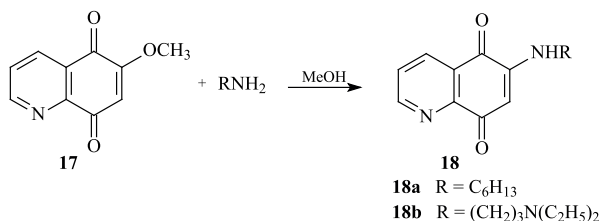


Związki **15** i **16**, które w pozycji C-7 zamiast grupy aminowej (streptonygryna **1**) mają odpowiednio grupę hydroksylową lub metoksyłową, nie wykazują działania przeciwnowotworowego. Zatem dla zachowania aktywności biologicznej istotną rolę odgrywa obecność grupy aminowej w pozycji C-7 [34]. W latach późniejszych stwierdzono, że zastąpienie tego podstawnika inną grupą np. tiolową [15], alkiloaminową [33, 35], alkilową [15] lub atomem fluorowca [15, 33, 35] prowadzi do zwiększenia aktywności biologicznej.

2. SYNTETYCZNE ANALOGI ANTYBIOTYKÓW 5,8-CHINOLINODIONOWYCH

Pierwsze syntetyczne pochodne 5,8-chinolinodionu otrzymano już w 1884 roku, czyli ponad 70 lat przed odkryciem streptonygryny **1**, jednak chemia tych związków rozwinęła się dopiero w latach 50. ubiegłego wieku [36].

Jednym z pierwszych zsyntetyzowanych związków był 6-metoksy-5,8-chinolinodion **17**, otrzymany w reakcji utleniania 6-metoksy-5,8-diaminochinoliny. Związek **17** został wykorzystany do wprowadzenia grupy aminowej na drodze wymiany podstawnika metoksylowego [37].

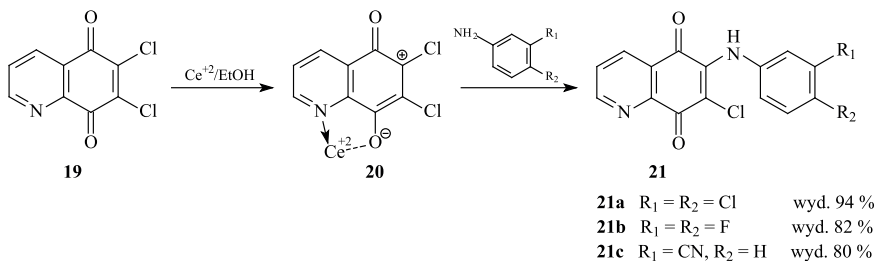


W reakcji związku **17** z heksyloaminą lub 3-(*N,N*-dietyloamino)propyloaminą w środowisku metanolu w temperaturze pokojowej uzyskano z wysokimi wydajnościami (73–75%) pochodne aminowe **18a-b** [37].

W ostatnich latach substratem najczęściej stosowanym w syntezie nowych pochodnych 5,8-chinolinodionu jest 6,7-dichloro-5,8-chinolinodion **19**, który otrzymuje się poprzez utlenianie 8-hydroksychioliny za pomocą chloranu(V) sodu w obecności kwasu chlorowodorowego w temperaturze 60°C [35].

2.1. REAKCJE 6,7-DICHLORO-5,8-CHINOLINODIONU **19** Z AMINAMI

Reakcje 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19** z arylo- i alkioloaminami zachodzą na drodze substytucji nukleofilowej atomu chloru i prowadzą do uzyskania pochodnych aminowych. Brak regioselektywności tej przemiany prowadzi do powstania trudnej do rozdzielania mieszaniny 6- i 7-amino podstawionych izomerów. Z tego powodu syntetyczna przydatność takiej reakcji jest mała. W celu zwiększenia selektywności reakcji podstawienia wykorzystuje się katalizator cerowy. Przypuszcza się, że jony ceru tworzą wiązania koordynacyjne z atomem azotu pierścienia 5,8-chinolinodionu i jednocześnie oddziałują elektrostatycznie z atomem tlenu grupy karbonylowej w pozycji C-8. Powoduje to przesunięcie ładunku ujemnego w stronę grupy karbonylowej, a tym samym pojawienie się ładunku dodatniego na atomie węgla C-6 (struktura **20**) [28].

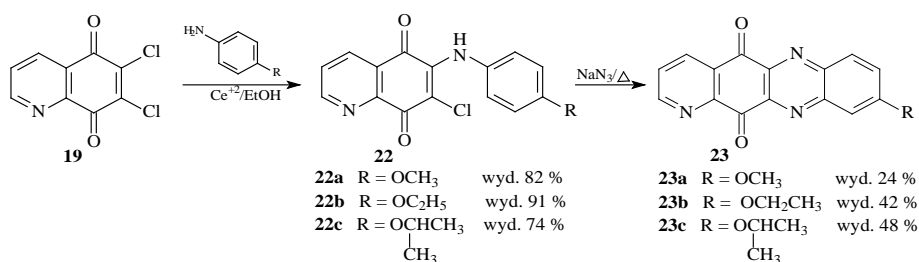


Otrzymane 6-aryloaminowe pochodne **21** wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną, przeciwgrzybiczą oraz przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich. Porównując działanie związków **21a-b** stwierdzono, że zamiana atomu chloru na atom fluoru korzystnie wpływa na wzrost aktywności przeciwnowotworowej wobec ludzkich linii nowotworu jajnika (SK-OV-3), jelita grubego (HTC-15) oraz

czerniaka (SK-MEL-2). W grupie badanych pochodnych najwyższe działanie wykazywał związek **21b**, dla którego wartości IC_{50} wobec badanych linii komórek nowotworowych mieściły się w zakresie 0,28–0,38 $\mu\text{g/ml}$. Pochodna **21b** charakteryzuje się także wysoką aktywnością przeciwbakteryjną oraz przeciwrzybiczą [28, 38].

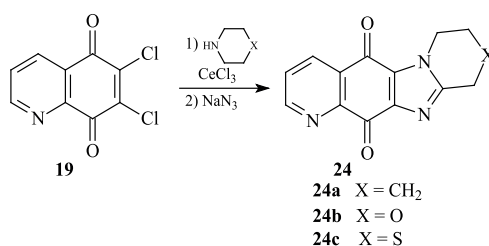
Wielopierścieniowe układy aromatyczne zawierające fragment 1,4-benzochinonu swoją budową przypominają antybiotyki antracyklinowe, które są szeroko wykorzystywane w chemioterapii. Stało się to punktem wyjścia do syntezy tetracyklicznych pochodnych 5,8-chinolinodionu [27, 30, 32].

W reakcji 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19** z pochodnymi aniliny prowadzonej w obecności jonów ceru w środowisku etanolu otrzymano 6-aminowe pochodne **22a-c**, które następnie poddano cyklizacji z udziałem azydku sodu uzyskując tetracykliczne związki **23a-c** [30].



Spośród pochodnych **23a-c** najwyższą aktywność przeciwnowotworową *in vitro* wobec ludzkich linii komórek nowotworowych płuc (A549), okrężnicy (HCT-15) oraz czerniaka (SK-MEL-2) wykazał związek **23c**, dla którego wyznaczone wartości IC_{50} były niższe od otrzymanych dla zastosowanego wzorca, dokсорubicyny [30].

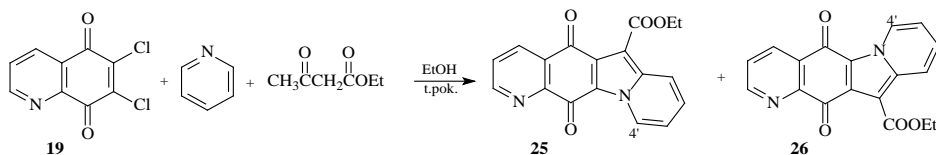
Opisaną wyżej metodę wykorzystano również w syntezie imidazolowych pochodnych 5,8-chinolinodionu **24a-c** [27].



Związki **24a-c** charakteryzują się wysokim działaniem cytotoksycznym wobec ludzkich linii komórek nowotworów jajnika (SK-OV-3) i czerniaka (SK-MEL-2), o wartościach IC_{50} mieszczących się w zakresie 0,0052–0,347 $\mu\text{g/ml}$ [27].

Bardziej systematyczne badania wpływu jonów metali na regioselektywność jednoetapowej reakcji kondensacji 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19** z pirydyną i acetylooctanem etylu w etanolu opisali Dafent i in. (Tab. 1) [39]. W każdym przypadku otrzymano mieszaninę złożoną z pochodnej **25**, w której atomy azotu ułożone

są względem siebie w sposób *N,N*-syn, będącej odpowiednikiem 7-podstawionego związku oraz **26** o ułożeniu atomów azotu *N,N*-anty, która odpowiada 6-podstawionemu produktowi.



Stosunek ilościowy powstających produktów **25** i **26** określono za pomocą spektroskopii ^1H NMR porównując intensywność sygnału pochodzącego od atomu wodoru H-4'. Dla pochodnej **25** sygnał ten występował przy wartości 9,94 ppm, a dla związku **26** przy wartości 9,80 ppm [39].

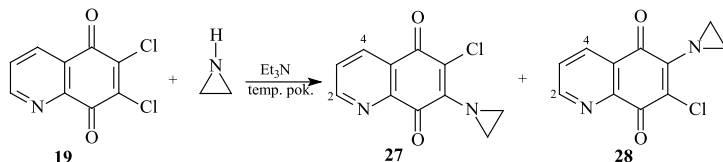
Tabela 1. Skład mieszaniny produktów **25** i **26** w zależności od rodzaju zastosowanego katalizatora
Table 1. Composition of product **25** and **26** depending on the type of catalyst used

Lp.	Katalizator	Stosunek produktów 25:26
1.	–	64:36
2.	CeCl ₃ ·7H ₂ O	22:78
3.	NiCl ₂ ·6H ₂ O	22:78

Zgodnie z przedstawionymi danymi w reakcji prowadzonej bez katalizatora powstaje głównie produkt **25** (Tab. 1). Wprowadzenie do środowiska reakcji chlorku ceru(III) lub chlorku niklu(II) umożliwia otrzymanie głównie związku **26** o konfiguracji *N,N*-anty [39]. Przeprowadzone badania aktywności przeciwnowotworowej wykazały, że izomer **25** posiada wyższą aktywność cytotoksyczną od pochodnej **26**, wobec linii ludzkich komórek nowotworowych gruczołakoraka płuc (GLC-82), piersi (MCF-7) i białaczki promielocytarnej (HL-60) [40].

Otrzymane wyniki badań stały się przesłanką do opracowania selektywnej metody syntezy 7-aminopodstawionych pochodnych. Pierwszym etapem była ocena wpływu rozpuszczalnika na skład powstającej mieszaniny produktów.

Reakcję 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19** z azyrydyną wykonano w obecności trietyloaminy w środowisku dioksanu, tetrahydrofuranu (THF) lub etanolu (Tab. 2).



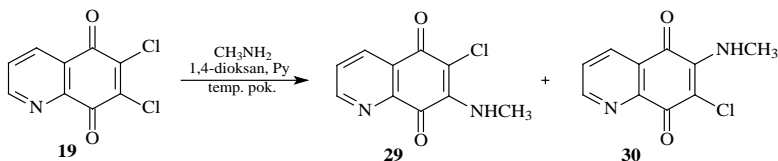
Kierunek reakcji podstawienia ustalono w oparciu o analizę przesunięć chemicznych sygnałów atomów wodorów H-2 i H-4 w widmach ^1H NMR mieszaniny produktów. Dla pochodnej 7-azyrydynylowej **27** przesunięcia chemiczne tych sygnałów wynoszą odpowiednio 8,91 ppm i 8,37 ppm, a dla związku **28** – 8,93 ppm i 8,35 ppm. Niezależnie od zastosowanego rozpuszczalnika otrzymano trudną do rozdzielenia mieszaninę dwóch izomerów, której skład wyrażony jako stosunek ilościowy powstających produktów **27** i **28** przedstawiono w Tabeli 2 [41].

Tabela 2. Skład mieszaniny produktów **27** i **28** w zależności od użytego rozpuszczalnika
Table 2. Composition of product **27** and **28** depending on the type of solvent used

Lp.	Rozpuszczalnik	Stosunek produktów 27:28
1.	Dioksan	95:5
2.	THF	96:4
3.	Etanol	48:52

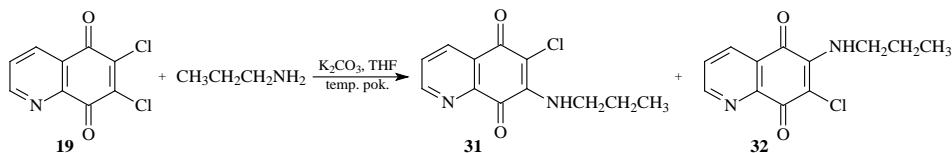
Przeprowadzone badania wykazały, że rozpuszczalnik znacząco wpływa na przebieg reakcji. Głównym produktem reakcji przeprowadzonej w rozpuszczalniku aprotonowym, takim jak: dioksan czy tetrahydrofuran była 7-aminopodstawiona pochodna **27**. Zastosowanie rozpuszczalnika protonowego, takiego jak etanol preferuje powstawanie związku 6-podstawionego, ponieważ prawdopodobnie rozpuszczalnik protonowy ułatwia powstawanie ładunku dodatniego na atomie węgla C-6, podobnie jak w pochodnej **20**, a tym samym ułatwia reakcję substytucji nukleofilowej.

Innym przykładem otrzymywania związków 7-aminopodstawionych jest reakcja 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19** z metyloaminą zachodząca w mieszaninie rozpuszczalników 1,4-dioksanu i pirydyny w stosunku molowym 1:2. W opisywanych warunkach głównym produktem był związek 7-podstawiony **29** uzyskany z wydajnością 67% [42].



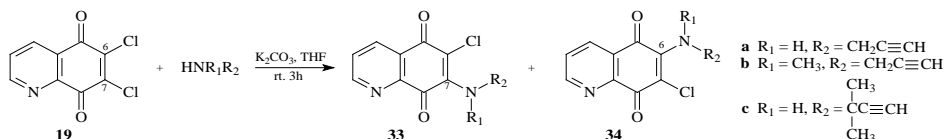
Na podstawie badań aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* wobec linii komórek ludzkiej białaczki promielocytarnej (HL-60) stwierdzono, że 6-metyloaminowa pochodna **30** wykazuje wyższą aktywność cytotoksyczną w porównaniu ze związkiem **29**. Przeprowadzono także badania toksyczności w stosunku do limfocytów T, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej przeciw czynnikom wewnątrzkomórkowym, takim jak wirusy czy komórki nowotworowe. Otrzymane wyniki badań sugerują, że pochodna **30** nie wykazuje toksycznego działania wobec limfocytów T [42].

Kolejnym etapem badań nad otrzymywaniem 7-aminopodstawionych związków była reakcja związku **19** z propyloaminą prowadzona w obecności węglanu potasu w tetrahydrofuranie. Otrzymaną mieszaninę regioizomerów rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej, uzyskując czyste związki **31–32** z wydajnościami odpowiednio 72% i 18% [43].



Analiza rentgenostrukturalna głównego produktu potwierdziła, że jest to związek 7-aminopodstawiony **31** [43].

Przedstawioną powyżej metodę wykorzystano także do syntezy alkiniloaminowych pochodnych 5,8-chinolinodionu **33–34**.



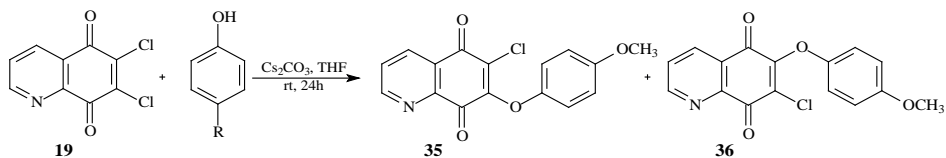
Związki **31–34** poddano ocenie aktywności przeciwnowotworowej wobec ludzkich linii nowotworów piersi (T47D), glejaka mózgu (SNB-19) oraz czerniaka (C-32). Pochodne acetylenowe **33a–c** i **34a–c** wykazywały silniejsze działanie wobec wszystkich linii nowotworowych w porównaniu do związków **31** i **32**. Zauważono, że aktywność antyproliferacyjna aminoacetylenowych pochodnych **33–34** oznaczona wobec linii C-32 i SNB-19 zależy od rodzaju ugrupowania aminowego i układa się w następującym porządku: *N*-metylopropargiloamina < 1,1-dimetylopropargiloamina < propargiloamina [44].

2.2. REAKCJE 6,7-DICHLORO-5,8-CHINOLINODIONU 19 Z FENOLAMI

W literaturze opisano kilkadziesiąt 6- lub 7-aminopodstawionych 5,8-chinolinodionów o wysokiej aktywności biologicznej [27, 39, 42–44]. Znacznie mniej wiadomo na temat wprowadzania do cząsteczki 5,8-chinolinodionu podstawników fenoksylowych oraz działania biologicznego tego typu połączeń. Jest to najprawdopodobniej spowodowane trudnościami w ich syntezie i oczyszczaniu.

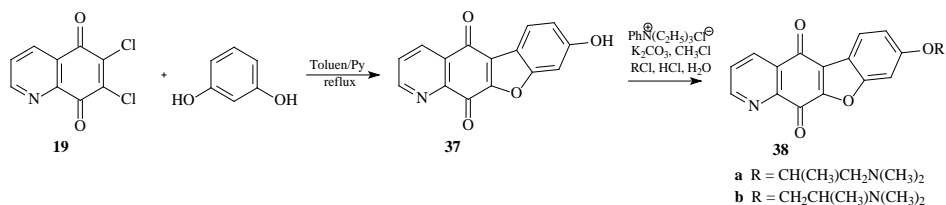
Początkowo w celu otrzymania fenoksylowych pochodnych 5,8-chinolinodionu próbowano wykorzystać warunki opracowane dla reakcji wprowadzania podstawników aminowych czyli zastosować siedmiowodny chlorek ceru(III) w etanolu lub trietyloaminę w tetrahydrofuranie [39, 41]. Okazało się, że w opisanych wyżej

warunkach nie uzyskano fenoksylowych pochodnych 5,8-chinolinodionu. Zamiana chlorku ceru(III) na węglan cezu oraz zastosowanie jako rozpuszczalnika tetrahydrofuranu umożliwiło otrzymanie trudnej do rozdzielnia mieszaniny produktów **35** i **36** [45].



Analizując widma ^1H NMR mieszaniny stwierdzono, że w reakcji powstały dwa monopodstawione związki **35** i **36** w stosunku molowym 1:1. Skład określono w oparciu o różnice przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od atomów wodoru H-4 [45].

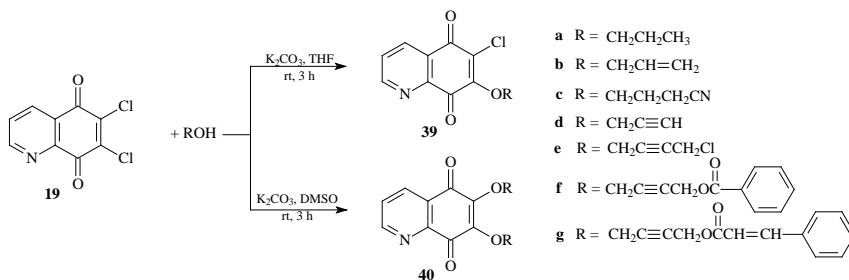
Interesującym przykładem 5,8-chinolinodionów z grupą fenoksylową są tetracykliczne pochodne **38a-b**, które otrzymano podczas dwuetapowej syntezy z 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19**. W pierwszym etapie zachodzi reakcja kondensacji związku **19** z rezorcyną w toluenie z dodatkiem pirydyny, która jednocześnie stanowiła katalizator reakcji [24].



Następnie związek **37** przekształcono w pochodne eterowe w reakcji z chlorkiem *N,N*-dimetyloaminoalkilowym. Syntezę prowadzono w obecności węglanu potasu i chlorku fenylotrietyloamoniowego w układzie chloroform–woda. Pochodne **38a-b** wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich linii komórek nowotworowych płuc (A549), jajnika (SK-OV-3), białaczki promielocytarnej (HL-60) oraz czerniaka (SK-MEL-2). Ponadto selektywnie hamują aktywność topoizomerazy II nie wpływając na działanie topoizomerazy I [24].

2.3. REAKCJE 6,7-DICHLORO-5,8-CHINOLINODIONU 19 Z ALKOHOŁAMI

W ostatnich latach ukazały się prace dotyczące syntezy i oceny aktywności przeciwnowotworowej alkoksylowych i alkinyloksylowych pochodnych 5,8-chinolinodionu [46, 47]. Opisywane związki otrzymano w reakcji 6,7-dichloro-5,8-chinolinodionu **19** z odpowiednimi alkoholami w obecności węglanu potasu. W zależności od zastosowanego rozpuszczalnika uzyskano 7-mono- lub 6,7-dialkoksylo- podstawione pochodne.

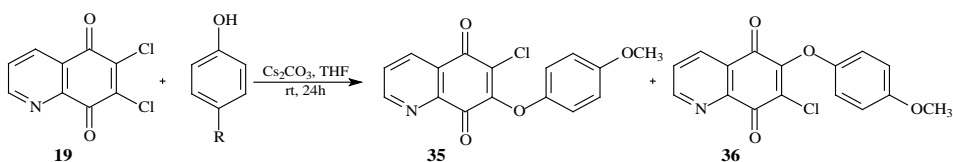


W reakcji prowadzonej w środowisku tetrahydrofuranu powstały monopodstawione pochodne **39a-f**. Analiza widm spektroskopowych ¹H i ¹³C NMR nie pozwoliła w sposób jednoznaczny określić miejsca podstawienia grupy alkoksylowej. Dopiero analiza rentgenostrukturalna monokryształów związków **39c** oraz **39d** potwierdziła ich strukturę jako 7-podstawionych pochodnych [46, 47]. Zmiana rozpuszczalnika na dimetylosulfotlenek (DMSO) umożliwiła otrzymanie 6,7-dialkoksylowych 5,8-chinolinodionów, których strukturę potwierdzono w oparciu o widma spektroskopowe ¹H i ¹³C NMR [46, 47].

Pochodne **39-40** wykazywały wysoką aktywność wobec ludzkich linii czerniaka (C-32) oraz glejaka mózgu (SNB-19). Najwyższą aktywność zaobserwowano w stosunku do komórek linii czerniaka (C-32), dla której wartości IC₅₀ mieściły się w zakresie 0,11–7,36 μM [46, 47]. Według danych literaturowych mechanizm działania związków zawierających ugrupowanie 1,4-benzochinonu polega na oddziaływaniu z NAD(P)H dehydrogenazą chinonową (NQO1) [5, 48, 49]. Z tego powodu alkinylksylowe pochodne zostały przebadane wobec dwóch linii nowotworów piersi (MDA-MB-231 oraz MCF-7), które różnią się poziomem tego enzymu w komórkach. Przeprowadzone badania wykazały, że związki **39d-g** i **40d-g** charakteryzują się silniejszym działaniem w stosunku do komórek linii MCF-7, w których stężenie enzymu NQO1 jest podwyższone. Stało się to przesłanką do zastosowania metody modelowania molekularnego w celu określenia sposobu oddziaływania pochodnych **39d-g** i **40d-g** z enzymem. Modelowanie molekularne zostało wykonane metodą *grid-based Find Binding Pockets* zaimplementowaną w programie CLC DDWB. Jako ligandy wykorzystano związki **39d-g**, **40d-g** oraz cisplatynę. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że pochodne zawierające układ 5,8-chinolinodionu (**19**, **39d-g** i **40d-g**) mocniej wiążą się z enzymem niż cisplatyna. Zauważono, że zmiana powinowactwa badanych związków do enzymu NQO1 układa się w następującym porządku: 6,7-dipodstawione **40d-g** > 7-podstawione **39d-g** > 6,7-dichloro-5,8-chinolinodion **19**. Analiza kompleksów enzymu z pochodnymi **39d-g** i **40d-g** wykazała, że ugrupowanie 5,8-chinolinodionu tworzy silne oddziaływania hydrofobowe typu π-π z resztami tryptofanu (Trp 105), tyrozyny (Tyr 128) oraz fenyloalaniny (Phe 178). Ponadto w miejscu wiążącym NQO1 tworzy się wiązanie wodorowe pomiędzy grupą karbonylową w pozycji C-5 a tyrozyną (Trp 126) [47].

2.4. REAKCJE 6,7-DICHLORO-5,8-CHINOLINODIONU 19 Z TIOFENOLAMI

W literaturze opisano również układy 5,8-chinolinodionu zawierające grupy tiofenolowe, które otrzymano w reakcji pomiędzy związkiem **19** a pochodnymi tiofenolu prowadzonej w środowisku etanolu. Zastosowanie dwukrotnego nadmiaru tiofenolu umożliwiło wymianę dwóch atomów chloru i powstanie 6,7-dipodstawionych pochodnych **41a-c** [50].



Najwyższą aktywność w stosunku do gatunku *Candida albicans* wykazuje związek **41a**, dla którego wartość MIC wynosi 3,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Wprowadzenie dodatkowego podstawnika w pozycję para pierścienia fenyłowego, tak jak w przypadku pochodnych **41b** i **41c**, korzystnie wpływa na działanie przeciwgrzybicze w stosunku do grzybów *Aspergillus niger* [50].

UWAGI KOŃCOWE

Odkrycie pod koniec lat pięćdziesiątych XX wieku naturalnych antybiotyków 5,8-chinolinodionowych stworzyło nadzieję na wprowadzenie nowego skutecznego leku przeciwnowotworowego. Badania kliniczne nad wprowadzeniem antybiotyków do terapii chorób nowotworowych zakończono na etapie II fazy ze względu na wysoką toksyczność tego rodzaju połączeń. Poznanie przypuszczalnych mechanizmów działania tych związków jak również zależności struktura-aktywność zapoczątkowało rozwój badań nad otrzymywaniem ich syntetycznych analogów, o prostszej budowie, charakteryzujących się podobnym działaniem biologicznym oraz niższą toksycznością. Przeprowadzone w ostatnich latach badania nad syntezą, aktywnością biologiczną oraz mechanizmem działania aminowych, alkoksylowych oraz tiofenolowych pochodnych 5,8-chinolinodionu wniosły istotny wkład w rozwój chemii układów chinolinodionowych.

PODZIĘKOWANIE

Praca wykonana w ramach badań statutowych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW-2-011/N/7/N).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Solecka, J. Zajko, A. Rajnisz, M. Postek, *Gaz. Farm.*, 2012, **21**, 36.
- [2] J. Lown, *Mol. Cell. Biochem.*, 1983, **55**, 17.
- [3] K.V. Rao, W.P. Cullen KV, *Antibiot. Annu.*, 1960, **7**, 950.
- [4] A. Bolzan, M. Bianchi, *Mut. Res.*, 2001, **488**, 25.
- [5] D. Boger, M. Yasuda, L. Mitscher, S. Drake, P. Kitos, S. Thompson, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 1918.
- [6] B. Chan, M. Ciutolini, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8489.
- [7] G. Bringmann, Y. Reichert, V. Kane, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 3539.
- [8] E. Kudrina, O. Olkhovatova, L. Muraveva, G. Gauze, *Antibiotiki*, 1966, **11**, 400.
- [9] M. Brazhnikova, I. Ponomarenko, E. Kovsharova, E. Kruglyak, V. Proshlyakova, *Antibiotiki*, 1968, **13**, 99.
- [10] M. Harding, G. Long, C. Brown, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 3056.
- [11] K. Rao, K. Biemann, R. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2532.
- [12] Y.Y. Chiu, W. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **52**, 2525.
- [13] T. Donohoe, C. Jones, A. Kornahrens, L. Barbosa, L. Walport, M. Tatton, M. O'Hagan, A. Rathi, D. Baker, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 12338.
- [14] D. Balizt, J. Bush, W. Bradner, T. Doyle, F. O'Herron, D. Nettleton, *J. Antibiot.*, 1982, **35**, 259.
- [15] W. Cai, M. Hassani, R. Karki, E. Walter, K. Koelsch, H. Seradj, J.P. Lineswala, H. Mirzaei, J.S. York, F. Olang, M. Sedighi, J.S. Lucas, T.J. Eads, A.S. Rose, S. Charkhzarrin, N.G. Hermann, H.D. Beall, M. Behforouz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 1899.
- [16] L. Golodberg, V. Baumshstein, *Antibiotiki*, 1967, **12**, 132.
- [17] A. Herlt, W. Rickards, J. Wu, *J. Antibiot.*, 1985, **38**, 516.
- [18] A. Pearce, E. Chia, M. Berridge, G.R. Clark, J.L. Harper, L. Larsen, E.W. Maas, M.J. Page, N.B. Perry, V.L. Webb, B.R. Copp, *J. Nat. Prod.*, 2007, **70**, 936.
- [19] E.W. Chia, A.N. Pearce, M.V. Berridge, L. Larsen, N.B. Perry, C.E. Sansom, C.A. Godfrey, L.R. Hanton, G.L. Lu, M. Walton, W.A. Denny, V.L. Webb, B.R. Copp, J.L. Harper, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 9432.
- [20] J. Berg, J. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
- [21] T. Fryatt, D. Goroski, Z. Nilson, C. Moody, H. Beall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, **9**, 2195.
- [22] C. Ryu, H. Jeong, L. S. H. You, C. K. J. Shim, H. Y., C. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, 2001, **24**, 390.
- [23] N. Mizuno, D. Gilbeo, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1970, **224**, 319.
- [24] H. Rhee, H. Park, S. Lee, C. Lee, H. Choo, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 1651.
- [25] F. Leteurtre, G. Kohlhausen, Y. Pommier, *Biochem. Biophys. Pres. Commun.*, 1994, **203**, 1259.
- [26] I. Severin, N. Pyatakova, A. Postnikov, M. Preobrazhenskaya, Y. Khropov, *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, **483**, 127.
- [27] M. Suh, M. Kang, H. Yoo, S. Park, C. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 2079.
- [28] K. H.-J. Ryu Ch-K, *Arch. Pharm. Res.*, 1994, **17**, 139.
- [29] K. Rao, *J. Heterocycl.*, 1977, **14**, 653.
- [30] Y. Kim, S. Park, H. Lee, M. Suh, D. Schollmeyer, C. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 1709.
- [31] A. Kende, P. Naegely, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 4775.
- [32] M. Sush, S. Park, C. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 2979.
- [33] I. Shaikh, F. Johnson, A. Grollman, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1329.
- [34] N. Mizuno, *Mechanism of action of antieukaryotic and antiviral compounds*, Heidelberg, Verlag Berlin 1979.
- [35] M. Hassani, W. Cai, D. Holley, J. Lineswala, B. Maharjan, G. Ebrahimian, H. Seradj, M. Stocksedale, F. Mohammadi, C. Marvin, J. Gerdes, H. Beall, M. Behforouz, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 7733.
- [36] Y. Pratt, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3905.

- [37] Y. Pratt, N. Drake, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **71**, 37.
- [38] C. Ryu, H. Kang, Y. Yi, C. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, 2000, **23**, 42.
- [39] A. Defant, G. Guella, I. Mancini, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **18**, 4201.
- [40] Y. Cheng, L.K. An, N. Wu, X.D. Wang, X.Z. Bu, Z.S. Huang, L.Q. Gu, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 4617.
- [41] E. Yoon, H. Choi, K. Shin, K. Yoo, D. Chi, D. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 7475.
- [42] B. Mulchin, C. Newton, J. Baty, C. Grasso, W. Martin, M. Walton, E. Dangerfield, C. Plunkett, M. Berridge, J. Harper, M. Timmer, B. Stocker, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 3238.
- [43] M. Jastrzebska, S. Boryczka, M. Kadela, R. Wrzalik, J. Kusz, M. Nowak, *J. Mol. Struct.*, 2014, **1067**, 160.
- [44] M. Kadela-Tomanek, M. Jastrzebska, E. Bębenek, E. Chrobak, M. Latocha, J. Kusz, D. Tarnawska, S. Boryczka, *Crystals*, 2017, **7**, 15.
- [45] D. Lee, J. Ko, K. Lee, *Monatsh. Chem.*, 2007, **138**, 741.
- [46] M. Kadela, M. Jastrzebska, E. Bębenek, E. Chrobak, M. Latocha, J. Kusz, M. Książek, S. Boryczka, *Molecules*, 2016, **21**, 156.
- [47] M. Kadela-Tomanek, M. Jastrzebska, B. Pawełczak, E. Bębenek, E. Chrobak, M. Latocha, M. Książek, J. Kusz, S. Boryczka, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **126**, 969.
- [48] A. Atia, N. Alrawaiq, A. Abdullah, *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2014, **4**, 118.
- [49] C. Keyari, A. Kearns, N. Duncan, E. Eickholt, G. Abbott, H. Beall, P. Diaz, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 3806.
- [50] C. Ryu, Y. Sun, J. Shim, H. You, K. Choi, H. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, 2002, **25**, 795.

Praca wpłynęła do Redakcji 22 listopada 2017

**KWAS α -LIPONOWY – ANTYUTLENIACZ
ANTYUTLENIACZY – WŁAŚCIWOŚCI I METODY
OZNACZANIA**

**α -LIPOIC ACID – ANTIOXIDANT OF ANTIOXIDANTS
– PROPERTIES AND DETERMINATION METHODS**

Agata Skorupa*, Sławomir Michałkiewicz

*Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Instytut Chemii
ul. Świętokrzyska 15G, 25-408 Kielce
e-mail: agata.skorupa@ujk.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Kwas α -liponowy – właściwości fizykochemiczne
2. Kwas α -liponowy – właściwości biochemiczne
3. Metody oznaczania
 - 3.1. Wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC)
 - 3.2. Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)
 - 3.3. Chromatografia gazowa (GC)
 - 3.4. Spektrofotometria
 - 3.5. Elektroforeza kapilarna (CE)
 - 3.6. Metody elektrochemiczne
 - 3.7. Oznaczanie LA związanego w lipolizynie

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Dr Agata Skorupa w 2006 r. ukończyła studia chemiczne na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Akademii Świętokrzyskiej (obecnie Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach). Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w marcu 2016 r. na tym samym Wydziale. Pracuje na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Analitycznej Instytutu Chemii UJK. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się wokół właściwości elektrochemicznych substancji o znaczeniu biologicznym.



Dr hab. Sławomir Michałkiewicz prof. UJK ukończył w 1989 r. studia chemiczne na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Kielcach (obecnie Uniwersytet Jana Kochanowskiego). Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 1998 r. na Wydziale Chemii UMCS w Lublinie, a doktora habilitowanego (dziedzina nauk chemicznych, dyscyplina chemia) na Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie w 2013 r. Pracuje na stanowisku profesora nadzwyczajnego w Zakładzie Chemii Analitycznej Instytutu Chemii UJK w Kielcach. Tematyka badawcza obejmuje

właściwości elektrochemiczne i voltamperometryczne oznaczanie substancji biochemicznie czynnych.

ABSTRACT

Attention has been paid to healthy lifestyle in recent years. This is possible through increased physical activity and proper nutrition. This involves a significant increase in the interest in natural ingredients in a human daily diet. They come from both vegetable and animal products. This group of substances includes, for example, ascorbic acid (vitamin C), tocopherol (vitamin E), vitamin D, coenzyme Q10 and others. The important role of many compounds provided with food is their antioxidant action, which protects the body against the harmful effects of reactive oxygen species. They also exhibit therapeutic effects in diseases caused by oxidative stress. α -Lipoic acid (LA) also fits well into this group of substances and even gains the title of an “*universal antioxidant*” and an “*antioxidant of antioxidants*”.

LA is produced in the human body in small amounts, and its biosynthesis occurs in the mitochondria. It is a compound with a very broad spectrum of therapeutic and biological activity. The amounts produced in the body are not sufficient and should therefore be supplied to the body from external sources. Food is the second, except *de novo* synthesis, the source of this compound. LA is a great antioxidant that can counteract the effects of aging. It is used mainly in the treatment of diabetic neuropathy and cardiovascular diseases, multiple sclerosis and Alzheimer's disease.

Such a wide action and occurrence causes the development of determination methods. Literature data indicate that free LA is primarily determined by liquid and gas chromatography, capillary electrophoresis, spectrophotometric and electrochemical techniques. In plant and animal cells it is mainly in the form of lipoyllysine. Determination of such a bound LA requires the proper preparation of the sample. This is usually acid, alkaline or enzymatic hydrolysis.

This review summarizes the basic physicochemical and biochemical properties of α -lipoic acid and the methods of its determination.

Keywords: α -lipoic acid, dihydrolipoic acid, lipoyllysine, antioxidant, determination
Słowa kluczowe: kwas α -liponowy, kwas dihydroliponowy, lipolizyna, przeciwutleniacz, oznaczanie

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Asc	– kwas askorbinowy, witamina C
ASE	– przyspieszona ekstrakcja rozpuszczalnikowa (ang. <i>accelerated solvent extraction</i>)
ASS	– zateżanie przez spiętrzanie w mieszaninie acetonitrylu i soli (ang. <i>acetonitril-salt stacking</i>)
BDDE	– elektroda diamentowa domieszkowana borem (ang. <i>boron doped diamond electrode</i>)
CE	– elektroforeza kapilarna (ang. <i>capillary electrophoresis</i>)
CEAD	– wielokanałowy detektor kulometryczny (ang. <i>culometric electrode array detector</i>)
CL	– chemiluminescencja
DHAA	– kwas dehydroaskorbinowy
DHLA	– kwas dihydroliponowy (ang. <i>dihydrolipoic acid</i>)
DPV	– woltamperometria pulsowa różnicowa (ang. <i>differential pulse voltammetry</i>)
ε	– molowy współczynnik absorpcji
E_{pa}	– potencjał pikowy anodowy
ESI-MS	– jonizacja przez elektrorozpylanie sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>electrospray ionisation mass spectrometry</i>)
FPD	– detektor płomieniowo-fotometryczny (ang. <i>flame photometric detector</i>)
FID	– detektor płomieniowo-jonizacyjny (ang. <i>flame ionization detector</i>)
FL	– fluorymetria
FTO	– elektroda z tlenku cyny domieszkowana fluorem (ang. <i>fluorine-doped tin oxide</i>)
GC	– chromatografia gazowa (ang. <i>gas chromatography</i>)
GCE	– elektroda ze szklanego węgla (ang. <i>glassy carbon electrode</i>)
GSH	– glutation, forma zredukowana
GSSG	– glutation, forma utleniona
HPLC	– wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high performance liquid chromatography</i>)
I_p	– natężenie prądu pikowego
LA	– kwas α -liponowy (ang. <i>α-lipoic acid</i>)
LLys	– lipolizyna (ang. <i>lipoyllysine</i>)
LOD	– granica wykrywalności (ang. <i>limit of detection</i>)
LOQ	– granica oznaczalności (ang. <i>limit of quantification</i>)
$\log K_{ow}$	– współczynnik podziału <i>n</i> -oktanol/woda w postaci logarytmicznej

NADH	– dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
PG/CoPc	– elektroda z pirolitycznego grafitu modyfikowana ftalocyjanianem kobaltu (ang. <i>pyrolytic graphite electrode modified with cobalt phthalocyanine</i>)
ROS	– reaktywne formy tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i>)
RP-HPLC	– wysokosprawna chromatografia cieczowa w odwróconym układzie faz (ang. <i>reverse phase high performance liquid chromatography</i>)
RP-TLC	– chromatografia cienkowarstwowa w odwróconym układzie faz (ang. <i>reverse phase thin layer chromatography</i>)
SWV	– woltamperometria fali prostokątnej (ang. <i>square wave voltammetry</i>)
TFA	– kwas trifluorooctowy
TOH	– tokoferol, witamina E

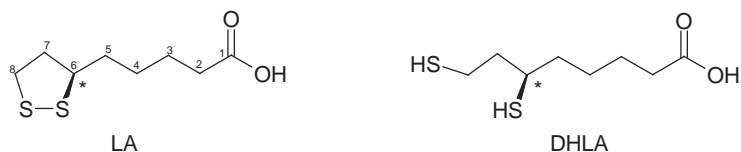
WPROWADZENIE

W ostatnich latach zaczęto przywiązywać dużą wagę do zdrowego trybu życia. Jest to możliwe poprzez zwiększenie aktywności fizycznej oraz prawidłowe odżywianie. Wiąże się z tym znaczący wzrost zainteresowania udziałem naturalnych składników w codziennej diecie. Pochodzą one zarówno z produktów roślinnych, jak i zwierzęcych. Do tej grupy substancji należą na przykład: kwas askorbinowy (witamina C), tokoferol (witamina E), witamina D, koenzym Q10 oraz inne. Istotną rolą wielu związków dostarczanych z pokarmem jest ich działanie antyutleniające, chroniące organizm przed szkodliwym wpływem reaktywnych form tlenu. Dzięki temu wykazują one również terapeutyczne działanie w chorobach wywołanych stresem oksydacyjnym. Kwas α -liponowy (LA) także doskonale wpisuje się w tę grupę substancji, a nawet zyskuje miano „uniwersalnego przeciwutleniacza” [1–3] i „antyutleniacza antyutleniaczy” [4].

1. KWAS α -LIPONOWY – WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE

Kwas α -liponowy (LA, kwas tiooktanowy, 6,8-ditiooktanowy, 1,2-ditiolo-3-pentanowy, 1,2-ditiolo-3-walerianowy, Rys. 1) ma postać żółtego ciała stałego. Został odkryty przez Snella w 1937 roku, a po raz pierwszy był wyizolowany w formie krystalicznej z wątroby bydłowej przez Reed'a i współpracowników w 1951 r. Początkowo uznawano go za witaminę, ale aktualne badania wykazały, że może być syntezowany przez komórki roślinne i zwierzęce. W komórkach ludzkich LA w małych ilościach może być syntezowany *de novo* z kwasu oktanowego i cysteiny [5, 6]. Dokładną biosyntezę kwasu α -liponowego, która zachodzi w mitochondriach opisują Malińska i Winiarska [7] oraz Navari-Izzo i współpracownicy [3].

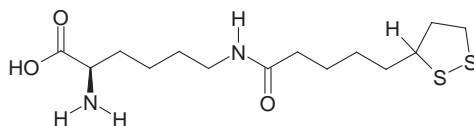
Pierścień ditiolowy występujący w cząsteczce LA może ulegać redukcji, która prowadzi do utworzenia kwasu dihydroliponowego (DHLA). Obydwie formy: kwas α -liponowy i dihydroliponowy wykazują właściwości przeciwutleniające [7, 8].



