WIADOMOŚCI chemiczne

2021
(75)

5 - 6
(887 – 888)

CZASOPISMO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

RADA REDAKCYJNA

IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,
BOGUSŁAW BUSZEWSKI (PRZEWODNICZĄCY), TADEUSZ GÓRECKI,
MIETEK JARONIEC, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JERZY LESZCZYNSKI, 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 DRĄG, ADAM JEZIERSKI, LESZEK KĘPIŃSKI,
LUDWIK KOMOROWSKI, WITOLD RYBA-ROMANOWSKI, SŁAWOMIR SZAFERT,
ANDRZEJ TROCHIMCZUK, KAZIMIERA WILK

REDAKTOR NACZELNY

PIOTR J. CHMIELEWSKI

P. O. SEKRETARZA REDAKCJI

DAGMARA JACEWICZ

e-mail: czasopisma@ptchem.pl

BIURO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO (FINANSE)

e-mail: biuro@ptchem.pl

JACEK MALINOWSKI (KOLPORTAŻ)

e-mail: kolportaz@ptchem.pl

Korespondencję należy kierować pod adresem:
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
e-mail: czasopisma@ptchem.pl

ADRES STRONY INTERNETOWEJ
https://ptchem.pl/pl/chem-news

©Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Warszawa 2019
pISSN 0043-5104
eISSN 2300-0295

Obsługa artykułów:
Joanna Drzeżdżon

Skład i przygotowanie do druku:
Mateusz Drzeżdżon

Druk:
Sowa Sp. z o.o.
ul. Raszyńska 13, 05-500 Piaseczno
Tel.: +48(22) 431 81 40
Fax. +48(22) 431 81 50
e-mail: sowadruk@sowadruk.pl

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

Zeszyt dedykowany Profesorowi Lechosławowi Latosowi-Grażyńskiemu z okazji 70. urodzin

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

70. URODZINY PROFESORA LECHOSŁAWA LATOSA-GRAŻYŃSKIEGO

W 2021 roku jubileusz siedemdziesięciolecia obchodzi prof. dr hab. Lechosław Latos-Grażyński z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, członek rzeczywisty Polskiej Akademii Nauk, wybitny ekspert w dziedzinie chemii organicznej, koordynacyjnej i bionieorganicznej. Jego specjalnością stały się porfiryny oraz związki pokrewne, nazywane porfirynoidami. Badania związków makrocyklicznych, którymi zajmował się od ponad 40 lat, uczyniły go postacią rozpoznawalną w międzynarodowym świecie naukowym.

Mały Cyryl (w przyszłości miał używać drugiego imienia Lechosław) przyszedł na świat 7 kwietnia 1951 roku w Szczecinie jako syn Anny i Józefa. W 1954 roku rodzina przeniosła się do Żagania, gdzie L. Latos-Grażyński ukończył Szkołę Podstawową nr 2 (1965) i został uczniem Liceum Ogólnokształcącego, dziś noszącego imię Stefana Banacha. Żywo interesował się naukami ścisłymi – należał do kółka matematycznego, fizycznego i chemicznego. Właśnie w chemii odniósł największe sukcesy. W roku 1968 został finalistą, a rok później – już jednym ze zwycięzców

(jak wówczas nazywano laureatów) XIV Olimpiady Chemicznej. Był wówczas uczniem XI klasy, a jego nauczyciel chemii – mgr Wiesław Jurga – miał już doświadczenia w pracy z uzdolnioną młodzieżą, spod jego ręki wyszło kilku finalistów olimpiady (w tym gronie Leszek Paradowski, w latach 1999-2005 rektor Akademii Medycznej we Wrocławiu) oraz dwukrotnie wyróżniony (1962, 1963) Henryk Kozłowski – późniejszy profesor chemii na Uniwersytecie Wrocławskim. Do tego grona warto dodać jeszcze laureata XVIII Olimpiady (1972), Zbigniewa Galewskiego, po latach również profesora na Wydziale Chemii UWr [1].

W zgodzie ze swoimi zainteresowaniami, po ukończeniu liceum w 1969 roku L. Latos-Grażyński podjął studia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego na kierunku chemia. W styczniu 1973 roku, jako student IV roku, rozpoczął studia indywidualne, rozszerzając program kształcenia m.in. o zajęcia z mechaniki kwantowej prowadzone przez fizyków i zaawansowany wykład z matematyki. Podjął też badania w ramach pracy magisterskiej, którą wykonywał pod kierunkiem prof. Bogusławy Jeżowskiej-Trzebiatowskiej. Dotyczyły one chemii koordynacyjnej jonów Zn(II) i Fe(III) z bipirydylem oraz Cu(II), Ni(II) i Fe(III) z glutationem, a główną techniką służącą do określenia struktury powstających połączeń był magnetyczny rezonans jądrowy, zastosowany – co wówczas było w Polsce nowością – również do układów paramagnetycznych. Praca nosiła tytuł: „Zastosowanie metody jądrowego rezonansu magnetycznego do badania struktury kompleksów z 2,2'-bipirydylem oraz wyznaczenie miejsc koordynacji w układach jon paramagnetyczny – glutation". W dniu 18 marca 1974 roku odbył się egzamin magisterski; odpowiedzi zostały bardzo dobrze ocenione, średnia ocena z przebiegu studiów była również wysoka (4.96) i tym samym L. Latos-Grażyński ukończył studia z oceną bardzo dobrą z wyróżnieniem. Wyniki badań dotyczące kompleksów metali z utlenioną formą glutationu i bipirydylem były przedmiotem jego pierwszych publikacji z lat 1974-75 [2-4]. Określanie struktury związków koordynacyjnych, głównie z wykorzystaniem techniki NMR, stało się też motywem przewodnim studiów doktoranckich podjętych pod kierunkiem prof. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej. Wśród badanych ligandów były aminokwasy i krótkie peptydy, ale przede wszystkim kwasy poliaminooctowe, których oddziaływanie z jonami metali stanowiło tematykę rozprawy doktorskiej L. Grażyńskiego. W 1976 roku otworzył on przewód doktorski, a w 1977 roku, jeszcze przed obroną pracy, został zatrudniony w Instytucie Chemii UWr na stanowisku starszego asystenta. Niecały rok później dysertacja, zatytułowana „Jądrowy rezonans magnetyczny w badaniach układów zawierających jon metalu [Co(II), Hg(II), Ni(II)] i kwasy poliaminooctowe" była już gotowa. Liczący 202 strony tekst zaopatrzony w liczne wykresy i tabele oraz 199 odnośników literaturowych recenzowali profesorowie Zbigniew Kęcki z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego i Henryk Ratajczak z Instytutu Chemii UWr. Obaj podkreślili twórcze zastosowanie techniki NMR do badań diamagnetycznych, a zwłaszcza paramagnetycznych kompleksów metali, które Z. Kęcki określił jako „pionierskie w skali krajowej". Zwrócili też uwagę na szczegółową analizę skomplikowanych równowag – badane ligandy dysponowały licznymi miejscami koordynacji i protonacji. Obrona miała miejsce w dniu 1 lipca 1978, po zdaniu wymaganych egzaminów, w tym kierunkowego ze spektroskopii. Tytuł doktora nadany został jednomyślną uchwałą Rady Matematyki,

Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego z dnia 27 września 1978 roku, wnioskowano również o wyróżnienie rozprawy, co też nastąpiło (L. Grażyński otrzymał w 1979 roku nagrodę rektora UWr).

Z dniem 1 października 1978 roku świeżo upieczony doktor został awansowany na stanowisko adiunkta. Pracował w zespole kierowanym przez prof. B. Jeżowską-Trzebiatowską, nie ustając jednak w poszukiwaniu odrębnej tematyki badawczej. Świetną okazją do jej ukształtowania stał się wyjazd na staż do Stanów Zjednoczonych. Na Uniwersytecie Kalifornijskim w Davis L. Latos-Grażyński przebywał w latach 1979-81, współpracując z profesorami Gerdem N. La Marem i Alanem L. Balchem. Obiektem ich badań były kompleksy żelaza z porfirynami, a głównym narzędziem badawczym – jądrowy rezonans magnetyczny. Pierwsze stażowe publikacje (ich współautorką była także Ru-Jen Cheng) dotyczyły reakcji tych związków z karbenami oraz ich utleniania [5-7]. W ciągu kolejnych lat uwaga badaczy koncentrowała się głównie na formach wysokoutlenionych jako modelach działania peroksydaz, a także kompleksach porfiryn *N*-podstawionych [8-14]. Do grupy A. L. Balcha na Uniwersytecie Kalifornijskim L. Latos-Grażyński wracał jeszcze wielokrotnie (łącznie spędził w Davis 54 miesiące), najczęściej pracując tam w okresie wakacyjnym. Współpraca, w części w ramach wspólnego projektu (National Science Foundation USA - European Program) dotyczyła przede wszystkim modelowania procesu degradacji hemu, trwała blisko ćwierć wieku i w jej efekcie powstało ponad 50 publikacji.

Po powrocie do kraju L. Latos-Grażyński opublikował jeszcze kilka prac z tematyki pracy doktorskiej, jednak stopniowo zgromadził wokół siebie grupę współpracowników, głównie studentów, z którymi rozpoczął prace nad kompleksami porfiryn *N*-metylowanych oraz zawierających tiofen – tiaporfiryn. Był to zaczątek przyszłej grupy zajmującej się makrocyklami. Warto odnotować też kolejne wyjazdy zagraniczne. Oprócz staży w USA (gdzie odwiedził również Brookhaven National Laboratory, Uniwersystet Pacyfiku w Stockton i Uniwersytet Princeton, uczestniczył też w Zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Chemicznego w Atlancie w 1981 roku, a w 1987 roku został członkiem ACS) L. Latos-Grażyński odbył też krótsze wizyty naukowe w Wielkiej Brytanii (Uniwersytet Oksfordzki, Uniwersytet Londyński – Queen Mary College) i Francji (Uniwersytet w Rennes, École Normale Supérieure w Paryżu, Centrum Badań Jądrowych w Grenoble).

W 1985 roku L. Latos-Grażyński rozpoczął procedurę habilitacyjną, przedstawiając cykl 14 publikacji opatrzony tytułem *Jądrowy rezonans magnetyczny metaloporfiryn. Modele spektroskopowe hemoproteidów.* Recenzentami byli profesorowie Kazimierz Lech Wierzchowski (Instytut Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie), Michał Witanowski (Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie) oraz Walter Wojciechowski (Politechnika Wrocławska). Kolokwium habilitacyjne odbyło się w dniu 23 kwietnia 1986 roku przed Radą Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W podsumowującej dyskusji profesor Ignacy Z. Siemion określił je jako najlepsze z tych, w których uczestniczył. W roku 1988 dr hab. L. Latos-Grażyński został zatrudniony na stanowisku docenta, a w roku 1991 – profesora nadzwyczajnego (od 1998 roku – profesora zwyczajnego, a od 2019 roku – profesora). Rok później zakończyła się procedura związana z wnioskiem o przyznanie

tytułu profesora nauk chemicznych; recenzentami byli profesorowie Kazimierz Wierzchowski, Bogdan Marciniec i Józef Ziółkowski.

W tym czasie prężnie działał już w Instytucie Chemii UWr Zespół Chemii Metaloporfiryn (piszemy o nim w osobnym artykule), powołany do życia w 1990 roku, którego kierownikiem został oczywiście L. Latos-Grażyński. Koncentrując się na pracy naukowej, podjął jednak dodatkowe obowiązki - w latach 1991-93 był zastępcą dyrektora Instytutu Chemii UWr do spraw naukowych. Współorganizował także międzynarodową konferencję (3rd Symposium on Inorganic Biochemistry and Molecular Biophysics / 6th International Scientific School of Biological Macromolecules) w Karpaczu w 1991 roku, w której uczestniczyło wielu specjalistów chemii porfiryn ze zagranicznych ośrodków. Brał udział w uruchomieniu nowego wydziałowego laboratorium NMR i w 1995 roku został jego opiekunem naukowym. W późniejszym okresie pracownia była modernizowana i rozbudowywana i dysponuje dziś trzema wysokopolowymi spektrometrami (300, 500 i 600 MHz).

Funkcja zastępcy dyrektora instytutu była jedyną tego rodzaju w karierze L. Latosa-Grażyńskiego, który, mimo niewątpliwego autorytetu, jakim się cieszył, nigdy nie aspirował do zajmowania eksponowanych stanowisk i godności na Wydziale Chemii czy Uniwersytecie Wrocławskim. Niewątpliwie odbywałoby się to kosztem aktywności badawczej, a ciekawości naukowej i motywacji do odkrywania nowych obszarów chemii makrocykli nigdy mu nie brakowało. Nie uchylał się jednak od pracy w gremiach eksperckich, na przykład oceniających projekty badawcze (w tym granty międzynarodowe). Był lub jest nadal członkiem komitetów redakcyjnych międzynarodowych czasopism: *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, *European Journal of Inorganic Chemistry*, *Macroheterocycles*, *ChemistryOpen* oraz *ChemPlusChem*. Zasiadał w radach naukowych: Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie (1999−2001, 2002−2005, 2006−2010), Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi (2002−2005, 2006−2010), Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie (2006−2018) oraz Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu (1999−2001, 2010−2014, 2015−2018), której przewodniczył w latach 2010-18.

Ważną funkcją było wieloletnie członkostwo (uzyskane w wyniku wyboru przez środowisko) w Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów (2007−2020). L. Latos-Grażyński był członkiem prezydium Sekcji V Nauk Matematycznych, Fizycznych, Chemicznych i Nauk o Ziemi, a w latach 2009-2010 przewodniczył jej pracom.

W zasadzie już osiągnięcia z lat 80., takie jak identyfikacja form przejściowych procesu utlenienia żelazo(II)porfiryn, zbadanie mechanizmu reakcji insercji ditlenu w wiązanie Fe−C w metaloorganicznych pochodnych żelazo(III)porfiryn, czy określenie reaktywności π-rodników kationowych żelazoporfiryn, ugruntowały pozycję naukową L. Latosa-Grażyńskiego. Odkrycia, które przyniosły kolejne lata, miały jednak w istotny sposób wpłynąć na dalszy, dynamiczny rozwój jego kariery i ewolucję tematyki badawczej. To przede wszystkim identyfikacja nowych produktów kondensacji Rothemunda (znanej od ponad pół wieku metody otrzymywania porfiryn z pirolu i aldehydu), tzw. odwróconej porfiryny – izomeru porfiryny regularnej, oraz szafiryny należącej do grupy rozszerzonych porfiryn (1993/1994). Okazało się, że modyfikując odpowiednio warunki reakcji można otrzymywać różnorodne makrocykle,

a obecność atomu węgla we wnęce koordynacyjnej części z nich otwierała drogę do interesującej chemii metaloorganicznej. Szereg połączeń z grupy porfirynoidów wykazuje również zdolność do zmiany topologii i co za tym idzie - delokalizacji π-elektronowej, a więc możliwości kontroli właściwości aromatycznych.

Odkrycia te wpłynęły na sposób myślenia o układach oligopirolowych i wywarły znaczący wpływ na badania prowadzone w tej dziedzinie przez wiele zespołów badawczych. Również grupa kierowana przez L. Latos-Grażyńskiego stopniowo przechodziła ewolucję, przekształcając się w Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn, z wyraźnym naciskiem na pierwszą część nazwy. Należy jednak podkreślić, że trudno znaleźć w jej dorobku prace dotyczące klasycznych makrocykli tetrapirolowych. Najważniejszym osiągnięciom badawczym grupy poświęcony jest odrębny artykuł, w tym miejscu wymieńmy tylko kilka: synteza nowej klasy heteroporfiryn, wykazujących zdolność do koordynacji metali przejściowych i stabilizacji nietypowych stopni utlenienia, otrzymanie szeregu karbaporfirynoidów, w tym benziporfiryn, acenoporfirynoidów, azuliporfirynogenów, metalocenoporfiryn oraz wakataporfiryny, hybrydy łączącej cechy porfiryn i anulenów, badanie makrocykli o aromatyczności Möbiusa czy obserwacja kontrakcji fenylenu do cyklopentadienu w otoczeniu makrocyklicznym.

Wyniki te były przedmiotem licznych prac oryginalnych – w latach 1974-2020 ukazało się 280 artykułów (w tym kilkanaście przeglądów), których współautorem był L. Latos-Grażyński, a także 3 rozdziały w książkach. Publikacje te weszły do kanonu porfirynowej literatury, o czym świadczą bardzo liczne cytowania (blisko 8000 niezależnych), przy czym 19 prac było cytowanych ponad stukrotnie, a współczynnik Hirscha jest równy 57. Wyrazem uznania środowiska naukowego były liczne wyróżnienia, nagrody i godności honorowe. Jeszcze pracując w grupie prof. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej był L. Latos-Grażyński laureatem zespołowej nagrody Ministra Edukacji Narodowej I stopnia (1977), a w 1986 roku – nagrody indywidualnej II stopnia i zespołowej nagrody Sekretarza Naukowego PAN. Nagrody MEN zespołowe (II stopnia 1990, I stopnia 1998) oraz indywidualną I stopnia (2001) otrzymywał również w latach późniejszych. Rok 1998 przyniósł prestiżowe wyróżnienie – Nagrodę Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (nazywaną niekiedy polskim Noblem) w dziedzinie nauk ścisłych. FNP przyznało mu także Subsydium dla Uczonych, które otrzymywał w latach 2000-2002. W roku 2000 L. Latos-Grażyński został laureatem Nagrody im. Marii Skłodowskiej-Curie, przyznawanej przez Wydział III Polskiej Akademii Nauk za cykl prac „Porfiryny, metaloporfiryny i ich heteropochodne o szczególnej strukturze molekularnej i elektronowej". Wśród ważnych wyróżnień krajowych należy wymienić także nagrodę Premiera RP za Osiągnięcia Naukowe (2010), Medal im. Jędrzeja Śniadeckiego przyznawany przez Polskie Towarzystwo Chemiczne (2014) oraz Nagrodę Ministra Edukacji i Nauki za całokształt dorobku naukowego (2021). Przyznano mu również odznaczenia państwowe: Złoty Krzyż Zasługi (2000), Medal Komisji Edukacji Narodowej (2002) oraz Krzyż Oficerski Orderu Odrodzenia Polski (2011). O prestiżu, jakim cieszy się w środowisku, świadczy jego wybór na członka-korespondenta Polskiej Akademii Nauk w 2004 roku; od 2016 roku jest członkiem rzeczywistym. W latach 2011-2018 był wiceprezesem Oddziału Wrocławskiego PAN, w kadencji 2019-2022 pełni godność prezesa Oddziału.

Osiągnięcia prof. Latosa-Grażyńskiego doceniano również za granicą. W 2005 roku otrzymał nagrodę naukową, przyznawaną przez niemieckie Towarzystwo im. Aleksandra von Humboldta, w 2010 roku – stypendium Japońskiego Towarzystwa Promocji Nauki, w 2015 roku - Nagrodę Polskiego i Niemieckiego Towarzystwa Chemicznego im. Marii Skłodowskiej-Curie i Wilhelma Klemma. Z nagrodami tymi związane były wizyty naukowe z wykładami w Niemczech i Japonii. L. Latos-Grażyński był zresztą wielokrotnie zapraszany jako wykładowca na uczelnie oraz międzynarodowe konferencje. Został również wybrany jako przedstawiciel Polski w Towarzystwie Chemii Porfiryn i Ftalocyjanin, a także ChemPubSoc Europe Fellow (z nominacji Europejskich Towarzystw Chemicznych).

Warto podkreślić także dużą skuteczność prof. Latosa-Grażyńskiego w zdobywaniu środków na badania, a więc liczne granty przyznawane przez Komitet Badań Naukowych od pierwszej edycji w 1991 roku, a następnie Narodowe Centrum Nauki (Opus, Maestro).

Istotną częścią działalności L. Latosa-Grażyńskiego była zawsze dydaktyka. W Instytucie Chemii UWr prowadził różnorodne zajęcia, zarówno dla studentów wyższych lat i doktorantów (seminaria z fizykochemii nieorganicznej, wykłady monograficzne dotyczące zastosowań magnetycznego rezonansu jądrowego), jak i dla I roku. Brał udział w opracowaniu koncepcji zajęć z Podstaw chemii oraz instrukcji do ćwiczeń laboratoryjnych (wydanych w formie skryptu w 1991 roku [15]). Kurs ten do dziś rozpoczyna edukację studentów kierunków Chemia i Chemia medyczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W późniejszym okresie prof. Grażyński wykładał Podstawy chemii na I roku kierunków Chemia z fizyką oraz Informatyka chemiczna. Od 2002 roku, w którym objął kierowanie Zakładem Chemii Organicznej, prowadzi wykłady kursowe właśnie z tej tematyki dla studentów II i III roku. Elementem kształcenia młodej kadry była też opieka nad studentami wykonującymi prace magisterskie, a w późniejszym okresie – nad doktorantami. Prof. Latos-Grażyński wypromował dotychczas 17 doktorów, spośród których sześcioro uzyskało habilitację, a dwóch – Jerzy Lisowski i Marcin Stępień – tytuł profesorski. Ponad 20 razy pełnił rolę recenzenta w przewodach doktorskich i habilitacyjnych, wielu z nich przewodniczył.

Liczne obowiązki wymagały dobrej organizacji czasu, dzięki temu również udawało się je połączyć z życiem rodzinnym. L. Latos-Grażyński w 1975 roku poślubił Ewę Pajdowską, która jest również chemikiem i córką profesora chemii na Uniwersytecie Wrocławskim, Lecha Pajdowskiego (1920-2013). Początkowo pracowała na Politechnice Wrocławskiej, gdzie obroniła pracę doktorską dotyczącą właściwości magnetycznych i spektroskopowych tetramerów miedzi(II), wykonaną pod kierunkiem prof. Waltera Wojciechowskiego (1982), później uczyła chemii we wrocławskich szkołach. Państwo Grażyńscy wychowali dwie córki, Elżbietę i Marię, mają dwóch wnuków.

Jubilatowi życzymy wielu lat w zdrowiu, a sobie – jego dalszego aktywnego udziału w działalności badawczej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Dr hab. Jacek Wojaczyński
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] XXX-lecie Olimpiady Chemicznej. Komitet Główny Olimpiady Chemicznej, Warszawa 1984.

[2] B. Jeżowska-Trzebiatowska, L. Latos-Grażyński, H. Kozłowski, G. Formicka-Kozłowska, T. Kowalik, Bull. Acad. Sci. Ser. Sci. Chim., 1974, **22**, 1075.

[3] B. Jeżowska-Trzebiatowska, H. Kozłowski, L. Latos-Grażyński, T. Kowalik, Chem. Phys. Lett., 1975, **30**, 355.

[4] B. Jeżowska-Trzebiatowska, G. Formicka-Kozłowska, H. Kozłowski, L. Latos-Grażyński, T. Kowalik, Chem. Phys. Lett., 1975, **30**, 358.

[5] L. Latos-Grażyński, R.-J. Cheng, G.N. La Mar, A.L. Balch, J. Am. Chem. Soc., 1981, **103**, 4270.

[6] R.-J. Cheng, L. Latos-Grażyński, A. L. Balch, Inorg. Chem., 1982, **21**, 2412.

[7] L. Latos-Grażyński, R.-J. Cheng, G.N. La Mar, A.L. Balch, J. Am. Chem. Soc., 1982, **104**, 5992.

[8] G.N. La Mar, J.S. de Ropp, L. Latos-Grażyński, A.L. Balch, R.B. Johnson, K.M. Smith, D.W. Parish, R.-J. Cheng, J. Am. Chem. Soc., 1983, **105**, 782.

[9] J.E. Penner-Hahn, T.J. McMurry, M.W. Renner, L. Latos-Grażyński, K.S. Eble, I.M. Davis, A.L. Balch, J.T. Groves, , J.H. Dawson, K.O. Hodgson, J. Biol. Chem., 1983, **258**, 12761.

[10] A.L. Balch, Y.-W. Chan, R.-J. Cheng, G.N. La Mar, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 7779.

[11] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, J. Am. Chem. Soc., 1985, **107**, 2983.

[12] A.L. Balch, Y.-W. Chan, G.N. La Mar, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, Inorg. Chem., 1985, **24**, 1437.

[13] A.L. Balch, G.N. La Mar, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, V. Thanabal, J. Am. Chem. Soc., 1985, **107**, 3003.

[14] A.L. Balch, G.N. La Mar, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, Inorg. Chem., 1985, **24**, 2432.

[15] Instrukcje do ćwiczeń laboratoryjnych z podstaw chemii, Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 1989.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

30 LAT ZESPOŁU CHEMII PORFIRYN I METALOPORFIRYN

30 YEARS OF PORPHYRIN AND METALLOPORPHYRIN CHEMISTRY GROUP

Jacek Wojaczyński*, Anna Berlicka, Natasza Sprutta

Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
u. F. Joliot-Curie 14, 50 383 Wrocław
**e-mail: jacek.wojaczynski@chem.uni.wroc.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Geneza
2. Pierwsze lata
3. W XXI wieku
4. Podsumowanie
5. Profesury, habilitacje i doktoraty
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Jacek Wojaczyński pracuje na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn. Absolwent Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii UWr z 1993 roku, 5 lat później obronił pracę doktorską z chemii metaloporfiryn na Wydziale Chemii UWr, a w 2017 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego za cykl prac dotyczących degradacji makrocykli tetrapirolowych. Dr. hab. Jacek Wojaczyński jest autorem lub współautorem ok. 40 prac naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz 2 rozdziałów w książkach, a także zbioru zadań. W ramach pracy dydaktycznej prowadzi zajęcia z podstaw chemii dla studentów I roku kierunków chemicznych, w tym wykład w języku angielskim dla kierunku Chemistry. Od kilku lat pracuje dodatkowo jako nauczyciel chemii na poziomie licealnym. Zajmuje się popularyzacją chemii, jest też członkiem Komitetu Okręgowego Olimpiady Chemicznej.

https://orcid.org/0000-0001-7036-2208

Dr Anna Berlicka jest adiunktem na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn. W 2001 roku ukończyła studia magisterskie na Wydziale Chemii UWr, a w 2006 roku obroniła pracę doktorską dotyczącą pochodnych porfiryn z wbudowanym fragmentem acetylenowym, której promotorem był prof. dr hab. Lechosław Latos-Grażyński.

Dr Anna Berlicka jest współautorem 14 prac naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Zainteresowania naukowe dr Anny Berlickiej koncentrują się obecnie na syntezie nowych karbaporfirynoidów, badaniu ich reaktywności oraz chemii koordynacyjnej.

https://orcid.org/0000-0002-1967-1395

Dr Natasza Sprutta jest absolwentką Uniwersytetu Wrocławskiego (1996). Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 2001 roku na Wydziale Chemii UWr za badania nad porfirynoidami zawierającymi tiofen, a promotorem jej pracy był prof. Lechosław Latos-Grażyński. Staż podoktorski odbyła w grupie profesora Alana Balcha na Uniwersytecie Kalifornijskim w Davis, pracując nad modelami degradacji hemu. Jest współautorką 21 artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Obecnie jest zatrudniona na stanowisku adiunkta na Uniwersytecie Wrocławskim, a centrum jej zainteresowań naukowych stanowią makrocykle z wbudowanym fragmentem azulenowym.

https://orcid.org/0000-0003-3102-0592

ABSTRACT

In 1990, a new research group was constituted in the Institute of Chemistry, University of Wrocław. The team led by D.Sc. Lechosław Latos-Grażyński focused on the synthesis of novel macrocycles from the porphyrin family and their coordination abilities. The article describes the origins, development, and 30 years of activity of Porphyrin and Metalloporphyrin Chemistry Group.

Keywords: metalloporphyrin, porphyrin, pophryrinoid
Słowa kluczowe: metaloporfiryna, porfiryna, porfirynoid

WPROWADZENIE

Wśród polskich grup badawczych zajmujących się makrocyklami tetrapirolowymi Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn, działający od 1990 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, zajmuje miejsce szczególne. Jest rozpoznawalny w świecie naukowym przede wszystkim ze względu na osobę lidera, profesora Lechosława Latosa-Grażyńskiego, ale i z uwagi na znaczące osiągnięcia i poważny dorobek publikacyjny. Mimo wąskiej specjalizacji, którą mogłaby sugerować nazwa grupy, znaczenie uzyskanych wyników wykracza poza chemię porfiryn i ich kompleksów, stanowiąc istotny wkład w takie dziedziny, jak chemia organiczna (chemia pirolu, aromatyczność), koordynacyjna czy metaloorganiczna.

Mierzalnym osiągnięciem są na pewno artykuły naukowe. W ciągu 30 lat istnienia grupy można naliczyć blisko 380 publikacji, których współautorami byli jej członkowie. Współautorem większości z nich (237) jest prof. Latos-Grażyński, jednak niemal każda z pozostałych osób ma w swoim dorobku albo prace z okresu stażu zagranicznego, albo będące efektem współpracy z innymi grupami, albo też stanowiące efekt wykształcenia się własnej tematyki w obrębie grupy (przede wszystkim prof. Piotr Chmielewski, dr hab. Miłosz Pawlicki, prof. UWr, wcześniej prof. Marcin Stępień). Uwagę zwracają liczne artykuły w renomowanych czasopismach naukowych: Angewandte Chemie International Edition (40 publikacji [1-40], w tym kilka przeglądowych), Journal of the American Chemical Society (35 artykułów [41-75]), Chemical Science [76-78], Nature Communications [79], Nature Catalysis [80], oraz szereg w Chemistry – A European Journal, Chemical Communications, Organic Letters, Journal of Organic Chemistry czy Inorganic Chemistry – że wspomnimy jedynie te o najwyższych wartościach współczynników wpływu. Do prac oryginalnych należy dodać jeszcze dobrze cytowane przeglądy w Chemical Reviews (4 artykuły [81-84]), Chemical Society Reviews [85], Accounts of Chemical Research [86], Coordination Chemistry Reviews [87-90], Chem [91], a także kilka rozdziałów w książkach napisanych na zaproszenie [92-97]. Dorobek grupy uzupełniają trzy patenty [98-100], a także słownik chemiczny [101] i zbiór zadań [102].

Szereg artykułów doczekał się wielu cytowań (w tym 16 – więcej niż 100). Ponad 20 trafiło na okładki, dzięki temu, że redakcje uznały za warte wyróżnienia opisane badania, albo też graficzny sposób ich prezentacji [10,17,18,23,25,103-122]. Niektóre zauważone prace zostały zareklamowane w postaci tzw. highlights – artykułów, na przykład w „Chemical&Engineering News” czy „Synfacts” jako prace szczególnie warte przeczytania.

Członkowie grupy byli w różny sposób nagradzani (pomijamy tutaj prof. Grażyńskiego, któremu poświęcony jest osobny tekst). Regułą są wyróżnienia doktoratów, z których cztery otrzymały nagrodę ministra (Jacek Wojaczyński, Ewa Pacholska (Dudziak), Natasza Sprutta, Marcin Stępień), a kolejne – nagrodę Prezesa Rady Ministrów (Radomir Myśliborski), nagrodę Towarzystwa Popierania i Krzewienia

Nauk (Miłosz Pawlicki) oraz wyróżnienie Polskiego Towarzystwa Chemicznego (Anna Berlicka). Ministerialne stypendia dla wybitnych młodych naukowców trafiły do Marcina Stępnia, Bartosza Szyszko, Karoliny Hurej i Michała Białka. Doceniała członków grupy Fundacja na rzecz Nauki Polskiej. Zespołowa młodzież zdobywała (w odpowiednich latach) stypendia START (M. Stępień, B. Szyszko, K. Hurej, M. Białek). Marcin Stępień został również laureatem nagrody im. Włodzimierza Kołosa, przyznawanej przez Wydział III Nauk Ścisłych i Nauk o Ziemi Polskiej Akademii Nauk (2010). Były też wyróżnienia międzynarodowe, stypendium Marie-Curie (2007-2009) i nagroda Thieme Chemistry Journals (w 2020 roku) dla Miłosza Pawlickiego.

Długą tradycję mają też stypendia dla doktorantów i studentów (począwszy od Aleksandry Wysłouch, jeszcze przed formalnym powstaniem grupy, po Wojciecha Stawskiego i Witolda Walkowiaka), a także nagrody za prezentacje podczas sesji posterowych. Na uwagę zasługują także kolejne granty, zdobywane już nie tylko przez lidera grupy, ale także poszczególnych członków zespołu (NCN OPUS, SONATA, SONATA BIS, PRELUDIUM), dzięki którym coraz bardziej rozbudowywana jest infrastruktura badawcza. Warto wspomnieć też o pełnionych funkcjach na Wydziale Chemii: dr Bartosz Szyszko jest w kadencji 2020-24 prodziekanem ds. ogólnych, kieruje też Pracownią Zaawansowanych Metod Syntezy, prof. Piotr Chmielewski był p.o. kierownika Zakładu Chemii i Ochrony Środowiska (2009-2012), od 2019 roku jest redaktorem naczelnym „Wiadomości Chemicznych". Można więc stwierdzić, że po 30 latach istnienia porfirynowa grupa ugruntowała swoją silną pozycję na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, ale także poza murami uczelni.

1. GENEZA

Niektórzy twierdzą, że w gmachu Instytutu Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego wszystko lub prawie wszystko wzięło początek od profesor Bogusławy Jeżowskiej-Trzebiatowskiej (sam budynek zresztą też). Jest w tym sporo racji – to głównie ona organizowała od podstaw pracę Instytutu i stworzyła wrocławską szkołę chemii koordynacyjnej, z której wywodzi się większość obecnych pracowników Wydziału Chemii. Miała niewątpliwą charyzmę i umiejętność gromadzenia wokół siebie grona zdolnych współpracowników, którzy zdobywali solidne wykształcenie, przede wszystkim w zakresie chemii koordynacyjnej oraz – w znacznym stopniu dzięki własnej determinacji – doskonale opanowali różnorodne techniki badawcze. Mieli też możliwość uczestniczenia w międzynarodowych konferencjach naukowych, wyjeżdżali na zagraniczne staże do dobrych ośrodków. To w zespole kierowanym przez prof. Trzebiatowską pierwsze szlify zdobywali przyszły lider grupy porfirynowej, prof. Lechosław Latos-Grażyński (doktorat obroniony w 1978 roku) i jej późniejsi członkowie: dr Ludmiła Szterenberg (1978), prof. Stanisław Wołowiec (1982) oraz prof. Piotr Chmielewski (1985). Z kolei dr Krystyna Rachlewicz pracę doktorską wykonywała

pod kierunkiem prof. Stanisława Wajdy, który był jednym z pierwszych doktorantów prof. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej.

W obrębie bardzo dużego zespołu prof. Trzebiatowskiej (mimo przejścia na emeryturę w 1979 roku kierowała nim jeszcze do 1991 roku) wyodrębniły się różne nurty badawcze, które dały początek mniejszym grupom, tworzonym stopniowo, w miarę uzyskiwania statusu samodzielnych pracowników naukowych przez ich liderów. Jednym z nich stał się powstały w roku 1990 Zespół Chemii Metaloporfiryn. Oczywiście tematyka porfirynowa pojawiła się w publikacjach L. Latosa-Grażyńskiego znacznie wcześniej, na początku lat 80, stała się też głównym nurtem jego habilitacji (1986). Jak do tego doszło?

Już w czasie studiów w Instytucie Chemii przyszły lider grupy porfirynowej zainteresował się stosunkowo nowym (i praktycznie nieznanym jeszcze w Polsce) zastosowaniem techniki magnetycznego rezonansu jądrowego dla związków paramagnetycznych. Nawet dziś jeśli w typowych akademickich kursach NMR i podręcznikach wspomina się o możliwości badania takich układów, to ogranicza się to do kompleksów lantanowców stosowanych jako odczynniki przesunięcia chemicznego. L. Latos-Grażyński wykorzystywał tę technikę w badaniach kompleksów metali z glutationem (praca magisterska, 1974) i kwasami poliaminooctowymi (praca doktorska obroniona w 1978 roku). Nic więc dziwnego, że poszukując miejsca swojego stażu zagranicznego kierował się możliwością dalszego odkrywania potencjału, jaki niesie w sobie NMR paramagnetyków. Gerd N. La Mar był w tej branży bez wątpienia jednym z czołowych ekspertów na świecie, a obiektem jego badań były kompleksy żelaza z porfirynami oraz hemoproteiny.

Podczas stażu na Uniwersytecie Kalifornijskim w Davis (1979-81) L. Latos-Grażyński współpracował z G. La Marem oraz Alanem L. Balchem, prowadząc badania głównie nad wysokoutlenionymi formami żelazoporfiryn [123-126]. Prof. Grażyński przyjeżdżał do Davis jeszcze kilkakrotnie, później również odwiedzali ten ośrodek inni członkowie wrocławskiego zespołu. Stopniowo na polski grunt udało się przeszczepić nie tylko porfirynową tematykę, ale także pewne elementy podejścia do uprawiania nauki.

Publikacje prezentujące wyniki badań prowadzonych podczas stażu zaczęły ukazywać się od 1981 roku, a od 1985 roku – również porfirynowe prace z wrocławską afiliacją [127-128]. L. Latos-Grażyński z kolejnymi studentami: Andrzejem Małkiem, Aleksandrą Wysłouch, Jerzym Lisowskim rozpoczęli pracę nad reaktywnością rodników π-kationowych żelazoporfiryn, kompleksami żelazowymi *N*-metylowanych porfiryn oraz syntezą i chemią koordynacyjną 21-tiaporfiryny, współpracując w ich pełnej charakterystyce ze specjalistami z zakresu elektrochemii (Maria Grzeszczuk), spektroskopii Mössbauera (Krzysztof Drabent),

spektroskopii EPR (Piotr Chmielewski), krystalografii (Tadeusz Bartczak z Politechniki Łódzkiej) [129-138]. Warunki były niespecjalnie sprzyjające – początkowo stan wojenny, kryzys gospodarczy i niedostępność odczynników, papieru do drukarki, brak dostępu do zagranicznych czasopism wyzwalały czasem konieczność radzenia sobie na własną rękę (np. samodzielnego otrzymywania prekursorów do syntez). Ograniczony był też dostęp do wydziałowej aparatury badawczej, pomiary wykonywane były przez operatorów w określonych godzinach. Mimo tych trudności w początkowym okresie działania nieformalnej jeszcze grupy udało się uzyskać szereg wartościowych, samodzielnych (tzn. bez udziału współpracowników z zagranicy) wyników. Stopniowo też badania nad chemią porfiryn rozpoczynali kolejni współpracownicy: dr Krystyna Rachlewicz (kompleksy rutenu, rodniki π-kationowe żelazoporfiryn) [139-141] oraz studenci, Ewa Pacholska i Jacek Wojaczyński (β-podstawione tetraaryloporfiryny) [142].

2. PIERWSZE LATA

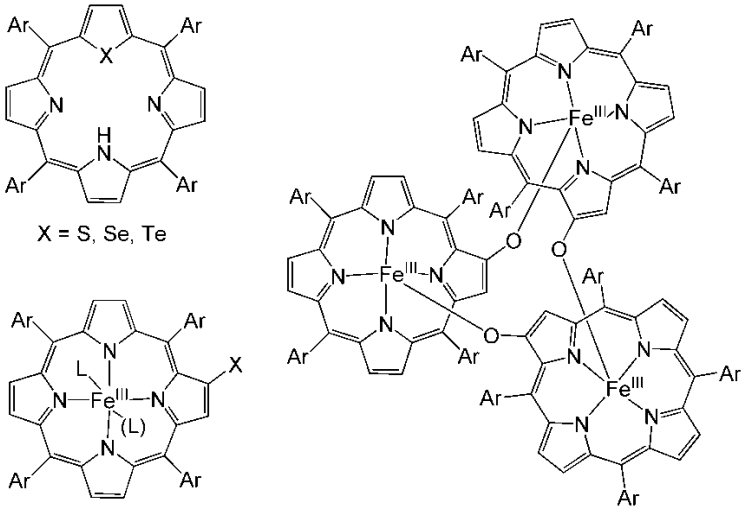
W skład utworzonego w 1990 roku Zespołu Chemii Metaloporfiryn weszli poza L. Latos-Grażyńskim dr Krystyna Rachlewicz, dr Piotr Chmielewski i mgr Jerzy Lisowski (po obronie doktoratu w 1991 roku przeszedł do grupy prof. Adama Jezierskiego), niebawem dołączyli dr Ludmiła Szterenberg i dr Stanisław Wołowiec oraz świeżo upieczeni magistrowie, Ewa Pacholska (później Dudziak) i Jacek Wojaczyński (1993). Bazę lokalową stanowiły początkowo dwa, potem trzy pomieszczenia biurowo-laboratoryjne, każde z jednym, dość wysłużonym wyciągiem. Nieco później udało się pozyskać jeszcze dwa pokoje biurowe, jeden stanowił gabinet szefa grupy, w drugim, mniejszym, pracowała dr Ludmiła Szterenberg, której specjalnością były obliczenia kwantowo-mechaniczne. Pomieszczenia te znajdowały się na 4 i 5 poziomie wysokiego budynku Instytutu Chemii. Grupa dysponowała własnym spektrofotometrem, co pozwalało na wstępną kontrolę przeprowadzonych syntez. Ważnym wydarzeniem było uruchomienie w Instytucie Chemii w 1992 roku nowego spektrometru NMR o częstotliwości 300 MHz, z którego po przeszkoleniu mogli korzystać członkowie zespołu. To już był sprzęt nowszej generacji, przyjaźniejszy w obsłudze, a wyniki pomiarów można było opracowywać korzystając z własnych komputerów. Technika NMR była i jest do dnia dzisiejszego podstawowym narzędziem analitycznym stosowanym w zespole do charakterystyki otrzymywanych połączeń. Warto wspomnieć jeszcze o kupionej pod koniec lat 90. komorze rękawicowej, umożliwiającej pracę ze związkami (na początku głównie żelazoporfirynami) wrażliwymi na działanie tlenu lub wody.

Fotografia 1. Zdjęcie przedstawiające Zespół Chemii Metaloporfiryn w 1997 roku. Pierwszy rząd ławek, od prawej: mgr Natasza Sprutta, mgr Ewa Pacholska, mgr Jacek Wojaczyński; drugi rząd ławek: dr Piotr Chmielewski, dr Stanisław Wołowiec, dr Krystyna Rachlewicz, Małgorzata Kołodziejczyk (magistrantka); trzeci rząd: dr Ludmiła Szterenberg, prof. Lechosław Latos-Grażyński

Photo 1. A photograph showing Metalloporphyrin Chemistry group in 1997. First row (right to left): M.Sc. Natasza Sprutta, M.Sc. Ewa Pacholska, M.Sc. Jacek Wojaczyński; second row: Dr. Piotr Chmielewski, Dr. Stanisław Wołowiec, Dr. Krystyna Rachlewicz, Małgorzata Kołodziejczyk (M.Sc. student); third row: Dr. Ludmiła Szterenberg, Prof. Lechosław Latos-Grażyński

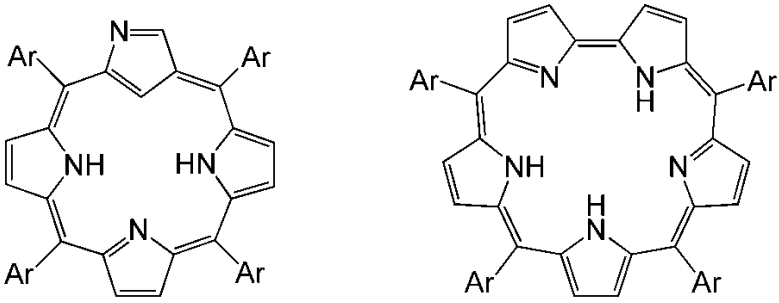
Tematyka badawcza koncentrowała się początkowo wokół trzech głównych obszarów: syntezy i chemii koordynacyjnej heteroporfiryn – tia-, a następnie selena- i telluraporfiryny (P. Chmielewski, E. Pacholska, Rys. 1) [2,143-145], struktury elektronowej modyfikowanych żelazoporfiryn (K. Rachlewicz, S. Wołowiec, J. Wojaczyński, Rys. 1) [142,146-149] i – w ramach kontynuacji współpracy z grupą prof. Balcha – procesów degradacji hemu (L. Latos-Grażyński, J. Wojaczyński) [45-48,50-52,54-56,59,150-155]. Przełomem, który wywarł przemożny wpływ na dalsze losy zespołu, było odkrycie powstawania w znanym od lat procesie syntezy tetraaryloporfiryny z pirolu i aldehydu aromatycznego (synteza Rothemunda) dodatkowych produktów, wcześniej być może obserwowanych, ale nigdy niezidentyfikowanych i niescharakteryzowanych. Przede wszystkim był to izomer regularnej, symetrycznej tetraaryloporfiryny, różniący się od niej orientacją jednej z podjednostek pirolowych, skierowanej atomem azotu na zewnątrz makropierścienia i lokującej we wnęce koordynacyjnej atom węgla [1]. Związek ten, nazwany odwróconą porfiryną (Rys. 2), wykazuje szereg właściwości zupełnie odmiennych, wynikających z obniżonej symetrii (prochiralność), obecności reaktywnego fragmentu na obrzeżu pierścienia oraz zdolności do tworzenia związków metaloorganicznych. Drugim ważnym wyizolowanym produktem była tetraaryloszafiryna (Rys. 2), która z kolei okazała się szczególnie interesująca ze

względu na możliwość zmian konformacyjnych (P. Chmielewski, K. Rachlewicz i Natasza Sprutta, która zajęła się też szafirynami w ramach pracy doktorskiej) [156-159]. Stopniowo punkt ciężkości działalności grupy zaczął przesuwać się w stronę syntezy nowych makrocykli, czego odzwierciedleniem była zmiana nazwy na Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn (oznaczony symbolem ZN-6, a następnie ZB-6).



Rysunek 1. Na górze po lewej: 21-tia-5,10,15,20-tetraaryloporfiryna i jej selenowy oraz tellurowy analog [2,143-145], poniżej kompleks żelaza(III) z 2-podstawioną tetraaryloporfiryną [142], po prawej trimeryczny kompleks 2-oksytetraaryloporfiryny [146]

Figure 1. Top left: 21-thia-5,10,15,20-tetraarylporphyrin and its selenium and tellurium analogs [2,143-145], below iron(III) complex of 2-substituted tetraarylporphyrin [142], and on the right a trimeric iron(III) 2-oxytetraarylporphyrin [146]



Rysunek 2. 2-Aza-21-karba-5,10,15,20-tetraaryloporfiryna, nazywana „odwróconą porfiryną" [1] oraz 5,10,15,20-tetraaryloszafiryna [156]

Figure 2. 2-Aza-21-carba-5,10,15,20-tetraarylporphyrin („inverted" or „N-confused" porphyrin) [1] and 5,10,15,20-tetraarylsapphyrin [156]

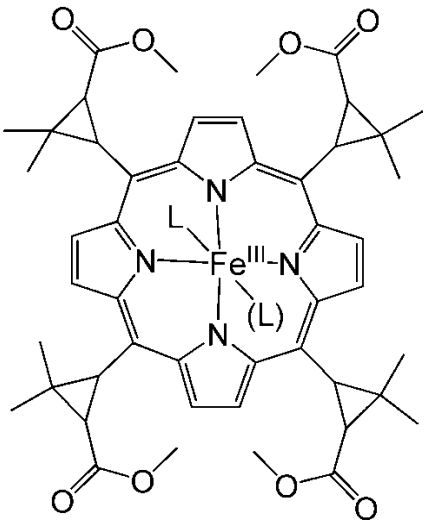
Publikacja [1] dotycząca syntezy nowego izomeru porfiryny (dziś już ma blisko 500 cytowań niezależnych), której autorami byli P. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz i Tadeusz Głowiak (krystalograf) ukazała się w Angewandte Chemie w kwietniu 1994 roku równolegle z doniesieniem zespołu japońskiego kierowanego przez Hiroyukiego Furutę opublikowanym w J. Am. Chem. Soc. [160]. Warto jednak zauważyć, że poster opisujący odkrycie nowego makrocyklu przez grupę wrocławską (jeszcze pod nazwą „polska porfiryna") został zaprezentowany niemal rok wcześniej podczas 12th Summer School on Coordination Chemistry (Karpacz, 6-12 czerwca 1993 r.).

Udział w międzynarodowych konferencjach naukowych był świetną okazją do zaprezentowania swoich osiągnięć i dyskusji na ich temat z uznanymi autorytetami, a także wysłuchania ciekawych wykładów i obejrzenia prezentacji osób z różnych ośrodków. Początkowo członkowie zespołu uczestniczyli przede wszystkim w sympozjach z zakresu chemii koordynacyjnej organizowanych przez Instytut Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (kolejne Letnie Szkoły Chemii Koordynacyjnej, głównymi organizatorami byli profesorowie Józef J. Ziółkowski i Piotr Sobota) oraz bionieorganicznej (grupa profesora Henryka Kozłowskiego), odbywających się w Karpaczu lub Polanicy-Zdroju. Ważnym wydarzeniem było 3rd Symposium on Inorganic Biochemistry and Molecular Biophysics połączone z 6th International Scientific School of Biological Macromolecules (Karpacz, 15-21.09.1991). Prof. L. Grażyński jako członek komitetu organizacyjnego zaprosił do udziału w nim grupę znanych specjalistów z zakresu chemii porfiryn – wykłady wygłosili między innymi Alan Balch, Johann Buchler, Silvia Licoccia, Jean-Claude Marchon, Bernard Meunier, Michel Momenteau, Leonard Proniewicz, Mark Renner, Gerard Simonneaux, Andrew Thomson. Członkowie Zespołu Chemii Metaloporfiryn (L. Latos-Grażyński, P. Chmielewski, J. Lisowski, K. Rachlewicz) byli współautorami badań przedstawionych na pięciu posterach z tematyki porfirynowej; zespołowa młodzież chłonęła konferencyjną atmosferę, pomagając też w organizacji i przeprowadzeniu sesji. Z czasem znalazły się fundusze na wyjazdy zagraniczne, na konferencje o tematyce bionieorganicznej (ICBIC, EUROBIC) i koordynacyjnej (ICCC).

Kontakty międzynarodowe nie ograniczały się do grupy prof. A. Balcha z Davis. Nawiązana została współpraca z zespołem Jeana-Claude'a Marchona z Centrum Badań Jądrowych w Grenoble, w ramach której możliwe były krótkie wizyty przedstawicieli obu grup na obu uczelniach oraz prowadzenie badań nad nietypowymi stanami elektronowymi jonu żelaza w kompleksach z tetraalkiloporfirynami, również zawierającymi chiralne podstawniki (chiroporfiryny; S. Wołowiec, J. Wojaczyński, Rys. 3) [161-164]. Ponadto prowadzone były zapoczątkowane już wcześniej badania struktury geoporfiryn we

współpracy z dr. Franciszkiem Czechowskim z Politechniki Wrocławskiej (S. Wołowiec) [165,166] oraz nad wykorzystaniem makrocykli porfirynowych w terapii fotodynamicznej (dr Piotr Ziółkowski z Akademii Medycznej we Wrocławiu – P. Chmielewski, E. Pacholska) [167-170].

Znaczenie wyników uzyskiwanych przez porfirynową grupę, kolejne publikacje w uznanych periodykach, wzrastająca liczba cytowań (był to okres, kiedy zaczęto w Polsce dostrzegać wagę wskaźników bibliometrycznych) były zauważane przez środowisko naukowe, czego przejawem były nagrody ministra i, przede wszystkim, wyróżnienie kierownika zespołu w 1998 roku Nagrodą Fundacji Na Rzecz Nauki Polskiej (tzw. „polski Nobel").



Rysunek 3. Kompleks żelaza(III) z chiroporfiryną [161,163,164]
Figure 3. Iron(III) chiroporphyrin [161,163,164]

3. W XXI WIEKU

Osiągane wyniki przyciągały kolejnych studentów i doktorantów. Prowadzenie przez członków zespołu zajęć z Podstaw chemii na I roku studiów, a także praca dr L. Szterenberg we wrocławskim XIV Liceum Ogólnokształcącym ułatwiały nawiązywanie kontaktów z uzdolnionymi kandydatami, nierzadko laureatami Olimpiady Chemicznej (przez grupę przewinęło się kilkunastu „Czternastkowiczów"). Z kolei od 2002 roku, w którym prof. Latos-Grażyński przejął kierownictwo Zakładu Chemii Organicznej, większa część pracowników

zespołu zaczęła prowadzić zajęcia w tym zakładzie, ze studentami z wyższych lat. Wyniósłszy pozytywne doświadczenie z tych ćwiczeń, zgłaszali się kolejni magistranci chętni do realizacji interesujących, ambitnych tematów i gotowi spędzać sporo czasu w laboratorium, przede wszystkim na chromatograficznym rozdzielaniu produktów syntez. Dość często efektem końcowym był nie tylko dyplom, ale także wynik, który trafiał do publikacji naukowej, której student był współautorem. Większość późniejszych doktorantów wykonywała już prace magisterskie w grupie porfirynowej, stopniowo wdrażając się do pracy z makrocyklami, ale byli też tacy, którzy przyszli z innych zespołów z Wydziału Chemii UWr, a nawet z innych uczelni. Ogółem w latach 1991-2020 dziewiętnaście osób obroniło prace doktorskie, blisko 80 – magisterskie i kilkadziesiąt – licencjackie. Habilitowali się kolejno doktorzy: Piotr Chmielewski (1997), Stanisław Wołowiec (1998), Marcin Stępień (2010), Ewa Dudziak (2014), Miłosz Pawlicki (2016), Jacek Wojaczyński (2017) i Bartosz Szyszko (2021). P. Chmielewski uzyskał tytuł profesorski w 2005 roku, S. Wołowiec – w 2004 roku (już pracując na Politechnice Rzeszowskiej, dokąd przeniósł się w 1999 roku). M. Stępień w 2015 roku utworzył własny Zespół Syntezy Organicznej, a w 2017 odebrał nominację profesorską (nadal jednak współpracuje z członkami grupy porfirynowej, głównie z prof. P. Chmielewskim). W międzyczasie na emeryturę odeszły dr Krystyna Rachlewicz (2009) i dr Ludmiła Szterenberg (2016). W 30 lat po utworzeniu ZB-6, w 2020 roku, w jego skład wchodzili: prof. Lechosław Latos-Grażyński, prof. Piotr Chmielewski, dr hab. Ewa Dudziak, dr hab. Miłosz Pawlicki, prof. UWr, dr hab. Jacek Wojaczyński, dr Anna Berlicka, dr inż. Michał Białek, dr Karolina Hurej, dr Kamil Kupietz, dr Natasza Sprutta, dr Bartosz Szyszko oraz doktoranci i studenci.