Rysunek 1. Struktura kwasu α -liponowego (LA) i dihydroliponowego (DHLA)

Figure 1. Structure of α -lipoic acid (LA) and dihydrolipoic acid (DHLA)

Naturalnie kwas α -liponowy najczęściej występuje w połączeniu za pomocą wiązania kowalencyjnego z grupą ϵ -aminową łańcucha lizyny tworząc lipolizynę (LLys, Rys. 2). Fizjologiczne stężenie LA w surowicy krwi waha się w granicach $1\text{--}25\text{ ng mL}^{-1}$ [5]. Takie ilości nie są wystarczające dla prawidłowego funkcjonowania organizmów, dlatego też powinien on być dostarczany z zewnętrznych źródeł.



Rysunek 2. Struktura lipolizyny (LLys)

Figure 2. Structure of lipoyllysine (LLys)

LA jest stabilny jako ciało stałe, łatwo ulega polimeryzacji po podgrzaniu powyżej temperatury topnienia (47,5°C, Tab. 1) lub pod wpływem światła po rozpuszczeniu w obojętnych rozpuszczalnikach [5]. Jest rozpuszczalny zarówno w środowisku wodnym, jak i tłuszczowym, dlatego może jednocześnie chronić błony lipidowe komórek skóry, jak i przestrzenie międzykomórkowe, do których przenikają składniki rozpuszczalne w wodzie. Zdolność do rozpuszczania LA w obydwu środowiskach tkwi w chemicznej strukturze cząsteczki. Zarówno LA, jak i DHLA zawierają niepolarny łańcuch alifatyczny, którego obecność sprzyja rozpuszczaniu w rozpuszczalnikach organicznych. Niewielka długość tego łańcucha oraz obecność polarnej grupy karboksylowej powoduje natomiast, że obydwie te związki wykazują ograniczoną rozpuszczalność w wodzie. Jest ona jednak mniejsza niż w rozpuszczalnikach niepolarnych [3, 7] (Tab. 1). Stosunkowo mała masa molowa LA (206,33 g mol⁻¹), większa niż kwasu askorbinowego (176,12 g mol⁻¹), ale znacznie mniejsza niż tokoferolu (430,69 g mol⁻¹) sprawia, że LA wykazuje większą rozpuszczalność w wodzie niż TOH. LA i DHLA mają jednocześnie więcej atomów węgla niż kwas askorbinowy, co sprawia, że są lepiej od niego rozpuszczalne w lipofilowych błonach komórkowych [3].

Tabela 1. Podstawowe właściwości fizykochemiczne kwasu α -liponowegoTable 1. The main physico-chemical properties of α -lipoic acid

Postać	Żółte ciało stałe
Temperatura topnienia, °C	47,5 [9]
Temperatura wrzenia, °C	162,5 [9, 10]
Rozpuszczalność w wodzie, g L ⁻¹	0,127 [9]
Rozpuszczalność w etanolu, g L ⁻¹	50 [11]
log Kow	3,40 [9]
pKa	4,52 [10, 12], 4,70 [2, 9, 13]
Molowy współczynnik absorpcji ϵ , ($\lambda = 332$ nm), L mol ⁻¹ cm ⁻¹	150 [14–16]

LA wykazuje właściwości słabego kwasu. Jego moc jest porównywalna z mocą kwasu octowego (pK_a = 4,75 [17]).

Cząsteczka kwasu α -liponowego posiada w swojej strukturze asymetryczny atom węgla w pozycji 6 łańcucha węglowego (Rys. 1). Może więc też występować w postaci dwóch stereoizomerów: *R*-LA i *S*-LA [5, 8]. Tylko izomer *R*-LA jest syntezowany endogenicznie i może być kowalencyjnie przyłączony przez wiązanie ami-

dowe do lizyny oraz może działać jako kofaktor wspomagający enzymy katalizujące reakcje chemiczne w organizmie [8].

2. KWAS α -LIPONOWY – WŁAŚCIWOŚCI BIOCHEMICZNE

Kwas α -liponowy jest bardzo rozpowszechniony w organizmach żywych. Występuje w komórkach prokariotycznych i eukariotycznych. Jest istotnym elementem łańcucha oddechowego, ważnym i zasadniczym substratem w metabolizmie energetycznym i w tworzeniu aminokwasów, a także koenzymem w wieloenzymatycznych kompleksach katalizujących oksydacyjną dekarboksylację α -ketokwasów [7]. Literatura podaje wiele zastosowań leczniczych LA. Podstawową właściwością kwasu α -liponowego jest działanie przeciwutleniające. Według Packera i współpracowników [18] przeciwutleniacz stosowany w terapii powinien spełniać szereg kryteriów: reagować z wolnymi rodnikami, mieć możliwość chelatowania jonów metali, współdziałać z innymi antyutleniaczami, uczestniczyć w ekspresji genów, a także powinien być łatwo absorbowany z diety oraz koncentrować się w tkankach, komórkach i płynach ustrojowych. Takie właśnie cechy wykazuje LA.

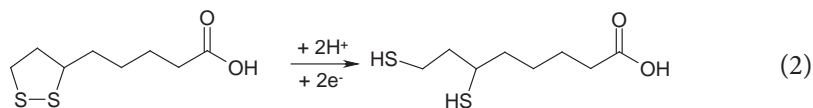
Zarówno kwas α -liponowy, jak i dihydroliponowy, działają jako zmiatacze wolnych rodników. Reaktywne formy tlenu (ROS), które występują w organizmie w stanie homeostazy odgrywają rolę obronną przed patogenami. Będąc w nadmiarze reagują one jednak z podstawowymi strukturami organizmu: białkami, lipidami i DNA. Reakcje te mogą powodować ich uszkodzenia i wywoływać groźne skutki prowadzące do powstawania wielu chorób [19] oraz przyspieszać proces starzenia się organizmu [20]. LA reaguje z tlenem singletowym ($^1\text{O}_2$), natomiast DHLA z rodnikiem ponadtlenkowym (O_2^-) oraz peroksylovym (LOO^\bullet). Obydwa związki skutecznie unieszkodliwiają rodniki hydroksylowe (OH^\bullet) oraz kwas chlorowy(I) (HOCl) [18, 21].

Wchodząc w reakcję z rodnikowymi i nierodnikowymi ROS, kwas α -liponowy przekształca się w kationorodnik $\text{LA}^{+\bullet}$ według równania:



Kationorodnik ten jest znacznie mniej reaktywny niż ROS i nie stwarza już tak dużego zagrożenia dla komórek, oraz jest łatwo przekształcany ponownie w LA przy udziale innych antyutleniaczy wewnątrzkomórkowych (Asc , TOH) (Rys. 3).

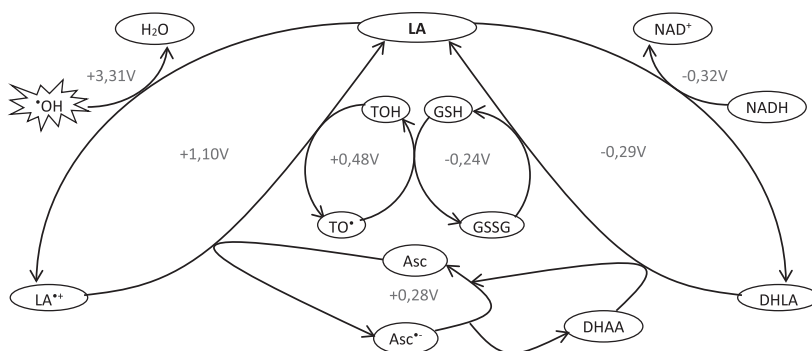
Dzięki niewielkim rozmiarom cząsteczek, kwas α -liponowy potrafi szybko penetrować w głąb komórek ludzkich gdzie przez redukcję grupy ditiolowej jest przekształcany w kwas dihydroliponowy (DHLA):



Niski ujemny potencjał redoks ($E^{0b} = -0,29V$ [22] lub $-0,32V$ [3, 23, 24]) powoduje, że DHLA jest silnym reduktorem. Dzięki temu potrafi skutecznie regenerować i przedłużać efektywność witaminy C i E. Wzmacnia działanie innych ważnych przeciwutleniaczy, takich jak koenzymu Q10, glutationu i kwasu dehydroaskorbinoowego (DHAA) poprzez redukcję ich postaci rodnikowych i form utlenionych:



Procesy te zachodzą zarówno w membranach, jak i fazie wodnej [3, 25, 26] (Rys. 3). Synergistyczne oddziaływanie z innymi przeciwutleniaczami powoduje, że LA zyskuje miano „antyutleniacza antyutleniaczy” [4]. Wpływa on ponadto na obniżenie poziomu NADH, który pełni istotną rolę w procesach oddychania komórkowego [26] (Rys. 3).



Rysunek 3. Interakcje kwasu α -liponowego i dihydroliponowego z innymi przeciwutleniaczami [7]
 Figure 3. Interactions of lipoic and dihydrolipoic acid with other antioxidants [7]

Zapobieganie stresowi oksydacyjnemu przez kwas α -liponowy i dihydroliponowy wiąże się również z ich zdolnością do chelatowania jonów metali. Jony żelaza, miedzi czy kobaltu jako katalizatory biorą udział w reakcjach enzymatycznych będąc przenośnikami elektronów. W postaci niezwiązanej z białkami mogą jednak przyczyniać się do generowania wolnych rodników. Zarówno LA jak i DHLA tworzą w roztworach trwałe związki kompleksowe z jonami metali przejściowych, np. Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} eliminując je w ten sposób ze środowiska. DHLA kompleksuje dodatkowo jony Fe^{3+} , a także Co^{2+} , Ni^{2+} i Hg^{2+} . Kompleksowanie jonów metali przez obydwie postaci kwasu α -liponowego zachodzi z udziałem grupy karboksylowej. DHLA wiąże jony metali silniej niż LA, chociaż reakcje te mogą być powodem jego

właściwości prooksydacyjnych, czyli zdolności do uszkodzania innych związków chemicznych i ich zamiany w wolne rodniki. Zaobserwowano, np. że w obecności jonów Fe^{3+} i Cu^{2+} może wzrastać stężenie rodnika hydroksylowego. Właściwości przeciwtleniające przeważają jednak nad niepożądanym działaniem prooksydacyjnym [7, 25]. Właściwości chelatujące kwasu α -liponowego chronią ponadto przed konsekwencjami zatruc rtęcią, arsenem, ołowiem i innymi metalami ciężkimi [27–30].

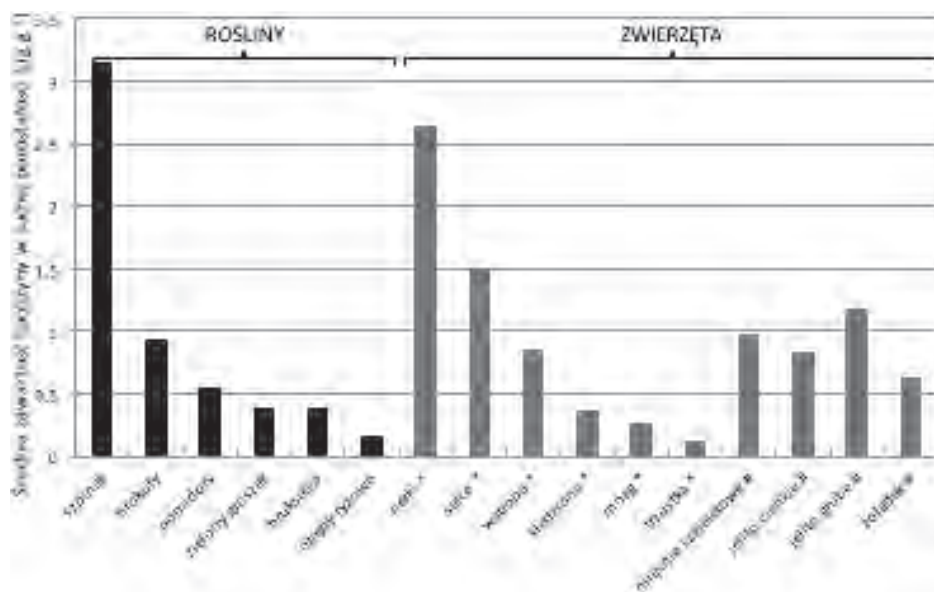
Ze względu na właściwości hepatoprotekcyjne i lipotropowe, LA jest często stosowany także w zatruciach grzybami oraz w leczeniu chorób wątroby powodowanych nadużywaniem alkoholu [6].

Kwas α -liponowy wpływa regulująco na metabolizm węglowodanów i lipidów co umożliwia stosowanie go przy ograniczeniu przyrostu masy ciała i otyłości, redukcji poziomu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), całkowitego cholesterolu i triglicerydów [31]. Szczególne zastosowanie lecznicze ma w przypadku neuropatii cukrzycowej [6, 7]. Wynika to z hamowania akumulacji kwasów tłuszczowych, zwiększając wrażliwość na insulinę u pacjentów chorych na cukrzycę typu drugiego. Wzrasta tym samym wychwyt glukozy przez wątrobę i mięśnie, a tym samym zmniejsza się jej stężenie we krwi. LA korzystnie wpływa na metabolizm komórek trzustki oraz ułatwia wytwarzanie insuliny, co jest związane ze współdziałaniem tego związku z kompleksem dehydrogenazy pirogronianowej [5, 7, 32].

Właściwości terapeutyczne LA przejawiają się również w zapobieganiu między innymi skutkom starzenia, w leczeniu chorób związanych ze stresem oksydacyjnym. Należą do nich choroby sercowo-naczyniowe [33], stwardnienie rozsiane [8, 34, 35] oraz choroba Alzheimera [36]. Ważną i cenną cechą kwasu α -liponowego jest możliwość jego migracji przez barierę krew-mózg, co jest pomocne w przypadku chorób neurologicznych. Może on docierać do wszystkich komórek nerwowych gdzie zwiększa poziom glutationu, który pełni rolę swoistego neuroprzekaźnika i niweluje skutki stresu oksydacyjnego powstającego np. w trakcie udarów czy innych chorób mózgowo-naczyniowych. LA może także łagodzić skutki terapii przeciwnowotworowej. W badaniach nad zwierzętami stwierdzono, że w trakcie podawania chemioterapeutyków zmniejszała się aktywność enzymów antyoksydacyjnych, obniżał poziom przeciwtleniaczy wewnątrzkomórkowych (GSH, TOH i Asc) oraz nasilała się peroksydacja lipidów. Suplementacja LA w dużym stopniu zapobiegała tym skutkom [5, 7]. Jest on także pożądanym składnikiem ergogenicznym, czyli doprowadzającym do wzrostu sprawności, szybszej regeneracji oraz lepszej wydajności całego organizmu.

Prowadzone są też badania dotyczące wpływu LA na przebieg AIDS, choroby wywoływanej przez wirus HIV, który uszkodza i niszczy limfocyty T_H . Kwas α -liponowy przerywa replikację tego wirusa przez całkowite blokowanie aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B, który jest odpowiedzialny za ekspresję genów wirusa [6, 37].

Zalety terapeutyczne kwasu α -liponowego sprawiają, że wzrasta zainteresowanie jego źródłami zewnętrznymi. W układach biologicznych występuje w postaci związanej jako lipolizyna (Rys. 2). Nie wiadomo jednak, czy kompleks ten sam może działać jako przeciwutleniacz, czy służy jako źródło wolnego LA. Dlatego też ostatnie badania skupiają się na określeniu ilości endogennego kwasu α -liponowego w postaci Llys w tkankach roślinnych i zwierzęcych, które są typowymi składnikami diety człowieka [23, 38].

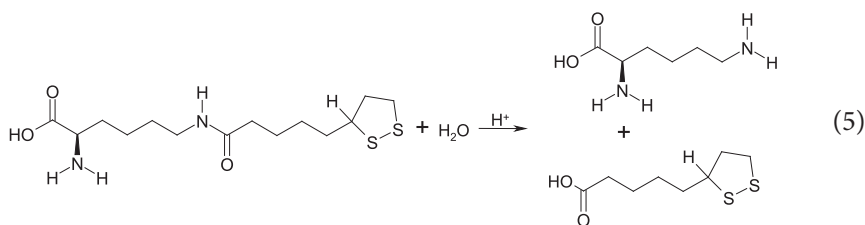


Rysunek 4. Średnia zawartość lipolizyny w suchej pozostałości wybranych roślin i tkanek zwierzęcych [38].

* – sproszkowana tkanka bydlęca, # – liofilizowana tkanka szczurza

Figure 4. The mean lipolysine content of various plant and animal tissues [38]. * – powdered bovine tissue, # – lyophilized rat tissue

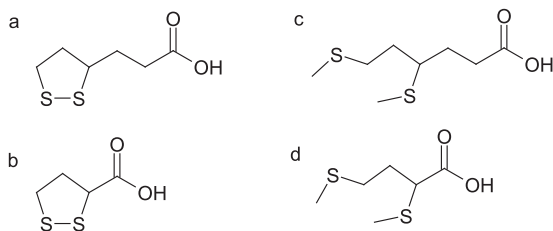
Bardzo bogatym źródłem lipolizyny w diecie człowieka są: szpinak, brokuły, pomidory, zielony groszek, brukselka, otręby ryżowe (Rys. 4), a także czerwone mięso i podroby zwierzęce (nerki, serce, wątroba i in.). Stwierdzono jednocześnie, że spożywanie kwasu α -liponowego jedynie wraz z naturalnymi składnikami jest wystarczające do procesów metabolicznych, ale niedostateczne do celów leczniczych. Spowodowane jest to faktem, że LA jest przyswajany w formie Llys, która następnie ulega hydrolizie we krwi z uwolnieniem kwasu α -liponowego według równania:



Braki LA mogą być z powodzeniem uzupełniane w postaci syntetycznych suplementów. Przyjmowanie ich z posiłkami zmniejsza jednak biodostępność kwasu. Można temu zapobiec spożywając go na 30 minut przed lub 2 godziny po posiłku [5, 7].

Wiele komercyjnie dostępnych suplementów diety zawiera mieszaninę racemiczną enancjomerów *R* i *S*. Badania dowiodły, że łatwiej przyswajalny jest enancjomer *R*-LA (40–50% większe stężenie w osoczu niż *S*-LA). Może to sugerować, że *R*-LA jest bardziej odpowiedni do doustnej suplementacji, obecność formy *S*-LA może jednakże zapobiegać polimeryzacji związku, a tym samym zwiększać jego biodostępność [39, 40].

Kwas α -liponowy przejściowo gromadzi się głównie w wątrobie, sercu i mięśniach szkieletowych, ale także znajduje się w innych tkankach, takich jak jelita czy żołądek. Bardzo szybko jest usuwany z krwioobiegu, co jest wynikiem metabolizowania go w wątrobie. Główne ścieżki metaboliczne to β -oksydacja i *S*-metylacja. W wyniku β -oksydacji, która zachodzi w obszarze łańcucha węglowego bez naruszenia pierścienia ditiolowego, powstają kwasy: bisnorliponowy i tetranorliponowy (Rys. 5a, 5b). Natomiast produktami *S*-metylacji (redukcja pierścienia ditiolowego i podstawienie grup metylowych) zidentyfikowanymi we krwi człowieka są kwas 4,6-bismetylotioheksanowy i kwas 2,4-bismetylotiobutanowy (Rys. 5c, 5d) [7, 39, 41]. Większość metabolitów jest usuwana z moczem. Mogą one także uczestniczyć w reakcjach kompleksowania jonów metali. Kwasy bisnorliponowy i tetranorliponowy tworzą kompleksy między innymi z Cd^{2+} i Cu^{2+} , które są bardziej stabilne niż z kwasem α -liponowym. Może to być skutkiem mniejszej odległości między grupą karboksylową i pierścieniem ditiolowym [7].



Rysunek 5. Główne metabolity kwasu α -liponowego, kwasy: a – bisnorliponowy, b – tetranorliponowy, c – 4,6bismetylotioheksanowy, d – 2,4-bismetylotiobutanowy

Figure 5. The main metabolites of α -lipoic acid, acids: a – bisnorlipoic, b – tetranorlipoic, c – 4,6-bismethylthiohexanoic, d – 2,4-bismethylthiobutanoic

Oprócz działania wewnątrz organizmu, LA znalazł także zastosowanie jako konserwant w przemyśle spożywczym i kosmetycznym [13]. Ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające, a także możliwość wnikania w głąb skóry, jest on składnikiem kremów do jej pielęgnacji i ochrony przed skutkami starzenia oraz działania promieniowania UV [42].

Prace badawcze na myszach i szczurach wykazały, że stosowanie kwasu α -liponowego nie niesie ze sobą efektów ubocznych. Przybliżona dawka powodująca zgon 50% zwierząt doświadczalnych (LD_{50}) wynosi bez względu na sposób podawania 400–500 mg na kg masy ciała zwierzęcia. Długotrwała suplementacja doustna powoduje jedynie wzrost redukcji masy ciała. Nic także nie wskazuje na kancerogeniczne i teratogenne działanie kwasu α -liponowego. Nie zaleca się jednak przyjmowania go przez kobiety w ciąży. Efektami ubocznymi stosowania kwasu α -liponowego mogą być skórne reakcje alergiczne, a w przypadku diabetyków, możliwość wystąpienia hipoglikemii (konsekwencja zwiększenia zużycia glukozy przy wysokich dawkach LA) [18].

3. METODY OZNACZANIA

W układach biologicznych kwas α -liponowy występuje w trzech formach: wolnego kwasu, białek wiążących kwas słabymi wiązaniami wodorowymi oraz mocnymi wiązaniami kowalencyjnymi (lipolizyna).

Ze względu na powszechne występowanie i wszechstronne zastosowanie terapeutyczne, oznaczanie LA w próbkach biologicznych jest bardzo istotne do kontroli jego zawartości oraz poznania przemian metabolicznych. Można go oznaczać w postaci wolnej lub w formie związanej w lipolizynę [3, 43–46]. Do oznaczania ilościowego kwasu α -liponowego w próbkach biologicznych oraz suplementach diety stosuje się wiele technik analitycznych: wysokosprawną chromatografię cieczą (HPLC) z różnymi sposobami detekcji: chemiluminescencyjną [47], spektrofotometryczną UV-Vis [48, 49], fluorescencyjną [50], elektrochemiczną [51], chromatografię gazową (GC) [52, 53], a także spektrofotometrię [54–58], elektroforezę kapilarną (CE) [59, 60], kulometrię [61, 62] oraz woltamperometrię z zastosowaniem różnych materiałów elektrody pracującej [13, 63–66]. W Tabeli 2 przedstawiono przegląd metod analitycznych stosowanych do oznaczania kwasu α -liponowego przede wszystkim w suplementach diety, farmaceutykach, osoczu oraz produktach spożywczych.

Jak można zauważyć, przeważają metody chromatograficzne, ale często stosowane są także spektrofotometryczne i elektrochemiczne. Przewaga chromatografii wiąże się z jej zaletami, takimi jak: duża selektywność, wysoka czułość oraz niskie granice wykrywalności. Wadami tych technik są jednak: wysokie koszty aparatury, złożony i długotrwały proces przygotowania próbki. Na korzyść metod elektrochemicznych przemawia natomiast tania aparatura, krótki i prosty sposób przygotowa-

nia próbki, szczególnie w przypadku matryc niebiologicznych oraz porównywalne do metod chromatograficznych parametry analityczne.

Tabela 2. Przegląd najczęściej stosowanych metod oznaczania kwasu α -liponowego oraz ich podstawowe parametry analityczne

Table 2. Overview of methods generally used for the determination of α -lipoic acid and their basic analytical parameters

Metoda ¹⁾	Rodzaj próbki	Zakres liniowości $\mu\text{g mL}^{-1}$	LOD $\mu\text{g mL}^{-1}$	LOQ $\mu\text{g mL}^{-1}$	Odzysk %	Lit.
HPLC-BDDE	Suplementy diety	0,01–60	3,00 ng mL ⁻¹	10,00 ng mL ⁻¹	94,4–103,6	[51]
HPLC-ESI-MS	Suplementy diety	0,005–1	0,003	bd ²⁾	96	[14]
HPLC-CEAD		0,01–1	0,005	bd	96	
HPLC-UV-Vis	Suplementy diety Farmaceutyki	10–500	4,4	16,8	66–67	[15]
HPLC-UV-Vis	Próbki biologiczne Suplementy diety	1,03–20,6	0,008	0,027	98–102,6	[48]
HPLC-UV-Vis	Farmaceutyki	50–175	0,5	1	98–102	[49]
HPLC-FL	Suplementy diety Osocze	bd	0,0062	<0,021	95,7	[50]
HPLC-CL	Suplementy diety Produkty spożywcze	2,5–30	1,77	1,91	bd	[47]
RP-TLC	Suplementy diety	500–1500	60	195	98,5–105,2	[67]
UV-Vis	Farmaceutyki	10–50	0,46	1,38	101,41	[54]
UV-Vis	Farmaceutyki	150–500	1,64–44,16	5,49–147,21	99,5–100,8	[55]
UV-Vis	Farmaceutyki	1–10	0,089	bd	99,7–101,4	[56]
UV-Vis	Farmaceutyki Osocze	0,01–0,1	0,018	bd	99,7–101,6	[57]
UV-Vis	Farmaceutyki Wodne płyny infuzyjne	1,54–20,6	bd	bd	bd	[58]
CE	Suplementy diety	10–900	0,8	2,5	97,8–98,3	[59]
CE	Próbki biologiczne	0,1–16,5	0,1	bd	95,8–112	[60]
DPV (GCE)	Suplementy diety	0,5–15	0,37	1,3	98,2	[63]
DPV (Pt)	Osocze	2–165	2,71	10,84	bd	[13]
DPV(BDDE)	Próbki biologiczne	0,062–21,63	0,018	bd	95–97	[64]

Metoda ¹⁾	Rodzaj próbki	Zakres liniowości $\mu\text{g mL}^{-1}$	LOD $\mu\text{g mL}^{-1}$	LOQ $\mu\text{g mL}^{-1}$	Odzysk %	Lit.
SWV (FTO)	Suplementy diety	1,03–41,2	0,76	2,53	99,3–104,1	[65]
DPV (PG/CoPc)	Suplementy diety	0,1–3,9	0,7 ng mL ⁻¹	2,5 ng mL ⁻¹	99,0–103,0	[66]
Miareczkowanie kulometryczne	Roztwory wzorcowe	2,4–35,6	1,18	bd	bd	[61]

1) objaśnienia w spisie skrótów

2) bd – brak danych

3.1. WYSOKOSPRAWNA CHROMATOGRAFIA CIECZOWA (HPLC)

HPLC z różnymi sposobami detekcji: elektrochemiczną, spektrofotometryczną, chemiluminescencyjną, fluorymetryczną jest najczęściej stosowaną techniką do oznaczania LA.

Do analizy zawartości LA w suplementach diety Siangproh i współpracownicy [51] zastosowali chromatografię cieczową w odwróconym układzie faz z detekcją elektrochemiczną na elektrodzie diamentowej domieszkowanej borem (HPLC-BDDE). Fazą ruchomą była równoobjętościowa mieszanina acetonitryl-bufor fosforanowy (pH 2,5). Optymalny potencjał do amperometrycznej detekcji LA to 1,05 V vs Ag/AgCl. Prędkość przepływu eluentu wynosiła 1,0 mL min⁻¹. Metodą odniesienia była HPLC z detekcją spektrofotometryczną w zakresie UV [15]. Badania ilościowe na próbkach suplementów wykazały dużą zgodność z danymi deklarowanymi przez producentów, a otrzymane wyniki nie różniły się znacząco od tych uzyskanych metodą odniesienia.

Durrani i współpracownicy [14] zastosowali także HPLC lecz do detekcji użyli wielokanałowego detektora kulometrycznego (CEAD) lub jonizacji przez elektrorozpylanie sprzężone ze spektrometrią mas (ESI-MS). Oznaczano LA w suplementach diety. W przypadku detekcji CEAD zastosowano elucję izokratyczną; fazą ruchomą była mieszanina: acetonitryl-metanol-bufor fosforanowy pH 3 (350:65:585, v/v). Detekcja ESI-MS wymagała użycia mieszaniny 0,1% lodowatego kwasu octowego z acetonitrylem (55:45, v/v) jako eluentu. Korzystano z wzorca wewnętrznego, którym był bisfenol A. Wykazuje on podobne do LA właściwości elektrochemiczne i chromatograficzne. Wyniki uzyskane przy zastosowaniu detekcji CEAD i ESI-MS były porównanie co świadczy o bardzo dobrej korelacji obydwu metod. Natomiast detekcja ESI-MS pozwoliła uzyskać niższą granicę wykrywalności (Tab. 2).

Do oznaczania LA w suplementach diety i farmaceutykach Aboul-Enein i Hoenen [15] zastosowali chromatografię w odwróconym układzie faz (RP-HPLC) z detekcją spektrofotometryczną przy długości fali 332 nm. Analizy wykonywano w kolumnie Supelcosil LC-18, a eluentem była mieszanina acetonitryl-0,05M monofosforan potasu o pH = 2,5 w stosunku objętościowym 45:55. Uzyskane wyjątkowo duże wartości LOD i LOQ (Tab. 2) są wynikiem niewielkiego molowego współ-

czynnika absorpcji LA przy wybranej długości fali (Tab. 1). Metoda była selektywna względem LA, nie obserwowano sygnałów pochodzących od innych składników leku.

Taki sam typ detekcji, ale przy innej długości fali zastosował Santos Perreira z zespołem [48] do analizy zawartości LA w suplementach diety oraz próbkach biologicznych. Stosowano detekcję przy długości fali 220 nm. Metoda ta jest rekomendowana przez Farmakopeę Amerykańską. Eluentem była mieszanina metanol-diwodorofosforan potasu o stężeniu 5 mM-acetonitryl (52:40:8, %). Otrzymano znacznie niższe wartości LOD i LOQ niż w przypadku metody wyżej opisanej [15] (Tab. 2). Uzyskane wyniki są zgodne z deklaracją producentów.

Tę samą metodę zastosował Rajkumar ze współpracownikami [49] do badania zawartości LA w obecności innych substancji czynnych w lekach. Jako wypełnienie kolumny autorzy zastosowali fazę C18, a eluentem była równobjętościowa mieszanina acetonitrylu i roztworu zawierającego 20 mM octanu amonu i 30% kwasu octowego (pH 4,6). Detekcję prowadzono przy długości fali 210 nm. Substancją towarzyszącą był allopurinol, który jest składnikiem leków stosowanych w chorobach związanych z podwyższonym poziomem kwasu moczowego, takich jak dna moczanowa. Uzyskane wartości LOD i LOQ były zdecydowanie niższe dla allopurinolu (odpowiednio 3 ng mL^{-1} i 10 ng mL^{-1}) w porównaniu do LA (Tab. 2). Jego obecność nie przeszkadza w oznaczaniu LA. Według autorów zastosowana metoda jest więc selektywna, dokładna, precyzyjna, i może być zastosowana do rutynowych analiz obydwu związków.

Innym sposobem detekcji stosowanym w HPLC jest fluorymetria (FL). Cząsteczka LA nie posiada żadnych grup fluoroforowych, dlatego wymagane jest zastosowanie chemicznej modyfikacji poprzez wprowadzenie reagentów fluorogenicznych. Satoh i inni [50] oznaczali jednocześnie LA i DHLA w suplementach i próbkach biologicznych. Powstałe pochodne wykazują fluorescencję przy długościach fal 510 nm (emisja), 380 nm (wzbudzenie). Rozdzielania dokonywano w odwróconym układzie faz z zastosowaniem elucji gradientowej za pomocą mieszaniny woda-acetonitryl z dodatkiem 0,1% kwasu trifluorooctowego (TFA). Skład eluentu zmieniano od 95:5 do 5:95 przez 40 minut utrzymując stały dodatek TFA. Taki sposób wykrywania związków po derywatywacji jest bardziej czuły i selektywny niż w przypadku detekcji spektrofotometrycznej. Otrzymane wartości LOD i LOQ były niższe niż te uzyskane w HPLC-UV-Vis (Tab. 2). Ponieważ DHLA nie jest składnikiem suplementów, oznaczanie obydwu związków obok siebie może mieć zastosowanie w przypadku próbek biologicznych. Metoda HPLC z detekcją fluorymetryczną pozwala na oznaczenie LA w próbkach biologicznych, ale etap derywatywacji jest czasochłonny i stwarza ryzyko popełnienia błędów analitycznych.

Kwas α -liponowy można także oznaczać metodą HPLC z zastosowaniem detekcji chemiluminescencyjnej (CL). Badania prowadzone przez Wołyniec i współpracowników [47] opierały się na pomiarze chemiluminescencji będącej wynikiem reakcji LA z manganianem(VII) potasu w roztworze heksametafosforanu sodu

o pH 3. Słaba chemiluminescencja może być dodatkowo wzmocniona w obecności formaldehydu. Pomiary chromatograficzne prowadzone były w kolumnie Cosmosil 5C18-MS-II z elucją izokratyczną za pomocą mieszaniny acetonitrylu i diwodorofosforanu potasu o stężeniu 0,05M, pH 3 (30:70, v/v). Chemiluminescencja jako technika detekcji w HPLC wydaje się być bardzo atrakcyjna z powodu jej wysokiej czułości i selektywności oraz możliwości oznaczania wolnego LA w matrycach biologicznych. Proponowana metoda jest szybka, precyzyjna, dokładna i ekonomiczna. Jest ona prostsza niż detekcja fluorymetryczna.

3.2. CHROMATOGRAFIA CIENKOWARSTWOWA (TLC)

Ravanić z zespołem [67] analizowali zawartość kwasu α -liponowego w preparatach farmaceutycznych i suplementach diety za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz (RP-TLC). Sorbentem był żel krzemionkowy 60RP-18F_{254s}, natomiast eluent stanowiła mieszanina 2-propanol-metanol-aceton-woda-kwas octowy w stosunku objętościowym 6:4:2:8:0,2. Po rozwinięciu chromatogram spryskiwano roztworem chlorku palladu(II), a pojawiające się żółte plamki były wizualizowane światłem przy długości fali 375 nm. Droga rozwijania dla LA i DHLA wynosiła odpowiednio 43,0 oraz 34,2 mm. Inne, bardziej polarne składniki, jak na przykład aminokwasy czy karnityna miały znacznie większe współczynniki retencji. Pomiary densytometryczne wykazały, że istnieje ilościowa zależność między polem powierzchni plamki a stężeniem naniesionej substancji. Umożliwiło to sporządzenie krzywej kalibracyjnej i wyznaczenie granic wykrywalności i oznaczalności, które są zdecydowanie większe niż w przypadku chromatografii kolumnowej (Tab. 2). Opracowaną metodę zastosowano do analizy zawartości LA w preparatach farmaceutycznych i suplementach diety. Wykazywała ona duży odzysk, a wyniki były porównywalne do metody odniesienia, którą była wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC) rekomendowana przez Farmakopeę Europejską.

3.3. CHROMATOGRAFIA GAZOWA (GC)

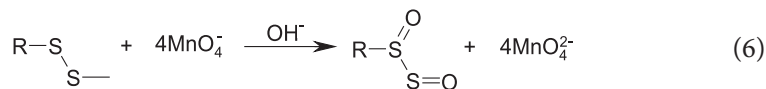
Chromatografia gazowa (GC), szczególnie sprzężona ze spektrometrią mas (GC-MS) jest uważana za bardzo czułą i specyficzną metodę do oznaczania endogennego kwasu α -liponowego [52, 53]. Wymaga ona jednak skomplikowanego procesu przygotowania próbki, co może wpłynąć na zmniejszenie odzysku. LA związany z białkiem musi być uwolniony przez kwasową lub zasadową hydrolizę w wysokich temperaturach, co prowadzi do jego rozkładu i ostatecznie do strat wolnego kwasu α -liponowego. Metody alternatywne, takie jak enzymatyczne testy immunologiczne nie prowadzą do wzrostu dokładności i czułości pomiarów [38]. Różne metody oznaczania kwasu α -liponowego i związków pokrewnych, np.: kwasu dihydroliponowego, lipoamidu, liponianu metylu, lipolizyny i innych za pomocą chromatografii gazowej (GC) szeroko opisał Kataoka [52].

3.4. SPEKTROFOTOMETRIA

Metody spektrofotometryczne są stosowane nie tylko do detekcji w innych technikach analitycznych, ale mogą stanowić odrębny sposób oznaczania kwasu α -liponowego. Głównym problemem w oznaczeniach spektrofotometrycznych LA jest brak sprzężonego wiązania podwójnego w jego strukturze. Jedynie pierścień ditiolowy wykazuje niewielką absorpcję przy długości fali 330 nm [16]. Niska wartość molowego współczynnika absorpcji (Tab. 1) powoduje, że spektrofotometryczne oznaczanie wolnego LA charakteryzuje się niewielką czułością. Taką metodę zastosowali Patel i współpracownicy [54] do oznaczania LA w obecności allopurinolu w preparatach farmaceutycznych. Jako środowiska użyli roztworów metanowych. W przypadku oznaczania kwasu α -liponowego podstawą do konstrukcji krzywej kalibracyjnej i wyznaczenia LOD i LOQ był pomiar pola powierzchni pod widmem w zakresie 310–390 nm. Analiza allopurinolu opierała się natomiast na pomiarze absorbancji w maksimum pasma (250 nm). Według badaczy zaproponowana metoda może być z powodzeniem stosowana do oznaczania tych substancji w lekach.

Metanol był również rozpuszczalnikiem stosowanym do oznaczania kwasu α -liponowego w preparatach farmaceutycznych przez Gotiego i zespół [55]. Jego podstawą była analiza widm UV-Vis zerowego rzędu i ich pierwszej pochodnej. Do określenia parametrów analitycznych wykorzystano pomiar absorbancji w maksimum pasma oraz pola powierzchni pod widmami absorpcji. Wartości granic wykrywalności i oznaczalności ustalone na podstawie pomiaru absorbancji przy długości fali 322 nm były wyższe (odpowiednio 44,16 i 147,21 $\mu\text{g mL}^{-1}$) w porównaniu z wartościami uzyskanymi metodą pomiaru pola powierzchni pod widmem (1,64 i 5,49 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Odzysk LA bez względu na sposób interpretacji widm był w zakresie 99,5–100,8%.

W celu zwiększenia czułości pomiarów spektrofotometrycznych przekształca się oznaczaną substancję w produkty pochłaniające światło. Walsh z zespołem [56] zastosował prostą i czułą metodę oznaczania LA w preparatach farmaceutycznych używając zasadowego roztworu manganianu(VII) potasu jako utleniacza. Reagent taki utlenia związek siarkowy, a sam przechodzi w zielono zabarwiony jon manganianu(VI), który absorbuje promieniowanie o długości 610 nm:

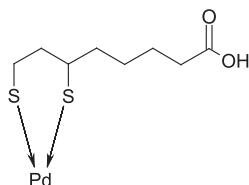


Proponowana metoda jest według autorów prosta, dokładna, precyzyjna, czuła, szybka i tania, a granica wykrywalności wynosi 0,089 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Do oznaczenia LA metodą UV-Vis można także użyć innych reakcji redoks [57]. Jedną z nich jest reakcja między azydkiem sodu i jodem przebiegająca w roztworach zakwaszonych. Jej produktami są jon jodkowy oraz wolny azot. Obecność związków siarkowych i tiolowych, w tym również LA znacznie przyspiesza reakcję.

Metoda opiera się na zmianach absorbancji przy długości fali 348 nm, proporcjonalnych do stężenia LA. Procedura była zastosowana przez autorów do oznaczania LA w farmaceutykach i osoczu. Granica wykrywalności wyznaczona tym sposobem wynosi $0,018 \mu\text{g mL}^{-1}$ i jest niższa niż w przypadku zastosowania reakcji z manganem(VII) potasu [56].

Podstawą spektrofotometrycznego oznaczania LA mogą być również reakcje kompleksowania. Taki sposób zastosowali Korićanac z zespołem [58]. Metoda opiera się na tworzeniu połączenia kompleksowego pomiędzy palladem(II) i LA w roztworze buforu Brittona-Robinsona o pH 2,2. W jego powstaniu biorą udział atomy siarki pierścienia ditiolowego. Proponowaną strukturę kompleksu przedstawia Rysunek 6.



Rysunek 6. Proponowana struktura kompleksu kwasu α -liponowego i palladu(II)
Figure 6. Suggested structure of complex α -lipoic acid with pallad(II)

Rejestrowane widma absorbancji utworzonego połączenia kompleksowego wykazuje maksimum absorpcji przy długości fali 365 nm. Liniowa zależność $A = f(c)$ w zakresie $1,54\text{--}20,6 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Tab. 2) była podstawą do oznaczanie LA w lekach i wodnych płynach infuzyjnych.

3.5. ELEKTROFOREZA KAPILARNA (CE)

Spektrofotometria jako metoda detekcji znajduje również zastosowanie w elektroforezie kapilarnej (CE). Taką metodę zastosowali Sitton i współpracownicy [59] do analizy zawartości kwasu α -liponowego w suplementach diety. Oznaczenie prowadzono w roztworach buforu fosforanowego o stężeniu 50 mM i pH 7 zawierających 20% metanolu (v/v) przy napięciu 15 kV. Zastosowano detekcję spektrofotometryczną przy długości fali 208 nm. Autorzy nie zaobserwowali sygnałów od innych składników preparatu. Wadą stosowanej metody jest adsorpcja LA na ściankach kapilary, co wiąże się z potrzebą jej częstego przemywania. Szeroki zakres liniowości oraz niskie granice wykrywalności i oznaczalności (Tab. 2) wskazują na możliwość zastosowania opracowanej metody do analizy ilościowej LA w farmaceutykach.

Oznaczanie LA w próbkach biologicznych wymaga zwykle potraktowania jej rozpuszczalnikami organicznymi w celu wyeliminowania makrocząsteczek, np. białek. Li i współpracownicy [60] zaproponowali elektroforezę kapilarną z załadowaniem metodą spiętrzania przy użyciu mieszaniny acetonitrylu i chlorku sodu (ang. *acetonitrile-salt stacking*, ASS). Sposób załadowania analitów tą metodą opisali wcześniej

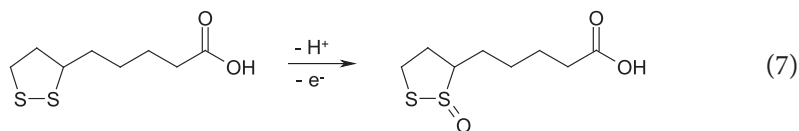
Mrass i Bald [68]. Zastosowane napięcie podczas oznaczania LA wynosiło 7,0 kV, a elektrolitem podstawowym był 90 mM bufor boranowy (pH 9,1). Badania dowiodły, że opracowaną metodę można stosować do oznaczania LA na poziomie mikromolowym.

3.6. METODY ELEKTROCHEMICZNE

Alternatywą dla chromatografii i spektrofotometrii, często stosowanych do analizy zawartości kwasu α -liponowego są metody elektrochemiczne. W przypadku LA związanego w białko głównym problemem napotykanym przy ich stosowaniu może być konieczność stosowania wstępnego etapu hydrolizy. Ponieważ wolny kwas α -liponowy jest najważniejszą postacią terapeutyczną, jest on najczęstszym obiektem badań elektrochemicznych. Procesy elektrodowe będące podstawą oznaczania są najczęściej badane na klasycznych elektrodach wykonanych z platyny [13] lub szklanego węgla [63]. Coraz częściej stosowane są obecnie elektrody o modyfikowanych powierzchniach [64–66].

Przygotowanie roztworów do badań elektrochemicznych jest zwykle znacznie prostsze niż w przypadku chromatografii. Często ogranicza się ono do rozpuszczenia preparatu w odpowiednim rozpuszczalniku. Taka procedura została zastosowana w pracy [63]. Rozpuszczalnikiem była mieszanina wody i metanolu (1:1, v/v). Powstały roztwór wymagał jedynie sączenia. Elektrolitem podstawowym był 0,1 M bufor fosforanowy (pH 6,9). Materiałem elektrody pracującej był szklisty węgiel (GCE). Do oznaczeń ilościowych zastosowano voltamperometrię pulsową różnicową (DPV). Podstawą oznaczania LA był jego pik utleniania obserwowany na voltamperogramach przy potencjale 0,8 V vs Ag/AgCl. Wadą opracowanej metody jest możliwość interferencji sygnałów pochodzących od innych elektroaktywnych substancji towarzyszących, dających sygnały w podobnym zakresie potencjałów, na przykład kwas askorbinowy, moczowy czy glukoza.

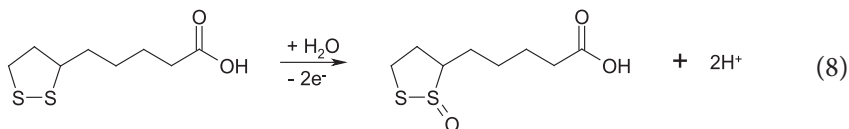
Również w przypadku matryc biologicznych takich jak osocze krwi ludzkiej, przygotowanie próbki do oznaczania wolnego kwasu α -liponowego nie jest skomplikowane. Marin ze współpracownikami [13] rozpuszczali próbki krwi w roztworze 0,2 M buforu octanowego o pH 4,5 (1:24, v/v). Pomiary elektrochemiczne prowadzone były w układzie trójelektrodowym. Elektroda pracującą był dysk platynowy, elektrodą pomocniczą – drut platynowy, a potencjał mierzono względem elektrody chlorosrebrowej (Ag/AgCl). Elektrolitem podstawowym był 0,2 M bufor octanowy o pH 4,5. Roztwory zawierały ponadto dodatek 0,9% NaCl, którego obecność była uzasadniana jego częstym występowaniem w płynach ustrojowych organizmu ludzkiego oraz zapobieganiem utlenianiu glukozy. Badania wstępne pozwoliły określić charakter i mechanizm utleniania LA, który jest procesem nieodwracalnym i przebiega z wymianą jednego elektronu i jednego protonu, według zaproponowanego przez autorów [13] równania:



Analiza zawartości LA w osoczu krwi opierała się na krzywych DPV rejestrowanych w roztworach o podanym składzie. Dobrze ukształtowany pik przy potencjale 0,66 V vs Ag/AgCl odpowiada utlenianiu LA. Stwierdzono, że inne substancje mogące występować w osoczu, takie jak kwas askorbinowy czy moczowy nie interferują z sygnałem utleniania LA. Autorzy uznali metodę woltamperometryczną za prostą i wiarygodną do bezpośredniego oznaczania LA z granicą oznaczalności wynoszącą 10,84 $\mu\text{g mL}^{-1}$. W opracowanej metodzie jest potrzebna niewielka ilość próbki badanej, której przygotowanie nie wymaga skomplikowanych procedur. Może ona być stosowana w badaniach klinicznych do dokładnych i czułych analiz wymaganych w diagnostyce różnych chorób wywołanych stresem oksydacyjnym.

Technikę DPV do oznaczania LA w moczu przy użyciu elektrody diamentowej domieszkowanej borem (BDDE) zastosowali Stanković z zespołem [64]. Elektrolitem podstawowym był bufor Brittona-Robinsona o pH 3. Dobrze zdefiniowany pik utleniania otrzymano przy potencjale około 0,9 V vs Ag/AgCl. W porównaniu do wyżej wymienionych metod, autorzy [64] uzyskali znacznie niższą wartość LOD wynoszącą 0,018 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Badania wykazały, że obecność kwasów moczowego i askorbinowego nie przeszkadza w oznaczeniach LA, podczas gdy sygnał pochodzący od dopaminy interferuje z pikiem utleniania LA. Proces utleniania obydwu związków jest uzależniony od zmiany pH roztworu. Zwiększenie pH do 6 może powodować rozdzielanie sygnałów i umożliwić analizę.

Woltamperometrię fali prostokątnej (SWV) z zastosowaniem innego rodzaju elektrody pracującej do analizy LA w suplementach diety przedstawili Miranda z zespołem [65]. Była nią elektroda z tlenku cyny domieszkowana fluorem (FTO). Elektrolit podstawowy stanowił roztwór kwasu siarkowego(VI) o pH 2. Elektroutlenianie LA przebiega według mechanizmu EC opisanego równaniem:



Badania wstępne wykazały, że w takich warunkach obserwowany jest dobrze ukształtowany pik utleniania LA przy potencjale 0,95 V vs Ag/AgCl. Sygnał ten może być wykorzystany do ilościowego oznaczania LA w preparatach farmaceutycznych. Wyznaczono zakres liniowości (1,03–41,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$) oraz wartości LOD i LOQ (odpowiednio 0,76 i 2,53 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Niestety obecność kwasów askorbinowego i moczowego wpływa niekorzystnie na wyniki pomiarów ponieważ utlenianie tych związków na FTO zachodzi w podobnym do LA zakresie potencjałów. Prezentowana metoda nie może więc być zastosowana do analizy LA w próbkach biologicz-

nych, takich jak osocze czy moczu. Można ją natomiast stosować w oznaczeniach LA w suplementach nawet w obecności ryboflawiny, kwasu foliowego czy witaminy B₁₂.

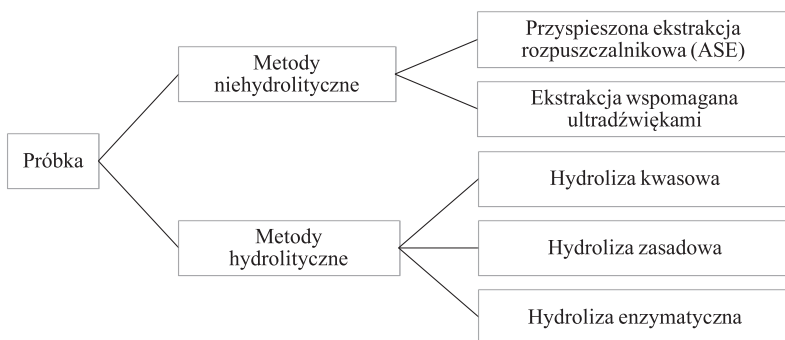
Ferreira z zespołem [66] badali proces utleniania LA na elektrodzie wykonanej z pirolitycznego grafitu modyfikowanego ftalocyjanianem kobaltu (PG/CoPc). Badania ilościowe prowadzono techniką DPV w buforze fosforanowym o pH 7,0. Zakres liniowości zależności natężenia prądu pikowego (I_p) od stężenia analitu jest znacznie węższy niż w przypadku uzyskanego na elektrodzie FTO [65], ale granice wykrywalności i oznaczalności są nawet 1000-krotnie niższe (Tab. 2). Oznaczanie LA w suplementach diety prowadzono metodą wielokrotnego dodatku wzorca. Odzysk w proponowanej metodzie wynosił 99–103%.

Do oznaczania LA możliwe jest również zastosowanie miareczkowania kulometrycznego. Wykazali to Ziyatdinova z zespołem [61] w badaniach opartych na roztworach wzorcowych. Jako titranty mogą być użyte Cl₂ i Br₂ generowane na elektrodzie platynowej w wodnych roztworach zakwaszanych kwasem siarkowym oraz I₂ w buforze winianowym o pH 3,56. LA reaguje z chlorem w stosunku stechiometrycznym 1:5, a z bromem i jodem 1:2. Punkt końcowy miareczkowania określano biamperometrycznie. Autorzy uzyskali odzysk na poziomie 97,9–101,9; 100,7–105,7 i 99,0–103,1% odpowiednio dla Cl₂, Br₂ i I₂ jako titrantów. Uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że przedstawiona metoda jest prosta, czuła i szybka do oznaczania LA.

Tego samego typu miareczkowanie z zastosowaniem elektrogenowanego chloru do oznaczania kwasu α -liponowego testowali Ciesielski i Skowron [62]. Niestety reakcja LA z Cl₂ przebiega zbyt wolno i niecałkowicie. Mimo wielu prób autorom nie udało się dobrać warunków umożliwiających oznaczanie LA z błędem poniżej 10%.

3.7. OZNACZANIE LA ZWIĄZANEGO W LIPOLIZYNIE

Oznaczanie kwasu α -liponowego w żywności pochodzenia roślinnego i zwierzęcego może być utrudnione ponieważ występuje on zarówno w formie wolnej, jak i związanej z białkami w postaci lipolizyny. W związku z tym analiza może dotyczyć wolnego LA, jego zredukowanej formy (DHLA), LLys lub całkowitej zawartości analitu. Każda z tych analiz wymaga innego sposobu przygotowania próbki. W przypadku oznaczania wolnego LA stosuje się metody niehydrolityczne. Analiza całkowitej zawartości wymaga natomiast zastosowania metod hydrolitycznych (Rys. 7).



Rysunek 7. Metody przygotowania próbek biologicznych do oznaczenia LA [43]

Figure 7. Biological sample preparation methods to determination LA [43]

W celu oznaczenia LA w połączeniach kowalencyjnych z białkami w próbkach żywności, takich jak jaja czy wątroba drobiowa, należy zastosować drastyczne warunki hydrolizy kwasowej [69]. Następuje ona poprzez gotowanie próbki z 12 M kwasem siarkowym przez 6 godzin w temperaturze 125°C. Hydrolizat ekstrahowany jest następnie benzenem, oznaczenie LA przeprowadza się metodą chromatografii gazowej z detekcją płomieniowo-jonizacyjną (GC-FID). Odzysk w proponowanej metodzie wynosił 34% i był określony na podstawie kwasu α -liponowego znakowanego izotopem ^{14}C . Zwiększenie odzysku do 60–70% Mattulat i Baltes [46] uzyskali poprzez zmniejszenie stężenia kwasu siarkowego do 2 M i ogrzewanie hydrolizowanych próbek wątroby, nerek i mięsa w temperaturze 120°C przez 7 godzin. Po ekstrakcji i derywatywacji, LA oznaczano za pomocą GC-MS.

Do analizy LA w skomplikowanych matrycach można także zastosować hydrolizę zasadową. Kataoka z zespołem [53] ogrzewali próbki żywności zadawanej roztworem 3 M wodorotlenku sodu w temperaturze 110°C przez 3 godziny. Roztwory zawierały ponadto surowiczą albuminę wołową zapobiegającą utlenianiu LA. Po przeprowadzeniu LA w lotną pochodną, jego zawartość analizowano za pomocą chromatografii gazowej z detektorem płomieniowo-fotometrycznym (GC-FPD). Odzysk LA w przypadku drobiu, mięsa, mleka, jaj zawierał się w granicach 50–60%.

Innym rodzajem przygotowania próbki biologicznej do oznaczania LA jest hydroliza enzymatyczna. Zastosowali ją Satoh z zespołem [45] do uwolnienia Llys z białek tkanek zwierzęcych poprzez reakcję z enzymami takimi jak: pronaza E i subtylizyna. W przypadku próbek roślinnych, np. szpinaku dodatkowo stosowano celulazę, która miała za zadanie zniszczenie ścian komórkowych zawierających celulozę. Po odbiałczeniu, odwirowaniu, derywatywacji i filtrowaniu, próbki były analizowane za pomocą HPLC z detekcją fluorescencyjną. Odzysk Llys mieścił się w granicach 99–107%.

UWAGI KOŃCOWE

Kwas α -liponowy jest produkowany w organizmie człowieka w niewielkich ilościach, a jego biosynteza zachodzi w mitochondriach. LA jest związkiem o bardzo szerokim spektrum aktywności terapeutycznej i biologicznej. Jego ilości wytwarzane w organizmie nie są wystarczające, dlatego też powinien być dostarczany do organizmu z zewnętrznych źródeł. Pokarm jest drugim, oprócz syntezy *de novo*, źródłem tego związku. LA jest doskonałym antyutleniaczem, który może przeciwdziałać konsekwencjom starzenia się organizmu. Stosowany jest głównie w leczeniu neuropatii cukrzycowej, oraz w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, stwardnienia rozsianego oraz choroby Alzheimerera. Ważną zaletą kwasu α -liponowego jest regeneracja zredukowanych postaci innych przeciwutleniaczy, takich jak witaminy C i E oraz glutation. Dzięki temu wzmacnia się ich terapeutyczne działanie, jednocześnie istotnie zmniejszając skutki stresu oksydacyjnego wywołanego nadprodukcją wolnych rodników.

Tak wszechstronne działanie i występowanie skłania do opracowywania metod jego oznaczania. Źródła literaturowe wskazują, że w postaci wolnej LA jest oznaczany głównie za pomocą chromatografii cieczowej, a także gazowej, elektroforezy kapilarnej, technikami spektrofotometrycznymi oraz elektrochemicznymi. W komórkach roślinnych i zwierzęcych występuje on głównie w postaci lipolizyny. Oznaczanie tak związanego LA wymaga zastosowania odpowiedniego sposobu przygotowania próbki. Jest to zazwyczaj hydroliza kwasowa, zasadowa lub enzymatyczna.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] V.E. Kagan, A. Shvedova, E. Serbinova, S. Khan, C. Swanson, R. Powell, L. Packer, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **44**, 1637.
- [2] C.V. Krishnan, M. Garnett, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2011, **6**, 3607.
- [3] F. Navari-Izzo, M.F. Quartacci, C. Sgherri, *Plant Physiol. Biochem.*, 2002, **40**, 463.
- [4] A. Bilaska, L. Włodek, *Pharm. Rep.*, 2005, **27**, 570.
- [5] A. Gorąca, H. Huk-Kolega, A. Piechota, P. Kleniewska, E. Ciejka, B. Skibska, *Pharm. Rep.*, 2011, **63**, 849.
- [6] A. Bilaska, *Kwas liponowy. Udział w metabolizmie oraz możliwości farmakologicznego działania* [w:] *Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii*, red. L. Włodek, Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2003.
- [7] D. Malińska, K. Winiarska, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2005, **59**, 535.
- [8] A. Azimi, M. Khalili, *Lipoic Acid Function and Its Safety in Multiple Sclerosis* [w:] *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*, R.R. Watson, V.R. Preedy (Red.), Elsevier, 2016.
- [9] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/864#section=2D-Structure>, [dostęp 11.11.2017].
- [10] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00166>, [dostęp 11.11.2017].
- [11] Karta charakterystyki substancji chemicznej, zgodnie z Rozporządzeniem WE 1907/2006, Aktualizacja 11.01.2015, Sigma Aldrich.
- [12] www.chemicalize.com, [dostęp 11.11.2017].

- [13] M. Marin, C. Lete, B.N. Manolescu, S. Lupu, J. Electroanal. Chem., 2014, **729**, 128.
- [14] A.I. Durrani, H. Schwartz, W. Schmid, G. Sontag, J. Pharm. Biomed. Anal., 2007, **45**, 694.
- [15] H.Y. Aboul-Enein, H. Hoenen, J. Liq. Chromatogr. Related Technol., 2004, **27**, 3029.
- [16] M. Koike, K. Koike, *Lipoic acid* [w:] Metabolism of Sulfur Compounds, D.M. Greenberg (Red.), Academic Press, Londyn, 1975.
- [17] K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2002.
- [18] L. Packer, E.H. Witt, H.J. Tritschler, Free Rad. Biol. Med., 1995, **19**, 227.
- [19] G. Bartosz, *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2006.
- [20] R. Moreau, W.-J. Zhang, T.M. Hagen, *Cellular Effects of Lipoic Acid and Its Role in Aging* [w:] *Handbook of Antioxidants*, E. Cadenas, L. Packer (Red.), Marcel Dekker, 2002.
- [21] H. Moini, L. Packer, N.-E.L. Saris, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2002, **182**, 84.
- [22] J. Bustamante, J.K. Lodge, L. Marcocci, H.J. Tritschler, L. Packer, B.H. Rihn, Free Rad. Biol. Med., 1998, **24**, 1023.
- [23] J.K. Lodge, L. Packer, *Natural Sources of Lipoic Acid in Plant and Animal Tissues* [w:] *Antioxidant Food Supplements in Human Health*, L. Packer, M. Hiramatsu, T. Yoshikawa (Red.), ACADEMIC PRESS, San Diego 1999.
- [24] M. Valko, C.J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, M. Mazur, Chem-Biol. Interact., 2006, **160**, 1.
- [25] G. Atmaca, Yonsei Med. J., 2004, **45**, 776.
- [26] O. Tirosh, S. Roy, L. Packer, *Lipoic acid: Cellular Metabolism, Antioxidant Activity, and Clinical Relevance* [w:] *Handbook of Antioxidants*, E. Cadenas, L. Packer (Red.), Marcel Dekker, 2002.
- [27] L. Patrick, Altern. Med. Rev., 2002, **7**, 456.
- [28] L. Patrick, Altern. Med. Rev., 2003, **8**, 106.
- [29] H. Gurer, H. Ozgunes, S. Oztezcan, N. Ercal. Free Rad. Biol. Med., 1999, **27**, 75.
- [30] P. Ou, H.J. Tritschler, S.P. Wolff, Biochem. Pharmacol., 1995, **50**, 123.
- [31] B. Carrier, T.C. Rideout, J. Hum. Nutr. Food Sci., 2013, **1**, 1002.
- [32] M. Jasik, N. Chojnowska, T. Stasiak, E. Wójcik-Sosnowska, W. Karnafel, Med. Metab., 2013, **4**, 75.
- [33] B. Skibska, A. Goraca, Oxid. Med. Cell. Longev., 2015, doi: 10.1155/2015/313021
- [34] V. Yadav, G. Marracci, J. Lovera, W. Woodward, K. Bogardus, W. Marquardt, L. Shinto, C. Morris, D. Bourdette, Mult. Scler., 2005, **11**, 159.
- [35] V. Yadav, G. Marracci, D.N. Bourdette, US Neurology, 2008, **4**, 12.
- [36] A. Maczurek, K. Hager, M. Kenklies, M. Sharman, R. Martins, J. Engel, D.A. Carlson, G. Munch, Adv. Drug Delivery Rev., 2008, **60**, 1463.
- [37] L. Patrick, Altern. Med. Rev., 2000, **5**, 290.
- [38] H.C. Lukaski, *Lipoic Acid* [w:] *Nutritional ergogenic aids*, red. I. Wolinsky, J.A. Driskell, CRC Press LLC, 2004.
- [39] K. Petersen Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith, A. R Smith, T.M. Hagen, Biochim. Biophys. Acta, 2009, **1790**, 1149.
- [40] L. Rochette, S. Ghibu, A. Muresan, C. Vergely, Can. J. Physiol. Pharmacol., 2015, **93**, 1021.
- [41] U. Çakataş, Med. Hypotheses, 2006, **66**, 110.
- [42] J.J. Thiele, F. Dreher, L. Packer, *Antioxidant Defense Systems in Skin* [w:] *Cosmeceuticals. Drugs vs. Cosmetics*, P. Elsner, H.I. Maibach (Red.), Marcel Dekker, Inc., 2000.
- [43] G. Sontag, H. Scharz, *Analytical Methods for Determination of α -Lipoic Acid, Dihydrolipoic Acid, and Lipoyllysine in Dietary Supplements and Foodstuffs* [w:] *Handbook of Analysis of Active Compounds in Functional Foods*, L.M.L. Nolle, F. Toldrá (Red.), CRC Press LLC, 2012.
- [44] A.I. Durrani, H. Schwartz, M. Nagl, G. Sontag, Food Chem., 2010, **120**, 1143.
- [45] S. Satoh, M. Shindoh, J.Z. Min, T. Toyooka, T. Fukushima, S. Inagaki, Anal. Chim. Acta, 2008, **618**, 210.
- [46] A. Mattulat, W. Baltes, Z. Labensm. Unters. Forsch., 1992, **194**, 326.

- [47] E. Wołyniec, J. Karpińska, S. Łosiewska, M. Turkowicz, J. Klimczuk, A. Kojło, *Talanta*, 2012, **96**, 223.
- [48] L.N. dos Santos Pereira, I.S. da Silva, T.P. Araújo, A.A. Tanaka, L. Angnes, *Talanta*, 2016, **154**, 249.
- [49] B. Rajkumar, T. Bhavya, A.A. Kumar, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2014, **6**, 307.
- [50] S. Satoh, T. Toyooka, T. Fukushima, S. Inagaki, *J. Chromatogr. B*, 2007, **854**, 109.
- [51] W. Siangproh, P. Rattanarat, O. Chailapakul, *J. Chromatogr. A*, 2010, **1217**, 7699.
- [52] H. Kataoka, *J. Chromatogr. B*, 1998, **717**, 247.
- [53] H. Kataoka, N. Hirabayashi, M. Makita, *J. Chromatogr. B*, 1993, **615**, 197.
- [54] D.J. Patel, V.C. Jain, H.A. Raj, *Research and Reviews: J. Pharm. Anal.*, 2014, **3**, 28.
- [55] P.P. Goti, J.J. Savsani, P.B. Patel, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2012, **4**, 519.
- [56] M.I. Walash, A.M. El-Brashy, M.S. Metwally, A.A. Abdelal, *Bull. Korean Chem. Sci.*, 2004, **25**, 517.
- [57] M.I. Walash, M.E.-S. Metwally, A.M. El-Brashy, A.A. Abdelal, *Il Farmaco*, 2003, **58**, 1325.
- [58] Z. Korićanac, M. Čakar, S. Tanasković, T. Jovanović, *J. Serb. Chem. Soc.*, 2007, **72**, 29.
- [59] A. Sitton, M.G. Schmid, G. Gübitz, H.Y. Aboul-Enein, *J. Biochem. Biophys. Methods*, 2004, **61**, 119.
- [60] H. Li, Y. Kong, L. Chang, Z. Feng, N. Chang, J. Liu, J. Long, *Chromatographia*, 2014, **77**, 145.
- [61] G.K. Ziyatdinova, G.K. Budnikov, V.I. Pogorel'tsev, *J. Anal. Chem.*, 2004, **59**, 288.
- [62] W. Ciesielski, M. Skowron, *Chem. Anal.*, 2005, **50**, 47.
- [63] O. Corduneanu, M. Garnett, A.M. Oliveira Brett, *Anal. Lett.*, 2007, **40**, 1763.
- [64] D.M. Stanković, E. Mehmeti, K. Kalcher, *Anal. Sci.*, 2016, **32**, 847.
- [65] M.P. Miranda, R. del Rio, M.A. del Valle, M. Faundez, F. Armijo, *J. Electroanal. Chem.*, 2012, **668**, 1.
- [66] A.P.M.M. Ferreira, L.N. dos Santos Pereira, I.S. da Silva, S.M.C.N. Tanaka, A.A. Tanaka, L. Angnes, *Electroanalysis*, 2014, **26**, 2138.
- [67] N. Ravanić, S. Filipić, K. Nikolić, G. Popović, I. Vovk, B. Simonovska, D. Agbaba, *Acta Chromatogr.* 2009, **21**, 433.
- [68] A. Mrass, E. Bald, *Wiad. Chem.* 2011, **55**, 933.
- [69] J.C.H. Shih, S.C. Steinsberger, *Anal. Biochem.*, 1981, **116**, 65.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 listopada 2017

**D-RYBONO-1,4-LAKTON. CZĘŚĆ I.
OTRZYMYWANIE I WYBRANE POCHODNE**

**D-RIBONO-1,4-LACTONE. PART I.
PREPARATION AND SELECED DERIVATIVES**

**Janusz Madaj*, Justyna Samaszko-Fiertek, Rafał Ślusarz,
Barbara Dmochowska**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: janusz.madaj@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Synteza D-rybono-1,4-laktonu
2. Wybrane pochodne D-rybono-1,4-laktonu
 - 2.1. Pochodne acetalowe
 - 2.2. Pochodne przy atomie węgla C-5
 - 2.2.1. Pochodne sulfonowe
 - 2.2.2. Pochodne halogenowe
 - 2.2.3. Pochodne azydkowe
 - 2.3. Inne pochodne

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Janusz Madaj, prof. nadzw. UG, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997–8 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Badania dróg tworzenia i przemian wybranych związków cukrowych”. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.

Dr Justyna Samaszko-Fiertek w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: badania mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich, opracowanie metod syntezy nowych pochodnych antybiotyków glikopeptydowych.

Dr Rafał Ślusarz ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, po obronie rozprawy pt. „Symulowanie dynamiką molekularną blokowania i aktywacji receptorów sprzężonych z białkiem G”. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego. Jego warsztat pracy obejmuje dynamikę molekularną, analizę statystyczną, optymalizację, dokowania oraz badanie oddziaływań międzycząsteczkowych.

Dr Barbara Dmochowska w roku 1994 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli *N*-*D*-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych.

ABSTRACT

Sugars are extremely important chiral substrates in organic synthesis. Thanks to the possibility of obtaining them from natural sources, their prices are relatively low which increases their attractiveness. D-Ribono-1,4-lactone is included in these compounds. For years it has enjoyed great interest as a substrate. In the early 1980's two review articles were published in reputable journals [4, 5]. It has been a long time since these articles were published so we have decided to prepare a more up-to-date review article in Polish.

D-Ribono-1,4-lactone can be synthesized in many ways. The most interesting way seems to be the oxidation with KMnO_4 [9] or molecular Br_2 [10]. The use of bromine may appear to be harmful to the environment. That is why the search for more environmentally friendly methods is ongoing. However, the new methods are not as sufficiently satisfactory and often more expensive than the conventional, previously named methods. Therefore, the most commonly used method is the oxidation of D-ribose with molecular bromine.

Very important derivatives of D-ribonolactone are acetal derivatives: 2,3-O-isopropylidene [10, 16] and 3,4-O-benzylidene derivatives [17]. They are often the starting materials for further synthesis. In the case of the latter compound the proper structure was determined by crystallography many years after its synthesis [18].

Very important group of derivatives are derivatives modified at C-5: sulphonic [21], fluorine [22], chlorine [23], bromine [16, 24], azide [25] and phosphate [27]. Especially important are 5-bromo-5-deoxy derivatives. Examples of their use for the synthesis of thioalditols and thiosugars are described in the literature.

It is also worth mentioning the possibility of synthesis of 1,2-unsaturated [28–30] and 2,3-unsaturated [31] derivatives.

Presented examples of derivatives prove that using a D-ribono-1,4-lactone a whole range of derivatives extremely useful for further synthesis of more complex compounds can be obtained.

Keywords: D-Ribono-1,4-lactone, preparation, selected derivatives

Słowa kluczowe: D-Rybono-1,4-lakton, otrzymywanie, wybrane pochodne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DCM	– dichlorometan
DIBALH	– wodorek diizobutyloglinu
DMF	– dimetyloformamid
DMAP	– 4-dimetyloaminopirydyna
DRB	– 1,4-dideoksy-1,4-imino-D-rybitol
EtOH	– alkohol etylowy
IUPAC	– Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
LiAlH_4	– glinowodorek litu
LTBH	– trietyloborowodorek litu
MeONa	– metanolan sodu
MsCl	– chlorek mesyłu
NaBH_4	– borowodorek sodu
OMe	– metoksyl
Py	– pirydyna
TBDMS	– <i>t</i> -butylodimetylosilil
TBDMSCl	– chlorek <i>t</i> -butylodimetylosililu
TBDPS	– <i>t</i> -butylodifenylosilil
TBDPSCl	– chlorek <i>t</i> -butylodifenylosililu
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
Tol	– toluen
TrCl	– chlorek tritylu (chlorek trifenylometanu)

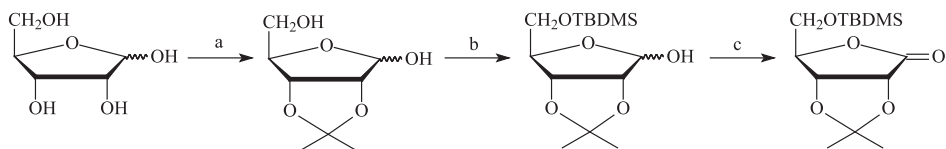
WPROWADZENIE

D-Rybono-1,4-lakton lub γ -lakton kwasu D-rybonowego znany jest głównie pod pierwszą z nazw choć zgodnie z nomenklaturą IUPAC należałoby go nazwać (3R,4S,5R)-3,4-dihydroksy-5-(hydroksymetylo)dihydrofuran-2(3H)-on. Z oczywistych względów nazwa ta nie znajduje się w powszechnym użytku, tym bardziej, że związek ten pozostaje w centrum zainteresowania nie tylko chemików i biochemików ale także medyków. W literaturze znajdziemy informacje o 5-chloro-5-deoksy-D-rybono-1,4-laktonie jako o produkcie przejściowym w biosyntezie salinosporamidu A [1, 2] czy o samym D-rybono-1,4-laktonie w badaniach zaburzeń metabolizmu u myszy [3]. Jednak w artykule tym skupimy się głównie na znaczeniu tytułowego związku w syntezie chemicznej.

Cukry jako chiralne prekursorzy w syntezie chemicznej od wielu lat stanowią źródło zainteresowania wielu syntetyków. Wynika to m.in. z powodu stosunkowo łatwej ich dostępności. Wśród nich z pewnością należy wymienić D-rybono-1,4-lakton. Łatwo otrzymać go z naturalnie występującej D-rybozy. O jego roli jako prekursora w syntezie chemicznej świadczyć mogą choćby dwa artykuły Chen i Joullie opublikowane w bardzo dobrych czasopismach [4, 5]. Już główny tytuł tych artykułów jest wielce wymowny – Użycie D-rybonolaktanu w syntezie organicznej (*Use of D-Ribonolactone in Organic Synthesis*). Od chwili ich opublikowania na początku lat 80. ubiegłego wieku pojawiło się wiele nowych doniesień o możliwości wykorzystania tego laktonu w syntezie organicznej. Uznaliśmy więc, że warto zebrać i opisać w języku polskim aktualne informacje.

1. SYNTEZA D-RYBONO-1,4-LAKTONU

Początkowo tytułowy związek otrzymywano w wyniku utleniania D-arabinozy do kwasu D-arabinowego, który następnie poddawano epimeryzacji i laktonizacji [6]. Udało się też opracować metodę bezpośredniego utleniania D-rybozy do laktonu enzymatycznie [7] lub przy użyciu węgla srebrowego osadzonego na Celicie [8]. Jednak wszystkie te metody miały tę wadę, że nie nadawały się do syntezy D-rybonolaktanu na większą skalę. Rosnące zapotrzebowanie na ten związek zmusiło syntetyków do opracowania metody bardziej wydajnej i nadającej się do syntezy na większą skalę (500 g). Jedną z nich polega na wykorzystaniu manganianu(VII) potasu do utleniania odpowiednio przygotowanej pochodnej D-rybozy [9].

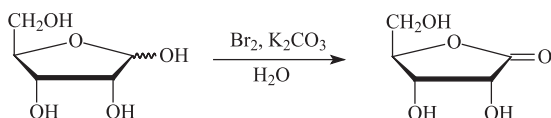


Schemat 1. Utlenianie pochodnej D-rybozy KMnO_4 : a) aceton/ H_2SO_4 , b) TBDMSCl/imidazol/DME, c) KMnO_4 /aceton

Scheme 1. Oxidation of D-ribose derivative with KMnO_4 : a) acetone/ H_2SO_4 , b) TBDMSCl/imidazole/DME, c) KMnO_4 /acetone

Metoda ta oprócz tego, że pozwalała uzyskiwać pochodną D-rybono-1,4-laktonu na stosunkowo dużą skalę miała też tę wadę, że wymagała najpierw założenia osłon grup hydroksylowych, a następnie ich usuwania.

Przełom stanowiło wykorzystanie bromu do bezpośredniego utleniania D-rybozy [10].



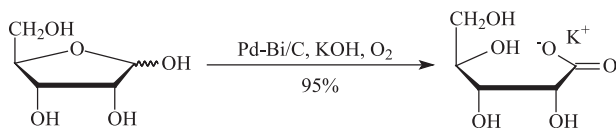
Schemat 2. Utlenianie D-rybozy bromem

Scheme 2. Oxidation of D-ribose with bromine

Metoda ta jest wyjątkowo prosta i wydajna. Rok po jej opracowaniu udało się zwiększyć skalę reakcji ze 100 g do 75 kg [11], co należy uznać za zdecydowany sukces.

Ponieważ brom cząsteczkowy jest stosunkowo toksycznym odczynnikiem, trwają poszukiwania alternatywnego sposobu utleniania, który byłoby mniej uciążliwy dla środowiska. Może nim być np. użycie jodu cząsteczkowego. Fusaro i współpracownicy [12] przedstawili wykorzystanie I_2 do utleniania szeregu pochodnych cukrów. Brak jest doniesień o możliwości otrzymania D-rybono-1,4-laktonu, a wyłącznie jego 2,3-O-izopropylidenu pochodnej. Jednak stosunkowa dobra rozpuszczalność produktu w wodzie prowadzi do dużych strat i niskiej wydajności.

Wykorzystanie katalizatora heterogenicznego Pd-Bi/C przedstawili w swojej pracy Fan i współpracownicy [13].



Schemat 3. Utlenianie D-rybozy w obecności katalizatora Pd-Bi/C

Scheme 3. Oxidation of D-ribose in the presence of Pd-Bi/C catalyst

Otrzymany produkt izolowali w postaci soli potasowej, którą w klasyczny sposób przekształcali w O-izopropylidenu pochodną.

Wykorzystanie $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ jako katalizatora w utlenianiu zaproponowali Isaac i współpracownicy [14] uzyskując oczekiwany lakton z bardzo wysoką wydajnością.

Próbie ograniczenia problemu toksyczności bromu cząsteczkowego stanowi też podejście zaproponowane przez naukowców z Brazylii. Silveira wraz ze współpracownikami [15] opatentowali metodę generowania niewielkich ilości bromu cząsteczkowego *in situ* przy użyciu mieszaniny NaBr i NaBrO_3 w obecności 10% H_2SO_4 , po wkropleniu którego bardzo powoli dodawali 30% H_2O_2 .

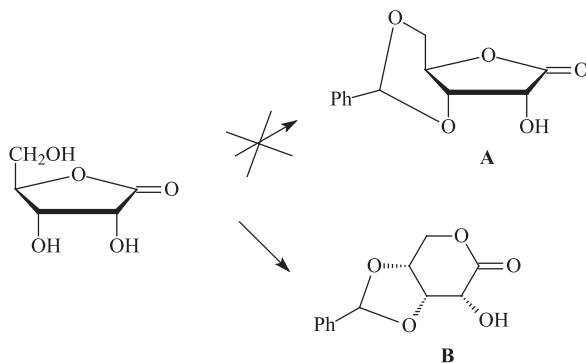
Jednak wszystkie te metody są mniej wygodne w użyciu i nie pozwalają na prowadzenie syntezy na dużą skalę i dlatego też metoda wykorzystująca utlenianie D-rybozy bromem cząsteczkowym pozostanie jeszcze długo metodą podstawową i najchętniej wykorzystywaną.

2. WYBRANE POCHODNE D-RYBONO-1,4-LAKTONU

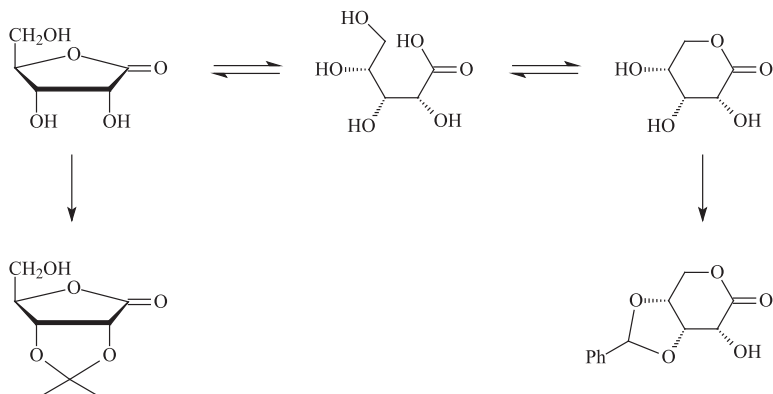
2.1. POCHODNE ACETALOWE

2,3-*O*-Izopropylidenowa pochodna D-rybono-1,4-laktonu z pewnością należy do najczęściej wykorzystywanych w syntezie. Ze względu na swoją prostą syntezę i użyteczność syntetycy chętnie sięgają po nią. Opisano wiele metod otrzymywania pochodnej z tą osłoną. Najczęściej do zakładania jej używa się acetonu w środowisku kwaśnym, przy czym w literaturze możemy znaleźć kilka różnych przepisów: w obecności stężonego kwasu siarkowego w temperaturze pokojowej 15 godz. [9] lub w obecności stężonego kwasu siarkowego w temperaturze wrzenia 1,5 godz. [16]. Opisano również użycie 2,2-dimetoksypropanu w obecności kwasu siarkowego [10]. Wspomniane metody są typowe dla zakładania osłony *O*-izopropylidenowej i wszystkie one charakteryzują się prostotą, powtarzalnością i dużą wydajnością.

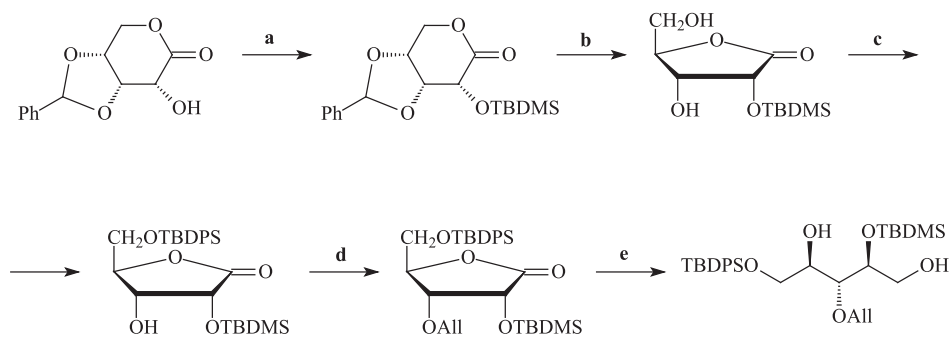
W roku 1968 Zinner [17] używając benzaldehydu w obecności kwasu solnego otrzymał *O*-benzylidenową pochodną sugerując, że jest to 3,5-*O*-benzylideno-D-rybono-1,4-lakton (Schemat 4, struktura A).

Schemat 4. Reakcja *D*-rybozy z aldehydem benzoesowym w obecności kwasu solnegoScheme 4. Reaction of *D*-ribose with benzaldehyde in the presence of hydrochloric acid

Dopiero w roku 1985 Baggett wraz ze współpracownikami [18] opublikowali wyniki badań krystalograficznych, z których niezbicie wynikało, że otrzymywana tą metodą pochodna to 3,4-*O*-benzylideno-*D*-rybono-1,5-lakton (Schemat 4, struktura B). Przyczynę tej pomyłki dobrze wyjaśnili Han i Joullie [19].

Schemat 5. Tworzenie się acetalowych pochodnych *D*-rybono-1,4-laktonuScheme 5. Formation of acetal derivatives of *D*-ribofuranose

Z punktu widzenia dalszej syntezy tworzenie takich acetalu jest bardzo użyteczne. Pochodne *O*-izopropylidenu łatwo dalej się wykorzystać do otrzymywania pochodnych przy atomie węgla C-5 podczas gdy pochodne *O*-benzylidenu świetnie nadają się do modyfikacji grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-2. Bardzo dobry przykład wykorzystania tej możliwości stanowi poniższa synteza [20].



Schemat 6. Synteza pochodnej D-rybitolu: a) TBDMSCl//Py/DMAP, b) $H_2/Pd/C$, c) TBDPSCl/Py/DMAP, d) (i) AcCl/Py, (ii) $(PPh_3)_4Pd(0)$, CH_3CN , e) $NaBH_4/MeOH$

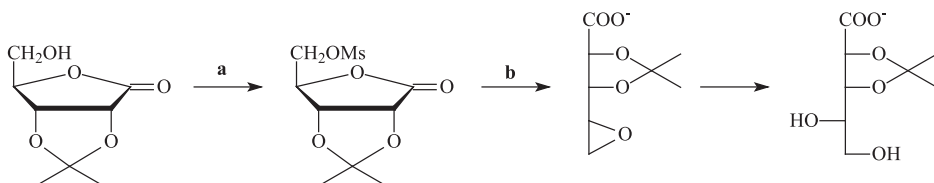
Scheme 6. Synthesis of D-ribitol derivative: a) TBDMSCl//Py/DMAP, b) $H_2/Pd/C$, c) TBDPSCl/Py/DMAP, d) (i) AcCl/Py, (ii) $(PPh_3)_4Pd(0)$, CH_3CN , e) $NaBH_4/MeOH$

2.2. POCHODNE PRZY ATOMIE WĘGLA C-5

2.2.1. Pochodne sulfonowe

Biorąc pod uwagę możliwości wykorzystania w syntezie organicznej, za najbardziej użyteczne pochodne alkoholi należy uznać ich estry kwasów matanosulfonowego i *p*-toluenosulfonowego. Są one stosunkowo proste do otrzymania, a dzięki łatwości z jaką ulegają substytucji stanowią cenny materiał do dalszych syntez. Podobnie jest z analogicznymi pochodnymi D-rybono-1,4-laktanu. Ich synteza została opublikowana w 1958 roku [21]. Otrzymuje się je w postaci krystalicznej i często nadają się do dalszej reakcji bez dodatkowego oczyszczania.

Obok reakcji substytucji międzycząsteczkowej należy wspomnieć o możliwości poddania ich reakcji substytucji wewnątrzcząsteczkowej [16], dzięki której z pochodnej kwasu o konfiguracji D-*rybo* otrzymuje się konfigurację L-likso. Reakcja przeprowadzona w sondzie spektrometru NMR pozwoliła stwierdzić, że biegnie ona poprzez przejściowo tworzącą się pochodną 4,5-anhydro.