Jak widać, zespół znacząco zwiększył liczebność w porównaniu z początkiem lat 90., co oczywiście wymagało również istotnego poszerzenia bazy lokalowej. Pierwszym krokiem było zagospodarowanie już w 1999 roku pomieszczeń w niskim (laboratoryjnym) budynku Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, które uprzednio zajmowała studencka Pracownia Chemii Nieorganicznej. Zajęli się tym nowi doktoranci, a także część starszej kadry, która prowadziła tam pracę laboratoryjną. Zaletą nowej lokalizacji było kilka sprawnie działających dygestoriów, pewną wadą – szczupłość przestrzeni biurowej oraz oddalenie od pozostałych pokoi, w tym gabinetu szefa. Pożar, który miał miejsce 7 grudnia 2004 roku na wyższych kondygnacjach wysokiego budynku Wydziału Chemii, wyłączył z użytkowania nie tylko dwa piętra objęte bezpośrednio skutkami działania ognia i dymu: niższe kondygnacje zostały pozbawione sprawnej instalacji wyciągowej.

Fotografia 2. Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn w 2008 roku. Klęczą (od prawej do lewej): mgr Marta Siczek, dr Ewa Dudziak, Stanisław Maćkowiak (magistrant); stoją od prawej: dr Marcin Stępień, mgr Elżbieta Nojman, mgr Janusz Skonieczny, mgr Anna Młodzianowska, mgr Monika Olchówka, mgr Irena Simkowa, dr Anna Berlicka, dr Ludmiła Szterenberg, prof. Lechosław Latos-Grażyński, dr Krystyna Rachlewicz, prof. Piotr Chmielewski, dr Natasza Sprutta, mgr Norbert Grzegorzek, dr Jacek Wojaczyński

Photo 2. Porphyrin and Metalloporphyrin Chemistry Group in 2008. Kneeling (right to left): M.Sc. Marta Siczek, Dr. Ewa Dudziak, Stanisław Maćkowiak (M.Sc. student); standing right to left: Dr. Marcin Stępień, M.Sc. Elżbieta Nojman, M.Sc. Janusz Skonieczny, M.Sc. Anna Młodzianowska, M.Sc. Monika Olchówka, M.Sc. Irena Simkowa, Dr. Anna Berlicka, Dr. Ludmiła Szterenberg, Prof. Lechosław Latos-Grażyński, Dr. Krystyna Rachlewicz, Prof. Piotr Chmielewski, Dr. Natasza Sprutta, M.Sc. Norbert Grzegorzek, Dr. Jacek Wojaczyński

Spowodowało to konieczność przeniesienia całości działalności laboratoryjnej Zespołu do pomieszczeń w budynku niskim. Z czasem udało się pozyskać dodatkowe, przyległe pracownie, z wyciągami i stołami laboratoryjnymi, na których wkrótce pojawiły się kolejne sprzęty: nowe wyparki rotacyjne wyposażone w systemy kontroli próżni, destylatorki, cyrkulatory z zamkniętym obiegiem wody chłodzącej, wysokosprawny chromatograf cieczowy, spektrofotometry, zestaw elektrochemiczny. Część przestrzeni laboratoryjnej zajął zestaw do oczyszczania rozpuszczalników (SPS). Poprawił się dostęp do najważniejszych metod analitycznych. W 1996 roku na Wydziale Chemii uruchomione zostało Laboratorium Spektrometrii Mas, dzięki czemu nie było już konieczne wysyłanie próbek do innych pracowni MS. Od 2000 roku działał nowy spektrometr NMR o częstości podstawowej 500 MHz, z którego przeszkoleni członkowie grupy

(czyli prawie wszyscy) mogli korzystać w ramach zarezerwowanego czasu. W 2008 roku, przy znaczącym wkładzie L. Latosa-Grażyńskiego, P. Chmielewskiego, a także dr. Janusza Skoniecznego i dr. Marcina Stępnia uruchomiony został trzeci spektrometr NMR (600 MHz), a równolegle wprowadzony został automatyczny system pomiarów na „pięćsetce", co okazało się znacznym ułatwieniem bieżącej kontroli efektów syntez i chromatograficznych rozdziałów. Dziś już praktycznie wszyscy w grupie, łącznie ze studentami pierwszego i drugiego stopnia, po krótkim przeszkoleniu przygotowują próbki i wykonują (a właściwie programują) rutynowe pomiary. Warto dodać, że wspomniany dr Janusz Skonieczny był kierownikiem Wydziałowego Laboratorium NMR, a dziś kieruje analogiczną pracownią w Polskim Ośrodku Rozwoju Technologii (PORT), natomiast kolejni doktoranci z Zespołu Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn pełnili lub nadal pełnią dodatkowo rolę operatorów wydziałowych w Pracowni Rentgenografii Strukturalnej. Skrócił on czas pomiarów i umożliwił badania mniejszych monokryształów. Przy tym szereg członków grupy opanowało rozwiązywanie struktur rentgenowskich.

Kolejna duża zmiana w działalności grupy nastąpiła w 2013 roku, kiedy to Zespół, już w całości, przeprowadził się do zupełnie nowych laboratoriów i zlokalizowanych w ich pobliżu pokoi biurowych w części łączącej budynki Wydziału Chemii z nowym gmachem Wydziału Biotechnologii. Komfort pracy znacznie się poprawił, a zdobywane granty wzbogaciły bazę sprzętową: warto wymienić na przykład nowe spektrofotometry, spektrofluorymetr, spektrometr CD, wysokosprawne chromatografy cieczowe z chiralnymi kolumnami, 4 chromatografy typu flash czy nową komorę do pracy w atmosferze obojętnej.

Pełny opis tematyki prowadzonych badań wykracza poza ramy niniejszego artykułu, jednak warto wymienić najważniejsze nurty, jakie można wyodrębnić w działalności naukowej zespołu. Chemia odwróconej porfiryny okazała się niezwykle bogata, szczególnie ze względu na reaktywność odwróconego pierścienia pirolowego. Eksploracją tych zagadnień zajmuje się z powodzeniem prof. Piotr Chmielewski oraz jego kolejni młodzi współpracownicy – doktoranci (Izabela Schmidt, Marta Siczek, Justyna Maciołek, Sebastian Koniarz, Oskar Smaga) i studenci. Otrzymali oni szereg interesujących połączeń monomerycznych, a zwłaszcza oligomerycznych o nietypowych właściwościach redoksowych oraz szczególnej stereochemii (Rys. 4) [5,7,11,14,171-186]. Inne aspekty reaktywności odwróconej porfiryny (tzw. fuzja, również obserwowana dla krzemu przez J. Skoniecznego [187]) wywołanej insercją boru (Rys. 5) lub fosforu stanowiły przedmiot badań Anny Młodzianowskiej, doktorantki L. Latosa-Grażyńskiego [188-189]. Szereg nowych połączeń na drodze aminowania lub fosforylowania tego izomeru porfiryny oraz karbaporfolaktonu (Rys. 5) oraz ich kompleksów srebra(III)

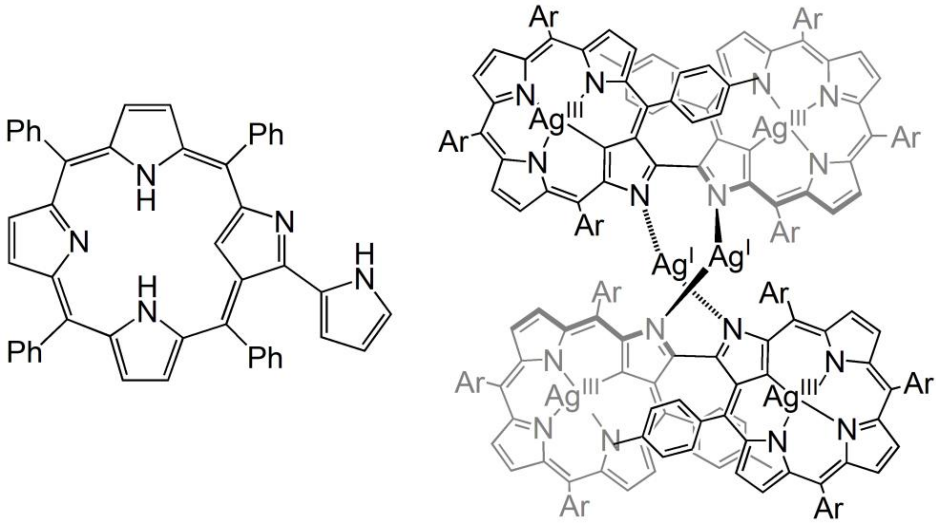
otrzymał współpracujący z L. Grażyńskim i M. Pawlickim Norbert Grzegorzek [64,106,190,191].

Fotografia 3. ZB-6 w 2017 roku. Od prawej: dr Karolina Hurej, mgr inż. Krzysztof Bartkowski, dr hab. Miłosz Pawlicki, mgr Marco Farinone, mgr Kamil Kupietz, mgr inż. Karolina Urbańska, dr Michał Białek, mgr Agnieszka Hassa, mgr Mateusz Garbicz, mgr Aneta Idec, dr hab. Jacek Wojaczyński, prof. Potr Chmielewski, dr hab. Ewa Dudziak, prof. Lechosław Latos-Grażyński, dr Natasza Sprutta, dr Bartosz Szyszko, mgr Grzegorz Vetter, dr Anna Berlicka, dr Jan Klajn

Photo 3. ZB-6 in 2017. Right to left: Dr. Karolina Hurej, M.Sc.Eng. Krzysztof Bartkowski, D.Sc. Miłosz Pawlicki, M.Sc. Marco Farinone, M.Sc. Kamil Kupietz, M.Sc.Eng. Karolina Urbańska, Dr. Michał Białek, M.Sc. Agnieszka Hassa, M.Sc. Mateusz Garbicz, M.Sc. Aneta Idec, D. Sc. Jacek Wojaczyński, Prof. Potr Chmielewski, D.Sc. Ewa Dudziak, Prof. Lechosław Latos-Grażyński, Dr. Natasza Sprutta, Dr. Bartosz Szyszko, M.Sc. Grzegorz Vetter, Dr. Anna Berlicka, Dr. Jan Klajn

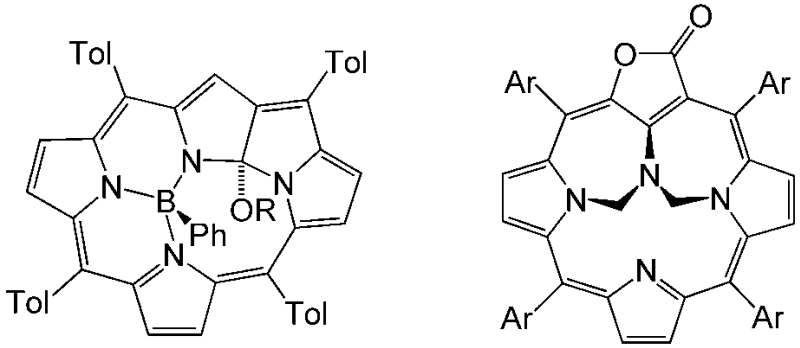
Wspomniany Miłosz Pawlicki, który pracę magisterską wykonywał w Zespole Stereochemii Peptydów i Białek, swoją porfirynową przygodę rozpoczął od makrocykli zawierających motyw furanowy: oksaporfiryny, dioksakorolu. Wykazał, że podobnie jak pirol, również furan może zostać wbudowany w makrocykl heteroatomem na zewnątrz (oksakarbaporfiryny, Rys. 6), badał chemię koordynacyjną otrzymanych układów (kompleksy żelaza, miedzi, niklu, srebra, cynku i kadmu) [192-196]. Zaobserwował przegrupowanie Achmatowicza w dioksaporfirynie, w wyniku którego powstawał makrocykl zawierający fragment 3-piranonowy [19]. W dalszych badaniach skoncentrował się na oksatrifirynach, należących do grupy makrocykli aromatycznych o zmniejszonym obwodzie i wnęce koordynacyjnej, dających się zredukować do układu antyaromatycznego (Rys. 6) [24,197,198]. W tym okresie jego współpracownikami byli między innymi przyszli doktoranci ZB-6, Karolina Hurej, Aneta Kędzia (Idec); kolejni z tego grona, Mateusz Garbicz, a następnie Krzysztof Bartkowski uczestniczyli w syntezie

oksatrifiryn z wbudowanym fragmentem *orto*-fenylenowym lub benzo[b]heterocyklicznym, co otworzyło drogę do zmiany ścieżki delokalizacji elektronów π i aromatyczności makrocyklicznej na lokalną [26,199].



Rysunek 4. 2-Aza-3-(2′-pirolilo)-5,10,15,20-tetrafenylo-21-karbaporfiryna [172] i oligomer zawierający dwie podjednostki 3,3'-bis(2-aza-21-karba-5,10,15,20-tetraaryloporfiryny srebra(III)) połączone jonami Ag(I) [7]

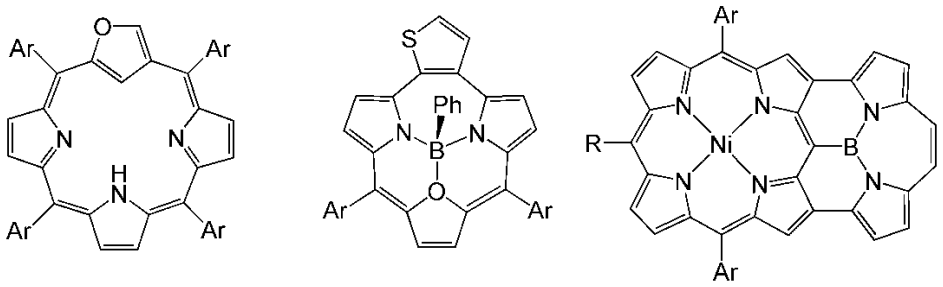
Figure 4. 2-Aza-3-(2′-pyrrolyl)-5,10,15,20-tetraphenyl-21-carbaporphyrin [172] and oligomeric assembly containing two 3,3'-bis(silver(III) 2-aza-21-carba-5,10,15,20-tetraarylporphyrin) subunits bridged with Ag(I) ions [7]



Rysunek 5. Kompleks boru *N*-skondensowanej porfiryny [188] i produkt aminowania karbaporfolaktonu [190]

Figure 5. Boron complex of N-fused porphyrin [188], and a product of amination of carbaporpholactone [190]

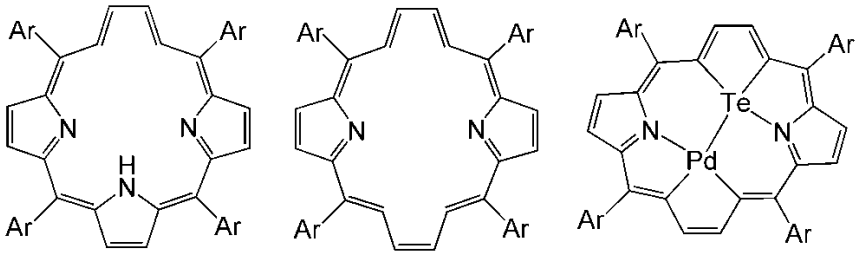
Ukształtowała się też nowa tematyka, dotycząca makrocykli hybrydowych (Rys. 6), koniugatów porfiryn i aminokwasów oraz opartych na porfirynach i BODIPY układów służących jako nowe sensory do rozpoznania pochodnych aminokwasowych (Karolina Urbańska, Marco Farinone) [199-201]. W efekcie z Zespołu Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn wyodrębniła się samodzielna grupa badawcza, która już rozpoczęła działalność na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego.



Rysunek 6. Od lewej: 2-oksa-21-karba-5,10,15,20-tetraaryloporfiryna [195], kompleks boru z oksatrifiryną (2.1.1) zawierającą skondensowany pierścień tiofenowy [24] i kompleks hybrydowego makrocyklu stanowiącego połączenie trifiryny(2.1.1) z tetrafiryną(1.1.1.1) [38]

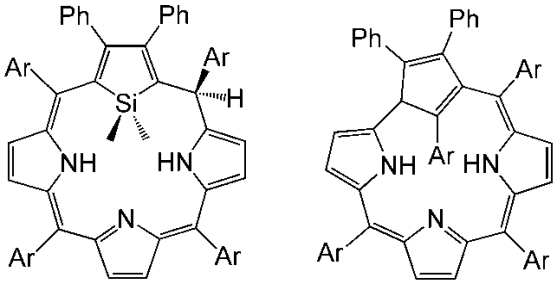
Figure 6. Left to right: 2-oxa-21-carba-5,10,15,20-tetraarylporphyrin, boron complex of thiophene-fused oxatriphyrin(2.1.1) [24], and complex of triphyrin(2.1.1) - tetraphyrin(1.1.1.1) hybrid [38]

Kontynuacja prac dotyczących heteroporfiryn, prowadzona przez Ewę Pacholską (od 2005 roku publikuje pod nazwiskiem Pacholska-Dudziak) oraz Nataszę Spruttę [159,202] doprowadziła do otrzymania pochodnych zawierających odwrócony pierścień pirolowy. Ważnym odkryciem pierwszej z badaczek była obserwacja przekształceń telluraporfiryny, w szczególności możliwość usunięcia atomu telluru z utworzeniem makrocyklu zawierającego 3 pierścienie pirolowe i fragment butadienowy, nazwanego wakataporfiryną (Rys. 7) [203]. Zmienności konformacyjnej tego związku (a także diwakataporfiryny, Rys. 7) i jego chemii koordynacyjnej poświęcona była seria publikacji, stanowiąca podstawę habilitacji [63,204-207]. Warto też podkreślić otrzymanie przez E. Dudziak innych produktów usunięcia telluru, tym razem z utworzeniem metalocykli zawierających pallad lub platynę (badania we współpracy m.in. z doktorantami Grzegorzem Vetterem i Pauliną Krzyszowską, Rys. 7) [23,207].



Rysunek 7. Od lewej: wakataporfiryna [203], diwakataporfiryna [206] i palladatelluraporfiryna [23]
Figure 7. Left to right: vacataporphyrin [203], divacataporphyrin [206], and palladatelluraporphyrin [23]

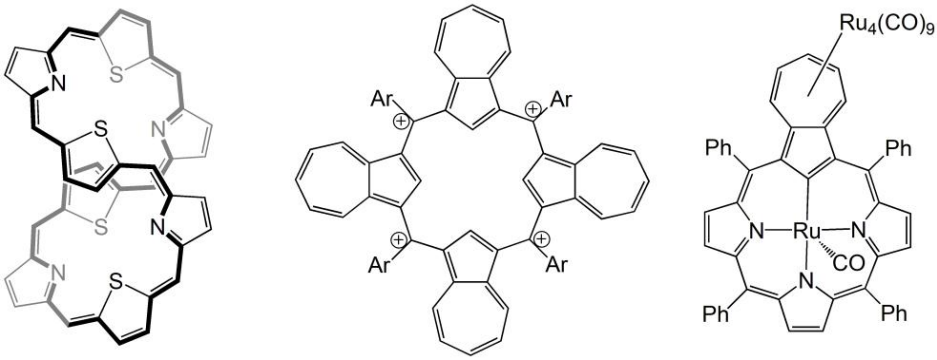
W nurcie heteroporfirynowym mieściły się też próby otrzymania silaporfiryny prowadzone przez Janusza Skoniecznego, uwieńczone syntezą kilku makrocykli zawierających jednostkę silolową: 21-silafloryny, której utlenianie i metalacja prowadziły do przekształcenia w karbakorol (Rys. 8), a także pochodnej heksafiryny zawierającej dwa atomy krzemu w cząsteczce [208,209].



Rysunek 8. Silafloryna i karbakorol powstały w wyniku jej utleniania [209]
Figure 8. Silaphlorin and carbacorrole resulting from its oxidation [209]

Natasza Sprutta w ramach pracy doktorskiej otrzymywała i charakteryzowała odwrócone tiaporfiryny, ditaszafiryny, a także jeszcze większe makrocykle, przyjmujące konformacje w kształcie ósemki – tetratiaoktafiryny (Rys. 9) [210]. Później skoncentrowała się na syntezie porfiryn, a głównie ich nieutlenionych prekursorów – porfirynogenów, zawierających wbudowane w miejsce pirolu od jednej do czterech jednostek azulenowych (Rys. 9) [13,60,60,210-213]. Makrocykle te wykazywały interesujące właściwości redoksowe, na przykład możliwość przekształcenia w tetra-, tri- i dikarbokationy. Okazały się też platformą do eksploracji nietypowej chemii koordynacyjnej, badanej przez Michała Białka [109,114,116,119,214-216]. Zaobserwował on między innymi kontrakcję pierścienia 7- do 6-członowego wywołaną insercją palladu(II) do tiaazuliporfiryny. Otrzymał też układy, w których do podjednostek karbocyklicznych przyłączone

były klastery rutenowe (Rys. 9). Analogiczne kompleksy tworzyły też azuliporfirynogeny, np. makrocykle zawierające dwie podjednostki azulenowe, tiofen i *para*-fenylen (N. Sprutta, Agnieszka Hassa, M. Białek) [116].

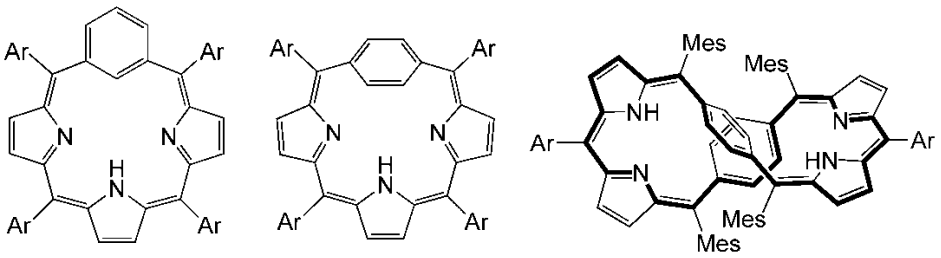


Rysunek 9. Od lewej: tetratiaoktafiryna o geometrii ósemki (pominięto podstawniki arylowe) [210], tetrakation tetraazuliporfiryny [13] oraz kompleks rutenowy azuliporfiryny zawierający klaster rutenowy [214]

Figure 9. Left to right: figure eight tetrathiaoctaphyrin (aryl substituents omitted), tetraazuliporphyrin tetracation [13] and ruthenium azuliporphyrin containing ruthenium cluster [214]

Synteza odwróconej porfiryny stanowiła inspirację dla wytworzenia się ważnego nurtu badawczego w ZB-6: chemii karbaporfiryn, czy też szerzej – karbaporfirynoidów, rodziny makrocykli zawierających oprócz podjednostek pirolowych (a także niekiedy tiofenowych) fragment lokujący atomy węgla w centrum koordynacji, z zachowaniem możliwości delokalizacji elektronów π. Można do niej zaliczyć także wspomniane już wakataporfiryny oraz azuliporfiryny. Wprowadzeniem w miejsce jednego z pierścieni pirolowych benzenu (wbudowanego jako *para*-fenylen lub *meta*-fenylen) zajął się w ramach pracy doktorskiej Marcin Stępień, otrzymując odpowiednio *para*- i *meta*-benziporfirynę, a w późniejszym okresie także heksafiryny, zawierające dwa fragmenty *para*-fenylenowe (Rys. 10) [53,217,218]. Związki te z jednej strony stanowiły materiał do badania oddziaływania jonów palladu(II), platyny(II) niklu(II) i kadmu(II) z fragmentem karbocyklicznym, a więc tworzenia związków metaloorganicznych [58,219-221]. Z drugiej strony interesującym zagadnieniem okazała się zmienność konformacyjna oraz możliwość względnie łatwej modyfikacji ścieżki delokalizacji elektronów π [10,21,65,103,222]. Di-*para*-benziheksafiryna wykazywała zdolność do zmiany topologii układu sprzężonego w zależności od temperatury i użytego rozpuszczalnika. Również inne rozszerzone makrocykle zawierające motyw *para*-fenylenu charakteryzowały się możliwością

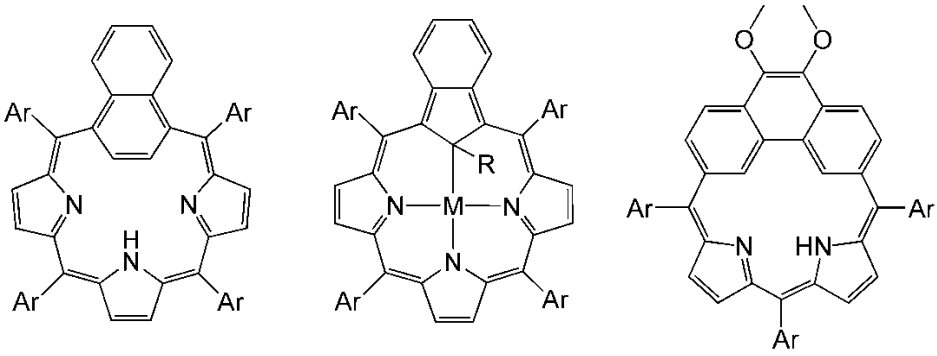
przełączenia między aromatycznością typu Hückela i Möbiusa; zmienność wynikała z równowag konformacyjnych, tautomerycznych i kwasowo-zasadowych.



Rysunek 10. *meta*-Benziporfiryna, *para*-benziporfiryna oraz di-*para*-benziheksafiryna [53,217,218]
Figure 10. *meta*-Benziporphyrin, *para*-benziporphyrin and di-*para*-benzihexaphyrin [53,217,218]

Pozostając w kręgu zagadnień dotyczących syntezy układów aromatycznych, po uzyskaniu habilitacji Marcin Stępień zainicjował badania związków o rozległej koniugacji elektronowej (m. in. nanografenoidy) charakteryzujących się zakrzywieniem powierzchni [22,31,32,36,67-71,74,75,77,78]. W pracach tych uczestniczyli między innymi doktoranci, którzy rozpoczynali badania jeszcze w ramach ZB-6 (Damian Myśliwiec, Elżbieta Gońka, Mateusz Kondratowicz, Marcin Majewski, Marika Żyła-Karwowska); od 2015 roku badania te prowadzone są w ramach odrębnego zespołu naukowego.

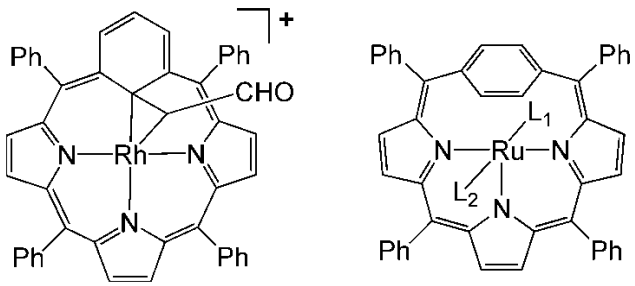
Bartosz Szyszko, współpracujący wcześniej z M. Stępniem w badaniach rozszerzonych pochodnych benziporfiryn, w ramach pracy doktorskiej zajmował się koordynacją metali do *p*-benziporfiryny i zaobserwował kontrakcję pierścienia benzenowego do cyklopentadienowego wywołaną przez jony Pd(II) lub Au(III) [18,107]. Otrzymał też kolejne rozbudowane porfirynoidy (Rys. 11) powstałe na drodze wbudowania w makrocykl naftalenu (naftiporfiryny i dinaftiheksafiryna), antracenu, fenantrenu, 5-azahelicenu, chiralne konformery difenantrioktafiryny oraz związki zawierające fragmenty acenowe, otrzymane w wyniku rozbudowy układu π fenantriporfiryny [34,40,73,121,223-227]. W badaniach tych aktywnie uczestniczyli między innymi obecni doktoranci, Monika Przewoźnik, Maksym Matviyishyn i Aleksandra Sarwa. Natomiast Kamil Kupietz skoncentrował swoją uwagę na fenantriporfirynach (Rys. 11), dla których modyfikacje peryferii makrocyklu oraz koordynacja jonu Cu(III) powodowały zmianę ścieżki delokalizacji elektronów π i transformację układu antyaromatycznego w niearomatyczny lub aromatyczny [117,228,229].



Rysunek 11. 1,4-Naftiporfiryna i otrzymany z niej produkt kontrakcji pierścienia wywołanej przez insercję metalu [223] oraz 5,6-dimetoksyfenantriporfiryna [117,228]

Figure 11. 1,4-Naphthiporphyrin, product of ring contraction obtained therefrom triggered by metal insertion [223], and 5,6-dimetoxyfenantriporphyrin [117,228]

Dalszej eksploracji chemii koordynacyjnej *meta*- i *para*-benziporfiryny, przede wszystkim z jonami rodu i rutenu, podjęły się Karolina Hurej i Aneta Idec, obserwując interesujące transformacje otrzymanych związków metaloorganicznych (np. aktywacja wiązania C-C, kontrakcja pierścienia benzenowego, Rys. 12) [28,115,230,231].

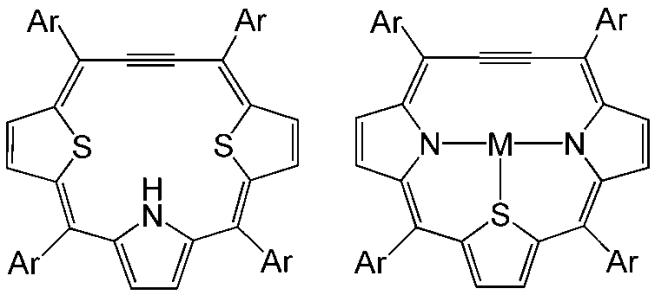


Rysunek 12. Kompleks rodu z *meta*-benziporfiryną zawierający motyw rodacyklopropanowy [28] oraz kompleks rutenu z *para*-benziporfiryną [231]

Figure 12. Rhodium *meta*-benziporphyrin bearing a rhodacyclopropane motif [28] and ruthenium *para*-benziporphyrin [231]

Pochodne porfiryn zawierające fragment acetylenowy były przedmiotem badań Anny Berlickiej oraz Elżbiety Nojman. A. Berlicka we współpracy z N. Spruttą otrzymała ditiaetynoporfirynę oraz ditiaetynoazuliporfirynę (Rys. 13) [6,232,233]. Pierwszy z tych makrocykli został użyty do syntezy sandwiczowego kompleksu żelaza wykazującego interesującą dynamikę [234]. E. Nojman skoncentrowała się

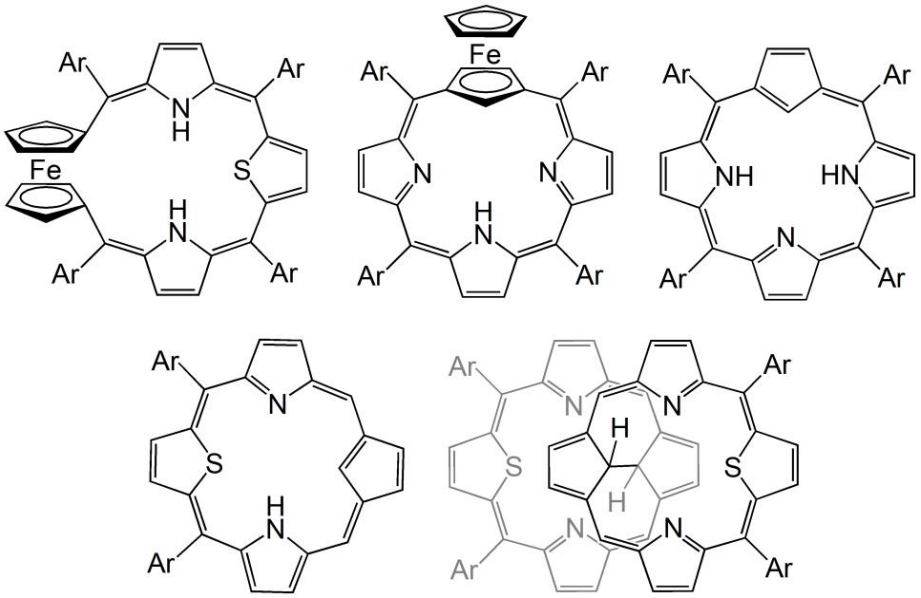
na badaniach tiaetynoporfiryny, w której koordynacja jonu niklu(II), palladu(II), a także miedzi(II) przez dwa pirolowe atomy azotu i tiofenowy atom siarki wymuszała oddziaływanie jonu metalu z mostkiem acetylenowym (M(II)···η^2-CC, Rys. 13) [104,105,191].



Rysunek 13. Ditiaetynoporfiryna [6] i kompleks tiaetynoporfiryny [104,191]
Figure 13. Dithiaethyneporphyrin [6] and a complex of thiaethyneporphyrin [104,191]

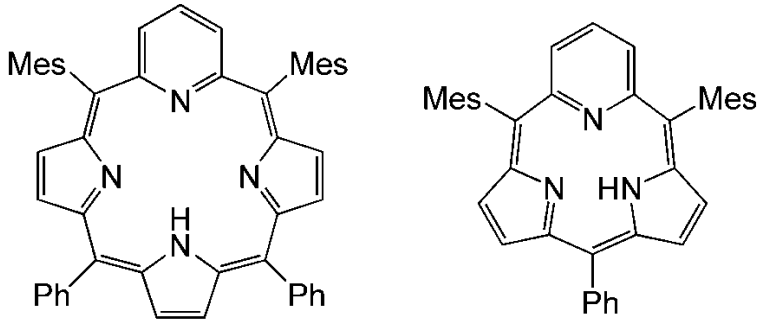
Sukcesem zakończyły się próby wprowadzenia cyklopentadienu w miejsce pirolu, prowadzone przez Annę Berlicką i (na odmiennej drodze, z zastosowaniem syntonu ferrocenowego) przez Mateusza Garbicza, które doprowadziły do otrzymania „prawdziwej" *mezo*-podstawionej karbaporfiryny (Rys. 14) [25,37]. Wcześniej możliwość wprowadzenia metalocenów do struktury makrocyklu i ich wpływ na ciągłość sprzężonego układu elektronów π badała Irena Grocka (Simkowa), współpracująca z M. Stępniem (Rys. 14) [16,21,235]. A. Berlicka otrzymała również dimer karbatiaporfiryny o nietrywialnej geometrii i reaktywności wobec kwasów oraz rozszerzone karbaheksachloryny wykazujące dynamikę konformacyjną (Rys. 14) [29,122]. Niezwykle interesująca reaktywność oraz chemia koordynacyjna „prawdziwej" karbaporfiryny nadal jest obiektem jej badań, a także stanowi temat prac doktorskich Agnieszki Hassa-Jabłońskiej i Moniki Przewoźnik, które kontynuują badania zainicjowane przez M. Garbicza.

Z kolei Radomir Myśliborski zmierzył się z zadaniem wykorzystania pirydyny jako elementu budowy porfirynoidów. W trakcie prowadzonych badań otrzymał piriporfirynę (22-aza-*meta*-benziporfirynę, Rys. 15), niearomatyczne 3-aza-*meta*-benziporfiryny (odwrócone piriporfiryny), a następnie odpowiednie kompleksy żelaza(II) i żelaza(III), rozszerzony, aromatyczny makrocykl zawierający dwie jednostki pirydynowe – rubirynę, a także makrocykl zaliczany do „zmniejszonych" porfirynoidów – subpiriporfirynę (Rys. 15) i jej kompleks z borem [8,35,236-240].



Rysunek 14. W górnym rzędzie ferrocenotiaporfiryna [16,235] i ferrocenoporfiryna stanowiąca prekursor przedstawionej obok 21-karbaporfiryny [37]. W dolnym rzędzie 21-karba-23-tiaporfiryna [25] i jej dimer [29]

Figure 14. Upper row: ferrocenethiaporphyrin [16,235], and ferroceneporphyrin as a precursor of 21-carbaporphyrin shown aside [37]. Lower row: 21-carba-23-thiaporphyrin [25] and its dimer [29]

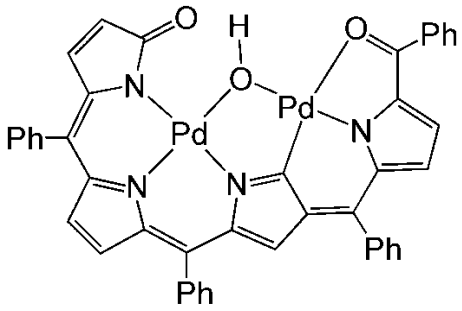


Rysunek 15. Piriporfiryna [237] i subpiriporfiryna [8]

Figure 15. Pyriporphyrin [237] and subpyriporphyrin [8]

Zupełnie odrębną tematyką zajmował się Jacek Wojaczyński, w części kontynuując badania dotyczące degradacji żelazoporfiryn na drodze sprzężonego utleniania, a także innych układów tetrapirolowych (korol, odwrócona porfiryna) w wyniku fotoutleniania, eksplorując także chemię koordynacyjną powstałych liniowych oligopiroli (Rys. 16) [155,241-243]. Warto zauważyć, że utleniające

otwarcie otrzymanych przez siebie makrocykli obserwowali także M. Pawlicki, A. Berlicka i K. Kupietz [196,229,244]. Badania syntetyczne i spektroskopowe wspomagały obliczenia w oparciu o teorię funkcjonału gęstości, wykonywane przez Ludmiłę Szterenberg. Z czasem również część członków grupy zaczęła samodzielnie korzystać z dostępu do superkomputerów (w największym stopniu M. Białek).



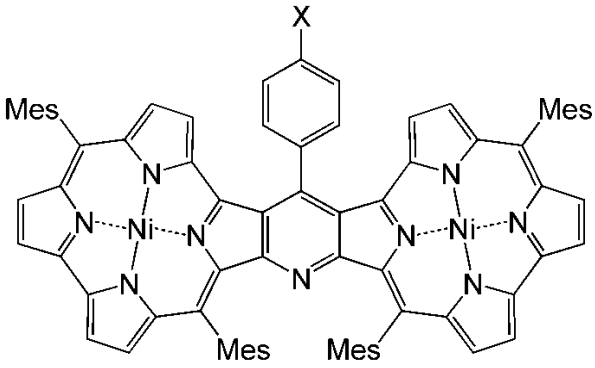
Rysunek 16. Dwurdzeniowy kompleks palladu z produktem fotoutleniania odwróconej porfiryny [241]
Figure 16. Dinuclear palladium complex of inverted porphyrin photooxidation product [241]

Parę słów warto poświęcić współpracy z innymi zespołami badawczymi. Prof. P. Chmielewski od roku 2006 współpracuje z prof. Xiaofangiem Li (Chińska Akademia Nauk, Pekin oraz Uniwersytet Prowincji Hunan, Xiangtan), który na przełomie lat 2015-2016 przebywał jako wizytujący profesor we wrocławskim laboratorium. Tematyka wspólnych badań obejmuje makrocykle tetrapirolowe, od odwróconej porfiryny po antyaromatyczne norkorole (Rys. 17) [30,33,245-259].

Profesor Dongho Kim z Uniwersytetu Yonsei (Seul) jest współautorem 9 publikacji Zespołu, a jego wkład polega na badaniach fotofizycznych próbek karba- i heteroporfirynoidów [31,61,78,213,240]. Warto odnotować również wspólne prace z grupami prof. Emmanuela Vogela z Uniwersytetu w Kolonii (kompleksy żelazowe porficenu) [260,261] i Franza-Petera Montfortsa z Uniwersytetu w Bremie (tetrahydrobiliny) [262,263].

Pomiary NMR paramagnetycznych hemoprotein, otrzymanych w wyniku wprowadzenia żelazoporfiryn do białka wiążącego hem wytwarzanego przez bakterie *Porphyromonas gingivalis* wywołujące choroby przyzębia wniósł istotne informacje na temat sposobu wiązania hemu w kieszeni białkowej. Było to przedmiotem współpracy z prof. Teresą Olczak z Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego, w której uczestniczył J. Wojaczyński [264-266]. Stale utrzymywany jest też kontakt z prof. Piotrem Ziółkowskim z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, którego grupa testuje otrzymane

w ZB-6 makrocykle o dopowiedniej charakterystyce spektroskopowej (np. ditiadibenzokarbaporfirynę czy wakataporfiryny) jako fotouczulacze do terapii fotodynamicznej [267,268].



Rysunek 17. Bis(norkorol) połączony pirydyną [33]
Figure 17. Pyridine-fused bis(norcorrole) [33]

Wyniki prowadzonych badań upubliczniane są oczywiście głównie w postaci artykułów naukowych, warto jednak wspomnieć też o prezentacjach konferencyjnych. Nie mogło zabraknąć członków zespołu na odbywającym się w 2000 roku w Dijon pierwszym sympozjum poświęconym wyłącznie makrocyklom tetrapirolowym (ICPP – International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines). W kolejnych, organizowanych w cyklu dwuletnim (2002 Kioto, 2004 Nowy Orlean, 2006 Rzym, 2008 Moskwa, 2010 Nowy Meksyk, 2012 Jeju, 2014 Stambuł, 2016 Nanjing, 2018 Monachium) uczestniczyły najczęściej kilkuosobowe reprezentacje ZB-6, poza profesorami L. Latos-Grażyńskim i P. Chmielewskim na ogół młodzi, kończący prace doktorskie porfirynowcy, dla których była to szansa na nawiązanie kontaktów z potencjalnymi opiekunami ich przyszłych staży podoktorskich. Te wyjazdy naukowe, najczęściej do grup zajmujących się makrocyklami tetrapirolowymi, objęły aż 4 kontynenty, głównie Europę (Wielka Brytania – Oxford, Cambridge, Francja - Dijon, Strasburg, Niemcy – Ratyzbona, Norymberga), ale i Amerykę Północną (Stany Zjednoczone - Davis, Austin, Raleigh), Azję (Fukuoka, Rechowot) oraz Australię i Oceanię (Auckland). Udane staże stanowiły często impuls do szybkiej habilitacji, aplikowania o granty, rozwijania własnej tematyki.

Warto wspomnieć też o umiędzynarodowianiu się grupy, przez którą przewijali się studenci z programu Erasmus lub wydziałowych studiów międzynarodowych, zagraniczni stażyści i wizytujący naukowcy, doktoranci z różnych krajów. Zespół spotyka się i integruje również przy okazji celebrowania różnych ważnych

wydarzeń, takich jak awanse i wyróżnienia członków ZB-6 czy okrągłe rocznice urodzin i inne rodzinne okoliczności. Pokój socjalny, będący do dyspozycji kilku grup pracujących na piętrze, z trudem mieści wówczas wszystkich pracowników i doktorantów. Oczywiście w czasie pandemii konieczność zachowania dystansu społecznego i praca on-line nie sprzyjają takim spotkaniom, jednak trudno sobie wyobrazić, że tradycje świętowania zostaną zupełnie zarzucone.

4. PODSUMOWANIE

Odejście na emeryturę profesora Lechosława Latos-Grażyńskiego kończy kolejny etap działalności Zespołu Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn. I choć będzie działać nadal, pod kierownictwem profesora Piotra Chmielewskiego, na pewno nastąpią zmiany. Kilkoro członków zespołu realizuje własne granty badawcze, a tematyka ich badań stopniowo ewoluuje. Najbliższe lata pokażą, w jakim kierunku podąży ZB-6.

5. PROFESURY, HABILITACJE, DOKTORATY

W Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn tytuły profesora otrzymali:
1. **Lechosław Latos-Grażyński** (1992)
2. **Piotr J. Chmielewski** (2005)

Habilitacje uzyskane w ZB-6:
1. **Piotr J. Chmielewski**: *Badania wpływu modyfikacji centrum koordynacyjnego porfiryn oraz peryferii makrobicyklicznych ligandów cyklidenowych na strukturę i właściwości koordynacyjne ich kompleksów* (1997)
2. **Stanisław Wołowiec**: *Badania żelazoporfiryn metodą spektroskopii 1-D i 2-D ^{1}H NMR* (1998)
3. **Marcin Stępień**: *Funkcjonalne porfirynoidy* (2010)
4. **Ewa Dudziak**: *Giętkie porfiryny* (2014)
5. **Miłosz Pawlicki**: *Projektowanie, synteza i właściwości chromoforów porfirynoidowych* (2016)
6. **Jacek Wojaczyński**: *Degradacja makrocykli tetrapirolowych jako droga do liniowych ligandów oligopirolowych* (2017)
7. **Bartosz Szyszko**: *Rozbudowane porfirynoidy – makrocykliczne przełączniki i elementy konstrukcyjne układów supramolekularnych* (2021)

Doktoraty obronione w ZB-6

Promotor – **prof. L. Latos-Grażyński**:

1. **Jerzy Lisowski**: *Metalomonotiaporfiryny - synteza, struktura elektronowa, molekularna i reaktywność* (1991)
2. **Jacek Wojaczyński**: *Wpływ asymetrycznego podstawienia na strukturę molekularną, elektronową i reaktywność modyfikowanych metalotetrafenyloporfiryn* (1998)
3. **Ewa Pacholska** (obecnie **Dudziak**): *Selenowe i tellurowe analogi porfiryn i nikloporfiryn - reaktywność, struktura elektronowa i molekularna* (2000)
4. **Natasza Sprutta**: *Karbaporfiryny, szafiryny i oktafiryny z wbudowanym fragmentem tiofenowym - synteza i charakterystyka* (2001)
5. **Marcin Stępień**: *Benziporfiryny - synteza, reaktywność i właściwości koordynacyjne* (2003)
6. **Miłosz Pawlicki**: *Pochodne porfiryn z wbudowanym fragmentem furanowym - synteza, charakterystyka i właściwości koordynacyjne* (2004)
7. **Anna Berlicka**: *Pochodne porfiryn zawierające fragment acetylenowy - synteza, właściwości koordynacyjne i reaktywność* (2006)
8. **Radomir Myśliborski**: *Piriporfiryny. Struktura, reaktywność i właściwości koordynacyjne* (2007)
9. **Anna Młodzianowska**: *Transformacje odwróconej porfiryny pod wpływem koordynacji boru(III) i fosforu(V)* (2009)
10. **Janusz Skonieczny**: *Porfirynoidy z wbudowanym atomem krzemu* (2009)
11. **Norbert Grzegorzek**: *Reaktywność kompleksów srebra(III) N-odwróconej porfiryny i karbaporfolaktonu w syntezie połączeń hybrydowych* (2011)
12. **Elżbieta Nojman**: *Porfirynoidy zawierające fragment acetylenowy - synteza, właściwości koordynacyjne i reaktywność* (2013)
13. **Bartosz Szyszko**: *Acenoporfirynoidy - struktura, reaktywność, właściwości koordynacyjne* (2014)
14. **Karolina Hurej**: *meta-Benziporfiryna jako ligand makrocykliczny w chemii metaloorganicznej rodu* (2017)
15. **Michał Białek**: *Azuliporfirynoidy - makrocykliczne platformy w chemii metaloorganicznej wybranych metali przejściowych* (2017)
16. **Aneta Idec**: *p-Benziporfiryna jako ligand makrocykliczny w chemii metaloorganicznej rutenu i rodu* (2018)
17. **Kamil Kupietz**: *Fenantriporfiryna - właściwości koordynacyjne i reaktywność* (2019)

Promotor - **prof. Piotr J. Chmielewski:**

1. Izabela Schmidt: *Modyfikacja rdzenia i rozbudowa kompleksów niklu(II) odwróconej porfiryny* (2003)

2. Marta Siczek, *Synteza, struktura i chiralność dimerycznych kompleksów odwróconej porfiryny* (2011)

PODZIĘKOWANIE

Autorzy dziękują dr. Władysławowi Wrzeszczowi za możliwość wykorzystania fotografii, a także pracownikom Archiwum Uniwersytetu Wrocławskiego oraz Biblioteki Wydziału Chemii UWr za pomoc w przygotowaniu artykułu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz, T. Głowiak, Angew. Chem. Int. Ed., 1994, **33**, 779.
[2] L. Latos-Grażyński, E. Pacholska, P.J. Chmielewski, M.M. Olmstead, A.L. Balch, Angew. Chem. Int. Ed., 1995, **34**, 2252.
[3] E. Pacholska, L. Latos-Grażyński, Z. Ciunik, Angew. Chem. Int. Ed., 2001, **40**, 4466.
[4] L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, **43**, 5124.
[5] P.J. Chmielewski, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, **43**, 5655.
[6] A. Berlicka, L. Latos-Grażyński, T. Lis, Angew. Chem. Int. Ed., 2005, **44**, 5288.
[7] P.J. Chmielewski, Angew. Chem. Int. Ed., 2005, **44**, 6417.
[8] R. Myśliborski, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, T. Lis, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, **45**, 3670.
[9] M. Stępień, B. Donnio, J. L. Sessler, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, **46**, 1431-1435.
[10] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, N. Sprutta, P. Chwalisz, L. Szterenberg, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, **46**, 7869.
[11] M. Siczek, P.J. Chmielewski, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, **46**, 7432.
[12] M. Pawlicki, H.A. Collins, R.G. Denning, H.L. Anderson, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, **48**, 3244.
[13] N. Sprutta, S. Maćkowiak, M. Kocik, L. Szterenberg, T. Lis, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, **48**, 3337.
[14] P.J. Chmielewski, B. Durlej, M. Siczek, L. Szterenberg, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, **48**, 8736.
[15] P.J. Chmielewski, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, **49**, 1359.
[16] I. Simkowa, L. Latos-Grażyński, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, **49**, 7665.
[17] M. Stępień, N. Sprutta, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, **50**, 4288.
[18] B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, **50**, 6587.
[19] M. Pawlicki, D. Bykowski, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2012, **51**, 2500.
[20] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2012, **51**, 11205.
[21] I. Grocka, L. Latos-Grażyński, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, **52**, 1044.
[22] D. Myśliwiec, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, **52**, 1713.

[23] E. Pacholska-Dudziak, M. Szczepaniak, A. Książek, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, **52**, 8898.
[24] M. Pawlicki, K. Hurej, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2014, **53**, 2992.
[25] A. Berlicka, P. Dutka, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2014, **53**, 4885.
[26] M. Pawlicki, M. Garbicz, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, **54**, 1906.
[27] B. Szyszko, A. Białońska, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, **54**, 4932.
[28] K. Hurej, M. Pawlicki, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 1427.
[29] A. Berlicka, M.J. Białek, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 11231.
[30] B. Liu, T. Yoshida, X. Li, M. Stępień, H. Shinokubo, P.J. Chmielewski, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 13142.
[31] M.A. Majewski, Y. Hong, T. Lis, J. Gregoliński, P.J. Chmielewski, J. Cybińska, D. Kim, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 14072.
[32] M. Żyła-Karwowska, H. Zhylitskaya, J. Cybińska, T. Lis, P.J. Chmielewski, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 14658.
[33] X. Li, Y. Meng, P. Yi, M. Stępień, P.J. Chmielewski, Angew. Chem. Int. Ed., 2017, **56**, 10810.
[34] B. Szyszko, M. Przewoźnik, M.J. Białek, A. Białońska, P.J. Chmielewski, J. Cichos, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2018, **57**, 4030.
[35] R. Myśliborski, K. Hurej, M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2018, **57**, 16866.
[36] M. Navakouski, H. Zhylitskaya, P.J. Chmielewski, T. Lis, J. Cybińska, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2019, **58**, 4929.
[37] M. Garbicz, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2019, **58**, 6089.
[38] W. Stawski, K. Hurej, J. Skonieczny, M. Pawlicki, Angew. Chem. Int. Ed., 2019, **58**, 10946.
[39] B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, Angew. Chem. Int. Ed., 2020, **59**, 16874.
[40] B. Szyszko, P. Rymut, M. Matviyishyn, A. Białońska, L. Latos-Grażyński**,** Angew. Chem. Int. Ed., 2020, **59**, 20137.
[41] A.L. Balch, R.L. Hart, L. Latos-Grażyński, T.G. Traylor, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 7382.
[42] A.L. Balch, C.R. Cornman, L. Latos-Grażyński, M.M. Olmstead, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 7552.
[43] R.D. Arasasingham, A.L. Balch, R.L. Hart, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 7566.
[44] A.L. Balch, C.R. Cornman, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, J. Am. Chem. Soc., 1992, **114**, 2230.
[45] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, B.C. Noll, M.M. Olmstead, L. Szterenberg, N. Safari, J. Am. Chem. Soc., 1993, **115**, 1422.
[46] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, B.C. Noll, M.M. Olmstead, N. Safari, J. Am. Chem. Soc., 1993, **115**, 9056.
[47] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, B.C. Noll, L. Szterenberg, E.P. Zovinka, J. Am. Chem. Soc., 1993, **115**, 11846.
[48] A.L. Balch, R. Koerner, L. Latos-Grażyński, B.C. Noll, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 2760.
[49] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, T. Głowiak, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 5690.
[50] R. Koerner, L. Latos-Grażyński, A.L. Balch**,** J. Am. Chem. Soc., 1998, **120**, 9246.
[51] H. R. Kalish, L. Latos-Grażyński, A.L. Balch**,** J. Am. Chem. Soc., 2000, **122**, 12478.

[52] H. Kalish, J.E. Camp, M. Stępień, L. Latos-Grażyński, A.L. Balch**,** J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**, 11719.
[53] M. Stępień, L. Latos-Grażyński**,** J. Am. Chem. Soc., 2002, **124**, 3838.
[54] H. Kalish, H.M. Lee, M.M. Olmstead, L. Latos-Grażyński, S.P. Rath, A.L. Balch, J. Am. Chem. Soc., 2003, **125**, 4674.
[55] S.P. Rath, M.M. Olmstead, L. Latos-Grażyński, A.L. Balch, J. Am. Chem. Soc., 2003, **125**, 12678.
[56] S.P. Rath, H. Kalish, L. Latos-Grażyński, M.M. Olmstead, A.L. Balch, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 646.
[57] K. Rachlewicz, S.-L. Wang, J.-L. Ko, C.-H. Hung, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 4420.
[58] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, J. Panek, Z. Latajka, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 4566.
[59] K.T. Nguyen, S.P. Rath, L. Latos-Grażyński, M.M. Olmstead, A.L. Balch, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 6210.
[60] N. Sprutta, M. Świderska, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 13108.
[61] J. L. Sessler, D.-G. Cho, M. Stępień, V. Lynch, J. Waluk, Z.S. Yoon, D. Kim, J. Am. Chem. Soc., 2006, **128**, 12640.
[62] L.R. Eller, M. Stępień, C.J. Fowler, J.-T. Lee, J.L. Sessler, B.A. Moyer, J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**, 11020.
[63] E. Pacholska-Dudziak, J. Skonieczny, M. Pawlicki, L. Szterenberg, Z. Ciunik, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 2008, **130**, 6182.
[64] N.A. Grzegorzek, M. Pawlicki, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 2009, **131**, 7224.
[65] M. Stępień, B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 3140.
[66] H.J. Hogben, J.K. Sprafke, M. Hoffmann, M. Pawlicki, H.L. Anderson, J. Am. Chem. Soc., 2011, **133**, 20962.
[67] D. Myśliwiec, B. Donnio, P.J. Chmielewski, B. Heinrich, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2012, **134**, 4822.
[68] E. Gońka, P.J. Chmielewski, T. Lis, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2014, **136**, 16399.
[69] D. Myśliwiec, M. Kondratowicz, T. Lis, P.J. Chmielewski, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2015, **137**, 1643.
[70] H. Zhylitskaya, J.P. Cybińska, P.J. Chmielewski, T. Lis, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2016, **138**, 11390.
[71] H. Gregolińska, M.A. Majewski, P.J. Chmielewski, J. Gregoliński, A. Chien, J. Zhou, Y.-L. Wu, Y.J. Bae, M.R. Wasielewski, P.M. Zimmerman, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2018, **140**, 14474.
[72] B. Liu, C.G. Pappas, E. Zangrando, N. Demitri, P.J. Chmielewski, S. Otto, J. Am. Chem. Soc., 2019, **141**, 1685.
[73] B. Szyszko, P.J. Chmielewski, M. Przewoźnik, M.J. Białek, K. Kupietz, A. Białońska, L. Latos-Grażyński, J. Am. Chem. Soc., 2019, **141**, 6060.
[74] K. Senthilkumar, M. Kondratowicz, T. Lis, P.J. Chmielewski, J. Cybińska, J.L. Zafra, J. Casado, T. Vives, J. Crassous, L. Favereau, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2019, **141**, 7421.
[75] L. Moshniaha, M. Żyła-Karwowska, P.J. Chmielewski, T. Lis, J. Cybińska, E. Gońka, J. Oschwald, T. Drewello, S.M. Rivero, J. Casado, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2020, **142**, 3626.
[76] M. Pawlicki, M. Morisue, N.K.S. Davis, D.G. McLean, J.E. Haley, E. Beuerman, M. Drobizhev, A. Rebane, A.L. Thompson, S.I. Pascu, G. Accorsi, N. Armaroli, H.L. Anderson, Chem. Sci., 2012, **3**, 1541.

[77] M. Żyła, E. Gońka, P.J. Chmielewski, J. Cybińska, M. Stępień, Chem. Sci., 2016, **7**, 286.
[78] M.A. Majewski, P.J. Chmielewski, A. Chien, Y. Hong, T. Lis, M. Witwicki, D. Kim, P.M. Zimmerman, M. Stępień, Chem. Sci., 2019, **10**, 3413.
[79] J.B. Mosquera, B. Szyszko, S.K.Y. Ho, J.R. Nitschke, Nat. Commun., 2017, **8**, 14882.
[80] D. Lichosyt, Y. Zhang, K. Hurej, P. Dydio, Nat. Catal., 2019, **2**, 114.
[81] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Chem. Rev., 2010, **110**, 4303.
[82] B. Szyszko, M.J. Białek, E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, Chem. Rev., 2017, **117**, 2839.
[83] M. Stępień, E. Gońka, M. Żyła, N. Sprutta, Chem. Rev., 2017, **117**, 3479.
[84] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Chem. Rev., 2020, **120**, 4578.
[85] B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, Chem. Soc. Rev., 2015, **44**, 3588.
[86] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, Acc. Chem. Res. 2005, **38**, 88.
[87] L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz, J. Wojaczyński, Coord. Chem. Rev., 1999, **190-192**, 109.
[88] J. Wojaczyński, L. Latos-Grażyński, Coord. Chem. Rev., 2000, **204**, 113.
[89] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, Coord. Chem. Rev., 2005, **249**, 2510.
[90] E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, Coord. Chem. Rev., 2009, **253**, 2036.
[91] M.J. Białek, R. Klajn, Chem, 2019, **5**, 2283.
[92] L. Latos-Grażyński, Core-modified heteroanalogues of porphyrins and metalloporphyrins. W: *The Porphyrin Handbook, Vol. 2.* San Diego: Academic Press, 2000, 361-416.
[93] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, Top. Heterocycl. Chem., 2009, **19**, 83.
[94] M. Pawlicki**,** L. Latos-Grażyński, Carbaporphyrinoids - synthesis and coordination properties. W: *Handbook of Porphyrin Science with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, Vol. 2.* New Jersey: World Scientific, 2010, 103.
[95] J. Wojaczyński, Top. Heterocycl. Chem., 2014, **33**, 143.
[96] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Adv. Org. Synth. 2018, **11**, 156.
[97] K. Hurej, L. Latos-Grażyński, Top. Organomet. Chem., 2020, https://doi.org/10.1007/3418_2020_61.
[98] M. Białek, J. Zoń, Patent, 2014, PL 217015 B1.
[99] M. Białek, J. Zoń. Patent, 2014, PL 218027 B1.
[100] M. Białek, J. Zaręba, J. Zoń. Patent, 2016, PL 222048 B1.
[101] P.J. Chmielewski, A. Jezierski, Chemia: słownik encyklopedyczny. Wydawnictwo "Europa", Wrocław, 1999.
[102] J. Wojaczyński, E. Wojaczyńska, Chemiczne łamigłówki. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2021.
[103] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, J. Org. Chem., 2007, **72***,* 2259.
[104] E. Nojman, A. Berlicka, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem. 2012, **51**, 3247.
[105] E. Nojman, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Eur. J. Org. Chem., 2012, 4115.
[106] N. Grzegorzek, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg., Org. Biol. Chem., 2012, **10**, 8064.
[107] B. Szyszko, K. Kupietz, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2014, **20**, 1376.
[108] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, K. Kleniewska, M. Dorsz, T.K. Olszewski, Org. Biomol. Chem., 2015, **13**, 6116.
[109] M.J. Białek, A. Białońska, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2015, **54***,* 6184.
[110] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Chem. Asian J.**,** 2015, **10**, 1438.
[111] M. Pawlicki, K. Hurej, Kwiecińska, K., L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Chem. Commun., 2015, **51**, 11362.
[112] K. Hurej, W. Stawski, L. Latos-Grażyński, M. Pawlicki, Chem. Asian J., 2016, **11**, 3329.
[113] K. Hurej, M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2017, **23**, 2059.
[114] M.J. Białek, L. Latos-Grażyński, Chem. Commun., 2018, **54**, 1837.
[115] K. Hurej, M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2018, **24**, 115.

[116] N. Sprutta, A. Hassa, M.J. Białek, K. Kodź-Wichorska, K. Kupietz, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2018, **24**, 14686.
[117] K. Kupietz, M.J. Białek, A. Białońska, B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, Org. Chem. Front., 2018, **5**, 3068.
[118] E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, A. Białońska, Chem. Eur. J., 2019, **25**, 10088.
[119] M.J. Białek, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2019, **25**, 14536.
[120] B. Szyszko, D. Dróżdż, A. Sarwa, S.G. Mucha, A. Białońska, M.J. Białek, K. Matczyszyn, L. Latos-Grażyński, Org. Chem. Front., 2020, **7**, 1430.
[121] B. Szyszko, M. Przewoźnik, M.J. Białek, A. Białońska, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2020, **26**, 8555.
[122] A. Berlicka, J. Stanowska, M.J. Białek, K. Ślepokura, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2020, **26**, 12322.
[123] G.N. La Mar, J.S. de Ropp, L. Latos-Grażyński, A.L. Balch, R.B. Johnson, K.M. Smith, D.W. Parish, R.-J. Cheng, J. Am. Chem. Soc., 1983, **105**, 782.
[124] A.L. Balch, Y.-W. Chan, R.-J. Cheng, G.N. La Mar, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 7779.
[125] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, J. Am. Chem. Soc., 1985, **107**, 2983.
[126] A.L. Balch, G.N. La Mar, L. Latos-Grażyński, M.W. Renner, V. Thanabal, J. Am. Chem. Soc., 1985, **107**, 3003.
[127] L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 1985, **24**, 1104.
[128] L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 1985, **24**, 1681.
[129] J. Lisowski, M. Grzeszczuk, L. Latos-Grażyński, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1987, **106**, 319.
[130] A. Wysłouch, L. Latos-Grażyński, M. Grzeszczuk, K. Drabent, T. Bartczak, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 1377.
[131] P.J. Chmielewski, M. Grzeszczuk, L. Latos-Grażyński, J. Lisowski, Inorg. Chem., 1989, **28**, 3546.
[132] K. Drabent, L. Latos-Grażyński, A. Wysłouch, Hyperfine Interact., 1989, **52**, 329.
[133] L. Latos-Grażyński, J. Lisowski, M.M. Olmstead, A.L. Balch Inorg. Chem., 1989, **28**, 1183.
[134] L. Latos-Grażyński, J. Lisowski, M.M. Olmstead, A.L. Balch, Inorg. Chem., 1989, **28**, 3328.
[135] J. Lisowski, M. Grzeszczuk, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chim. Acta, 1989, **161**, 153.
[136] T. Bartczak, L. Latos-Grażyński, A. Wysłouch, Inorg. Chim. Acta, 1990, **171**, 205.
[137] A. Małek, L. Latos-Grażyński, T. Bartczak, A. Żądło, Inorg. Chem., 1991, **30**, 3222.
[138] J. Lisowski, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 1992, **31**, 1933.
[139] K. Rachlewicz, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chim. Acta, 1988, **144**, 213.
[140] K. Rachlewicz, M. Grzeszczuk, L. Latos-Grażyński, Polyhedron, 1993, **12**, 821.
[141] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz, Magn. Reson. Chem., 1993, **31**, 47.
[142] J. Wojaczyński, L. Latos-Grażyński, W. Hrycyk, E. Pacholska, K. Rachlewicz, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 1996, **35**, 6861.
[143] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, E. Pacholska**,** Inorg. Chem., 1994, **33**, 1992.
[144] L. Latos-Grażyński, E. Pacholska, P.J. Chmielewski, M.M. Olmstead, A.L. Balch, Inorg. Chem., 1996, **35**, 566.
[145] E. Pacholska, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chim. Acta, 1998, **273**, 184.
[146] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 1994, **33**, 3576.
[147] K. Rachlewicz, L. Latos-Grażyński**,** Inorg. Chem., 1995, **34**, 718.
[148] J. Wojaczyński, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 1995, **34**, 1044.
[149] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, J. Zakrzewski, New. J. Chem., 1996, **20**, 939.
[150] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, B.C. Noll, M.M. Olmstead, E.P. Zovinka, Inorg. Chem., 1992, **31**, 2248.
[151] A.L. Balch, L. Latos-Grażyński, T.N. St. Claire, Inorg. Chem., 1995, **34**, 1395.

[152] A.L. Balch, R. Koerner, L. Latos-Grażyński, J.E. Lewis, T.N. St. Claire, E.P. Zovinka, Inorg. Chem., 1997, **36**, 3892.
[153] L. Latos-Grażyński, J. Johnson, S. Attar, M.M. Olmstead, A.L. Balch, Inorg. Chem., 1998, **37**, 4493.
[154] L. Latos-Grażyński, J. Wojaczyński, R. Koerner, J. Johnson, A.L. Balch, Inorg. Chem., 2001, **40**, 4971.
[155] J. Wojaczyński, M. Stępień, L. Latos-Grażyński, Eur. J. Inorg. Chem., 2002, **7**, 1806.
[156] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz, Chem. Eur. J., 1995, **1**, 68.
[157] K. Rachlewicz, N. Sprutta, L. Latos-Grażyński, P.J. Chmielewski, L. Szterenberg, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1998, 959.
[158] K. Rachlewicz, N. Sprutta, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński**,** J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1998, 969.
[159] N. Sprutta, L. Latos-Grażyński**,** Org. Lett., 2001, **3**, 1933.
[160] H. Furuta, T. Asano, T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc., 1994, **116**, 767.
[161] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, M. Mazzanti, J.-C. Marchon, Inorg. Chem., 1997, **36**, 5761.
[162] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, D. Toronto, J.-C. Marchon, Inorg. Chem., 1998, **37**, 724.
[163] M. Mazzanti, J.-C. Marchon, J. Wojaczyński, S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, M. Shang, W.R. Scheidt, Inorg. Chem., 1998, **37**, 2476.
[164] J.-P. Simonato, J. Pécaut, L. Le Pape, J.-L. Oddou, C. Jeandey, M. Shang, W.R. Scheidt, J. Wojaczyński, S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, J.-C. Marchon, Inorg. Chem., 2000, **39**, 3978.
[165] F. Czechowski, L. Latos-Grażyński, S. Wołowiec, Org. Geochem., 1994, **21**, 1059.
[166] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, O.V. Serebrennikova F. Czechowski, Magn. Reson. Chem., 1995, **33**, 34.
[167] P. Ziółkowski, J. Milach, K. Symonowicz, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, E. Marcinkowska, Tumori, 1995, **81**, 364.
[168] E. Marcinkowska, P. Ziółkowski, E. Pacholska, L. Latos-Grażyński, P.J. Chmielewski, C. Radzikowski, Anticancer Res., 1997, **17**, 3313.
[169] P. Ziółkowski, K. Symonowicz, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, G. Streckyte, R. Rotomskis, J. Rabczyński, J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1999, **125**, 563.
[170] K. Symonowicz, P. Ziółkowski, P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, J. Rabczyński, B.J. Osiecka, J. Milach, Anticancer Res., 1999, **19**, 5385.
[171] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, I. Schmidt, Inorg. Chem., 2000, **39**, 5475.
[172] I. Schmidt, P.J. Chmielewski, Tetrahedron Lett., 2001, **42**, 1151.
[173] I. Schmidt, P.J. Chmielewski, Tetrahedron Lett., 2001, **42**, 6389.
[174] I. Schmidt, P.J. Chmielewski, Z. Ciunik, J. Org. Chem., 2002, **67**, 8917.
[175] I. Schmidt, P.J. Chmielewski, Chem. Commun., 2002, 92.
[176] I. Schmidt, P.J. Chmielewski, Inorg. Chem., 2003, **42**, 5579.
[177] P.J. Chmielewski, I. Schmidt, Inorg. Chem., 2004, **43**, 1885.
[178] P.J. Chmielewski, Organic Lett., 2005, **7**, 1789.
[179] P.J. Chmielewski, Inorg. Chem., 2007, **46**, 1617.
[180] P.J. Chmielewski, Inorg. Chem., 2009, **48**, 432.
[181] P.J. Chmielewski, J. Maciołek, L. Szterenberg, Eur. J. Org. Chem., 2009, **23**, 3930.
[182] P.J. Chmielewski, M. Siczek, L. Szterenberg**,** Inorg. Chem., 2011, **50**, 6719.
[183] P.J. Chmielewski, L. Szterenberg, M. Siczek, Chem. Eur. J., 2011, **17**, 1009.
[184] P.J. Chmielewski, J. Maciołek, Chem. Commun., 2012, **48**, 428.
[185] P.J. Chmielewski, M. Siczek, M. Stępień, Chem. Eur. J., 2015, **21**, 2547.
[186] J. Wojaczyński, J. Maciołek, P.J. Chmielewski, Chem. Asian. J., 2017, **12**, 643.
[187] J. Skonieczny, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 2009, **48**, 7394.

[188] A. Młodzianowska, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, M. Stępień, Inorg. Chem., 2007, **46**, 6950.
[189] A. Młodzianowska, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 2008, **47**, 6364.
[190] N.A. Grzegorzek, M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, J. Org. Chem., 2009, **74**, 8547.
[191] N.A. Grzegorzek, E.S. Nojman, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2013, **52**, 2599.
[192] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, J. Org. Chem., 2002, **67**, 5644.
[193] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2003, **9**, 4650.
[194] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 2005, **44**, 9779.
[195] M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, J. Org. Chem., 2005, **70**, 9123
[196] M. Pawlicki, I. Kańska, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2007, **46**, 6575.
[197] M. Pawlicki, A. Kędzia, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Eur. J. Org. Chem., 2013, **14**, 2770.
[198] M. Pawlicki, A. Kędzia, D. Bykowski, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2014, **20**, 17500.
[199] K. Bartkowski, M. Dimitrova, P.J. Chmielewski, D. Sundholm, M. Pawlicki**,** Chem. Eur. J., 2019, **25**, 15477.
[200] K. Urbańska, M. Pawlicki, J. Org. Chem., 2020, **85**, 8196.
[201] M. Farinone, K. Urbańska, M. Pawlicki, Molecules, 2020, **25**, 4523.
[202] E. Pacholska, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Z. Ciunik, J. Org. Chem., 2000, **65**, 8188.
[203] E. Pacholska, L. Latos-Grażyński, Z. Ciunik, Chem. Eur. J., 2002, **8**, 5403-5406.
[204] E. Pacholska-Dudziak, J. Skonieczny, M. Pawlicki, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński**,** Inorg. Chem., 2005, **44**, 8794.
[205] E. Pacholska-Dudziak, Gaworek Aneta, L. Latos-Grażyński**,** Inorg. Chem., 2011, **50**, 10956.
[206] E. Pacholska-Dudziak, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2011, **17**, 3500.
[207] E. Pacholska-Dudziak, G. Vetter, A. Góratowska, A. Białońska, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2020, **26**, 16011.
[208] J. Skonieczny, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Org. Biomol. Chem., 2012, **10**, 3463.
[209] J. Skonieczny, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Chem. Eur. J., 2008, **14**, 4861.
[210] N. Sprutta, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2001, **7**, 5099.
[211] N. Sprutta, M. Siczek, L. Latos-Grażyński, M. Pawlicki, L. Szterenberg, T. Lis, J. Org. Chem., 2007, **72**, 9501.
[212] N. Sprutta, M. Wełnic, M.J. Białek, T. Lis, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2016, **22**, 6974.
[213] Y.M. Sung, N. Sprutta, J.O. Kim, Y.L. Koo, L. Latos-Grażyński, D. Kim, RSC Adv., 2017, **7**, 19502.
[214] M.J. Białek, L. Latos-Grażyński, Chem. Commun., 2014, **50**, 9270.
[215] M.J. Białek, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2016, **55**, 1758.
[216] M.J. Białek, N. Sprutta, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2016, **55**, 12061.
[217] M. Stępień, L. Latos-Grażyński**,** Chem. Eur. J., 2001, **7**, 5113.
[218] M. Stępień, B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, Org. Lett., 2009, **11**, 3930.
[219] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, T. D. Lash, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 2001, **40**, 6892.
[220] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2003, **42**, 6183.
[221] M. Stępień, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Inorg. Chem., 2004, **43**, 6654.
[222] B. Szyszko, N. Sprutta, P. Chwalisz, M. Stępień, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2014, **20**, 1985.
[223] B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, Organometallics, 2011, **30**, 4354.
[224] B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg**,** Chem. Commun., 2012, **48**, 5004.
[225] B. Szyszko, E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, J. Org. Chem., 2013, **78**, 5090.

[226] B. Szyszko, M. Małecki, A. Berlicka, M.J. Białek, A. Białońska, K. Kupietz, E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2016, **22**, 7602.
[227] B. Szyszko, M. Matviyishyn, S. Hirka, E. Pacholska-Dudziak, A. Białońska, L. Latos-Grażyński**,** Org. Lett., 2019, **21**, 7009.
[228] K. Kupietz, M.J. Białek, Białońska Agata, B. Szyszko, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2019, **58**, 1451.
[229] K. Kupietz, M.J. Białek, K. Hassa, A. Białońska, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2019, **58**, 12446.
[230] A. Idec, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński**,** Chem. Eur. J., 2015, **21**, 12481.
[231] A. Idec, M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2017, **56**, 10337.
[232] A. Berlicka, L. Latos-Grażyński, T. Lis, Inorg. Chem., 2005, **44**, 4522.
[233] A. Berlicka, N. Sprutta, L. Latos-Grażyński**,** Chem. Commun., 2006, 3346.
[234] A. Berlicka, L. Latos-Grażyński**,** Inorg. Chem., 2009, **48**, 7922.
[235] M. Stępień, I. Simkowa, L. Latos-Grażyński, Eur. J. Org. Chem., 2008, **15**, 2601.
[236] R. Myśliborski, L. Latos-Grażyński, Eur. J. Org. Chem., 2005, 5039.
[237] R. Myśliborski, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3064.
[238] R. Myśliborski, K. Rachlewicz, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chem., 2006, **45**, 7828.
[239] R. Myśliborski, K. Rachlewicz, L. Latos-Grażyński, J. Porphyrins Phthalocyanines, 2007, **11**, 172.
[240] K.S. Kim, J.M., Lim, R. Myśliborski, M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński, D. Kim, J. Phys. Chem. Lett., 2011, **2**, 477.
[241] J. Wojaczyński, L. Latos-Grażyński, Chem. Eur. J., 2010, **16**, 2679.
[242] J. Wojaczyński, M. Popiel,, L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, J. Org. Chem., 2011, **76**, 9956.
[243] J. Wojaczyński, M. Duszak, L. Latos-Grażyński, Tetrahedron, 2013, **69**, 10445.
[244] A. Berlicka, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, M. Pawlicki, Eur. J. Org. Chem., 2010, **29**, 5688.
[245] X. Li, P.J. Chmielewski, J. Xiang, J. Xu, Y. Li, H. Liu, D. Zhu, Org. Lett., 2006, **8**, 1137.
[246] X. Li, P.J. Chmielewski, J. Xiang, J. Xu, L. Jiang, Y. Li, H. Liu, D. Zhu, J. Org. Chem., 2006, **71**, 9739.
[247] X. Li, B. Liu, P. Yi, R. Yi, X. Yu, P.J. Chmielewski, J. Org. Chem., 2011, **76**, 2345.
[248] X. Li, B. Liu, X. Yu, P. Yi, R. Yi, P.J. Chmielewski, J. Org. Chem., 2012, **77**, 2431.
[249] X. Li, B. Liu, X. Xu, P.J. Chmielewski, J. Org. Chem., 2012, **77**, 8206.
[250] B. Liu, X. Li, J. Zhang, P.J. Chmielewski, Org. Biomol. Chem., 2013, **11**, 4831.
[251] B. Liu, X. Li, X. Xu, M. Stępień, P.J. Chmielewski, J. Org. Chem., 2013, **78**, 1354.
[252] B. Liu, X. Li, J. Maciołek, M. Stępień, P.J. Chmielewski, J. Org. Chem., 2014, **79**, 3129.
[253] B. Liu, X. Li, M. Stępień, P.J. Chmielewski, Chem. Eur. J., 2015, **21**, 7790.
[254] Z. Deng, X. Li, M. Stępień, P.J. Chmielewski, Chem. Eur. J., 2016, **22**, 4231.
[255] X. Fu, Y. Meng, X. Li, M. Stępień, P.J. Chmielewski**.** Chem. Commun., 2018, **54**, 2510.
[256] D. Ren, B. Liu, X. Li, S. Koniarz, M. Pawlicki, P.J. Chmielewski, Org. Chem. Front., 2019, **6**, 908.
[257] D. Ren, X. Fu, X. Li, S. Koniarz, P.J. Chmielewski, Org. Chem. Front., 2019, **6**, 2924.
[258] D. Ren, S. Koniarz, X. Li, P.J. Chmielewski, Chem. Commun., 2020, **56**, 4836.
[259] D. Ren, O. Smaga, X. Fu, X. Li, M. Pawlicki, S. Koniarz, P.J. Chmielewski**,** Org. Lett., 2021, **23**, 1032.
[260] K. Rachlewicz, L. Latos-Grażyński, E. Vogel, Inorg. Chem., 2000, **39**, 3247.
[261] K. Rachlewicz, L. Latos-Grażyński, E. Vogel, Z. Ciunik, L.B. Jerzykiewicz, Inorg. Chem., 2002, **41**, 1979.
[262] J.-E. Damke, L. Latos-Grażyński, F.-P. Montforts, Helv. Chim. Acta, 2008, **91**, 177.

[263] J.-E. Damke, T. König, G. Haake, L. Latos-Grażyński, F.-P. Montforts, Heterocycles, 2011, **82**, 1503.

[264] H. Wójtowicz, J. Wojaczyński, M. Olczak, J. Króliczewski, L. Latos-Grażyński, T. Olczak, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2009, **383**, 178.

[265] J. Wojaczyński, H. Wójtowicz, M. Bielecki, M. Olczak, J.W. Smalley, L. Latos-Grażyński, T. Olczak, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2011, **411**, 299.

[266] H. Wójtowicz, M. Bielecki, J. Wojaczyński, M. Olczak, J. W. Smalley, T. Olczak, Metallomics, 2013, **5**, 343.

[267] M. Klyta, P. Ostasiewicz, K. Jurczyszyn, K. Duś, L. Latos-Grażyński, E. Pacholska-Dudziak, P. Ziółkowski, Lasers Surg. Med., 2011, **43**, 607.

[268] K. Jurczyszyn, M. Woźniak, K. Symonowicz, N. Sprutta, L. Latos-Grażyński, P. Ziółkowski, Y. Ivonyak, P. Tuchowski, W. Trzeciakowski, Photodiagn. Photodyn. Ther., 2017, **18**, 179.

Praca wpłynęła do Redakcji 31 marca 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

POLSCY BADACZE CHEMII PORFIRYN I. PIONIERZY

POLISH PORPHYRIN CHEMISTS I. PIONEERS

Jacek Wojaczyński

Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie 14, 50 383 Wrocław
**e-mail: jacek.wojaczynski@chem.uni.wroc.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Pionierzy
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Jacek Wojaczyński pracuje na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn. Absolwent Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii UWr z 1993 roku, 5 lat później obronił pracę doktorską z chemii metaloporfiryn na Wydziale Chemii UWr, a w 2017 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego za cykl prac dotyczących degradacji makrocykli tetrapirolowych.

Dr. hab. Jacek Wojaczyński jest autorem lub współautorem ok. 40 prac naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz 2 rozdziałów w książkach, a także zbioru zadań. W ramach pracy dydaktycznej prowadzi zajęcia z podstaw chemii dla studentów I roku kierunków chemicznych, w tym wykład w języku angielskim dla kierunku Chemistry. Od kilku lat pracuje dodatkowo jako nauczyciel chemii na poziomie licealnym. Zajmuje się popularyzacją chemii, jest też członkiem Komitetu Okręgowego Olimpiady Chemicznej.

https://orcid.org/0000-0001-7036-2208

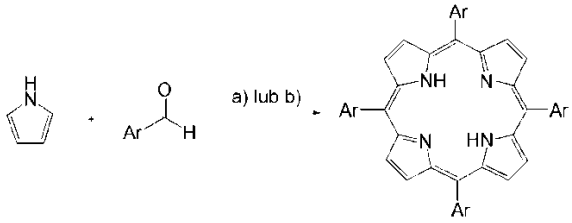
ABSTRACT

Polish chemists have been engaged in the development of chemistry of porphyrins and related macrocycles. In the first part of the historical review, short biographies and achievements of the pioneers in the field are presented. In particular, the importance of studies performed by Marceli Nencki, Leon Marchlewski, and their co-workers, in the discovery of structures of pigments of life – heme of chlorophyll – is underlined. The contributions of other Polish biochemists and forensic chemists are discussed as well.

Keywords: chlorophyll, heme, porphyrin
Słowa kluczowe: chlorofil, hem, porfiryna

WPROWADZENIE

Jubileusz 70-lecia profesora Lechosława Latos-Grażyńskiego skłania do szerszego spojrzenia na wkład polskich uczonych w rozwój chemii porfiryn i pokrewnych makrocykli tetrapirolowych. Już na etapie poznawania struktury tych związków występujących w układach naturalnych znaczącą rolę odegrali biochemicy wywodzący się z naszego kraju, choć pracujący za granicą: Marceli Nencki i Leon Marchlewski (ten drugi kontynuował badania w Krakowie). Ich pionierskie prace, wraz z badaniami prowadzonymi przez innych chemików, w tym laureatów Nagrody Nobla z chemii z roku 1930, Hansa Fischera (1881-1945), i roku 1915, Richarda Martina Willstättera (1872-1942), doprowadziły do ustalenia sposobu połączenia podjednostek pirolowych w makropierścieniu oraz jego podstawienia w poszczególnych naturalnych pochodnych. Niewiele później, dzięki pracom amerykańskiego uczonego Paula Rothemunda (1904-70), który zdobywał szlify w laboratorium H. Fischera, ich symetryczne, tetraarylopodstawione odpowiedniki stały się syntetycznie dostępne [1]. Zwłaszcza po modyfikacjach wprowadzonych przez grupy Adlera [2] i Lindseya [3] katalizowana kwasem kondensacja aldehydu i pirolu, po której następuje utlenienie powstałego niearomatycznego makrocyklu – porfirynogenu (Rys. 1), stała się stosunkowo prostą w wykonaniu metodą otrzymywania różnorodnych porfiryn (a także, w odpowiednio zmienionych warunkach, innych makrocykli). Ich następcze modyfikacje (do najważniejszych należą wprowadzenie do wnęki koordynacyjnej jonów metali, podstawienie makrocyklu i tworzenie oligomerów) pozwalają w sposób kontrolowany zmieniać właściwości fizykochemiczne, umożliwiając tym samym użycie otrzymanych układów na przykład jako katalizatorów czy fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej (ang. photodynamic therapy, PDT). W rozwijaniu metod syntezy cyklicznych tetrapiroli i badaniu ich możliwych zastosowań, ale także izolowaniu tych związków ze źródeł naturalnych i określaniu mechanizmów reakcji z ich udziałem uczestniczyli i nadal uczestniczą polscy naukowcy. Ich sylwetki zostaną przestawione w drugiej części artykułu. Skoncentrujemy się głównie na tych badaczach, dla których porfiryny i związki pokrewne stały się jednym z podstawowych obiektów badań, starając się zauważyć również tych, dla których praca z tymi połączeniami była mniej znaczącym etapem kariery naukowej. Na pewno wszystkich wymienić się nie udało, zwłaszcza dość licznych badaczy zajmujących się PDT. W tekście przy nazwiskach pominięte będą tytuły naukowe, które można będzie jednak wydedukować z opisu karier naukowych poszczególnych osób. Podane zostaną również reprezentatywne, wybrane artykuły naukowe, będące namacalnym efektem ich działalności.



Rysunek 1. Synteza tetraaryloporfiryn z pirolu i aldehydu aromatycznego. Pozostałe reagenty: a) kwas propionowy, powietrze (metoda Adlera [2]), b) 1. eterat BF_3, CH_2Cl_2 2. *p*-chloranil (tetrachloro-1,4-benzochinon) lub DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon) – metoda Lindseya [3]

Figure 1. Synthesis of tetraarylporphyrins from pyrrole and aromatic aldehyde. Remaining reagents: a) propionic acid, air (Adler's method [2]), b) 1. BF_3 etherate, CH_2Cl_2 2. *p*-chloranil (tetrachloro-1,4-benzoquinone) or DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) – Lindsey's method [3]

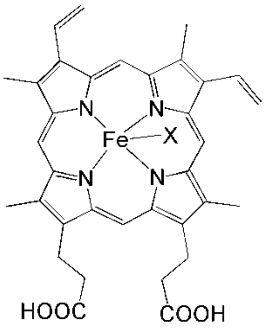
Podstawowym źródłem informacji o publikacjach z zakresu chemii porfiryn mogą być internetowe bazy danych, takie jak ISI Web of Knowledge. Łącząc odpowiednie słowo kluczowe i afiliację wśród ok. 2500 artykułów z tematyki porfirynowej opublikowanych przez polskich autorów w latach 1900-2020 znajdziemy blisko 140 prac związanych z nazwiskiem Latos-Grażyński (w różnych wersjach pisowni), co potwierdza dominującą pozycję laureata Nagrody Fundacji na rzecz Nauki Polskiej z 1998 roku na tym polu (co również istotne, mimo wspólnego makrocyklicznego mianownika publikacje te są różnorodne, a przy tym z reguły znajdują się w bardzo dobrych czasopismach). Zajmijmy się jednak pozostałymi autorami, zaczynając od tych, którzy ze względu na ograniczenia czasowe bazy Web of Knowledge nie zostali w niej ujęci. To pionierzy, których badania współtworzyły powstające wówczas nowe dziedziny: biochemię, a także kryminalistykę. O nich traktuje pierwsza część artykułu.

1. PIONIERZY

Zacząć należałoby od **Ludwika Karola Teichmanna** (1823-1895) (Fot. 1) [4-6]. W źródłach występuje także jako Teichmann-Stawiarski, jednak drugiego członu nazwiska, będącego formą tłumaczenia pierwszego (niem. Teich = staw), sam nie używał. Pojawiło się jednak w tej formie w *Słowniku lekarzów polskich* Stanisława Kośmińskiego wydanym w 1883 roku, a więc jeszcze za życia uczonego [7]. Teichmann znany jest przede wszystkim jako wybitny anatom i preparator, jednak w literaturze światowej uznanie zdobył już jako student pracami dotyczącymi otrzymywania krystalicznej formy heminy. Urodził się w Lublinie w rodzinie, z której wywodziło się wielu duchownych kalwińskich. On sam również planował zostać pastorem. W tym celu w roku 1847 rozpoczął studia teologiczne na Uniwersytecie w Derpt (Dorpacie, dzisiejsze Tartu). Wielu chcących zdobyć wyższe wykształcenie Polaków wybierało właśnie tę uczelnię,

cieszącą się znaczną niezależnością od władz carskich (językiem wykładowym był niemiecki). Teichmann musiał jednak przerwać studia w roku 1850 w dość dramatycznych okolicznościach: był sekundantem w pojedynku dwóch studentów – jeden z nich zginął, a konsekwencje prawne groziły wszystkim uczestnikom zdarzenia. Niedoszły pastor uciekł drogą morską do Niemiec, gdzie został przyjęty na Uniwersytet w Heidelbergu, tym razem jednak rozpoczął kształcenie w dziedzinie nauk przyrodniczych, co było zgodne z jego zainteresowaniami. W 1852 roku przeniósł się na Uniwersytet w Getyndze, który ukończył trzy lata później jako doktor medycyny. Wcześniej jednak, prowadząc badania podczas trzeciego roku studiów, opracował metodę analizy śladów krwi. Działając na nie chlorkiem sodu i kwasem octowym zaobserwował, że po odparowaniu rozpuszczalnika wydzielają się kryształy o charakterystycznym kształcie [8]. W ten sposób z hemoglobiny powstaje hemina – dziś wiemy, że jest to kompleks żelaza(III) z protoporfiryną IX zawierający dodatkowo ligand chlorkowy, a więc utleniona postać hemu (Rys. 2). Zaproponowana przez Teichmanna metoda stała się jednym z ważnych narzędzi ówczesnej kryminalistyki i była stosowana przez wiele lat (niekiedy również sięga się po nią współcześnie), a otrzymywane przy jej pomocy kryształy nazywane są „kryształami Teichmanna". Oczywiście badanie nie rozstrzyga, czy jest to krew ludzka, czy zwierzęca, ich rozróżnienie wymaga badania części białkowej hemoglobiny. Jednak ma przewagę na przykład nad stosowaną wcześniej próbą z wodą utlenioną (już odkrywca H_2O_2, Louis Jacques Thenard, zaobserwował w 1818 roku, że związek ten pieni się w zetknięciu z krwią), która dawała pozytywny wynik również w przypadku chociażby śladów rdzy. Metodę Teichmanna zmodyfikował w 1912 roku Masao Takayama (1871-1944). Do próbki dodaje się glukozy i pirydyny w obecności NaOH, co prowadzi do krystalicznego kompleksu żelaza(III) z protoporfiryną IX i dwoma aksjalnymi ligandami pirydynowymi [9].

Fotografia 1. Ludwik Teichmann (1823-1895)
Photo 1. Ludwik Teichmann (1823-1895)



Rysunek 2. Utlenione pochodne hemu: hemina (X = Cl) i hematyna (X = OH)
Figure 2. Oxidized heme derivatives: hemin (X = Cl), and hematin (X = OH)

Teichmann opisał swoje odkrycie w dwóch pracach, w drugiej z nich rozwijając metodę przez użycie innych kwasów i chlorków innych metali [8,10]. Później jednak poświęcił się całkowicie swojej głównej pasji – anatomii. Prowadził nowatorskie prace dotyczące naczyń limfatycznych i w 1859 roku uzyskał w Getyndze habilitację (*venia legendi*) z anatomii i fizjologii. W 1861 roku przyjął propozycję objęcia Katedry Anatomii Patologicznej na Uniwersytecie Jagiellońskim, z którym związał swoje dalsze losy: w latach 1868-1894 kierował Katedrą Anatomii Opisowej, był dziekanem Wydziału Lekarskiego, a w latach 1877-78 rektorem uczelni. Był inicjatorem wybudowania służącego po dziś dzień studentom *Theatrum Anatomicum* i pomysłodawcą szeregu rozwiązań konstrukcyjnych w budynku. Zmarł w Krakowie w rok po odejściu na emeryturę, w 1895 roku.

Z Teichmannem współpracował przez pewien czas (w 1894 roku) **Leon Wachholz** (1867-1942), ucząc się wydzielania heminy [4,11]. Ten wybitny uczony (Fot. 2), współtwórca polskiej medycyny sądowej, przez całą swoją karierę związany był z Uniwersytetem Jagiellońskim [5,12]. Urodził się w Krakowie, gdzie ukończył Gimnazjum św. Jacka, następnie studiował na Wydziale Lekarskim UJ; po jego ukończeniu w 1890 z tytułem doktora nauk lekarskich uzupełnił wykształcenie w Wiedniu. Habilitował się w 1894 roku i po krótkim okresie pracy na Wydziale Prawa Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie objął stanowisko w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego (od 1898 roku z tytułem profesora). Niezwykle wszechstronny, był autorem ponad 200 publikacji z zakresu toksykologii, psychopatologii, historii medycyny, a także cenionych, pionierskich podręczników medycyny sądowej. Interesował się sztuką, zwłaszcza literaturą, pisał wiersze i tłumaczył niemiecką poezję. Na emeryturę przeszedł w 1933 roku, ale wykłady prowadził jeszcze 6 lat. Aresztowany

6 listopada 1939 w ramach Sonderaktion Krakau, więziony w Sachsenhausen, nie odzyskał już pełni zdrowia i zmarł w 1942 roku.

L. Wachholz badał połączenia barwników krwi z dicyjanem i cyjankami [13], a także z tlenkiem węgla [14]. Wspólnie z **Włodzimierzem Sieradzkim** (1870-1941) opracował metodę oznaczania karboksyhemoglobiny (próba Wachholza-Sieradzkiego [15]) z użyciem roztworów $K_3[Fe(CN)_6]$, $(NH_4)_2S$ i taniny. W wyniku testu powstaje osad, który ma barwę jasnoczerwoną w przypadku obecności związanego tlenku węgla, zieloną – jeśli CO jest nieobecny (np. został usunięty w wyniku wytrząsania próbki w obecności powietrza).

Włodzimierz Sieradzki (Fot. 3) urodził się w Wieliczce [16]. W latach 1888-94 studiował na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego. Po uzyskaniu dyplomu doktorskiego odbył ośmiomiesięczne studia z zakresu medycyny sądowej w Paryżu, by w 1896 roku podjąć pracę biegłego sądowego na okręg krakowski. Dwa lata później rozpoczął organizację Zakładu Medycyny Sądowej na Uniwersytecie Jana Kazimierza we Lwowie, którym kierował ponad 40 lat. Kilkukrotnie był dziekanem Wydziału Lekarskiego UJK, a w latach 1924-25 był rektorem uczelni. Znalazł się w grupie profesorów lwowskich zamordowanych przez hitlerowców na Wzgórzach Wuleckich w 1941 roku.

Fotografia 2. Leon Wachholz (1867-1942)
Photo 2. Leon Wachholz (1867-1942)

Fotografia 3. Włodzimierz Sieradzki (1870-1941)
Photo 3. Włodzimierz Sieradzki (1870-1941)

Jednym z uczniów W. Sieradzkiego był **Bolesław Popielski** (1907-97), który rozprawę habilitacyjną poświęcił wykrywaniu śladów krwi, a w 1936 roku zorganizował we Lwowie pierwszą w Polsce stację krwiodawstwa i laboratorium serologiczne [17]. Po wojnie trafił do Wrocławia, współtworzył na Uniwersytecie, a potem Akademii Medycznej Katedrę i Zakład Medycyny Sądowej, których był wieloletnim kierownikiem.

Pozostawiając wątek sądowo-medyczny cofnijmy się jeszcze w czasie, do przełomu XIX i XX stulecia, kiedy dzięki kolejnym odkryciom stopniowo poznawano strukturę „pigmentów życia" – jak później nazwano barwne, kluczowe dla funkcjonowania organizmów roślinnych i zwierzęcych związki makrocykliczne. Wiele napisano już o roli, jaką odegrali w tym okresie Marceli Nencki i Leon Marchlewski. Również na łamach „Wiadomości Chemicznych" ukazało się na ten temat kilka artykułów [18-21], dlatego też w tym miejscu ograniczymy się jedynie do krótkiego przypomnienia biografii i osiągnięć tych uczonych.

Marceli Nencki (1847-1901, Fot. 4) urodził się w rodzinie ziemiańskiej w Boczkach koło Sieradza [18,19,21-24]. W latach 1856-63 uczył się w szkole w Piotrkowie Trybunalskim. Po wybuchu powstania styczniowego przystąpił do niego wraz ze starszym bratem Adamem; po rozwiązaniu oddziału, nie mogąc powrócić do domu z powodu zagrożenia represjami, przeszedł granicę zaborów i podjął studia na Wydziale Filozoficznym Uniwersytetu Jagiellońskiego. Już w 1864 roku został jednak zmuszony do opuszczenia Krakowa i udał się do Niemiec, gdzie początkowo kontynuował studia filozoficznie na Uniwersytecie w Jenie, a od 1865 roku – na Uniwersytecie Berlińskim. Po dwóch latach spędzonych na tej uczelni przeniósł się na Wydział Lekarski. Wkrótce rozpoczął też praktyki w laboratorium, pracując wspólnie z kolegami Ottonem Schultzenem i Bernhardem Naunynem nad przemianami substancji chemicznych w organizmach żywych. Pierwsza publikacja, dotycząca przekształceń mocznika, ukazała się w 1869 roku, a rok później Nencki uzyskał stopień doktora medycyny i chirurgii na podstawie pracy dotyczącej utleniania związków organicznych w organizmach zwierzęcych. Kolejne dwa lata spędził w berlińskiej Akademii Technicznej, w słynnej pracowni Adolfa von Baeyera, doskonaląc umiejętności syntezy i analizy związków organicznych. W 1872 roku przyjął propozycję asystentury w Instytucie Patologii Uniwersytetu w Bernie, gdzie wkrótce uzyskał stanowisko docenta, a w 1873 – tytuł profesora honorowego, w 1876 roku został profesorem nadzwyczajnym, a rok później – zwyczajnym, obejmując specjalnie utworzoną Katedrę Chemii Medycznej. Podczas dwudziestoletniego pobytu w Szwajcarii Nencki zajmował się różnorodnymi zagadnieniami szeroko rozumianej, rodzącej się wówczas biochemii, przede wszystkim procesami utleniania, przemianami związków azotowych, w tym białek, ale również chemii organicznej (np. syntezą

barwników). Wraz ze swoimi asystentami rozpoczął też badania nad barwnikami krwi. Ich kontynuacja miała miejsce już w Instytucie Medycyny Doświadczalnej w Petersburgu. Zaoferowano tam Nenckiemu bardzo dobre warunki pracy naukowej, co skłoniło go do przenosin w roku 1891. Oprócz badań eksperymentalnych zajmował się również pracą w terenie, związaną z walką z epidemiami (cholera, dyfteryt, dżuma bydlęca, księgosusz bydła) i organizacją studiów farmaceutycznych. Zmarł w 1901 roku w wieku 54 lat, pochowano go na cmentarzu ewangelicko-reformowanym w Warszawie.

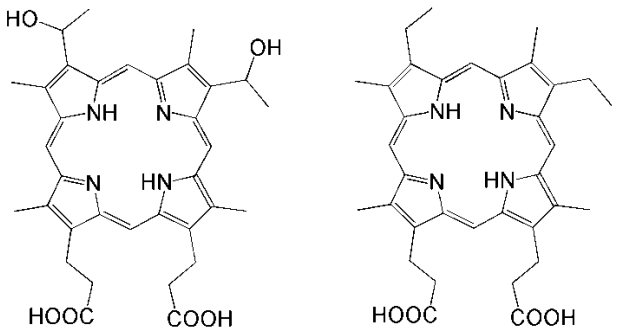
Fotografia 4. Marceli Nencki (1847-1901)
Photo 4. Marceli Nencki (1847-1901)

Z zawartego w 1873 roku w Berlinie małżeństwa z Marią Heleną Schultzen (1840-1909), wdową po baronie von Brockenburg, miał M. Nencki urodzonego w 1874 roku syna Leona (imię otrzymał najpewniej po młodszym bracie uczonego), który po studiach w Berlinie i Bernie został lekarzem, podobnie jak jego syn o tym samym imieniu. Starszy wnuk Marcelego, Martin, założył w 1947 roku działającą do dziś firmę Nencki Hydraulik- und Fahrzeugbau (od 1976 Nencki AG) z siedzibą w Lagenthal, zajmującą się produkcją maszyn i instalacji hydraulicznych, głównie dla kolejnictwa [25].

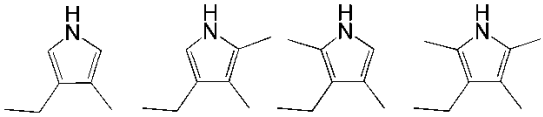
Wróćmy do zasług Marcelego Nenckiego dla poznania struktury hemu. Badania w tej dziedzinie rozpoczął w Bernie od opracowania wraz z Nadiną Sieber wydajnej metody pozyskiwania czystej heminy z erytrocytów (modyfikacja próby

Teichmanna) i udowodnienia, że jej przekształcenie w hematynę polega na wymianie atomu chloru na grupę hydroksylową (Rys. 2) [26,27]. Razem udoskonalili oni procedurę otrzymywania chemicznie czystej hematoporfiryny (pozbawionej metalu, dihydroksylowanej pochodnej protoporfiryny, Rys. 3) przez działanie na heminę mieszaniną kwasów bromowodorowego i octowego i zobojętnienie [28]. Udało im się również wykrystalizować oksyhemoglobinę [29].

Impulsem do dalszych prac, prowadzonych już w Petersburgu, było ukazanie się publikacji Leona Marchlewskiego i Edwarda Schuncka (zob. poniżej) dotyczących badań nad chlorofilem. Zasugerowane przez tych badaczy podobieństwo budowy chemicznej jednej z otrzymanych pochodnych – filoporfiryny – oraz hematoporfiryny, Nencki potraktował jako ważną sugestię nie tylko wskazującą na zbliżoną budowę barwników liści i krwi, ale wręcz na wspólne pochodzenie świata roślinnego i zwierzęcego [30,31]. Od 1896 roku rozpoczęła się współpraca na odległość polskich uczonych, którzy wymieniali korespondencję i przesyłali sobie nawzajem próbki. Niezależnie Nencki prowadził w Petersburgu badania z Janem Zaleskim, które wykazały obecność w cząsteczce heminy dwóch grup hydroksylowych [32]. Niezwykle ważne okazało się opracowanie metody redukcji heminy przy pomocy jodowodoru i trijodku fosforu w kwasie octowym, w wyniku czego polscy uczeni wydzielili powstającą w pierwszej kolejności mezoporfirynę (Rys. 3), a następnie mieszaninę alkilopiroli (pierwotnie nazwaną hemopirolem, później tę nazwę otrzymał jeden z powstających związków, Rys. 4) [33]. Ten sam produkt otrzymał Marchlewski w wyniku degradacji pochodnej chlorofilu, co potwierdziło hipotezę o zbliżonej budowie pigmentów roślinnych i zwierzęcych [34].



Rysunek 3. Hematoporfiryna (z lewej) i mezoporfiryna
Figure 3. Hematoporphyrin (left) and mesoporphyrin



Rysunek 4. Monopirolowe produkty redukcyjnej degradacji porfiryn (od lewej do prawej): opsopirol, hemopirol, kryptopirol, filopirol – ich mieszanina była początkowo nazywana hemopirolem

Figure 4. Monopyrrole products of reductive degradation of porphyrins (from left to right): opsopyrrole, hemopyrrole, kryptopyrrole, and phyllopyrrole – their mixture was initially named as hemopyrrole

Wspomniana Nadina Sieberowa (Nadieżda Sieber-Szumowa, 1856-1916) objęła po Nenckim kierowanie Zakładem Chemii w petersburskim instytucie. Urodzona w Rostowie, po ukończeniu gimnazjum w Petersburgu uczestniczyła w wyższych żeńskich kursach, ucząc się między innymi pod kierunkiem Aleksandra Butlerowa. Gdy wraz z poślubionym w 1874 roku mężem, ekonomistą Nikołajem Sieberem (1844-88), wyemigrowała do Szwajcarii, uzupełniała wykształcenie medyczne, a w 1880 roku uzyskała tytuł doktorski. Już wcześniej jednak, bo w 1877 roku, dołączyła do grupy Nenckiego, stając się jednym z jego najbliższych współpracowników. Uważa się, że wśród nielicznych wówczas kobiet-naukowców opublikowała najwięcej prac w XIX wieku [35]. Po śmierci Nenckiego wraz z Janem Zaleskim zebrała wszystkie prace mistrza, które ukazały się drukiem w 1904 roku [36,37]. N. Sieberowa była wśród inicjatorów utworzenia w Warszawie placówki naukowej prowadzącej badania w zakresie nauk przyrodniczych, noszącej imię Nenckiego i wsparła przyszły (powołany w 1918 roku) Instytut Biologii Doświadczalnej pokaźną kwotą.

Tematykę porfirynową kontynuował współpracownik Nenckiego **Jan Zaleski** (1869-1932; część źródeł podaje rok urodzenia 1868; Fot. 5) [23,38]. Urodzony w Kalwarii Augustowskiej, w 1888 roku ukończył IV Gimnazjum w Warszawie i podjął studia na Wydziale Fizyczno-Matematycznym Uniwersytetu Warszawskiego. Chemią zainteresował się pod koniec studiów, odbył wówczas praktyki w laboratorium przy Muzeum Przemysłu i Rolnictwa pod kierunkiem Józefa Boguskiego. Po ukończeniu studiów w 1894 roku, za radą swojego opiekuna rozpoczął asystenturę u Marcelego Nenckiego w Petersburgu, prowadząc głównie prace badawcze dotyczące barwników krwi. W latach 1904-07 wykładał w Akademii Rolniczej w Dublanach. Równolegle pracował pod kierunkiem Bronisława Radziszewskiego na Uniwersytecie Lwowskim, gdzie w 1907 roku uzyskał doktorat, a 10 lat później – habilitację. Od 1907 roku zatrudniony był w Instytucie Medycznym dla Kobiet w Petersburgu (od 1914 Piotrogród). Mimo oferowanego mu tam stanowiska profesorskiego, zdecydował się w 1918 roku na powrót do Warszawy, gdzie rozpoczął pracę w Katedrze Farmakologii Uniwersy-

tetu Warszawskiego. W czasie wojny polsko-radzieckiej był kierownikiem pracowni chemicznej przy Wojskowej Radzie Sanitarnej [39]. Po powrocie na Uniwersytet Warszawski pracował w Katedrze Chemii Farmaceutycznej i Toksykologicznej (od 1922 roku na stanowisku profesora, od 1926 roku kierownik katedry). Kierował też Katedrą Chemii Analitycznej (1928-32). W latach 1929-30 pełnił funkcję dziekana Wydziału Farmaceutycznego UW. Zajmował się szeroko pojmowaną chemią farmaceutyczną. Jego prace dotyczące porfiryn powstały głównie na początku XX wieku i dotyczyły metalacji mezoporfiryny (okazało się, że jej estryfikacja nie stanowi przeszkody we wprowadzeniu metalu) [40]: otrzymał mezoheminę [41], a także rozwiązał problem wprowadzenia magnezu, używając związków Grignarda [42]. W okresie pracy w Warszawie powrócił do metod wydzielania heminy, szczególnie w postaci estrów [43]. Jego bliskim współpracownikiem by wtedy **Kazimierz Lindenfeld** (1897-1941), absolwent Wydziału Filozoficznego Uniwersytetu Warszawskiego (jego praca doktorska z 1925 roku na temat estryfikacji heminy powstała pod kierunkiem Wiktora Lampego). K. Lindenfeld, później docent w Katedrze Chemii Farmaceutycznej, po śmierci Zaleskiego nadal zajmował się pochodnymi heminy [44]; zginął zamordowany przez Niemców we Lwowie w 1941 roku.

Fotografia 5. Jan Zaleski (1869-1932)
Photo 5. Jan Zaleski (1869-1932)

To kolejny z wymienionych w artykule uczonych, którego losy tragicznie zakończyła II wojna światowa. Natomiast **Leon Marchlewski** (1869-1946; Fot. 6) uniknął losu aresztowanych profesorów krakowskich uczelni (np. Leona Wachholza), jednak ciężkie wojenne warunki odbiły się niekorzystnie na jego zdrowiu: zmarł w styczniu 1946 roku. Uznawany za jednego z najwybitniejszych badaczy chlorofilu, urodził się 77 lat wcześniej we Włocławku, gdzie również

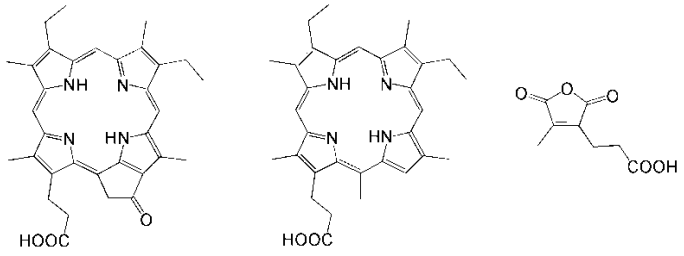
rozpoczął naukę szkolną, jednak szkołę realną ukończył już w Warszawie w 1888 roku [19-21,23,45]. Zainteresowania chemiczne rozwijał w pracowni Muzeum Przemysłu i Rolnictwa pod okiem Napoleona Milicera. Już drugi raz wspominamy to laboratorium (kształcił się w nim również Jan Zaleski) w zasłużonej dla polskiej nauki placówce, prowadzącej intensywną działalność edukacyjną. Warto przypomnieć, że to tu przed wyjazdem na studia do Paryża Maria Skłodowska poznawała podstawy pracy eksperymentalnej.