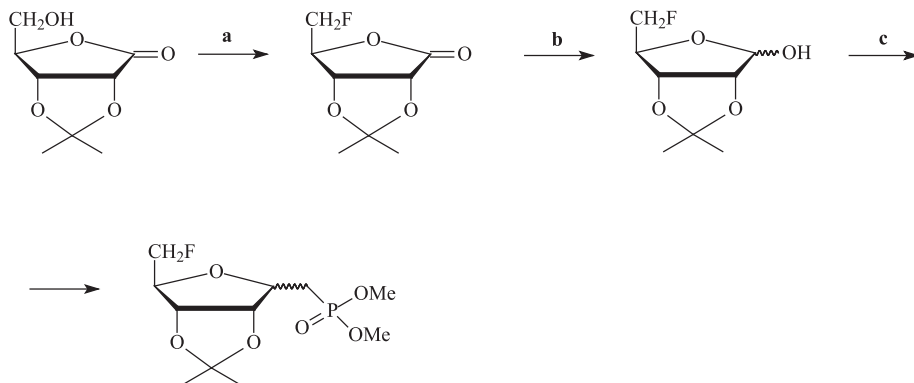


Schemat 7. Otrzymywanie pochodnej kwasu L-liksonowego z D-rybono-1,4-laktanu: a) MsCl/Py, b) KOH/ H_2O

Scheme 7. Synthesis of L-lyxonic acid derivatives from D-ribo-1,4-lactone: a) MsCl/Py, b) KOH/ H_2O

2.2.2. Pochodne halogenowe

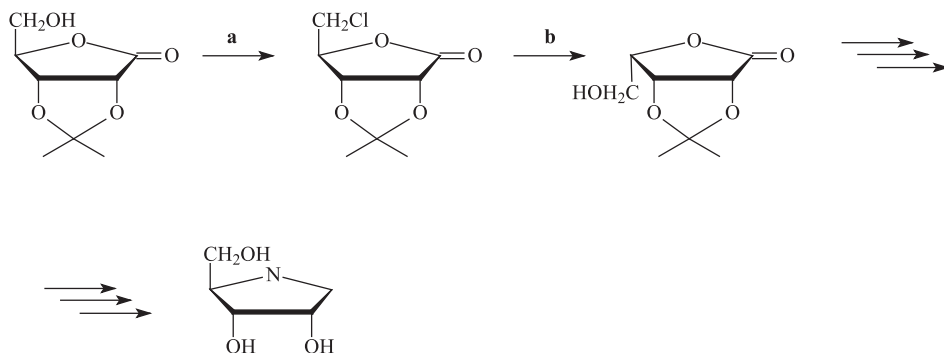
Do innej interesującej grupy pochodnych przy atomie węgla C-5 zaliczyć należy na pewno pochodne halogenowe. W literaturze można znaleźć przykłady otrzymywania różnego typu pochodnych. I tak Nasomjai i współpracownicy [22] przedstawili otrzymywanie 5-deoksy-5-fluoro-D-rybono-1,4-laktonu przy użyciu Deoxo-fluoru™.



Schemat 8. Synteza D-allo,altro-2,5-anhydro-1-deoksy-1-(dimetoksy-fosfinylo)-6-fluoro-3,4-O-isopropylideneheksitolu z 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu: a) Deoxo-fluor™/DCM, b) DIBALH/Tol, c) $\text{CH}_2[\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]/\text{DCM}/\text{aq NaOH}$

Scheme 8. Synthesis of D-allo,altro-2,5-anhydro-1-deoxy-1-(dimethoxy-phosphinyl)-6-fluoro-3,4-O-isopropylidenehexitol from 2,3-O-isopropylidene-D-ribo-1,4-lactone: a) Deoxo-fluor™/DCM, b) DIBALH/Tol, c) $\text{CH}_2[\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]/\text{DCM}/\text{aq NaOH}$

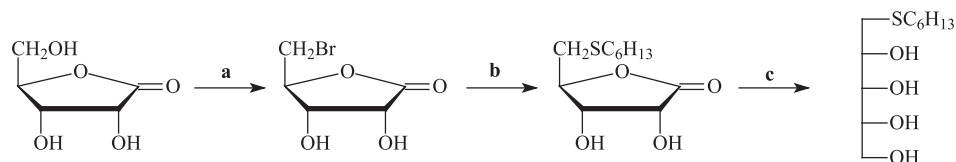
Znacznie ciekawszą pochodną okazuje się być 5-chloro-5-deoksy-2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-lakton, który podobnie jak pochodna mesylowa, został wykorzystany do otrzymania produktu ze zmienioną konfiguracją – 2,3-O-izopropylideno-L-liksono-1,4-laktonu [23]. W tym wypadku autorzy otrzymany produkt w postaci laktonu, użyli dalej do otrzymania 1,4-dideoksy-1,4-imino-D-ribitolu (DRB).



Schemat 9. Synteza DRB z D-rybony-1,4-laktonu: a) $(\text{COCl})_2/\text{DMF}$, CH_2Cl_2 , (b) KOH , H_2O , następnie 3M HCl

Scheme 9. Synthesis of DRB from D-ribo-1,4-lactone: a) $(\text{COCl})_2/\text{DMF}$, CH_2Cl_2 , (b) KOH , H_2O , then 3M HCl

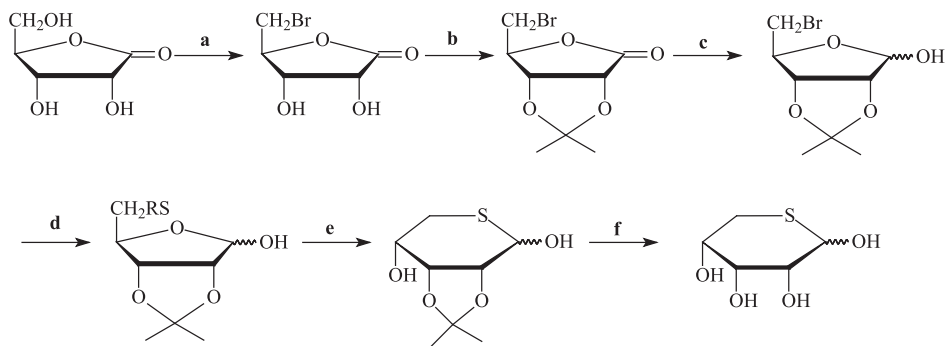
Jednak najchętniej wykorzystywana jest pochodna 5-bromo-5-deoksy. Wynika to oczywiście z łatwości dysocjacji wiązania węgiel brom. Związek ten można otrzymać na różne sposoby choć dwa, ze względu na swoją prostotę zasługują na wymienienie. Pierwszy wykorzystuje reakcję D-rybony-1,4-laktonu z tetrabromometanem w obecności tryfenylofosfiny [16]. Drugi wykorzystuje inny odczynnik, którym jest bromek tionylu [24]. Wśród ciekawych sposobów wykorzystania tej pochodnej powinno się wymienić możliwość ich zastosowania do otrzymania pochodnych tioalditoli [16].



Schemat 10. Synteza 5-S-heksylo-5-tio-D-rybony-1,4-laktonu z D-rybony-1,4-laktonu: a) SOBr_2/DMF , b) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SH}/\text{NaH}$, c) $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$

Scheme 10. Synthesis of 5-S-hexyl-5-thio-D-ribo-1,4-lactone from D-ribo-1,4-lactone: a) SOBr_2/DMF , b) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SH}/\text{NaH}$, c) $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$

Inny ciekawy sposób wykorzystania 5-bromo-5-deoksy-D-rybony-1,4-laktonu do syntezy 5-tio-D-rybopiranozy [24] przedstawia Schemat 11.



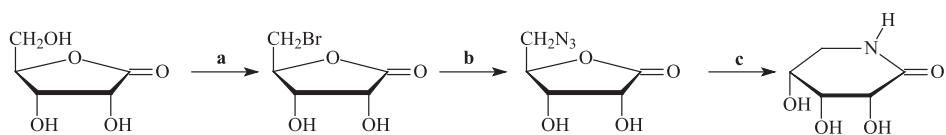
Schemat 11. Schemat syntezy 5-tio-D-rybopiranozy z D-rybony-1,4-laktonu: a) SOBr_2/DMF , b) acetone/ I_2 , c) $\text{DIBAL-H}/\text{THF}$, d) KSAc/DMF ; e) MeONa/MeOH ; f) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$

Scheme 11. Scheme of the synthesis of 5-thio-D-ribose from D-ribo-1,4-lactone: a) SOBr_2/DMF , b) acetone/ I_2 , c) $\text{DIBAL-H}/\text{THF}$, d) KSAc/DMF ; e) MeONa/MeOH ; f) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$

2.2.3. POCHODNE AZYDKOWE

Obecność grupy aminowej w wielu związkach organicznych determinuje ich aktywność biologiczną, stąd bardzo ważne w syntezie są pochodne zawierające grupę azydkową. Tak też jest w przypadku pochodnych 5-azydo-5-deoksy D-rybony-1,4-laktonu.

Procedura otrzymania 5-azydo-5-deoksy-D-rybony-1,4-laktonu opisana została przez Bouchez i współpracowników [25] w roku 1997. Wykorzystali oni w syntezie pochodną 5-bromo-5-deoksy uzyskując oczekiwany produkt z dobrą wydajnością. Jednak jak pokazują ich wyniki bezpośrednia redukcja grupy azydkowej nie prowadzi do powstania pochodnej 5-amiono-5-deoksy-D-rybony-1,4-laktonu, a następuję laktamizacja.

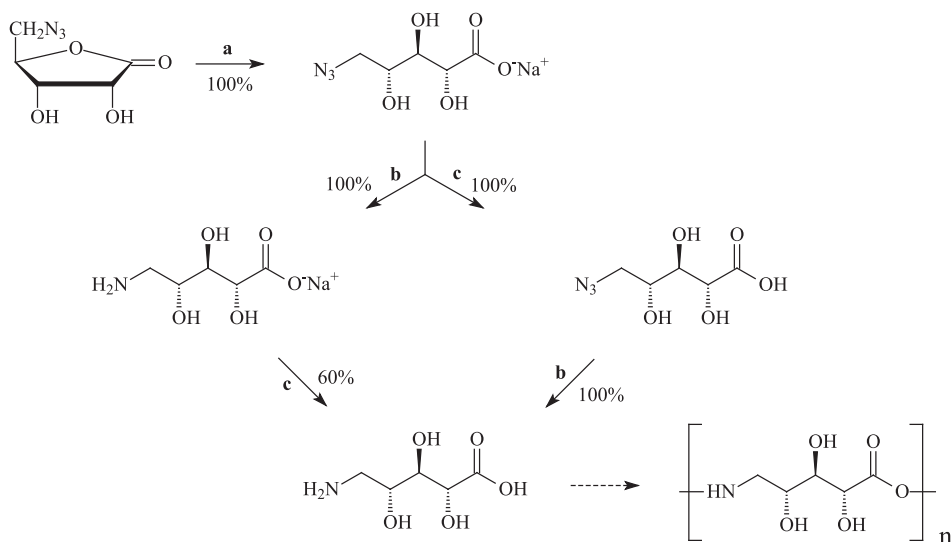


Schemat 12. Synteza 5-amino-5-deoksy-pentanolaktamu z D-rybony-1,4-laktonu: a) SOBr_2/DMF , b) LiN_3/DMF , c) $\text{H}_2\text{-PdC}/\text{EtOH}$

Scheme 12. Synthesis of 5-amino-5-deoxy-pentanolactam from D-ribo-1,4-lactone: a) SOBr_2/DMF , b) LiN_3/DMF , c) $\text{H}_2\text{-PdC}/\text{EtOH}$

Obok głównego produktu autorzy zaobserwowali powstawanie niewielkich ilości produktów będących wynikiem epimeryzacji przy atomie węgla C-2.

Co zrobić aby uniknąć następczego tworzenia się laktamu z laktonu zaproponowali francuscy naukowcy w pracy z 2007 roku [26].

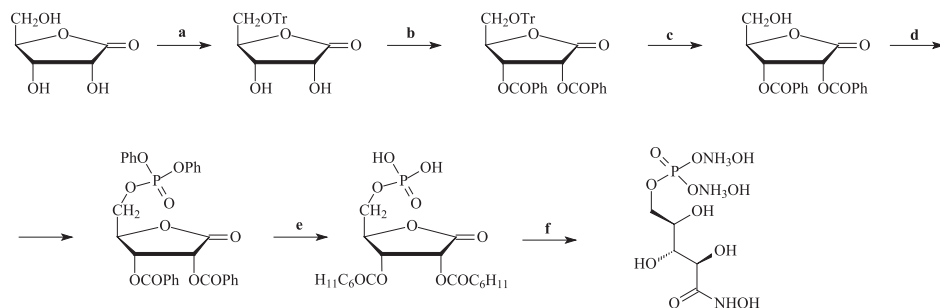


Schemat 13. Synteza kwasu 5-amino-5-deoksy-D-rybonowego: a) NaOH, EtOH-H₂O, b) H₂, Pd/C, H₂O, c) Amberlite IR-120+

Scheme 13. Synthesis of 5-amino-5-deoxy-D-riboic acid: a) NaOH, EtOH-H₂O, b) H₂, Pd/C, H₂O, c) Amberlite IR-120+

Uzyskane w ten sposób aminokwasy cukrowe mogą stanowić świetny materiał do otrzymywania np. biodegradowalnych poliamidów.

Pochodne 5-deoksy-5-fosfo-D-rybozy z oczywistych względów zawsze budziły zainteresowanie syntetyków ale i biochemików. Przykład syntezy takiej pochodnej z wykorzystaniem D-rybono-1,4-laktanu przedstawili Burgos wraz ze współpracownikami [27].



Schemat 14. Schemat syntezy kwasu 5-deoksy-5-fosfo-D-rybonohydroksamowego z D-rybono-1,4-laktanu: (a) TrCl/Py, DMAP, b) PhCOCl/Py, c) H₂, 15 bar, Pd/C/CH₂Cl₂, d) (PhO)₂POCl/Py, e) H₂, 25 bar, PtO₂/CH₂Cl₂, f) NH₂OH(s)/MeOH

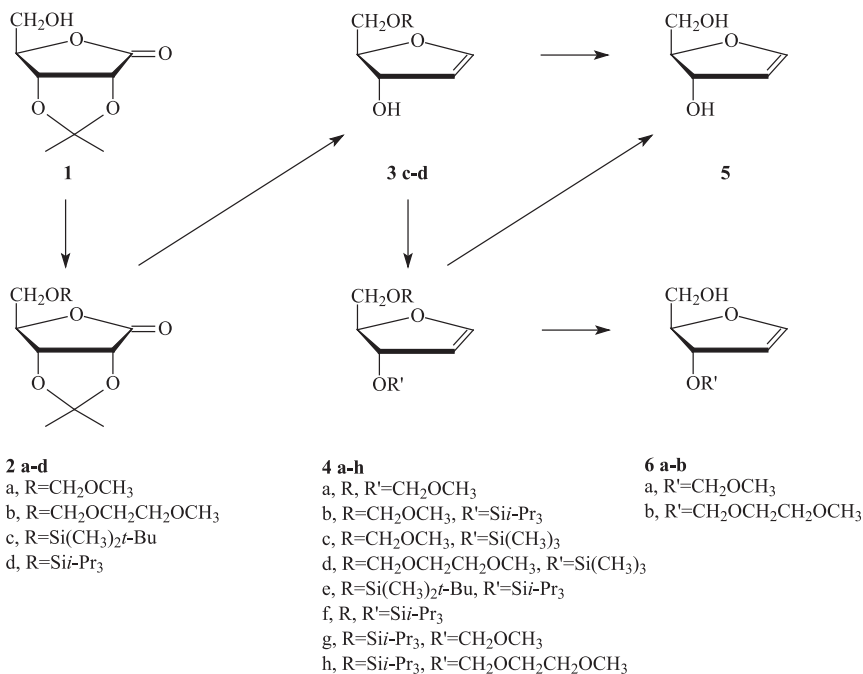
Scheme 14. Synthesis of 5-deoxy-5-phospho-D-ribohydroxamic acid from D-ribo-1,4-lactone: (a) TrCl/Py, DMAP, b) PhCOCl/Py, c) H₂, 15 bar, Pd/C/CH₂Cl₂, d) (PhO)₂POCl/Py, e) H₂, 25 bar, PtO₂/CH₂Cl₂, f) NH₂OH(s)/MeOH

Otrzymany produkt został przebadany jako inhibitor izomerazy D-rybozo-5-fosforanu wykazując obiecujące własności.

2.3. INNE POCHODNE

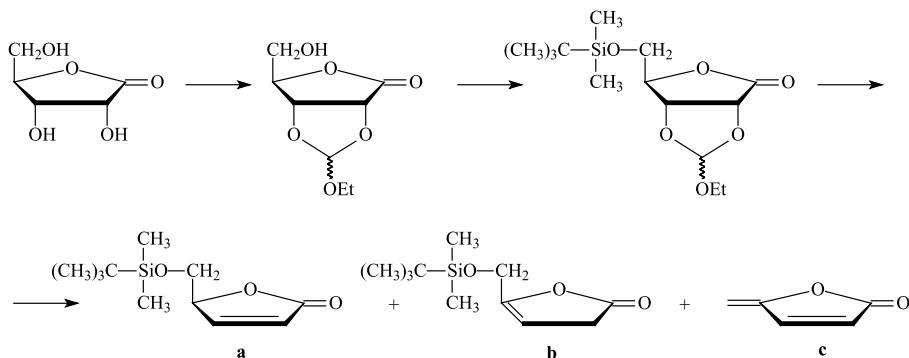
W tym podrozdziale chcielibyśmy przedstawić pochodne, które nie mieszczą się wśród wcześniej omawianych grup, a naszym zdaniem są warte krótkiego omówienia.

Glikale (1,2-nienasycone cukry) należą do jednych z najważniejszych związków w syntezie cukrów. O ile stosunkowo prosto jest otrzymać tego typu pochodne o pierścieniu piranozowym o tyle pochodne furanozowe wymagają szczególnego podejścia. Procedurę otrzymywania takich glikali z 2,3-O-izopropylidenowych pochodnych D-rybono-1,4-laktanu przedstawił Ireland wraz ze współpracownikami [28, 29]. W wyniku tej procedury otrzymuje się glikale z pierścieniem furanozowym i wolną grupą hydroksylową. Wzbogacenie tej procedury o otrzymywanie 3,5-podstawionych glikali przedstawił w 1985 roku Cheng i współpracownicy [30].



Schemat 15. Synteza różnie chronionych rybofuranozglikali z 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktanu
Scheme 15. Synthesis of differentially protected ribofuranoid glycols from 2,3-O-isopropylidene-D-ribo-1,4-lactone

Wśród nienasyconych cukrów, które można otrzymać z D-rybono-1,4-laktanu należy również wspomnieć o 2,3-nienasyconych pochodnych. Ich syntezę przedstawił Okabe i współpracownicy [31].

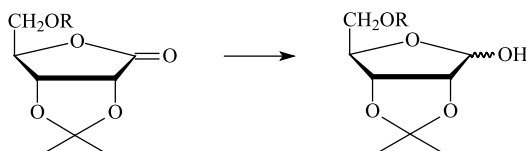


Schemat 16. Synteza 2,3-nienasyconej pochodnej D-rybono-1,4-laktanu. Produkt **a** jest produktem głównym (ok. 45% wydajności)

Scheme 16. Synthesis of 2,3-unsaturated derivative of D-ribofuranose-1,4-lactone. Product **a** is the major product (ca 45% yield)

Otrzymana pochodna została dalej wykorzystana do otrzymania dideoksynukleozydów.

Ważną reakcją, która wykorzystywana jest w syntezie z użyciem D-rybono-1,4-laktanu jest jego redukcja. Najczęściej produktem są pochodne rybitolu. Do redukcji używa się LiAlH_4 [21] lub NaBH_4 [24]. Ciekawą alternatywę przedstawił Gonzalez i współpracownicy [32]. Zaproponowali oni użycie do redukcji różnych pochodnych laktanu trietyloborowodoru litu (LTBH), dzięki czemu udało im się otrzymać pochodne D-rybozy z wydajnościami od 30 do 90%.



Schemat 17. Redukcja pochodnych D-rybono-1,4-laktanu LTBH

Scheme 17. Reduction of D-ribofuranose-1,4-lactone with LTBH

UWAGI KOŃCOWE

W pracy tej staraliśmy się dokonać wyboru metod syntezy D-rybono-1,4-laktanu, które są najwygodniejsze, a przy tym najlepsze z punktu widzenia syntezy laboratoryjnej. Pozwalają one otrzymać ten użyteczny substrat z dobrymi wydajnościami i przy niskich kosztach.

Ponadto, dokonaliśmy wyboru i przedstawiliśmy źródła literaturowe prezentujące syntezy różnych pochodnych tytułowego laktonu. Przy wyborze przyświecała nam idea aby były one z jednej strony użyteczne, a z drugiej stanowiły inspirację przy planowaniu ewentualnych syntez. Oczywiście można było dołączyć jeszcze choćby opis pochodnych acetylowych [33] lub acylowych [34], jednak naszym zdaniem wybrany i przedstawiony w pracy materiał jest optymalny.

PODZIĘKOWANIA

Praca współfinansowana z funduszu DS 530-8456-D501-17.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.S. Eustáquio, R.P. McGlinchey, Y. Liu, Ch. Hazzard, L.L. Beer, G. Florova, M.M. Alhamadsheh, A. Lechner, A.J. Kale, Y. Kobayashi, K.A. Reynolds, B.S. Moore, PNAS, 2009, **106**, 12295.
- [2] A.J. Kale, R.P. McGlinchey, B.S. Moore, J. Biol. Chem., 2010, **285**, 33710.
- [3] A. Sengupta, A. Basant, S. Ghosh, S. Sharma, H.M. Sonawat, J. Parasitol. Res., 2011, **1**.
- [4] S.-Y. Chen, M.M. Joullié, Tetrahedron Lett., 1983, **24**, 5027.
- [5] S.-Y. Chen, M.M. Joullié, J. Org. Chem., 1984, **49**, 2168.
- [6] M. Steiger, Helv. Chim. Acta, 1936, **19**, 189.
- [7] R. Weimberg, J. Biol. Chem., 1961, **236**, 629.
- [8] S. Morgenlie, Acta Chem. Scand., 1973, **27**, 2607.
- [9] B. Kaskar, G.L. Heise, R.S. Michalak, B.R. Vishnuvajjala, Synthesis, 1990, **1990(11)**, 1031.
- [10] J.D. Williams, V.P. Kamath, P.E. Morris, L.B. Townsend, Org. Synth., 2005, **82**, 75.
- [11] H. Batra, R.M. Moriarty, R. Penmasta, V. Sharma, G. Stanciu, J.P. Staszewski, S.M. Tuladhar, D.A. Walsh, Org. Process Res. Dev., 2006, **10**, 484.
- [12] M.B. Fusaro, V. Chagnault, S. Josse, D. Postel, Tetrahedron, 2013, **69**, 5880.
- [13] A. Fan, S. Jaenicke, G.-K. Chuah, Org. Biomol. Chem., 2011, **9**, 7720.
- [14] I. Isaac, I. Stasik, D. Beaupère, R. Uzan, Tetrahedron Lett., 1995, **36**, 383.
- [15] G.P. Silveira, C.B. Carvalho, T.S. Ribeiro, Preparação da D-ribonolactona empregando brometo e bromato de sódio. BR Patent 1020130323454, December 12, 2013.
- [16] H. Kold, I. Lundt, Ch. Pedersen, Acta Chem. Scand., 1994, **48**, 675.
- [17] H. Zinner, H. Voigt, J. Voigt, Carbohydr. Res., 1968, **7**, 38.
- [18] N. Baggett, J.G. Buchanan, M.Y. Fatah, C.H. Lachut, K.J. McCullough J.M. Webber, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, **24**, 1826.
- [19] S.-Y. Han, M.M. Joullié, Tetrahedron, 1993, **49**, 349.
- [20] D.J. Lefebvre, P. Steunenberg, J.F.G. Vliegthart, J.P. Kamerling, Tetrahedron: Asymmetry, 2005, **16**, 507.
- [21] L. Hough, J.K.N. Jones, D.L. Mitchell, Can. J. Chem. 1958, **36**, 1720.
- [22] P. Nasomjai, D. O'Hagan, A.M.Z. Slawin, Beilstein J. Org. Chem., 2009, **5**, No. 37, doi: 10.3762/bjoc.5.37.
- [23] M. Oba, S. Kawaji, H. Kushima, T. Sano, K. Nishiyama, J. Chem., 2013, Article ID 519415, doi: 10.1155/2013/519415.
- [24] J. Lalot, G. Manier, I. Stasik, G. Demailly, D. Beaupère, Carbohydr. Res., 2001, **335**, 55.
- [25] V. Bouchez, I. Stasik, D. Beaupère, R. Uzan, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 7733.

-
- [26] C. Falentin, D. Beaupère, G. Demailly, I. Stasik, *Carbohydr. Res.*, 2007, **342**, 2807.
- [27] E. Burgos, A.K. Roos, S.L. Mowbray, L. Salmons, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3691.
- [28] R.E. Ireland, C.S. Wilcox, S. Thaisrivongs, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 786.
- [29] R.E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C.S. Wilcox, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 48.
- [30] J.Ch.-Y. Cheng, U. Hacksell, G.D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2778.
- [31] M. Okabe, R.-Ch. Sun, S.Y.-K. Tam, L.J. Todaro, D.L. Coffen, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4780.
- [32] C. Gonzalez, S. Kavooosi, A. Sanchez, S.F. Wnuk, *Carbohydr. Res.*, 2016, **432**, 17.
- [33] H.M. Cardozo, T.F. Ribeiro, M.M. Sá, D. Sebrão, M.G. Nascimento, G.P. Silveira, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2015, **26**, 755.
- [34] M.M. Sá, G.P. Silveira, M.S. Castilho, F. Pavão, G. Oliva, *ARKIVOC* 2002, (viii), 112.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 listopada 2017

**D-RYBONO-1,4-LAKTON. CZĘŚĆ II.
WYKORZYSTANIE W SYNTEZIE ORGANICZNEJ
– WYBRANE REAKCJE**

**D-RIBONO-1,4-LACTONE. PART II.
USE IN ORGANIC SYNTHESIS
– SELECTED REACTIONS**

**Janusz Madaj*, Justyna Samaszko-Fiertek, Rafał Ślusarz,
Barbara Dmochowska**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: janusz.madaj@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Wybrane syntezy

1.1. Lineatyna

1.2. Neplanocyna A

1.3. 6-(α,β -D-rybofuranozylo)-2-bromopirydyna

1.4. Citreoviridin

1.5. Cukrowe yneny

1.6. Kalikotomina

1.7. Kwas szkimowy

1.8. Synteza hydroksylaktamów na nośniku stałym

1.9. (+)-Neplanocyna F

1.10. 4-Deazaformycyna A

1.11. 2,3-Azyrydino- γ -laktony

1.12. Neplanocyna B

1.13. (+)-Varitriol

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Janusz Madaj, prof. nadzw. UG, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997–8 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Badania dróg tworzenia i przemian wybranych związków cukrowych”. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.

Dr Justyna Samaszko-Fiertek w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: badania mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich, opracowanie metod syntezy nowych pochodnych antybiotyków glikopeptydowych.

Dr Rafał Ślusarz ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, po obronie rozprawy pt. „Symulowanie dynamiką molekularną blokowania i aktywacji receptorów sprzężonych z białkiem G”. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego. Jego warsztat pracy obejmuje dynamikę molekularną, analizę statystyczną, optymalizację, dokowania oraz badanie oddziaływań międzycząsteczkowych.

Dr Barbara Dmochowska w roku 1994 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli *N-D*-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych.

ABSTRACT

There are many examples of syntheses with D-ribo-1,4-lactone as a substrate. Among all, its biggest advantage is undoubtedly its accessibility. It can be synthesized on a large scale from naturally available raw materials. Its characteristic feature is the stable configuration of individual carbon atoms in multiple reaction conditions. Very important is the presence of a carbonyl moiety, allowing for a variety of additions which is crucial for carbon-carbon bond formation, the most difficult synthesis in organic chemistry.

In this article we present selected examples of articles that were published after 1984. In this year, the second article describing the Use of D-Ribonolactone in Organic Synthesis [36] was published. After this time many articles describing the use of the entitled lactone as a substrate in organic synthesis were published. We thought it would be worthwhile to present in Polish a selection of them. C-Glycosides and nucleoside analogs are a particularly important type of synthesized products. Examples of their synthesis are presented in this work, namely, neplanocin A [5], B [31] and F [24], citreovirdin [14], 2-bromopyridin α - and β -D-ribofuranosides [10], 4-deazafornicin A [27] and varitriol [33].

Keywords: D-ribo-1,4-lactone, C-glycosides, nucleosides analogs, neplanocin

Słowa kluczowe: D-rybono-1,4-lakton, C-glikozydy, analogi nukleozydów, neplanocyna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac ₂ O	- bezwodnik kwasu octowego
ButOH	- alkohol tert-butyłowy
CAN	- azotan(V) ceru
mCPBA	- kwas 3-chloronadbenzoesowy
DEAD	- azodikarboksylan dietylu
DIBALH	- wodorek diizobutyloglinu
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
MeI	- jodek metylu
MeOH	- metanol
NaOMe	- metanolan sodu
PMePh ₂	- metylodifenylofosfina
Pr ⁱ NEt ₂	- dietyloizopropylamina
Py	- pirydyna
TFA	- kwas trifluorooctowy
THF	- tetrahydrofuran

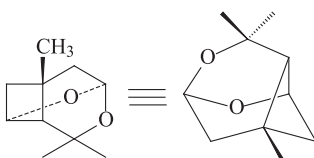
WPROWADZENIE

D-Rybono-1,4-lakton dzięki swoim możliwościom wykorzystania w syntezie organicznej od lat stanowi obiekt zainteresowań chemików syntetyków. Do jego zalet należy niewątpliwie łatwa dostępność. Można go syntezować na dużą skalę z naturalnie dostępnych surowców. Istotną jego cechą jest też określona i stabilna w warunkach wielu reakcji konfiguracja poszczególnych atomów węgla. Nie bez znaczenia jest też obecność ugrupowania karbonylowego, pozwalającego w prosty sposób przeprowadzać szereg różnego rodzaju addycji umożliwiających m.in. na tworzenie wiązania węgiel-węgiel, należącego w syntezie organicznej do najtrudniejszych. Wszystko to sprawia, że literatura fachowa bogata jest w opisy syntez wykorzystujących ten substrat. Wybrane przykłady, które pojawiły się po roku 1984 zawarliśmy w tej pracy.

1. WYBRANE SYNTEZY

1.1. LINEATYNA

Hormon (feromon, ektohormon) to substancja wykorzystywana w komunikacji zapachowej pomiędzy organizmami tego samego gatunku, wywołującymi zmianę w zachowaniach seksualnych lub społecznych [1]. Lineatyna (ang. *lineatin*) czyli (1*R*)-1,3,3-trimetylo-4,6-dioksatricyklo[3.3.1.0^{2,7}]nonan jest feromonem wydzielanym przez samicę żuka drwalnika paskowanego (*Trypodendron lineatum*). Jest on odpowiedzialny za rozległe szkody w lasach iglastych Europy i Ameryki Północnej. Pierwszy raz hormon ten został wyizolowany przez MacConnella w 1977 roku [2].



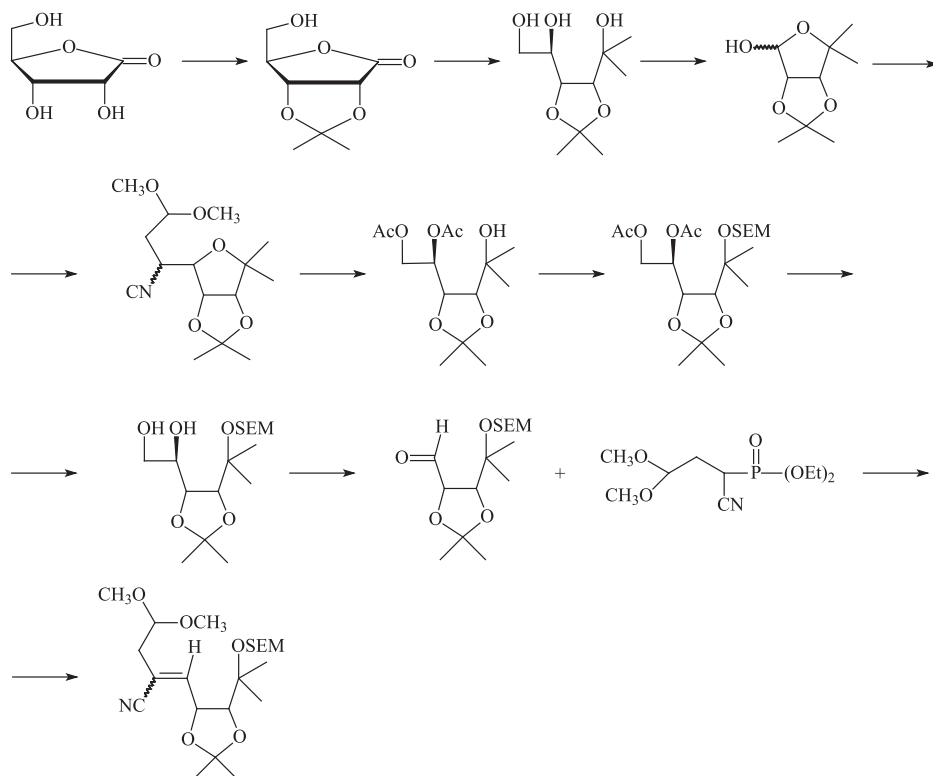
(+)-Lineatyna

Schemat 1. Struktura (+)-lineatyny

Scheme 1. Structure of (+)-lineatin

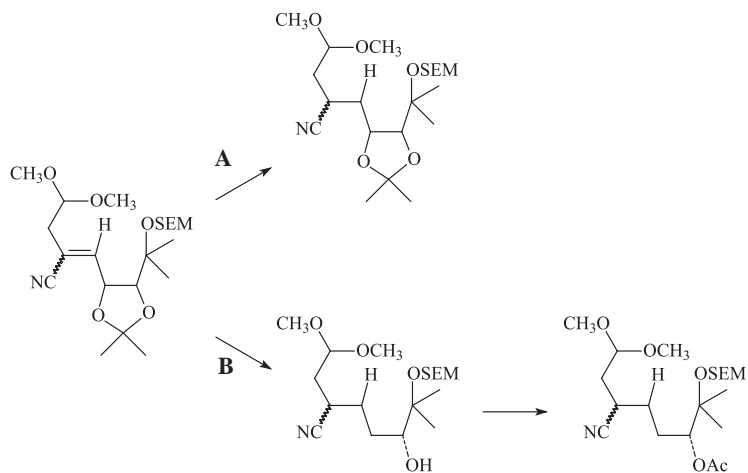
Ponieważ jest on stosowany jako atraktant w pułapkach wykorzystywanych do zwalczania tego żuka, przez co jego synteza znalazła się w centrum zainteresowań chemików. Pierwszą syntezę mieszaniny racemicznej tego związku zaproponował w 1980 roku Slessor wraz ze współpracownikami [3]. Jednak badania wykazały, że jako feromon działa wyłącznie enancjomer (+). Ciekawą propozycję syntezy z D-rybono-1,4-laktanu czystego enancjomerycznie tego produktu zaproponowali

Kandil i Slessor [4]. Ich synteza przebiegała w 16 etapach i prowadziła do (+)-lineatyny z wydajnością całkowitą 2,7%. Synteza składa się z kilku etapów. W pierwszym substratem był D-rybony-1,4-lakton, który poprzez pochodną izopropylidynową i reakcje ze związkami Grignarda ostatecznie prowadził do α,β -nienasyconego nitrilu (Schemat 2).



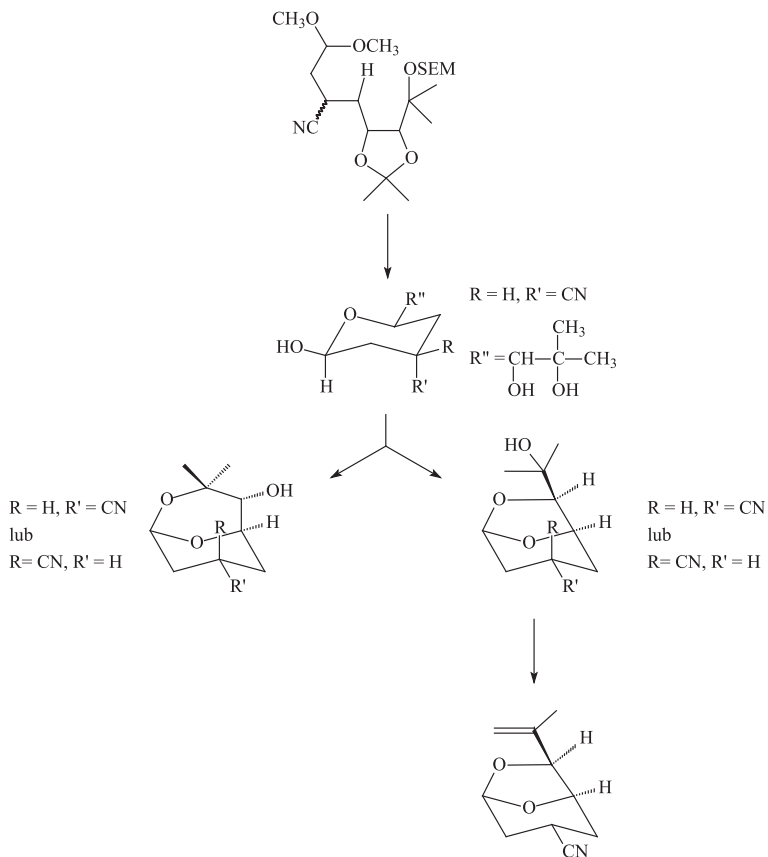
Schemat 2. Przebieg syntezy prowadzącej do produktu przejściowego, którym jest α,β -nienasycony nitril
 Scheme 2. The course of synthesis leading to the transition product, which is α,β -unsaturated nitrile

Związek ten poddany został katalitycznemu uwodornieniu w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym w wyniku czego udało się otrzymać nasycony nitril (Schemat 3, ścieżka A), który wykorzystany został do dalszej syntezy.



Schemat 3. Redukcja enonitrylu

Scheme 3. Reduction of ene nitrile



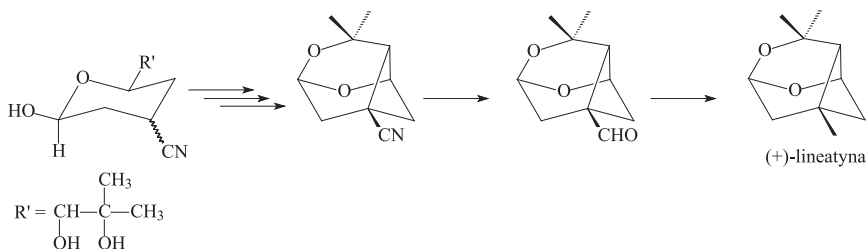
Schemat 4. Kwasowo katalizowana cyklizacja nasyconego nitrylu

Scheme 4. Acid-catalyzed cyclization of saturated nitrile

Hydroliza, a następnie wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja z udziałem grup hydroksylowych anomerycznej i drugorzędowej prowadzi do powstania pochodnej 6,8-dioksabicyklo[3.2.1]octanu, która po reakcji z chlorkiem matanosulfonylu i tryetyloaminą (Schemat 4) prowadzi do otrzymania odpowiedniej olefiny.

Aby otrzymać odpowiedni 2,9-dioksabicyklo[3.3.1]nonan drugorzędowa grupa hydroksylowa w triolu musi zostać odpowiednio zablokowana osłoną tert-butylo-dimetylosililową. Wprowadzenie, na drugorzędową grupę hydroksylową podstawnika terminalnego, osłony mesylowej, a następnie cyklizacja prowadzi do nityrylu o pożądanej budowie (w celu uproszczenia pominięto ten etap na Schemacie 5), a w ostateczności do (+)-lineatyny. Struktura i właściwości otrzymanego produktu były identyczne ze związkiem naturalnym.

Synteza ta stanowi dobry przykład wykorzystania zdefiniowanej konfiguracji poszczególnych atomów węgla w D-rybono-1,4-laktonie.

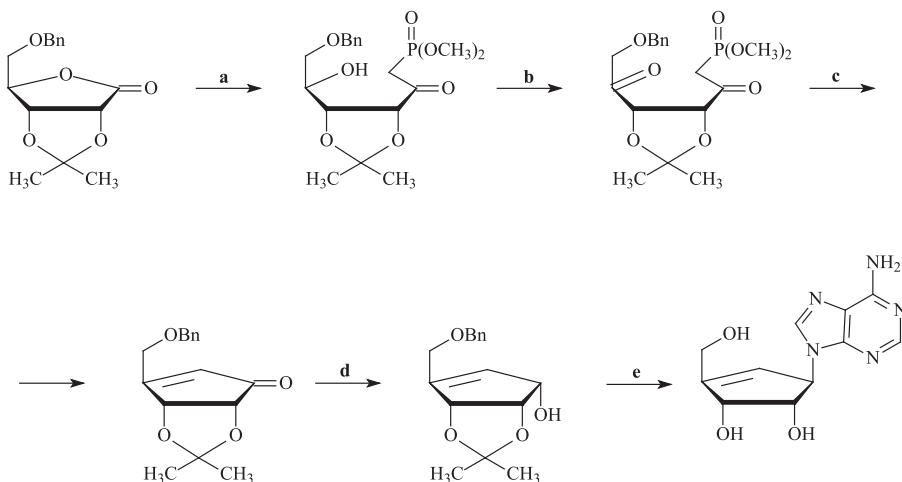


Schemat 5. Cyklizacja 2,9 prowadząca do otrzymania (+)-lineatyny

Scheme 5. 2,9 Cyclization leading to obtaining (+)-lineatin

1.2. NEPLANOCYNA A

Neplanocyna A [5] [nazwa nomenklaturowa (1*S*,2*R*,5*R*)-5-(6-aminopuryno-9-yl)-3-(hydroksymetylo)cyklopent-3-en-1,2-diol)] wyizolowana z *Ampullariella regularis*, jest naturalnie występującym karbocyklicznym nukleozydem wykazującym silne działanie przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Chociaż sama neplanocyna A nie jest praktycznie stosowana jako lek, jest dobrym źródłem do opracowania bardziej skutecznych i mniej toksycznych środków terapeutycznych [6]. Ciekawą metodę syntezy neplanocyny A z D-rybono-1,4-laktonu przedstawili Lim i Marquez (Schemat 6) [7]. Poddali oni izopropylidenową pochodną rybonolaktanu działaniu dimetylometylofosfonianu litu a następnie metanolanu sodu w metanolu uzyskując odpowiedni ketofosfonian. Jego utlenianie odczynnikami Collinsa [8] prowadzi do powstania diketonu, który łatwo ulega wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji w wyniku czego powstaje nienasycony produkt przejściowy. Poddany on został regioselektywnej redukcji otrzymując produkt zawierający w strukturze fragment alkoholu allilowego. Kondensacja tej pochodnej z 6-chloropuryną pozwoliła otrzymać chiralnie czystą neplanocynę A.