Marchlewski jako miejsce studiów obrał Zurych, na tamtejszej politechnice w 1890 roku uzyskał stopień chemika technicznego, a dwa lata później obronił pracę doktorską, wykonaną pod kierunkiem Georga Lungego (niemieckiego chemika urodzonego we Wrocławiu). Badania, jakie wówczas prowadził, dotyczyły analizy ilościowej, opracował cenione tabele gęstości roztworów HCl i H_2SO_4, a wspólnie z Lungem skonstruował aparat do pomiaru objętości gazów. Interesował się jednak żywo chemią organiczną i zdecydował się na pracę w miejscowości Kersal (w pobliżu Manchesteru) w prywatnym laboratorium angielskiego chemika Edwarda Schuncka (1820-1903). Ten uczeń Justusa Liebiga, znany specjalista w zakresie chemii barwników (m.in. otrzymał alizarynę z antrachinonu), od kilku lat zajmował się badaniem pochodnych chlorofilu. Włączył się w nie (obok pracy nad glikozydami) również Marchlewski i wspólnie otrzymali szereg związków w postaci krystalicznej, między innymi filoporfirynę, wykazującą podobieństwa spektralne do uzyskanej przez Nenckiego hematoporfiryny [46]. Inne obserwowane przekształcenia utwierdziły ich w przekonaniu o pokrewieństwie budowy barwników liści i krwi [47]. W tym czasie Marchlewski kierował także laboratorium fabryki „Claus and Ree" w Clayton i wykładał chemię organiczną w Instytucie Technologicznym w Manchesterze. Jak już wspomnieliśmy, nawiązał też współpracę korespondencyjną z Marcelim Nenckim.

Fotografia 6. Leon Marchlewski (1869-1946)
Photo 6. Leon Marchlewski (1869-1946)

W 1900 roku Leon Marchlewski otrzymał i przyjął propozycję pracy w kierowanym przez Odona Bujwida krakowskim Zakładzie Badań Środków Spożywczych. W tym samym roku uzyskał habilitację na Uniwersytecie Jagiellońskim, rok później został wykładowcą na Wydziale Lekarskim, w 1903 roku – profesorem nadzwyczajnym, w 1906 – profesorem zwyczajnym, a także kierownikiem Zakładu Chemii Lekarskiej na Wydziale Lekarskim UJ. Pełnił godności dziekana Wydziału Lekarskiego (1913-14, 1925-26) i rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego (1926-28). Wszechstronnie aktywny, współorganizował Państwowy Instytut Gospodarstwa Wiejskiego w Puławach (1917-19), był współzałożycielem i pierwszym prezesem Polskiego Towarzystwa Chemicznego (1919-21 i 1927), pierwszym prezesem YMCA w Polsce (1923-33). Zaangażował się też w politykę (choć może nie tak bardzo, jak jego starszy brat Julian): działał w Witosowskim PSL „Piast", był członkiem Rady Naczelnej tej partii (1927-31), a potem Stronnictwa Ludowego (1933-38), w latach 1930-35 był senatorem, po wojnie (przez kilkanaście dni) posłem do Krajowej Rady Narodowej.

W okresie krakowskim Leon Marchlewski nadal prowadził badania dotyczące przekształceń chlorofilu. Poza wspomnianą już redukcyjną degradacją jego pochodnych do mieszaniny monopiroli, dowodzącą pokrewieństwa pigmentów roślin i zwierząt [34], otrzymał podstawiony pirol – bezwodnik kwasu hematynowego – również jako produkt utleniania filoporfiryny (Rys. 5) [48]. Wprowadził również do niej jon żelaza [49,50]. Szereg prac poświęcił wydzielonemu z kału, a następnie żółci krów makrocyklowi – filoerytrynie (Rys. 5), wykazując przy tym, że do jego powstawania niezbędny jest pokarm roślinny [51]. Intensywne badania przerwał wybuch I wojny światowej; niewykluczone, że gdyby historia potoczyła się inaczej, zespół Marchlewskiego rozwiązałby zagadkę struktury chlorofilu. W latach późniejszych uczony skoncentrował się głównie na badaniach spektroskopowych, między innymi otrzymując widma UV zasad purynowych [52]. Ważnym aspektem jego działalności była też dydaktyka, napisał między innymi kilkukrotnie wznawiany podręcznik chemii organicznej.



Rysunek 5. Produkty przekształceń chlorofilu (od lewej do prawej): filoerytryna, filoporfiryna, bezwodnik kwasu hematynowego

Figure 5. Products of chlorophyll transformations (from left to right): phylloerythrin, phylloporphyrin, hematinic anhydride

Z pierwszego małżeństwa ze Szkotką Fanny Hargreaves (ok. 1875-1932) miał Leon Marchlewski trzech synów, Teodora (1899-1962), późniejszego biologa i genetyka, rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego w latach 1948-56, Marcelego (1905-88; można podejrzewać, po kim dostał imię), który został leśnikiem i kierował Tatrzańskim Parkiem Narodowym (1955-70) i Jana (1908-61), ornitologa. Drugie małżeństwo Leona Marchlewskiego z Ireną Rapaport było bezdzietne. Rodzinnym hobby był kynologia: hodowlę pointerów założoną przez seniora rodu przejął po wojnie syn Teodor.

W Związku Kynologicznym działał również **Jan Zygmunt Robel** (1886-1962; Fot. 7), krakowianin z urodzenia, absolwent studiów chemicznych na Wydziale Filozoficznym Uniwersytetu Jagiellońskiego (ukończył też osiem semestrów studiów medycznych) [53]. Jeszcze jako student rozpoczął pracę w Zakładzie Chemii Lekarskiej jako asystent L. Marchlewskiego, prowadząc badania nad produktami przekształceń chlorofilu, tematyka ta stała się przedmiotem jego (notabene, wyróżnionej) pracy doktorskiej (1912). J. Z. Robel był współautorem kilkunastu powstałych w tym okresie publikacji [50]. Po I wojnie światowej poświęcił się toksykologii, prowadził również wykłady z chemii dla studentów medycyny. Aresztowany w 1939 roku wraz z innymi wykładowcami uniwersyteckimi (podczas Sonderaktion Krakau) trafił do obozu w Sachsenhausen, po zwolnieniu w 1940 roku organizował tajne nauczanie, był oficerem Armii Krajowej. Uczestniczył w badaniach zbrodni katyńskiej, sporządzona przez niego kopia raportu (tzw. archiwum Robla) przetrwała wojnę (odkryto ją w 1991 roku), stanowiąc dowód udziału NKWD w zamordowaniu polskich oficerów. Kierował w tym czasie pracami Oddziału Chemicznego Instytutu Medycyny Sadowej i Kryminalistyki w Krakowie, który po wojnie przekształcił się w Instytut Ekspertyz Sądowych; Jan Robel szefował mu jeszcze przez 4 lata, a pracował w Instytucie do 1961 roku. Wcześniej, w 1949 roku zrezygnował z nauczania w Zakładzie Chemii Lekarskiej UJ, którym kierował bezpośrednio po wojnie. Był człowiekiem o wielu zainteresowaniach, współpracował z konserwatorami dzieł sztuki (m.in. przy odnowie ołtarza Wita Stwosza), działał w organizacjach ochrony przyrody, był bibliofilem. Od 1992 roku Instytut Ekspertyz Sądowych przyznaje noszącą jego imię nagrodę za najlepszą pracę dyplomową z zakresu nauk sądowych (potocznie nazywaną nagrodą Robla) [54].

W części badania L. Marchlewskiego (głównie z wykorzystaniem analizy widmowej) kontynuował jego uczeń **Bolesław Skarżyński** (1901-63; Fot. 8), krakowianin, absolwent studiów medycznych (1927) oraz chemicznych (1931) na Uniwersytecie Jagiellońskim [55]. Zatrudniony w Zakładzie Chemii Lekarskiej UJ, po habilitacji (1938) wyjechał na staż do Instytutu Biochemii na Uniwersytecie w Sztokholmie, gdzie pracował z Hansem von Euler-Chelpinem, laureatem

Nagrody Nobla z chemii z 1929 roku. Uzyskał tam docenturę (1943), jednak w 1944 roku rozpoczął pracę w Polskim Wydziale Lekarskim w Edynburgu, a w 1946 roku wrócił do Krakowa i objął po L. Marchlewskim kierowanie Zakładem Chemii Lekarskiej. W 1948 otrzymał tytuł profesora nadzwyczajnego, sześć lat później został profesorem zwyczajnym, był członkiem korespondentem (od 1952) i członkiem rzeczywistym (od 1961) Polskiej Akademii Nauk. Jego badania koncentrowały się na chemii witamin i ich połączeń z białkami, a także biochemii nowotworów. Jego zespół jako pierwszy wyizolował transkobalaminę – aktywną formę witaminy B_{12} połączoną z globuliną [56]. B. Skarżyński był również autorem szeregu prac popularnonaukowych oraz o charakterze historyczno-biograficznym, między innymi książki poświęconej Jędrzejowi Śniadeckiemu [57]. Współtworzył Towarzystwo Historii Medycyny.

Fotografia 7. Jan Zygmunt Robel (1886-1962)
Photo 7. Jan Zygmunt Robel (1886-1962)

Fotografia 8. Bolesław Skarżyński (1909-63; z lewej) z asystentami
Photo 8. Bolesław Skarżyński(1909-63; left) with his assistants

Wśród uczniów B. Skarżyńskiego byli **Włodzimierz Ostrowski** (1925-2019) i **Zdzisław Żak** (1930-2015) którzy również prowadzili badania kompleksów białkowych witamin z grupy B, oraz **Aleksander Koj** (1935-2016), przez trzy kadencje rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego, mąż Anny Marchlewskiej-Koj, profesor biologii, wnuczki Leona Marchlewskiego [58, 59].

UWAGI KOŃCOWE

Polscy uczeni przyczynili się w wydatnym stopniu do poznania struktury pigmentów życia oraz przemian, jakim one ulegają w warunkach fizjologicznych. W drugiej części artykułu przeniesiemy się do czasów nam bliższych i poznamy tych, którzy rozwijali (a niektórzy nadal to czynią) głównie chemię syntetycznych porfiryn i związków pokrewnych oraz koncentrowali się na ich możliwych zastosowaniach.

ŹRÓDŁA FOTOGRAFII

Fot. 1, 3, 4 - Wikipedia (otwarty dostęp).

Fot. 5, 6 – zbiory Narodowego Archiwum Cyfrowego.

Fot. 2, 7, 8 - strona internetowa Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, https://wl.cm.uj.edu.pl/wydzial/historia/

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] P. Rothemund, J. Am. Chem. Soc., 1935, **57**, 2010.
[2] A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, J. Org. Chem., 1967, **32**, 476.
[3] J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz, J. Org. Chem., 1987, **52**, 827.
[4] L. Wachholz Arch. Hist. Fil. Med., 1930, **10**, 34.
[5] J. Widacki, Stulecie krakowskich detektywów. Wydawnictwo Prawnicze, Warszawa 1987.
[6] A. Musiał, M. Zarzecki, R. Gryglewski, J. Urbaniak, T. Bereza, J. Walocha, Folia Med. Cracov., 2017, **57**, 41.
[7] S. Kośmiński, Słownik lekarzów polskich obejmujący oprócz krótkich życiorysów lekarzy polaków oraz cudzoziemców w Polsce osiadłych, dokładną bibliografią lekarską polską od czasów najdawniejszych aż do chwili obecnej. Warszawa, nakł. autora 1883.
[8] L. Teichmann, Z. Ration. Med., 1853, **3**, 375.
[9] M. Takayama, Kokka Igakkai Zasshi, 1912, **306**, 463.
[10] L. Teichmann, Z. Ration. Med., 1856, **8**, 141.
[11] L. Wachholz, Vierteljahreschr. Ger. Med., 1901, **21**, 226.
[12] K. Zamiara, Farm. Pol., 2010, **66**, 425.
[13] L. Wachholz, Przegl. Lek., 1894, **33**, 19.
[14] L. Wachholz, Vierteljahreschr. Ger. Med., 1914, **47**, 205.
[15] L. Wachholz, W. Sieradzki, Zeitschr. f. Medizin.-Beamte, 1897, 269.
[16] L. Kaletowa, Wroc. Stud. Wsch., 2017, **21**, 281.
[17] B. Świątek, Arch. Med. Sąd. Krym., 1997, **47**, 89.
[18] W. Lampe, Wiad. Chem., 1952, **6**, 141.
[19] J. Dąbrowski, Wiad. Chem., 1954, **8**, 193.
[20] I.Z. Siemion, Wiad. Chem., 2004, **57**, 671.
[21] R.W. Gryglewski, Wiad. Chem., 2015, **69**, 465.
[22] A. Szwejcerowa, Marceli Nencki. Wyd. 2. Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2018.
[23] W. Wawrzyczek, Twórcy chemii, Państwowe Wydawnictwa Techniczne, Warszawa 1959.
[24] L. Wojtczak, Kosmos, 2001, **50**, 179.
[25] http://www.nencki.ch/de-unternehmen-geschichte.html, dostęp 3.11.2020.
[26] M. Nencki, N. Sieber, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1884, **17**, 2267.
[27] M. Nencki, N. Sieber, Arch. f. exp. Path. Pharm., 1885, **20**, 325.
[28] M. Nencki, N. Sieber, Arch. f exp. Path. Pharm., 1888, **24**, 430.
[29] M. Nencki, N. Sieber, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1886, **19**, 410.

[30] M. Nencki, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1896, **29**, 2877.
[31] M. Nencki, Gaz. Lek., 1897, **32**, 608.
[32] M. Nencki, J. Zaleski, Z. Physiol. Chem., 1900, **30**, 384.
[33] M. Nencki, J. Zaleski, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1901, **34**, 997.
[34] M. Nencki, L. Marchlewski, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1901, **34**, 1687.
[35] M.S. Creese, Bull. Hist. Chem., 1998, **21**, 19.
[36] M. Nencki, Opera Omnia, cz. I 1869-1885, Friedrich Vieweg und Sohn, Braunschweig 1904.
[37] M. Nencki, Opera Omnia, cz. II 1886-1901, Friedrich Vieweg und Sohn, Braunschweig 1904.
[38] Portrety Uczonych. Profesorowie Uniwersytetu Warszawskiego 1915–1945 M–Ż, Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, 2016.
[39] K. Kabzińska, Kwart. Hist. Nauki Tech., 1991, **36**, 71.
[40] J. Zaleski, Z. Physiol. Chem., 1902, **37**, 54.
[41] J. Zaleski, Z. Physiol. Chem., 1904, **43**, 11.
[42] J. Zaleski, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1913, **46**, 1687.
[43] J. Zaleski, K. Lindenfeld, Roczn. Chem., 1924, **4**, 31.
[44] K. Lindenfeld, O postaciach krystalicznych estrów heminy i mezoheminy i estrów protoporfiryny, Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa, 1933.
[45] W.S. Ostrowski, Acta Physiol Pol., 1987, **38**, 109.
[46] E. Schunck, L. Marchlewski, Liebigs Ann., 1894, **284**, 81.
[47] E. Schunck, L. Marchlewski, Liebigs Ann., 1896, **290**, 306.
[48] L. Marchlewski, Rozpr. Wydz. Mat.-Przyr., 1902, **42A**, 4.
[49] L. Marchlewski, Biochem. Z., 1907, **3**, 320.
[50] L. Marchlewski, J. Robel, Biochem. Z., 1911, **34**, 275.
[51] L. Marchlewski, Z. Physiol. Chem., 1904, **41**, 33.
[52] L. Marchlewski, J. Wierzuchowska, Bull. Internat. Acad. Pol. Sci., Series A, 1929, 65.
[53] T. Dziedzic, Zesz. Nauk. Uniw. Jag. Prace Hist., 2012, **139**, 125.
[54] https://www.gov.pl/web/ies/nagroda-robla, dostęp 8.11.2020.
[55] M. Sarnecka-Keller, Kwart. Hist. Nauki Tech., 1963, **8**, 257.
[56] B. Skarżyński, W. Ostrowski, A. Niewiarowska, Z. Żak, Acta. Biochim. Polon., 1955, **2**, 115.
[57] B. Skarżyński, O Jędrzeju Śniadeckim, Wiedza Powszechna, Warszawa 1955.
[58] https://forumakademickie.pl/fa-archiwum/archiwum/98/9/artykuly/23-rody_uczone.htm, dostęp 8.11.2020.
[59] https://docplayer.pl/6895795-Smak-zycia-portret-z-przodkami-w-tle.html, dostęp 8.11.2020.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 stycznia 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

POLSCY BADACZE CHEMII PORFIRYN II. OD POŁOWY XX WIEKU DO CZASÓW WSPÓŁCZESNYCH

POLISH PORPHYRIN CHEMISTS II. FROM THE MID-TWENTIETH CENTURY TO MODERN TIMES

Jacek Wojaczyński

Zespół Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie 14, 50 383 Wrocław
**e-mail: jacek.wojaczynski@chem.uni.wroc.pl*

Abstract
1. Od połowy XX wieku do czasów współczesnych
   1.1. Kraków
   1.2. Katowice
   1.3. Wrocław i Opole
   1.4. Poznań
   1.5. Łódź
   1.6. Warszawa i Siedlce
   1.7. Lublin
   1.8. Białystok
   1.9. Gdańsk i Sopot
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Jacek Wojaczyński pracuje na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn. Absolwent Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii UWr z 1993 roku, 5 lat później obronił pracę doktorską z chemii metaloporfiryn na Wydziale Chemii UWr, a w 2017 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego za cykl prac dotyczących degradacji makrocykli tetrapirolowych.

Dr. hab. Jacek Wojaczyński jest autorem lub współautorem ok. 40 prac naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz 2 rozdziałów w książkach, a także zbioru zadań. W ramach pracy dydaktycznej prowadzi zajęcia z podstaw chemii dla studentów I roku kierunków chemicznych, w tym wykład w języku angielskim dla kierunku Chemistry. Od kilku lat pracuje dodatkowo jako nauczyciel chemii na poziomie licealnym. Zajmuje się popularyzacją chemii, jest też członkiem Komitetu Okręgowego Olimpiady Chemicznej.

https://orcid.org/0000-0001-7036-2208

ABSTRACT

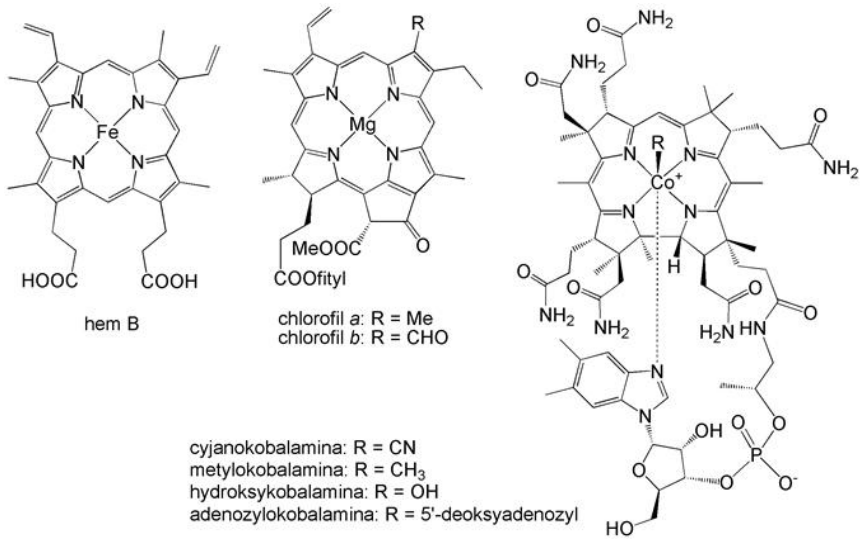
The introduction of practical methods of synthesis of porphyrins by Adler and Lindsey led to the development of applications of these compounds in various fields, including catalysis and photodynamic therapy (PDT). The second part of the presentation of Polish porphyrin chemists has a form of overview of scientific groups working in the universities and other academic institutions in the cities of Kraków, Katowice, Wrocław, Opole, Poznań, Łódź, Warszawa, Siedlce, Lublin, Białystok, Gdańsk and Sopot.

Keywords: chlorophyll, corrole, phthalocyanine, porphycene, porphyrin
Słowa kluczowe: chlorofil, ftalocyjanina, korol, porficen, porfiryna

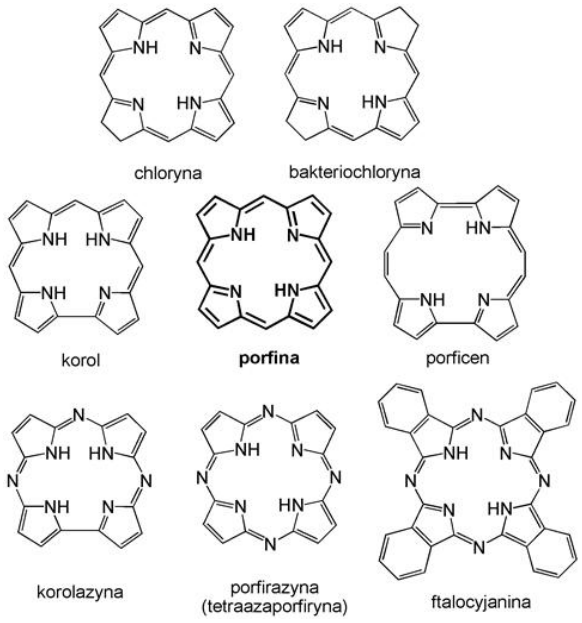
1. OD POŁOWY XX WIEKU DO CZASÓW WSPÓŁCZESNYCH

Właściwie jedynie w przypadku biochemików prowadzących badania na Uniwersytecie Jagiellońskim można mówić o pewnego rodzaju ciągłości tematyki i związkach z pionierami chemii porfiryn i pokrewnych makrocykli. W drugiej połowie XX wieku wzrastająca liczba publikacji dotycząca tych połączeń – ich syntezy, modyfikacji oraz możliwych zastosowań – sprawiła, że zainteresowały się nimi również polskie grupy badawcze. Druga część artykułu stanowić będzie przegląd tych zespołów i ich liderów w porządku geograficznym – poczynając od południa Polski. W odnośnikach znajdą się reprezentatywne publikacje poszczególnych osób, w tekście zaś, w miarę możliwości, wymienione będą nazwiska wypromowanych doktorów, których prace dotyczyły opisywanej dziedziny. Ważnym źródłem informacji w tej materii (choć niestety, nie zawsze są one kompletne) jest portal Nauka Polska (nauka.polska.pl).

Warto może na początku zebrać struktury „pigmentów życia" – hemu, chlorofilu, witaminy B_{12} (Rys. 1), które nierzadko stanowią przedmiot zainteresowania opisywanych grup lub punkt odniesienia dla badań modelowych, w których wykorzystywane są syntetyczne pochodne zawierające makrocykliczne szkielety przedstawione z kolei na rysunku 2.



Rysunek 1. Struktury hemu B, chlorofilu i witaminy B_{12}
Figure 1. Structures of heme B, chlorophyll, and vitamin B_{12}



Rysunek 2. Szkielety przykładowych makrocykli tetrapirolowych – w centrum porfina (niepodstawiona porfiryna), w górnym rzędzie wybrane formy zredukowane – chloryna i bakteriochloryna, z prawej porficen, jeden z izomerów, z lewej korol – przykład zmniejszonego makrocyklu, w dolnym rzędzie analogi korolu i porfiryny zawierające mostki –N= oraz ftalocyjanina

Figure 2. Skeletons of exemplary tetrapyrrolic macrocycles, with porphin (unsubstituted porphyrin) in the center; chosen reduced forms – chlorin and bacteriochlorin shown in the upper row; on the right, porphycene, one of isomers; on the left, corrole – an example of contracted macrocycle; analogs with –N= bridges and phthalocyanine in the lower row

1.1. KRAKÓW

Naszą wędrówkę po porfirynowych laboratoriach zaczniemy od Krakowa, w którym działał Leon Marchlewski (o jego spuściźnie już była mowa). Przed około 40 laty, gdy wiadomo było coraz więcej na temat uczestnictwa hemoprotein (takich jak cytochromy czy peroksydazy) w procesach utleniania-redukcji w organizmach żywych, pojawiły się pierwsze publikacje dotyczące wykorzystania metaloporfiryn jako katalizatorów w reakcji oksygenacji (transferu atomu tlenu) substratów organicznych [1]. Zainteresowali się tym zagadnieniem również polscy badacze, pracujący w Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk (IKiFP PAN): **Jerzy Haber** (1930-2010) oraz **Teresa Młodnicka** (1936-2004) wraz ze współpracownikami. Prowadzone przez nich badania dotyczyły głównie zastosowań katalitycznych (przede wszystkim w procesie utleniania olefin tlenem molekularnym) kompleksów żelaza, kobaltu i manganu z tetraaryloporfirynami, których struktura była modyfikowana w celu zapewnienia

odpowiedniej reaktywności i trwałości [2-11]. Było to tylko jedno z wielu zagadnień, którym zajmował się założyciel Instytutu, dziś noszącego jego imię [12-14]. Krakowianin z urodzenia, w 1951 roku ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Jagiellońskim. Podjął następnie pracę na Akademii Górniczo-Hutniczej w grupie Adama Bielańskiego i w 1956 roku obronił pracę doktorską dotyczącą aktywności katalitycznej tlenków metali. J. Haber habilitował się w 1959 roku, a po powrocie ze stażu na Uniwersytecie w Bristolu (1960-61) kierował Zakładem Fizykochemii Ciała Stałego na AGH (1962-68). W 1968 roku objął kierownictwo utworzonego Zakładu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk (od 1978 roku – Instytutu). W tym samym roku otrzymał tytuł profesora nadzwyczajnego, w 1971 roku – zwyczajnego. Był członkiem-korespondentem PAN (od 1973 roku) i członkiem rzeczywistym (od 1983). Pełnił szereg funkcji w organizacjach naukowych; był wielokrotnie nagradzany: uwagę zwracają honorowe doktoraty Uniwersytetu Piotra i Marii Curie w Paryżu oraz Uniwersytetu im. Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Wśród wielu zainteresowań naukowych J. Habera warto wymienić konserwację zabytków i dzieł sztuki, których był zresztą koneserem, a także melomanem i bibliofilem. Był współautorem ponad 500 publikacji, 6 książek, ponad 50 patentów, wypromował 30 doktorantów. Spośród nich **Katarzyna Pamin**, absolwentka Politechniki Krakowskiej (1988), która obroniła pracę doktorską w IKiFP PAN w 2001 roku, w Instytucie zajmuje się między innymi katalitycznymi procesami utleniania (w tym z udziałem metaloporfiryn) [10,11,15-17]. Tematyka ta była również przedmiotem jej habilitacji (2019).

Teresa Młodnicka również studiowała chemię na Uniwersytecie Jagiellońskim (dyplom w roku 1958) [18]. Pracując pod kierunkiem wybitnego fizykochemika Bogdana Kamieńskiego, obroniła doktorat na UJ w roku 1966. Była zatrudniona w Zakładzie Fizykochemii Zjawisk Powierzchniowych Polskiej Akademii Nauk, a następnie w Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk (po habilitacji, którą uzyskała w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w 1987 roku, na stanowisku docenta). Wypromowała dwóch doktorów – jeden z nich, **Jan Połtowicz** (absolwent UJ z 1974 roku, doktorat 1992), jest współautorem licznych publikacji dotyczących katalitycznych zastosowań metaloporfiryn [2,6,8-11,15-17].

Badania teoretyczne aktywności katalitycznej metaloporfiryn znajdziemy w dorobku kierującej obecnie pracami Instytutu (od 2002) **Małgorzaty Witko**, absolwentki studiów chemicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim z roku 1973 [19]. Od tego czasu jest związana z IKiFP PAN, doktorat (1978) uzyskała w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Warszawie, a habilitację w 1992 roku – na Uniwersytecie Jagiellońskim. W 1997 otrzymała tytuł profesorski, w 2007 roku

została członkiem korespondentem Polskiej Akademii Nauk, w 2020 roku – członkiem rzeczywistym, a w 2012 roku – członkiem Academia Europea. Jest doktorem honorowym Politechniki Rzeszowskiej (2016). Ogólna tematyka prowadzonych przez nią badań dotyczy modelowych studiów teoretycznych w zakresie katalizy [15,20-26]. Wśród wypromowanych przez Małgorzatę Witko doktorów jest **Dorota Rutkowska-Żbik**, która już pracę magisterską (2000, Wydział Chemii UJ) poświęciła obliczeniom kwantowo-mechanicznym oddziaływań hemu z małymi cząsteczkami [21,27]. Doktorat (2005) i habilitację (2015), również dotyczące badań teoretycznych reaktywności makrocykli tetrapirolowych, sfinalizowała w Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN [21-26,28,29]. D. Rutkowska-Żbik jest zatrudniona na stanowisku profesora IKiFP PAN, wypromowała 2 doktorów (spośród nich Agnieszka Drzewiecka-Matuszek w 2017 roku obroniła pracę dotyczącą kwantowo-chemicznych badań metaloporfiryn).

Metaloporfiryny to również jeden obiektów zainteresowania kilku grup badawczych na Uniwersytecie Jagiellońskim. Kierujący jedną z nich **Leonard Proniewicz** jest uznanym specjalistą w dziedzinie spektroskopii molekularnej, szczególnie ramanowskiej i rezonansu Ramana [30]. Część jego publikacji dotyczy badań reaktywnych form hemoprotein. L. Proniewicz jest absolwentem studiów chemicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim z roku 1976; w tym samym roku rozpoczął pracę na tej uczelni w Laboratorium Analiz Fizykochemicznych i Badań Strukturalnych. W 1983 roku obronił pracę doktorską wykonaną pod kierunkiem Edwarda Görlicha w Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie i wyjechał na staż do Stanów Zjedoczonych (1983-85); na Marquette University w Milwaukee przebywał jeszcze parokrotnie, a w 1988 roku również uzyskał tam doktorat. Promotorem był Kazuo Nakamoto, a praca dotyczyła rezonansu Ramana adduktów ditlenu do porfirynowych kompleksów kobaltu i żelaza. Podobna była tematyka habilitacji, ukończonej w 1993 roku; w 2002 roku L. Proniewicz otrzymał nominację profesorską. Na UJ kierował między innymi Zakładem Fizyki Chemicznej (1993-2008) i Zespołem Spektroskopii Oscylacyjnej. W kadencji 1999-2002 był Prodziekanem ds. Badań Naukowych, a w latach 2002-2008 – dziekanem Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jego pierwsze prace dotyczące metaloporfiryn pochodzą z lat 80. [31-33]. Łącznie opublikował ich blisko 40, część powstała we współpracy z K. Nakamoto oraz Jamesem Kincaidem z Marquette University [34-43].

Badania spektroskopowe porfiryn, ich kompleksów, a także hemoprotein stanowiły tematykę kilku spośród wypromowanych przez Leonarda Proniewicza doktoratów (Edyta Podstawka 2001, Piotr Mak 2004, Mateusz Fościak 2007). **Małgorzata Barańska** w ramach pracy doktorskiej zajmowała się pochodnymi

cymetydyny i famotydyny (obrona w 1999 roku) [44]. Jest absolwentką Uniwersytetu Jagiellońskiego (1992), tu też w 2007 roku uzyskała habilitację, a w 2013 roku – tytuł profesorski. Kieruje Pracownią Obrazowania Ramanowskiego UJ, a jej główny obszar badań to spektroskopowa analiza związków biologicznie czynnych, w tym naturalnych barwników i pigmentów [45-48]. W Pracowni Obrazowania zatrudniona jest również inna doktorantka L. Proniewicza (2010), **Katarzyna Marzec**, także absolwentka UJ (2006), której habilitacja (2019) koncentrowała się na badaniach spektroskopowych biomarkerów [45,46,48,49]. Obecnie, posługując się głównie techniką rozpraszania ramanowskiego, określa m.in. modyfikacje strukturalne hemoglobiny, które można wykorzystać w celach diagnostycznych. W 2019 odbyła się obrona pracy doktorskiej, której autorem był Jakub Dybaś, promotorem – M. Barańska, a promotorem pomocniczym – K. Marzec, poświęcona spektroskopii hemoprotein [48,49]. Można zatem uznać, że badania prowadzone przez Leonarda Proniewicza są kontynuowane przez jego następców.

Kilka grup badawczych pracujących na Uniwersytecie Jagiellońskim zajmowało się lub nadal zajmuje badaniami porfiryn, głównie w kontekście ich zastosowań w aktywacji małych cząsteczek, katalizie oraz terapii fotodynamicznej. Kierująca jednym z zespołów **Grażyna Stochel** ukończyła studia chemiczne na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w 1978 roku, a w 1983 roku obroniła pracę doktorską na Wydziale Chemii UJ (promotorem była Zofia Stasicka) [50,51]. Odbyła staże w kilku niemieckich uczelniach: Uniwersytecie we Frankfurcie nad Menem, Uniwersytecie Witten/Herdecke i Uniwersytecie w Erlangen i Norymberdze. W 1993 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego, a 8 lat później tytuł profesorski. Przez dwie kadencje pełniła funkcję dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego (2008-2016). Jest członkiem-korespondentem PAN (od 2016 roku), członkiem Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, a następnie Rady Doskonałości Naukowej. Na Uniwersytecie Jagiellońskim zainicjowała nowe kierunki studiów: *Chemia Biologiczna* (1993), *Zaawansowane Materiały i Nanotechnologia*, a także *Chemia Medyczna* (2015). Kieruje Pracownią Fotolizy Błyskowej oraz Zespołem Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej. Jego nazwa odzwierciedla główne zainteresowania naukowe Grażyny Stochel – prowadzi badania z pogranicza nauk chemicznych, biologicznych i medycznych, dotyczące fotochemii i fotolizy związków metali, fotokatalizy, kinetyki i mechanizmów reakcji, w tym aktywacji małych cząsteczek, nanochemii i zaawansowanych materiałów. Wśród publikacji dotyczących metaloporfiryn zwracają uwagę te będące efektem długoletniej współpracy z Rudim van Eldikiem z Uniwersytetu w Erlangen i Norymberdze, a poświęcone aktywacji tlenku azotu [52-55], biomimetycznych modeli aktywnych

form żelazoporfiryn [56-59], procesów metalacji i transmetalacji makrocykli [60-64]. Szereg prac dotyczy także fotokatalizy oraz terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem zmodyfikowanych pochodnych porfiryn [65-70].

Część spośród około 30 doktorów wypromowanych przez Grażynę Stochel kontynuuje pracę w Zespole Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej, już w charakterze samodzielnych pracowników nauki. **Janusz Dąbrowski** jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego (2005), na którym w 2009 roku obronił pracę doktorską na temat halogenowanych porfiryn, chloryn i bakteriochloryn (drugim promotorem była Krystyna Urbańska). Problematykę badawczą poszerzył, pracując na stanowisku asystenta, a potem adiunkta na Wydziale Chemii, w międzyczasie (2010-2011) odbył też staż na Uniwersytecie w Coimbrze (Portugalia), który zaowocował stałą współpracą z Luisem G. Arnautem i Mariette M. Pereirą [65,67-70]. Habilitował się w 2018 roku, obecnie pracuje na stanowisku profesora uczelni, zajmując się między innymi wykorzystaniem pochodnych porfiryn do fotoinaktywacji drobnoustrojów [71,72].

Łukasz Orzeł również ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Jagiellońskim. Jego praca doktorska, obroniona w 2006 roku, dotyczyła mechanizmów reakcji metalacji i transmetalacji pochodnych chlorofilu [61,61]. W roku 2020 ukończył habilitację, również na Wydziale Chemii UJ, a podstawą był cykl prac poświęconych również tworzeniu metaloporfirynoidów, ich reaktywności względem ligandów aksjalnych oraz aktywności w procesach utleniania-redukcji [28,29,54,55,62-64]. W jego naukowym dorobku można też znaleźć publikację opisującą porfirynowe glikodendrymery, której głównym autorem jest J. Fraser Stoddart [73].

Współautorem części wspomnianych prac dotyczących transmetalacji pochodnych chlorofilu jest **Leszek Fiedor** z Zakładu Fizjologii i Biochemii Roślin UJ [58,60-63]. Jest on absolwentem studiów chemicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim (1987), studia doktoranckie natomiast odbył w latach 1989-1994 w Instytucie Weizmanna w Rechowot (Izrael) [74]. Habilitację uzyskał w roku 2007 na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, a w 2014 roku otrzymał tytuł profesora nauk biologicznych. W Zakładzie Fizjologii i Biochemii Roślin przeszedł przez kolejne stanowiska, od asystenta (1987), starszego asystenta (1994), adiunkta (1998) do profesora (2008). Interesują go procesy konwersji energii świetlnej w chemiczną, a więc aparat fotosyntetyczny, zajmuje się między innym syntezą modyfikowanych chlorofili i bakteriochlorofili oraz procesami biodegradacji tych makrocykli [75-80].

Część prac Grażyny Stochel i jej współpracowników w zakresie zastosowań porfiryn i ich pochodnych w terapii fotodynamicznej powstała we współpracy z **Krystyną Urbańską** z Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii

Uniwersytetu Jagiellońskiego [66-70]. K. Urbańska pracę doktorską (1981, promotorem był Stanisław Łukiewicz) i habilitacyjną (2000; obie na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ) poświęciła upigmentowanym nowotworom, w 2010 roku otrzymała tytuł profesorski. Kieruje Zakładem Biofizyki. **Tadeusz Sarna**, który przed K. Urbańską kierował tym zakładem, również ma w swoim dorobku publikacje dotyczące zastosowania pochodnych porfiryn jako fotouczulaczy i ich oddziaływań z melaniną [81-86]. Tytuł profesorski uzyskał w roku 2010, wypromował kilkunastu doktorów.

Główne zainteresowania badawcze **Marii Nowakowskiej** z Zespołu Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów Wydziału Chemii UJ dotyczą funkcjonalnych materiałów polimerowych [87]. W jej dorobku znajdziemy szereg publikacji poświęconych otrzymywaniu i badaniu fotosensyblizatorów polimerowych (również zawierających chromofory porfirynowe) oraz oddziaływań porfiryn z ciekłymi membranami [88-96]. Jest absolwentką studiów chemicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim (1971 r.), a którym w 1977 roku uzyskała stopień doktora, w 1985 roku habilitację, a w 1992 roku tytuł profesorski. W latach 1987-90 odbyła staż na Uniwersytecie w Toronto (Kanada). Na Uniwersytecie Jagiellońskim pełniła funkcje prorektora ds. Badań i Współpracy Międzynarodowej (1999-2005), prodziekana oraz dziekana (1990-93) Wydziału Chemii, kierownika Zespołu Fotochemii i Spektroskopii, Zakładu Chemii Fizycznej i Elektrochemii oraz Zespołu Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów. Wśród jej wielu innych funkcji warto wymienić zasiadanie w Radzie Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Wypromowała ponad 30 doktorów, wśród nich **Anna Karewicz** zajmowała się polimerami na bazie porfiryn (obrona w 2002, habilitacja w 2018 roku) [89,90], natomiast **Mariusz Kępczyński** (doktorat 1999, habilitacja 2018) kontynuuje badania dotyczące takich układów [90-98].

Warto jeszcze odnotować prace dotyczące innego aromatycznego, czterooazotowego makrocyklu, dibenzotetraaza[14]annulenu, autorstwa **Julity Eilmes** z Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego [99-103].

1.2. KATOWICE

Barwną postacią w polskim środowisku badaczy porfiryn był Leszek Czuchajowski (1926-2016). Urodzony we Lwowie, od 1929 roku mieszkał w Krakowie, w czasie wojny działał w Szarych Szeregach i AK [104,105]. Studia chemiczne ukończył na Politechnice Śląskiej w Gliwicach (1951), następnie rozpoczął pracę asystenta na Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie, gdzie obronił doktorat (1957) i habilitował się (1961). W 1962 roku, po stażu na Uniwersytecie w Birmingham, jako docent objął Katedrę Chemii Ogólnej na Akademii Rolniczej w Krakowie, a w roku 1971 – Katedrę Chemii Organicznej na

Uniwersytecie Śląskim w Katowicach (od 1973 roku z tytułem profesora nadzwyczajnego, w latach 1975-80 prorektor uczelni). W 1981 roku wyjechał z rodziną do Stanów Zjednoczonych, gdzie pracował w Southern Illinois University w Carbondale (visiting profesor, 1981-82), w Kansas State University w Manhattan (assistant profesor, 1982-86), a od 1986 do przejścia na emeryturę na stanowisku profesora na University of Idaho w Moscow. Tam rozpoczęła się jego przygoda z porfirynami. Opublikował liczne prace dotyczące połączeń porfiryn z nukleotydami [106-108], a także z cyklofanami [109-114], co doprowadziło do konstrukcji polimerów przewodzących zawierających metaloporfiryny [115-118]. W 2005 roku został zagranicznym członkiem Polskiej Akademii Umiejętności. Ostatnie dwa lata życia spędził w Krakowie.

W czasie pobytu w USA Leszek Czuchajowski zaczął publikować wiersze w języku polskim i angielskim (debiutował w 1988 roku). Wydał ponad 30 tomów, wygrywał konkursy poetyckie, był członkiem International Society of Poets.

W grupie L. Czuchajowskiego w Moscow staże odbyli jego współpracownicy z Uniwersytetu Śląskiego, **Piotr Kuś** i **Jan Habdas**, a także **Józef Kaczor** z Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie [106-108,117]. Dwaj pierwsi kontynuowali tematykę porfirynową po powrocie do Polski. Zainteresowania naukowe J. Kaczora, absolwenta Wydziału Chemii UMCS (1971) i doktora UMCS (1983) ewoluowały w stronę mikrobiologii i medycyny naturalnej, zaangażował się też mocno w działalność związkową [119]. J. Habdas związany był z Uniwersytetem Śląskim, na którym ukończył studia (1969) i doktorat (1978), pracował w Instytucie Chemii i zajmował się syntezą modyfikowanych tetraarylporfiryn, współpracując m.in. z Bogdanem Boduszkiem z Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej [120,121], Aliną Dudkowiak z Politechniki Poznańskiej [122,123], Danutą Skrzypek z Instytutu Fizyki UŚ [123-125] i Andrzejem Plechem ze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [126,127]. Efektem były prace doktorskie: Iwony Madejskiej, dotycząca spektroskopii pochodnych porfiryn (2007, promotorem była D. Skrzypek) oraz Beaty Maksym, poświęcona aspektom biomedycznym (2008, pod opieką A. Plecha).

Piotr Kuś pracuje na stanowisku profesora uczelni w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego, w kadencjach 2005-2008 i 2008-2012 pełnił funkcje Prodziekana ds. Chemii na Wydziale Matematyki Fizyki i Chemii UŚ. Jego zainteresowania naukowe obejmują chemię modyfikowanych cyklofanów (stanowiącą temat pracy doktorskiej, obronionej pod kierunkiem Józefa Śliwioka w 1991 roku oraz habilitacyjnej z 2006 roku) oraz syntezą tetraaryloporfiryn funkcjonalizowanych w pozycjach *mezo* - układami hybrydowymi zawierającymi nukleotydy [106], pochodne glicerolowe [128,129] czy fenantren [130,131].

Otrzymywane związki były badane pod kątem wykorzystania w terapii fotodynamicznej nowotworów [132-137]. Właściwości fotofizyczne badała grupa kierowana przez Alicję Ratuszną w Instytucie Fizyki im. Augusta Chełkowskiego UŚ, a badania aktywności antyproliferacyjnej prowadzone były w Centrum Onkologii w Gliwicach (zespół Marii Wideł) oraz przez grupę Jacka Capały z National Cancer Institute w Stanach Zjednoczonych [138]. Współpraca zaowocowała doktoratami z chemii Marcina Rojkiewicza (2013, promotor: P. Kuś) i z fizyki (Agnieszka Szurko 2005, Gabriela Krämer-Marek 2006, Anna Pasewicz-Sokół 2010, promotorem była A. Ratuszna, w przypadku ostatniej z prac również P. Kuś). G. Krämer-Marek uzyskała habilitację w Instytucie Onkologii w 2013 roku i tytuł profesora w roku 2020, odbyła staże w National Cancer Institute (NCI) i National Institute of Health (NIH) w Stanach Zjednoczonych oraz Indiana University, a obecnie kieruje grupą w Institute of Cancer Reaserch w Londynie, specjalizując się w metodach obrazowania stosowanych w diagnostyce przedklinicznej [139].

Pod kierunkiem **Józefa Śliwioka**, dyrektora Instytytu Chemii UŚl w latach 1973-74 i 1987-2005, powstały jeszcze dwie prace doktorskie dotyczące rozdziału chromatograficznego porfiryn: Marzeny Podgórnej (2003) i Marty Stefaniak (2005).

1.3. WROCŁAW I OPOLE

Nadmiernym uproszczeniem byłoby sprowadzanie badań makrocykli teterapirolowych we Wrocławiu do działalności jednej grupy badawczej. Z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego kilka prac poświęconych głównie spektroskopii kompleksów lantanowców powstało w zespole kierowanym przez **Janinę Legendziewicz** [140-144]. Spośród uniwersyteckich biochemików, pracujących najpierw na Wydziale Nauk Przyrodniczych, a następnie wyodrębnionym z niego Wydziale Biotechnologii, uwagę zwraca nazwisko specjalisty w dziedzinie biofizyki, **Wacława Hendricha** (1925-2014). Urodził się w Poznaniu i w 1948 roku ukończył tam studia chemiczne (choć początkowo, w latach 1945-46, studiował na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie) [145]. Od 1946 roku rozpoczął już asystenturę na Uniwersytecie i Politechnice we Wrocławiu, a do roku 1960, kiedy obronił pracę doktorską wykonaną pod opieką Kazimierza Gumińskiego, był zatrudniony jako adiunkt w Katedrze Chemii Fizycznej Politechniki Wrocławskiej. W latach 1960-72 pracował w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu (w 1970 roku uzyskał habilitację), a następnie przeszedł na Uniwersytet Wrocławski, gdzie przez wiele lat (1973-95) kierował Zakładem Biofizyki w Instytucie Biochemii, był tez zastępcą dyrektora (1973-81) i dyrektorem Instytutu (1987-91), a także prodziekanem

Wydziału Nauk Przyrodniczych UWr (1981-87). Tytuł profesora nadzwyczajnego osiągnął w roku 1986, zwyczajnego – w 1993. Wśród tematyki badań prowadzonych przez Wacława Hendricha znalazła się między innymi fotoredukcja pochodnych chlorofilu [146-148]. Wypromował 7 doktorów.

Pracownią Biologii Medycznej na Wydziale Biotechnologii UWr kieruje **Teresa Olczak**, absolwentka analityki medycznej na Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (1991). Doktorat obroniła w roku 1999 w Instytucie Biochemii i Biologii Molekularnej na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Wrocławskiego (promotorem była Aleksandra Kubicz). Jej badania dotyczące mechanizmów i regulacji przyswajania żelaza i hemu przez periodontopatogeny (bakterie jamy ustnej przyczyniające się do powstawania paradontozy), głównie *Porphyromonas gingivalis*, były przedmiotem rozprawy habilitacyjnej (2007). W 2014 roku Teresa Olczak uzyskała tytuł profesorski. Tematyka jej publikacji (dwie również powstały we współpracy z grupą L. Latosa-Grażyńskiego) oraz wypromowanych prac doktorskich koncentruje się wokół białek o właściwościach hemoforowych [149-154].

Z uniwersytecką geologią związany był **Franciszek Czechowski**, absolwent Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej ze specjalnością technologia nafty i węgla (1972). W 1976 roku obronił pracę doktorską, wykonaną na tym samym wydziale. Był zatrudniony początkowo na Politechnice Wrocławskiej, w Instytucie Chemii i Technologii Nafty i Węgla, później pracował w Instytucie Nauk Geologicznych na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Wrocławskiego, gdzie kierował pracownią Biogeochemii Środowiska, oraz ponownie na Politechnice Wrocławskiej, na Wydziałach Chemicznym i Inżynierii Środowiska. W latach 80. odbył staż w Queen Mary College w Londynie, w grupie Raymonda Bonnetta. To tam powstały jego pierwsze prace dotyczące geoporfiryn, czyli makrocykli zawartych w materiale geologicznym (głównie węglu kopalnym) [155-158]. Po powrocie do Polski kontynuował współpracę z grupą londyńską, nawiązał też kontakt z zespołem L. Latosa-Grażyńskiego [159-162]. Dalszym efektem tej kooperacji były publikacje dotyczące identyfikacji metaloporfiryn zawartych w łupkach bitumicznych technikami NMR [163-165]. Tematyki porfirynowej dotyczyła jego rozprawa habilitacyjna (2002) na Wydziale Nauk Przyrodniczych UWr. Przebywał na stażach w School of Geology and Geophysics (Norman, Oklahoma, USA) oraz Jianghan Petroleum Institute (Jiangling, Chiny). W 2013 roku otrzymał tytuł profesorski. Wypromował 2 doktorów.

Na Politechnice Wrocławskiej pracuje specjalistka w dziedzinie krystalografii **Ilona Turowska-Tyrk**, absolwentka studiów chemicznych na Uniwersytecie Warszawskim, gdzie również na Wydziale Chemii w 1991 roku ukończyła doktorat (promotorem był Tadeusz Marek Krygowski). I. Turowska-Tyrk ma w swoim

dorobku publikacje z zakresu rentgenografii strukturalnej porfiryn, pochodzące z okresu stażu w grupie W. Roberta Scheidta w Uniwersytecie w Notre Dame (Indiana, USA) [166-168]. Po powrocie do Polski pracowała najpierw na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, a od 1997 roku jest zatrudniona na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, gdzie w 2004 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego, a w 2012 roku – tytuł profesorski. Głównym tematem jej badań są zmiany strukturalne w kryształach indukowane fotochemicznie lub reakcjami przebiegającymi pod wysokim ciśnieniem, aczkolwiek nadal współpracuje z W. R. Scheidtem [169-171] i innymi grupami porfirynowymi [172,173].

Pojedyncze prace z zakresu chemii porfiryn afiliowane na Politechnice Wrocławskiej znajdziemy na liście publikacji na przykład Kazimiery A. Wilk i Urszuli Bazylińskiej [174-176], Marka Samocia, Katarzyny Matczyszyn i Joanny Olesiak-Bańskiej [177,178], Bartłomieja Szyi [179], Borysa Szefczyka [180] czy Bogdana Boduszka [120,121] z Wydziału Chemicznego, a także Haliny Podbielskiej i Marty Kopaczyńskiej z Wydziału Podstawowych Problemów Techniki [181]. To na ogół efekt współpracy z innymi ośrodkami naukowymi. W tym miejscu warto wspomnieć jeszcze o wywodzącym się z wrocławskiego środowiska naukowego **Romanie Czernuszewiczu**, specjaliście w dziedzinie spektroskopii oscylacyjnej, zwłaszcza rezonansu Ramana metaloprotein oraz metaloporfiryn, w tym występujących np. w ropie naftowej i stanowiących tzw. biomarkery, pozwalające określić pochodzenie materiału [182-185]. R. Czernuszewicz ukończył w 1970 roku technikum chemiczne w Gorzowie Wielkopolskim, a w 1975 roku studia chemiczne na Politechnice Wrocławskiej [186]. Rozpoczął studia doktoranckie pod kierunkiem Bogusława Kędzi, jednak doktorat uzyskał już na Uniwersytecie Marquette w Milwaukee (USA) w grupie Kazuo Nakamoto (1981). Odbył staż w zespole Thomasa Spiro na Uniwersytecie Princeton (1981-84), gdzie następnie (1984-88) był zatrudniony, a od 1989 jest profesorem na Uniwersytecie w Houston (USA). Jest współautorem licznych publikacji dotyczących badań struktury i dynamiki metaloporfiryn [187-193], a także korolazyn – makrocykli tetrapirolowych zawierających trzy mostki –N= [194,195].

Wykorzystaniem porfiryn w terapii fotodynamicznej na wrocławskiej Akademii Medycznej, a następnie Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich, zajmowali się anatomopatolodzy. **Bożenna Zawirska** (1923-87) urodziła się w Zbarażu, edukację szkolną ukończyła we Lwowie, a w 1945 roku, po przybyciu do Wrocławia, rozpoczęła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu i Politechniki (Akademia Medyczna powstała w 1950 roku w wyniku podziału uczelni). Ukończyła je w 1951 roku, ale już od 1949 roku rozpoczęła pracę

w Zakładzie Anatomii Patologicznej na stanowisku asystenta, by po latach zostać następcą swojego nauczyciela, profesora Zygmunta Alberta, na stanowisku kierownika Zakładu. W międzyczasie osiągnęła stopnie doktora nauk medycznych (1956), doktora habilitowanego (1964) oraz tytuły profesora nadzwyczajnego (1977) i zwyczajnego (1987). Pełniła funkcję prodziekana Wydziału Lekarskiego AM. Wypromowała 11 doktorów. Praca naukowa Bożenny Zawirskiej dotyczyła między innymi metabolizmu porfiryn i jego zaburzeń, na przykład wywołanych karcinogennym działaniem związków ołowiu [196-199], a także zastosowań terapii fotodynamicznej [200,201]. W wolnych chwilach malowała akwarele, żywo interesowała się historią [202,203].

Badania B. Zawirskiej kontynuuje (oczywiście znacząco rozszerzając tematykę) jej doktorant, obecnie profesor nauk medycznych (tytuł uzyskał w 2006), kierownik Katedry Patomorfologii na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu **Piotr Ziółkowski**. Zarówna jego praca doktorska (obrona miała miejsce w roku 1990), jak i habilitacja (1999) poświęcone były zastosowaniu fotouczulaczy, między innymi porfiryn, w terapii fotodynamicznej (PDT) [200,201,204,205]. Część badań prowadzona była we współpracy z grupą L. Latosa-Grażyńskiego z Uniwersytetu Wrocławskiego, zaangażowanej w syntezę makrocykli o odpowiedniej charakterystyce spektroskopowej [206-208].

Warto wspomnieć jeszcze o wrocławskich krystalografach, pracujących w Instytucie Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego, zajmujących się między innymi pokrewnymi porfirynom ftalocyjaninami [209-217]. **Ryszard Kubiak**, członek Komitetu Krystalografii Wydziału III Polskiej Akademii Nauk, tytuł profesora uzyskał w 1998 roku. **Jan Janczak**, absolwent chemii na Uniwersytecie Wrocławskim (1986), doktorat obronił w 1992 roku w Instytucie Niskich Temperatur (promotorem był R. Kubiak), a jego praca habilitacyjna (2000) dotyczyła struktury i właściwości metaloftalocyjanin; profesorem został w 2011 roku, a obecnie kieruje Oddziałem Badań Strukturalnych INTiBS PAN.

Tematyką ftalocyjanin zajmował się też krystalograf **Krzysztof Ejsmont**, absolwent Wyższej Szkoły Pedagogicznych w Opolu (1992, magisterium pod opieką Witolda Wacławka), doktorant w Instytucie Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN (1999, promotorem był R. Kubiak) [210,218,219]. Habilitację uzyskał na Uniwersytecie Łódzkim w roku 2013, od tegoż roku kieruje Katedrą Krystalografii na Uniwersytecie Opolskim.

Na tej samej uczelni badania ftalocyjanin i ich kompleksów prowadził **Witold Wacławek** (1938-2020). Urodzony w Warszawie, studia chemiczne ukończył na tamtejszej Politechnice (1960), tamże obronił pracę doktorską, której promotorem był Józef Hurwic (1965), a także uzyskał habilitację (1973) [220,221]. Później

pracował w Wyższej Szkole Pedagogicznej w Częstochowie, a następnie w WSP w Opolu i utworzonym na bazie tej uczelni Uniwersytecie Opolskim. Pełnił w nich funkcje dziekana i prorektora do spraw nauki. W 1985 roku otrzymał tytuł profesora nadzwyczajnego, w 1991 – profesora zwyczajnego. Jego badania koncentrowały się na kompleksach molekularnych z wiązaniem wodorowym lub z przeniesieniem ładunku, a później również związków koordynacyjnych (w tym metaloftalocyjanin [222-225]). W latach 90. zainteresował się ochroną i monitoringiem środowiska, był współzałożycielem i wieloletnim prezesem Towarzystwa Chemii i Inżynierii Ekologicznej. Pasjonowała go też historia nauki [226].

W. Wacławek wypromował 14 doktorów, trzy spośród dysertacji dotyczyły chemii ftalocyjanin. Badania tych związków, ale także porfiryn, kontynuuje na Uniwersytecie Opolskim **Rudolf Słota**, absolwent Politechniki Wrocławskiej (1978), który pracę doktorską, poświęconą lantanowcowym kompleksom ftalocyjanin wykonaną pod kierunkiem W. Wacławka obronił w 1995 roku na Politechnice Warszawskiej, a habilitował się w roku 2012 na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej [227,228].

1.4. POZNAŃ

Dzięki Leszkowi Czuchajowskiemu porfirynami zainteresowali się również chemicy ze stolicy Wielkopolski. **Stefan Goszczyński** (1924-2009), który urodził się w Radomsku, a w czasie wojny uczestniczył w tajnym nauczaniu na Kielecczyźnie, studiował chemię w Krakowie i Gliwicach (1945-50), a już od 1947 roku pracował na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej [229,230]. Doktoryzował się w 1960 roku, habilitował – 4 lata później. W późniejszym okresie (1968-1992) pracował na Politechnice Poznańskiej, od 1973 roku na stanowisku profesora, w latach 1977-81 pełnił funkcję dziekana Wydziału Chemicznego. Specjalizował się w syntezie związków heterocyklicznych, a także hydrometalurgii. W czasie pobytu na University of Idaho w Moscow (1987-92) współpracował z L. Czuchajowskim w badaniach nad cyklofanoporfirynami i polimerami przewodzącymi zawierającymi porfiryny [110-113].

Wspólne publikacje z tego okresu z wymienionymi badaczami można odnaleźć w dorobku **Tadeusza Malińskiego**. Śremianin z urodzenia, ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (1969), po czym rozpoczął pracę na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej [231,232]. W 1975 roku obronił pracę doktorską dotyczącą pomiarów lepkości preparatów krwiozastępczych (promotorem był Zbigniew Zagórski). Od 1979 roku pracuje w Stanach Zjednoczonych, w latach 1979-81 na Uniwersytecie Michigan w Ann Arbor, następnie Uniwersytecie w Houston (assistant professor, 1981-83;

współpracował tam ze znanym specjalistą w zakresie elektrochemii metaloporfiryn, Karlem M. Kadishem [233-235]) i Uniwersytecie Oalkand w Rochester (stała profesura, 1983-2000). Jego osiągnięcia docenił Uniwersytet Ohio w Athens, proponując imienną katedrę; na tej uczelni kierował zespołem laboratoriów biomedycznych; przez kilka lat pełnił też funkcję dziekana Wydziału Chemii i Biochemii.

Tadeusz Maliński jest uznanym w świecie autorytetem w zakresie nanomedycyny. Głównym obiektem jego zainteresowań jest tlenek azotu – jego metabolizm i rola regulatorowa w układzie krwionośnym. Szereg prac T. Malińskiego powstałych w początkowym okresie pobytu w USA dotyczył polimerów przewodzących na bazie porfiryn [110,111,113-118]. Badania te doprowadziły do konstrukcji nanosensora (również wykorzystującego porfirynę), pozwalającego na pomiar stężenia NO w żywej komórce, co uważane jest za główne osiągnięcie naukowe uczonego [236-239]. Uważany jest za poważnego kandydata do nagrody Nobla; kilka uniwersytetów uhonorowało go honorową profesurą, jest doktorem honoris causa Akademii Medycznej w Gdańsku oraz poznańskich uczelni: Politechniki, Uniwersytetu i Uniwersytetu Medycznego. Tadeusz Maliński jest znawcą dzieł sztuki, w latach 70. wykładał na poznańskiej Akademii Sztuk Pięknych. Wprowadził nowe techniki badań autentyczności obrazów. Sam również maluje. Jest założycielem Muzeum Armii Krajowej w Orchard Lake (koło Detroit).

Z T. Malińskim, a także L. Czuchajowskim współpracował także **Eugeniusz Kubaszewski** z Politechniki Poznańskiej, specjalizujący się w chemii analitycznej [116-118]. Doktorat obronił w 1975 roku (promotorem był Zbigniew Kurzawa), a habilitował się w 1995 roku na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu z zakresu analizy śladowej. E. Kubaszewski jest współautorem jeszcze kilku publikacji z makrocykli powstałych na Politechnice Poznańskiej, w tym dotyczących przewodzących warstw porfirynowych [240-243]. Prace dotyczące zastosowania tak modyfikowanych elektrod prowadzili elektrochemicy z Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, **Aleksander Ciszewski** i jego doktorant, **Grzegorz Milczarek** [244-247]. A. Ciszewski jest absolwentem Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, na którym również uzyskał doktorat (1977) i habilitację (1993), a w 2004 roku – tytuł profesorski. Na Politechnice Poznańskiej pełnił funkcje Prodziekana ds. Studenckich Wydziału Technologii Chemicznej oraz Dyrektora Instytutu Chemii i Elektrochemii Technicznej. W późniejszych latach te same funkcje sprawował G. Milczarek, który kolejne stopnie awansu naukowego osiągał na Wydziale Technologii Chemicznej PP: ukończone studia (1994), doktorat (1999), habilitacja (2010) i stanowisko profesora (2012).

Szereg prac dotyczących porfiryn znajdziemy w dorobku pracujących na Wydziale Fizyki Technicznej (obecnie Wydział Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej) Politechniki Poznańskiej **Danuty Wróbel** oraz **Aliny Dudkowiak**, powstałych niejednokrotnie we współpracy z chemikami z różnych ośrodków, a dotyczących aspektów spektroskopowych [82,122,123,248-253]. Układy zawierające porfiryny badane były między innymi pod kątem zastosowań w barwnikowych ogniwach fotowoltaicznych [254,255]. Spektroskopią układów zawierających fuleren (a ostatnio również tlenek grafenu) i różne chromofory, w tym makrocyle tetrapirolowe, zajmuje się **Kornelia Lewandowska** (doktorat 2009 pod opieką Danuty Wróbel, habilitacja 2019), od 2010 roku pracująca w Instytucie Fizyki Molekularnej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu [256-261].

W ostatnich latach ukazało się również kilka publikacji na temat nanohybryd zawierających metaloporfiryny i tlenek grafenu, powstałych w Zakładzie Fizyki Chemicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu [262-264]. Ich autorem korespondencyjnym jest **Anna Lewandowska-Andrałojć**, absolwentka studiów chemicznych na UAM z roku 2007, która ukończyła doktorat w 2011 roku (promotorem był Bronisław Marciniak, współautor rzeczonych prac). Jej zainteresowania naukowe koncentrują się głównie wokół procesu fotokatalitycznego rozkładu wody.

Porfirazyny (tetraazaporfiryny) to makrocykle łączące w sobie cechy charakterystyczne dla porfiryn i ftalocyjanin. Właśnie te związki (synteza, modyfikacje i ich potencjał biomedyczny) stanowią obiekt zainteresowania **Tomasza Goślińskiego** z Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu [265]. Absolwent farmacji na tejże uczelni (wtedy jeszcze Akademii Medycznej), pracę doktorską wykonywał w Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu pod kierunkiem Bożenny Golankiewicz (obrona odbyła się w 2003 roku). Po powrocie ze stażu w Imperial College w Londynie w grupie Anthony'ego Barretta (współautora pionierskich prac dotyczących syntezy modyfikowanych porfirazyn), od 2006 roku pracuje na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Habilitował się z syntezy i charakterystyki nowych porfirazyn w roku 2012, kiedy objął kierownictwo Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, od 2018 roku z tytułem naukowym profesora nauk farmaceutycznych. W kierowanej przez niego grupie prowadzone są modyfikacje porfirynoidów, przede wszystkim porfirazyn (ale także ftalocyjanin), między innymi pod kątem zastosowań w terapii fotodynamicznej [266-276]. W Katedrze prace doktorskie wykonywali Marcin Wierzchowski (2007) i Wojciech Szczołko (2013) – ich promotorem był kierujący poprzednio (1999-2012) pracami tej jednostki **Stanisław Sobiak**, obecnie profesor na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Następnie, już pod kierunkiem T. Goślińskiego, doktory-

zowali się Jarosław Piskorz (2014, drugim promotorem była Jadwiga Mielcarek), Tomasz Koczorowski (2016), Sebastian Lijewski (2016), Dariusz Młynarczyk (2019), Michał Falkowski (2019) i Ewelina Wieczorek (2019); w 2019 roku w Katedrze miała miejsce jeszcze jedna obrona (Adam Tillo, promotorem była Ewa Tykarska). Zbliżoną tematykę miały rozprawy, których autorami byli wypromowani przez **Jadwigę Mielcarek** w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego Tomasz Osmałek (2010), Michał Kryjewski (2014) i **Łukasz Sobotta** (2015), który w 2019 roku uzyskał habilitację za cykl prac dotyczących inaktywacji fotodynamicznej paciorkowców z użyciem porfirynoidów w roli fotouczulaczy.

1.5. ŁÓDŹ

Związki heteroaromatyczne stanowią od wielu lat obiekt zainteresowań chemików pracujących w łódzkim Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk. Nic zatem dziwnego, że zainteresowały ich również makrocykle tetrapirolowe – porfiryny i korole. **Marek Potrzebowski**, pełniący od 2015 roku funkcję dyrektora Instytutu, jest współautorem kilku publikacji dotyczących syntezy i charakterystyki chloryn (zredukowanych pochodnych porfiryn [277-279]), a także koroli (głównie badania tautomerii technikami NMR [280-284]). M. Potrzebowski jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej, pracę doktorską wykonał pod opieką Jana Michalskiego w CBMiM PAN (1986), gdzie również się habilitował (1996), a w 2004 roku uzyskał tytuł profesorski. Od 2019 roku jest członkiem korespondentem PAN. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się głównie wokół badań struktury, dynamiki molekularnej, przede wszystkim z użyciem metod spektroskopowych. Wypromował 6 doktorantów, a jedna z dysertacji dotyczyła modyfikacji porfirynoidów: Justyna Śniechowska, której obrona miała miejsce w 2019, jest też współautorką wymienionych publikacji [277-284].

Część współczesnych polskich badaczy chemii porfiryn rozpoczęła swoją przygodę z tymi makrocyklami podczas zagranicznych staży naukowych. Tak było na przykład w przypadku **Tadeusza Bartczaka**, krystalografa, którego ścieżka zawodowa związana była z Wydziałem Chemicznym Politechniki Łódzkiej. Studia ukończył tam w roku 1957, pracę doktorską wykonał pod kierunkiem Zdzisława Gałdeckiego i Edwarda Józefowicza, habilitował się w roku 1986, a tytuł profesorski otrzymał jedenaście lat później [285]. W latach 1969-70 przebywał w laboratorium Dorothy Crowfoot Hodgkin na Uniwersytecie Oksfordzkim, gdzie zetknął się z problematyką krystalografii kompleksów makrocyklicznych (wprawdzie pracowano tam wówczas przede wszystkim nad strukturą insuliny, a nie witaminy B_{12}, która przyczyniła się do przyznania brytyjskiej uczonej

Nagrody Nobla z chemii w roku 1964) [286]. T. Bartczak odbył też dwa staże w uczelniach amerykańskich, University of Notre Dame (1982-83, W. Robert Scheidt) i Northwestern University (1983-84, James A. Ibers) [287-289]. W. R. Scheidt to jeden z najwybitniejszych specjalistów w zakresie rentgenografii porfiryn i metaloporfiryn, również J. A. Ibers ma w swoim dorobku prace krystalograficzne dotyczące hemoprotein. Oprócz badań rentgenograficznych związków koordynacyjnych, metaloorganicznych i supramolekularnych T. Bartczak zajmował się też strukturą połączeń fosforoorganicznych i potencjalnych leków. W kraju współpracował m. in. z grupą L. Latosa-Grażyńskiego [290-292]. Wypromował 4 doktorów, pełnił funkcje prodziekana Wydziału Chemicznego PŁ (1990-93) i kierownika Studium Doktoranckiego (1993-2000).

Również **Janusz Zakrzewski** z Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, na którym w latach 1997-2014 kierował Katedrą Chemii Organicznej, ma w swoim dorobku prace z chemii porfiryn, powstałe we współpracy z Charlesem Giannottim z Institut de Chimie des Substances Naturelles w Gif-sur-Yvette (Francja). Dotyczyły one oddziaływania azaferrocenu z metaloporfirynami i metaloftalocyjaninami [293-300]. J. Zakrzewski ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Łódzkim (1972), tamże wykonał pracę doktorską pod kierunkiem Zofii Kotkowskiej-Machnik (1979) [301]. W 1990 roku uzyskał habilitację, a w 1999 tytuł profesorski. Odbył szereg staży na uczelniach francuskich, które zaowocowały wieloletnią współpracą z ośrodkami w Gif-sur-Yvette, Paryżu i Cachan. Badania J. Zakrzewskiego dotyczą między innymi pochodnych ferrocenu, azaferrocenu i fosfaferrocenu, zastosowań katalitycznych kompleksów metali przejściowych i syntezy nowych fluoroforów. Pod jego kierunkiem powstało 12 prac doktorskich. W 2019 roku został uhonorowany Medalem im. Stanisława Kostaneckiego przyznawanego przez Polskie Towarzystwo Chemiczne.

1.6. WARSZAWA, SIEDLCE

Porfirynami i ich kompleksami, a także pokrewnymi makrocyklami zajmują się warszawscy chemicy i biochemicy, pracujący na kilku uczelniach i w instytutach Polskiej Akademii Nauk.

Alfreda Padzik-Graczyk to jedna z pionierek zastosowań terapii fotodynamicznej w Polsce. Jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, dyplom wykonała w Katedrze Chemii Fizycznej kierowanej przez Wojciecha Świętosławskiego [302]. Praktycznie cała jej kariera naukowa związana była z Wojskową Akademią Techniczną, gdzie w 1959 roku rozpoczęła pracę w Katedrze Chemii, by odejść na emeryturę w roku 2018. W 1967 roku obroniła doktorat w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk (promotorem była Karolina Leibler), a w 1979 roku zdała kolokwium habilitacyjne. Od 1981 roku była

zatrudniona w Instytucie Optoelektroniki WAT (od 1983 roku na stanowisku profesora nadzwyczajnego), gdzie kierowała Pracownią i Zespołem Biochemii. Była specjalistką w dziedzinie fizykochemii związków kompleksowych oraz zastosowań laserów w medycynie. Kojarzona jest głównie z pracami nad wykorzystaniem w terapii fotodynamicznej fotouczulaczy porfirynowych, głównie hematoporfiryny oraz diaminokwasowych pochodnych protoporfiryny (technologia ich otrzymywania i oczyszczania została opatentowana w 25 krajach) [303-308]. Zajmowała się także określaniem poziomu mikroelementów w ludzkim organizmie, współpracując z Julianem Aleksandrowiczem, opracowała technologie otrzymywania szeregu suplementów. Była też znaną popularyzatorką nauki. Wypromowała ośmiu doktorów, z których większość (Stanisław Popiel – obrona w roku 1988, Ye Shu - 2002, Aneta Bombalska - 2008, Anna Romiszewska - 2009, Agata Nowak-Stępniowska - 2012) zajmowała się zastosowaniem porfiryn w PDT.

Pracująca na Politechnice Warszawskiej **Elżbieta Malinowska** specjalizuje się w chemii analitycznej i elektrochemii, a interesuje ją przede wszystkim projektowanie i otrzymywanie elektrochemicznych sensorów i biosensorów [309]. Studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej ukończyła w roku 1976. Podjęła wówczas pracę w Zakładzie Chemii Analitycznej, kolejno na stanowisku asystenta stażysty (1976-77), asystenta (1978-80), starszego asystenta (1980-84) i adiunkta (1984-2008). Od 2008 roku profesor w Katedrze Chemii Analitycznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Pracę doktorską wykonaną pod opieką Kazimierza Kasiury obroniła w 1984 roku, habilitowała się w 2002 roku, a pięć lat później odebrała nominację profesorską. Odbyła staże w ETH w Zurychu (1985-86) oraz Uniwersytecie Michigan (Ann Arbor, 1993-95). Pełniła szereg funkcji, m. in. dyrektora Instytutu Biotechnologii (2008-2012), prodziekana ds. studiów na Wydziale Chemicznym PW (2012-16), obecnie kieruje Zespołem Nanomateriałów, Biosensorów i Diagnostyki Medycznej. E. Malinowska zajmowała się projektowaniem polimerowych membran jonoselektywnych do zastosowania w miniaturowych sensorach potencjometrycznych. Rolę jonoforów pełniły w nich metaloporfiryny [310-319].

Wśród wychowanków Elżbiety Malinowskiej, których prace doktorskie poświęcone były tej tematyce, byli **Łukasz Górski**, **Mariusz Pietrzak** i **Kamila Konopińska**. Ł. Górski ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemicznym PW w 2001 roku, gdzie również obronił pracę doktorską w roku 2006. Zajmował się w tym okresie sensorami opartymi na kompleksach metali (m.in. porfirynowych kompleksach cyrkonu) [312-314]. Habilitację uzyskał w 2016 roku na podstawie cyklu prac, których motywem przewodnim były biosensory zawierające DNA [315,316]. M. Pietrzak pracę magisterską, ukończoną w 2003 roku na Wydziale Chemicznym PW, poświęcił metaloorganicznym katalizatorom polimeryzacji,

natomiast jego doktorat dotyczył zastosowania metaloporfiryn jako jonoforów membran stosowanych do detekcji jonów (obrona w 2008 roku). W latach 2008-2009 odbył staż na Uniwersytecie Michigan. Tematem habilitacji, ukończonej w 2018 roku, były nowe analityczne zastosowania kompleksów porfiryn i pokrewnych makrocykli – porfirazyn (tetraazaporfiryn) [315-320]. Łukasz Górski i Mariusz Pietrzak pracują obecnie na stanowisku profesora uczelni w Katedrze Biotechnologii Medycznej. Współautorką szeregu prac Elżbiety Malinowskiej dotyczących zastosowań porfiryn jako znaczników białek jest **Kamila Konopińska**, która w 2016 roku obroniła pracę doktorską poświęconą tej tematyce [317,318].

Kilka publikacji dotyczących sensorów opartych na metaloporfirynach znajdziemy także w dorobku **Zbigniewa Brzózki**, kierującego katedrą Biotechnologii Medycznej na Politechnice Warszawskiej, w latach 2008-2016 dziekana Wydziału Chemicznego [174-176]. Absolwent technologii chemicznej na tymże wydziale (1977), gdzie również uzyskał tytuł doktora (1982), habilitację (1991) i tytuł profesora nauk chemicznych (1998), jest specjalistą w dziedzinie czujników chemicznych i bioczujników oraz ich miniaturyzacji. Wśród otrzymanych przez niego wyróżnień znajduje się m.in. subsydium profesorskie „Mistrz" Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2003) oraz Medal Wiktora Kemuli Polskiego Towarzystwa Chemicznego (2010).

Katedrą Chemii Organicznej na Politechnice Warszawskiej kieruje **Stanisław Ostrowski**, absolwent tej uczelni z 1984 roku [321]. Doktorat obronił w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w roku 1988, a jego tematyka dotyczyła zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w układach aromatycznych – promotorem był Mieczysław Mąkosza. S. Ostrowski karierę zawodową związał z Wydziałem Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Akademii Podlaskiej, przemianowanej następnie na Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach. Habilitował się w IChO PAN w 1999 roku z chemii układów heterocyklicznych, tytuł profesora uzyskał w 2008 roku. Pełnił funkcję dziekana Wydziału oraz prezesa uczelnianego klubu AZS. Tematyka badań prowadzonych przez S. Ostrowskiego w zakresie chemii porfiryn dotyczy głównie modyfikacji peryferii tetraaryloporfiryny, na przykład na drodze nitrowania lub cykloaddycji [322-329]. Pod jego promotorstwem doktoraty z chemii porfiryn na Uniwersytecie Przyrodniczo-Humanistycznym obronili Agnieszka Mikus (obecnie Ostrowska, 2005), Przemysław Wyrębek (2011), Sebastian Grzyb (2013) i Sylwia Ostrysz (2014). **Agnieszka Ostrowska**, absolwentka Akademii Podlaskiej z 2001 roku, pracując na macierzystej uczelni pełniła rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim Bartosza Kaloty, prowadzonym pod kierunkiem Michaiła Tsvirko w Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie, a dotyczacym lumi-

nescencji kompleksów lutetu i gadolinu z tetraaryloporfirynami (obrona w 2018 roku) [330,331].

Jacek Waluk, specjalista w zakresie spektroskopii, fotofizyki i fotochemii makrocykli tetrapirolowych, jest absolwentem studiów chemicznych na Uniwersytecie Warszawskim (1974 r.), jednak jego dalsza kariera związana jest z Instytutem Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, gdzie pracuje od ukończenia doktoratu w 1979 roku [332]. Habilitował się w 1987 roku, a w 1998 roku uzyskał tytuł profesora. W IChF PAN od 1991 roku kieruje Zakładem Fotochemii i Spektroskopii. Od 2000 r. pracuje także na Uniwersytecie Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie. Odbył liczne staże, m.in. na uczelniach duńskich (jest doktorem honoris causa Uniwersytetu w Roskilde) oraz amerykańskich w grupie Josefa Michla (uniwersytety: Utah w Salt Lake City 1980, Teksański w Austin 1988-90 i Kolorado w Boulder 2000). Efektem współpracy z J. Michlem były pierwsze prace dotyczące spektroskopii porfiryn [333,334], a także teksafiryny (z Jonathanem Sesslerem [335]) i struktury elektronowej porficenu [336]. Właśnie izomery porfiryn, ich fotofizyka i tautomeria, stanowią przedmiot zainteresowania (oczywiście niejedyny) Jacka Waluka [337-350]. Przez wiele lat współpracował z wybitnym specjalistą w zakresie syntezy tych makrocykli, Emanuelem Voglem z Uniwersytetu w Kolonii. Obecnie kierowany przez J. Waluka zespół zajmuje się również syntezą pochodnych porficenu, ale przede wszystkim wykorzystuje specjalistyczną aparaturę badawczą pozwalającą prowadzić pomiary spektroskopowe dla pojedynczych cząsteczek. Szereg prac doktorskich wykonanych w grupie dotyczyło właśnie badań izomerów porfiryn (Michał Gil 2005, Aleksander Gorski 2005, Natalia Urbańska 2008, Sylwester Gawinkowski 2013, Jakub Ostapko 2019), w tym również ich zastosowania w terapii fotodynamicznej (Natalia Masiera 2019).

Po sąsiedzku, w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, makrocyklami tetrapirolowymi zajmują się **Dorota Gryko** i jej mąż, obecny dyrektor Instytutu, **Daniel T. Gryko**. Oboje są absolwentami studiów chemicznych na Uniwersytecie Warszawskim (1994), po których realizowali prace doktorskie z zakresu syntezy asymetrycznej w IChO PAN pod kierunkiem Janusza Jurczaka, zakończone obroną z wyróżnieniem w roku 1997 [351,352]. W latach 1998-2000 odbyli staż w Uniwersytecie Stanowym Północnej Karoliny w Raleigh w grupie kierowanej przez wybitnego specjalistę w dziedzinie syntezy porfiryn, Jonathana Lindseya [353-358]. Po powrocie do Instytutu Chemii Organicznej Dorota Gryko podjęła badania w zakresie organokatalizy, które stanowiły podstawę jej habilitacji ukończonej w 2008 roku. Później powróciła do makrocykli, a głównym nurtem badawczym stała się modyfikacja witaminy B_{12} i zastosowanie otrzymanych pochodnych w charakterze katalizatorów, przede wszystkim w procesach

wykorzystujących światło [359-367]. Badania te prowadzone są m.in. w ramach grantów, takich jak TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2009). Problematyka ta stanowiła materiał szeregu prac doktorskich (Mikołaj Chromiński 2013, Sabina Pisarek 2013, Maciej Giedyk 2016, Katarzyna Rybicka-Jasińska 2018, Dominika Walaszek 2018, Aleksandra Wierzba 2019). W 2015 roku Dorota Gryko odebrała nominację profesorską. W Instytucie Chemii Organicznej kieruje Zespołem XV (Związki naturalne w syntezie organicznej), od 2016 roku pełni też funkcję kierownika studium doktoranckiego.

Daniel T. Gryko po powrocie do IChO PAN ze stażu w grupie Lindseya pozostał wierny makrocyklom, eksplorując syntezę zmodyfikowanych porfiryn, np. o rozbudowanym układzie wiązań π [368-377]. Ważnym efektem prowadzonych przez niego badań stało się opracowanie wydajnych metod otrzymywania triarylokoroli [378-381]. W 2003 roku D. T. Gryko habilitował się, a w 2008 roku uzyskał tytuł profesora. Od 2004 roku kieruje grupą badawczą w Instytucie Chemii Organicznej PAN (Zespół X „Barwniki Funkcjonalne"). W latach 2009-2014 pracował także na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Pod jego kierunkiem powstało szereg doktoratów dotyczących tematyki korolowo-porfirynowej (Beata Koszarna 2006, Mariusz Tasior 2008, Michał Gałęzowski 2008, Roman Voloshchuk 2012, Jan Lewtak 2012, Agnieszka Nowak-Król 2013). D. Gryko znacząco poszerzył swoją tematykę badawczą na inne barwniki o możliwym zastosowaniu w procesie sztucznej fotosyntezy, wykazujące zdolność dwufotonowej absorbcji czy wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w stanie wzbudzonym. Daniel T. Gryko uzyskał wiele prestiżowych grantów, jest też laureatem licznych wyróżnień, m.in. "Mistrz" (2013) oraz Nagrody Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (tzw. Polski Nobel, 2017).

Warto wspomnieć o jeszcze jednej pracy doktorskiej, autorstwa Pawła Świdra (obrona miała miejsce w 2012 roku), która powstała w IChO PAN we współpracy z grupą Daniela Gryki. Dotyczyła ona zastosowania spektrometrii mas w analizie porfirynoidów, w tym procesów ich degradacji [382,383], a promotorem był **Witold Danikiewicz**, specjalizujący się w tej technice badawczej.

1.7. LUBLIN

Podobnie jak wspominany Janusz Zakrzewski, z C. Giannottim współpracował także lublinianin **Stanisław Radzki** (1950-2008). Studia chemiczne ukończył na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w 1972 roku, a osiem lat później obronił pracę doktorską dotyczącą chemii lantanowców (promotorem była Janina Wysocka-Lisek) [384]. Odbył staże w CNRS w Gif-sur-Yvette (Francja, 1985-86) i University of Western Ontario (Kanada, 1990-91). Jego zainteresowania naukowe – co odzwierciedla praca habilitacyjna (1995) - dotyczyły kompleksów

lantanowców z porfirynami [199-201,385-388]. Od 2001 roku był zatrudniony na stanowisku profesora na Wydziale Chemii UMCS. Spod jego skrzydeł wyszło czworo doktorów: Magdalena Makarska-Białokoz (2001), Joanna Dargiewicz-Nowicka (2001), Yuriy Gerasymchuk (2005) oraz Katarzyna Polska (2005). Z pozanaukowych zainteresowań Stanisława Radzkiego należy wymienić przede wszystkim fotografię, stanowiącą zresztą rodzinną tradycję [389].

Magdalena Makarska-Białokoz to absolwentka Wydziału Chemii na UMCS z 1997 roku. Po doktoracie odbyła staż w Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS w Tuluzie (Francja, 2003-04) pod opieką naukową Geneviève Pratviel i Bernarda Meuniera, podczas której uczestniczyła w badaniach uszkodzeń oligonukleotydów przez kompleksy porfiryn [390,391]. W 2018 roku uzyskała habilitację na Wydziale Chemii UMCS za cykl prac dotyczących oddziaływań porfiryn i hemoprotein z substancjami biologicznie aktywnymi [392-395].

1.8. BIAŁYSTOK

Specjalista w dziedzinie elektrochemii **Krzysztof Winkler** związał swoją karierę naukową z Uniwersytetem w Białymstoku (do 1997 roku będącego filią Uniwersytetu Warszawskiego): w 1982 roku ukończył studia chemiczne, w 1989 roku doktorat (promotorem był Zbigniew Galus); habilitował się z elektrochemii fulerenów (2000, UW), tytuł profesora uzyskał w roku 2008. Przez cztery kadencje (2002-2018) pełnił funkcję dyrektora Instytutu Chemii na Wydziale Biologiczno-Chemicznym UwB, obecnie kieruje Zakładem Chemii Materiałów na powstałym w 2019 roku Wydziale Chemii [396]. W czasie licznych pobytów na Uniwersytecie Kalifornijskim w Davis w zespole Alana L. Balcha zajmował się badaniami elektrochemicznymi fulerenów. Synteza i modyfikacje tych układów stanowiły jeden z nurtów badawczych realizowanych w zespole A. Balcha, a innym ważnym wątkiem były badania degradacji hemu, prowadzone przez wiele lat we współpracy z L. Latosem-Grażynskim. Połączenie obu linii badawczych, fulerenowej i porfirynowej, zaowocowało szeregiem publikacji, a współautorem kilku z nich jest właśnie K. Winkler [397,398].

1.9. GDAŃSK, SOPOT

Wykorzystanie porfiryn i związków pokrewnych jako fotouczulaczy nie ogranicza się do terapii antynowotworowej. Na tym samym mechanizmie działania opiera się fotoinaktywacja drobnoustrojów. Badania w tym kierunku prowadzone są w Zakładzie Diagnostyki Molekularnej w Instytucie Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego, stanowiącym jednostkę Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii

UG i GUMed (Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego). Wydział ten powstał z inicjatywy m.in. Karola Taylora i Anny Podhajskiej w 1993 roku. **Anna Podhajska** (1938-2006), nazywana pierwszą damą polskiej biotechnologii, była z wykształcenia lekarzem (ukończyła w 1964 roku Akademię Medyczną w Gdańsku, tamże w 1968 roku obroniła pracę doktorską, której promotorem był Stefan Kryński) i wybitną specjalistką w dziedzinie biologii molekularnej, inżynierii genetycznej i mikrobiologii [399]. Od 1969 roku pracowała na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi (od 1985 roku Wydział Biologii, Geografii i Oceanografii), gdzie kierowała Zakładem, a następnie Katedrą Mikrobiologii. Odbyła staże w Instytucie Biologii Molekularnej w Genewie oraz laboratorium Badań nad Rakiem w Madison (USA), z którym nawiązała wieloletnią współpracę. Habilitowała się w 1987 roku, w 1996 roku otrzymała tytuł profesorski. Była inicjatorką wielu przedsięwzięć, takich jak Letnie Szkoły Biotechnologii, utworzenie Pomorskiego Parku Naukowo-Technologicznego czy Centrum Transferu Technologii. Na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii pełniła funkcje prodziekana (1993-96) i kierownika Katedry Biotechnologii. Wśród jej licznych zainteresowań i osiągnięć naukowych (m.in. dotyczących enzymów restrykcyjnych i testów diagnostycznych opartych o markery molekularne) warte zauważenia są badania dotyczące podstaw powstawania nowotworów i wykorzystania porfiryn w terapii fotodynamicznej. Zagadnieniami tymi zajmowała się jedna z 17 wypromowanych przez A. Podhajską doktorów, **Joanna Zawacka-Pankau**. Studia biotechnologiczne ukończyła w 2001 roku, a doktorat, dotyczący oddziaływania białek supresorowych kancerogenezy z protoporfiryną IX, obroniła w 2005 roku [400,401]. Podobną tematykę znajdziemy także w jej późniejszych publikacjach z okresu pracy w Karolinska Institutet w Sztokholmie [402-404].

Pracami Zakładu Diagnostyki Molekularnej kieruje jeden z dawnych doktorantów A. Podhajskiej **Krzysztof Bielawski**, absolwent studiów biologicznych na Uniwersytecie Gdańskim (1985), doktor nauk medycznych (1999, Akademia Medyczna w Gdańsku), habilitował się na UG w 2006 roku, a od 2011 roku jest profesorem nauk biologicznych. Od roku 2016 pełni funkcję prorektora Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyką fotoinaktywacji w Zakładzie Diagnostyki Molekularnej zajmuje się dwoje uczelnianych profesorów, **Joanna Nakonieczna** i **Mateusz Grinholc** [86,405-408]. J. Nakonieczna ukończyła w 2000 roku studia na kierunku biotechnologia na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii, gdzie również obroniła pracę doktorską (2007, promotorem był Tadeusz Kaczorowski) i uzyskała habilitację (2019). M. Grinholc jest absolwentem Akademii Medycznej w Gdańsku (2004); kolejne etapy kariery naukowej - doktorat (2009, pod opieką K. Bielawskiego) i habilitację (2016) - osiągnął na Międzyuczelnianym Wydziale

Biotechnologii UG i GUMed. Fotoinaktywacja drobnoustrojów stanowiła tematykę pracy doktorskiej **Moniki Kossakowskiej-Zwierucho**, absolwentki studiów biotechnologicznych z 2011 roku, której promotorem był K. Bielawski, a promotorem pomocniczym – J. Nakonieczna (obrona miała miejsce w 2017 roku).

Trwałość układu porfirynowego sprawia, że można go odnaleźć w wielu surowcach pochodzenia naturalnego, stanowiących produkt rozkładu materiału roślinnego lub zwierzęcego. Wspominaliśmy o porfirynach jako biomarkerach występujących w węglu czy ropie naftowej, można je również spotkać w środowisku morskim [409-411]. To jedno z zagadnień, którym zajmuje się Pracownia Chemicznych Zanieczyszczeń Morza w Instytucie Oceanologii Polskiej Akademii Nauk w Sopocie, którą kieruje **Grażyna Kowalewska**, związana z tą placówką od początku lat 80 [412-416]. Jej praca habilitacyjna, przedstawiona na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanografii Uniwersytetu Gdańskiego w 1991 roku dotyczyła kompleksów miedzi z porfirynami w środowisku morskim. Tytuł naukowy profesora uzyskała w 2007 roku. Jedna z wypromowanych prac doktorskich, której autorką była **Małgorzata Szymczak-Żyła**, poświęcona była rozkładowi chlorofilu α w wodzie morskiej (2006). M. Szymczak-Żyła, absolwentka biotechnologii na Politechnice Gdańskiej (2000), habilitowała się w 2019 roku i jest profesorem w Instytucie Oceanologii [414-416].

UWAGI KOŃCOWE

Nawet jeśli część spośród wymienionych osób ma tylko luźny związek z chemią porfiryn, każda z nich włożyła wkład w rozwój tej dziedziny. Gdy powstawała koncepcja artykułu, autor nie był świadomy, że aż tak dużo grup badawczych zajmowało się i nadal zajmuje zagadnieniami związanymi z makrocyklami tetrapirolowymi. Trudno się jednak dziwić, biorąc pod uwagę praktycznie nieograniczone możliwości modyfikacji tych połączeń oraz coraz więcej obszarów, w których znajdują one zastosowania. Można zatem przypuszczać, że sięgną po nie również kolejne zespoły i polska chemia porfiryn i związków pokrewnych będzie nadal zauważalna w świecie naukowym.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] J.T. Groves, T.E. Nemo, R. S. Myers, J. Am. Chem. Soc., 1979, **101**, 1032.
[2] I. Apostoł, J. Haber, T. Młodnicka, J. Połtowicz, J. Mol. Catal., 1982, **14**, 197.
[3] T. Młodnicka, J. Mol. Catal., 1986, **36**, 205.
[4] T. Młodnicka, Wiad. Chem., 1988, **42**, 505.
[5] J. Haber, T. Młodnicka, M. Witko, J. Mol. Catal., 1989, **52**, 85.
[6] J. Haber, T. Młodnicka, J. Połtowicz, J. Mol. Catal., 1989, **54**, 451.
[7] J. Haber, T. Młodnicka, J. Mol. Catal., 1992, **74**, 131.

[8] P. Battioni, R. Iwanejko, D. Mansuy, T. Młodnicka, J. Połtowicz, F. Sanchez, J. Mol. Catal. A: Chem., 1996, **109**, 91.
[9] J. Haber, R. Iwanejko, J. Połtowicz, P. Battioni, D. Mansuy, J. Mol. Catal. A: Chem., 2000, **152**, 111.
[10] J. Haber, L. Matachowski, K. Pamin, J. Połtowicz, Catal. Today, 2004, **91-92**, 195.
[11] J. Połtowicz, K. Pamin, J. Haber, J. Mol. Catal. A: Chem., 2006, **257**, 154.
[12] www.ik-pan.krakow.pl/Jerzy-Haber.318+M5101bda79da.0.html, dostęp 25.11.2020
[13] Współcześni uczeni polscy: słownik biograficzny. T. 2: H - Ł. Red. nauk. J. Kapuścik. Warszawa 1999, s. 23-24.
[14] J.M. Thomas, The Independent, 1.04.2010, http://www.independent/co/uk/news/obituaries/professor-jerzy-haber-scientist-celebrated-for-his-work-on-catalysis-and-on-the-oxidation-of-1932784.html, dostęp 25.11.2020.
[15] L. Matachowski, K. Pamin, J. Połtowicz, E. M. Serwicka, W. Jones, R. Mokaya, Appl. Catal. A, 2006, **313**, 106.
[16] K. Pamin, M. Prończuk, S. Basąg, W. Kubiak, Z. Sojka, J. Połtowicz, Inorg. Chem. Commun., 2015, **59**, 13.
[17] K. Pamin, E. Tabor, S. Górecka, W. Kubiak, D. Rutkowska-Zbik, J. Połtowicz, ChemSusChem, 2019, **12,** 684.
[18] www.ik-pan.krakow.pl/Teresa-Mlodnicka.1169+M5101bda79da.0.html, dostęp 25.11.2020.
[19] http://www.ik-pan.krakow.pl/Szczegoly-profilu.293+M5bd06b39d1e.0.html, dostęp 25.11.2020.
[20] A. Wanat, J. Gdula-Argasińska, D. Rutkowska-Żbik, M. Witko, G. Stochel, R. van Eldik, J. Biol. Inorg. Chem., 2002, **7**, 165.
[21] D.Rutkowska-Żbik, M. Witko, E. M. Serwicka, Catal. Today, 2004, **91-92**, 137.
[22] D. Rutkowska-Żbik, M. Witko, J. Mol. Catal. A, 2006, **258**, 376
[23] D. Rutkowska-Żbik, M. Witko, G. Stochel, J. Comput. Chem., 2007, **28**, 825.
[24] D. Rutkowska-Żbik, M. Witko, E. Serwicka, Catal. Today, 2011, **16,** 10.
[25] A. Drzewiecka-Matuszek, D. Rutkowska-Żbik, M. Witko, Can. J. Chem., 2013, **91**, 642.
[26] D. Rutkowska-Żbik, M. Witko, J. Mol. Model., 2013, **19**, 4155.
[27] http://www.ik-pan.krakow.pl/Szczegoly-profilu.107.0.html?&no_cache=1&L=0&tx_profile_pi2uid=35, dostęp 25.11.2020.
[28] D. Rutkowska-Żbik, G. Mazur, A. Drzewiecka-Matuszek, Ł. Orzeł, G. Stochel, J. Phys. Chem. B., 2013, **117**, 9655.
[29] Ł. Orzeł, B. Szmyd, D. Rutkowska-Żbik, L. Fiedor, R. van Eldik, G. Stochel, Dalton Trans., 2015, **44**, 6012.
[30] http://www2.chemia.uj.edu.pl/~proniewi/zyciorys.htm, dostęp 25.11.2020.
[31] P. Anzenbacher, Z. Šipal, B. Strauch, J. Twardowski, L. M. Proniewicz**,** J. Am. Chem. Soc., 1981, **103**, 5928.
[32] J.R. Kincaid, L.M. Proniewicz, K. Bajdor, A. Bruha, K. Nakamoto, J. Am. Chem. Soc., 1985, **107**, 6775.
[33] L.M. Proniewicz, K. Bajdor, K. Nakamoto, J. Phys. Chem., 1986, **90**, 1760.
[34] L.M. Proniewicz, K. Nakamoto, J. R. Kincaid, J. Am. Chem. Soc., 1988, **110**, 4541.
[35] L.M. Proniewicz, A. Bruha, K. Nakamoto, E. Kyuno, J. R. Kincaid, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 7050.
[36] L.M. Proniewicz, A. Bruha, K. Nakamoto, Y. Uemori, E. Kyuno, J.R. Kincaid, J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 9100.
[37] S. Jayarajah, L.M. Proniewicz**,** H. Bronder, J.R. Kincaid, J. Biol. Chem., 1994, **269**, 31047.
[38] K. Czarnecki, S. Nimri, Z. Gross, L.M. Proniewicz, J.R. Kincaid, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 2929.

[39] J.R. Kincaid, C. Rajani, L.M. Proniewicz, K. Maruszewski, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 9073.
[40] K. Czarnecki, L.M. Proniewicz**,** H. Fujii, R. Czernuszewicz, D. Ji, J.R. Kincaid, Inorg. Chem., 1999, **38**, 1543.
[41] T.J. Deng, L.M. Proniewicz, J.R. Kincaid, H. Yeom, I.D.G. Macdonald, S.G. Sligar, Biochemistry, 1999, **38**, 13699.
[42] E. Podstawka, L.M. Proniewicz, J. Inorg. Biochem., 2004, **98**, 1502.
[43] P. Mak, E. Podstawka, J.R. Kincaid, L.M. Proniewicz, Biopolymers, 2004, **75**, 217.
[44] www2.chemia.uj.edu.pl/zor/zespol.php, dostęp 25.11.2020.
[45] K.M. Marzec, A. Ryguła, B.R. Wood, S. Chłopicki, M. Barańska, J. Raman Spectrosc., 2015, **46**, 76.
[46] K.M. Marzec, D. Perez–Guaita, M. de Veij, D. McNaughton, M. Barańska, M.W.A. Dixon, L. Tilley, B.R. Wood, Chem. Phys. Chem., 2014, **15**, 3963.
[47] M.Z. Pacia, K. Turnau, M. Barańska, A. Kaczor, Analyst, 2015, **140**, 1809.
[48] K. Marzec, J. Dybaś, S. Chłopicki, M. Barańska, J. Phys. Chem. B, 2016, **120**, 12249.
[49] E. Szczęsny-Małysiak, J. Dybaś, A. Blat, K. Bułat, K, Kuś, M. Kaczmarska, A. Wajda, K. Małek, S. Chłopicki, K.M. Marzec, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res., 2020, **1867**, 118803.
[50] www.bioinorg.pl/grazyna-stochel/, dostęp 17.12.2020.
[51] www.ae-info.org/ae/Member/Stochel_Grażyna/CV, dostęp 17.12.2020.
[52] L.E. Laverman, A. Wanat, J. Oszajca, G. Stochel, P.C. Ford, R. van Eldik, J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**, 285.
[53] J.-E. Jee, S. Eigler, F. Hampel, N. Jux, M. Wolak, A. Zahl, G. Stochel, R. van Eldik, Inorg. Chem., 2005, **44**, 7717.
[54] A. Franke, G. Stochel, N. Suzuki, T. Higuchi, K. Okuzono, R. van Eldik, J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 5360.
[55] M. Oszajca, A. Franke, M. Brindell, G. Stochel, R. van Eldik, Inorg. Chem., 2011, **50**, 3413.
[56] M. Oszajca, A. Franke, A. Drzewiecka-Matuszek, M. Brindell, G. Stochel, R. van Eldik, Inorg. Chem., 2014, **53**, 2848.
[57] M. Oszajca, A. Drzewiecka-Matuszek, A. Franke, D. Rutkowska-Żbik, M. Brindell, M. Witko, G. Stochel, R. van Eldik, Chem. Eur. J., 2014, **20**, 2328.
[58] Ł. Orzeł, B. Szmyd, D. Rutkowska-Żbik, L. Fiedor, R. van Eldik, G. Stochel, Danton Trans., 2015, **44**, 6012.
[59] M. Procner, Ł. Orzeł, G. Stochel. R. van Eldik, Catalysts, 2020, **10**, 610.
[60] Ł. Orzeł, L. Fiedor, M. Wolak, A. Kania, R. van Eldik, G. Stochel, Chem. Eur. J., 2008, **14**, 9419.
[61] Ł. Orzeł, R. van Eldik, L. Fiedor, G. Stochel, Eur. J. Inorg. Chem., 2009, 2393.
[62] Ł. Orzeł, B. Szmyd, D. Rutkowska-Żbik, L. Fiedor, R. van Eldik, G. Stochel, Dalton Trans., 2015, **44**, 6012.
[63] Ł. Orzeł, A. Kania, D. Rutkowska-Żbik, A. Susz, G. Stochel, L. Fiedor, Inorg. Chem., 2010, **49**, 7362.
[64] M. Procner, Ł. Orzeł, G. Stochel, R. van Eldik, Chem. Commun., 2016, **52**, 5297.
[65] J.M. Dąbrowski, B. Pucelik, M.M. Pereira, L.G. Arnaut, W. Macyk, G. Stochel, RCS Adv., 2015, **5**, 93252.
[66] P. Nowak-Śliwinska, A. Karocki, M. Elas, A. Pawlak, G. Stochel, K. Urbańska, Biochem. Biophys. Res. Com. 2006, **349**, 549.
[67] J.M. Dąbrowski, M.M. Pereira, L.G. Arnaut, C.J.P. Monteiro, A.F. Peixoto, A. Karocki, K. Urbańska, G. Stochel, Photochem. Photobiol., 2007, **83**, 897.

[68] E.F.F. Silva, C. Serpa, J.M. Dąbrowski, C.J.P. Monteiro, S.J. Formosinho, G. Stochel, K. Urbańska, S. Simoes, M.M. Pereira, L.G. Arnaut, Chem. Eur. J., 2010, **16**, 9273.
[69] J.M. Dąbrowski, L.G. Arnaut, M.M. Pereira, C.J.P. Monteiro, K. Urbańska, S. Simoes, G. Stochel, ChemMedChem, 2010, **5**, 1770.
[70] J.M. Dąbrowski, K. Urbańska, L.G. Arnaut, M.M. Pereira, A.R. Abreu, S. Simoes, G. Stochel, ChemMedChem, 2011, **6**, 465.
[71] A. Sułek, B. Pucelik, J. Kuncewicz, G. Dubin, J.M. Dąbrowski, Catal. Today, 2019, **335**, 538.
[72] A. Sułek, B. Pucelik, M. Kobielusz, A. Barzowska, J. Dąbrowski, Int. J. Mol. Sci., 2020, **21**, 8716.
[73] R. Ballardini, B. Colonna, M.T. Gandolfi, S.A. Kalovidouris, Ł. Orzeł, F.M. Raymo, J.F. Stoddart, Eur. J. Org. Chem., 2003, 288.
[74] https://zfibr.wbbib.uj.edu.pl/leszek-fiedor, dostęp 2.12.2020.
[75] G. Hartwich, L. Fiedor, I, Simonin, E. Cmiel, W. Schaefer, D. Noy, A. Scherz, H. Scheer, J. Am. Chem. Soc., 1998, **120**, 3675.
[76] L. Fiedor, D. Leupold, K. Teuchner, B. Voigt, C.N. Hunter, A. Scherz, H. Scheer, Biochemistry, 2001, **40**, 3737.
[77] A. Drzewiecka-Matuszek, A. Skalna, A. Karocki, G. Stochel, L. Fiedor, J. Biol. Inorg. Chem., 2005, **10**, 453.
[78] A. Kania, L. Fiedor, J. Am. Chem. Soc., 2006, **128**, 454.
[79] M. Szczygieł, K. Urbańska, P. Jurecka, I. Stawoska, G. Stochel, L. Fiedor, J. Med. Chem., 2008, **51**, 4412.
[80] A.K. Banaś, J. Łabuz, O. Sztatelman, H. Gabryś, L. Fiedor, Plant Physiol., 2011, **157**, 1497.
[81] J. Bielec, B. Pilas, T. Sarna, G. T. Truscott, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2, 1986, **82**, 1469.
[82] D. Wróbel, A. Planner, I. Hanyz, A. Wielgus, T. Sarna, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 1997, **41**, 45.
[83] T. Ye, J. D. Simon, T. Sarna, Photochem. Photobiol., 2003, **77**, 1.
[84] I. Ashur, R. Goldschmidt, I. Pinkas, Y. Salomon, G. Szewczyk, T. Sarna, A. Scherz, J. Phys. Chem. A, 2009, **113**, 8027.
[85] N.A. Aksenova, T. Oleś, T. Sarna, N.N. Glagoev, A.V. Chernjak, V.I. Volkov, S.L. Kotova, N.S. Melik-Nubarov, A.B. Solovieva, Laser Phys., 2012, **22**, 1642.
[86] M. Kossakowska-Zwierucho, G. Szewczyk, T. Sarna, J. Nakonieczna, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2020, **206**, 111863.
[87] https://www.fnp.org.pl/osoba/prof-dr-hab-maria-nowakowska/, dostęp 2.12.2020.
[88] M. Nowakowska, F. Kataoka, J.E. Guillet, Macromolecules, 1996, **29**, 1600.
[89] M. Nowakowska, A. Karewicz, M. Kłos, S. Zapotoczny, Macromolecules, 2003, **36**, 4134.
[90] M. Kępczyński, A. Karewicz, A. Górnicki, M. Nowakowska, J. Phys. Chem. B, 2005, **109**, 1289.
[91] M. Kępczynski, K. Nawalany, B. Jachimska, M. Romek, M. Nowakowska, Colloids Surf. B, 2006, **49**, 22.
[92] K. Nawalany, B. Kozik, M. Kępczyński, S. Zapotoczny, M. Kumorek, M. Nowakowska, B. Jachimska, J. Phys. Chem. B, 2008, **112**, 12231.
[93] K. Nawalany, A. Rusin, M. Kępczyński, A. Mikhailov, G. Krämer-Marek, M. Śnietura, J. Połtowicz, Z. Krawczyk, M. Nowakowska, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2009, **97**, 8.
[94] M. Stępniewski, M. Kępczyński, D. Jamróz, M. Nowakowska, S. Rissanen, I. Vattulainen, T. Róg, J. Phys. Chem. B, 2012, **116**, 4889.
[95] D. Drozd, K. Szczubiałka, M. Skiba, M. Kępczyński, M. Nowakowska, J. Phys. Chem. C, 2014, **118**, 9196.
[96] M. Dzieciuch, S. Rissanen, N. Szydłowska, A. Bunker, M. Kumorek, D. Jamróz, I. Vattulainen, M. Nowakowska, T. Róg, M. Kępczyński, J. Phys. Chem. B, 2015, **119**, 6646.