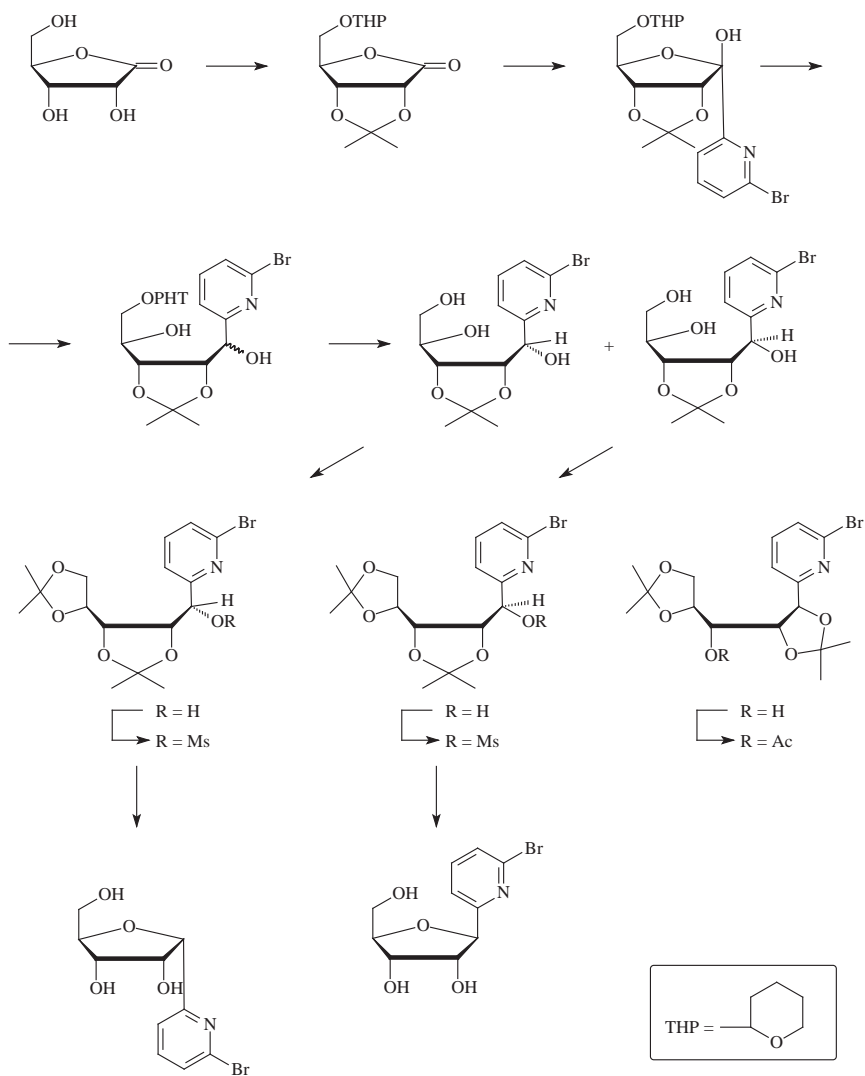


Schemat 6. Synteza neplanocyny A z pochodnej D-rybono-1,4-laktonu: (a) (i) $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$; (ii) NaOMe ; (b) CrO_3 , Py ; (c) K_2CO_3 , 18-korona-6; (d) NaBH_4 , CeCl_3 ; (e) (i) $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{Cl}$; (ii) 6-chloropuryna, NaH ; (iii) NH_3/MeOH ; (iv) BCl_3

Scheme 6. Synthesis of Neplanocin A from D-ribo-1,4-lactone: (a) (i) $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$; (ii) NaOMe ; (b) CrO_3 , Py ; (c) K_2CO_3 , 18-crown-6; (d) NaBH_4 , CeCl_3 ; (e) (i) $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{Cl}$; (ii) 6-chloropurine, NaH ; (iii) NH_3/MeOH ; (iv) BCl_3

1.3. 6-(α,β -D-RYBOFURANOZYLO)-2-BROMOPYRIDYNA

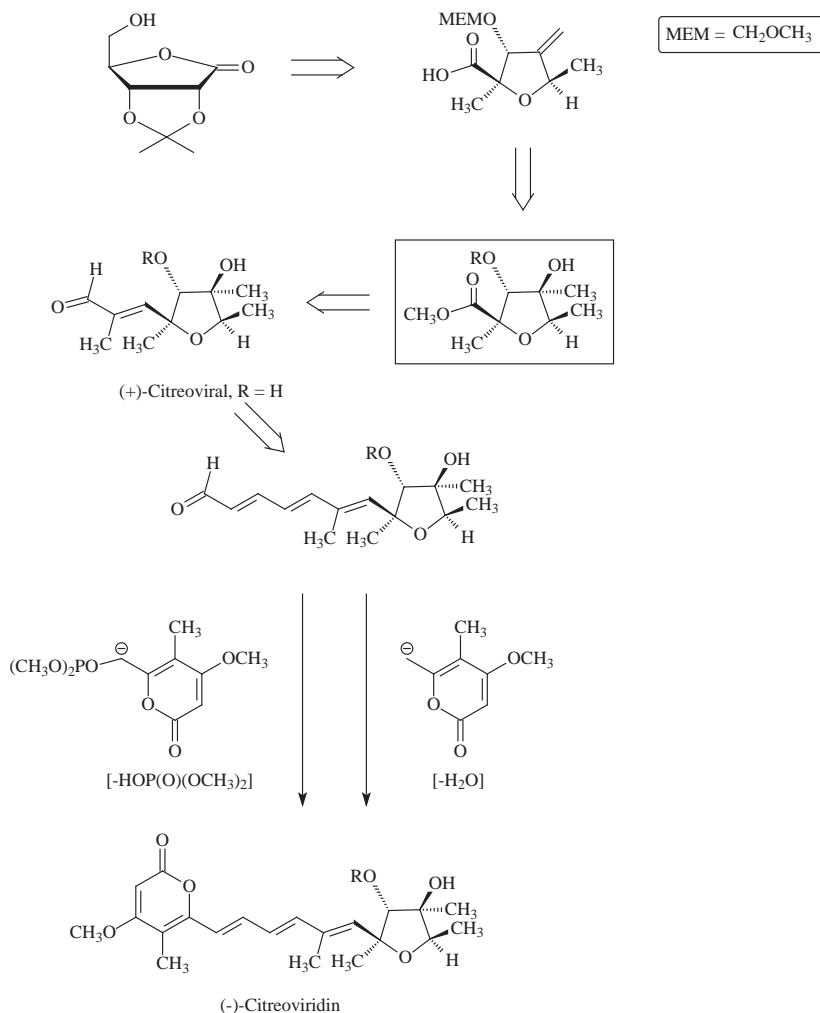
Laktyny cukrowe często wykorzystywane są do syntezy C-glikozydów. Przykład syntezy 1-(pirydyno-2-ylo)-2,3,5,6-di-O-izopropylideno- α -L-gulofuranozy z 2,3,5,6-di-O-izopropylideno-L-gulonolaktonu i 2-litopirydyny zaproponowali Ogura i Takahashi [9]. Opracowaną przez Japończyków metodę wykorzystali Kabat ze współpracownikami [10] dla D-rybono-1,4-laktonu. Przebieg przeprowadzonej przez nich syntezy przedstawia Schemat 7. Wyjściowy lakton przekształcili oni w znany w literaturze [11] 2,3-O-izopropylideno-5-O-(tetrahydropirano-2-ylo)-D-rybono-1,4-lakton, który otrzymali w postaci mieszaniny diastereoizomerów. Mieszaniny tej nie rozdzielali tylko poddali reakcji z 2-litopirydyną uzyskując mieszaninę diastereoizomerów 1-(2-bromopirydyno-6-ylo)-2,3-O-izopropylideno-5-O-(tetrahydropirano-2-ylo)-D-rybofuranozy. Jeden z diastereoizomerów, 1-(2-bromopirydyno-6-ylo)-2,3-O-izopropylideno-5-O-(tetrahydropirano-2-ylo)- β -D-rybofuranozę udało się otrzymać w postaci krystalicznej. Redukcja tej krystalicznej pochodnej D-rybozy prowadziła do mieszaniny diastereoizomerów o stosunku konfiguracji 4:1 *allo/alto*. Przed rozdzieleniem chromatograficznym usunęli oni jeszcze osłonę grupy terminalnej. Poszczególne izomery o konfiguracji *alto* i *allo* zostały poddane izopropylidenu, a następnie mesylowaniu. Tak uzyskane pochodne pod wpływem kwasu trifluoroctowego ulegały jednoczesnemu de-O-izopropylidenu i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, w wyniku czego otrzymali oni zaplanowane C-glikozydy.



Schemat 7. Synteza α - i β -D-rybofuranozydów 2-bromopirydyny
 Scheme 7. Synthesis of 2-bromopyridine α - and β -D-ribofuranosides

1.4. CITREOVIRIDIN

Citreoviridin {6-[(1*E*,3*E*,5*E*,7*E*)-8-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroksy-2,4,5-trimetylooksolan-2-yl]-7-metylocta-1,3,5,7-tetraenylo]-4-metoksy-5-metylopyran-2-on} podobnie jak aurovertin i asteltoksyna jest polienowym potencjalnym inhibitorem mitochondrialnego enzymu F_1F_0 -ATPazy (EC 3.6.1.3) [12, 13].



Schemat 8. Schemat przedstawiający strategię syntezy (-)-citroviridinu i (+)-citroviralu
 Scheme 8. Scheme presenting synthetic strategy of (-)-citroviridin and of (+)-citroviral

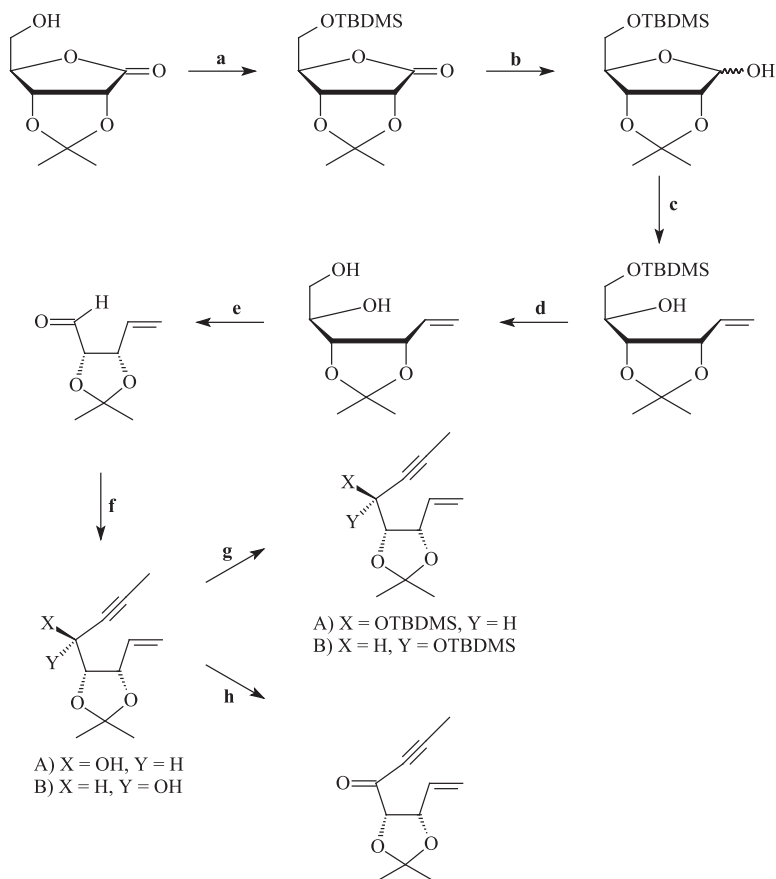
Suh i Wilcox [14] zaproponowali syntezę (-)-citroviridinu i (+)-citroviralu, wychodząc nie jak w innych opublikowanych syntezach z acyklicznego substratu, lecz z 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu. Początkowe etapy reakcji można by podzielić na: a) otrzymanie 5-deoksy pochodnej, b) stereoselektywne dialkylowanie w pozycji C-1, c) założenie odpowiednich osłon na grupy hydroksylowe przy atomach węgla C-2 i C-3, d) przemiana w alkohol trzeciorzędowy przy atomie węgla C-3 o odpowiedniej konfiguracji. W ten sposób otrzymali związek przejściowy (związek w ramce na Schemacie 8), który wykorzystali w dalszej syntezie. Przemiana tego związku w (+)-citroviral przebiegała poprzez bicykliczny lakton i laktol, który w wyniku reakcji z odpowiednim ylidem prowadził do otrzymania

nienasyconego estru. Redukcja tego estru wodorkiem diizobutyloglinu (DIBALH) prowadziła do powstania pochodnej alkoholu allilowego, który utleniony dichromianem pirydyniowym pozwoliła otrzymać α,β -nienasycony aldehyd. Oczekiwany (+)-citreooviral został otrzymany ostatecznie w wyniku hydrolizy rozcieńczonym kwasem solnym.

Dalsze cztery etapy pozwoliły otrzymać z niego (-)-citreooviridin. Co warte podkreślenia autorzy stwierdzili, że otrzymany produkt zanieczyszczony był związkiem, który tworzył się w wyniku fotoizomeryzacji. Udało im się stwierdzić, że ulega jej zarówno produkt naturalny jak i syntetyczny. Jako zaletę wybranej drogi syntezy autorzy podkreślali łatwość dostępu substratu jakim był 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-lakton oraz to, że konfiguracja jego atomów była stabilna i dobrze poznana.

1.5. CUKROWE YNENY

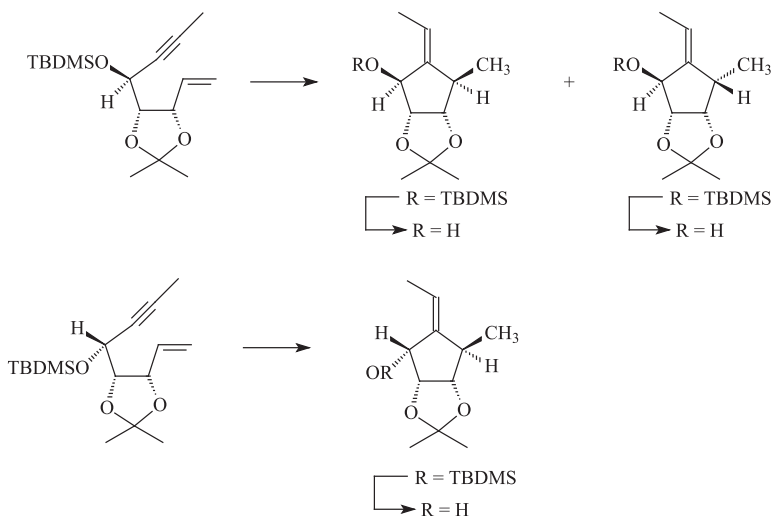
Yneny to grupa związków zawierających w swojej strukturze wiązanie potrójne (yn) i podwójne (en) pomiędzy atomami węgla. Pracami nad tą grupą związków zajmowali się pracownicy firmy DuPont. W 1988 roku opublikowali oni pracę nad stereoselektywną cyklizacją 1,6- i 1,7-ynenów w obecności związków metaloorganicznych [15]. Syntezę cukrowego yneny, którą przeprowadzili przedstawia Schemat 9.



Schemat 9. Procedura otrzymywania cukrowego yneny. a) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; b) DIBALH; c) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}^-$; d) Bu_3NF ; e) NaIO_4 , Bu^tOH , H_2O ; f) $\text{Me}\equiv\text{M}$; g) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; h) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMSO, Pr^tNEt_2

Scheme 9. Procedure of obtaining of sugar enynes. a) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; b) DIBALH; c) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}^-$; d) Bu_3NF ; e) NaIO_4 , Bu^tOH , H_2O ; f) $\text{Me}\equiv\text{M}$; g) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; h) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMSO, Pr^tNEt_2

Jako substratu użyli łatwo dostępnego 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu. Po założeniu na grupę C-5-OH osłony tert-butyłodimetylosililowej poddali go redukcji wodorkiem (DIBALH) otrzymując pochodną D-rybozy. W dalszym etapie przekształcili ją w enol, a następnie endiol. Jego utlenianie jodanem(VII) sodu prowadziło do powstania odpowiedniego aldehydu, który poddali oni reakcji z różnymi związkami metaloorganicznymi. Najlepsze rezultaty uzyskali używając propynylo litu. Tak otrzymany ynen poddali cyklizacji (Schemat 10).



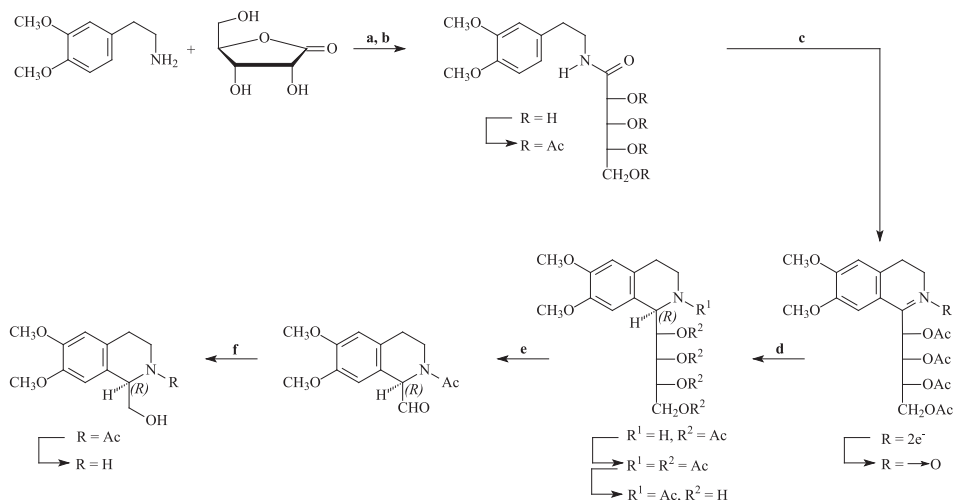
Schemat 10. Cyklizacja cukrowego ynenu katalizowana związkami tytanu (ścieżka A) lub cyrkonu (ścieżka B):
 a) Cp_2ZrCl_2 , Mg, HgCl_2 ; b) Cp_2TiCl_2 , PMePh_2 , Na(Hg)

Scheme 10. Cyclization of sugar enynes catalyzed titanium (path A) or zirconium (path B) salts: a) Cp_2ZrCl_2 , Mg, HgCl_2 ; b) Cp_2TiCl_2 , PMePh_2 , Na(Hg)

Jako katalizatorów w procesie cyklizacji użyli Cp_2ZrCl_2 [dichlorku bis(cyklopentadienyl)cyrkonu(IV)] lub Cp_2TiCl_2 [dichlorku bis(cyklopentadienyl)tytanu(IV)].

1.6. KALIKOTOMINA

Kalikotomina podobnie jak salsolidyna, karnegina i *N*-metyloheliamina to proste alkaloidy izochinolinowe wykazujące znaczącą aktywność biologiczną. Oddziałują one na centralny układ nerwowy, obniżają ciśnienie krwi. Spotykane są jako wtórne metabolity otrzymywane z *L*-tyrozyny w czasie jej przemiany przez mózgową hydroksylazę tyrozynową u osób cierpiących na chorobę Parkinsona, jak również u alkoholików. Znane są również jako inhibitory mitochondrialnej oksydazy monoaminowej typu A. Metodę syntezy kalikotominy przy użyciu *D*-rybono-1,4-laktanu przedstawił Czarnocki [16] (Schemat 11).



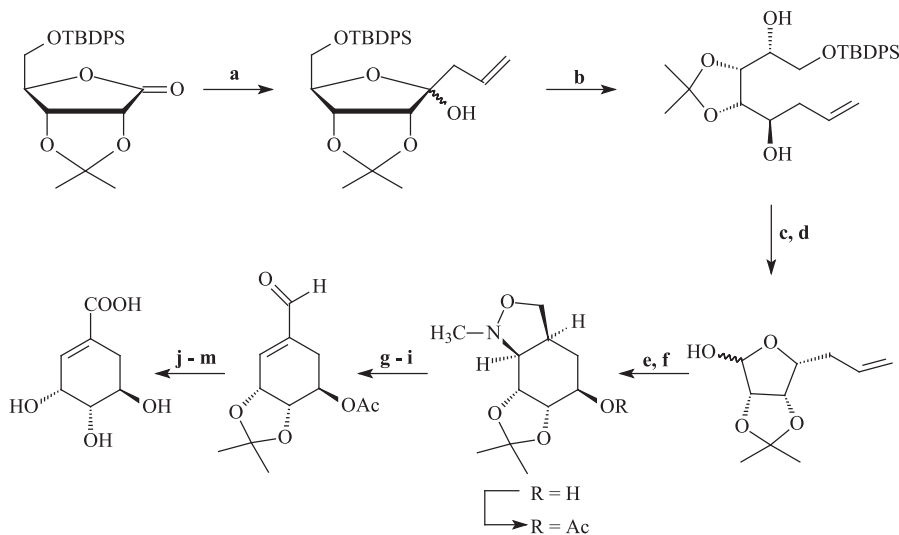
Schemat 11. Synteza kalikotominy przeprowadzona przez Czarnockiego: a) dioksan/ogrzewanie, b) Ac₂O/Py, c) PCl₅/CH₂Cl₂, d) H₂/PtO₂ a następnie AcOH/HCl, e) NaIO₄, f) NaBH₄

Scheme 11. Synthesis of calycotomine reported by Czarnocki: a) dioxane/heating, b) Ac₂O/Py, c) PCl₅/CH₂Cl₂, d) H₂/PtO₂ next AcOH/HCl, e) NaIO₄, f) NaBH₄

W pierwszym etapie poddał on D-rybonyl-1,4-lakton kondensacji z homowetratylaminą [2-(3,4-dimetoksyfenyl)etylomina], a otrzymany produkt dalszemu O-acetylowaniu. Uzyskana pochodna w wyniku cyklizacji metodą Bischler-Napieralskiego [17] prowadziła do otrzymania odpowiedniej 3,4-dihydroizochinolinyl. Dalsze utlenianie *m*CPBA (kwas 3-chloronadbenzoesowy) pozwoliło otrzymać stabilny nitron, którego redukcja prowadziła głównie do produktu o konfiguracji (*R*) atomu węgla (z 94% nadmiarem enancjomerycznym). Deacetylowanie i utlenianie jodanem(VII) sodu prowadziło do odpowiedniego aldehydu. Jego redukcja i *N*-deacetylowanie pozwoliło otrzymać oczekiwaną czystą enancjomerycznie kalikotominę.

1.7. KWAS SZIKIMOWY

(-)-Kwas szikimowy [kwas (3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihydroksycykloheks-1-enekarboksylowy] jest kluczowym biosyntetycznym produktem przejściowym, od którego pochodzi nazwa szlaku, w którym powstają w organizmach żywych m.in. aromatyczne aminokwasy [18]. W literaturze znanych jest kilka przykładów jego syntezy z produktów cukrowych [19]. Ciekawą syntezę tego kwasu z D-rybonyl-1,4-laktanu przedstawił Jiang wraz ze współpracownikami [20].



Schemat 12. Synteza kwasu szikimowego z *D*-rybony-1,4-laktonu: a) allilMgCl, b) DIBALH, c) TBAF (fluorek terta-*n*-butyloamoniowy) d) NaIO₄, e) MeNHOH (*N*-metylohydroksyloamina)/HCl, f) ogrzewanie w toluenie, g) Ac₂O/DMAP, h) H₂/Pd(OH)₂/C, i) MeI/K₂CO₃, j) DMSO/(COCl)₂ następnie Et₃N, k) NaClO₂/H₂O₂/NaH₂PO₄, l) K₂CO₃, m) TFA

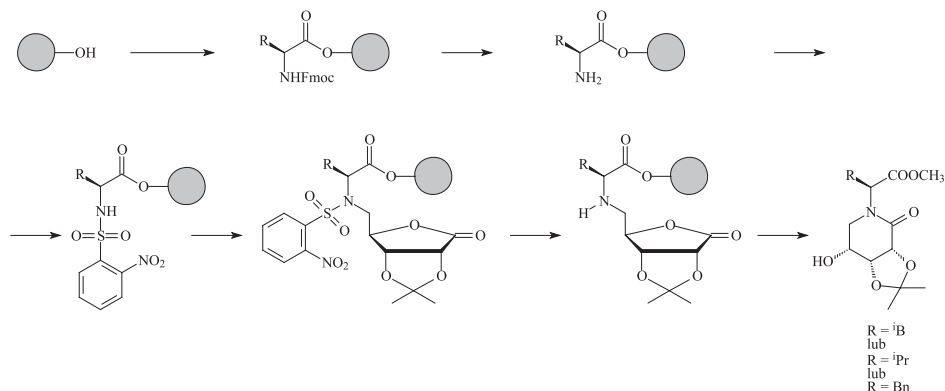
Scheme 12. Synthesis of shikimic acid from *D*-ribo-1,4-lactone: a) allylMgCl, b) DIBALH, c) TBAF (terta-*n*-butylammonium fluoride) d) NaIO₄, e) MeNHOH (*N*-metylohydroksyloamina)/HCl, f) reflux in toluene, g) Ac₂O/DMAP, h) H₂/Pd(OH)₂/C, i) MeI/K₂CO₃, j) DMSO/(COCl)₂ next Et₃N, k) NaClO₂/H₂O₂/NaH₂PO₄, l) K₂CO₃, m) TFA

Jako substratu użyli oni 5-*O*-tert-butyldifenylosililo-2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybony-1,4-laktonu, który po reakcji z chlorkiem allilomagnezu poddany został redukcji przy użyciu DIBALH, w wyniku czego otrzymano związek z wolną anemeryczną grupą hydroksylową. Dalsza reakcja z *N*-metylohydroksyloaminą, a następnie ogrzewanie prowadziło do powstania odpowiedniej izooksazolidyny, która to po acetylowaniu została w kilku krokach przekształcona w α,β -nienasycony aldehyd. Jego utlenianie z użyciem NaClO₂ i H₂O₂, deacetylowanie i hydroliza kwasowa prowadziły do powstania (-)-kwasu szikimowego z bardzo dobrą wydajnością.

1.8. SYNTEZA HYDROKSYLAKTAMÓW NA NOŚNIKU STAŁYM

Ciekawy przykład wykorzystania *D*-rybony-1,4-laktonu do syntezy hydroksylaktamów na nośniku stałym przedstawili Fornis i współpracownicy (Schemat 13) [21]. Do syntezy wykorzystali oni metodę opisaną przez Liskampa [22]. Fmoc-chronione aminokwasy przyłączali do TentaGelu® wykorzystując reakcje typ Mitsunobu [23]. Po przyłączeniu do żywicy i usunięciu osłon uzyskane aminy poddali standardowemu sulfonowaniu. Otrzymane sulfonamidy, w wyniku *N*-alkilowania *D*-rybony-1,4-laktonem w obecności DEAD (azodikarboksylan dietylu) i PPh₃, prowadziły do uzyskania trzyczłonowych sulfonamidów, które pod wpływem tiofe-

nolu zostały przekształcone w drugorzędowe aminy. Działając na nie octanem sodu w metanolu uzyskali oczekiwane hydroksylaktamy.

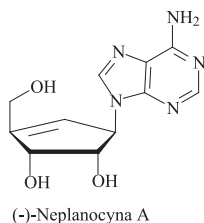


Schemat 13. Synteza na nośniku stałym hydroksylaktamu z D-rybono-1,4-laktonu i Fmoc-Leu lub Fmoc-Val, lub Fmoc-Phe

Scheme 13. Solid phase synthesis of hydroxylactams from D-ribo-1,4-lactone and Fmoc-Leu or Fmoc-Val or Fmoc-Phe

1.9. (+)-NEPLANOCYNA F

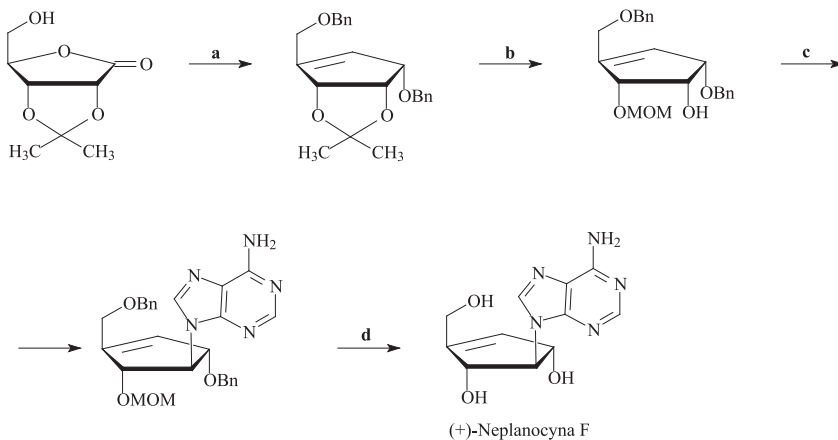
Neplanocyna F jest analogiem naturalnie występującego karbocyklicznego nukleozydu neplanocyny A.



Rysunek 1. Struktura neplanocyny A
Figure 1. The structure of neplanocin A

Synteza (+)-neplanocyny [24], analogu nie występującego naturalnie, została przedstawiona na Schemacie 14. D-Rybono-1,4-lakton przekształcony został w odpowiednią pochodną cykloheksenu, która po benzyloowaniu pozwoliła otrzymać eter dibenzylowy. W wyniku działania kwasu octowego usunięto osłonę izopropylidenowa, a następnie grupa hydroksylowa w pozycji allilowej została selektywnie osłonięta grupą metoksymetylową (MOM). Do tak powstałego produktu przyłączono 6-chloropurynę w warunkach reakcji Mitsunobu. Osłony grup hydroksylowych usunięto w ciągu reakcji z TFA, następnie NH_3/MeOH i ostatecznie BCl_3 w chlorku metylenu, co pozwoliło autorom otrzymać oczekiwaną (+)-neplano-

cybę F. Warto tutaj dodać, że synteza czystej enancjomerycznie (-)-neplanocyny została opublikowana kilka lat później [25].

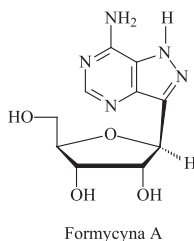


Schemat 14. Synteza (+)-neplanocyny F z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) ref [26], b) (i) 60% AcOH, (ii) trime-tyloortomrówczan, CH_2Cl_2 , CAN, (iii) DIBAL, c) 6-chloropuryna, DEAD, PPh_3 , THF, rt, 16h; d) (i) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , (ii) MeOH/NH_3 , (iii) BCl_3 , CH_2Cl_2 , (iv) MeOH

Scheme 14. Synthesis of (+)-neplanocin F from *D*-ribo-1,4-lactone: a) ref [26]; b) (i) 60% AcOH, (ii) tri-methyl orthoformate, CH_2Cl_2 , CAN, (iii) DIBAL, c) 6-chloropurine, DEAD, PPh_3 , THF, rt, 16h; d) (i) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , (ii) MeOH/NH_3 , (iii) BCl_3 , CH_2Cl_2 , (iv) MeOH

1.10. 4-DEAZAFORMYCYNA A

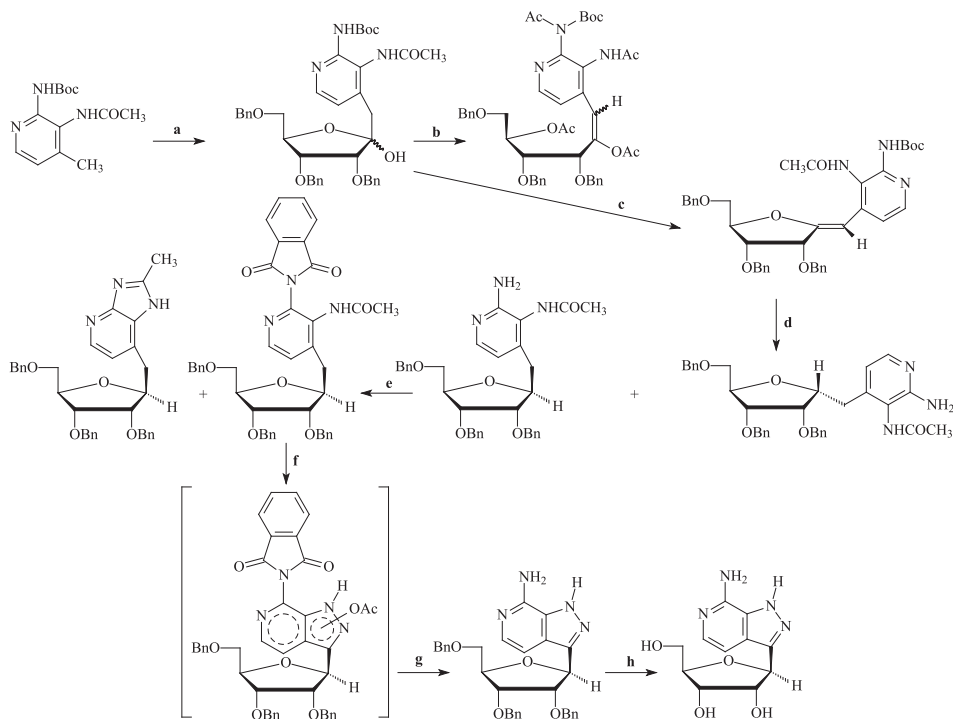
Formycyna A jest antybiotykiem nukleozydowym po raz pierwszy wyizolowa-nym w 1964 roku z *Nocardia interferoma*.



Rysunek 2. Struktura formycyny A
Figure 2. The structure of formycin A

Schemat syntezy 4-deazaformycyny opracowanej przez Townsenda i współpra-cowników [27] przedstawia Schemat 15. Jako substratu użyli oni aminopirydyny z osłoną Boc grupy aminowej, którą poddali działaniu butylolitu. Wygenerowany w ten sposób anion atakował karbonylowy atom węgla 2,3,5-tri-*O*-benzylo-*D*-rybono-1,4-laktonu w wyniku czego powstawał hemiacetal o stosunku izomeru α/β 8:1. Główny anomer został wyizolowany dzięki rozdzielaniu chromatograficz-

nemu na żelu krzemionkowym. Poddany działaniu eteratu trifluoroboru prowadził do otrzymania odpowiedniej olefiny. Jej redukcja pozwoliła uzyskać acetamid *N*-[2-amino-4-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -*D*-rybofuranozyl)metylopirydyno-3-yl]. Produkt ten posiadał wolną grupę aminową, która została zabezpieczona bezwodnikiem ftalowym. Obok pochodnej ftalimidowej w dużych ilościach (około 35%) powstawał również produkt uboczny będący pochodną 2-metyloimidazolu. Ogrzewanie głównego produktu z azotanem(III) izoamylu w obecności bezwodnika kwasu octowego prowadziło do powstania odpowiednich 1- i 2-acetylopirazolo[3,4-*c*] pirydyn. Osłony ftalimidowa i acetylowa zostały usunięte pod wpływem metanolewego roztworu amoniaku. Dalsze de-*O*-benzylowanie pozwoliło otrzymać oczekiwaną 7-amino-3-(β -*D*-rybofuranozyl)pirazolo[3,4-*c*]pirydynę (4-deazaformycynę).

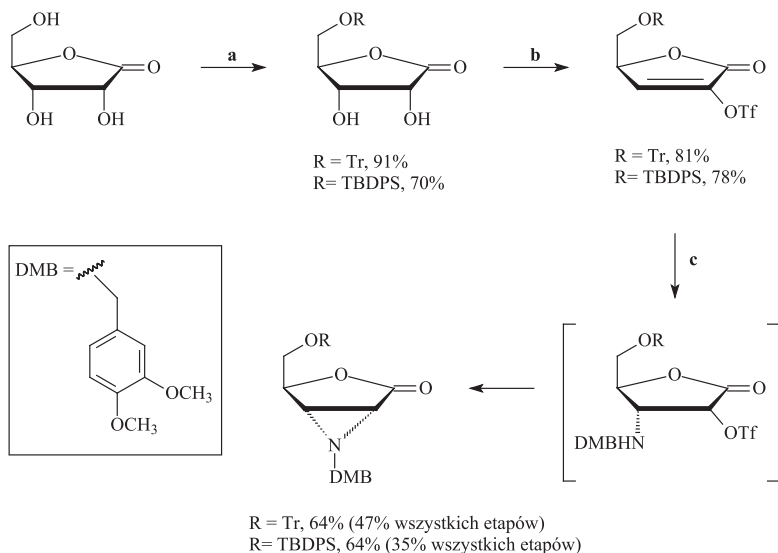


Schemat 15. Otrzymywanie 4-deazaformycyny A: a) (i) *n*-BuLi, THF, (ii) 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-rybony-1,4-lakton, THF, b) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, c) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, d) CF₃CO₂H, Et₃SiH, CH₂Cl₂, e) bezwodnik ftalowy, toluen, f) AcOK, Ac₂O, azotan(III) izoamylu, C₆H₆, g) CH₃ONa/CH₃OH, h) BCl₃, CH₂Cl₂

Scheme 15. Preparation of 4-deazaformicin A: a) (i) *n*-BuLi, THF, (ii) 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribony-1,4-lactone, THF, b) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, c) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, d) CF₃CO₂H, Et₃SiH, CH₂Cl₂, e) phthalic anhydride, toluene, f) AcOK, Ac₂O, isoamyl nitrite, C₆H₆, g) CH₃ONa/CH₃OH, h) BCl₃, CH₂Cl₂

1.11. 2,3-AZYRYDYNO- γ -LAKTONY

2,3-Azyrydino- γ -laktony mogą być użyte do syntezy pochodnych α -i β -aminokwasów [28, 29]. Syntezę takiego laktonu z *D*-rybono-1,4-laktonu [30] przedstawia Schemat 16. Przeprowadzona została ona przy wykorzystaniu dwóch rodzajów grup osłonowych terminalnej grypy hydroksylowej trifenylometanowej i tert-butylodifenylosililowej, przy czym wyższe wydajności uzyskano w przypadku tej drugiej. Tak zabezpieczone pochodne poddane zostały działaniu bezwodnika kwasu trifluorometanosulfonowego w wyniku czego powstawały odpowiednie nienasycone triflany. Odpowiednie azyrydiny powstawały w wyniku 1,4-addycji typu Michaela 3,4-dimetoksybenzylaminy (DMBNH₂).



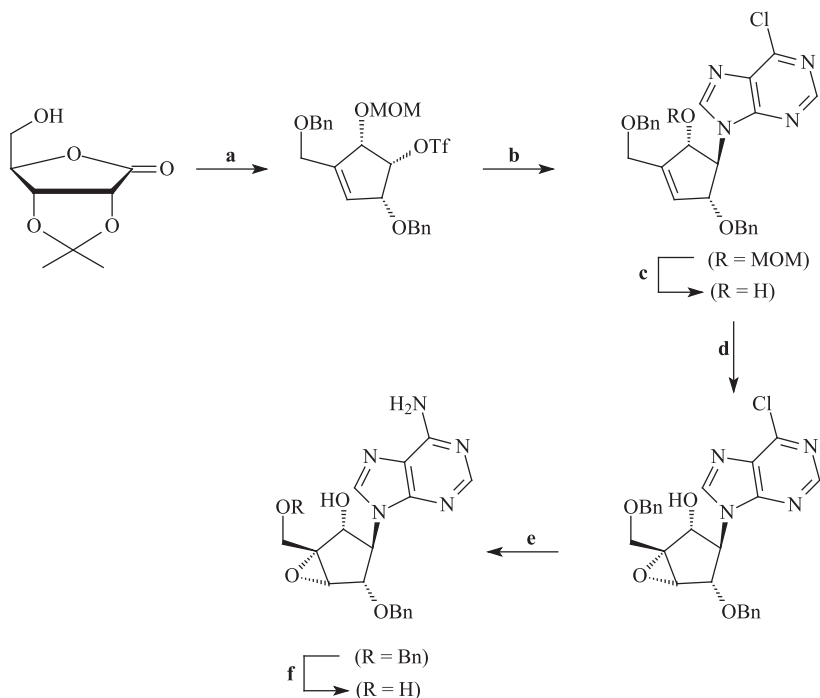
Schemat 16. Synteza 2,3-azyrydino- γ -laktonu z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) TrCl lub TBDPSCl, b) Tf₂O, c) DMBNH₂

Scheme 16. Synthesis of 2,3-aziridino- γ -lactone from *D*-ribo-1,4-lactone: a) TrCl or TBDPSCl, b) Tf₂O, c) DMBNH₂

1.12. NEPLANOCYNA B

Neplanocyna B podobnie jak wcześniej wspomniana neplanocyna F jest analogiem naturalnie występującego karbocyklicznego nukleozydu neplanocyny A. Jej syntezę z *D*-rybono-1,4-laktonu [31] przedstawia Schemat 17. Syntezę rozpoczęto od przygotowania nienasyconej karbocyklicznej pochodnej zabezpieczonej odpowiednimi grupami ochronnymi. Do jej przygotowania z *D*-rybono-1,4-laktonu wykorzystano zamieszczony w literaturze opis [25]. W otrzymanej w ten sposób pochodnej grupa *O*-trifililowa podstawiona została 6-chloropuryną w obecności węglańka potasu i odpowiedniego eteru koronowego. Następnie selektywnie

została usunięta grupa metoksymetylowa (MOM). Taki produkt poddany został epoksydacji kwasem *m*-chloroperbenzoesowym (*m*-CPBA). Działając metanolem w roztworze amoniaku autorzy wymienili atom chloru na grupę aminową po czym usunęli grupy benzylove na drodze wodorolizy uzyskując oczekiwaną (-)-neplanocynę B.