[97] M. Kępczyński, R. P. Pandian, K. M Smith, B. Ehrenberg, Photochem. Photobiol., 2002, **76**, 127.
[98] C. Lee, S. Rissanen, M. Stępniewski, O. Cramariuc, T. Róg, S. Mirza, H. Xhaard, M. Wytrwał, M. Kępczyński, A. Bunker, J. Phys. Chem. B, 2012, **116**, 7334.
[99] J. Eilmes, Polyhedron, 1989, **8**, 1243.
[100] J. Eilmes, M. Ptaszek, Ł. Dobrzycki, K. Woźniak, Polyhedron, 2003, **22**, 3299.
[101] A. Kaźmierska, M. Gryl, K. Stadnicka, J. Eilmes, Supramol. Chem., 2013, **25**, 276.
[102] K.M. Zwoliński, J. Eilmes, Chem. Commun., 2016, **52**, 4084.
[103] K.M. Zwoliński, J. Eilmes, Org. Biomol. Chem., 2018, **16**, 5508.
[104] www.ppibl.ibl.waw.pl/mediawiki/index.php?title=Leszek_CZUCHAJOWSKI, dostęp 18.12. 2020.
[105] Rocznik Polskiej Akademii Umiejętności. Rok 2015/2016, red. S. Biliński, Polska Akademia Umiejętności, Kraków, 2016, str. 183.
[106] P. Kuś, G. Knerr, L. Czuchajowski, Tetrahedron. Lett., 1990, **31**, 5133.
[107] L. Czuchajowski, J. Habdas, H. Niedbała, V. Wandrekar, Tetrahedron Lett., 1991, **32**, 7511.
[108] L. Czuchajowski, J. Habdas, H. Niedbała, V. Wandrekar, J. Heterocycl. Chem., 1992, **29**, 479.
[109] L. Czuchajowski, M. Łożyński, J. Heterocycl. Chem., 1988, **25**, 349.
[110] L. Czuchajowski, S. Goszczyński, D.E. Wheeler, A.K. Wisor, T. Maliński, J. Heterocycl. Chem., 1988, **25**, 1825.
[111] L. Czuchajowski, J.E. Bennett, S. Goszczyński, D.E. Wheeler, A.K. Wisor, T. Maliński, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 607.
[112] L. Czuchajowski, S. Goszczyński, A.K. Wisor, Heterocycles, 1989, **29**, 887.
[113] L. Czuchajowski, S. Goszczyński, A.K. Wisor, J. E. Bennett, T. Maliński, J. Heterocycl. Chem., 1989, **26**, 1477.
[114] J.E. Bennett, D.E. Wheeler, L. Czuchajowski, T. Maliński, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 723.
[115] T. Maliński, A. Ciszewski, J.R. Fish, L. Czuchajowski, Analyt. Chem., 1990, **62**, 909.
[116] T. Maliński, A. Ciszewski, J. Fish, E. Kubaszewski, L. Czuchajowski, Adv. Mater., 1992, **4**, 354.
[117] J.R. Fish, E. Kubaszewski, A. Peat, T. Maliński, J. Kaczor, P. Kuś, L. Czuchajowski, Chem. Mater., 1992, **4**, 795.
[118] E. Kubaszewski, J. Bennett, P. Tomboulian, T. Maliński, L. Czuchajowski, F. Kiechle, Appl. Surf. Sci., 1993, **65-66**, 355.
[119] http://www.encysol.pl/wiki/Józef_Kaczor, dostęp 18.12.2020.
[120] J. Habdas, B. Boduszek, J. Pept. Sci., 2009, **15**, 305.
[121] J. Habdas, B. Boduszek, Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem., 2005, **180**, 2039.
[122] A. Dudkowiak, E. Teślak, J. Habdas, J. Mol. Struct., 2006, **792-793**, 93.
[123] D. Skrzypek, I. Madejska, J. Habdas, A. Dudkowiak, J. Mol. Struct., 2008, **876**, 177.
[124] D. Skrzypek, I. Madejska, J. Habdas, J. Phys. Chem. Solids, 2005, **66**, 91.
[125] D. Skrzypek, I. Madejska, J. Habdas, Solid State Sci., 2007, **9**, 295.
[126] B. Maksym, J. Habdas, A. Plech, Pharmacol. Rep., 2007, **59**, 44.
[127] B. Maksym, A. Plech, J. Habdas, Pharmacol. Rep., 2009, **61**, 374.
[128] J. Śliwiok, P. Kuś, Monantsh. Chem., 1992, **123**, 1149.
[129] P. Kuś, Monantsh. Chem., 1995, **126**, 461.
[130] P. Kuś, G. Knerr, L. Czuchajowski, J. Heterocycl. Chem., 1990, **27**, 1161.
[131] P. Kuś, G. Knerr, L. Czuchajowski, J. Heterocycl. Chem., 1991, **28**, 7.
[132] M. Stefaniak, P. Kuś, Monatsh. Chem., 2004, **135**, 509.
[133] G. Krämer-Marek, C. Serpa, A. Szurko, M. Wideł, A. Sochanik, M. Śnietura, P. Kuś, M.D. Rui Nunes, L.G. Arnaut, A. Ratuszna, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2006, **84**, 1.

[134] J. Wójcik, J. Peszke, A. Ratuszna, P. Kuś, R. Wrzalik, Phys. Chem. Chem. Phys., 2013, **15**, 19651.
[135] M. Rojkiewicz, P. Kuś, P. Kozub, M. Kempa, Dyes Pigm., 2013, **99**, 627.
[136] P. Kuś, A. Pasewicz-Sokół, A. Ratuszna, M. Rojkiewicz, J. Porphyrins Phthalocyanines, 2015, **19**, 1204.
[137] P. Kuś, V. Kozik, M. Rojkiewicz, A. Sochanik, A. Szurko, M. Kempa, P. Kozub, M. Rams-Baron, K. Jarzembek, M. Stefaniak, J. Sakowicz, Dyes Pigm., 2015, **116**, 46.
[138] https://gazeta.us.edu.pl/node/227911, dostęp 18.12.2020.
[139] www.icr.ac.uk/our-research/researchers-and-teams/dr-gabriela-kramer-marek, dostęp 18.12.2020.
[140] S. Radzki, J. Legendziewicz, J. Sokolnicki, R. Wiglusz, J. Alloys Cmpd., 2000, **300-301**, 439.
[141] M. Makarska, S. Radzki, J. Legendziewicz, J. Alloys Cmpd., 2002, **341**, 233.
[142] R. Wiglusz, J. Legendziewicz, A. Graczyk, S. Radzki, P. Gawryszewska, J. Sokolnicki, J. Alloys Cmpd., 2004, **380**, 396.
[143] M. Pędziwiatr, R. Wiglusz, A. Graczyk, J. Legendziewicz, J. Alloys Cmpd., 2008, **451**, 46.
[144] A. Jurczak, B. Szramka, M. Grinholc, J. Legendziewicz, K. P. Bielawski, Acta Biochim. Pol., 2008, **55**, 581.
[145] Księga Jubileuszowa Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej 1945–2015, red. E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Wrocław 2015, s. 140.
[146] W. Hendrich, Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg. 1968, **162**, 265.
[147] W. Hendrich, Acta Biochim. Polon., 1969, **16**, 111.
[148] W. Hendrich, Photosynthetica, 1970, **4**, 228.
[149] J.W. Smalley, D.P. Byrne, A.J. Birss, H. Wójtowicz, A. Sroka, J. Potempa, T. Olczak, PLoS ONE, 2011, **6**, e17182.
[150] J. Wojaczyński, H. Wójtowicz, M. Bielecki, M. Olczak, J.W. Smalley, L. Latos-Grazyński, T. Olczak, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2011, **411**, 299.
[151] T. Olczak, D. Maszczak-Seneczko, J.W. Smalley, M. Olczak, Archiv. Microbiol, 2012, **194**, 719.
[152] D.P. Byrne, J. Potempa, T. Olczak, J.W. Smalley, Mol. Oral Microbiol. 2013, **28**, 219.
[153] H. Wójtowicz, M. Bielecki, J. Wojaczyński, M. Olczak, J.W. Smalley, T. Olczak, Metallomics, 2013, **5**, 343.
[154] J.W. Smalley, T. Olczak, Mol. Oral Microbiol. 2017, **32**, 1.
[155] R. Bonnett, F. Czechowski, Nature, 1980, **283**, 465.
[156] R. Bonnett, P.J. Burke, F. Czechowski, A. Reszka, Org. Geochem., 1984, **6**, 177.
[157] R. Bonnett, F. Czechowski, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1984, 125.
[158] R. Bonnett, F. Czechowski, Fuel, 1987, **66**, 1079.
[159] R. Bonnett, F. Czechowski, L. Latos-Grażyński, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 849.
[160] F. Czechowski, L. Latos-Grażyński, Naturwissenschaften, 1990, **77**, 578.
[161] R. Bonnett, F. Czechowski, L. Latos-Grażyński, Energy Fuels, 1990, **4**, 710.
[162] R. Bonnett, F. Czechowski, P. S. Hughes, Chem. Geol., 1991, **91**, 193.
[163] F. Czechowski, L. Latos-Grażyński, S. Wołowiec, Org. Geochem., 1994, **21**, 1059.
[164] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, O.V. Serebrennikova, F. Czechowski, Magn. Res. Chem., 1994, **32**, 703.
[165] S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, O.V. Serebrennikova, F. Czechowski, Magn. Res. Chem., 1995, **33**, 34.
[166] W.R. Scheidt, I. Turowska-Tyrk, Inorg. Chem., 1994, **33**, 1314.
[167] W. Jentzen, I. Turowska-Tyrk, W.R. Scheidt, J.A Shelnutt, Inorg. Chem., 1996, **35**, 3559.
[168] F.A. Walker, H. Nasri, I. Turowska-Tyrk, K. Mohanrao, C.T. Watson, N.V. Shokhirev, P.G. Debrunner, W.R. Scheidt, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 12109.

[169] O.Q. Munro, J.A. Serth-Guzzo, I. Turowska-Tyrk, K. Mohanrao, T.K. Shokhireva, F.A. Walker, P.G. Debrunner, W.R. Scheidt, J. Am. Chem. Soc., 1999, **121**, 11144.
[170] J.A. Serth-Guzzo, I. Turowska-Tyrk, M.K. Safo, F. A. Walker, P. G. Debrunner, W. R. Scheidt, J. Porphyrins Phthalocyanines, 2016, **20**, 254.
[171] C. Hu, A. G. Oliver, I. Turowska-Tyrk, W. R. Scheidt, J. Porphyrins Phthalocyanines, 2018, **22**, 588.
[172] M. Guergueb, S. Nasri, J. Brahmi, F. Loiseau, F. Molton, T. Roisnel, V. Guérineau, I. Turowska-Tyrk, K. Aouadi, H. Nasri, RSC Adv., 2020, **10**, 6918.
[173] C. Mchiri, A. Ouakouak, S. Nasri, A. Jedidi, I. Turowska-Tyrk, S. Acherar, C. Frochot, T. Roisnel, H. Nasri, Inorg. Chim. Acta, 2021, **515**, artykuł 120046.
[174] U. Bazylińska, R. Frąckowiak, Z. Brzózka, K. A. Wilk, J. Photochem. Photobiol. B, 2016, **166**, 169.
[175] A. Żuchowska, K. Marciniak, U. Bazylińska, E. Jastrzębska, K.A. Wilk, Z. Brzózka, Sens. Actuators B Chem., 2018, **275**, 69.
[176] K. Tokarska, U.J. Bazylińska, E. Jastrzębska, M. Chudy, A. Dybko, K.A. Wilk, Z. Brzózka, Sens. Actuators B Chem., 2019, **282**, 665.
[177] S. Drouet, A. Merhi, D. Yao, M.P. Cifuentes, M.G. Humphrey, M.E. Wielgus, J. Olesiak-Bańska, K. Matczyszyn, M. Samoć, F. Paul, C.O. Paul-Roth, Tetrahedron, 2012, **68**, 10351-10359.
[178] L.M. Mazur, T. Roland, S. Leroy-Lhez, V. Sol, M. Samoć, I.D.W. Samuel, K. Matczyszyn, J. Phys. Chem. B, 2019, **123**, 4271.
[179] K. Szkaradek, K. Buzar, E.A. Pidko, B.M. Szyja, ChemCatChem, 2018, **10**, 1814.
[180] B. Szefczyk, M.N.D.S. Cordeiro, R. Franco, J.A.N.F. Gomes, J Biol. Inorg. Chem., 2009, **14**, 1114.
[181] U. Bindig, A. Ulatowska-Jarża, M. Kopaczyńska, G. Muller, H. Podbielska, Laser Phys., 2008, **18**, 63.
[182] R.S. Czernuszewicz, E.M. Maes, J.G. Rankin, Resonance Raman spectroscopy of petroporphyrins. W: The Porphyrin Handbook, Ed. K. Kadish, K. Smith, R. Guilard, Academic Press, San Diego, 2000, Vol. 7, str. 293-337.
[183] J.G. Rankin, R.S. Czernuszewicz, Org. Geochem., 1993, **20**, 521.
[184] J.G. Rankin, R. Canto, R.S. Czernuszewicz, T.D. Lash, Inorg. Chem., 1995, **34**, 3025.
[185] R.S. Czernuszewicz, J.G. Rankin, T.D. Lash, Inorg. Chem., 1996, **35**, 199.
[186] http://www.absolwent-old.pwr.edu.pl/wyrozniony.htm, dostęp 18.12.2020.
[187] R.S. Czernuszewicz, Y.O. Su, M.K. Stern, K.A. Macor, D. Kim, J.T. Groves, T.G. Spiro, J. Am. Chem. Soc., 1988, **110**, 4158.
[188] R.S. Czernuszewicz, K.A. Macor, X.Y. Li, J.R. Kincaid, T.G. Spiro, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 3860.
[189] X.Y. Li, R.S. Czernuszewicz, J.R. Kincaid, T.G. Spiro, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 7012.
[190] R.S. Czernuszewicz, Y.X. Li, T.G. Spiro, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 7024.
[191] T.G. Spiro, R.S. Czernuszewicz, Coord. Chem. Rev., 1990, **100**, 541.
[192] X.Y. Li, R. S. Czernuszewicz, J.R. Kincaid, Y. Su, T.G. Spiro, J. Phys. Chem., 1990, **94**, 31.
[193] A.V. Soldatova, M. Ibrahim, J.S. Olson, R.S. Czernuszewicz, T.G. Spiro, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 4614.
[194] B.S. Mandimutsira, B. Ramdhanie, R.C. Todd, H. Wang, A.A. Zaręba, R.S. Czernuszewicz, D. P. Goldberg, J. Am. Chem. Soc., 2002, **124**, 15170.
[195] J.P. Fox, B. Ramdhanie, A.A. Zaręba, R.S. Czernuszewicz, D.P. Goldberg, Inorg. Chem., 2004, **43**, 6600.
[196] B. Zawirska, Neoplasma, 1979, **26**, 223.
[197] B. Zawirska, W. Bednarz, Neoplasma, 1981, **28**, 35.

[198] B. Zawirska, Environ. Res., 1981, **24**, 391.
[199] J. Ostrowski, E. Kostrzewska, T. Michalak, B. Zawirska, W. Mędrzejewski, A. Gregor, Gastroenterology, 1983, **85**, 1131.
[200] P. Ziółkowski, P. Milach, K. Symonowicz, B. Zawirska, T. Szkudlarek, Acta Bio-Optica Inform. Med., 1995, **1**, 89.
[201] P. Ziółkowski, K. Symonowicz, P. Milach, B. Zawirska, T. Szkudlarek, Neoplasma, 1997, **44**, 192.
[202] M. Jeleń, Pol. J. Pathol., 2007, **58**, 165.
[203] W. Bednarz, Medium, 2007, (3), 22.
[204] P. Ziółkowski, Wiad. Chem., 1989, **43**, 947.
[205] B.J. Osiecka, P. Ziółkowski, E. Gamian, A. Lis-Nawara, P. Marszalik, S.G. White, R. Bonnett, Pol. J. Pathol., 2003, **54**, 117.
[206] E. Marcinkowska, P. Ziółkowski, E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, P. Chmielewski, C. Radzikowski, Anticancer Res., 1997, **17**, 3313.
[207] P. Ziółkowski, K. Symonowicz, P. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, G. Streckyte, R. Rotomskis, J. Rabczyński, J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1999, **125**, 563.
[208] K. Jurczyszyn, M. Woźniak, K. Symonowicz, N. Sprutta, L. Latos-Grażyński, P. Ziółkowski, Y. Ivonyak, P. Tuchowski, W. Trzeciakowski, Photodiagn. Photodyn. Ther., 2017, **18**, 179.
[209] J. Janczak, R. Kubiak, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1993, 3809
[210] J. Janczak, R. Kubiak, K. Ejsmont, Chem. Phys. Lett. 1995, **245**, 249.
[211] J. Janczak, R. Kubiak, A. Jezierski, Inorg. Chem., 1999, **38**, 2043.
[212] J. Janczak, R. Kubiak, Polyhedron, 2001, **20**, 2901.
[213] J. Janczak, R. Kubiak, CrystEngComm, 2010, **12**, 3599.
[214] J. Janczak, R. Kubiak, Eur. J. Inorg Chem., 2013, 5612.
[215] B. Przybył, J. Janczak, Dyes. Pigm., 2015, **118**, 102.
[216] V. Kinzhybalo, R. Kubiak, J. Janczak, Polyhedron, 2016, **115**, 142.
[217] J. Janczak, ACS Omega, 2019, **4**, 3673.
[218] R. Kubiak, K. Ejsmont, J. Mol. Struct., 1999, **474,** 275.
[219] A. Suchan, J. Hurek, W. Wacławek, J. Nackiewicz, K. Ejsmont, Pol. J. Chem., 1999, **73**, 2013.
[220] M. Wacławek, Chem. Dyd. Ekol. Metrol., 2009, **14**, 7.
[221] A. Suchan, D. Siodłak, Indeks, 2020, **1-2**, 46.
[222] W. Wacławek, M. Ząbkowska-Wacławek, Thin Solid Films, 1987, **146**, 1.
[223] Z. Ziembik, M. Ząbkowska-Wacławek, W. Wacławek, J. Mater. Sci., 1999, **34**, 3495.
[224] J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Wacławek, Ecol. Chem. Eng., 2007, **14**, 1120.
[225] A. Suchan, J. Nackiewicz, Z. Hnatejko, W. Wacławek, S. Lis, Dyes Pigm., 2009, **80**, 239.
[226] W. Wacławek, M. Wacławek: 110 europejskich twórców chemii, TChIE, Opole 2002.
[227] R. Słota, G. Mele, K. Ejsmont, A.A. Domański, R. del Sole, Acta Cryst. E, 2007, 63, m2582.
[228] R. Słota, M.A. Broda, G. Dyrda, K. Ejsmont, G. Mele, Molecules, 2011, **16**, 9957.
[229] https://www.fct.put.poznan.pl/pl/kadra/137, dostęp 18.12.2020.
[230] 50-Lecie Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, Politechnika Poznańska, Poznań 2018 , str. 30.
[231] 50-Lecie Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, Politechnika Poznańska, Poznań 2018 , str. 35.
[232] H. Czechowska, Fakty UMP, 2014, **13**, 8.
[233] T. Maliński, D. Chang, L.A. Bottomley, K.M. Kadish, Inorg. Chem., 1982, **21**, 4248.
[234] H. Ledon, F. Varescon, T. Maliński, K. M. Kadish, Inorg. Chem., 1984, **23**, 261.
[235] T. Maliński, P.M. Hanley, K.M. Kadish, Inorg. Chem., 1986, **18**, 3229.
[236] T. Maliński, Z. Taha, Nature, 1992, **358**, 676.

[237] T. Maliński, Z. Taha, S. Grunfeld, S. Patton, M. Kapturczak, P. Tomboulian, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, **193**, 1076.
[238] T. Maliński, M.W. Radomski, Z. Taha, S. Moncada, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, **194**, 960.
[239] M.R. Tschudi, S. Mesaros, T.F. Lüscher, T. Maliński, Hypertension, 1996, **27**, 32.
[240] H. Manikowski, E. Kubaszewski, M. Łożyński, M. Wróblewski, Cur. Top. Biophys., 1994, **18**, 119.
[241] A. Ciszewski, E. Kubaszewski, M. Łożyński, Electroanalysis, 1996, **8**, 293.
[242] H. Manikowski, M. Łożyński, E. Kubaszewski, Cur. Top. Biophys., 1998, **22**, 134.
[243] A. Ciszewski, G. Milczarek, E. Kubaszewski, M. Łożyński, Electroanalysis, 1998, **10**, 628.
[244] A. Ciszewski, G. Milczarek, J. Electroanal. Chem., 1996, **413**, 137.
[245] A. Ciszewski, G. Milczarek, J. Electranal. Chem., 1997, **426**, 125.
[246] A. Ciszewski, G. Milczarek, J. Electranal. Chem., 1999, **469**, 18.
[247] G. Milczarek, A. Ciszewski, Electroanalysis, 2001, **13**, 64.
[248] D. Wróbel, I. Hanyz, A. Planner, A. Dudkowiak, T. Sarna, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 1998, **47**, 165.
[249] D. Wróbel, I. Hanyz, R. Bartkowiak, R. M. Ion, J. Fluoresc., 1998, **8**, 191.
[250] D. Wróbel, I. Hanyz, J. Fluoresc., 2003, **13**, 169.
[251] D. Wróbel, J. Łukasiewicz, H. Manikowski, Dyes Pigm., 2003, **58**, 7.
[252] A. Dudkowiak, T. Kusumi, C. Nakamura, J. Miyake, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 2000, **134**, 177.
[253] B. Olejarz, B. Bursa, I. Szyperska, R.-M. Ion, A. Dudkowiak, Int. J. Thermophys., 2010, **31**, 163.
[254] A. Siejak, D. Wróbel, B. Laskowska, Y.S. Avlasevich, Spectrochim. Acta A, 2009, **74**, 148.
[255] D. Wróbel, A. Siejak, P. Siejak, Sol. Energy Mater. Sol. Cells, 2010, **94**, 492.
[256] D. Wróbel, A. Graja, H. Manikowski, K. Lewandowska, Chem. Phys., 2007, **336**, 165.
[257] K. Lewandowska, A. Bogucki, D. Wróbel, A. Graja, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 2007, **188**, 12.
[258] K. Lewandowska, K. Szaciłowski, Austr. J. Chem., 2011, **64**, 1409.
[259] K. Lewandowska, D. Wróbel, A. Graja, Opt. Mater., 2012, **34**, 1729.
[260] K. Lewandowska, B. Barszcz, A. Graja, B. Bursa, A. Biadasz, D. Wróbel, W. Bednarski, S. Waplak, M. Grzybowski, D. T. Gryko, Synth. Metals, 2013, **166**, 70.
[261] K. Lewandowska, N. Rosiak, A. Bogucki, J. Cielecka-Piontek, M. Mizera, W. Bednarski, M. Suchecki, K. Szaciłowski, Molecules, 2019, **24**, 688.
[262] D. Larowska, A. Wójcik, M. Mazurkiewicz-Pawlicka, A. Malolepszy, L. Stobiński, B. Marciniak, A. Lewandowska-Andrałojć, ChemPhysChem 2019, **20**, 105.
[263] E. Gacka, G. Burdzinski, B. Marciniak, A. Kubas, A. Lewandowska-Andrałojć, PhysChemChemPhys, 2020, **22**, 13456.
[264] D. Larowska, J.M. O'Brien, M. Senge, G. Burdzinski, B. Marciniak, A. Lewandowska-Andrałojć, J. Phys. Chem. C, 2020, **124**, 15769.
[265] www.syntezy.ump.edu.pl/katedra/pracownicy, dostęp 19.12.2020.
[266] T. Gośliński, A.J.P. White, Polyhedron, 2009, **28**, 2579.
[267] T. Gośliński, C. Zhong, M.J. Fuchter, A.J.P. White, A.G.M. Barrett, B.M. Hoffman, Tetrahedron Lett., 2009, **50**, 5178.
[268] T. Gośliński, T. Osmałek, J. Mielcarek, Polyhedron, 2009, **28**, 3839.
[269] T. Gośliński, J. Piskorz, J. Photochem. Photobiol. C, 2011, **12**, 304.
[270] W. Szczołko, Ł. Sobotta, P. Fita, T. Koczorowski, M. Mikuś, M. Gdaniec, A. Orzechowska, K. Burda, S. Sobiak, M. Wierzchowski, J. Mielcarek, E. Tykarska, T. Gośliński, Tetrahedron Lett., 2012, **53**, 2040.

[271] J. Piskorz, K. Konopka, N. Düzgüneş, Z. Gdaniec, J. Mielcarek, T. Gośliński, ChemMedChem, 2014, **9**, 1775.
[272] W. Szczołko, A. Wzgarda, T. Koczorowski, B. Wicher, Ł. Sobotta, Z. Gdaniec, M. Gdaniec, J. Mielcarek, E. Tykarska, T. Gośliński, Polyhedron, 2015, **102**, 462.
[273] S. Lijewski, M. Gierszewski, Ł. Sobotta, J. Piskorz, P. Kordas, M. Kucińska, D. Baranowski, Z. Gdaniec, M. Murias, J. Karolczak, M. Sikorski, J. Mielcarek, T. Gośliński, Dyes Pigm., 2015, **113**, 702.
[274] D.T. Młynarczyk, S. Lijewski, M. Falkowski, J. Piskorz, W. Szczołko, Ł. Sobotta, M. Stolarska, Ł. Popenda, S. Jurga, K. Konopka, N. Düzgüneş, J. Mielcarek, T. Gośliński, ChemPlusChem, 2016, **81**, 460.
[275] A. Tillo, D. Młynarczyk, Ł. Popenda, B. Wicher, M. Kryjewski, W. Szczołko, S. Jurga, J. Mielcarek, M. Gdaniec, T. Gośliński, E. Tykarska, New J. Chem, 2017, **41**, 3586.
[276] T. Koczorowski, J. Ber, T. Sokolnicki, A. Teubert, W. Szczołko, T. Gośliński, Dyes Pigm., 2020, **178**, artykuł 108370.
[277] J. Śniechowska, P. Paluch, M.J. Potrzebowski, RCS Adv., 2017, **7**, 24795.
[278] J. Śniechowska, P. Paluch, T. Pawlak, G.D. Bujacz, W. Danikiewicz, M.J. Potrzebowski, RCS Adv., 2018, **8**, 21354.
[279] Ł. Sobotta, J. Śniechowska, D. Ziental, J. Długaszewska, M.J. Potrzebowski, Dyes Pigm., 2019, **160**, 292.
[280] J. Śniechowska, P. Paluch, G. Bujacz, M. Górecki, J. Frelek, D.T. Gryko, M.J. Potrzebowski, CrystEngComm, 2016, **18**, 3561.
[281] T. Kobayashi, K. Mao, P. Paluch, A. Nowak-Król, J. Śniechowska, Y. Nishiyama, D.T. Gryko, M.J. Potrzebowski, M. Pruski, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, **52**, 14108.
[282] S. Szymański, P. Paluch, D.T. Gryko, A. Nowak-Król, W. Bocian, J. Sitkowski, B. Koszarna, J. Śniechowska, M.J. Potrzebowski, L. Kozerski, Chem. Eur. J., 2014, **20**, 1720.
[283] W. Bocian, P. Paluch, A. Nowak-Król, D.T. Gryko, M.J. Potrzebowski, J. Śniechowska, J. Sitkowski, E. Bednarek, L. Kozerski, Magn. Res. Chem., 2015, **53**, 167.
[284] J. Śniechowska, P. Paluch, T. Pawlak, G.D. Bujacz, W. Danikiewicz, M.J. Potrzebowski, RSC Adv., 2018, **8**, 21354.
[285] www.ltn.lodz.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=398&catid=64&Itemid=13, dostęp 19.12.2020.
[286] B.F. Anderson, T.J. Bartczak, D. Crowfoot Hodgkin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1974, 977.
[287] K. Shelly, T.J. Bartczak, W.R. Scheidt, C.A. Reed, Inorg. Chem., 1985, **24**, 4325.
[288] J.M. Wisner, T.J. Bartczak, J.A. Ibers, Organometallics, 1986, **5**, 2044.
[289] J.M. Wisner, T.J. Bartczak, J.A. Ibers, J.J. Low, W.A. Goddard, III, J. Am. Chem. Soc., 1986, **108**, 347.
[290] A. Wysłouch, L. Latos-Grażyński, M. Grzeszczuk, K. Drabent, T. Bartczak, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 1377.
[291] A. Małek, L. Latos-Grażyński, T.J. Bartczak, A. Żądło, Inorg. Chem., 1991, **30**, 3222.
[292] T.J. Bartczak, S. Wołowiec, L. Latos-Grażyński, Inorg. Chim. Acta, 1998, **277**, 242.
[293] J. Zakrzewski, C. Giannotti, J. Organomet. Chem., 1990, **385**, C23.
[294] J. Zakrzewski, C. Giannotti, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 743.
[295] J. Zakrzewski, C. Giannotti, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 1991, **57**, 479.
[296] J. Zakrzewski, C. Giannotti, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 662.
[297] J. Zakrzewski, M. Cesario, J. Guilhem, C. Giannotti, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1992, 3059.
[298] J. Zakrzewski, C. Giannotti, Coord. Chem. Rev., 1995, **140**, 169.
[299] M. Cesario, C. Giannotti, J. Guilhem, J. Silver, J. Zakrzewski, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1997, 47.
[300] J. Zakrzewski, C. Giannotti, J.A. Delaire, Inorg. Chem., 2001, **40**, 831.

[301] www.chemia.uni.lodz.pl/kchorg/en/J_Zakrzewski/, dostęp 25.11.2020.
[302] https://www.lekarstwonaraka.com.pl/Konferencja.html, dostęp 23.11.2020.
[303] M. Kwitniewski, D. Kunikowska, B. Dera-Tomaszewska, E. Tokarska-Pietrzak, H. Dziadziuszko, A. Graczyk, R. Głośnicka, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2005, **81**, 129.
[304] A. Bombalska, A. Graczyk, Photodiagn. Photodyn Ther., 2009, **6**, 46.
[305] M. Kwitniewski, D. Jankowski, K. Jaśkiewicz, H. Dziaduszko, A. Juzeniene, J. Moan, L.-W. Ma, R. Peksa, D. Kunikowska, A. Graczyk, M. Kwaśny, M. Kaliszewski, R. Głośnicka, Int. J. Cancer, 2009, 125, 1721.
[306] A. Nowak-Stępniowska, M. Małecki, K. Wiktorska, A. Romiszewska, A. Padzik-Graczyk, Photodiagn. Photodyn Ther., 2011, **8**, 39.
[307] A. Nowak-Stępniowska, K. Wiktorska, M. Małecki, A. Romiszewska, A. Padzik-Graczyk, Acta Biochim. Pol., 2011, **58**, 497.
[308] A. Nowak-Stępniowska, K. Wiktorska, M. Małecki, M. Milczarek, K. Lubelska, A. Padzik-Graczyk, Acta Biochim. Pol., 2012, **59**, 603.
[309] www.kbm.ch.pw.edu.pl/index.php/sklad-osobowy/elzbieta-malinowska/, dostęp 19.12.2020.
[310] E. Malinowska, M.E. Meyerhoff, Anal. Chim. Acta, 1995, **300**, 33.
[311] W. Zhang, E. Roźniecka, E. Malinowska, P. Parzuchowski, M.E. Meyerhoff, Anal. Chem., 2002, **74**, 4548.
[312] E. Malinowska, Ł. Górski, M.E. Meyerhoff, Anal. Chim. Acta, 2002, **468**, 133.
[313] Ł. Górski, M.E. Meyerhoff, E. Malinowska, Talanta, 2004, **63**, 101.
[314] Ł. Górski, E. Malinowska, Anal. Chim. Acta, 2005, **540**, 159.
[315] Ł. Górski, M. Mroczkiewicz, M. Pietrzak, E. Malinowska, Anal. Chim. Acta, 2009, **644**, 30.
[316] M. Mroczkiewicz, M. Pietrzak, Ł. Górski, E. Malinowska, Analyst, 2011, **135**, 3770.
[317] K. Konopińska, M. Pietrzak, E. Malinowska, Microchem. J., 2014, **115**, 1.
[318] K. Konopińska, M. Pietrzak, E. Malinowska, Analyt. Biochem., 2015, **470**, 41.
[319] A. Bala, M. Pietrzak, J. Zajda, E. Malinowska, Sens. Actuators B: Chem., 2015, **207**, 1004.
[320] M. Pietrzak, M.E. Meyerhoff, Anal. Chem., 2009, **81**, 3637.
[321] http://zcho.ch.pw.edu.pl/skl_ostrowski.html, dostęp 20.12.2020.
[322] S. Ostrowski, Y.K. Shim, Bull. Kor. Chem. Soc., 2001, **22**, 9.
[323] S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, Synth. Commun., 2003, **33**, 4101.
[324] S. Ostrowski, P. Wyrębek, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 8437.
[325] S. Ostrowski, S. Grzyb, Tetrahedron Lett., 2012, **53**, 6355.
[326] P. Wyrębek, A. Mikus, S. Ostrowski, Heterocycles, 2012, **85**, 57.
[327] S. Ostrowski, M. Kosmalska, A. Mikus, Tetrahedron Lett., 2017, **58**, 2011.
[328] A. Mikus, M. Zając, S. Ostrowski, Org. Chem. Front., 2018, **5**, 2840.
[329] A. Mikus, M. Rosa, S. Ostrowski, Molecules, 2019, **24**, 838.
[330] B. Kalota, M. Tsvirko, Chem. Phys. Lett., 2015, 634,188.
[331] B. Kalota, A. Mikus, S. Ostrowski, New J. Chem., 2016, **40**, 9899.
[332] www.photoscience.pl/index.php?id=105, dostęp 20.12.2020.
[333] J. Waluk, J. Michl, J. Org. Chem., 1991, **56**, 2729.
[334] J.G. Radziszewski, J. Waluk, M. Nepras, J. Michl, J. Phys. Chem., 1991, **95**, 1963.
[335] J. Waluk, G. Hemmi, J.L. Sessler, J. Michl, J. Org. Chem., 1991, **56**, 2735.
[336] J. Waluk, M. Müller, P. Swiderek, M. Köcher, E. Vogel, G. Hohlneicher, J. Michl, J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 5511.
[337] J. Waluk, E. Vogel, J. Luminesc., 1994, **60-61**, 867.
[338] A. Gorski, E. Vogel, J.L. Sessler, J. Waluk, J. Phys. Chem. A, 2002, **106**, 8139.
[339] J. Dobkowski, V. Galievsky, M. Gil, J. Waluk, Chem. Phys. Lett., 2004, **394**, 410.
[340] A. Vdovin, J. Sepioł, N. Urbańska, M. Pietraszkiewicz, A. Mordziński, J. Waluk, J. Am. Chem. Soc., 2006, **128**, 2577.

[341] J. Waluk, Acc. Chem. Res. 2006, **39**, 945.
[342] N. Urbańska, M. Pietraszkiewicz, J. Waluk, J. Poprhyrins Phthalocyanines, 2007, **11**, 596.
[343] P. Garbacz, M. Nejbauer, C. Radzewicz, J. Waluk, Chem. Eur. J., 2011, **17**, 3672.
[344] J. Ostapko, K. Nawara, M. Kijak, J. Buczyńska, B. Leśniewska, M. Pietrzak, G. Orzanowska, J. Waluk, Chem. Eur. J., 2016, **22**, 17311.
[345] P. Fita, L. Grill, A. Listkowski, H. Piwoński, S. Gawinkowski, M. Pszona, J. Sepioł, E. Mengesha, T. Kumagai, J. Waluk, Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, **19**, 4921.
[346] M. Koch, M. Pagan, M. Persson, S. Gawinkowski, J. Waluk, T. Kumagai, J. Am. Chem. Soc., 2017, **139**, 12681.
[347] J. Waluk, Chem. Rev., 2017, **117**, 2447.
[348] V. Kim, Ł. Piątkowski, M. Pszona, R. Jaeger, J. Ostapko, J. Sepioł, A.J. Meixner, J. Waluk, Phys. Chem. Chem. Phys., 2018, **20**, 26591.
[349] A. Listkowski, P. Jędrzejewski, M. Kijak, K. Nawara, P. Kowalska, R. Luboradzki, J. Waluk, J. Phys. Chem. A, 2019, **123**, 2727.
[350] M. Kijak, K. Nawara, A. Listkowski, N. Masiera, J. Buczyńska, N. Urbańska, G. Orzanowska, M. Pietraszkiewicz, J. Waluk, J. Chem. Phys. A, 2020, **124**, 4594.
[351] ww2.icho.edu.pl/gryko_group/dgryko.html, dostęp 20.12.2020.
[352] www.fnp.org.pl/prof-daniel-gryko-laureat-nagrody-fnp-2017/, dostęp 20.12.2020.
[353] D.T. Gryko, C. Clausen, J.S. Lindsey, J. Org. Chem., 1999, **64**, 8635.
[354] D. Gryko, J.S. Lindsey, J. Org. Chem., 2000, **65**, 2249.
[355] D.T. Gryko, C. Clausen, K.M. Roth, N. Dontha, D.F. Bocian, W.G. Kuhr, J.S. Lindsey, J. Org. Chem., 2000, **65**, 7345.
[356] C. Clausen, D.T. Gryko, Y.A. Nasseri, J.R. Diers, D.F. Bocian, W.G. Kuhr, J.S. Lindsey, J. Org. Chem., 2000, **65**, 7371.
[357] J. Li, D. Gryko, R.B. Dabke, J.R. Diers, D.F. Bocian, W.G. Kuhr, J.S. Lindsey, J. Org. Chem., 2000, **65**, 7379.
[358] D. Gryko, J. Li, J.R. Diers, K.M. Roth, D.F. Bocian, W.G. Kuhr, J.S. Lindsey, J. Mater. Chem. 2001, **11**, 1162.
[359] M. Chromiński, D. Gryko, Chem. Eur. J., 2013, **19**, 5141.
[360] S. Kurcoń, K. ó Proinsias, D. Gryko, J. Org. Chem., 2013, **78**, 4115.
[361] M. Giedyk, S.N. Fedosov, D. Gryko, Chem. Commun., 2014, **50**, 4674.
[362] M. Chromiński, A. Lewalska, M. Karczewski, D. Gryko, J. Org. Chem., 2014, **79**, 7532.
[363] M. Giedyk, K. Goliszewska, K. ó Proinsias, D. Gryko, Chem. Commun. 2016, **52**, 1389.
[364] K. Rybicka-Jasińska, B. Koenig, D. Gryko, Eur. J. Org. Chem., 2017, 2104.
[365] K. Rybicka-Jasińska, W. Shan, K. Zawada, K.M. Kadish, D. Gryko, J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 15451.
[366] M. Ociepa, O. Baka, J. Narodowiec, D. Gryko, Adv. Synth. Catal. 2017, **359**, 3560.
[367] M. Ociepa, A.J. Wierzba, J. Turkowska, D. Gryko, J. Am. Chem. Soc. 2020, **142**, 5355.
[368] D.T. Gryko, M. Tasior, Tetrahedron Lett., 2003, **44**, 3317.
[369] A. Nowak-Król, D. Gryko, D.T. Gryko, Chem. Asian J., 2010, **5**, 904.
[370] A. Nowak-Król, B. Koszarna, S.Y. Yoo, J. Chromiński, M.K. Węcławski, C.-H. Lee, D.T. Gryko, J. Org. Chem., 2011, **76**, 2627.
[371] J.P. Lewtak, D. Gryko, D. Bao, E. Sebai, O. Vakuliuk, M. Ścigaj, D.T. Gryko, Org. Biomol. Chem., 2011, **9**, 8178.
[372] J.P. Lewtak, D.T. Gryko, Chem. Commun., 2012, **48**, 10069.
[373] P. Chen, Y. Fang, K.M. Kadish, J.P. Lewtak, D. Koszelewski, A. Janiga, D.T. Gryko, Inorg. Chem., 2013, **52**, 9532.
[374] A. Nowak-Król, M. Grzybowski, J. Romiszewski, M. Drobizhev, G. Wicks, M. Chotkowski, A. Rebane, E. Górecka, D.T. Gryko, Chem. Commun., 2013, **49**, 8368.

[375] A. Nowak-Król, D.T. Gryko, Org. Lett., 2013, **15**, 5618.
[376] Y. Fang, D. Koszelewski, K.M. Kadish, D.T. Gryko, Chem. Commun., 2014, **50**, 8864.
[377] M. Salamończyk, D. Pociecha, A. Nowak-Król, D. Koszelewski, D.T. Gryko, E. Górecka, Chem. Eur. J., 2015, **21**, 7384.
[378] D.T. Gryko, K. Jadach, J. Org. Chem, 2001, **66**, 4267.
[379] D.T. Gryko, B. Koszarna, Org. Biomol. Chem., 2003, **1**, 350.
[380] M. Gałęzowski, D.T. Gryko, J. Org. Chem., 2006, **71**, 5942.
[381] B. Koszarna, D.T. Gryko, Chem. Commun., 2007, **28**, 2994.
[382] P. Świder, A. Nowak-Król, R. Voloshchuk, J.P. Lewtak, D.T. Gryko, W. Danikiewicz, J. Mass. Spectrom., 2010, **45**, 1443.
[383] P. Świder, J. P. Lewtak, D.T. Gryko, W. Danikiewicz, J. Mass. Spectrom., 2013, **48**, 1116.
[384] http://www.radzki.umcs.lublin.pl/radzkiftp/INDEX/radzki, dostęp 26.11.2020.
[385] S. Radzki, P. Krausz, S. Gaspard, C. Giannotti, Inorg. Chim. Acta, 1987, **138**, 139.
[386] S. Radzki, C. Giannotti, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1993, 675.
[387] S. Radzki, C. Giannotti, Inorg. Chim. Acta, 1993, **205**, 213.
[388] S. Radzki, C. Giannotti, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 1994, **80**, 257.
[389] M. Majdan, Wiadomości Uniwersyteckie. Miesięcznik Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, 2009, nr 4 (154), 26.
[390] M. Makarska-Białokoz, G. Pratviel, J. Biol. Inorg. Chem., 2008, **13**, 973.
[391] M. Makarska-Białokoz, G. Pratviel, S. Radzki, J. Mol. Struct., 2008, **875**, 468.
[392] M. Makarska-Białokoz, J. Fluoresc., 2012, **22**, 1521.
[393] M. Makarska-Białokoz, J. Luminesc., 2014, **147**, 27.
[394] M. Makarska-Białokoz, P. Borowski, J. Luminesc., 2015, **160**, 110.
[395] M. Makarska-Białokoz, Spectrochim. Acta A, 2017, **178**, 47.
[396] www.chemia.uwb.edu.pl/pracownicy/krzysztof-winkler-59/, dostęp 20.12.2020.
[397] M. Płońska, K. Winkler, S. Gadde, F.D'Souza, A.L. Balch, Electroanalysis, 2006, **18**, 841.
[398] K. Winkler, A.L. Balch, Comp. R. Chim., 2006, **9**, 928.
[399] Anna J. Podhajska (1938-2006). Pierwsza Dama Polskiej Biotechnologii. Red. W. Makarewicz, E. Łojkowska, Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 2020.
[400] J. Zawacka-Pankau, N. Issaeva, S. Hossain, A. Pramaik, G. Selivanova, A. J. Podhajska, J. Biol. Chem., 2006, **282**, 2466.
[401] J. Zawacka-Pankau, A.J. Podhajska, Biotechnol. Lett., 2007, **29**, 877.
[402] J. Zawacka-Pankau, B. Ferens, Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009, **241**, 246.
[403] A. Sznarkowska, A. Kostecka, A. Kawiak, P. Acedo, M. Lion, A. Inga, J. Zawacka-Pankau, Cell Div., 2018, **13**, artykuł 10.
[404] L. Jiang, N. Malik, P. Acedo, J. Zawacka-Pankau, Cell Death Discov., 2019, **5**, artykuł 77.
[405] J. Nakonieczna, E. Michta, M. Rybicka, M. Grinholc, A. Gwizdek-Wiśniewska, K.P. Bielawski, BMC Microbiol., 2010, **10**, artykuł 323.
[406] M. Kossakowska, J. Nakonieczna, A. Kawiak, J. Kurlenda, K.P. Bielawski, M. Grinholc, Photodiagn. Photodyn. Ther., 2013, **10**, 348.
[407] M. Grinholc, A. Rapacka-Zdończyk, B. Rybak, F. Szabados, K.P. Bielawski, Photomed. Laser Surg., 2014, **32**, 121.
[408] J. Nakonieczna, M. Kossakowska-Zwierucho, M. Filipiak, W. Hewelt-Belka, M. Grinholc, K.P. Bielawski, Appl. Microbiol. Biotechnol., 2016, **100**, 1393.
[409] S.L. Hogle, K.A. Barbeau, M. Gledhill, Metallomics, 2014, **6**, 1107.
[410] N. Gueneli, A.M. McKenna, N. Ohkouchi, C.J. Boreham, J. Beghin, E.J. Javaux, J.J. Brocks, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2018, **115**, E6978.
[411] G. Kowalewska, Wiad. Chem., 1992, **46**, 343.

[412] C.B. Eckardt, G.E.S. Pearce, B.J. Keely, G. Kowalewska, R.P. Jaffe, J.R. Maxwell, Org. Geochem., 1992, **19**, 217.
[413] G. Kowalewska, Oceanologia, 1997, **39**, 413.
[414] G. Kowalewska, B. Wawrzyniak-Wydrowska, M. Szymczak-Żyła, Mar. Poll. Bull., 2004, **49**, 148.
[415] M. Szymczak-Żyła, J.W. Louda, G. Kowalewska, Limnol. Oceanogr, 2008, **53**, 851.
[416] M. Szymczak-Żyła, G. Kowalewska, J.W. Louda, Mar. Chem., 2011, **125**, 39.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 stycznia 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

DONOROWO-AKCEPTOROWE STRUKTURY OLIGOPIROLOWE: PROJEKTOWANIE, SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI

DONOR–ACCEPTOR OLIGOPYRROLES: DESIGN, SYNTHESIS, AND PROPERTIES

Marcin Stępień

Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski,
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
**e-mail: marcin.stepien@uwr.edu.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Donorowo-akceptorowe struktury oligopirolowe
Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Marcin Stępień jest kierownikiem Zespołu Syntezy Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Specjalizuje się w projektowaniu i syntezie nowych barwników i materiałów organicznych. Kierownik projektów NCN (SONATA BIS, OPUS, BEETHOVEN) i FNP (HOMING oraz TEAM). Laureat programu FNP START (2003–2004), nagród PAN im. W. Kołosa (2010) i M. Skłodowskiej-Curie (2020) oraz nagród MNiSW za rozprawę habilitacyjną (2011) i wybitne osiągnięcia naukowe (2018). Fascynują go kształty i symetria cząsteczek, zachodzące w skali molekularnej procesy dynamiczne i samoorganizacja złożonych układów. Uwielbia kolorowe związki chemiczne i tęskni za czasami, kiedy mógł je osobiście syntezować.

https://orcid.org/0000-0002-4670-8093

ABSTRACT

The review summarizes one decade of research carried out in the Stępień Laboratory at the University of Wrocław. We focus on the group's contributions to pyrrole chemistry, notably the development of donor–acceptor pyrrole hybrids and their use as building blocks in the synthesis of porphyrins, small-molecule dyes, and nanographene analogues.

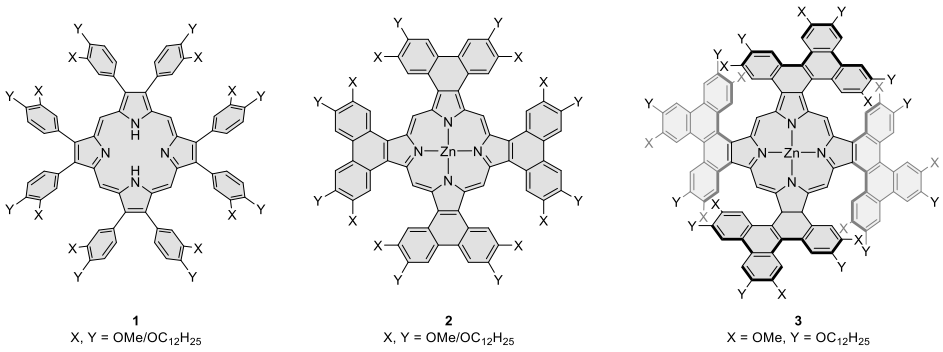
Keywords: pyrrole, donor–acceptor systems, chromophores, organic synthesis
Słowa kluczowe: pirol, układy donorowo-akceptorowe, chromofory, synteza organiczna

WPROWADZENIE

Po uzyskaniu w grudniu 2010 r. stopnia doktora habilitowanego rozpocząłem wraz z grupą współpracowników eksplorację nowych tematów badawczych w obszarze chemii związków aromatycznych. Nasze nowe projekty, odległe koncepcyjnie i strukturalnie od chemii analogów porfiryn, którą zajmowałem się przed uzyskaniem *veniae legendi*, zaowocowały wprowadzeniem do literatury tzw. metody *fold-in* [1,2] oraz nowych struktur wielopierścieniowych o zakrzywionych powierzchniach, m.in. chryzaorolu [3], oktulenu [4], oraz hybrydowych cykloparafenylenów [5,6]. Nasze zainteresowanie osobliwościami struktury elektronowej związków aromatycznych zawiodło nas niedawno w obszar chemii oligorodników organicznych [7,8], w którym poszukujemy układów wysokospinowych o nowych topologiach oraz nowych przykładów dynamicznej chemii kowalencyjnej. Znaczna część naszych zainteresowań badawczych lokuje się jednak wciąż w obszarze chemii związków heterocyklicznych, którą staramy się wykorzystywać jako narzędzie i inspirację w poszukiwaniach molekularnych analogów grafenu [9,10].

1. DONOROWO-AKCEPTOROWE STRUKTURY OLIGOPIROLOWE

W początkowej fazie naszych poszukiwań, motywy zawierające podjednostki pirolowe wykorzystywane były jedynie sporadycznie. Ważnym dla nas wynikiem było opracowanie syntezy porfiryn zawierających peryferyjnie skondensowane podjednostki aromatyczne przy wykorzystaniu reakcji utleniającego sprzęgania podstawników w pozycjach β (**1**, Schemat 1) [11]. Ta dogodna metoda syntezy pozwala na rozbudowę układu π-elektronowego porfiryny, dając pochodne takie jak **2** i **3**, o intensywnych i przesuniętych w kierunku bliskiej podczerwieni pasmach absorpcji. Dzięki funkcjonalizacji peryferii za pomocą długich łańcuchów alkilowych makrocykle te samoorganizują się w fazy ciekłokrystaliczne. Badania dyfrakcyjne pokazały, że w przypadku tetrafenantroporfiryn (**2**) tworzą się mezofazy dyskotyczne, w których rdzenie porfiryn są pochylone względem osi kolumn. Tetra(benzochryzeno)porfiryna cynku(II) (**3**) tworzy natomiast unikalną fazę micelarną, w której wzdłuż kolumn tworzą się nieciągłości wypełnione nieuporządkowanymi łańcuchami alkilowymi.



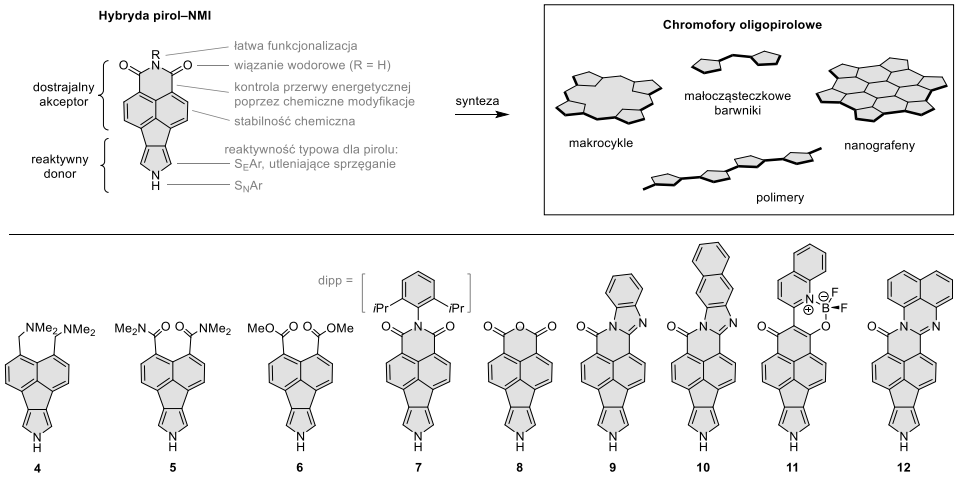
Schemat 1. Bogate w elektrony oktaaryloporfiryny (**1**) i porfiryny zawierające peryferyjnie skondensowane wielopierścieniowe jednostki aromatyczne (**2** i **3**) [11]

Scheme 1. Electron-rich octaarylporphyrins (**1**) and porphyrins containing peripherally fused polycyclic aromatic units (**2** and **3**) [11]

Podstawienie grupami alkoksylowymi, które wprowadziliśmy, aby zapewnić odpowiednią selektywność w reakcjach utleniającego sprzęgania, sprawia, że pochodne typu **2** i **3** mają silnie elektronodonorowy charakter. Z racji że metody oksydatywne jest trudniej zastosować do syntezy związków aromatycznych o właściwościach akceptorowych, zaczęliśmy poszukiwać alternatywnej strategii, która mogłaby pozwolić na efektywną syntezę pochodnych oligopirolowych ubogich w elektrony. W 2016 r. zaproponowaliśmy wykorzystanie donorowo–akceptorowych monopiroli jako bloków budulcowych do syntezy złożonych chromoforów (Schemat 2) [12]. Pirole te zawierają skondensowany fragment acenaftylenowy, który poddawany jest modyfikacjom (podstawieniu lub kondensacji pierścieni), w tak sposób by stopniowo zwiększać jego właściwości akceptorowe. Uzyskana w ten sposób biblioteka monopiroli **4**–**12** charakteryzuje się zmienną przerwą energetyczną, odzwierciedloną m.in. w zmieniającym się stopniowo położeniu pasm emisji, które pokrywają większą część zakresu promieniowania widzialnego.

Stosowalność otrzymanych monopiroli jako syntetycznych bloków budulcowych zależy w zasadniczy sposób od wpływu części akceptorowej na reaktywność części pirolowej. Trzy główne typy reaktywności wykorzystywane w syntezie oligopiroli to (1) podstawienie elektrofilowe w pozycjach α, niezbędne m.in. w chemii kondensacyjnej typu Rothemunda, (2) utleniające sprzęganie między pozycjami α, wykorzystywane w niektórych reakcjach makrocyklizacji oraz w syntezie azakoronenów i wreszcie (3) podstawienie aromatyczne z udziałem anionów pirolilowych w roli N-nukleofilów. Spodziewaliśmy się, że efektywność i selektywność tych trzech typów reaktywności może w istotny sposób zależeć od akceptorowego charakteru poszczególnych monopiroli. Wpływ ten był widoczny

już w początkowych syntezach tetraaryloporfiryn, prowadzonych z udziałem monopirolu diamidowego (NDA, **5**) i monoimidowego (NMI, **7**) [12]. Jakkolwiek pożądane produkty (odpowiednio **13**-H_2 i **14**-H_2, Schemat 3) można było otrzymać w obu przypadkach, synteza z udziałem **5** była znacznie bardziej wydajna i w istocie, bardziej efektywną drogą otrzymywania tetraimidowej porfiryny **14**-H_2 było przekształcenie w nią porfiryny oktaamidowej **13**-H_2.