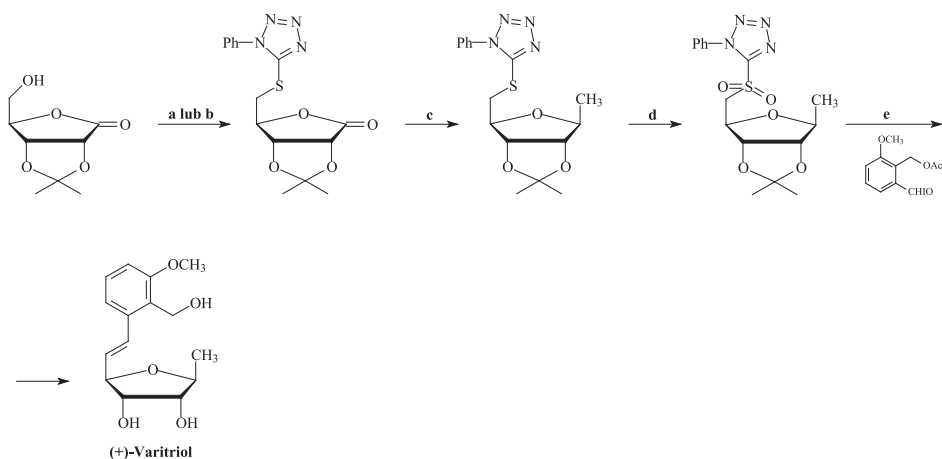
Schemat 17. Synteza (-)-neplanocyny B z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) ref. [25], b) K₂CO₃, eter 18-korona-6, DMF, c) TFA (18%)/CH₂Cl₂, d) *m*-CPBA/CH₂Cl₂, e) NH₃/MeOH, f) najlepszy wynik HCO₂NH₄ (10 eq.), 10% Pd/C, MeOH, reflux

Scheme 17. Synthesis of (-)-neplanocin B from *D*-ribofuranose-1,4-lactone: a) ref. [25], b) K₂CO₃, 18-crown-6 ether, DMF, c) TFA (18%)/CH₂Cl₂, d) *m*-CPBA/CH₂Cl₂, e) NH₃/MeOH, f) best result HCO₂NH₄ (10 eq.), 10% Pd/C, MeOH, reflux

1.13. (+)-VARITRIOL

W 2002 roku Barrero i współpracownicy [32] ogłosili, że udało im się otrzymać (+)-varitriol i określić strukturę. Wyizolowali go ze szczepu morskiego grzyba *Emericella Varicolor* (nazwanego M75-2), pobranego z gąbek zebranych w wenezuelskich wodach Morza Karaibskiego. Jak później stwierdzono, ta naturalnie występująca substancja wykazuje silną cytotoksyczność w stosunku do różnych linii komórkowych nowotworów. To sprawiło, że znalazł się on w centrum zainteresowania wielu chemików.

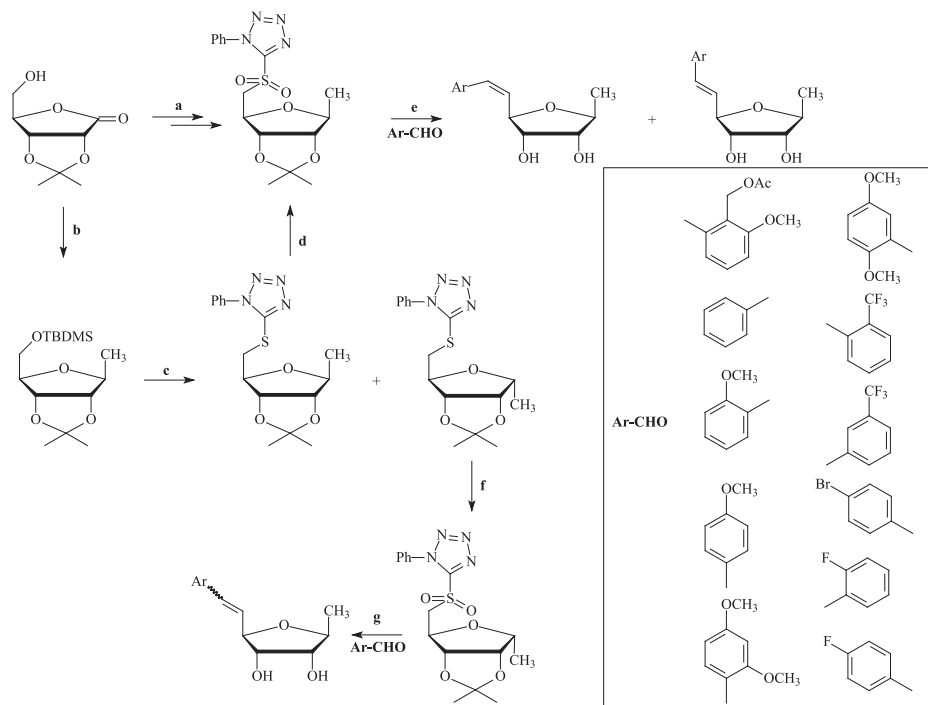
Ciekawą i prostą metodę otrzymywania (+)-varitriolu z D-rybono-1,4-laktonu zaproponował Gracza i współpracownicy [33]. Terminalną grupę hydroksylową poddali oni w warunkach reakcji Mitsunobu substytucji nukleofilowej 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolem uzyskując odpowiedni sulfid. Ten sam produkt udało im się również otrzymać na drodze mesylowania, a następnie reakcji z odpowiednim tiolanem. Kluczowym etapem reakcji było wprowadzenie do laktonu w pozycję C-1 grupy *exo*-metylowej. Udało się tego dokonać w trzech etapach: redukcji laktonu do laktolu, acetylowaniu i ostatecznie reakcji z trimetyloglinem. W ten sposób uzyskali odpowiednio metylowany produkt. Został on poddany utlenianiu nadtlakiem wodoru w obecności molibdenianu(VI) amonu w wyniku czego powstał odpowiedni sulfid. Jego olefinowanie aromatycznym aldehydem prowadziło do nienasyconej pochodnej, która po deacetylowaniu dała oczekiwany (+)-varitriol.



Schemat 18. Synteza (+)-varitriolu z D-rybono-1,4-laktonu: a) PTSH (1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiol), PPh₃, DIAD (azodikarboksylan diizopropylu), THF, b) i) MsCl, Py, CH₂Cl₂, ii) KSPT (1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolan), DMF, c) i) DIBAL, THF, ii) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, iii) Me₃Al, CH₂Cl₂, (70%, 3 etapy) d) Mo(VI)/ H₂O₂, THF, EtOH, e) i) KHMDS (heksametylodisilazan potasu), DME, ii) NaOMe, MeOH, iii) HCl, THF, (64%, 3 etapy)

Scheme 18. Synthesis of (+)-varitriol from D-ribo-1,4-lactone: a) PTSH (1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol), PPh₃, DIAD (diisopropyl azodicarboxylate), THF, b) i) MsCl, Py, CH₂Cl₂, ii) KSPT (1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiolate), DMF, c) i) DIBAL, THF, ii) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, iii) Me₃Al, CH₂Cl₂, (70%, 3 steps) d) Mo(VI)/ H₂O₂, THF, EtOH, e) i) KHMDS (hexamethyldisilazane potassium), DME, ii) NaOMe, MeOH, iii) HCl, THF, (64%, 3 steps)

Bazując na swoich doświadczeniach z opracowanej syntezy (+)-varitriolu Gracza wraz ze współpracownikami otrzymali na skale preparatywną bibliotekę analogów varitriolu [34] (Schemat 19).



Schemat 19. Synteza bibliotek analogów varitriolu

Scheme 19. Synthesis of libraries of varitriol analogues

UWAGI KOŃCOWE

W pracy tej przedstawiliśmy, w sposób w miarę możliwości chronologiczny, wybór syntez z użyciem D-rybono-1,4-laktanu, które uznaliśmy za ciekawe, a które zostały opublikowane po roku 1984. Rok ten, w którym ukazał się drugi ważny artykuł [36] dotyczący użycia tego związku w syntezie organicznej, uznaliśmy za graniczny. Oczywiście zadajemy sobie sprawę, że dokonany wybór jest jak najbardziej subiektywny jednak z oczywistych względów nie mógł być inny. Osobom, które ta tematyka zainteresowała, a które chciałyby poszerzyć swoją wiedzę polecamy angielskojęzyczny artykuł przeglądowy z roku 2015 [37].

PODZIĘKOWANIA

Praca współfinansowana z funduszu DS 530-8456-D501-17.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] PAC, 1993, **65**, 2003 (*Glossary for chemists of terms used in toxicology (IUPAC Recommendations 1993)*) on page 2082.
- [2] MacConnell, J.G. Borden, J.H. Silverstein, R.M. Stokkink, E., *J. Chem. Ecol.*, 1977, **3**, 549.
- [3] N.K. Slessor, A.C. Oehlschlager, B.D. Johnston, H.D. Pierce, Jr., S.K. Grewal, L.K.G. Wickremesinghe, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 2290.
- [4] A.A. Kandil, K.N. Slessor, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 5649.
- [5] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 359.
- [6] M. Hayashi, S. Yaginuma, H. Yoshioka, K. Nakatsu, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 675.
- [7] V.E. Marquez, M.I. Lim, C.K.H. Tseng, A. Markovac, M.A. Priest, M.S. Khan, B. Kaskar, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5709.
- [8] J.C. Collins, W.W. Hess, F.J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 1968, **9**, 3363.
- [9] H. Ogura, H. Takahashi, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1374.
- [10] M.M. Kabat, K.W. Pankiewicz, E. Sochacka, K.A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, **36**, 634.
- [11] H. Ogura, H. Takahashi, T. Itoh, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 72.
- [12] R. Vlegaar, *Pure Appl. Chem.*, 1986, **58**, 1239.
- [13] (a) Y. Hirata, T. Goto, N. Sakabe, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 1825. (b) N. Sakabe, T. Goto, Y. Hirata, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 3077. (c) B. Frank, H. Gehrken, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 461.
- [14] H. Suh, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 470.
- [15] T.V. RajanBabu, W.A. Nugent, D.F. Taber, P.J. Fagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 7128.
- [16] Z. Czarnocki, *J. Chem. Res., Synop.*, 1992, 334.
- [17] A. Bishler, B. Napieralski, *Eur. J. I. Chem.*, 1893, **26**, 1903.
- [18] E. Haslam, *Shikimic acid: Metabolism and Metabolites*, John Wiley, Chichester 1993.
- [19] a) M. Yoshikawa, Y. Ikeda, H. Kayakiri, I. Kitagawa, *Heterocycles*, 1982, **17**, 209; b) G.W.J. Fleet, T.K.M. Shing, S.M. Warr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1, 1984, 905; c) S. Mirza, J. Harvey, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4111; d) S. Mirza, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, 1984, **67**, 1562; e) T. Suami, K. Tadamo, Y. Ueno, Y. Iimura, *Chem. Lett.*, 1985, 367.
- [20] S. Jiang, B. Mekki, G. Singh, R.H. Wightman, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5505.
- [21] P. Fornis, M. Rubiralta, A. Díez, *Contributions to Science*, 2001, **2**, 63.
- [22] J.F. Reichwein, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1243.
- [23] D. Fancelli, M.C. Fagnola, D. Severino, A. Bedeschi, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2311.
- [24] M.J. Comin, J. Leitofuter, J.B. Rodriguez, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 3129.
- [25] S. Rodriguez, D. Edmont, Ch. Mathé, Ch. Périgaud, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 7165.
- [26] M.J. Comin, J.B. Rodriguez, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 4639.
- [27] V.N. Kourafalos, P. Marakos, N. Pouli, L.B. Townsend, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 6466.
- [28] A. Tarrade, P. Dauban, R.H. Dodd, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9521.
- [29] (a) P. Dauban, C. De Saint-Fuscien, R.H. Dodd, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 7589; (b) P. Dauban, C. De Saint-Fuscien, F. Acher, L. Prézeau, I. Brabet, J.-P. Pin, R.H. Dodd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 129.
- [30] M.S. Valle, A. Tarrade-Matha, P. Dauban, R.H. Dodd, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 419.
- [31] N. Hamon, J.-P. Uttaro, Ch. Mathé, Ch. Périgaud, *Bioorg. Chem.*, 2010, **38**, 275.
- [32] J. Malmstrom, C. Christophersen, A.F. Barrero, J.E. Oltra, J. Justicia, A. Rosales, *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 364.
- [33] O. Karlubíková, M. Palík, A. Lásíková, T. Gracza, *Synthesis*, 2010, 3449.
- [34] O. Caletková, A. Lásíková, M. Hajdúch, P. Džubák, T. Gracza, *Arkivoc*, 2012, 365.
- [35] S.-Y. Chen, M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 5027.

-
- [36] S.-Y. Chen, M.M. Joullié, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 2168.
[37] G.P. Silveira, H.M. Cardozo, T.A. Rossa, M.M. Sá, *Curr. Org. Synth.*, 2015, **12**, 584.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 listopada 2017

**PRZEWODZĄCE SAMOPRZYLEPNE KLEJE
AKRYLANOWE Z NAPEŁNIACZAMI WĘGLOWYMI**

**CONDUCTIVE ACRYLIC PRESSURE-SENSITIVE
ADHESIVES WITH CARBON FILLER**

Adrian Krzysztof Antosik*, Zbigniew Czech

*Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej
ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin
e-mail: adriankrzysztofantosik@gmail.com

Abstract

Wstęp

1. Samoprzylepne kleje akrylanowe

2. Przewodzące samoprzylepne kleje akrylanowe

2.1. Używane wypełniacze

2.2. Właściwości

2.3. Zastosowanie

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr. inż. Adrian Krzysztof Antosik w roku 2012 ukończył studia inżynierskie na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej, specjalność polimery, w Zachodniopomorskim Uniwersytecie Technologicznym w Szczecinie, w 2013 ukończył studia magisterskie na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Mechatroniki, specjalność Przetwórstwo Tworzyw Sztucznych w Zachodniopomorskim Uniwersytecie Technologicznym w Szczecinie. Jest doktorem w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej w Zachodniopomorskim Uniwersytecie Technologicznym w Szczecinie.



Prof. dr hab. inż. Zbigniew Czech jest kierownikiem Laboratorium Klejów i Materiałów Samoprzylepnych Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Jest absolwentem Politechniki Szczecińskiej, doktorat w 1981 r., habilitacja w 2004 r. Od 1981 do 2002r. zatrudniony w Firmach: Lohmann (Niemcy), UCB (Belgia) oraz Chemitec (Niemcy). Jest autorem ponad 500 publikacji naukowych oraz 100 patentów.

ABSTRACT

Pressure-sensitive adhesives (PSA) are a group of adhesive-based macromolecular polymers which are characterized by good (satisfying the requirements of industrial) adhesion and cohesion; high temperature stability during use, excellent aging resistance and constant tear strength. In 1935, the concept of self-adhesive glue, wherein the obtained self-adhesive product of the invention R. Stanton Avery, was firstly developed. From many types of adhesives, the most common adhesives are acrylics pressure-sensitive adhesives [1–3].

In most cases, self-adhesive adhesives do not exhibit good conductive properties, whereas conductivity grades are classified in the group of insulators. In order to improve their conductive properties, studies have been conducted on the modification of polymers in adhesive compositions, where at least one of the components exhibited conductive properties (e.g. polymers with conjugated π -bonded polymers along polymeric chains). However, the best effects were obtained by adding conductive fillers such as metal (copper, aluminum), specially modified soot, nanotubes or graphene, carbon fibers, metallized glass and conductive fibers. This allowed the creation of electrically conductive compositions characterizing by conductivity in the range from 10^{-2} to 10^2 S/cm. This relatively high conductivity is the result of the percolation of conductive filler molecules into an insulating matrix or tunneling between electrically conductive molecules [10, 11].

Acrylate pressure-sensitive adhesives with conductive fillers have found a number of important industrial applications, especially in the electronics industry. Pressure-sensitive adhesives, such as self-adhesive tapes or adhesive films, are used as heating elements, sensors or conductive gums. Due to their good performance, they can be used to connect solar panels or glue small components in the microelectronics industry. They also can be used to discharge static charges from the surface – used as flexible drainage connections – especially in places where the spark is undesirable and can be dangerous. They are used as heating elements [10, 12, 27].

Keywords: conductive pressure-sensitive adhesives, polymer, acrylic pressure-sensitive adhesives

Słowa kluczowe: przewodzące kleje samoprzylepne, polimery, samoprzylepne kleje akrylanowe

WSTĘP

Kleje samoprzylepne (PSA) to grupa klejów na bazie wielkocząsteczkowych polimerów, cechujących się dobrą (spełniającą wymogi przemysłowe) adhezją do podłoża (np. metal, szkło) oraz kohezją; wykazujących niezmiennie właściwości klejące w szerokim zakresie temperaturowym w czasie użytkowania. Ponadto, posiadają doskonałą odporność na starzenie oraz cechują się stałym poziomem wytrzymałości na odrywanie. W 1935 roku powstała pierwsza koncepcję kleju samoprzylepnego. Otrzymano produkt o właściwościach samoprzylepny według wynalazku R. Stanton Avery. Spośród wielu rodzajów klejów najbardziej rozpowszechnionymi są samoprzylepne kleje akrylanowe [1–3]. Światowy rynek samoprzylepnych taśm klejących rośnie o 5,5% rocznie. W roku 2012 wyprodukowano w skali światowej około 1700,5 kt klejów samoprzylepnych o wartości 22,7 bilionów \$. W roku 2018 jest przewidywany wzrost produkcji światowej do około 2208,2 kt klejów samoprzylepnych o wartości 31,64 bilionów \$. Zarówno kleje samoprzylepne rozpuszczalnikowe, bezrozpuszczalnikowe oraz dyspersyjne wydają się bardzo interesującą oraz pręźnie rozwijającą dziedziną nauki pełną innowacji i wykazującą niesamowity potencjał do dalszego rozwoju [4, 5].

1. SAMOPRZYLEPNE KLEJE AKRYLANOWE

Poliakrylanowe kleje samoprzylepne po raz pierwszy pojawiły się na rynku amerykańskim ok. 1932 r., kiedy to przyznano pierwszy patent dotyczący ich wytwarzania. Wraz z pojawieniem się klejów poliakrylanowych, na początku lat 50. nastąpił gwałtowny postęp w chemii i technologii klejów samoprzylepnych. W 1960 r. wyprodukowano poliakrylanowe kleje samoprzylepne zawierające substancje sieciujące o podwyższonej kohezji i zwiększonej odporności na warunki zewnętrzne [6].

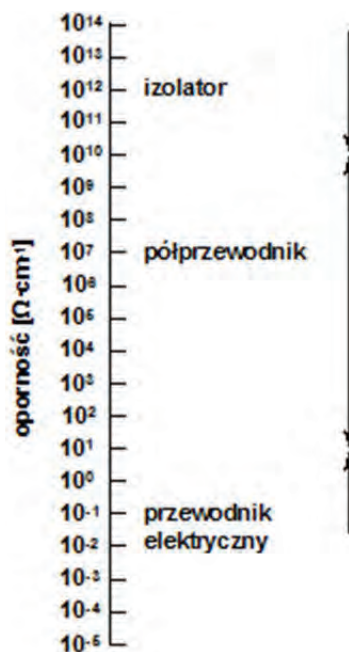
Samoprzylepne kleje akrylanowe są polimerami organicznymi, które po odparowaniu rozpuszczalnika tworzą na podłożu samoprzylepną warstwę filmu klejowego, zwykle usieciowanego w celu polepszenia właściwości użytkowych poprzez odpowiedni balans adhezyjno-kohezyjny. Głównymi składnikami klejów są substancje wiążące, środki zwiększające przyczepność, rozpuszczalniki, modyfikatory, środki sieciujące oraz stabilizatory. Kleje te charakteryzują się niezmiennymi właściwościami klejącymi w szerokim zakresie temperaturowym w czasie stosowania. Łatwością przywierania do różnego rodzaju podłoży metalowych, szklanych i papierowych pod wpływem niewielkiego nacisku zewnętrznego, który można osiągnąć poprzez nacisk na taśmę palcem lub dłonią. Poza dobrą przyczepnością do podłoży poliakrylanowe kleje samoprzylepne, wykazują również wysoką odporność na starzenie zarówno w temperaturze pokojowej, jak i podwyższonej oraz posiadają bardzo dobre właściwości mechaniczne i termiczne [4, 7, 8].

Stosowane są jako materiały do produkcji taśm montażowych, foli ochronnych, foli dekoracyjnych, taśm medycznych, taśm maskujących, samoprzylepnych etykiet,

notatników biurowych lub artykułów samoprzylepnych, które są wykorzystywane do przylegania na różnych podłożach, takich jak metal, papier, tworzywa sztuczne, szkło, drewno oraz skóra. Są klejami, które poprzez swoje lepko-sprężyste właściwości mogą być użyte do połączeń, w których istotną rolę spełnia samoprzylepność, zarówno w trakcie aplikacji jak i w gotowym połączeniu. Takie kleje odgrywają coraz większą rolę w przemyśle stając się niezbędnymi w wielu dziedzinach życia, począwszy od produkcji zabawek a skończywszy na produkcji samolotów. [Samoprzylepne kleje poliakrylanowe używane są zarówno w przemyśle, jak i w życiu codziennym. Zastępują one coraz częściej tradycyjne techniki łączenia, takie jak spawanie czy nitowanie [4, 8, 9].

2. PRZEWODZĄCE SAMOPRZYLEPNE KLEJE AKRYLANOWE

W większości przypadków kleje samoprzylepne nie wykazują dobrych właściwości przewodzących, w skali przewodności klasyfikują się w grupie izolatorów (Rys. 1).



Rysunek 1. Przewodnictwo elektryczne
Figure 1. Electrical conductivity

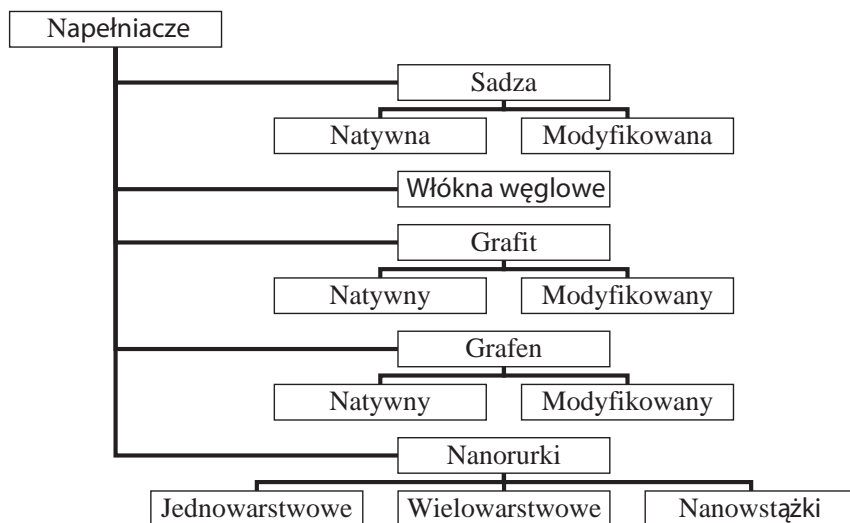
W celu polepszenia ich właściwości przewodzących prowadzono badania nad modyfikacją polimerów wchodzących w skład kompozycji klejowych, gdzie przynajmniej jeden ze składników wykazywał właściwości przewodzące (np. polimery

ze sprzężonymi wiązaniami ze zdelokalizowanymi elektronami π wzdłuż łańcuchów polimerowych). Jednak najlepsze efekty uzyskiwano poprzez dodanie przewodzących napełniaczy, takich jak cząsteczki metali (miedzi, aluminium), specjalnie modyfikowana sadza, nanorurki czy grafen, włókna węglowe, metalizowane szkło oraz włókna przewodzące prąd elektryczny. Pozwoliło to na stworzenie kompozycji przewodzących o przewodnictwie elektrycznym od 10^{-2} do 10^2 S/cm. To względnie wysokie przewodnictwo jest wynikiem perkolacji przewodzących cząstek napełniaczy w izolującej matrycy lub efektem tunelowania pomiędzy cząsteczkami przewodzącymi prąd elektryczny [10, 11].

Dwoma głównymi czynnikami wpływającymi na przewodnictwo elektryczne klejów z napełniaczami węglowymi jest zawartość napełniacza węglowego w matrycy polimerowej oraz rozkład przestrzenny jego cząstek. Jeśli powstanie silnie rozgałęziona struktura przewodząca w wyniku kontrolowanego przetwarzania lub projektowania kompozycji, wzrasta jej przewodność elektryczna przy relatywnie niższym stężeniu napełniacza przewodzącego w porównaniu do struktury bardziej losowej [12, 13].

2.1. UŻYWANE NAPEŁNIACZE

Do otrzymania przewodzących akrylanowych PSA najczęściej stosuje się nieorganiczne napełniacze węglowe takie jak sadza, nanorurki węglowe, włókna węglowe, grafen oraz grafit (Rys. 2) [5, 6, 10].



Rysunek 2. Używane napełniacze węglowe
Figure 2. Applied carbon fillers

Sadza jest jednym z najczęściej używanych napełniaczy węglowych stosowanych w celu polepszenia przewodnictwa elektrycznego klejów samoprzylepnych pomimo faktu, że jego własne przewodnictwo jest znacznie niższe niż elektryczne przewodnictwo metali lub grafitu (przewodnictwo elektryczne suchej sprężonej sadzy jest rzędu 10^4 S/m). Do głównych zalet sadzy należą względnie niskie koszty, niska gęstość oraz, przede wszystkim, specyficzna budowa, która umożliwia tworzenie przewodzącej sieci w ramach matrycy przy niskim stężeniu napełniacza. Jest to produkt powstający w trakcie niepełnego spalania materiałów zawierających w swoim składzie chemicznym znaczne ilości węgla. Jest ona postacią amorficzną węgla [12, 13].

Nanorurki węglowe (ang. *carbon nanotubes*, CNT), łącząc w sobie nadzwyczajne właściwości wytrzymałościowe, elektryczne i cieplne, stały się obiecującą nową klasą materiałów do szczególnych zastosowań [13–15]. Nanorurki węglowe mają kształt cylindryczny o stosunku długości do średnicy (l/d) rzędu 10^6 . Składają się ze zwiniętych jednoatomowych warstw węgla elementarnego o hybrydyzacji sp^2 . Są bardzo wytrzymałe i sztywne. Ich naprężenia niszczące wynoszą kilkadziesiąt GPa, a moduł Younga ok. 1 TPa. Są doskonałymi przewodnikami ciepła, a ich właściwości elektryczne można modyfikować w szerokim zakresie – od przewodników do półprzewodników. Są to nanomateriały jednowymiarowe występujące w wielu formach; jednościenne SWCNT złożone z pojedynczej zwiniętej warstwy grafenowej o średnicy 1–4 nm, wielościenne MWCNT złożone z kilku warstw grafenowych zwiniętych koncentrycznie w rurkę o średnicy 2–50 nm, charakteryzujące się gorszymi właściwościami od nanorurek węglowych MWCNT oraz nanowstążki węglowe, powstające poprzez rozcięcie nanorurek równoległe do osi symetrii. Z racji unikalnych właściwości w ostatnich latach powstało wiele publikacji opisujących ich funkcjonalizację oraz różnego rodzaju modyfikacje, mające na celu poszerzenie spektrum aplikacyjnego tych nanomateriałów [15–18].

Włókna węglowe produkowane są w wyniku pirolizy głównie poliakrylonitrylu, a na ich właściwości wpływ mają przede wszystkim zastosowane parametry wytwarzania. Włókna węglowe charakteryzują się dobrą odpornością cieplną i chemiczną, a temperatura pracy jest jednym z najważniejszych kryteriów wyboru danego rodzaju włókien do wzmacniania materiału kompozytowego. Wykazują dobrą przewodność cieplną i elektryczną [19].

Grafen to pojedyncza warstwa grafitowa, złożona z atomów węgla o hybrydyzacji sp^2 , tworząca dwuwymiarową heksagonalną sieć. Grafen wykazuje doskonałe przewodnictwo cieplne, wytrzymałość mechaniczną i bardzo dobre przewodnictwo elektryczne możliwe do regulowania w szerokim zakresie. Dodatkowo ważną cechą grafenu jest jego wysoka transparentność (powyżej 97%) oraz zakres odkształceń sprężystych do 20% [15, 20, 21].

Grafit składa się z 10 lub więcej warstw węgla o hybrydyzacji sp^2 . Grafit jest materiałem znacznie tańszym od grafenu, wykazuje dobre właściwości wzmacniające, elektryczne (polepsza przewodnictwo) i termiczne lecz polimery modyfikowane grafitem nie są transparentne. Część napełniacza hybrydowego składającego

się nanocząstek grafitu i innych napełniaczy węglowych może wykazywać efekt synergiczny dla właściwości takich jak przewodnictwo elektryczne. Nanocząstki składające się z mniej niż 10 warstw grafenowych są klasyfikowane jako grafeny wielowarstwowe. Nanocząstki grafitu można otrzymać z ekspandowanego grafitu w procesie proszkowania w młynie kulowym lub metodą sonifikacji [15, 22, 23].

2.2. WŁAŚCIWOŚCI

Samoprzylepne kleje akrylanowe są zazwyczaj doskonałymi izolatorami uzyskującymi właściwości przewodzące dzięki modyfikacji (np. poprzez dodatek nieorganicznych, węglowych napełniaczy). Zatem przewodzące kleje zawdzięczają swoje przewodnictwo oraz większość innych cech fizycznych, zastosowanym napełniaczom. Są one doskonałymi klejami samoprzylepnymi o dobrej konduktywności, którym poświęcono sporo uwagi w przeciągu ostatniej dekady w zastosowaniach elektronicznych. Ponadto, przewodzące kleje samoprzylepne na bazie akrylanów wykazują doskonale właściwości użytkowe takie jak wysoka adhezja i kleistość do różnego rodzaju podłoży z wyłączeniem materiałów o niskiej energii powierzchniowej (najczęściej stosowanych jako warstwy zabezpieczające film klejowy). Dodatkowo cechują się dobrą kohezją, odpowiednią równowagą balansu adhezyjno-kohezijnego filmu klejowego oraz podwyższoną odpornością na warunki środowiskowe takie jak wilgotność, oddziaływanie światła czy środowiska. Ponadto w większości przypadków dodatek napełniacza obniża skurcz filmów klejowych. Poliakrylany wykazują również relatywną dobrą odporność chemiczną. Samoprzylepne kleje akrylanowe z napełniaczami węglowymi wykazują podwyższoną odporność termiczną [24–26].

2.3. ZASTOWAWANIE

Samoprzylepne kleje akrylanowe z napełniaczami przewodzącymi znalazły wiele zastosowań przemysłowych, zwłaszcza w branży elektronicznej. Materiały samoprzylepne na ich bazie, takie jak taśmy samoprzylepne przewodzące prąd elektryczny czy filmy klejowe o analogicznych właściwościach są stosowane jako elementy grzejne, czujniki oraz gumy przewodzące. Z racji swoich dobrych właściwości użytkowych mogą być stosowane do łączenia paneli słonecznych lub klejenia małych elementów w przemyśle mikroelektrycznym. Za ich pomocą można odprowadzać ładunki statyczne z powierzchni – stosowane jako elastyczne złącza odprowadzające – zwłaszcza w miejscach gdzie powstanie iskry jest niepożądane i może być niebezpieczne. Są stosowane również przemysłowo jako elementy płyt grzejnych [10, 12, 27].

PODSUMOWANIE

Wśród klejów samoprzylepnych najbardziej rozpowszechnioną grupą są akrylanowe kleje samoprzylepne. Powszechnie wiadomo, że w większości przypadków kleje te nie wykazują dobrych właściwości przewodzących, a w skali przewodności klasyfikują się w grupie izolatorów. Poddane modyfikacji poprzez dodatek napełniaczy węglowych takich jak sadza, włókna węglowe, grafit, nanorurki węglowe czy grafen zwiększają swoje właściwości przewodzące prąd elektryczny oraz ciepło. Jednocześnie tak modyfikowane akrylanowe kleje samoprzylepne zachowują swoje właściwości użytkowe, takie jak doskonały balans adhezyjno-kohezyjny, kleistość przy jednoczesnym obniżeniu skurczu w porównaniu do kompozycji bez dodatku napełniaczy węglowych. Z racji unikalnych właściwości (połączenie właściwości samoprzylepnych z przewodzeniem prądu elektrycznego) taśmy te znalazły wiele zastosowań zwłaszcza w przemyśle elektrycznym.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.K. Antosik, Z. Czech, *Wiad. Chem.*, 2015, **69**, 111.
- [2] A.K. Antosik, Z. Czech, *Wiad. Chem.*, 2016, **70**, 747.
- [3] A. Butwin, Z. Czech, *ABiD*, 2009, **14**, 8.
- [4] Z. Czech, R. Milker, *Mater. Sci.-Pol.*, 2005, **4**, 1015.
- [5] Transparency Market Research; *Sealing Technology*, 2014, January, 10.
- [6] Z. Czech, A. Butwin, *Wiad. Chem.*, 2009, **63**, 269.
- [7] Z. Czech, A. Butwin, *Wiad. Chem.*, 2009, **63**, 269.
- [8] Z. Czech, M. Wojciechowicz, *Europ. Polym. Int.*, 2006, **42**, 2153.
- [9] Z. Czech, I.J. Adhe. Adhe., 2007, **27**, 49.
- [10] Z. Czech, A. Kowalczyk, R. Pelech, R.J. Wróbel, L. Shao, Y. Bai, J. Świdarska, *J. Adhe. Adhe.*, 2012, **36**, 20.
- [11] B. Pang, Ch.-M. Ryu, H.-II Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2012, **129**, 276.
- [12] Z. Czech, A. Kowalczyk, R. Pelech, R.J. Wrobel, L. Shao, Y. Bai, J. Świdarska, *J. Adhe. Adhe.*, 2012, **36**, 20.
- [13] I. Novak, I. Krupa, I. Chodak, *J. Mat. Sien. Let.*, 2002, **13**, 1039.
- [14] M. Kwiatkowska, G. Broza, J. Męćfel, T. Sterzyński, Z. Rosłaniec, *Kompozyty*, 2005, **5**, 99.
- [15] S. Kugler, T. Spychaj, *Polimery*, 2013, **58**, 93.
- [16] Y. Lin, M.J. Meziani, Y.-P. Sun, *J. Mater. Chem.*, 2007, **17**, 1143.
- [17] T. Fukushima, A. Kosaka, Y. Ishimura, T. Yamamoto, T. Takigawa, T. Aida, *Science* 2003, **300**, 2072.
- [18] H. Zhang, Z. Wang, Z. Zhang, J. Wu, J. Zhang, J. S. He, *Adv. Mater.*, 2007, **19**, 698.
- [19] P. Mayer, J.W. Kaczmar, *Two. Szt. Chem.*, 2008, 56.
- [20] C. Soldano, A. Mahmood, E. Dujardin, *Carbon*, 2010, **48**, 2127.
- [21] K.P. Loh, Q. Bao, P.K. Ang, J. Yang, *J. Mater. Chem.*, 2010, **20**, 2277.
- [22] B. Li, W.H. Zhong, *J. Mater. Sci.* 2011, **4**, 5595.
- [23] H. Kim, A.A. Abdala, C.W. Macosko, *Macromolecules*, 2010, **43**, 6515.
- [24] D. Waszak, E. Frąckowiak, *Mat. Scie.*, 2005, 813.
- [25] H.K. Kim, F.G. Shi, *Microelectronics J.*, 2001, **32**, 315.

[26] Z. Czech, *Int. J. Adhes. Adhes.*, 2007, **27**, 195.

[27] G.H. Park, K.T. Kim, Y.T. Ahn, H. Lee, H.M. Jeong, *J. Ind. Eng. Chem.*, 2014, **20**, 4108.

Praca wpłynęła do Redakcji 29 listopada 2017

**70 LAT CZASOPISMA
„WIADOMOŚCI CHEMICZNE”**

70 YEARS OF „WIADOMOŚCI CHEMICZNE” JOURNAL

Kazimiera Lukjan

*Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: kazimiera.lukjan@chem.uni.wroc.pl*



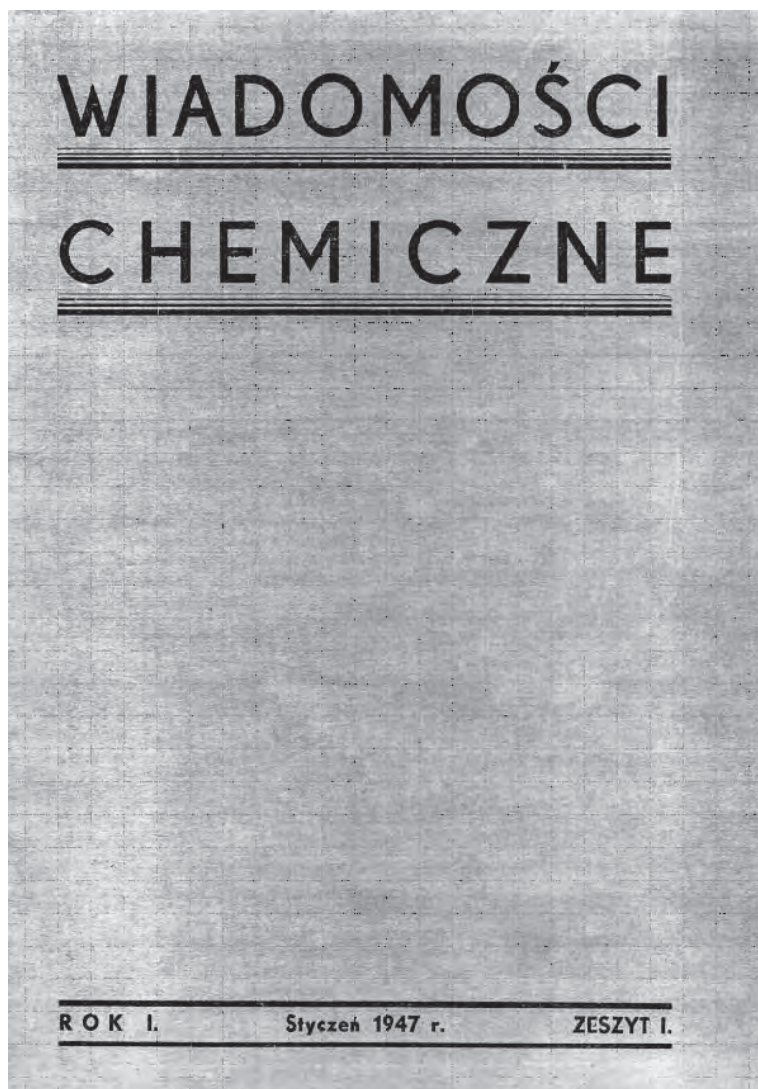
mgr Kazimiera Lukjan ukończyła studia w 1979 roku na Wydziale Filologicznym Uniwersytecie Wrocławskim. W tymże roku podjęła pracę w Bibliotece Wydziału Chemii UWr, gdzie pracuje do chwili obecnej. Od 2008 roku pracuje na stanowisku starszego kustosza dyplomowanego. Od 1980 roku na stałe współpracuje z czasopismem „Wiadomości Chemiczne”, a od roku 2006 z Gabinetem Historii Chemii.

Tę godną rocznicę będziemy celebrować, by uhonorować wielu wybitnych profesorów założycieli czasopisma, wielu doskonałych redaktorów, autorów piszących artykuły naukowe, utalentowanych doktorów i studentów uczelni chemicznych z całej Polski, a niekiedy i świata. Pragniemy odświeżyć pamięć na temat naszego periodyku, poświęconego różnym aspektom chemii, periodyku o wieloletniej tradycji, który wpisał się trwale w rozwój polskiej chemii. Chcemy pokazać wagę jego powstania i rolę, jaką pełnił i pełni do dnia dzisiejszego w społeczności akademickiej uniwersytetów, politechnik i innych uczelni.

Wszyscy wiemy, że okres powojenny nie był łaskawy ani dla pierwszych naukowców, ani pierwszych studentów. Brakowało wszystkiego, począwszy od pióra, ołówka nie mówiąc o podręcznikach. Kiedy notatki z wykładów były niewystarczające, sami studenci, wspierani przez swoich wykładowców, przystępowali do wydawania skryptów i broszur do ćwiczeń laboratoryjnych. Zaczęły pojawiać się czasopisma. I tak: w Warszawie zaczęło ukazywać się czasopismo „Politechnika”, w 1946 r. w Łodzi „Wiadomości Naukowe”, a później w styczniu 1947 r. ukazał się pierwszy numer „Wiadomości Chemicznych” [1].

Czasopismo „Wiadomości Chemiczne” powstało dzięki inicjatywie Komitetu Studenckich Kół Chemicznych w Polsce. Istotną rolę w pojawieniu się czasopisma odegrała wycieczka polskich studentów chemii do Kopenhagi. Dzięki finansowemu wsparciu przez duński Komitet Pomocy Kulturalnej i Ambasad Królestwa Danii w Warszawie, lato 1946 roku dla 250 studentów chemii uniwersytetów, politechnik Warszawy, Łodzi i Gdańska okazało się owocne. Przez dwa miesiące studenci pod kierunkiem wykładowców uczestniczyli w ćwiczeniach chemicznych, prowadzonych w kopenhaskiej uczelni. Doświadczenia zdobyte podczas pobytu w Danii przyczyniły się do podjęcia decyzji powołania Komitetu Studenckich Kół Chemicznych w Polsce. Komitet miał się zajmować stałą wymianą informacji o działalności Kół, o ukazujących się skryptach i czasopismach, o sprawach dotyczących wyposażenia pracowni chemicznych itp. Kiedy do Kopenhagi przywieziono dwa numery „Wiadomości Naukowych”, Henryk Buchowski i inni studenci Uniwersytetu Łódzkiego podjęli decyzję o wydawaniu własnego czasopisma, które postanowiono nazwać „Wiadomości Chemiczne”.

27 października 1946 r. w gmachu Uniwersytetu Łódzkiego odbył się, w obecności profesorów uczelni łódzkich, m.in. prof. Alicji Dorabialskiej i prof. Edwarda Józefowicza, I Organizacyjny Zjazd Komitetu Studenckich Kół Chemicznych. Na zjeździe wyłoniono siedem sekcji. Sekcję Redakcyjną powierzono Kołu Chemików Studentów Uniwersytetu Łódzkiego. Siedzibą redakcji i Komitetu Redakcyjnego stała się Łódź, a dokładniej mieszkanie prof. Anny Chrzęszczewskiej, znajdujące się w budynku Uniwersytetu Łódzkiego przy ul. Narutowicza 68 [2]. Profesor była przewodniczącą Komitetu Redakcyjnego. W jego skład wchodził: prof. prof. Alicja Dorabialska, Antoni Dmochowski, Antoni Gałęcki, Edward Józefowicz i Edmund Trepka. Redaktorem naczelnym został wtedy student Uniwersytetu Łódzkiego Henryk Buchowski, sekretarzem redakcji Irena Janasik-Kąkol, kierownikiem administracyjnym Bohdan Oprządek.



Strona tytułowa
„Wiadomości Chemicznych”

Skład Komitetu Redakcyjnego wielokrotnie ulegał zmianie. W końcu 1948 r. w komitecie, oprócz wyżej wymienionych profesorów, zasiadała czołówka znakomitych chemików: prof. prof. Osman Achmatowicz, Marian Godlewicz, Wiktor Jakób, Adolf Joszt, Wiktor Kemula, Henryk Kuczyński, Wiktor Lampe, Jan Moszew, Arkadiusz Piekara, Wanda Polaczkowa, Bolesław Skarżyński, Włodzimierz Trzebiatowski i Andrzej Waksmundzki.

Jak zwykle wszystkie początki są bardzo trudne. Wydawnictwo zaczęło napotykać na pierwsze trudności finansowe. Z zamieszczonych na pierwszej stronie czasopisma podziękowań składanych w 1947 r. Bratniej Pomocy Studentów Uniwersytetu Łódzkiego, rektoratowi Politechniki Łódzkiej, profesor Annie Chrzęszczewskiej i innym ofiarodawcom wynikało, że otrzymane fundusze od ww. umożliwiły Komitetowi Redakcyjnemu wydanie pierwszego numeru pisma [3]. Do trudności technicznych zaliczano znalezienie drukarni, która w krótkim czasie mogłaby składać teksty chemiczne. Zadania tego podjęła się Powiatowa Drukarnia w Łowiczu. I to właśnie tam członkowie redakcji i inni współpracujący z redakcją musieli wielokrotnie jeździć, by na miejscu, w trudnych warunkach przeprowadzać korekty. Należy powiedzieć, że wszystkie prace redakcyjne, organizacyjne i techniczne nie były opłacane. Pracownicy redakcji traktowali to honorowo. Profesorowie, którzy dbali o właściwy poziom czasopisma, wykonywali to wyłącznie z poczucia potrzeby takiego działania. Praca studentów i wykładowców wkrótce wydała pierwszy owoc. Był to zeszyt „Wiadomości Chemicznych”, datowany styczeń 1947 r. Miał okładkę koloru brązowego. Zeszyt składał się z 16 stron formatu A4, co odróżniało go od dzisiejszych numerów, które są w formacie zbliżonym do C5 i mają inną szatę graficzną. Cel wydawnictwa określiła profesor Alicja Dorabialska na stronie tytułowej, w słowie wstępnym pisząc m.in.:

„Młodzież studiująca chemię w polskich uczelniach akademickich niesie dziś społeczeństwu pierwszy zeszyt swego czasopisma naukowego. Jest to w zbiorowym życiu chemii polskiej wydarzenie ważne... Młodzi chemicy pragną w rozwoju wybranej przez siebie nauki stać się elementem czynnym, a nawet twórczym... Młodzież sama zna najlepiej swe potrzeby umysłowe, braki wiadomości i zainteresowania bieżące. Czasopismo własne powinno zaspakajać wszystkie te potrzeby” [4]. Profesor Alicja Dorabialska darzyła młodzież studencką prawdziwie matczyną serdecznością. Miała niezwykły talent kształtowania charakterów i umysłów ludzkich. Porywała ludzi własnym przykładem, zaangażowaniem w pracy, włączała się w zajęcia ze studentami i w działalność laboratoryjną [5].

Czasopismo od razu cieszyło się wielkim uznaniem wśród studentów i wykładowców, było niekiedy jedynym źródłem pozyskiwania wiadomości niezbędnych w przygotowaniach do egzaminów. Strona przytytułowa zawierała spis treści, działów: „Artykuły naukowe”, „Kronika naukowa”, „Przegląd treści czasopism”, „Kronika akademicka”, „Listy do redakcji”. W dalszych numerach pojawiły się: „Sprawy akademickie”, „Kronika akademicka”, „Informacje o działalności PTCh”. Materiały drukowane w poszczególnych działach były różne. Zawierały opracowywane przez wykładowców artykuły oryginalne o charakterze monograficznym, przedstawiające aktualne zagadnienia chemiczne.



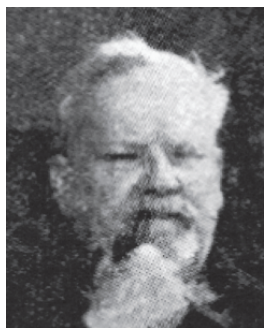
Prof. Anna
Chrzęszczewska



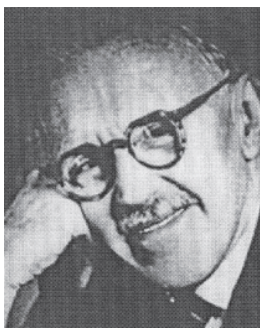
Prof. Alicja
Dorabalska



Prof. Antoni
Dmochowski



Prof. Antoni
Gałęcki



Prof. Edward
Józefowicz



Prof. Edmund
Trepka

Pierwszy Komitet Redakcyjny

W pierwszym numerze pojawiły się Równania jonowe Bolesława Modrzejewskiego, Nylon Edmunda Trepki, w „Kronice Naukowej” umieszczono informacje o najwybitniejszym astronomie, twórcy książek o wszechświecie, o własnościach i otrzymywaniu pierwiastków pozauranowych, o nadtlenku wodoru, betatronie, powstawaniu ropy naftowej, o budowie kwasu azotowego i inne. W dziale „Przegląd treści czasopism” studenci i naukowcy mogli znaleźć spisy artykułów dotyczących chemii, jakie ukazywały się w najważniejszych pismach naukowych dostępnych w Polsce. Ważną informacją było podawanie nazwy biblioteki w Polsce, w której dane czasopismo się znajdowało.

W późniejszych zeszytach spis ten został zastąpiony obszernymi omówieniami najciekawszych artykułów prasy zagranicznej. W numerze dziewiątym po raz pierwszy ukazała się rubryka „Sprawy akademickie”, w której rozpatrywano aktualne problemy programu studiów chemicznych. Od numeru dziesiątego w „Przeglądzie nadesłanych książek” zamieszczano informacje opracowywane przez specjalistów

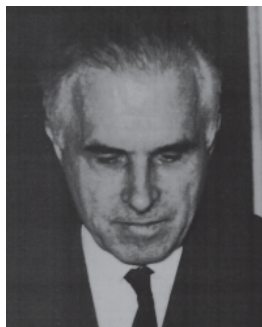
poszczególnych dziedzin. W kolejnych zeszytach na szczególne wyróżnienie zasłużywał cykl artykułów o witaminach. Interesujący był artykuł Anny Chrzęszczewskiej i Leona Kamińskiego „Kwas L-askorbinowy i jego analogi”. „Kronika akademicka” przynosiła informacje o działalności poszczególnych Kół Chemików, zamieszczała dane o działalności Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

W 1949 roku Komitet Studenckich Kół Chemicznych napotkał na wiele trudności ze strony Ministerstwa Szkół Wyższych. Początkowo urzędnicy popierali spontaniczną inicjatywę studentów, pokazywali jako wzór dla innych studenckich kół naukowych. Ale to, co stanowiło ambitny walor pisma w odczuciu jego młodych redaktorów, było niewybaczalne w oczach władz. Środowisko akademickie nie w pełni jeszcze rozumiało symptomy najbliższej przyszłości. Jak wkrótce się okazało, w lecie tegoż roku KSKCh został rozwiązany, a z początkiem roku akademickiego ukazał się świeży zeszyt „Wiadomości Chemicznych” o połączonej numeracji 9–12, wydany przez Tymczasowy Komitet Redakcyjny. Przewodniczącą była prof. Anna Chrzęszczewska, członkami prof. prof. Osman Achmatowicz, Antoni Dmochowski, Eugeniusz Michalski. Redaktorem był nadal Henryk Buchowski. Na stronie tytułowej zniknęła notka umieszczona pod tytułem czasopisma „Organ Komitetu Studenckich Kół Chemicznych w Polsce”, pojawiła się natomiast nazwa wydawcy „Wiadomości Chemicznych”, którym zostało Polskie Towarzystwo Chemiczne. Zeszyt ten zaczynał się obszernym artykułem historycznym autorstwa Wiktora Wawrzyczka, zatytułowanym „Udział uczonych radzieckich w rozwoju chemii”, a kończył rubryką „Najciekawsze artykuły prasy radzieckiej”. W tym numerze znalazł się przedruk artykułu z radzieckiego czasopisma „Uspekhi Khimii”. W tej nowej edycji, rubryka ta miała spełniać pewne zadania, mianowicie miała być przesłaniem mówiącym o tym, że „kto szuka nowych wzorców i prawdziwie wielkich osiągnięć na każdym polu, ten znajdzie je w kraju...”, [6] na wschód od Warszawy.

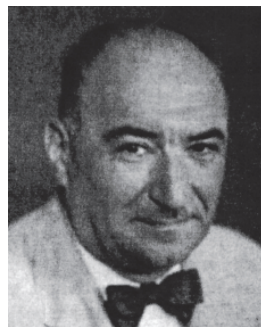
Rok 1951 rozpoczął się zeszytem 1–3 poświęconym I Kongresowi Nauki Polskiej. Od zeszytu siódmego 1951 r. redaktorem był Jan Biernat. W 1953 r. kontynuował swoją pracę w „Wiadomościach Chemicznych”, ale był już redaktorem technicznym. Administracją zarządzała Danuta Prelicz, która od numeru czwartego 1954 r. do 1959 pełniła funkcję sekretarza redakcji. 6 października 1951 r. nastąpiły istotne zmiany organizacyjne. Redakcja przeniosła się z Łodzi do Wrocławia, przy ul. Tamka 1.



Prof. Henryk
Buchowski



Prof. Jan
Biernat



Prof. Bogusław
Bobrański



Prof. Ignacy Z.
Siemion



Prof. Józef J.
Ziółkowski



Prof. Zdzisław
Latajka

Redaktorzy „Wiadomości Chemicznych”

Tabela 1. Pierwszy Komitet Redakcyjny, redaktorzy, sekretarze redakcji czasopisma „Wiadomości Chemiczne” w latach 1947–2017

Lata	Redaktorzy i Komitet Redakcyjny	Imię i nazwisko redaktorów	Lata pracy sekretarza redakcji	Imię i nazwisko sekretarza redakcji
1947 (z. 1)	Komitet Redakcyjny	Prof. Anna Chrzęszczewska Prof. Alicja Dorabialska Prof. Antoni Dmochowski Prof. Antoni Gałęcki Prof. Edward Józefowicz Prof. Edmund Trepka		
1948 do z. 1–3, 1951	Redaktor	Henryk Buchowski		

Lata	Redaktorzy i Komitet Redakcyjny	Imię i nazwisko redaktorów	Lata pracy sekretarza redakcji	Imię i nazwisko sekretarza redakcji
1951–1952 (do z. 7)	Redaktor	Jan Biernat		
1953	Redaktor techniczny	Jan Biernat		
1954 (od z. 4) do 1983	Redaktor naczelny	Prof. Bogusław Bobrański	1954 (od z. 4)	Danuta Prelicz
			1959–1983	Stefan Broś
1984–1993	Redaktor naczelny	Prof. Ignacy Zenon Siemion	1984–1988	Dr Danuta Mrozińska
			1989–2006	Dr Krystyna Marksowa
1994 do z. 7–8, 1995	Redaktor	Agnieszka Flasińska		
1995 od z. 9–10, 2008	Redaktor naczelny	Prof. Józef Ziółkowski	2007–2009	Barbara Latko
od 2009	Redaktor naczelny	Prof. Zdzisław Latajka	od 2010	Dr Beata Świątek-Tran

Od zeszytu czwartego 1954 r. do końca 1983, przez 32 lata funkcję redaktora naczelnego czasopisma pełnił prof. Bogusław Bobrański. Profesor redagował miesięcznik. To właśnie On ukształtował profil czasopisma, nadając mu cechy akademickiego czasopisma przeglądowego, o walorach organu naukowego. Redaktorem „Kroniki” był Leonard Kuczyński, do Komitetu Redakcyjnego dołączył prof. Lucjan Sobczyk. Redaktorzy wkładali wiele pracy, wprowadzając do artykułów uwagi recenzentów oraz własne poprawki merytoryczne, stylistyczne i terminologiczne. Ogromna praca redaktorów: prof. Lucjana Sobczyka, prof. Leonarda Kuczyńskiego, doc. dr. Jana Biernata przyczyniała się do tego, że często słabo napisane artykuły, doprowadzono do takiego stanu, że nadawały się do publikacji [7]. W 1959 r. nastąpiła zmiana sekretarza redakcji. Po Danucie Prelicz funkcję tę przejął Stefan Broś. Zmienił się skład Komitetu Redakcyjnego, w którym zasiadali wrocławscy chemicy: prof. prof. Kazimierz Gumiński, Henryk Kuczyński, Edwin Płazek, Tadeusz Rabek, Witold Romer, Bogusława Trzebiatowska. W 1952 r. w składzie Komitetu Redakcyjnego pojawili się członkowie zamiejscowi. Są to dobrze znani chemicy polscy: prof. prof. Bolesław Bochwic, Włodzimierz Hubicki, Józef Hurwic, Julian Kamecki, Leon Kamiński, Wiktor Kemula, Zygmunt Ledóchowski, Jan Michalski, Jan Moszew, Włodzimierz Mozołowski, Bolesław Skarżyński, Jerzy Suszko, Jan Świdorski, Witold Tomassi i Witold Zacharewicz. W 1953 r. zmienia się strona tytułowa czasopisma. Wydawcą od 1954 r. jest Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Oddział Wrocław, zeszyty natomiast drukowane są we Wrocławskiej Drukarni Naukowej. Pojawiają się nowi członkowie: prof. prof. Antoni Basiński, Wojciech Dymek, Aleksander Kotwa, Anzelm Lewandowski, Rufina Ludwiczak, Aleksander Nowakowski i Józef Sawlewicz. Rok 1955 przynosi kolejną zmianę – przewodniczącym Rady Redakcyjnej został Stanisław Bretsznaj-

der, a członkami: prof. prof. Osman Achmatowicz, Antoni Basiński, Alicja Dorabalska i inni. Redakcji i administracji czasopisma działa pod adresem: Wrocław, ul. Szewska 38/39.

Tabela 2. Artykuły opublikowane w „Wiadomościach Chemicznych” – działy tematyczne

Dział tematyczny	Liczba artykułów w latach:			
	1947–1999	2000–2010	2011–2016	Suma
Chemia nieorganiczna, bionieorganiczna	366	58	13	437
Chemia organiczna, bioorganiczna	471	103	57	631
Chemia fizyczna i teoretyczna, chemia kwantowa (chemia kwantowa liczona od 2000 r.)	456	45	31	532
Technologia chemiczna, biotechnologia, nanotechnologia	147	69	33	249
Biochemia	42	16	29	87
Radiochemia (liczona od 1999 r.)	5 (1999 r.)	14	1	20
Chemia i ochrona środowiska	72	26	17	115
Chemia medyczna, technologia, biotechnologia środków leczniczych (liczona od 1999 r.)	2 (1999 r.)	52	45	99
Krystalografia (liczona od 1999 r.)		2	10	12
Historia chemii	151	32	28	211
Dydaktyka	8	7	2	17
Felietony naukowe	27	57	12	96
Recenzje (liczone od 1999 r.)	5 (1999 r.)	67	22	94
Wspomnienia (liczone od 1999 r.)	1 (1999 r.)			

Kiedy redaktorem naczelnym został prof. Bogusław Bobrański, „Wiadomości Chemiczne” ulegały stopniowemu przeobrażeniu. Obok najobszerniejszych działów, które stanowiły prace eksperymentalne i teoretyczne, pojawiły się sprawozdania z działalności Towarzystwa. Zawierały one sprawozdania z poszczególnych ośrodków, Walnych Zgromadzeń Towarzystwa, z posiedzeń ośrodków lokalnych (gdański, pomorski, poznański, krakowski, lubelski, łódzki, wrocławski) i Zarządu Głównego [8]. Na uwagę zasługiwały „Sprawozdania z uroczystości ku czci Marii Skłodowskiej-Curie 3.VI.1948 roku” oraz podobne sprawozdanie z 1954 r., na którym wygłoszono 4 referaty, m.in. „Co wnosi promieniotwórczość”, sprawozdania z okazji 20. rocznicy śmierci wielkiej uczonej, fragmenty referatów podkreślające zasługi Marii Skłodowskiej-Curie i jej męża dla nauki. Przeglądając dalsze zeszyty widzimy, że pojawiły się kolejne działy: „Artykuły i referaty ze wszystkich dziedzin chemicznych”, „Wiadomości z terenowych oddziałów PTCh”, „Aktualności Chemiczne”, „Nowe wydawnictwa”, „Wiadomości z przemysłu chemicznego”, „Kronika akademicka”. Redaktorami tematycznymi zostali: Jan Biernat – chemia nieorganiczna, Leonard Kuczyński – chemia organiczna, Lucjan Sobczyk – chemia fizyczna,

a redaktorem „Kroniki” – Adam Nawojski. Od 1959 r., na początku każdej pracy pojawiały się tłumaczenia na język angielski tytułu artykułu oraz krótkie streszczenia w języku polskim i angielskim. W tymże roku wprowadzono dział „Prace doktorskie”. Dział ten zapoczątkowały umieszczone autoreferaty Zofii i Tadeusza Talików. Promotorem w obu przypadkach był prof. Edwin Płazek z Katedry Chemii Organicznej I Politechniki Wrocławskiej.

Od zeszytu szóstego 1962 r. przewodniczącym rady został Tadeusz Urbański, jego zastępcą Józef Hurwic. Ponadto do rady weszli Irena Chmielewska, Jan Michalski i Włodzimierz Rodziewicz. Od marca 1963 r. w Komitecie Redakcyjnym następują znowu zmiany, do składu dochodzą nowe osoby: Zenon Chabudziński, Władysław Markocki, Jerzy Schroeder i Bohdan Staliński. Ewolucji ulegają treści czasopisma. Najważniejszym działem stają się dalej artykuły o charakterze przeglądowym, poważną rolę odgrywają artykuły umieszczane w dziale „W pracowniach uczonych polskich” oraz „Aktualności chemiczne”, „Streszczenia prac doktorskich” oraz nowy dział „Kronika PTCh” redagowany przez Jerzego Chodkowskiego. Informacje w niej zawarte kontynuowały i częściowo uzupełniały „Kronikę akademicką”, umieszczaną w „Komunikatach Zarządu Głównego PTCh”.

We wrześniu 1964 r. ukazał się specjalny zeszyt poświęcony XX-leciu Polski Ludowej. Zamieszczone w nim artykuły obrazowały dorobek polskiej chemii. Zakres tematyki był bardzo obszerny, dotyczył chemii nieorganicznej, organicznej, fizycznej, analitycznej, technologii chemicznej i farmacji [9].

W 1969 r. do składu Komitetu Redakcyjnego dołączyli: Włodzimierz Bobrownicki, Jerzy Chodkowski (redaktor kroniki PTCh), Kazimierz Łukasiewicz, Krzysztof Pigoń, Lidia Prajer-Janczewska, Janusz Terpiłowski, Stanisław Wajda, Józef Wrzyszc. Profesor Józef Hurwic, z przyczyn niezależnych od siebie, przestał być zastępcą przewodniczącego Rady Redakcyjnej.

W tymże roku redakcja, chcąc poznać opinie czytelników na temat czasopisma, rozesała opracowaną ankietę. Odpowiedzi na zawarte w niej pytania przyczyniły się do wprowadzenia zmian zarówno treści, jak formy czasopisma. Każdy zeszyt miał zawierać artykuły z różnych dziedzin chemii, ponadto Komitet Redakcyjny postanowił zaniechać drukowania streszczeń prac doktorskich, powiększenia działu „Aktualności chemiczne”, prowadzenia akcji zamawiania artykułów u wybranych autorów, zwiększenia objętości czasopisma.

W 1971 r. powrócił na stanowisko zastępcy przewodniczącego Rady Redakcyjnej prof. Henryk Buchowski. Z opublikowanego sprawozdania w „Wiadomościach Chemicznych” w 1972 r. przez redaktora naczelnego prof. Bogusława Bobrańskiego wynikało, że przez cały czas czasopismo borykało się z trudnościami spowodowanymi brakiem papieru, dostępem do wydawnictw i drukarni. Zmieniano kolejne drukarnie, starano się o przydziały papieru, dostarczano materiały redakcyjne do każdego zeszytu w ściśle oznaczonym terminie, punktualnie przeprowadzano korekty, a mimo to drukarnie, otrzymawszy od władz nadrzędnych pozaplanowe zamówie-

nia, musiały wstrzymywać wykonywanie innych zleceń. Czasopismo ukazywało się nawet z trzymiesięcznym opóźnieniem.

W 1978 r. do Komitetu Redakcyjnego powołano Bogdana Burczyka, Przemysław Mastalerza i Zofię Skrowaczewską. W następnym roku podjęto uchwałę o powołaniu zastępcy redaktora naczelnego, którego zadaniem miało być prowadzenie kroniki życia naukowego chemików w Polsce. Zalecono redakcji przedrukowywanie ciekawych artykułów przeglądowych z prasy zagranicznej, powołano 13 korespondentów oddziałów lokalnych i sekcji specjalistycznych PTCh. W 1981 r. skład Rady Redakcyjnej powiększył się kolejny raz. Powołano: Włodzimierza Libusia, Alojzego Gołębiowskiego, Zbigniewa Ryszarda Grabowskiego, Włodzimierza Kołosa i Aleksandra Zamojskiego.

W „Wiadomościach Chemicznych” zajmowano się także tematyką historyczną. Podstawową rolą informacji historycznej było przedstawianie dorobku polskich chemików na tle historycznego rozwoju nauk chemicznych na świecie, choć czyniono to skromnie. Wydrukowane artykuły dotyczyły historii narodzin nauki o promieniotwórczości, fotochemii w Polsce, wykorzystania radu w walce z chorobami nowotworowymi, wyodrębniania poszczególnych alkaloidów, ich działania oraz zastosowania, historii powstania i rozwoju reakcji związków organicznych z magnezem i jej zastosowania w syntezach, także historycznego rozwoju badań, które doprowadziły do wyodrębnienia witaminy C. Dalej omawiana była historia badań sztucznych barwników, począwszy od roku 1856, kiedy je wynaleziono (Perkin). W latach powojennych w artykułach przedstawiano również stan polskiego piśmiennictwa w zakresie chemii i technologii nieorganicznej okresu międzywojennego i powojennego, historię piśmiennictwa polskiego z dziedziny chemii organicznej, którego początki sięgają przełomu XVIII w., a także historię kształtowania się słownictwa chemicznego od 1880 r. Prof. Józef Hurwic i inni autorzy dużo uwagi poświęcali życiu osobistemu i działalności naukowej Marii Skłodowskiej-Curie. Artykuły te powstawały w ciągu kilku dziesięcioleci. W latach 70. Ignacy Stroiński na łamach „Wiadomości Chemicznych” opublikował kilka artykułów, w których opisał historię działalności naukowej na Uniwersytecie Lwowskim oraz Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, historię rozwoju chemii fizycznej w poszczególnych zaborach, historię rozwoju chemii w Polsce. Pisano również o usystematyzowaniu pierwiastków od czasu prób podjętych przez Lavoisiera w 1789 r., o rozwoju koncepcji podzielności materii oraz pojęciach atomu i molekuly (poglądy Daltona, Newtona, Liebiga, Mendelejewa), o dorobku polskiej chemii w okresie 50-lecia.

Obok artykułów dotyczących historii nauk chemicznych na łamach czasopiśmiennictwa ukazywały się artykuły jubileuszowe, wspomnienia pośmiertne, nekrologi. Artykuły wspomnieniowe dotyczyły pionierów polskiej i światowej chemii, np.: Jana Jakuba Berzeliusa, Jędrzeja Śniadeckiego, M.W. Łomonosowa, także autorów tekstów historycznych zamieszczanych na łamach pisma, którzy już dawno odeszli (wspomnienie o Alicji Dorabalskiej, o twórcy gdańskiej szkoły peptydowej Emilu Taschnerze, o Wiktorze Lampe, kierowniku Zakładu Chemii Organicznej na Uni-

wersytecie Warszawskim, zajmującym się syntezą barwników, o Edmundzie Trepce, o Theodorze Försterze, twórcy współczesnej fizykochemii cząstek wzbudzonych, o Włodzimierzu Hubickim, o Robercie Wizingerze i innych). Te wszystkie artykuły charakteryzowały się tym, że przedstawiały dorobek naukowy uczonego, połączony z obszerną bibliografią prac [10].

„Wiadomości Chemiczne” interesowały się również historią towarzystw naukowych. Pisano o powstaniu Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które swoją działalność zainauguowało posiedzeniem 1 listopada 1919 r. Faktycznie od 1949 r. na łamach czasopisma pojawiały się doniesienia z życia PTCh, może trochę wcześniej pojawiały się informacje dotyczące działalności towarzystw zagranicznych, jak choćby o obchodach z okazji 100-lecia Towarzystwa Naukowego w Wiedniu. Doniesienia dotyczące towarzystw na świecie miały charakter krótkich notatek, zawierały historię powstania i działalności, nazwiska prezesów i wybitnych członków. O towarzystwach w świecie i kraju pisali: Bogusław Bobrański, Bogdan Baranowski (60 lat PTCh), Jerzy Chodkowski, Edward Józefowicz, Janina Koncewicz Mieczysław Mąkosza, Czesław Wronkowski i inni.

Zgromadzony w *Wiadomościach* obszerny materiał dotyczący problematyki historycznej, historii towarzystw, mógłby być nie dla jednego historyka doskonałą skarbnicą wiedzy. Mógłby przysłużyć się w przyszłości do napisania dzieła o uczo-nych, ich pracach, o ciekawostkach z różnych dziedzin chemii, którymi się interesowali [11].

Jak widać z powyższego, trzydziestodwuletnia praca redaktora naczelnego prof. Bogusław Bobrańskiego oceniana była bardzo wysoko. Pracę wykonywał z niezwykłym zaangażowaniem. Jego niestrudzona działalność nadawała czasopismu określone trwałe cechy. „Wiadomości Chemiczne” były periodykiem referatowo-przeglądowym, szeroko otwierającym swoje łamy dla najmłodszych chemików. Dobrze informowały o dokonaniach, stanie i pracach organizacyjnych chemii polskiej. Redaktor naczelny Bogusław Bobrański zakończył pracę na tym stanowisku w dniu swoich 80. urodzin.

W 1984 r. miejsce prof. Bogusława Bobrańskiego zajął nowo wybrany redaktor naczelny prof. Ignacy Zenon Siemion. W redagowaniu „Wiadomości Chemicznych” nastąpiły znowu pewne zmiany. Sekretarzem redakcji została dr Danuta Mrozińska (1984–1988). Pani Danusia, bo tak o Niej mówiono, była osobą wyjątkowych zalet serca i charakteru. W Jej pracy redakcyjnej widać było wielką znajomość rzeczy, pracowitość, zaangażowanie. Zawsze uśmiechnięta, pełna dobrych rad dla autorów borykających się z tekstami chemicznymi. Znana i ceniona była z głębokiej uczciwości w postępowaniu z ludźmi i przestrzeganiu dobrych obyczajów akademickich.

Redakcja przeniosła się do lokalu w Instytucie Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, przy ulicy F. Joliot-Curie 14. Nowy redaktor od razu wprowadził zmiany w składzie Komitetu Redakcyjnego. Bogdan Burczyk został redaktorem tematyki technologicznej, Jerzy Piotr Hawranek – redaktorem tematyki spektroskopowej, Adolf Kisza – redaktorem tematyki fizykochemicznej, Przemysław Mastalerz – redaktorem

tematyki organicznej i biochemicznej, Józef J. Ziółkowski – redaktorem tematyki nieorganicznej. Przewodniczącym Rady Redakcyjnej został Aleksander Zamojski, zastępcą – Gotfryd Kupryszewski. Z redakcją stale współpracowali przedstawiciele poszczególnych oddziałów PTCh i innych ośrodków naukowych.

Nowa redakcja nie chciała tracić niczego z pozytywnego dorobku poprzedniej redakcji. Chciała, aby publikowane materiały w większym stopniu odnosiły się do aktualnych trendów chemii światowej, by informowały o najwybitniejszych odkryciach chemicznych, by w większym stopniu uwzględniały dorobek polskich badań chemicznych. Nowy redaktor planował wprowadzenie na łamy czasopisma przegładowych artykułów zespołów badawczych, chciał, aby czasopismo zawierało również związane doniesienia o ciekawych wynikach uzyskiwanych w laboratoriach. Troszczył się o polski naukowy język chemiczny. Pragnął, aby czasopismo było nie tylko czytane przez chemików ze znaczących ośrodków akademickich, ale także przez chemików pracujących w miejscowościach odległych od ośrodków uniwersyteckich, także przez studentów uczelni wyższych, uczniów szkół średnich. Dzięki pomocy recenzentów i redaktorów działowych dawał młodym chemikom możliwości nabywania umiejętności pisania artykułów naukowych.

Jak wcześniej wspomniano, ponownie pojawiały się trudności związane głównie z brakiem stałych środków finansowych, trudności z znalezieniem takiej drukarni, która mogłaby punktualnie wykonywać zlecenia. Z tym problemem spotkał się także nowy redaktor czasopisma prof. Ignacy Z. Siemion. Czasopismo w tamtym czasie przeżywało trudne chwile. Jak wspominał prof. Ignacy Z. Siemion, decydowały o tym, czy czasopismo będzie się ukazywać, czy nie. Jak wcześniej pisano, profesor Aleksander Zamojski był przewodniczącym Rady Redakcyjnej miesięcznika, potem interesował się jego losami jako wiceprezes i prezes Polskiego Towarzystwa Chemicznego [12].

Prof. Ignacego Z. Siemiona z prof. Aleksandrem Zamojskim łączyła wieloletnia zażyłość, jeszcze mocniej ugruntowana, kiedy współpracowali w „Wiadomościach Chemicznych”.

Prof. Ignacy Z. Siemion z racji pełnienia funkcji redaktora, musiał bardzo często jeździć do Warszawy na spotkania prezydium Zarządu Głównego PTCh. Na tych spotkaniach *Wiadomości* mocno krytykowano. Do osób krytykujących należał również prof. A. Zamojski, który chciał, by miesięcznik redagowany był na wzór angielskiego „*Chemistry in Britain*”, gdzie „*obok krótkich doniesień o najnowszych odkryciach i osiągnięciach naukowych zamieszczone by były wiadomości z życia środowisk chemicznych, informacje o uczonych i ich działaniach, biografie i inne*” oraz był wydawany w języku angielskim. Marzył o udoskonalaniu czasopisma, aby artykuły były krótkie i łatwe do czytania, żeby treści zeszytów ożywić wywiadami z wybitnymi uczonymi, żeby stało się periodykiem do czytania, a nie tylko do studiów. Zespół Rady Redakcyjnej szybko zrozumiał, że takie czasopismo może wydawać tylko grupa dziennikarzy chemików. A na taki zespół zawodowy nigdy nie byłoby środków. W związku z tym, redakcja kolejny raz spotkała się z krytyką. Naj-

gorszą rzeczą było to, że wśród krytyków byli i tacy, którzy uważali, że czasopismo nie jest potrzebne polskiemu środowisku chemicznemu, a najlepiej, gdyby go nie wydawano. Na to prof. Ignacy Z. Siemion odpowiedział, że „...będziemy wydawać *Wiadomości po angielsku, ale dopiero wtedy, kiedy będziemy po angielsku prowadzić wykłady i inne zajęcia, przewidziane programem studiów*”. Zawsze Profesorowi zależało, aby *Wiadomości* wydawane były w języku polskim i przyczyniały się do kształtowania polskiego języka w naukach chemicznych.

Jak wyżej wspomniano, obydwu profesorów łączyła przyjaźń. Prof. Ignacy Z. Siemion wiedział, że prof. Aleksander Zamojski nigdy nie sugerował likwidacji czasopisma. Był jedynie jego życzliwym krytykiem, chciał je ulepszać. W pewnym momencie obaj zdali sobie sprawę, że tak naprawdę mało od nich zależało. Na pracę redakcji wpływ miały decyzje Zarządu Głównego PTCh i jego Prezydium, Rady Redakcyjnej. O finansach decydował Wydział Wydawnictw Polskiej Akademii Nauk. Potrzebny papier przydzielała odpowiednia centrala, na wniosek Wydziału. Redakcję techniczną sprawował wrocławski oddział PWN. Po otrzymaniu zezwolenia z Urzędu Cenzury, teksty w czasopiśmie drukowano we Wrocławskiej Drukarni Działowej. Kolportażem krajowym zajmowało się przedsiębiorstwo Ruch, natomiast zagranicznym Ars Polona. W 1989 r., z dnia na dzień, PAN zaprzestała finansowania czasopism towarzystw naukowych. Prezesem Zarządu Głównego PTCh był wtedy prof. Aleksander Zamojski. Wraz z prof. Ignacym Z. Siemionem poszli do prof. Zielenkiewicza, sekretarza naukowego odpowiedniego wydziału PAN. Ów pan, po wysłuchaniu opowieści o skomplikowanej sytuacji *Wiadomości*, dał profesorom radę: „*teraz są takie czasy, że redaktor czasopisma musi być nie tylko redaktorem merytorycznym, ale musi się nauczyć być biznesmenem i samemu zdobyć potrzebne mu środki*”. Krótko nad czasopismem wisały czarne chmury. Prezes PTCh i prof. Ignacy Z. Siemion po pewnym czasie dostali informacje, że być może kłopoty się skończą, a to za sprawą pomocy dyrektora Instytutu Badań Strukturalnych prof. Jana Klamuta. I tak też się stało. Czasopismo zostało dofinansowane. Na dole strony przytytułowej „*Wiadomości Chemicznych*” pojawił się dopisek „Wydano z pomocą finansową Polskiej Akademii Nauk”. Tak więc troje ludzi – prof. prof. Aleksander Zamojski, Jan Klamut, Ignacy Z. Siemion, uratowało istnienie „*Wiadomości Chemicznych*”, których upadek był w zaistniałych warunkach nieunikniony.

W późniejszych latach redakcja miesięcznika zawiadamiała, że w całości przejęła nadzór nad wydawaniem czasopisma i jego kolportażem, zaznaczając przy tym, że nowy system wydawania czasopisma umożliwi nadrobienie opóźnień i terminowe otrzymanie zeszytów. W tym miejscu należy wspomnieć, że jeszcze podczas kadencji redaktora naczelnego prof. Ignacego Z. Siemiona nastąpiła zmiana sekretarza redakcji. Po dr Danucie Mrozińskiej, w 1989 r. funkcję sekretarza redakcji przejęła dr Krystyna Marksowa. Pełniła ją do 2006 r. Pracując w redakcji z dr Krystyną Marksową, wspominam ten okres z wielkim rozrzewnieniem. Pani Krysia była osobą bardzo lubianą, serdeczną, ogromnie pracowitą, rzetelną i niewiarygodnie dokładną. Czytała teksty, poprawiała je, sprawdzała poprawność załączonej bibliografii, by informacje zawarte

w sprawdzanych tekstach były rzetelnie przekazywaną wiedzą. Zawsze znajdowała dla autorów artykułów czas, aby ich wysłuchać, służyć im radą, podpowiedzieć coś interesującego. Jej zapał, wiedza, przekazane wielkie umiejętności redakcyjne znalazły odbicie w dalszej pracy redakcji.



XLI Zjazd Naukowy PTChem, Wrocław 14–18 września 1998 r. Wystawa wydawnictw Biblioteki „Wiadomości Chemicznych” oraz poszczególnych numerów naszego czasopisma.

Od lewej: sekretarz redakcji dr Krystyna Marksowa i współpracowniczka redakcji mgr Katarzyna Lukjan

Podsumowując okres pracy redakcji, kiedy redaktorem był Profesor, należy powiedzieć, że wtedy my, współpracownicy, odbieraliśmy Go jako osobę z wielkim zaangażowaniem pełniącą swoją funkcję, pięknie piszącego i równie pięknie, z wrodzoną swadą mówiącego. Na spotkaniach Komitetu Redakcyjnego głos redaktora brzmiał jako głos prawdziwej mądrości życiowej, wielkiego doświadczenia i życzliwości dla ludzi.

W 1994 r. nowym redaktorem naczelnym został prof. Józef J. Ziółkowski. Do składu Komitetu Redakcyjnego weszli nowi członkowie: prof. prof. Andrzej Jasiński, Zdzisław Latajka, Mirosław Soroka.^[13] Nowy redaktor z wielkim rozmachem od razu zmienił szatę graficzną. Okładka stała się kolorowa, przyciągająca wzrok. Pojawiła się możliwość drukowania kolorowych ilustracji w czasopiśmie. Obowiązki wydawnicze przejęło Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego. Skład, druk i oprawę zlecano Wrocławskiej Drukarni Naukowej. Redaktorem wydawnictwa na krótki czas została Irena Grzeszczuk, natomiast redaktorem technicznym – Bożena Sobota. Redakcja dofinansowywana była przez Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Komitet Badań Naukowych i Uniwersytet Wrocławski.

Tematyka publikowanych artykułów w *Wiadomościach* była różnorodna. Dominowały artykuły przeglądowe z obszarów chemii nieorganicznej, organicznej, fizycznej, teoretycznej, z zakresu chemii i ochrony środowiska, mniej ukazało się

artykułów z chemii medycznej, biochemii, tematyki technologicznej. Zeszyt pierwszy z 1994 r. rozpoczynały artykuły z chemii bionieorganicznej i chemii środowiska. Były to artykuły pracowników naukowych Instytutu Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich Politechniki Wrocławskiej. W tamtym czasie nową inicjatywą redakcji było utworzenie serii pod nazwą „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”. W *Bibliotece Wiadomości* ukazały się m.in. „Nomenklatura steroidów”, „Fulereny i nanorurki węglowe”, „Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990” i wiele innych tytułów. Z nowszych tytułów można wymienić: „Nanomateriały”, „Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska 1908–1991: wyjątkowa kobieta, uczona, nauczyciel i organizator: w setną rocznicę urodzin”, „Chemia koordynacyjna w Polsce” (cz. I i II). Wśród czytelników popularnością cieszyła się monografia prof. Zdzisława Chilmończyka, omawiająca pochodzenie życia, abiotyczną syntezę RNA oraz świat RNA, pt.: „Od substancji prostych do życia: świat RNA, początki życia na Ziemi”. Redakcja wydawała także zeszyty tematyczne, zeszyty związane z jubileuszami wybitnych placówek naukowych, z obchodami ważnych międzynarodowych konferencji naukowych. Redaktorami zeszytów tematycznych byli: prof. Ignacy Z. Siemion – „Konformacja peptydów i struktury białek”, prof. Lucjan Sobczyk – „Dynamika niesztynnych molekuł”, prof. Bogdan Burczyk – „Chemia i technologia związków powierzchniowo czynnych”, prof. Przemysław Mastalerz – „Biotechnologia”, prof. Jerzy P. Hawrane – „Spektroskopia NMR”, i inni. Inicjatywa ta kontynuowana jest do chwili obecnej.

Oprócz zeszytów tematycznych ukazywało się dużo interesujących artykułów historycznych, choćby artykuły prof. Ignacego Z. Siemiona opisujące życie i działalność wielkiego uczonego Edwarda Wróblewskiego oraz historyczne znaczenie jego prac dla rozwoju chemii. W *Wiadomościach* Profesor zajmował się także m.in. historią reakcji Bronisława Radziszewskiego, spisał swoje spostrzeżenia dotyczące książki Romana Mierzeckiego, poruszającej problem historii rozwoju polskiej terminologii chemicznej.

W 1995 r. prof. Ignacy Z. Siemion zainicjował publikowanie w *Wiadomościach* stałego felietonu naukowego pt. „Notatki chaotyczne”. Pierwszy zbiór trzydziestu felietonów, opublikowany potem pod tytułem „*Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych, część pierwsza*”, był reakcją Profesora na różnorodne wydarzenia w świecie chemicznym, był więc pewnym dokumentem czasu. Felietony zawierały rozmyślenia o analizie i syntezie chemicznej w 150. rocznicę pierwszej syntezy kwasu octowego z pierwiastków chemicznych, rozmyślenia nad nowym podręcznikiem chemii organicznej pióra Przemysława Mastalerza. Inne z felietonów Profesora, np. *O pożytkach, jakie przynoszą błędne założenia; Przypadek i ślepy traf; O niedoodkryciach* wywołały wiele dyskusji wśród naukowców, zmuszając do przemyśleń i obalając niektóre mity. Inne felietony, np. *Błędy pychy; Błędy pokory; Błędy sztuki* uczyły czytelnika ostrożności, ale i pokory.

Za namową kolegów chemików i przyjaciół Profesor w latach 2000–2005 wydał kolejne felietony, które potem zostały opublikowane w zbiorze zatytułowanym *Viri-*

darium Chymicum, czyli Notatek chaotycznych część II. Viridarium to po łacinie ogródek. Profesor pisał, używając przenośni, że w każdym ogródku obok pokrzywy kwitną róże. W felietonach tych znalazły się głębokie przemyślenia historyczne, filozoficzne, etyczne i porównania faktów historycznych ze współczesnymi. Jak wspomniano, pierwszy zbiór *Notatek* nawiązywał do dawnych ksiąg alchemicznych, drugi zbiór, zawierający kolejną trzydziestkę felietonów, opowiadał m.in.: *O odkryciach przedwczesnych; O liczbach; O prionach; O sztuce formuowania pytań; O pracach analityczno-chemicznych w XVIII-wiecznej Polsce; O znaczeniu pojęć „prawy i lewy” w kulturach ludzkich; O pochodzeniu homochiralności ziemskiej* i o wielu innych ciekawych zagadnieniach. Należy powiedzieć, że felietony Profesora publikowane w „Wiadomościach Chemicznych” odniosły ogromny sukces. Stały się doskonałą lekturą. Cieszyły się niesłabnącą popularnością wśród czytelników, którzy zaczęli czytać czasopisma niemal zawsze od felietonów Profesora, a znam i takich, którzy ciągle pytali, kiedy ukażą się następne. Od kiedy redaktorem naczelnym został prof. Zdzisław Latajka, dalsze felietony były drukowane pod nazwą „Okruchy”.

Gdy redaktorem naczelnym został prof. Józef J. Ziółkowski, nastał czas, w którym widać przede wszystkim stałą poprawę poziomu naukowego czasopisma, wzrost liczby czytelników i prenumeratorów, poprawę jakości druku i papieru. Profesor był estetą, więc przykładał wielką uwagę do strony graficznej czasopisma, do kompozycji artykułów, rysunków itd. Ten okres wspólniejszej współpracy redaktora naczelnego z całą redakcją, w tym z jej sekretarzem dr Krystyną Marksową, potem Barbarą Latko, sekretarzem redakcji w latach 2007–2009, i moją można z całą odpowiedzialnością uznać za bardzo udany.