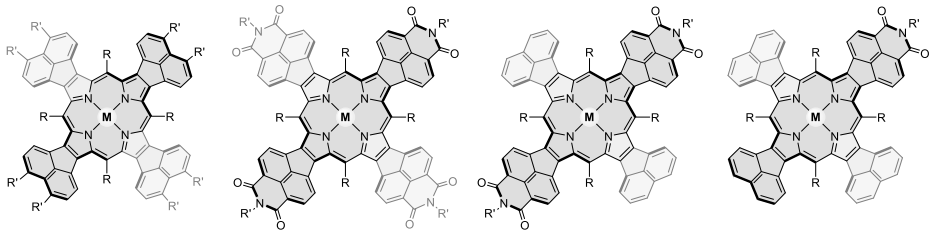


Schemat 2. (U góry) Koncepcja hybrydowych bloków pirolowych na przykładzie pochodnej NMI. (U dołu) Biblioteka monopiroli o zmiennym charakterze części akceptorowej. $S_{E(N)}Ar$ oznacza aromatyczną substytucję elektrofilową (nukleofilową)

Scheme 2. (Top) The concept of hybrid pyrrole building blocks illustrated with NMI pyrrole as an example. (Bottom) Library of monopyrroles with variable acceptor part. $S_{E(N)}Ar$, aromatic electrophilic (nucleophilic) substitution

Interesującą cechą strukturalną porfiryn **13**-H_2 i **14**-H_2 jest siodłowo wygięta powierzchnia układu skondensowanych pierścieni, przy czym wygięcie to spowodowane jest nie tyle odpowiednim zestawieniem *peri*-skondensowanych pierścieni, co zawadą steryczną pomiędzy fragmentami acenaftylenowymi i podstawnikami mezo [12]. Wygięcie to tworzy w otoczeniu makrocykla tzw. wolną objętość, która przekłada się na wysoki poziom solwatacji struktur krystalicznych i może być wykorzystana do konstrukcji dużych wnęk molekularnych. Porfiryny **13**-H_2 i **14**-H_2 i ich kompleksy z metalami charakteryzują się intensywnymi, batochromowo przesuniętymi pasmami absorpcji, przy czym pasma Soreta znajdują się w zakresie widzialnym, podczas gdy pasma Q – sięgają zakresu bliskiej podczerwieni. Związki te fluoryzują również słabo w zakresie NIR, a kompleks **13**-Pd posiada zdolność generowania stanu trypletowego, którą można wykorzystać w antybakteryjnej terapii fotodynamicznej [13]. Istotną cechą kompleksów **13**-Zn i **14**-Zn jest możliwość ich wielokrotnej odwracalnej redukcji,

związek **14**-Zn jest w stanie przyjąć kolejno aż 8 elektronów. Redukcję tę można przeprowadzić zarówno elektrochemicznie jak i chemicznie – przy użyciu silnych reduktorów takich jak antracenek sodu.

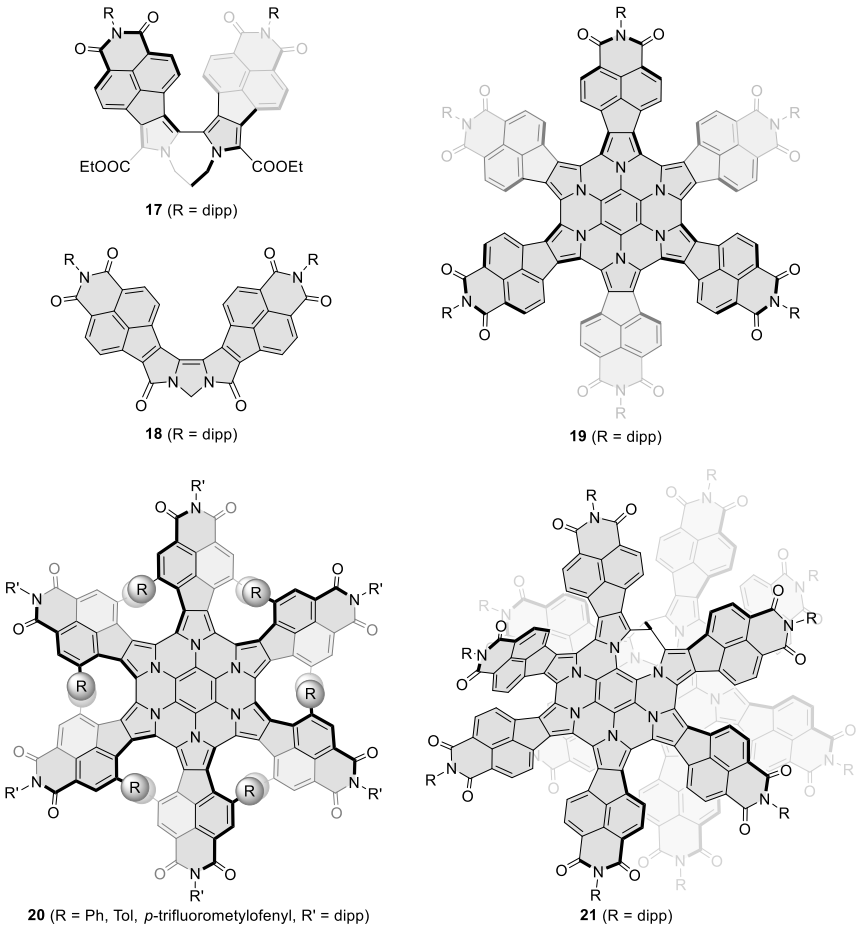


Schemat 3. Akceptorowe porfiryny zawierające grupy amidowe i imidowe
Scheme 3. Acceptor porphyrins containing amide and imide groups

Powyższą metodę syntezy porfiryn można uogólnić wykorzystując kombinacje donorowych i akceptorowych monopiroli [14]. Otrzymywane w ten sposób mieszane porfiryny, takie jak **15**-M i **16**-M (Schemat 3) wykazują nieoczywistą zależność przerwy energetycznej od liczby grup akceptorowych, wskazującą na istotny wpływ symetrii chromoforu na jego właściwości. Prowadzone obecnie przez nasz zespół badania wskazują na możliwość wykorzystania tych niesymetrycznie sfunkcjonalizowanych wariantów jako supramolekularnych bloków budulcowych.

Podatność piroli **4**–**12** na reakcje utleniającego sprzęgania pozwala na uzyskiwanie bezpośrednich połączeń α–α pomiędzy podjednostkami i otrzymywanie produktów o różnej strukturze i topologiach. Sprzęganie to może być osiągane na kilka różnych sposobów, w tym między innymi przez podwójną aktywację wiązań C–H, która została wykorzystana do otrzymania bipirolowych „bumerangów" o anomalnie wysokiej fluorescencji (np. **17** i **18**, Schemat 4) [15–17] oraz poprzez elektropolimeryzację, która umożliwiła otrzymanie drabinkowych polimerów zawierających podjednostki perimidynowe typu **12** [18]. Utleniające sprzęganie heksapirolilobenzenów (HPB) z wykorzystaniem konwencjonalnych utleniaczy prowadzi do utworzenia heksapiroloheksaazakoronenów (HPHAC) [9]. Utlenianie HPB zawierającego podjednostki pirolowe typu **7** pozwoliło na otrzymanie „molekularnego płatka śniegu" **19** [19]. Wpływ przyłączenia jednostek NMI na obrzeżu motywu HPHAC jest analogiczny do efektu zaobserwowanego dla porfiryn **14**-M: związek **19** wykazuje batochromowo przesuniętą absorpcję i podobnie ulega wielokrotnej redukcji, wykazując łącznie aż 13 elektrochemicznie dostępnych stopni utlenienia. Niewielka zawada steryczna między sąsiednimi podjednostkami NMI powoduje wygięcie powierzchni

azakoronenu **19** w kształt „małpiego siodła.” Zwiększenie tej zawady sterycznej powoduje zablokowanie początkowej konfiguracji w początkowych heksapirolilobenzenach, które ulegają stereospecyficznemu utlenieniu do chiralnych wirników molekularnych (**20**). Związki te są są konfiguracyjnie stabilne i mogą być rozdzielone na enancjomery [20]. Większa zawada steryczna wymagała opracowania niekonwencjonalnej metody utleniającego sprzęgania wykorzystującej elektrofile zawierające brom i różniącej się mechanistycznie od konwencjonalnych reakcji z udziałem rodników kationowych [21].



17 (R = dipp)

18 (R = dipp)

19 (R = dipp)

20 (R = Ph, Tol, *p*-trifluorometylofenyl, R' = dipp)

21 (R = dipp)

Schemat 4. Oligopirole zawierające mostki α–α
Scheme 4. α–α-Bridged oligopyrroles

Rozbudowanie krawędzi azakoronenów HPHAC przez wprowadzenie mostków [22] lub dodatkowych pierścieni [23] w istotny sposób modyfikuje ich

strukturę elektronową. Wprowadzenie pojedynczego mostka CH do struktury **19** prowadzi do powstania układu rodnikowego zawierającego formalnie 139 elektronów π, który ulega spontanicznej σ-dimeryzacji z utworzeniem dimeru **21** [24]. Dimer ten, stabilizowany w znacznym stopniu przez oddziaływania dyspersyjne pomiędzy zakrzywionymi powierzchniami podjednostek, ulega w roztworze fotochemicznemu rozszczepieniu pod wpływem promieniowania UV, a wygenerowane w ten sposób monorodniki rekombinują z utworzeniem związku **21**.

UWAGI KOŃCOWE

Syntetyczna chemia pochodnych pirolu jest jednym z najistotniejszych obszarów współczesnej chemii związków heterocyklicznych. Dzięki różnorodności dostępnych metod syntezy, wysokiej, choć nie zawsze łatwej do opanowania reaktywności, oraz możliwości sterowania ich właściwościami przez podstawienie, pochodne pirolu stanowią uniwersalne elementy budulcowe pozwalające na projektowanie i syntezę nieznanych wcześniej motywów strukturalnych o dwu- i trójwymiarowej π-koniugacji. Bezprecedensowe właściwości takich oligopiroli pozwalają na ich wykorzystanie jako funkcjonalnych barwników, ligandów, komponentów w chemii supramolekularnej oraz materiałów organicznych.

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję Profesorowi Lechosławowi Latosowi-Grażyńskiemu, któremu dedykowany jest niniejszy zeszyt Wiadomości Chemicznych, za lata owocnej i kształcącej współpracy. Doświadczenie zdobyte przeze mnie w Zespole Chemii Porfiryn i Metaloporfiryn pod mentorską opieką Profesora wpłynęło w zasadniczy sposób na moje postrzeganie chemii jako obszaru badań i zachęciło do poszukiwania własnej drogi naukowej.

Badania omówione w tym artykule rozwinięte zostały dzięki wysiłkowi studentów, doktorantów i młodych doktorów współpracujących ze mną w Zespole Syntezy Organicznej. Dziękuję Profesorom Tadeuszowi Lisowi i Piotrowi J. Chmielewskiemu, za wiele lat nieodzownej i niezawodnej współpracy. Badania nad chemią donorowo-akceptorowych oligopiroli uzyskały hojne wsparcie Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (TEAM POIR.04.04.00-00-5BF1/17-00).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] M. Stępień, Synlett, 2013, **24**, 1316.
[2] M.A. Majewski, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2019, **58**, 86.
[3] D. Myśliwiec and M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2013, **52**, 1713.
[4] M.A. Majewski, Y. Hong, T. Lis, J. Gregoliński, P.J. Chmielewski, J. Cybińska, D. Kim, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 14072.
[5] K. Senthilkumar, M. Kondratowicz, T. Lis, P.J. Chmielewski, J. Cybińska, J.L. Zafra, J. Casado, T. Vives, J. Crassous, L. Favereau, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2019, **141**, 7421.
[6] R. Frydrych, T. Lis, W. Bury, J. Cybińska, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2020, **142**, 15604.
[7] M.A. Majewski, P.J. Chmielewski, A. Chien, Y. Hong, T. Lis, M. Witwicki, D. Kim, P.M. Zimmerman, M. Stępień, Chem. Sci., 2019, **10**, 3413.
[8] H. Gregolińska, M. Majewski, P.J. Chmielewski, J. Gregoliński, A. Chien, J. Zhou, Y.-L. Wu, Y.J. Bae, M.R. Wasielewski, P.M. Zimmerman, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2018, **140**, 14474.
[9] M. Stępień, E. Gońka, M. Żyła, N. Sprutta, Chem. Rev., 2017, **117**, 3479.
[10] H. Zhylitskaya, M. Stępień, Org. Chem. Front., 2018, **5**, 2395.
[11] D. Myśliwiec, B. Donnio, P.J. Chmielewski, B. Heinrich, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2012, **134**, 4822.
[12] H. Zhylitskaya, J. Cybińska, P. Chmielewski, T. Lis, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2016, **138**, 11390.
[13] A. Galstyan, Y.K. Maurya, H. Zhylitskaya, Y.J. Bae, Y.-L. Wu, M.R. Wasielewski, T. Lis, U. Dobrindt, M. Stępień, Chem. – Eur. J., 2020, **26**, 8262.
[14] S. Kumar, Y.K. Maurya, S. Kang, P. Chmielewski, T. Lis, J. Cybińska, D. Kim, M. Stępień, Org. Lett., 2020, **22**, 7202.
[15] M. Żyła-Karwowska, L. Moshniaha, Y. Hong, H. Zhylitskaya, J. Cybińska, P.J. Chmielewski, T. Lis, D. Kim, M. Stępień, Chem. – Eur. J., 2018, **24**, 7525.
[16] M. Żyła-Karwowska, L. Moshniaha, H. Zhylitskaya, M. Stępień, J. Org. Chem., 2018, **83**, 5199.
[17] L. Moshniaha, M. Żyła-Karwowska, J. Cybińska, P. J. Chmielewski, L. Favereau, M. Stępień, Beilstein J. Org. Chem., 2020, **16**, 895.
[18] M. Czichy, H. Zhylitskaya, P. Zassowski, M. Navakouski, P. Chulkin, P. Janasik, M. Lapkowski, M. Stępień, J. Phys. Chem. C, 2020, **124**, 14350.
[19] M. Żyła-Karwowska, H. Zhylitskaya, J. Cybińska, T. Lis, P. J. Chmielewski, M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 14658.
[20] M. Navakouski, H. Zhylitskaya, P.J. Chmielewski, T. Lis, J. Cybińska. M. Stępień, Angew. Chem. Int. Ed., 2019, **58**, 4929.
[21] M. Navakouski, H. Zhylitskaya, P.J. Chmielewski, M. Żyła-Karwowska, M. Stępień, J. Org. Chem., 2020, **85**, 187.
[22] E. Gońka, P.J. Chmielewski, T. Lis, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2014, **136**, 16399.
[23] M. Żyła, E. Gońka, P. J. Chmielewski, J. Cybińska, M. Stępień, Chem. Sci., 2016, **7**, 286.
[24] L. Moshniaha, M. Żyła-Karwowska, P. J. Chmielewski, T. Lis, J. Cybińska, E. Gońka, J. Oschwald, T. Drewello, S. M. Rivero, J. Casado, M. Stępień, J. Am. Chem. Soc., 2020, **142**, 3626.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 marca 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

KOMPLEKSY METALI DUŻYCH MAKROCYKLI IMINOWYCH I AMINOWYCH

METAL COMPLEXES OF LARGE IMINE AND AMINE MACROCYCLES

Jerzy Lisowski

Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. F. Joliot-Curie 15,
50-383 Wrocław
**e-mail: jerzy.lisowski@chem.uni.wroc.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Kompleksy makrocykli typu [2+2]
   1.1. Kompleksy makrocykli [2+2] wywodzących się z 2,6-diformylopirydyny
   1.2 Kompleksy makrocykli [2+2] wywodzących się z 2,6-diformylofenoli
   1.3. Kompleksy innych makrocykli [2+2]
2. Kompleksy makrocykli typu [3+3]
3. Kompleksy makrocykli typu [4+4] i [6+6]
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Jerzy Lisowski obronił pracę magisterską na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w roku 1986 pod kierunkiem dr Andrzeja Vogta. Na tym samym wydziale obronił w 1991 roku doktorat związany z chemią tiaporfiryn pod kierunkiem dr hab. Lechosława Latosa-Grażyńskiego. Po stażach podoktorskich w grupie Bernharda Jauna na Politechnice w Zurychu (ETH) oraz w grupie Jonathana Sesslera na University of Texas powrócił na macierzysty wydział i rozpoczął badania nad kompleksami makrocyklicznych zasad Schiffa, uzyskując w roku 2000 habilitację, a w roku 2009 tytuł profesora. W tym samym roku założył Zespół Nieorganicznej Chemii Supramolekularnej, którym kieruje do dzisiaj. W obszarze jego zainteresowań leży synteza makrocykli, kompleksy wielordzeniowe metali, metalomakrocykle, klatki organiczne i metaloorganiczne, kompleksy chiralne, rozpoznawanie enancjomeryczne oraz spektroskopia NMR i magnetyzm kompleksów lantanowców.

https://orcid.org/0000-0002-4793-1748

ABSTRACT

Macrocyclic complexes continue to attract considerable attention due to their significance in biological systems, catalysis, medical diagnostics and other fields. While the most intensively studied macrocycles containing donor nitrogen atoms are tetraazamacrocycles such as porphyrins or cyclen derivatives, larger macrocyclic ligands containing up to 18 (or even more) donor atoms are also known. Due to their enlarged size, these macrocycles can bind large metal ions such as lanthanide(III) ions or bind multiple metal ions. In this review a subclass of large macrocycles will be discussed i.e. macrocyclic amines and imines that can be generated in the condensation of diamines with dicarbonyl compounds, in particular with 2,6-diformylpyridine or 2,6-diformylphenols. These macrocycles of various sizes lead to a rich variety of structures of metal complexes, including polynuclear complexes. Moreover, macrocycles derived from enantiopure *trans*-1,2-diaminocylohexane form chiral metal complexes that exhibit unusual effects such as helicity inversion, enantioselective self-recognition or enantiodiscrimination of organic guest molecules.

Keywords: macrocycles, chirality, polynuclar complexes, lanthanides
Słowa kluczowe: makrocykle, chiralność, kompleksy wielordzeniowe, lantanowce

WPROWADZENIE

Makrocykliczne kompleksy metali stanowią jedną z najważniejszych klas związków nieorganicznych. Związki te są szeroko badane zarówno z czysto poznawczego punktu widzenia jak i ze względu na ich różnorodne zastosowania. Zainteresowanie tego typu kompleksami w dużej mierze wynika z roli, jaką odgrywają one w organizmach żywych. Od dawna znane jest kluczowe znaczenie biologiczne kompleksów żelaza z porfirynami, kompleksów kobaltu z korynami, kompleksów magnezu z chlorynami czy też kompleksów metali grupy 1 z makrocyklicznymi antybiotykami takimi jak walinomycyna. Z drugiej strony syntetyczne kompleksy makrocykliczne gadolinu(III), takie jak kompleks z ligandem DOTA (pochodna tetraazacyklododekanu z czterema ramionami octanowymi), znalazły bardzo szerokie zastosowanie w diagnostyce medycznej jako związki zwiększające kontrast w obrazowaniu techniką rezonansu magnetycznego. Syntetyczne kompleksy metali przejściowych z różnymi makrocyklami są stosowane jako katalizatory, a makrocykliczne kompleksy lantanowców z makrocyklami (a także kryptandami) są stosowane jako sondy lumienscencyjne w badaniach biologicznych i diagnostyce medycznej.

Zastosowanie ligandów makrocyklicznych wiąże się ze szczególnie dużą trwałością ich kompleksów (tzw. efekt makrocykliczny). Taka wyjątkowa trwałość niektórych kompleksów ma np. decydujące znaczenie w zastosowaniach makrocyklicznych kompleksów Gd(III) jako środków kontrastujących w diagnostyce medycznej. Stabilizacja kompleksu makrocyklicznego związana jest z odpowiednim dopasowaniem rozmiaru jonu centralnego do rozmiaru wnęki makrocyklu. Istotne jest także dopasowanie charakteru atomów donorowych do preferencji wiązanego jonu metalu (np. w aspekcie teorii miękkich i twardych zasad i kwasów Pearsona). Efekty tego typu pozwalają na selektywne wiązanie danego typu jonów metali, czego klasycznym przykładem jest selektywność wiązania różnych jonów metali pierwszej grupy przez etery koronowe o różnych rozmiarach i różnej liczbie donorowych atomów tlenu. Ligandy makrocykliczne wykazują nie tylko silne i selektywne wiązanie jonów metali, ale pozwalają także modulować właściwości tych jonów związane np. z ich potencjałem utleniania-redukcji, reaktywnością katalityczną, a także z właściwościami spektroskopowymi i magnetycznymi. Te zalety makrocykli sprawiają, że projektowanie, synteza i charakterystyka kompleksów makrocyklicznych stanowią wciąż żywą i szeroko rozwijaną dziedzinę chemii.

Można zaryzykować stwierdzenie, że najbardziej intensywnie badaną klasą kompleksów makrocyklicznych są kompleksy z makrocyklami zawierającymi cztery donorowe atomy azotu – tetraazamakrocyklami. W szczególności do tej klasy ligandów należą różnorodne porfiryny a także makrocykliczne aminy takie jak cyklam i cyklen oraz ich modyfikowane pochodne np. DOTA. Istnieją także znacznie większe makrocykle zawierające od 6 do 24 i więcej atomów donorowych na przykład wielkie

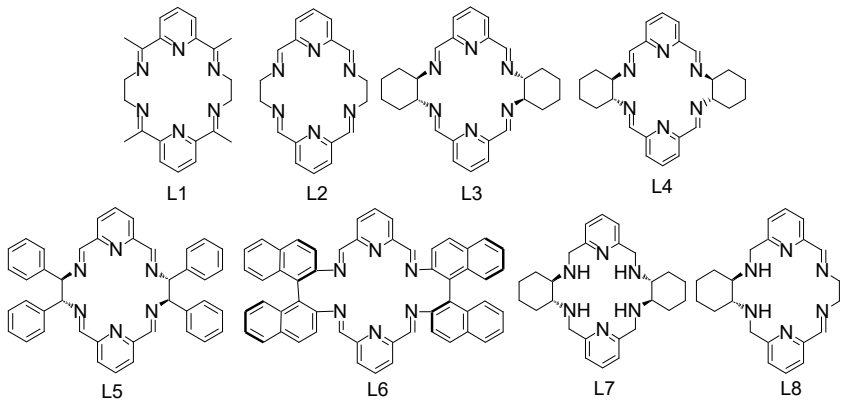
aminy i iminy makrocykliczne. Dzięki swoim rozmiarom takie rozbudowane makrocykle mogą wiązać jony metali o stosunkowo dużym promieniu, takie jak jony lantanowców(III), a także wiązać jednocześnie kilka jonów metali we wnętrzu makrocyklu. W pracy tej omówione zostaną kompleksy tego typu pochodzące od makrocykli, które otrzymuje się w wyniku kondensacji [2+2], [3+3] i [6+6] diamin ze związkami dikarbonylowmi, w szczególności 2,6-diformylofenolami i 2,6-diformylopirydyną. Duże makrocykle i ich kompleksy były już przedmiotem prac przeglądowych [1-10], obecne opracowanie przedstawia wybrane przykłady tego typu związków i jest skoncentrowane w dużej mierze na pracach zespołu autora - Zespołu Nieorganicznej Chemii Supramolekularnej. W szczególności celem tej pracy przeglądowej jest zilustrowanie różnorodności strukturalnej kompleksów wielkich amin i imin makrocyklicznych oraz omówienie rzadkich efektów związanych z chiralnością tego typu układów takich jak samorozpoznawanie enancjomeryczne czy też inwersja helikalności układu. Wiąże się to z rosnącym zainteresowaniem, jakim cieszą się procesy rozpoznawania molekularnego oraz supramolekularne zjawiska chiralne [11-13]. Ponadto poruszone będą zagadnienia związane z syntezą, aktywnością katalityczną, odziaływaniem z biomolekułami, spektroskopią i magnetyzmem tych związków.

Wiązanie kilku jonów metali we wnętrzu wielkiego makrocyklu związane jest z generowaniem kompleksów wielordzeniowych, które potencjalnie stwarzają nowe możliwości związane z oddziaływaniami magnetycznymi jak i z kooperatywnym działaniem jonów metali w procesie katalitycznym. W opinii autora liczy się także strona estetyczna i czysto poznawcza tego typu chemii – możliwość generowania coraz większych i bardziej skomplikowanych układów, kontrola nad labilnymi jonami lantanowców(III) czy też sterowanie chiralnością złożonych kompleksów.

1. KOMPLEKSY MAKROCYKLI TYPU [2+2]

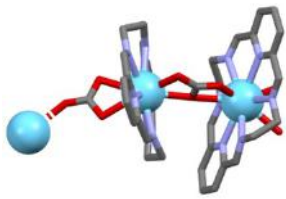
Kondensacja aromatycznych dialdehydów lub diketonów z diaminami prowadzi zazwyczaj do skomplikowanej mieszaniny makrocyklicznych jak i oligomerycznych zasad Schiffa. Ponieważ tworzenie wiązania iminowego jest procesem odwracalnym, mieszaninę taką można traktować jako tzw. dynamiczną bibliotekę kombinatoryczną. Zastosowanie jonów metali jako czynników templatujących w tego typu układzie prowadzi często do przesunięcia równowagi w kierunku selektywnego tworzenia makrocykli powstałych z kondensacji dwóch cząsteczek związku dikarbonylowego z dwiema cząsteczkami diaminy, czyli produktów typu [2+2] powstających w formie skompleksowanej. W szczególności omówione zostaną tutaj kompleksy tego typu wywodzące się z pochodnych pirydyny i pochodnych fenolu.

1.1. KOMPLEKSY MAKROCYKLI [2+2] WYWODZĄCYCH SIĘ Z 2,6-DIFORMYLOPIRYDYNY



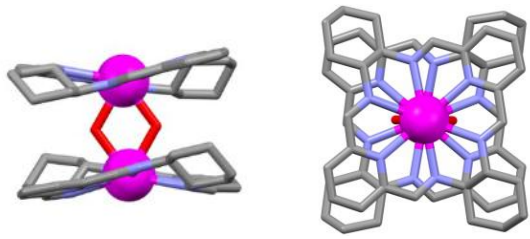
Rysunek 1. Makrocykle L1-L8 (enancjomery *RRRR* dla L3, L5-L8)
Figure 1. Macrocycles L1-L8 (*RRRR*-enantiomers of L3, L5-L8)

Jednym z pierwszych iminowych układów heksaazamakrocyklicznych typu [2+2] są kompleksy makrocyklu L1 (Rys. 1) z jonami metali ziem rzadkich, powstające w templatowanej kondensacji 2,6-diacetylopirydyny z etylenodiaminą. Kompleksy L1 były badane od dawna przez prof. W. Radecką-Paryzek [14] a później także [3, 6-8]] przez inne grupy badawcze i budzą one zainteresowanie do dnia dzisiejszego [15]. Prace prof. W. Radeckiej-Paryzek są owocnie kontynuowane przez jej uczniów m.in. prof. V. Patroniak – ostatnio ukazało się ciekawe doniesienie na temat kompleksu lantanu(III) ze zmodyfikowanym makrocyklem L1, stabilizującym selektywnie pewne formy DNA [16]. Znane są także analogiczne kompleksy liganda L2 pochodzącego od 2,6-diformylopirydyny. Kompleksy L2 z jonami lantanowców(III) to nie tylko układy monomeryczne, ale także dimery mostkowane anionami wodorotlenkowymi i polimery koordynacyjne mostkowane anionami węglanowymi (Rys. 2) [17].



Rysunek 2. Fragment polimerycznego łańcucha kompleksu La(III) z L2 (jony metalu przedstawione jako kule, atomy wodoru pominięte dla uproszczenia)
Figure 2. Fragment of the polymeric chain formed by La(III) complex of L2 (metal ions shown as spheres, hydrogen atoms omitted for simplicity)

Użycie czystych enancjomerycznie chiralnych diamin zamiast etylenodiaminy w reakcji kondensacji z 2,6-diformylopirydyną prowadzi do czystych enancjomerycznie kompleksów jonów metali ziem rzadkich z chiralnymi makrocyklami L3, L5 i L6. Kompleksy te charakteryzują się nie tylko występowaniem centrów stereogenicznych na fragmentach diaminowych, ale także charakterystycznym helikalnym skręceniem całego makrocyklu w kompleksie. Dla kompleksów typu azotanowego lantanowców(III) z makrocyklem L3 zarówno badania techniką NMR jak i struktury krystaliczne pokazały wysoką symetrię D_2. W przeciwieństwie do kompleksów azotanowych struktura krystaliczna kompleksów chlorkowych tego typu wykazuje wygięcie makrocyklu oraz niesymetryczną koordynację ligandów aksjalnych i stąd niższą symetrię C_2 kompleksu obserwowaną w ciele stałym. [18]. Badania NMR wykazują jednak występowanie efektywnej symetrii D_2 w roztworze, wynikającej z uśrednienia struktury kompleksu w skali czasowej NMR poprzez wymianę chemiczną anionów chlorkowych. Dla kompleksów iterbu(III) z L3 zaobserwowano silny wpływ liganda aksjalnego na wartości przesunięć chemicznych [19]. Wykazano, że pochodne zawierające skoordynowany anion octanowy, difenylofosforanowy, fenylofosforanowy i benzenosulfonianowy różnią się znacząco zarówno wartościami przesunięć chemicznych ^{1}H NMR, jak i liczbą sygnałów. Na podstawie symulacji komputerowych tzw. przesunięć dipolowych wykazano, że za zmiany przesunięć chemicznych nie odpowiadają zmiany konformacji liganda makrocyklicznego lub zmiany jego budowy chemicznej, ale zmiany parametrów tensora podatności magnetycznej dla jonu iterbu(III). Te ostatnie powodowane są z kolei zmianami parametrów pola krystalicznego wywołanymi kompleksowaniem różnych ligandów aksjalnych. Dla kompleksów o symetrii C_2 za zmiany przesunięć izotropowych odpowiadają nie tylko zmiany wartości własnych tensora podatności magnetycznej χ_{xx} ,χ_{yy} i χ_{zz} ale także zmiany głównych kierunków tego tensora.



Rysunek 3. Widok z boku i z góry struktury $[Nd_2(OH)_2(L3)_2]^{4+}$ (jony metalu przedstawione jako kule, atomy wodoru i ligandy azotanowe pominięte dla uproszczenia)

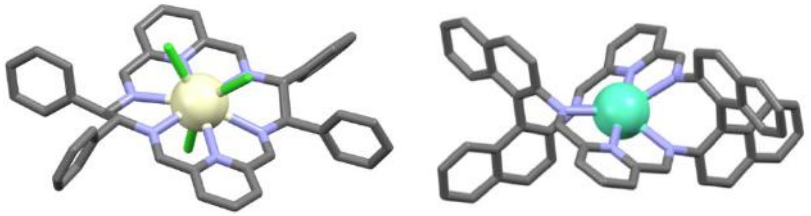
Figure 3. Top and side view of the $[Nd_2(OH)_2(L3)_2]^{4+}$ (metal ions shown as spheres, hydrogen atoms and nitrate anions omitted for simplicity)

Dwie monomeryczne jednostki kompleksów L3 można połączyć poprzez mostki hydrokso z utworzeniem dwurdzeniowych kompleksów typu $[Ln_2(OH)_2X_2(L3)_2]X_2$ (gdzie X oznacza anion azotanowy lub chlorkowy) [20-22]. Dla szeregu kompleksów tego typu wyznaczono struktury krystaliczne (rys. 3) oraz zostały one scharakteryzowane metodami NMR i CD, co stanowi rzadki przykład szczegółowej charakterystyki w roztworze wielordzeniowych kompleksów lantanowców z mostkami hydrokso. Tworzenie się tego typu dimerów związane jest z unikatowym procesem samorozpoznawania enancjomerycznego [21]. Jak wykazano na przykładzie tworzenia się kompleksów heterordzeniowych, jednostki dwurdzeniowe tego typu tworzą się w przypadku pary wyjściowych kompleksów z różnymi jonami lantanowców(III), ale z tą samą chiralnością makrocykli np. $L3_{RRRR}$ i $L3_{RRRR}$. Z drugiej strony zastosowanie pary substratów jednordzeniowych, z których jeden odpowiada chiralności $L3_{RRRR}$ a drugi $L3_{SSSS}$ nie prowadzi do tworzenia dimeru heterochiralnego. Odpowiada to sortowaniu narcystycznemu jednostek makrocyklicznych pod względem chiralności. Interesujące są także efekty sortowania w mieszanym układzie, w którym kompleksy dwurdzeniowe z mostkami hydrokso powstają z jednordzeniowej jednostki makrocyklicznej opartej o chiralny ligand L3 oraz drugiej jednostki makrocyklicznej opartej o niechiralny ligand L2, zawierającej inny jon metalu [22]. W układzie takim występuje preferencja do tworzenia heterodwurdzeniowych kompleksów zawierających dwa różne makrocykle w porównaniu z tworzeniem kompleksów homodwurdzenowych zawierających jednakowe makrocykle. Mamy tutaj do czynienia z socjalnym sortowaniem jednostek makrocyklicznych ze względu na rodzaj makrocyklu. Tworzenie się tego typu kompleksów heterodwurdzeniowych związane jest z jeszcze jednym ciekawym efektem – przeniesieniem chiralności z makrocyklu L3 na makrocykl L2. Dla kompleksów metali ziem rzadkich z chiralnym L3, kierunek helikalnego skręcenia makrocyklu jest jednoznacznie zdeterminowany przez konfiguracje na asymetrycznych atomach węgla jednostki diaminocykloheksanowej. Z drugiej strony wolny L2 jest makrocyklem niechiralnym zbudowanym z niechiralnych jednostek etylenodiaminy, jednak w formie skompleksowanej również przyjmuje konformację helikalną. W ten sposób kompleksy L2 są w istocie chiralne, ale występują jako mieszanina racemiczna zawierająca jednakowe ilości kompleksów z helisą prawo- i lewoskrętną (enancjomery te o różnym kierunku skręcenia można oznaczyć np. jako Δ i Λ). Inna sytuacja występuje jednak dla mieszanego kompleksu heterordzeniowego zawierającego zarówno makrocykl chiralny L3 oparty o jednostki *trans*-1,2-diaminocykloheksanu jak i makrocykl niechiralny L2 zbudowany z jednostek etylenodiaminy. Na podstawie widm CD można wykazać, że połączenie tych dwóch jednostek poprzez mostki OH^- powoduje przyjęcie

helikalnej struktury tylko o jednym kierunku skręcenia dla niechiralnego makrocyklu L2 i kierunek ten determinowany jest przez chiralność sąsiadującego makrocyklu L3. Na przykład enancjomer *SSSS* kompleksu Y(III) liganda L3 wymusi konformację Δ dla kompleksu Nd(III) z makrocyklem L2, z którym wystąpi w parze w ramach dwurdzeniowego kompleksu połączonego mostkami hydrokso.

Kompleksy lantanowców(III) z L3 katalizują hydrolizę DNA [23]. Dla dwurdzeniowych kompleksów Sm(III) i Eu(III) z ligandem L3 stwierdzono aktywność katalityczną enancjomerów *SSSS* w procesie hydrolizy DNA, podczas gdy enancjomery *RRRR* są praktycznie nieaktywne katalitycznie [24]. Jest to pierwszy przykład pokazujący, że chiralność kompleksu może mieć decydujący wpływ na hydrolityczne rozszczepienie łańcuchów DNA.

W przypadku użycia racemicznego trans-1,2-diaminocykloheksanu w reakcji kondensacji z 2,6-diformylopirydyną templatowanej jonami metali otrzymuje się racemiczną mieszaninę kompleksów makrocyklu L3. W przeciwieństwie do syntezy templatowanej synteza nietemplatowana prowadzi do niechiralnego makrocyklu [2+2] typu *mezo* L4, który jest izomerem chiralnego L3 [25]. Z tak otrzymanego makrocyklu niechiralnego można następnie otrzymać kompleksy lantanowców(III) [26]. Zastąpienie fragmentu *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w strukturze makrocyklu L3 przez fragment *trans*-1,2-diaminocyklopentanu prowadzi do kompleksów jedno- i dwurdzeniowych o budowie analogicznej do kompleksów L3 [27, 28].



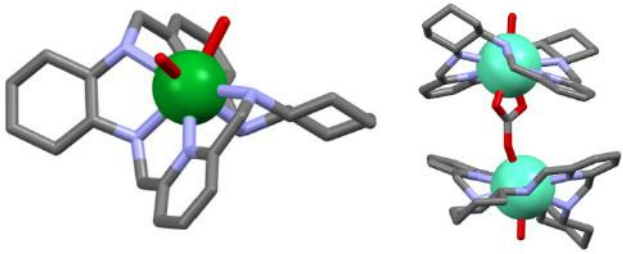
Rysunek 4. Struktury molekularne $[Ce(L5)Cl_3]$ and $[Eu(L6)(NO_3)_2]^+$ (jony metalu przedstawione jako kule, atomy wodoru i ligandy azotanowe pominięte dla uproszczenia)

Figure 4. Molecular structures of the $[Ce(L5)Cl_3]$ and $[Eu(L6)(NO_3)_2]^+$ (metal ions shown as spheres, hydrogen atoms and nitrate anions omitted for simplicity)

W templatowanej kondensacji 2,6-diformylopirydyny z enancjomerycznie czystą 1,2-difenyloetylenodiaminą otrzymuje się chiralne kompleksy lantanowców z makrocyklem L5 [29, 30]. Dla kompleksu Ce(III) struktura krystaliczna pokazuje stosunkowo płaską konformację makrocyklu z niewielkim skręceniem helikalnym i niewielkim dodatkowym wygięciem [29] (Rys. 4), które jest jednak znaczące dla kompleksów Eu(III) i Dy(III) [29, 30].

Z kolei czyste enancjomerycznie kompleksy La(III), Ce(III) i Eu(III) z ligandem makrocyklicznym L6, otrzymuje się w analogicznej syntezie z użyciem (*R*)-(+)-2,2'-diamino-1,1'-binaftylu [31]. Zarówno wyniki modelowania metodami mechaniki molekularnej jak i struktura krystaliczna pokazują konformację kompleksów typu $[LnL6]^{+3}$ różniącą się od konformacji kompleksów lantanowców z ligandami typu L3 i L5. O ile w tych ostatnich obserwuje się umiarkowane helikalne skręcenie makrocyklu, mierzone np. wzajemnym skręceniem pierścieni pirydynowych, to dla kompleksów liganda L6 obserwuje się bardzo silne helikalne odkształcenie makrocyklu (Rys. 4), ze skrętem pierścieni pirydynowych równym około 60 stopni, co stanowi największą wartość z dotychczas opisanych przypadków. Scharakteryzowano właściwości fotofizyczne tego typu kompleksów z jonami europu(III), terbu(III), gadolinu(III) i iterbu(III). W szczególności udało się wykazać, że kompleks Yb(III) wykazuje luminescencję w bliskiej podczerwieni związaną z przeniesieniem energii z liganda makrocyklicznego.

Znane są także enancjomerycznie czyste kompleksy lantanowców(III) z chiralnym makrocyklem L7, będącym aminową pochodną makrocyklu L3 [32-34]. Również w tych kompleksach obserwuję się skręcenie makrocyklu (Rys. 5). W przeciwieństwie do kompleksów L3, w których kierunek helikalnego skręcenia makrocyklu jest jednoznacznie zdeterminowany przez chiralność fragmentu diaminocykloheksanowego, w przypadku kompleksów L7 mogą występować różne formy diastereomeryczne. Na przykład dla enancjomeru $L7_{RRRR}$ można otrzymać kompleksy zarówno z prawo- jak i lewoskrętną formą helikalną. Co ciekawe, można w sposób odwracalny sterować tymi formami diastereomerycznymi i dokonać odwracalnej inwersji helikalności układu pod wpływem bodźca takiego jak zmiana rozpuszczalnika [32] lub wymiana ligandów aksjalnych [33].



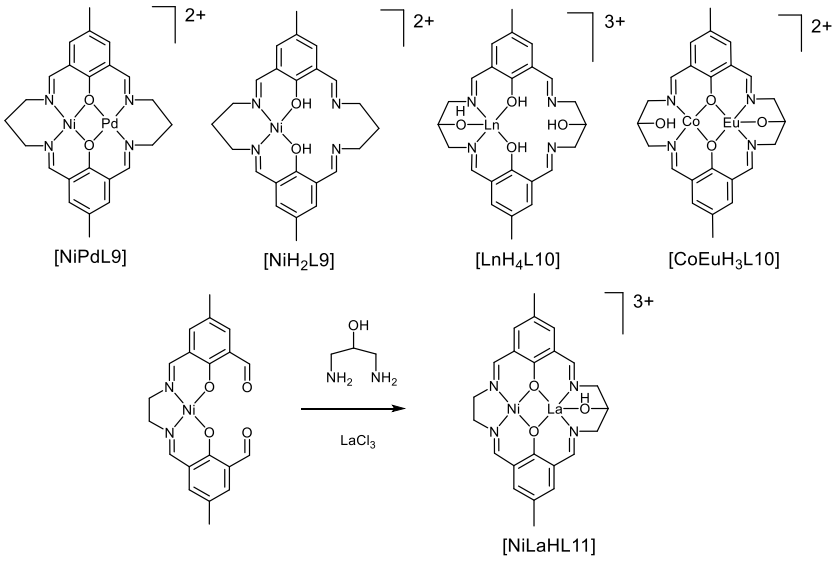
Rysunek 5. Struktury molekularne $[Lu(L6)(H_2O)_2]^{3+}$ and $[Eu_2(L6)_2(CO_3)(H_2O)_2]^{4+}$ (jony metalu przedstawione jako kule, atomy wodoru pominięte dla uproszczenia)

Figure 5. Molecular structures of $[Lu(L6)(H_2O)_2]^{3+}$ and $[Eu_2(L6)_2(CO_3)(H_2O)_2]^{4+}$ (metal ions shown as spheres, hydrogen atoms omitted for simplicity)

Ponadto znane są kompleksy niesymetrycznych heksaazamakrocykli aminowo-iminowych, takich jak L8, które otrzymuje się na drodze syntezy wieloetapowej [35].

Redukcja kompleksu Pb(II) makrocyklu L2 i następująca demetalacja prowadzi do wolnego makrocyklu typu aminowego, który zdolny jest kompleksować zarówno jony metali przejściowych jak i jony lantanowców. Zdolność do wiązania tych ostatnich można polepszyć wprowadzając na aminowych atomach azotu dodatkowe ramiona boczne z grupami donorowymi [36-39]. Innym ciekawym przykładem kompleksów lantanowców z aminowym makrocyklem pochodzącym z kondensacji typu [2+2] 2,6-diformylopirydyny z diaminami jest kompleks zawierający wiązania potrójne w szkielecie makrocyklu [40].

1.2 KOMPLEKSY MAKROCYKLI [2+2] WYWODZĄCYCH SIĘ Z DIFORMYLOFENOLI

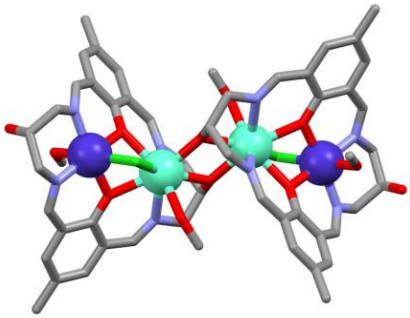


Rysunek 6. Skompleksowane jednostki makrocykliczne L9 i L10 oraz synteza heterodwurdzeniowygo kompleksu L11 (ligandy aksjalne pominięte)

Figure 6. Complexed macrocyclic units L9 and L10 as well as synthesis of heterodinuclear complex of L11 (axial ligands omitted)

Kondensacja [2+2] 2,6-diformylofenoli z diaminami templatowana jonami metali przejściowych prowadzi do dwurdzeniowych kompleksów makrocykli zawierających dwa „przedziały" z zestawem donorowym N2O2, takich jak znane od dziesięcioleci kompleksy liganda Robsona L9 (Rys. 6) [6-8]. Makrocykl ten

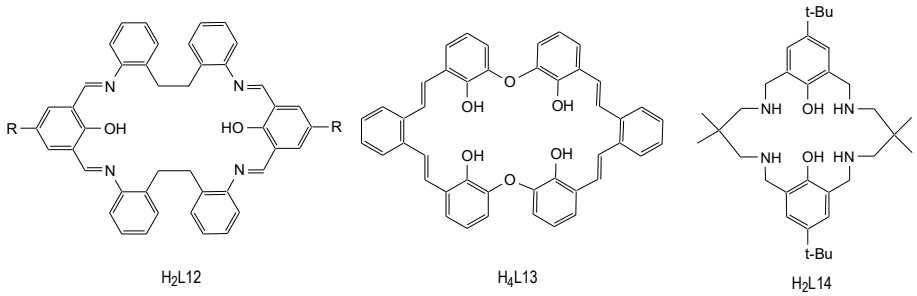
tworzy także jednordzeniowe kompleksy metali przejściowych [41] oraz dwurdzeniowe kompleksy z jonami lantanowców(III), które otrzymuje się jednak w bardziej skomplikowany sposób [42]. Dla liganda Robsona można otrzymać nie tylko kompleksy homodwurdzeniowe, ale także kompleksy heterodwurdzeniowe zawierające dwa różne jony metali np. mieszany kompleks Ni(II) i Pd(II) wykazujący aktywność katalityczną w reakcjach Hecka i Suzuki [41]. Selektywne otrzymanie takich kompleksów wymaga jednak przeprowadzenia syntezy etapowo. Dla analogicznego makrocyklu L10 z dodatkowymi ramionami bocznymi można podobnie otrzymać kompleks zawierający skoordynowane obok siebie jon kobaltu(II) i jon lantanowca(III) [43, 44]. Dla kompleksu Eu(III)/Co(II) struktura krystaliczna pokazuje istnienie w fazie stałej kompleksu czterordzeniowego (Rys. 7), który jest dimerem złożonym z dwóch heterodwurdzeniowych jednostek makrocyklicznych.



Rysunek 7. Struktura molekularna czterordzeniowego kompleksu L10 (jony Eu(III) przedstawione jako jasnoturkusowe kule, Co(II) jako niebieskie kule, atomy wodoru pominięte dla uproszczenia)
Figure 7. Molecular structure of tetranuclear complex of L10 (Eu(III) ions represented as light-turquoise spheres, Co(II) as blue spheres, hydrogen atoms omitted for simplicity)

Podobnie stosując dwa etapy syntezy templatowanej, można otrzymać kompleksy makrocykli niesymetrycznych zawierających dwa różne fragmenty diaminowe i dwa różne metale (Rys. 6). Sterując liczbą atomów donorowych w dwóch przedziałach można w ten sposób otrzymać kompleksy makrocyklu L11 zawierające skoordynowane obok siebie jony metali przejściowych i jony lantanowców [45]

Rozbudowanym analogiem makrocyklu Robsona jest imina [2+2] L12, w której zastosowano powiększony substrat diaminowy (Rys. 8) [46]. Heterobimetaliczny kompleks Co/Zn tego makrocyklu wykazuje aktywność jako katalizator polimeryzacji z otwarciem pierścienia.



Rysunek 8. Makrocykle L12-L14
Figure 8. Macrocycles L12-L14

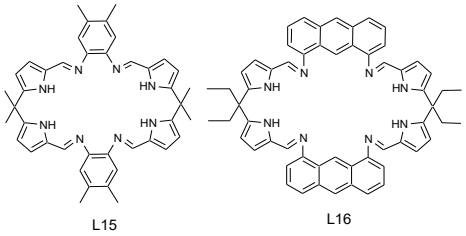
Innym sposobem rozbudowania makrocyklu fenolowego typu Robsona jest zastąpienie substratu typu 2,6-difomylofenolu bardziej rozbudowanym dialdehydem zawierającym dwie jednostki fenolowe. Prowadzi to do reakcji kondensacji typu [2+2] i otrzmania makrocyklu L13 [47-49. W formie zdeprotonowanej makrocykl ten wiąże po bokach dwa jony kobaltu(III) w dwóch przedziałach typu salofenu N2O2. Pozostawia to centralny zestaw sześciu atomów tlenu odpowiadający eterom koronowym. W tej centralnej wnęce O6 wiązany może być jon gościa np. K(I) lub La(III), przy czym można sterować kinetyką wymiany takiego gościa za pomocą doboru dodatkowych ligandów aksjalnych.

Podobne rozbudowane jednostki budulcowe - dialdehydy zawierające dwa fragmenty fenolowe – były używane przez grupę W. Huanga do otrzymania szeregu rozbudowanych imin [2+2] z dodatkowymi ramionami bocznymi, które zdolne były wiązać dwa jony metali takie jak Zn(II), Cu(II), Cd(II) [50-53] a także jony lantanowców(III) takie jak Yb(III) [54]. Szeroko badane są także aminowe analogi makrocyklu Robsona takie jak ligand L14, którego kompleksy dicynkowe(II) używane są jako katalizatory w reakcjach insercji ditlenku węgla i polimeryzacji [55].

1.3. KOMPLEKSY INNYCH MAKROCYKLI [2+2]

Grupa prof. Love intensywnie bada kompleksy makrocykli iminowych powstających w wyniku kondensacji aromatycznych diamin z dialdehydami zawierającymi fragment dipirolowy, takie jak makrocykle L15 i L16 (Rys. 9). Makrocykle te tworzą kompleksy wielordzeniowe np. dwurdzeniowe, czterordzeniowe i więcej rdzeniowe kompleksy z jonami takimi jak U(III), Mg(II) i Zn(II) [56-60]. Inna duża makrocykliczna imina [2+2] tworzy kompleks dicynkowy(II), który jest obiecującym katalizatorem do polimeryzacji laktydów [61]. Warto też wspomnieć, że duże makrocykle powstające w wyniku

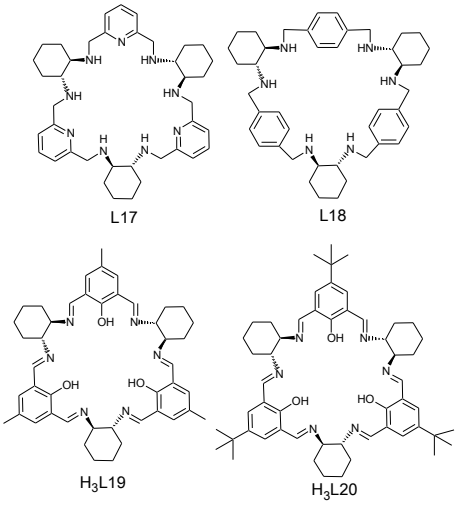
kondensacji dialdehydów i diamin mogą wiązać nie tylko kationy, ale również aniony [62].



Rysunek 9. Makrocykle L15 i L16
Figure 9. Macrocycles L15 and L16

2. KOMPLEKSY MAKROCYKLI TYPU [3+3]

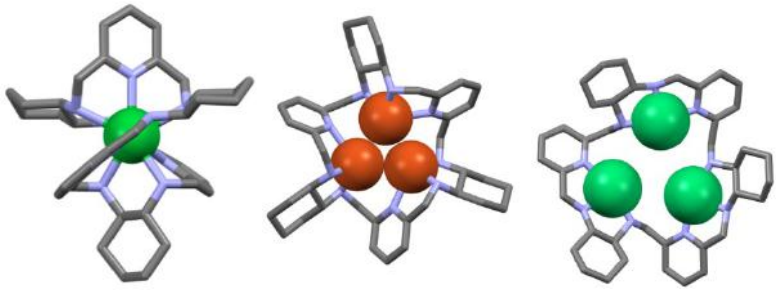
Niekiedy kondensacja dialdehydów aromatycznych z diaminami prowadzi do produktów typu [3+3]. W szczególności kondensacja z użyciem czystego enancjomerycznie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu bez użycia jonów templatujących często prowadzi do selektywnego otrzymywania makrocykli tego typu zwanych triangliminami (pochodne diformylofenoli noszą także nazwę kalikssalenów). Warto wspomnieć, że triangliminy zostały odkryte w poznańskiej grupie prof. J. Gawrońskiego i są dalej intensywnie badane przez jego uczniów [4]. Redukcja tego typu makrocyklicznych zasad Schiffa [3+3] za pomocą borowodorku sodu prowadzi do analogicznych amin makrocyklicznych takich jak L17 i L18 (Rys. 10).



Rysunek 10. Makrocykle L17- L20 (enancjomery *RRRRRR*)
Figure 10. Macrocycles L17- L20 (*RRRRRR*-enantiomers)

Makrocykliczna amina L17 (otrzymana przez redukcję mieszaniny imin zawierających produkt [3+3]) pomimo dużych rozmiarów i posiadania 9 donorowych atomów azotu koordynuje tylko jeden duży jon metalu, taki jak jon lantanowca(III), Pb(II) czy Hg(II) [63-65]. Podobnie zachowują się inne analogiczne makrocykle [3+3] zawierające trzy jednostki pirydynowe [66, 67]. W kompleksach tego typu ligand L17 zawija się ściśle dookoła 9-koordynacyjnego jonu metalu, a dwie połowy makrocyklu tworzą rodzaj podwójnej helisy (Rys. 11). Dla tego samego enancjomeru liganda L17 można w odpowiednich warunkach selektywnie otrzymać enancjomerycznie czyste diastereoizomery kompleksów Ln(III) odpowiadające helisie lewo- i prawoskrętnej, co udowodniono na podstawie danych strukturalnych oraz spektroskopii NMR i CD. Wykazano także występowanie unikatowego zjawiska polegającego na odwróceniu kierunku helikalnego skręcenia liganda makrocyklicznego przy przejściu od kinetycznego do termodynamicznego produktu kompleksowania. Helikalna struktura kompleksów lantanowców(III) z makrocyklem L17 i możliwość otrzymania kompleksów zarówno z helisą prawo- jak i lewoskrętną związana jest z selektywną stabilizacją różnych form DNA, w szczególności z przeciwstawną stabilizacją GC-DNA przez przeciwne enancjomery tych kompleksów[65].