5 listopada 2008 r. wszystkich zaskoczyła wiadomość. Odszedł do innego świata prof. Józef J. Ziółkowski. Przez te długie lata zapisał się w pamięci wszystkich jako człowiek mądry, otwarty, serdeczny. Dla „Wiadomości Chemicznych” był zasłużonym redaktorem, organizatorem nauki, wybitnym naukowcem, wychowawcą pokoleń chemików [14].

Rok 2009 – redaktorem naczelnym czasopisma Polskiego Towarzystwa Chemicznego „Wiadomości Chemiczne” został prof. Zdzisław Latajka.

Do Komitetu Redakcyjnego weszli: prof. prof. Jerzy P. Hawranek, Adam Jezierski, Adolf Kisza, Ludwik Komorowski, Przemysław Mastalerz, Mirosław Soroka, Maria Suszyńska, Andrzej Trochimczuk. Ostatnio dołączyli: prof. prof. Marcin Drąg, Leszek Kępiński, Witold Ryba-Romanowski, Kazimiera Wilk [15]. Honorowym gościem prawie każdego zebrania Komitetu Redakcyjnego był prof. Ignacy Z. Siemion.

Przewodniczącym Rady Redakcyjnej w 2009 r. został prof. Tadeusz M. Krygowski, pozostałymi członkami byli: prof. prof. Ryszard Adamiak, Jerzy Błażejewski, Józef Ceyna, Sławomir J. Grabowski, Hanna Gulińska, Andrzej Kutner, Jacek Młochowski, Jan Najbar, Jolanta Narkiewicz-Michałek, Piotr Paneth, Leonard M. Proniewicz, Jerzy Suwiński, Stanisław Witkowski. Od 2010 r. do numeru 3–4/2016

przewodniczącym Rady Redakcyjnej był prof. Piotr Paneth. Obecnie funkcje tę sprawuje prof. Bogusław Buszewski.

Do rady dołączyli: prof. Irena Baranowska, Andrzej Barański, Tadeusz Górecki, Mietek Jaroniec, Anatol Kojło, Jerzy Leszczyński, Krzysztof Matyjaszewski, Janusz Pawliszyn, K. Michał Pietrusiewicz, Dariusz Pogocki, Marek Potrzebowski, Sławomir Rubinsztajn, Grzegorz Schroeder, Andrzej W. Sokolski, Artur P. Tetrzyk.

Funkcję sekretarza redakcji do końca 2009 r. sprawowała Barbara Latko, od 2010 do chwili obecnej funkcję tę sprawuje dr Beata Świątek-Tran.

„Wiadomości Chemiczne” są znanym i cenionym czasopismem publikującym w języku polskim artykuły przeglądowe, prezentujące aktualne osiągnięcia z różnych dziedzin chemii oraz z pogranicza chemii i innych nauk. Publikowane są w nim prace na temat uczonych, ich odkryć oraz prace na temat jednostek naukowych itp.

Redaktor naczelny czasopisma prof. Zdzisław Latajka wraz z Komitetem Redakcyjnym i Radą Redakcyjną dbają o wysoki poziom czasopisma, z troski o gremia, w których zasiadają znani polscy chemicy. Przykładają ogromną wagę, aby periodyk integrował polskie środowisko chemiczne, aby docierał do pracowników nauki w szkołach wyższych, instytutach badawczych, do doktorantów, studentów, pracowników zakładów przemysłowych. Profesorowi zależy, aby publikowane artykuły były przydatne nie tylko pracownikom naukowo-dydaktycznym prowadzącym wykłady, seminaria, ale także nauczycielom chemii, fizyki, biologii i pozostałym czytelnikom. Aby dostarczały aktualnych informacji o postępach w danym dziale nauki, aby opatrzone były bogatą bibliografią dotyczącą omawianych zagadnień. Redakcja w porozumieniu z Radą Redakcyjną kontynuuje wydawanie serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” i „Habilitationy”. W pierwszej serii publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone problemom współczesnej chemii, w drugiej natomiast – prace habilitacyjne z obszaru chemii. Podjęto także decyzję o utworzeniu nowego działu, zatytułowanego „Wyróżnione prace doktorskie i habilitacyjne”, w których publikowane są artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, uprzednio wyróżnione przez rady wydziałów.

Redaktor naczelny *Wiadomości* kontynuował dalsze wydawanie felietonów naukowych prof. Ignacego Z. Siemiona zatytułowanych „Okruchy”. Trzecią trzdziesiątkę rozpoczął felieton zatytułowany „Chlorek”, kończył felieton „Antoni Grabowski – chemik esperantysta”. Felietony zawierały interesujące informacje o wynalazcach, o chemii i alchemii złotego wieku w Polsce, o pracach chemicznych Aleksandra Humboldta i jego podróży oraz wiele innych.

Artykuły w „Wiadomościach Chemicznych” są recenzowane przez recenzentów ze znaczących ośrodków naukowych Warszawy, Wrocławia, Poznania, Gdańska i innych. Lista osób, które recenzowały czasopismo jest podana na stronie internetowej czasopisma. Nakład czasopisma stale rośnie, co oznacza, że trafia do rąk coraz liczniejszych czytelników. W 2009 r. czasopismo było dotowane przez Komitet Badań Naukowych, od 2010 r. – przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Tak jak poprzedni redaktorzy, obecny również zmagają się co roku z problemami finanso-

wymi. Wsparcia finansowego w latach 2015–2017 udzielili: dziekan Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej, rektor Uniwersytetu Wrocławskiego, dyrektor Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu, dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Czasopismo wydawane jest w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*. Przygotowaniem do druku i samym drukiem zajmuje się Firma Wydawnicza K2 z Warszawy. *Wiadomości* posiadają swoją stronę internetową z angielską wersją abstraktów (<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm>). Od roku 1997 istnieje strona internetowa z pełnymi tekstami publikacji zamieszczonymi na platformie Dolnośląskiej Biblioteki Cyfrowej (<http://www.dbc.wroc.pl>). W 2013 r. doczekaliśmy się elektronicznego ISSN (eISSN 2300-0295). Wymóg dołączania streszczeń w języku angielskim miał przyczynić się do rozpowszechniania periodyku za granicą. „Wiadomości Chemiczne” są nadal abstraktowane w *Chemical Abstracts*, w bazie Baz-Tech, Google Scholar. Znajdują się także na liście czasopism punktowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, od 2012 r. umieszczone są w Polskiej Bibliografii Naukowej.

Reasumując, należy stwierdzić, że „Wiadomości Chemiczne” są jednym z głównych polskich czasopism chemicznych o długoletniej tradycji. Wydawane od 1947 r., od 1951 r., przez okres 66 lat – we Wrocławiu. Głównym celem czasopisma było i jest informowanie polskich chemików o najważniejszych osiągnięciach z zakresu chemii światowej i rodzimej, informowanie o wyróżniających się wynikach badań. Przez te wszystkie lata sporo miejsca poświęcano historii polskiej chemii, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięć uczonych polskich – zasłużonych chemików, oraz zagadnieniom dydaktyki chemii na różnych poziomach kształcenia akademickiego. Czasopismo informowało czytelników o wielu konferencjach krajowych i zagranicznych. Często zamieszczało omówienia ważniejszych referatów oraz podsumowania spotkań naukowych, omawiało także działalność poszczególnych jednostek badawczych. Dostarczało informacji o działalności Polskiego Towarzystwa Chemicznego i jego oddziałów. W olbrzymim stopniu służyło i służy integracji środowiska chemicznego w Polsce. Publikowane artykuły w języku polskim przyczyniały się do rozwoju „polskiego języka chemicznego” – polskiej terminologii chemicznej, odegrały ogromną rolę w szerzeniu kultury naukowej i podnoszeniu wiedzy.

Należy podkreślić, że czasopismo jest dobrze redagowane, stale wzbogaca tematykę, rozwija się. Chemicy polscy mogą być naprawdę dumni z tego czasopisma i powinni wkładać jeszcze więcej wysiłku w podnoszenie jego poziomu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Mierzecki, I. Kąkol, *Wiad. Chem.*, 1984, **38**, 11.
- [2] Jak wyżej, s. 13.
- [3] A. Dorabialska, *Wiad. Chem.*, 1947, **1**, 1.
- [4] Jak wyżej, s. 1.
- [5] J. Kroh, *Wiad. Chem.*, 1977, **31**, 315.
- [6] H. Lichocka, *Analekta*, 1996, **5** (dodatek specjalny), 8.
- [7] B. Bobrzański, *Wiad. Chem.*, 1972, **26**, 451.
- [8] E. Zwidryn, *Analecta*, 1996, **5** (dodatek specjalny), 49.
- [9] Jak wyżej, s. 51.
- [10] Jak wyżej, s. 52.
- [11] Jak wyżej, s. 60.
- [12] I.Z. Siemion *Viridarium Chymicum* czyli Notatek chaotycznych Część II, 2007, s. 213.
- [13] J.J. Ziółkowski, *Wiad. Chem.*, 1999, **53**, 563.
- [14] A.M. Trzeciak, *Wiad. Chem.*, 2008, **62**, 969.
- [15] Strona internetowa <http://wiad.chem.uni.wroc.pl>.

WOKÓŁ GABINETU HISTORII CHEMII
A TALE OF CHEMISTRY HISTORY LABORATORY

Kazimierz Orzechowski

*Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
e-mail: kazimierz.orzechowski@chem.uni.wroc.pl*



Dr hab. Kazimierz Orzechowski – chemik, profesor Uniwersytetu Wrocławskiego. Specjalizuje się w chemii fizycznej i teoretycznej, jego badania dotyczą fizykochemii dielektryków, przemian fazowych, oddziaływań międzycząsteczkowych, prowadzi również prace aplikacyjne na styku medycyny, chemii i fizyki. Jest przewodniczącym Komitetu Okręgowego Olimpiady Chemicznej we Wrocławiu. W latach 2009–2016 pełnił funkcję Koordynatora Środowiskowego Dolnośląskiego Festiwalu Nauki. Jego hobby to historia chemii.

WOKÓŁ GABINETU HISTORII CHEMII

Historia chemii, jako dyscyplina naukowa na Wrocławskim Uniwersytecie, jest nierozzerwalnie związana z wyjątkową osobą prof. Ignacego Siemiona. Profesor Siemion, naukowo i dydaktycznie zajmujący się chemią organiczną, a zwłaszcza chemią peptydów i białek, był fascynatem filozofii nauki oraz historii chemii. W dawnym gabinecie Profesora, jeszcze na VII piętrze Wydziału Chemii, stała szafa na ważne dokumenty, w której gromadził materiały historyczne, zdjęcia, ciekawostki. Jego pasję i ten niezwykły zbiór dokumentów poznałem późno, bo dopiero wówczas, gdy pełniłem rolę wydziałowego koordynatora obchodów 300-lecia Uniwersytetu Wrocławskiego. W tym czasie Profesor Siemion poznał też moją skłonność do historii nauki.

W początkowym okresie działalności Profesora prace traktujące o historii chemii były rodzajem rozrywki lub odpoczynku od głównego nurtu zainteresowań. Po przejściu na emeryturę stały się głównym celem Jego pracy naukowej. Krótkie felietony dotyczące historii chemii zaczęły ukazywać się na łamach „Wiadomości Chemicznych” od roku 1995. W każdym lub prawie każdym numerze tego czasopisma czytelnicy znajdowali felietony, czy raczej opowieści, będące efektem historycznych i filozoficznych dociekań Profesora. Każdy z tych artykułów oparty był na konkretnym dokumencie, książce lub ciekawej wiadomości stanowiącej początek opowieści, którą Profesor kończył ważną konkluzją, czasem morałem lub przestrogą. Felietony, od których wszyscy zaczynaliśmy czytać „Wiadomości Chemiczne”, były nie tylko rzetelnie przekazaną wiedzą, ale i okazją do formułowania ogólniejszych poglądów na naukę. Teksty te, zebrane potem w dwóch książkach: *Lutum sapientiae, czyli notatek chaotycznych część I* i *Viridarium Chymicum, czyli notatek chaotycznych część II*, stały się dla wielu chemików, studentów i entuzjastów chemii zarówno kopalnią ciekawostek, jak i źródłem głębokiej wiedzy.



Prof. Ignacy Z. Siemion

W roku 2006 prof. Siemion stworzył Gabinet Historii Chemii. Jest to wyjątkowe miejsce na polskiej uczelni chemicznej. Profesor Siemion, a także pani Kazimiera Lukjan – kustosz biblioteki wydziałowej, zgromadzili tam bardzo duży księgozbiór unikalnych książek i materiałów dotyczących historii chemii. Książki zgromadzone w Gabinetecie Historii Chemii, którego Profesor Siemion był duszą, są niewątpliwie osobliwością. Profesor zawsze znajdował czas, aby wysłuchać, poradzić, opowiedzieć coś ciekawego, pomóc. Otwarcie Gabinetu Historii Chemii zbiegło się z rozpoczęciem cyklu wykładów pod nazwą „Historia chemii”, prowadzonych przez prof. Siemiona dla doktorantów i studentów naszego wydziału. Nie było wiadomo, czy wykłady będą się cieszyć zainteresowaniem, więc początkowo przewidziano niewielką salę, na około 30 osób. Chętnych przybywało i kolejne wykłady odbywały się w największej sali Wydziału Chemii. Były wyjątkowe nie tylko z uwagi na treść, ale i sposób wykładania – niezwykle barwny, obfitujący w rzetelną wiedzę i ciekawostki. Profesor swoim zwyczajem przymykał oczy i opowiadał o ludziach chemii, odkryciach, błędzeniu w nauce i sposobach unikania błędów, wielkich wynalazkach chemicznych, wielkich i małych radościach z nich płynących. Dla nas, słuchaczy (ja również z zapalem chodziłem na te wykłady), były hołdem składanym naszym poprzednikom, również wskazówką, jak „zadawać pytania przyrodzie”, jak poprawnie konstruować eksperymenty chemiczne.



Gabinet Historii Chemii (Katarzyna Lukjan)

Chciałbym w tym miejscu wspomnieć o tłumaczeniach starych książek, podjętych w ramach działalności Gabinetu Historii Chemii. W niektórych z tych prac byłem zaangażowany, znam więc nieco szczegółów związanych z tym wyzwaniem.



Gabinet Historii Chemii. Od prawej: prof. Ignacy Z. Siemion, Katarzyna Lukjan i Kazimierz Orzechowski

Profesor wybierał cenne pozycje literatury polskiej lub światowej publikowane w czasach, kiedy językiem naukowym była łacina. Dla tłumacza nie tylko język był przeszkodą w zrozumieniu tekstu, ale i treść odwołująca się do pojęć i idei już przebrzmiałych i trudnych obecnie do wy tłumaczenia. Znawcami średniowiecznej łaciny byli mój ojciec, profesor historii prawa prof. Kazimierz Orzechowski, żona Profesora – prof. Alicja Szastyńska-Siemion, specjalistka filologii klasycznej, ale też sam prof. Siemion, dzięki swojemu klasycznemu wykształceniu.

Pierwsza książka, o której chciałbym wspomnieć, to wyjątkowa pozycja będąca formą hołdu złożonego przez wrocławskiego lekarza Baltazara Ludwika Trallesa polskiemu królowi Stanisławowi Augustowi Poniatowskiemu. Nosi polski tytuł „*Porady zdrowotne wrocławskiego lekarza dla króla polskiego*“. Książka jest bogatym źródłem informacji o XVIII-wiecznej Warszawie, zbiorem porad lekarskich, dających wyobrażenie o ówczesnej farmakopei i sposobach leczenia. Pozycja ta została pięknie wydana przez Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego i jest ozdobą dorobku Gabinetu Historii Chemii.

Druga książka, o której warto wspomnieć, to „*Chemia filozoficzna*” autorstwa Jakuba Barnera. Dzieło znacznie wcześniejsze niż wspomniane „*Porady zdrowotne...*”, powstało w czasach, kiedy alchemia odchodziła już w przeszłość, wkraczała zaś chemia, jako nauka w naszym rozumieniu. Główną pracę wykonał mój ojciec, korektą tłumaczenia zajęła się prof. Szastyńska-Siemion, zaś prof. Siemion (przy mojej technicznej pomocy) miał pieczę nad merytoryczną poprawnością tłumaczenia i wprowadzeniem takich zmian, które nie zmieniając sensu, pozwolą współczesnemu czytelnikowi zrozumieć tekst. Jak pamiętam, była to trudna praca, wykonywana już kilka lat po śmierci głównego tłumacza. Przetłumaczenie kilkusetstronicowego dzieła, w większości niezrozumiałego dla współczesnego chemika, w dużej części skażonego alchemicznym pojmowaniem świata, było nader ryzykow-

nym zadaniem i dzisiaj już wiem, że nie uniknęliśmy błędów i nieścisłości w rozumieniu tekstu. Profesor Siemion wraz z małżonką czytali wieczorami tekst, kawałek po kawałku, poprawiając go, korygując, szukając innych znaczeń. Za tę pracę jestem im niezwykle wdzięczny. Bez ich zapału i determinacji efekt ogromnej pracy mojego ojca, świetnego znawcy dawnej łaciny, jednak laika z zakresu starej chemii, byłby daremny.



Prof. Ignacy Z. Siemion, opiekun Gabinetu Historii Chemii,
i dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego prof. Anna M. Trzeciak

Gabinet Historii Chemii żyje swoim życiem. Przybywa książek, z których wciąż korzystamy, cały czas wykładana jest historia chemii, powstają teksty dotyczące tej dziedziny. Jednak brak nam jest obecności, dobrego słowa i zachęty ze strony Profesora Siemiona. Brakuje nam felietonów zdobiących każdy numer „Wiadomości Chemicznych”.

Cieszę się, że jedna z ostatnich prac autorstwa Ignacego Siemiona traktująca o „*saletrze powietrza*”, czyli życiodajnym tlenie, dzięki pracy Barbary Latko i Kazimierzy Lukjan, trafia do rąk czytelników w 70. rocznicę pierwszego wydania „Wiadomości Chemicznych”. Życie nasze ma swój kres, natomiast nasze myśli, idee, koncepcje naukowe, jeśli są ważne, zwykle okazują się od nas trwalsze i żyją w „naukowym krwioobiegu” społeczeństwa. Tak też traktuję prace i dokonania Profesora Ignacego Siemiona oraz Jego obecność w dziełach, które stworzył.

NOWE WYDAWNICTWA



Władimir Starodub, Tatjana Starodub i Jerzy Oszczudłowski, *Chemia związków koordynacyjnych*, Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa 2017, wydanie I, oprawa miękka, str. 311

Z przyjemnością zapoznałem się z książką napisaną przez Władimira Staroduba, Tatjanę Starodub i Jerzego Oszczudłowskiego pt. „Chemia związków koordynacyjnych” wydaną przez PWN w 2017 roku.

Książka stanowi ważną pozycję na polskim rynku wydawniczym. W sposób atrakcyjny przedstawiono w niej zwięzły i nowoczesny kurs chemii związków koordynacyjnych. Autorzy skoncentrowali się przede wszystkim na zagadnieniach dotyczących: izomerii kompleksów, teorii wiązań chemicznych w tych związkach, opisie podstawowych typów kompleksów, reaktywności oraz równowagach procesów kompleksowania, a także opisali wybrane zastosowania związków koordynacyjnych. Dodatkowo w załącznikach zamieszczono tablice charakterów grup punktowych i diagramy Tanabe-Sugano.

Książka jest napisana bardzo poprawnym językiem, zawiera wiele przejrzystych i kolorowych rysunków ilustrujących np. struktury związków chemicznych. Aczkolwiek przeoczono w czasie korekty pewne błędy tzw. literówki – np. str. 293 „reprezentacje nieprzywiedlne” (powinno być „reprezentacje nieprzywiedlne”).

Bardzo ważnym elementem książki jest rozdział 5 (str. 66–232) szeroko przedstawiający podstawowe typy kompleksów. Olbrzymią zaletą tego rozdziału jest opisanie stosunkowo najnowszych osiągnięć w zakresie nowych związków koordynacyjnych (głównie różnego typu związków klastrowych).

Pewien niedosyt odczułem przy czytaniu rozdziału 4 zatytuowanego: „Teoria wiązań chemicznych w kompleksach”. Autorzy bardzo szczegółowo opisali elektrostatyczną teorię Kossela, która obecnie nie odgrywa dominującej roli przy wyjaśnianiu natury wiązań w tych związkach. Ponadto przy opisie teorii orbitali molekularnych (teoria MO) wspomniano nazwisko Linusa Paulinga, który niewątpliwie miał bardzo duży wkład w rozwój tej teorii, ale jednocześnie zupełnie pominięto Roberta S. Mullikena, będącego ojcem teorii MO.

Niestety publikacja ta nie jest pozbawiona pewnych nieścisłości i błędów językowo-pojęciowych dla przykładu: używanym skrótem w języku polskim dla teorii wiązań walencyjnych jest VB (z jęz. angielskiego Valence Bond) a nie jak przedstawiono na str. 52 skrót WW. Autorzy nie odróżniają energii cząsteczki od energii wiązania cząsteczki. Dlatego trudno się zgodzić z autorami, którzy na str. 30 stwierdzili, że Heitler i London w 1927 roku stosując swoją metodę (metoda HL) do obliczenia energii cząsteczki H₂, otrzymali ok. 5% doświadczalnej wartości energii dla tej cząsteczki. Po pierwsze, uzyskano ok. 66% (3,14 eV vs 4,747 eV wartość doświadczalna) i dotyczyło to wartości energii wiązania w cząsteczce H₂, a nie energii cząsteczki.

Innym mankamentem książki jest użycie oznaczeń oraz pojęć pochodzących z teorii grup, zakładając, że czytelnik jest zaznajomiony z niniejszą teorią, co wcale nie musi być oczywiste w przypadku studentów. Dlatego jeden z załączników powinien zawierać skrótkowe wprowadzenie do teorii grup, tym bardziej, że w książce zamieszczono tabele charakterów grup punktowych. Poza tym w polecanej literaturze powinna znaleźć się pozycja dotycząca teorii grup, np. fundamentalna książka F.A. Cottona pt. „Teoria grup. Zastosowania w chemii”, PWN, 1973.

Dodatkowo w literaturze polecanej, tam gdzie jest to możliwe, zamiast odniesienia do książek w j. angielskim, warto zamieścić polskie tłumaczenia. Dla przykładu: pozycja 7, książka C.A. Coulsona została przetłumaczona na język polski – „Wiązania chemiczne”, PWN, 1962; a także pozycja 10 – F. Basolo i R.C. Johnson, „Chemia koordynacyjna”, PWN, 1968. Polskie tłumaczenia tych książek są bardziej dostępne w kraju niż oryginalne wydania angielskie.

Pomimo pewnych uwag krytycznych książka jest warta polecenia, gdyż może być niezwykle przydatna jako podręcznik dla studentów, doktorantów, a także osób zainteresowanych współczesną chemią koordynacyjną.

Zdzisław Latajka
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego

Witold M. Lewandowski i Michał Ryms, *Maszynoznawstwo chemiczne. Podstawy wytrzymałości i przykłady obliczeń*, Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa 2017, wydanie I, oprawa miękka, str. 250

Książka Witolda M. Lewandowskiego i Michała Rymsa pt. „Maszynoznawstwo chemiczne. Podstawy wytrzymałości i przykłady obliczeń” jest ważną pozycją wydawniczą poświęconą problemom wytrzymałości materiałów w aspekcie projektowania mechanicznego.

Na wstępie w zwięzły sposób przedstawiono podstawowe wiadomości z wytrzymałości materiałów. W dalszej części książki autorzy skoncentrowali swoją uwagę na: obliczeniach wytrzymałościowych na rozciąganie i ściskanie, naprężenia rozciągające w zbiornikach, ścinanie i styczne naprężenia ścinające, naprężenia wyboczające, naprężenia skręcające i zginające, a także zginanie ze skręceniem. Zatem w książce w zwięzły sposób przestawiono kurs dotyczący wytrzymałości materiałów.

Niewątpliwą zaletą książki, oprócz kompetentnego przedstawienia aspektów projektowania mechanicznego, jest zamieszczenie sporej ilości przykładowych zadań wraz z ich rozwiązaniami, stanowiących wartościowe uzupełnienie części teoretycznej.

Książka jest napisana starannie, a zamieszczone rysunki są bardzo przejrzyste.

Książka Lewandowskiego i Rymsa jest godna polecenia jako podręcznik, zwłaszcza studentom i pracownikom wydziałów chemicznych uczelni technicznych.

Zdzisław Latajka
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego

INFORMACJE

INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

CENY PRENUMERATY NA ROK 2018

Redakcja miesięcznika PTChem „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2018 r. będzie wynosiła **231 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2018 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTChem, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTChem Warszawa, ul. Freta 16
Bank BGŻ
54 2030 0045 1110 0000 0261 6290

**PATRONAT MEDIALNY PUBLIKACJI KSIĄŻKOWYCH
WYDAWNICTWA NAUKOWEGO PWN SA**

„Wiadomości Chemiczne” objęły patronatem medialnym ostatnie publikacje książkowe Wydawnictwa Naukowego PWN SA, które mogą być niezwykle interesujące i przydatne dla społeczności polskich chemików:

Maria Cieślak-Golonka, Jan Starosta, Anna Trzeciak
Chemia koordynacyjna w zastosowaniach

Wiktor Kubiński
Wybrane metody badania materiałów. Badanie metali i stopów

Praca zbiorowa pod redakcją Kamilli Małek
Spektroskopia oscylacyjna. Od teorii do praktyki

Zdzisław Migaszewski, Agnieszka Gałuszka
Geochemia środowiska

Robert J. Whitehurst, Marten Van Oort
Enzymy w technologii spożywczej

Jan F. Rabek
Współczesna wiedza o polimerach. Tom 1. Budowa strukturalna polimerów i metody badawcze

Jan F. Rabek
Współczesna wiedza o polimerach. Tom 2. Polimery naturalne i syntetyczne, otrzymywanie i zastosowania

Praca zbiorowa pod redakcją Anny Swiderskiej-Środy, Witolda Wojkowskiego, Małgorzaty Lewandowskiej i Krzysztofa J. Kurzydłowskiego
Świat nanocząstek

Praca zbiorowa pod redakcją Kamili Żelechowskiej
Nanotechnologia w praktyce

Gottfried W. Ehrenstein, Żaneta Brocka-Krzemińska
Materiały polimerowe. Struktura, właściwości, zastosowanie

Witold M. Lewandowski, Robert Aranowski
Technologie ochrony środowiska w przemyśle i energetyce

Praca zbiorowa pod redakcją Zdzisława E. Sikorskiego i H. Staroszczyk
Chemia żywności

t. 1 Składniki żywności oraz

t. 2 Biologiczne właściwości składników żywności

John McMurry, z ang. tłumaczyli Henryk Koroniak, Jakub Grajewski, Katarzyna Koroniak-Szejn, Jan Milecki
Chemia organiczna (tom 1-5)

W najbliższych numerach czasopisma „Wiadomości Chemiczne” ukażą się recenzje następujących książek objętych planem wydawniczym PWN na rok 2018

R. Zarzycki, G. Wielgoński
Technologie i procesy ochrony powietrza

Takemura Masaharu
Mangowy przewodnik. Biochemia

Krzysztof Schmidt-Szałowski, Krzysztof Krawczyk, Jan Petryk, Jan Sentek
Obliczenia technologiczne w przemyśle chemicznym

Andrzej Żarczyński
Emisje organicznych związków chloru. Źródła, oddziaływanie na środowisko i przeciwdziałanie

Praca zbiorowa
Inżynieria metali i ich stopów. Wyd. 2 zm. (I w PWN)

Renata Jastrząb Współautorzy: Romualda Bregier-Jarzębowska, Małgorzata Kaczmarek, Martyna Nowak
Zbiór zadań z podstaw chemii

Praca zbiorowa
Ochrona środowiska dla inżynierów

Zygfryd Witkiewicz, Waldemar Wardencki
Chromatografia gazowa. Wyd. 3 (I w PWN)

red. nauk. Anna Goździcka-Józefiak
Wirusologia

Lubert Stryer
Biochemia. Wyd. 5

**LISTA RECENZENTÓW WSPÓŁPRACUJACYCH Z REDAKCJĄ
WIADOMOŚCI CHEMICZNE W LATACH 2015–17**

prof. dr hab. Grażyna Bator
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski

prof. dr hab. inż. Barbara Becker
Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny

dr n. farm. Barbara Bednarczyk-Cwynar
Zakład Chemii Organicznej UM w Poznaniu

prof. zw. dr hab. inż. Stanisław Błazewicz
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie; Wydział
Inżynierii Materiałowej i Ceramiki; Katedra Biomateriałów

prof. dr hab. Stanisław Boryczka
Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej w Sosnowcu, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. Andrzej Bojarski
Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk

prof. dr hab. Ewa Joanna Bulska
Uniwersytet Warszawski; Wydział Chemii

prof. zw. dr hab. inż. Bogdan Burczyk
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Instytut Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych

prof. zw. dr hab. Bogusław Buszewski
Wydział Chemii UMK, Katedra Chemii Środowiska i Bioanalitiky

dr hab. Michał Bystrzejewski
Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii

dr Marek Cebrat
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

dr hab. Lech Celewicz
Uniwersytet A. Mickiewicza Wydział Chemii Pracownia Chemii Nukleozydów i Nukleotydów

prof. dr hab. Adam Choma
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Zakład Genetyki i Mikrobiologii

prof. dr hab. inż. Jerzy Choma
Wojskowej Akademii Technicznej w Warszawie, Instytucie Chemii

prof. dr hab. Mirosław Czarnecki
Wydział Chemii Uniwersytet Wrocławski

prof. dr hab. Leszek Ciunik
Wydział Chemii Uniwersytet Wrocławski

prof. dr hab. Marek Cegła
Uniwersytet Jagielloński; Collegium Medicum; Wydział Farmaceutyczny;
Katedra Chemii Organicznej

prof. dr hab. Cieslak-Golonka
Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

prof. dr hab. Witold Danikiewicz
Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

dr hab. inż. Barbara Dębska
Politechnika Łódzka; Wydział Chemiczny

Prof. dr hab. Jacek Dramiński
Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu w Bydgoszczy

prof. dr hab. Andrzej Dżugaj
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Nauk Biologicznych; Instytut Genetyki i Mikrobiologii

prof. dr hab. Michał Fedoryński
Politechnika Warszawska; Wydział Chemiczny; Instytut Biotechnologii

dr hab. Rafał Frański
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza; Wydział Chemii

prof. dr hab. Andrzej Gamian
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Wydział Lekarski;
Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej

prof. dr hab. inż. Elżbieta Grabińska-Sota
Politechnika Śląska, Wydział Inżynierii Środowiska i Energetyki, Katedra Biotechnologii Środowiskowej

prof. dr hab. Jolanta Gromadzińska
Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Zakład Toksykologii i Kancerogenezy

prof. Karol Lesław Grela
Instytut Polskiej Akademii Nauk

Katarzyna Gobis
Gdański Uniwersytet Medyczny; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej; Katedra i Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. Roman Gancarz
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Technologii Organicznej i Farmaceutycznej

prof. zw. dr hab. Jacek Gliński
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

dr hab. Ryszard Gryglewski
Uniwersytet Jagielloński; Collegium Medicum; Wydział Lekarski; Katedra Historii Medycyny

prof. dr hab. Teresa Grzybek
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie, Wydział Energetyki i Paliw

prof. dr hab. Maria Grzeszczuk
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. dr hab. Jerzy Hawranek
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

Dr inż. Jolanta Hłowska
Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej
„Blachownia” Zakład Środków Specjalistycznych

prof. dr hab. Stanisław Leśniak
Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

prof. dr hab. Beata Liberek
Uniwersytet Gdański; Wydział Chemii; Katedra Chemii Organicznej

prof.dr.hab. Marian Jaskuła
Uniwersytet Jagielloński; Wydział Chemii; Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii

dr hab. inż. Andrzej Kaim
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

prof. dr hab. Roman Kaliszan
Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. Zygmunt Kowalski
Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej, Politechnika Krakowska

prof. dr hab. n. med. Adam Klimowicz
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Zakład Chemii Kosmetycznej i Farmaceutycznej

prof. dr n. przyr. Marian Kruzel
University of Texas Health Science Center at Houston Department of Integrative Biology and Pharmacology

prof. dr hab. Leszek Kępiński
Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Karol Kacprzak
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; Wydział Chemii; Pracownia Stereochemii Organicznej

dr hab. Inż. Janina Kabatc
Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy; Wydział Technologii i Inżynierii

prof. zw. dr hab. inż. Paweł Kazimierz Kafarski
Politechnika Wrocławska, Wydział Chemiczny

prof. dr hab. Bogusław Kryczka
Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii; Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

prof. dr hab. Paweł Grzegorz Krysiński
Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii

prof. dr hab. Aleksandra Kubicz
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Nauk Przyrodniczych; Instytut Biochemii
i Biologii Molekularnej

prof. dr hab. Leszek Kępiński
Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN

prof. dr hab. Aleksander Koll
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski

dr hab. inż. Aleksandra Kołodziejczyk
Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Medycznej

prof. dr hab. inż. Aleksander Kołodziejczyk
Politechnika Gdańska; Wydział Chemiczny; Katedra Chemii Organicznej

prof. dr hab. Teresa Kowalik-Jankowska
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Adam Kraszewski
Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Marek Krzemiński
Uniwersytet Mikołaja Kopernika; Wydział Chemii

dr hab. Anna Łukaszewicz-Hussain
Akademia Medyczna w Białymstoku; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym

prof. dr hab. Wojciech T. Markiewicz
Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk

prof. dr hab. Wojciech Macyk
Uniwersytet Jagielloński; Wydział Chemii; Zakład Chemii Nieorganicznej

dr inż. Sylwia Magiera
Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny

prof. dr hab. Wojciech T. Markiewicz
Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Agnieszka Markowska
Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. inż. Katarzyna Materna
Politechnika Poznańska, Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej

dr hab. Jan Milecki
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza; Wydział Chemii

prof. dr hab. inż. Jacek Młochowski
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny

prof. dr hab. Jacek Młynarski
Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii

prof. dr hab. n. farm. Hanna Mojska
Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dra med. Aleksandra Szczygła

prof. dr hab. Jacek Namiesnik
Politechnika Gdańska; Wydział Chemiczny; Katedra Chemii Analitycznej

dr hab. Agnieszka Nosal-Wiercińska
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie; Wydział Chemii

dr inż. Joanna Ortyl
Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki; Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej; Katedra Biotechnologii i Chemii Fizycznej

prof. dr hab. Kazimierz Orzechowski
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. dr hab. inż. Ryszard Józef Ostaszewski
Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Stanisław Porwański
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

dr hab. Piotr Przybylski
Uniwersytet Adama Mickiewicza, Wydział Chemii

prof. dr hab. Sylwia Rodziewicz – Motowidło
Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

dr hab. Sławomir Szafert
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski

prof. dr hab. Sławomira Skrzypek
Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii; Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

prof. dr hab. Jarosław Sławiński
Gdański Uniwersytet Medyczny; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej; Katedra i Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. Elżbieta Sochacka
Instytut Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

prof. dr hab. Grzegorz Schroeder
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza; Wydział Chemii; Zakład Chemii Supramolekularnej

dr hab. inż. Renata Siedlecka
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny

prof. dr hab. Wiesława Sikora
Katedra Fizyki Materii Skondensowanej, Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej AGH

prof. dr hab. Jerzy Silberring
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie; Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki; Katedra Biochemii i Neurobiologii

prof. dr hab. Katarzyna Stadnicka
Uniwersytet Jagielloński; Wydział Chemii; Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki

prof. dr hab. Janusz Stafiej
Instytut Chemii Fizycznej PAN

prof. dr hab. Jacek Stawiński
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN

dr hab. Piotr Tadeusz Stefanowicz
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Maciej Stobiecki
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN

prof. dr hab. inż. Jacek Mikołaj Skarżewski
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. inż. Wincenty Antoni Skupiński
Politechnika Warszawska; Wydział Chemiczny; Zakład Materiałów Wysokoenergetycznych

dr hab. Krzysztof Sobczak
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; Wydział Biologii; Instytut Biologii Molekularnej i Biotechnologii

prof. dr hab. Jadwiga Sołoducho
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Chemii Medycznej i Mikrobiologii

prof. dr hab. Stanisław Kazimierz Sobiak
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Wydział Farmaceutyczny; Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

prof. dr hab. inż. Elżbieta Sochacka
Politechnika Łódzka; Wydział Chemiczny; Instytut Chemii Organicznej

prof. dr hab. Mirosław Soszyński
Uniwersytet Łódzki; Wydział Biologii i Ochrony Środowiska; Katedra Biofizyki Molekularnej

dr hab. inż. Anna Sokół-Łętowska
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Katedra Technologii Owoców, Warzyw i Zbóż

prof. dr hab. Marek Tkacz
Instytut Chemii Fizycznej PAN, Zakład Fizykochemii Ciała Stałego

prof. dr hab. Vinh Hung Tran
Polska Akademia Nauk, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych

prof. zw. dr hab. inż. Janusz Tadeusz Trawczyński
Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Zakład Chemii i Technologii Paliw

prof. zw. dr hab. inż. Andrzej Witold Trochimczuk
Politechnika Wrocławska, Wydział Chemiczny, Wydziałowy Zakład Materiałów Polimerowych i Węglowych

dr hab. Lilianna Trynda-Lemiesz
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej; Katedra i Zakład Chemii Analitycznej

prof. zw. dr hab. Anna Maria Trzeciak
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

dr hab. Przemysław Starynowicz
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. zw. dr hab. Zbigniew Szewczuk
Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Maciej Szmitkowski
Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. Anna Szmyrka-Grzebyk
Polska Akademia Nauk, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych

prof. dr hab. Artur Terzyk
Uniwersytet Mikołaja Kopernika; Wydział Chemii

dr inż. Bożena Tylińczak
Politechnika Krakowska, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej

dr inż. Bożena Twardochleb
Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej, Zakład Produktów Ekologicznych

dr Agnieszka Tafelska-Kaczmarek
Uniwersytet Mikołaja Kopernika; Wydział Chemii

prof. dr hab. Ewa Witek
Uniwersytet Jagielloński; Wydział Chemii; Zakład Technologii Chemicznej

dr inż. Beata Wileńska
Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. dr hab. Krystyna Wieczorek-Ciurowa
Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska

prof. dr hab. Monika Wujec
Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem
Analityki Medycznej; Katedra i Zakład Chemii

prof. dr hab. inż. Ilona Wandzik
Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii; Politechnika
Śląska

prof. dr hab. Anna Zawisza
Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii

prof. dr hab. Lucjusz Zaprutko
Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

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

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 indywiduali 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. Stręć, M. Suszyńska, cena 25 zł.

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

Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994), red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

Od substacji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.

Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin, cena 12,00 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I. Nakład wyczerpany, dostępna wersja elektroniczna.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II. Nakład wyczerpany, dostępna wersja elektroniczna

Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik, cena 22,00 zł.

Obliczenia teoretyczne stałej ekranowania magnetycznego i stałych strzężeń spinowo-spinowych. Teobald Kupka cena 20,00 zł.

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPIŚMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne **wartościowe** materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowi seria, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, gdzie publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” wydawane są zarówno w wersji drukowanej jak i elektronicznej. Wersja elektroniczna udostępniana jest bezpłatnie w Internecie.

Czasopismo jest indeksowane/abstraktowane w kilku bazach danych: Chemical Abstracts, Polska Bibliografia Naukowa, BazTech, Polska Bibliografia Lekarska, Index Copernicus, Baza ARIANTA.

2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/20110216_MNISW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czasopisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.
- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamania i naruszania zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostatecznego wyboru anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. **stron nadliczbowych** tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stroną jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”. Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również **za strony drukowane w kolorze** (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszczać nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).
- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.
- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginesem z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, **nie numerujemy działów**: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane. Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., **nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych**).
- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczonymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).
- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.
- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).
- **Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:**
 - tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
 - pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
 - spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

- **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**

- **notki o autorach** pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. **Pliki jakie należy przekazać do Redakcji**),

- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy haseł przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
- **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**
- **Tabele, rysunki, fotografie**
Tabele i rysunki **powinny być zamieszczone w przesyłanym tekście** oraz dodatkowo (po zatwierdzeniu pracy do druku, na etapie przygotowywania szczotki) dołączone w postaci osobnych plików zapisanych w formacie pdf, doc, jpg, tiff.
Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).
Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, **każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.**
- **Piśmiennictwo cytowane**
Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.
W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.
[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.
[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.
W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.
[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.
[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999
W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.
[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie: <http://www.....>

4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy do druku w celu oceny merytorycznej należy przesłać **jeden** plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

Po uzyskaniu pozytywnej recenzji i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);
- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szczotki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie stron, które w formie druku mają być kolorowe. Brak tej czynności będzie skutkował **czarno-białym wydrukiem wersji papierowej**. W przypadku zmian w wersji drukowanej kolorowych rysunków na czarno-białe, prosimy o przesłanie dostosowanych do tego celu rysunków.

Prace prosimy przysłać pocztą elektroniczną na adres: *beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl* lub *wchem@chem.uni.wroc.pl*, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Monika KADELA-TOMANEK, Elwira CHROBAK, Ewa BĘBENEK, Stanisław BORYCZKA: Naturalne i syntetyczne pochodne 5,8-chinolinodionu wykazujące aktywność biologiczną	795
Agata SKORUPA, Sławomir MICHAŁKIEWICZ: Kwas α -liponowy – antyutleniacz antyutleniaczy – właściwości i metody oznaczania	817
Janusz MADAJ, Justyna SAMASZKO-FIERTEK, Rafał ŚLUSARZ, Barbara DMOCHOWSKA: D-rybono-1,4-lakton. Część I. Otrzymywanie i wybrane pochodne	843
Janusz MADAJ, Justyna SAMASZKO-FIERTEK, Rafał ŚLUSARZ, Barbara DMOCHOWSKA: D-rybono-1,4-lakton. Część II. Wykorzystanie w syntezie organicznej – wybrane reakcje	861
Adrian Krzysztof ANTOSIŁ, Zbigniew CZECH: Przewodzące samoprzylepne kleje akrylanowe z napełniaczami węglowymi	887
Kazimiera Lukjan: 70 lat czasopisma „Wiadomości Chemiczne”	897
Kazimierz Orzechowski: Wokół Gabinetu Historii Chemii	919
Nowe wydawnictwa	925
Informacje	929

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Michał ANTOSZCZAK, Marta KORDYLAS, Adam HUCZYŃSKI: Biokoniugaty antybiotyków jonoforowych – cele, strategie syntezy i właściwości
- Karolina MOZELEWSKA, Zbigniew CZECH: Podział klejów rozpuszczalnych w wodzie ze względu na pochodzenie
- Piotr HODA, Beata POLAK, Tadeusz H. DZIDO: Elektroforeza swobodna z przepływem hydrodynamicznym – podstawy teoretyczne i technologia