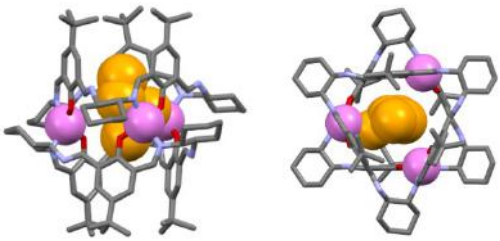
W przeciwieństwie do dużych jonów metali, które tworzą z L17 kompleksy jednordzeniowe, mniejsze jony metali przejściowych M(II) tworzą z tym makrocyklem kompleksy trójrdzeniowe lub dwurdzeniowe (Rys. 11) o ciekawych właściwościach magnetycznych [68, 69]. Innym przykładem kompleksu trójrdzenowego z aminą makrocykliczną pochodzącą od kondensacji [3+3] jest kompleks cynkowy makrocyklu L18, wykazujący aktywność katalityczną w enancjoselektywnej hydrosililacji imin. [70].



Rysunek 11. Struktury molekularne kompleksów makrocyklu L17 z jonami Yb(III) (lewy), Cu(II) (środkowy) i Ni(II) (prawy). Jony metali przedstawione jako kule, dodatkowe ligandy aksjalne i atomy wodoru pominięte dla uproszczenia

Figure 11. Molecular structures of complexes of the macrocycle L17 with Yb(III) ions (left), Cu(II) ions (middle) and Ni(II) ions (right). Metal ions represented as spheres, axial ligands and hydrogen atoms omitted for simplicity

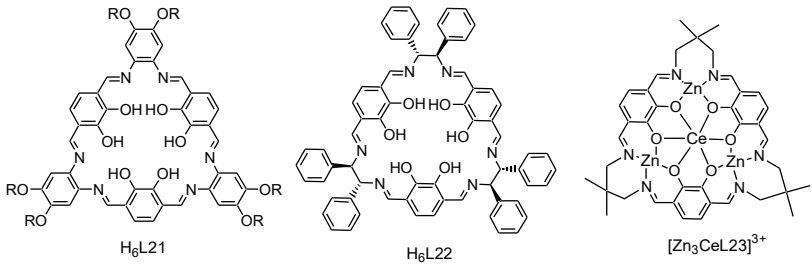
Imina L19 typu [3+3] otrzymana w nietemplatowanej kondensacji 2,6-diformylo-4-metylofenolu z enancjomerycznie czystym *R,R* lub *S,S-trans*-1,2-diaminocykloheksanem oraz analogiczna imina L20 z podstawnikiem *tert*-butylowym w reakcjach z solami dwuwartościowych metali przejściowych ulegają konwersji do skompleksowanych form typu [2+2], podobnie jak to zaobserwowano dla innych chiralnych imin [3+3] [71]. Dla chiralnych zasad Schiffa L19 i L20 można obserwować także powstawanie struktury supramolekularnej, w której trzy jony Zn(II) łączą dwa makrocykle tworząc rodzaj kapsuły $Zn_3(L20)_2$ [72, 73]. Trójwymiarowe cząsteczki kompleksów metali posiadające w centrum wnękę zdolną do pomieszczenia cząsteczek organicznych gości nazywane są klatkami metalo-organicznymi, kontenerami metal-organicznymi lub metalokawitandami. Tworzenie się klatek metalo-organicznych opartych o jony Zn(II) i chiralne makrocykle 3+3 związane jest z samorozpoznawaniem enancjomerycznym jednostek makrocyklicznych. Samorozpoznawanie to związane jest z dopasowywaniem się dwóch jednakowych enancjomerów makrocyklu L20 w kompleksie trójrdzeniowym cynku(II). Kompleksy takie mogą powstać także w wyniku kondensacji 2,6-diformylo-4-*tert*-butylofenolu i enancjomerycznie czystego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu templatowanej octanem cynku(II) przy zastosowaniu stosunku stechiometrycznego odpowiednio 2:2:1. Co ciekawe, przy zastosowaniu w analogicznych warunkach stosunku stechiometrycznego reagentów 2:2:2 otrzymuje się selektywnie dwurdzeniowy kompleks Zn(II) mniejszego makrocyklu iminowego [2+2] typu Robsona, co stanowi pierwszy przykład selektywnego otrzymywania różnych produktów makrocyklicznych wyłącznie w oparciu o zastosowanie różnych ilości tego samego templatu [72]. Dla niektórych z form krystalicznych kompleksów typu $Zn_3(L20)_2$ stwierdzono strukturę porowatą, w której występują kanały związane z wnękami kontenerów jak i kanały pomiędzy cząsteczkami tych kontenerów. Struktury porowate tego typu skutkowały właściwościami sorpcyjnymi gazów takich jak N_2, H_2, CH_4 i CO_2.



Rysunek 12. Widok z boku i z góry struktury molekularnej kompleksu $Zn_3(L20)_2$ z uwięzioną w środku cząsteczką gościa – 2-butanolu (jony Zn(II) przedstawione jako filetowe kule, cząsteczka gościa jako złote kule)

Figure 12. Side and top view of the molecular structure of the $Zn_3(L20)_2$ complex with the bound guest molecule of 2-butanol in the centre (Zn(II) ions represented as violet spheres, guest molecule as gold spheres)

Ponadto ten enancjomerycznie czysty kontener metal-organiczny oparty o jony cynku(II) i chiralny makrocykl L20 jest zdolny do rozpoznawania enancjomerycznego, tj. selektywnego wiązania chiralnych cząsteczek gości. W szczególności dla adduktu otrzymanego w reakcji z racemicznym 2-butanolem stwierdzono, że we wnętrzu enancjomeru *R* klatki $Zn_3(L20)_2$ wiąże się selektywnie izomer *S* tego chiralnego alkoholu. Struktura krystaliczna tego adduktu pokazuje wiązanie cząsteczki gościa wewnątrz ciasnej wnęki klatki poprzez koordynację grupy alkoholowej do jednego z atomów cynku (Rys. 12) [73]. Co więcej, takie enancjoselektywne wiązanie cząsteczek gości zostało wykorzystane do otrzymywania nowych kolumn chromatograficznych. Racemiczne alkohole, diole, związki epoksydowe, etery, estry halogenowane i halogenowęglowodory były rozdzielone na kolumnie GC wyprodukowanej na bazie enancjomerycznie czystego $Zn_3(L20)_2$, a enancjoselektywnośc podziału była w wielu przypadkach lepszą niż dla komercyjnej chiralnej kolumny beta-DEX 120 [74]. Ten sam kompleks był zastosowany jako wypełnienie dla elektrochromatografii kapilarnej co pozwoliło na rozdział enancjomerów np. kwasu migdałowego, a także na rozdział izomerów pozycyjnych nitrofenoli, nitrotoluenów, ksylenów i innych związków [75].

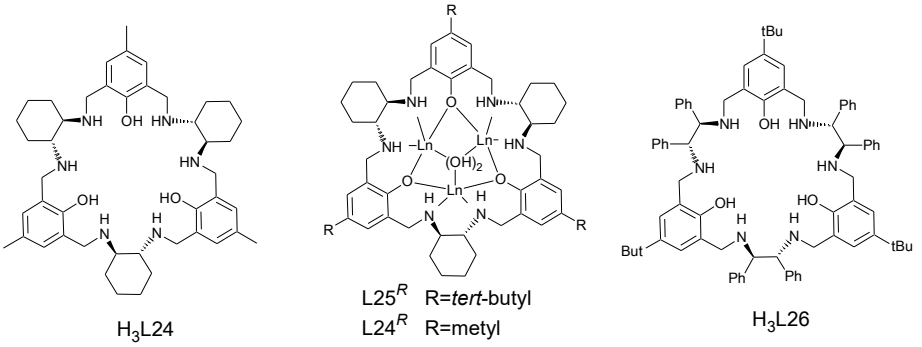


Rysunek 13. Makrocykle L21, L22 oraz skompleksowana heteroczterordzeniowa jednostka L23
Figure 13. Macrocycles L21, L22 and the complexed heterotetranuclear unit of macrocycle L23

Interesujące iminy typu [3+3] takie jak L21 (Rys. 13) powstają w templatowanej kondensacji diamin (np. pochodnych 1,2-diaminobenzenu) z 1,4-diformylo-2,3-dihydroksybenzenem [76, 77]. Mogą one w swoim wnętrzu wiązać kilka jonów metali np. klaster zawierający siedem jonów Cd(II) lub Zn(II). Jednak najciekawsze kompleksy tego typu makrocykli zawierają trzy jony metali przejściowych skoordynowane w trzech otoczeniach typu N2O2 oraz dodatkowy duży jon lantanowca(III) skoordynowany centralnie w otoczeniu O6 [78, 79]. Taki sam typ koordynacji obserwowany jest także dla makrocyklu L22, którego kompleks $[Er^{III}Zn^{II}_3L22(OAc)(NO_3)_2(H_2O)_{1.5}(MeOH)_{0.5}]$ [80] wykazuje wybitne właściwości magnesu pojedynczo-cząsteczkowego SMM (Single Molecule Magnet). Podobny heterordzeniowy kompleks makrocyklu L23 (Rys. 13)

zawierający jony cynku(II) i jony lantanowca(III) [81] jest efektywnym katalizatorem kopolimeryzacji tlenku cykloheksenu z ditlenkiem węgla.

Kolejnym przykładem gigantycznej iminy [3+3] z grupami fenolowymi, zdolnej do wiązania trzech jonów metali przejściowych jest pochodna trans-1,2-diaminocykloheksanu i dialdehydu będącego połączeniem dwóch fragmentów aldehydu salicylowego [82]. Bardzo ciekawy jest też układ makrocykliczny typu [3+3] zbudowany z połączonych trzech jednostek etylenodiaminy i trzech jednostek kompleksów tetraazamakrocylicznych [83].

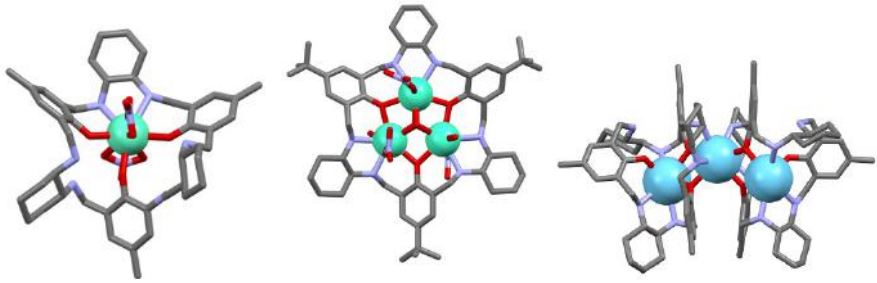


Rysunek 14. Makrocykle L24, L26 oraz skompleksowana trójrdzeniowa jednostki makrocykli L24 i L25 (izomery *RRRRRR*)

Figure 14. Macrocycles L24, L26 and the complexed trinuclear units of macrocycle L24 and L25 (*RRRRRR* enantiomers)

W przeciwieństwie do iminy L19 jej produkt redukcji, czyli chiralna makrocykliczna amina L24 (Rys. 14) tworzy trwałe kompleksy Cu(II), Ni(II) i Zn(II), w których trzy jony metalu związane są wewnątrz pojedynczego makrocyklu [84]. Dla kompleksu miedzi(II) obserwuje się występowanie oddziaływań antyferromagnetycznych pomiędzy jonami Cu(II) oraz bezprecedensowe połączenie geometrii kwadratowej, piramidy kwadratowej i bipiramidy tetragonalnej dla trzech różnych jonów Cu(II) związanych wewnątrz makrocyklu [84]. Makrocykl ten zdolny jest również do wiązania jonów lantanowców(III), w których L24 występuje na różnych stopniach protonacji liganda aminowego, a jednostka makrocykliczna może zawierać jeden, dwa lub trzy jony metalu [85-92]. Badania strukturalne wykazały tutaj dużą różnorodność konformacji makrocyklu w zależności od typu kompleksu (Rys. 15). W przypadku jednordzeniowych kompleksów Ln(III) z dodatkowo protonowaną formą makrocyklu, występuje nietypowa sytuacja koordynacji dodatniego jonu metalu do dodatnio naładowanej formy liganda H_4L24^+. Struktury krystaliczne takich kompleksów [85-87] pokazują większą deformację L24 w porównaniu ze

strukturami analogicznych kompleksów jednordzeniowych z obojętną lub pojedynczo zdeprotonowaną ujemną formą tego makrocyklu [92].

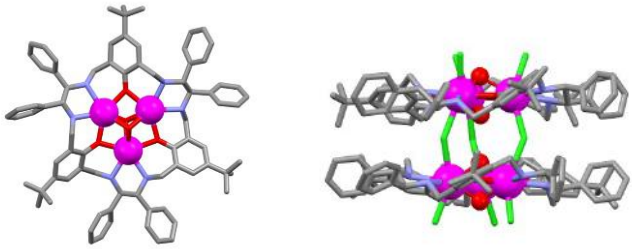


Rysunek 15. Struktury molekularne kompleksów $[Eu(H_4L24)]^{4+}$ (lewy), $^{+}$ $[Gd_3L25(\mu_3\text{-}OH)_2]^{4+}$ (środkowy) i $[La_3(L24)_2]^{3+}$ (prawy). Jony metali przedstawione jako kule, niektóre dodatkowe ligandy aksjalne i atomy wodoru pominięte dla uproszczenia)

Figure 15. Molecular structures of complexes of $[Eu(H_4L24)]^{4+}$ (left), $^{+}$ $[Gd_3L25(\mu_3\text{-}OH)_2]^{4+}$ (middle) and $[La_3(L24)_2]^{3+}$ (right). Metal ions represented as spheres, some of the axial ligands and hydrogen atoms omitted for simplicity

Najciekawsze są jednak trójrdzeniowe lantanowców(III) z potrójnie zdeprotonowanym ligandem L24 oraz jego analogiem L25, dla których klaster typu hydrokso $Ln_3(\mu_3\text{-}OH)_2$ związany jest wewnątrz makrocyklu [88-92]. Ponadto dla jednej z form kompleksu neodymu(III) obserwuje się wiązanie klastera $[Nd_3(\mu_3\text{-}OH)]_2(\mu_2\text{-}OH)_2$ przez dwie jednostki makrocykliczne L24 [89]. Makrocykliczne kompleksy L24 i L25 zawierające jednostkę $Ln_3(\mu_3\text{-}OH)_2$ łączą chiralność z właściwościami magnetycznymi [89-91]. Dla trójrdzeniowego kompleksu Gd(III) stwierdzono występowanie oddziaływań antyferromagnetycznych, natomiast dla kompleksów Dy(III) wykazano właściwości typu SMM (Single Molecule Magnet). Największe spośród jonów lantanowców(III), to jest jony La(III) i Ce(III) są jednak zbyt duże, aby makrocykl L24 mógł koordynować trzy takie jony. W tym wypadku powstają kompleksy typu M_3L_2, w których każda jednostka makrocykliczna wiąże tylko dwa jony metalu, przy czym jeden jon jest wspólny dla obydwu makrocykli w kompleksie (Rys. 15) [89, 92].

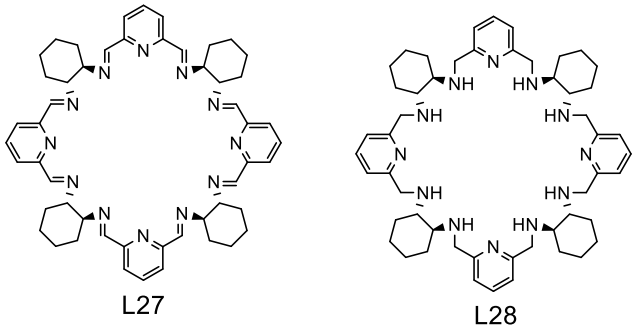
Podobnie jak amina makrocykliczna L24, również amina typu [3+3] L26 tworzy trójrdzeniowe kompleksy makrocykliczne z dwoma centralnymi mostkami typu hydrokso, ponadto możliwe jest także otrzymanie kompleksu sześciordzeniowego, w którym takie dwie trójrdzeniowe jednostki makrocykliczne połączone są przez dodatkowe mostkujące ligandy chlorkowe (Rys. 16). Dla kompleksów Dy(III) tego typu wykazano właściwości typu Single Molecule Magnet [93].



Rysunek 16. Struktury molekularne kompleksu $[Dy_3L26(\mu_3\text{-}OH)_2]^{4+}$ (lewy) i $[Dy_6(L26)_2(\mu_3\text{-}OH)_3(\mu_3\text{-}O)(\mu_2\text{-}Cl)_3]^{4+}$ (prawy). Jony metali przedstawione jako kule, niektóre dodatkowe ligandy aksjalne i atomy wodoru pominięte dla uproszczenia.

Figure 16. Molecular structures of complexes $[Dy_3L26(\mu_3\text{-}OH)_2]^{4+}$ (left) and $[Dy_6(L26)_2(\mu_3\text{-}OH)_3(\mu_3\text{-}O)(\mu_2\text{-}Cl)_3]^{4+}$ (right). Metal ions are represented as spheres, some of the axial ligands and hydrogen atoms omitted for simplicity

3. KOMPLEKSY MAKROCYKLI TYPU [4+4] i [6+6]

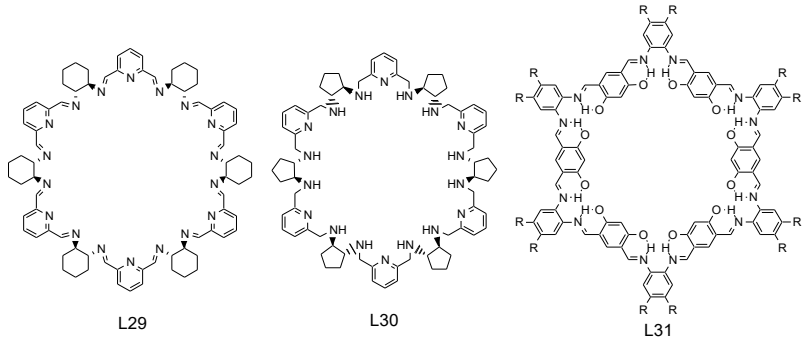


Rysunek 17. Makrocykle L27 i L28

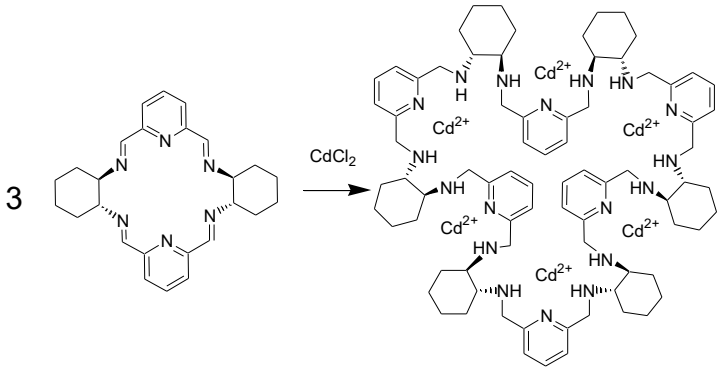
Figure 17. Macrocycles L27 and L28

Zastosowanie racemicznego trans-1,2-diaminocykloheksanu w reakcji kondensacji z 2,6-diformylopirydyną bez użycia templatu w postaci soli metalu prowadzi do mieszaniny wspomnianego niechiralnego makrocyklu [2+2] typu *mezo*, L4 oraz większego makrocyklu [4+4] L27 typu *mezo* zawierającego naprzemienne jednostki R,R- i SS-trans-1,2 diaminocykloheksanu (Rys. 17) [25]. Makrocykl L27 można wyizolować, a następnie poddać redukcji do odpowiadającej mu formy aminowej, czyli niechiralnego makrocyklu [4+4] typu mezo L28. Makrocykl ten jest doskonałym ligandem predysponowanym do tworzenia całego szeregu kompleksów czterordzeniowych z jonami metali przejściowych, jak również kompleksów dwurdzeniowych z jonami lantanowców(III) [94]. Innym przykładem makrocyklicznej iminy [4+4] zdolnej do wiązania wielu jonów metali

jest makrocykl, który można otrzymać z *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i rozbudowanego dialdehydu zawierającego dwa fragmenty fenolowe [95].



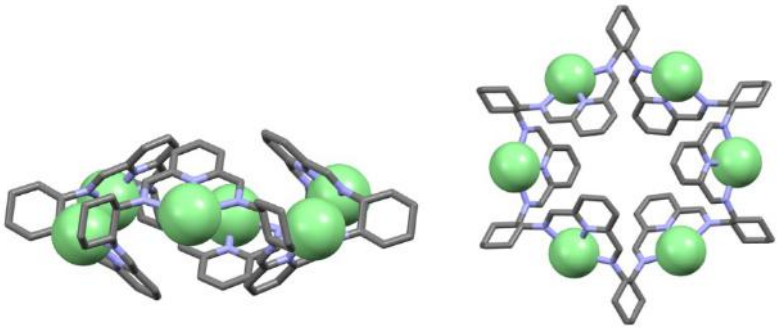
Rysunek 18. Makrocykle L29- L31
Figure 18. Macrocycles L29- L31



Rysunek 19. Templatowana reakcja powiększenia makrocylu [2+2] do [6+6]
Figure 19. Templated expansion of the [2+2] macrocycle into the [6+6] macrocycle

Unikatowy efekt templatowy uzyskuje się w reakcji makrocyklu L4 z solami kadmu(II) [96]. W reakcji tej następuje przegrupowanie trzech molekuł makrocyklu [2+2] z utworzeniem sześciordzeniowego kompleksu Cd(II) z gigantycznym makrocyklem [6+6] typu mezo L29 zawierającym 18 donorowych atomów azotu (Rys. 18 i 19). Ogólnie powstawanie różnych makrocykli i oligomerów w układzie racemiczny *trans*-1,2-diaminocykloheksan/2,6-diformylopirydyna odpowiada koncepcji biblioteki dynamicznej [97, 98], a reakcja powiększenia makrocyklu odpowiada przesunięciu równowagi w takiej bibliotece wskutek kompleksowania jonów metalu. W sześciordzeniowym kompleksie kadmowym L29 przyjmuje konformację mocno pofałdowaną, dla której można wyróżnić sześć naprzemiennie

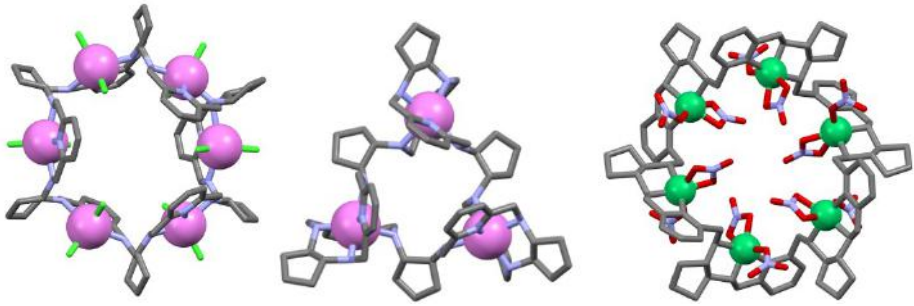
ułożonych sekcji w kształcie litery U, stanowiących miejsca koordynacyjne dla jonów Cd(II) (Rys. 20). Każda z takich sekcji zawiera trzy donorowe atomy azotu.



Rysunek 20. Widok z boku i z góry struktury molekularnej sześciordzeniowego kompleksu kadmu(II) z makrocyklem L29 (jony metalu przedstawione jako kule, atomy wodoru i skoordynowane aniony chlorkowe pominięte dla uproszczenia)

Figure 20. Side and top view of the molecular structure of the hexanuclear cadmium(II) complex with macrocycle L29 (metal ions represented as spheres, hydrogen atoms and coordinated chloride anions omitted for simplicity)

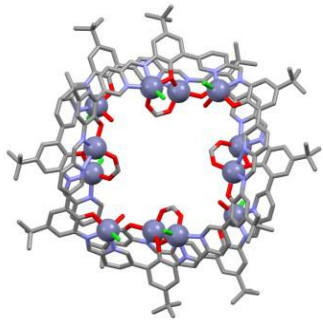
Podobne gigantyczne makrocykle powstają w analogicznej reakcji rozszerzenia makrocyklu [2+2] do makrocyklu [6+6] dla imin zawierających mieszane jednostki *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i *trans*-1,2-diaminocyklopentanu [99] lub samego *trans*-1,2-diaminocyklopentanu [100]. Kompleks Cd(II) tej ostatniej iminy [6+6] może następnie ulec redukcji i demetalacji do wolnej analogicznej aminy [6+6] L30. Makrocykl ten zdolny jest tworzenia kompleksów sześciordzeniowych z jonami Zn(II) i Ni(II) oraz trójrdzeniowych kompleksów Zn(II) [101]. Struktury tych związków pokazują różnorodne sposoby koordynacji tego liganda. W sześciordzeniowym kompleksie cynku(II) każdy z jonów metalu wykazuje geometrię zniekształconej bipiramidy trygonalnej i związany jest przez sekcję N3 makrocyklu poprzez trzy atomamy azotu. W kompleksie niklowym jony Ni(II) wykazują zniekształconą geometrię oktaedryczną a makrocykl jest bardziej otwarty. Z kolei w trójrdzeniowym kompleksie cynku jony Zn(II) są oktaedryczne a makrocykl zawija się dookoła tych jonów tworząc otoczenie N6 (Rys. 21). Analogiczne kompleksy sześciordzeniowe tworzy makrocykliczna amina [6+6] zbudowana z jednostek 1,2-diaminocykloheksanu, będąca produktem redukcji makrocyklu L29 [94].



Rysunek 21. Struktury molekularne kompleksów makrocyklu L30: sześciordzeniowy kompleks Zn(II) (lewy), trójrdzeniowy kompleks Zn(II) (środkowy) i sześciordzeniowy kompleks Ni(II) (prawy). Jony metali przedstawione jako kule, atomy wodoru pominięte dla uproszczenia

Figure 21. Molecular structures of complexes of the macrocycle L30: hexanuclear Zn(II) complex (left), trinuclear Zn(II) complex (middle) and hexanuclear Ni(II) complex (right). Metal ions represented as spheres, hydrogen atoms omitted for simplicity

Innym gigantycznym makrocyklem jest imina powstająca w wyniku autokondensacji sześciu cząsteczek prekursora zawierającego pierścień fenolowy z dodatkowa grupą aminową połączony z pierścieniem pirydynowym z zabezpieczoną grupą aldehydową [102]. Ten iminowy makrocykl zawiera podobnie jak L30 sześć pierścieni pirydynowych, a w sześciordzeniowym kompleksie Zn(II) jony metalu koordynowane są w sekcjach makrocyklu z atomami donorowymi N2O. Ponadto dwie takie jednostki makrocykliczne łączą się jedna nad drugą przez dodatkowe mostkujące grupy karboksylanowe (Rys 22). Kompleks ten jest obiecującym kandydatem na katalizator, który może być sterowany allosterycznie. Obiecującym kandydatem do tworzenia kompleksów sześciordzeniowych jest także gigantyczna imina [6+6] L31 (Rys. 18) [103].



Rysunek 22. Widok z góry na dwie sześciordzeniowe jednostki makrocykliczne kompleksu Zn(II) połączone mostkami karboksylanowymi (atomy wodoru i część ligandów karboksylanowych pominięte dla uproszczenia)

Figure 22. Top view of two hexanuclear Zn(II) macrocyclic units linked by carboxylate bridges (hydrogen atoms and part of the carboxylate ligands are omitted for simplicity)

UWAGI KOŃCOWE

Jednoczesne związanie kilku jonów metalu obok siebie wewnątrz dużych makrocykli stwarza możliwość otrzymania unikatowych układów, w których struktura kompleksu i oddziaływania pomiędzy jonami mogą być modulowane w szerokim zakresie. W szczególności różnorodność potencjalnych prekursorów w tworzeniu makrocyklicznych zasad Schiffa oraz możliwość ich redukcji do odpowiednich makrocykli aminowych, które można dalej funkcjonalizować, stwarza bardzo szerokie możliwości w projektowaniu i syntezie nowych ligandów. Kolejne możliwości stwarza przejście z makrocyklicznych układów 2-wymiarowych do 3-wymiarowych klatek [72, 73] lub kryptandów [104]. Wiele z makrocyklicznych kompleksów wielordzeniowych wykazuje aktywność katalityczną w różnych reakcjach, w tym w hydrolitycznym rozszczepieniu RNA i DNA. Duże makrocykle o odpowiednio zaplanowanym zestawie atomów donorowych stwarzają tutaj możliwość jednoczesnego związania różnych typów jonów metali, które mogłyby w sposób synergistyczny uczestniczyć w procesie katalitycznym W przypadku kompleksów makrocykli chiralnych obiecujące są potencjalne zastosowania ich kompleksów jako katalizatorów enancjoselektywnych oraz jako odczynników do analizowania i rozdzielania enancjomerów chiralnych cząsteczek gości. W ramach tej grupy kompleksów istnieje także możliwość otrzymania związków, które wykazują połączenie kilku ważnych cech takich jak chiralność, aktywność katalityczna, właściwości luminescencyjne, ferromagnetyzm i inne. Przykładem takich związków wielofunkcjonalnych są chiralne magnetyki. Materiały takie mogą wykazywać efekty związane jednocześnie z chiralnością i magnetyzmem np. dichroizm magneto-chiralny (MChD).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] L.F. Lindoy, K.-M. Park, S.S. Lee, Chem. Soc. Rev., 2013, **42**, 1713.
[2] F.-F. Chang, K. Zhang, W. Huang, Dalton Trans., 2019, **48**, 363.
[3] W. Radecka-Paryzek, V. Patroniak, J. Lisowski, Coord. Chem. Rev., 2005, **249**, 2156.
[4] M. Kwit, J. Grajewski, P. Skowronek, M. Zgorzelak, J. Gawroński, Chem. Rec., 2019, **19**, 213.
[5] S. Zhang and L. Zhao, Acc. Chem. Res., 2018, **51**, 2535.
[6] P.A. Vigato, V. Peruzzo, S. Tamburini, Coord. Chem. Rev., 2012, **256**, 953.
[7] P.A. Vigato, S. Tamburini, L. Bertolo, Coord. Chem. Rev., 2007, **251**, 1311.
[8] P.A. Vigato, S. Tamburini, Coord. Chem. Rev., 2004, **248**, 1717.
[9] C.D. Meyer, C.S. Joiner, J.F. Stoddart, Chem. Soc. Rev., 2007, **36**, 1705.
[10] N.E. Borisova, M.D. Reshetova and Y.A. Ustynyuk, Chem. Rev., 2007, **107**, 46.
[11] L.J. Chen, H.B. Yang, M. Shionoya, Chem. Soc. Rev., 2017, **46**, 2555.
[12] H. Jędrzejewska, A. Szumna, Chem. Rev. 2017**, 117**, 4863.
[13] J. Crassous, Chem. Commun. 2012**, 48**, 9684.
[14] W. Radecka-Paryzek, Inorg. Chim. Acta 1980, **45**, 147.
[15] A B. Canaj, S. Dey, E.R. Mart, C. Wilson, G. Rajaraman, M. Murrie, Angew. Chem. Int. Ed. 2019**, 58**, 14146.
[16] M.A. Fik-Jaskółka, I. Pospieszna-Markiewicz, G.N. Roviello, M. Kubicki, W. Radecka-Paryzek, V. Patroniak, Inorg. Chem. 2021, **60**, 2122.

[17] P. Starynowicz,J. Lisowski, Polyhedron, 2015, **85**, 232.
[18] J. Lisowski, J. Mazurek Polyhedron 2002, **21**, 811.
[19] J. Lisowski, S. Ripoli, L. Di Bari, Inorg. Chem. 2004, **43**, 1388.
[20] J. Lisowski, P. Starynowicz, Inorg. Chem. Commun. 2003, **6**, 593.
[21] J. Lisowski, Inorg. Chem., 2011, **50**, 5567.
[22] P. Starynowicz, J. Lisowski, Dalton Trans, 2019, **48**, 8717.
[23] S.W.A. Bligh, N. Choi, E.G. Evagorou, M. McPartlin, K.N. White, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2001, 3169.
[24] A. Krezel, J. Lisowski, J. Inorg. Biochem., 2012, **107**, 1.
[25] J. Gregoliński, J. Lisowski, T. Lis, Org. Biomol. Chem., 2005, **3**, 3161.
[26] J. Gregoliński, A. Kochel, J. Lisowski Polyhedron 2006, **25**, 2745.
[27] J. Gregoliński, K. Ślepokura, Polyhedron, 2020, **181**, 114433.
[28] J. Gregoliński, K. Ślepokura, Polyhedron, 2018, **147**, 15.
[29] J. Lisowski, J. Mazurek Polyhedron 2003, **22**, 2877.
[30] Z.H. Li, Y.Q. Zhai, W.P. Chen, Y.S. Ding, Y.Z. Zheng, Chem. Eur. J., 2019, **25**, 16219.
[31] M. Paluch, P. Gawryszewska, T. Lis, J. Lisowski ,Polyhedron, 2010, **29**, 3387.
[32] J. Gregoliński, K. Ślepokura, J. Lisowski, Inorg. Chem. 2007, **46**, 7923.
[33] A. Gerus, K. Ślepokura, J. Lisowski, Inorg. Chem., 2013, **52**, 12450.
[34] A. Gerus, K. Slepokura, J. Lisowski, Polyhedron, 2019, **170**, 115.
[35] K. Wolska, J. Janczak, P. Gawryszewska, J. Lisowski Polyhedron, 2021, **198**, 115057.
[36] R. Lamelas, R. Bastida, E. Labisbal, A. Macias, T. Pereira, P. Perez-Lourido, L. Valencia, J.M. Vila, C. Nunez, Polyhedron, 201, **160**,180.
[37] R. Lamelas, R. Bastida, E. Labisbal, A. Macias, T. Pereira, P. Perez-Lourido, L. Valencia, J.M. Vila, C. Nunez, Polyhedron, 2019, **160**, 180.
[38] A. Nonat, D. Esteban-Gomez, L. Valencia, P. Perez-Lourido, J.L. Barriada, L.J. Charbonniere, C. Platas-Iglesias, Dalton Trans, 2019, **48**, 4035.
[39] G. Castro, M. Regueiro-Figueroa, D. Esteban-Gomez, P. Perez-Lourido, C. Platas-Iglesias, L. Valencia, Inorg. Chem., 2016, **55**,3490.
[40] K.M. Kirschner, S.C. Ratvasky, M. Pink, J.M. Zaleski, Inorg. Chem., 2019, **58**, 9225.
[41] (a) P. Starynowicz, J. Lisowski, Chem. Commun., 1999, 769; (b) E. Mieczynska, J. Lisowski, A.M. Trzeciak, Inorg. Chim. Acta, 2015, **431**, 145.
[42] F.-X. Shen, K. Pramanik, P. Brandão, Y.-Q. Zhang, N.C. Jana, X.-Y. Wang, A. Panja Dalton Trans., 2020, **49**, 14169.
[43] P. Gawryszewska, J. Lisowski, Inorg, Chim, Acta, 2012, **383**, 220.
[44] M. Hołynska, P. Gawryszewska, J. Lisowski, Inorg. Chem. Commun., 2016, **71**, 27.
[45] J. Lisowski, P. Starynowicz, Inorg. Chem., 1999, **38**, 1351.
[46] K. Wang, T.J. Prior, C. Redshaw, Chem. Commun., 2019, **55**, 11279.
[47] Y. Sakata, M. Tamiya, M. Okada, S. Akine, J. Am. Chem. Soc. 2019, **141**,15597.
[48] Y. Sakata, M. Okada, M. Tamiya,S. Akine, Chem. Eur. J., 2020, **26**, 7595.
[49] Y. Sakata, C. Murata, S. Akine, Nat. Commun. 2017, **8**, 16005.
[50] P.-C. Zhao, F.-F. Chang, F.-D. Feng, W. Huang Inorg. Chem. 2020, **59**, 7504.
[51] K. Zhang, H. F. Qian, L. Zhang, W. Huang, Inorg. Chem., 2015, **54**, 675.
[52] K. Zhang, C. Jin, H.Q. Chen, G. Yin, W. Huang, Chem. – Asian J., 2014, **9**, 2534.
[53] G.F. Feng, Y.S. Shi, L. Zhang, R.G. Shi, W. Huang, R.Y. Wang, Sci. Rep., 2017, **7**, 15881.
[54] K. Zhang, L. Zhang, S. Zhang, Y. Hu, Y.X. Zheng, W. Huang, Inorg. Chem., 2015, **54**, 5295.
[55] C. Romain, J. A. Garden, G. Trott, A. Buchard, A. J. P. White, C. K. Williams, Chem. Eur. J., 2017, **23**, 7367.
[56] P.L. Arnold, C.J. Stevens, J.H. Farnaby, M.G. Gardiner, G.S. Nichol, J.B. Love, J. Am. Chem. Soc. 2014, **136**, 29, 10218.

[57] T. Cadenbach, J.R. Pankhurst, T.A. Hofmann, M. Curcio, P.L. Arnold, J.B. Love, Organometallics 2015, **34**, 2608.
[58] J.W. Leeland, F.J. White, J.B. Love, J. Am. Chem. Soc., 2011, **133**, 7320.
[59] P.L. Arnold, E. Hollis, G.S. Nichol, J.B. Love, J.-C. Griveau, R. Caciuffo, N. Magnani, L. Maron, L. Castro, A. Yahia, S.O. Odoh, G. Schreckenbach, J. Am. Chem. Soc., 2013, **135**, 3841.
[60] J.R. Pankhurst, S. Paul, Y.Q. Zhu, C.K. Williams, J.B. Love, Dalton Trans., 2019, **48**, 4887.
[61] A. Thevenon, C. Romain, M.S. Bennington, A.J.P. White, H.J. Davidson, S. Brooker, C.K. Williams, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, **55**, 8680.
[62] J.L. Sessler, E. Katayev, G.D. Pantos, P. Scherbakov, M.D. Reshetova, V.N. Khrustalev, V.M. Lynch, Y.A. Ustynyuk, J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 11442.
[63] J. Gregoliński, J. Lisowski, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, **45**, 6122.
[64] J. Gregoliński, P. Starynowicz, K.T. Hua, J.L. Lunkley, G. Muller, J. Lisowski, J. Am. Chem. Soc., 2008, **130**, 17761.
[65] C.Q. Zhao, J.S. Ren, J. Gregoliński, J. Lisowski and X.G. Qu, Nucleic Acids Research, 2012, **40**, 8186.
[66] J. Gregoliński, T. Lis, M. Cyganik, J. Lisowski, Inorg. Chem., 2008, **47**, 11527.
[67] J. Gregoliński, K. Ślepokura, J. Lisowski, Dalton Trans., 2015, **44**, 16345.
[68] M. Loffler, J. Gregoliński, M. Korabik, T. Lis, J. Lisowski, Dalton Trans., 2016, **45**, 15586.
[69] A. Gonzalez-Alvarez, I. Alfonso, J. Cano, P. Diaz, V. Gotor, V. Gotor-Fernandez, E. Garcia-Espana, S. Garcia-Granda, H. R. Jimenez, F. Lloret, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, **48**, 6055.
[70] J. Gajewy, J. Gawroński and M. Kwit, Org. Biomol. Chem., 2011, **9**, 3863.
[71] J.-C. Jiang, Z.-L. Chu, W. Huang, G. Wang, X-Z. You, Inorg. Chem. 2010, **49**, 5897.
[72] A. Sarnicka, P. Starynowicz, J. Lisowski, Chem. Commun., 2012, **48**, 2237.
[73] J. Janczak, D. Prochowicz, J. Lewinski, D. Fairen-Jimenez, T. Bereta, J. Lisowski, Chem. Eur. J., 2016, **22**, 598.
[74] S.M. Xie, N. Fu, L. Li, B.Y. Yuan, J.H. Zhang, Y.X. Li, L.M.Yuan, Anal. Chem. 2018, **90**, 9182.
[75] Z. Li, Z. Mao, W. Zhou, Z. Chen, Anal. Chim. Acta 2020, **1094**, 160.
[76] P.D. Frischmann, G.A. Facey, P.Y. Ghi, A.J. Gallant, D.L. Bryce, F. Lelj, M.J. MacLachlan, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 3893.
[77] T. Nabeshima, H. Miyazaki, A. Iwasaki, S. Akine, T. Saiki, C. Ikeda, S. Sato, Chem. Lett., 2006, **35**, 1070.
[78] S. Dhers, H.L.C. Feltham, M. Rouzieres, R. Clerac, S. Brooker, Dalton Trans., 2016, **45**, 18089.
[79] H.L.C. Feltham, C. Dumas, M. Mannini, E. Otero, P. Sainctavit, R. Sessoli, C.J. Meledandri, S. Brooker, Chem. Eur. J., 2017, **23**, 2517.
[80] A. Yamashita, A. Watanabe, S. Akine, T. Nabeshima, M. Nakano, T. Yamamura, T. Kajiwara, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, **50**, 4016
[81] H. Nagae, R. Aoki, S. Akutagawa, J. Kleemann, R. Tagawa, T. Schindler, G. Choi, T.P. Spaniol, H. Tsurugi, J. Okuda, K. Mashima, Angew. Chem., Int. Ed., 2018, **57**, 2492,
[82] M. Kwit, B. Żabicka, J. Gawroński, Dalton Trans., 2009, 6783.
[83] J. Małęcka, U. Lewandowska, R. Kamiński, I. Mames, A. Więckowska, R. Bilewicz, B. Korybut-Daszkiewicz, K. Woźniak Chem. Eur. J. 2011, **17**, 12385.
[84] M.J. Kobylka, J. Janczak, T. Lis, T. Kowalik-Jankowska, J. Kłak, M. Pietruszka, J. Lisowski, Dalton Transactions, 2012, **41**, 1503
[85] M. Paluch, J. Lisowski, T. Lis, Dalton Trans. 2006, 381.
[86] S.-Y. Lin, C. Wang, L. Zhao, J. Wua, J. Tang, Dalton Trans. **2015**, 44, 223,
[87] M. Paluch, J. Lisowski, J. Alloys. Comp. 2008, **451**, 443.

[88] M. Paluch, K. Ślepokura, T. Lis, J. Lisowski, Inorganic Chemistry Communications, 2011, **14**, 92.
[89] M. J. Kobyłka, K. Ślepokura, M. A. Rodicio, M. Paluch, J. Lisowski, Inorganic Chemistry, 2013, **52**, 12893.
[90] S.-Y. Lin, Y.-N. Guo, Y. Guo, L. Zhao, P. Zhang, H. Ke, J. Tang, Chem. Commun. 2012, **48**, 6924.
[91] S.-Y. Lin, C. Wang, L. Zhao, J. Tang, Chem. Asian. J. 2014, **9**, 3558.
[92] K. Wydra, M. J. Kobyłka, T. Lis, K. Ślepokura, J. Lisowski, Eur. J. Inorg. Chem. 2020, 2096.
[93] T. Bereta, A. Mondal, K. Ślepokura, Y. Peng, A.K. Powell, J. Lisowski, Inorg. Chem., 2019, **58**, 4201.
[94] T. Paćkowski dane niepublikowane.
[95] Y. Hu, L. Zhang, F.F. Chang, P.C. Zhao, G.F. Feng, K. Zhang, W. Huang, Inorg. Chem., 2016, **55**, 8260.
[96] T. Paćkowski, J. Gregoliński, K. Ślepokura, J. Lisowski, Tetrahedron Lett., 2018, **59**, 3669.
[97] M.E. Belowich, J.F. Stoddart, Chem. Soc. Rev., 2012, **41**, 2003.
[98] N.M. Rue, J. Sun, R. Warmuth, Isr. J. Chem., 2011, **51**, 743.
[99] R. Frydrych, K. Ślepokura, A. Bil, J. Gregoliński, J. Org. Chem., 2019, **84**, 5695.
[100] J. Gregoliński, K. Ślepokura, T. Paćkowski, J. Lisowski, Org. Lett. 2014**, 16**, 4372.
[101] J. Gregoliński, K. Ślepokura, J. Lisowski, Inorg. Chem., 2017, **56**, 12719.
[102] T. Nakamura, Y. Kaneko, E. Nishibori, T. Nabeshima, Nat. Commun. 2017, **18**, 129
[103] J.K.H. Hui, M.J. MacLachlan, Chem. Commun., 2006, 2480.
[104] A. Gerus, K. Ślepokura, J. Panek, A. Turek, J. Lisowski, J. Org. Chem., 2018, **83**, 6748.

Praca wpłynęła do Redakcji 29 marca 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

IZOMERY PORFIRYNY: PODOBIEŃSTWA I RÓŻNICE

PORPHYRIN ISOMERS: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

Jacek Waluk

Instytut Chemii Fizycznej PAN, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy. Szkoła Nauk Ścisłych, Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa
**e-mail: jwaluk@ichf.edu.pl*

Dedykowane Profesorowi Latosowi-Grażyńskiemu z okazji ważnej rocznicy

Abstract
Wprowadzenie
1. Struktura geometryczna i elektronowa
2. Widma elektronowe
3. Wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe
4. Tautomeria
Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Jacek Waluk pracuje w Instytucie Chemii Fizycznej PAN oraz na Uniwersytecie Kardynała Stefana Wyszyńskiego. Absolwent Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (1974). Doktorat (1979) i habilitacja (1987) w IChF PAN, w którym od roku 1991 kieruje Zakładem Fotochemii i Spektroskopii. Długotrwała współpraca i wizyty naukowe w laboratoriach prof. Josefa Michla (Salt Lake City, Austin, Boulder) i prof. Erika Thulstrupa (Kopenhaga, Roskilde). Członek – korespondent PAN od roku 2013. Zainteresowania naukowe: fizykochemia związków organicznych, fotofizyka, elementarne procesy fotochemiczne, spektroskopia elektronowa i oscylacyjna, techniki wykorzystujące światło spolaryzowane, plazmonika, wiązanie wodorowe, tautomeria.

https://orcid.org/0000-0001-5745-583X

ABSTRACT

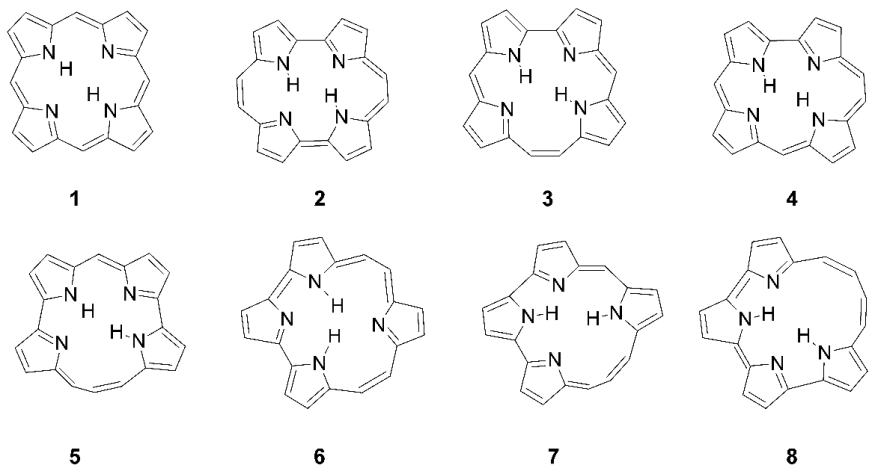
Porphyrins, “pigments of life”, are extremely popular objects of fundamental research and as candidates for diverse applications. The prerequisite for a successful application is the understanding of the electronic structure. For that purpose, it is instructive to compare the properties of porphyrin with those of its isomers. To date, six such isomers have been synthesized. In this work, we compare the characteristics of all “nitrogen-in”, N-confused- and neo-confused porphyrin isomers, including three structures that have not yet been obtained. We discuss the electronic spectra, intramolecular hydrogen bonding, and tautomerism. Analysis of the energy pattern of frontier orbitals allows predicting the redox properties, as well as the pattern of electronic absorption and magnetic circular dichroism (MCD) spectra. In turn, the geometry of the inner cavity is the factor that determines the strength of hydrogen bonds and, in consequence, the kinetics of tautomerization.

Keywords: porphyrinoids, electronic spectra, hydrogen bond, tautomerism
Słowa kluczowe: porfirynoidy, widma elektronowe, wiązanie wodorowe, tautomeria

WPROWADZENIE

Porfiryny należą do najczęściej badanych związków chemicznych, czego dowodem jest choćby objętość serii *Handbook of Porphyrin Science* (45 tomów!) [1]. Ze względu na rolę, jaką pełnią w tak ważnych procesach, jak fotosynteza czy transport tlenu, zostały one trafnie nazwane „pigmentami życia" (*„pigments of life")* [2]. Wprowadzenie hasła „porphyrin" w bazie danych programu *Scifinder* zaowocowało 119 807 pozycjami literaturowymi (dane z 4.2.2021). Tak ogromna popularność jest skutkiem zainteresowania porfirynami zarówno w aspekcie badań podstawowych, jak i możliwości różnorodnych zastosowań. Te ostatnie często wykorzystują charakterystyczne właściwości spektroskopowe i fotofizyczne, np. absorpcję promieniowania widzialnego, duże wydajności tworzenia stanu trypletowego i tlenu singletowego, bądź też możliwość fotoindukowanego przenoszenia ładunku. Strategia optymalizacji pod kątem konkretnego zastosowania opiera się zazwyczaj na modyfikacji makrocyklicznego pierścienia porfirynowego, najczęściej poprzez odpowiednie podstawienie. Rozwiązaniem ciekawszym, choć trudniejszym ze względu na syntezę, jest użycie zamiast porfiryny jednego z jej izomerów.

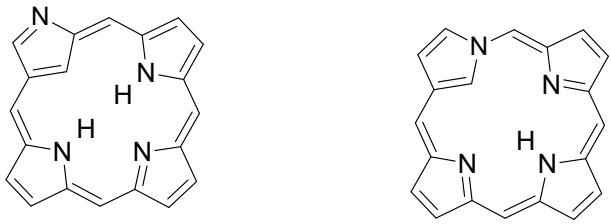
Pierwszy izomer porfiryny (**1**) – porficen (**2**), otrzymany został w roku 1986 [3]. Kilka lat później, w pracy teoretycznej [4], analizowano wszystkie możliwe izomeryczne struktury, w których cztery atomy azotu znajdują się wewnątrz pierścienia (*„nitrogen-in" isomers*, Rys. 1). Trzy z nich: korficen (**3**) [5, 6], hemiporficen (**4**) [7, 8] i izoporficen (**5**) [9, 10] zostały zsyntetyzowane w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku.



Rysunek 1. Porfina - niepodstawiona porfiryna (**1**) oraz jej izomery zawierające wszystkie atomy azotu w wewnętrznej wnęce: porficen (**2**), korficen (**3**), hemiporficen (**4**), izoporficen (**5**)

Figure 1. Porphine – unsubstituted porphyrin (**1**) and its „nitrogen-in" isomers: porphycene (**2**), corrphycene (**3**), hemiporphycene (**4**), isoporphycene (**5**)

Inny kierunek w obszarze syntezy porfirynoidów obejmuje prace nad otrzymaniem izomerów porfiryny, w których jeden lub więcej atomów azotu znajduje się poza wewnętrzną wnęką. Prekursorem tego typu związków jest „odwrócona" porfiryna (zwana „inverted" [11] lub „N-confused" [12]), której syntezę opisano w roku 1994 (**9**, Rys. 2). Jeszcze inny izomer to tzw. *neo-confused porphyrin* (**10**, Rys. 2) [13].



9 **10**

Rysunek 2. „Odwrócona" („inverted" lub „N-confused") porfiryna (**9**) oraz izomer nazwany „neo-confused" (**10**)
Figure 2. „Inverted" or „N-confused" porphyrin (**9**) and the isomer called „neo-confused" (**10**)

Z uwagi na trudności syntetyczne, literatura dotycząca izomerów porfiryny jest raczej uboga w porównaniu z ogromem prac poświęconych porfirynie (65, 53 i 19 pozycji w bazie *Scifinder* dotyczących odpowiednio korficenu, hemiporficenu i izoporficenu). Dominują badania porficenu (865 pozycji) oraz odwróconej porfiryny (829 prac). Porficeny sprawdzają się jako sensybilizatory w terapii fotodynamicznej [14] oraz modelowe związki do badania tautomerii [15], natomiast odwrócone porfiryny są świetnym materiałem do otrzymywania nowych kompleksów metaloorganicznych o nietypowym stopniu utlenienia i geometrii [16].

W niniejszej pracy omówiono właściwości izomerów porfiryny, po pierwsze, pod kątem ich struktury elektronowej, której zrozumienie jest kluczem do interpretacji widm absorpcji i emisji, a także magnetycznego dichroizmu kołowego (MCD). Druga część poświęcona jest wewnątrzcząsteczkowym wiązaniom wodorowym, w szczególności korelacji pomiędzy siłą wiązania a geometrią wewnętrznej wnęki. Analiza właściwości wiązania wodorowego pozwala przewidywać mechanizm i kinetykę tautomerii.

1. STRUKTURA GEOMETYRCZNA I ELEKTRONOWA

W Tabeli 1 przedstawiono obliczone względne energie najbardziej stabilnych form tautomerycznych porfiryny i jej izomerów. Warto zwrócić uwagę na korelację pomiędzy energią i momentem doniesienia o syntezie. Pierwszy otrzymany izomer – porficen – to struktura o najniższej energii a najmłodszy związek (**10**) ma najwyższą energię ze wszystkich znanych dotąd izomerów. Trzy izomery, dla

których obliczenia przewidują najwyższe energie (**6** - **8**) nie zostały jeszcze otrzymane.

Tabela 1. Obliczone (B3LYP/6-31G(d,p)) względne energie (E), momenty dipolowe (μ), energie orbitali granicznych oraz częstości drgań rozciągających NH (ν_{NH})

Table 1. Calculated (B3LYP/6-31G(d,p)) relative energies (E), dipole moments (μ), frontier orbital energies, and frequencies of NH stretching vibrations (ν_{NH})

	E [kcal/mol]	μ [D]	E(HOMO-1) E(HOMO) [eV]	E(LUMO) E(LUMO+1) [eV]	ν_{NH} [cm^{-1}]
1	0.97 (1.2) [a]	0.00	-5.30	-2.25	3558a [b]
			-5.16	-2.23	3601s
2	0.0 (0.0)	0.00	-5.32	-2.82	2878a 2899s
			-5.26	-1.50	
3	13.3 (13.8)	0.51	-5.32	-2.35	3452(a)
			-5.29	-2.28	3523(s)
4	6.0 (6.4)	0.58	-5.32	-2.54	3313(a)
			-5.28	-1.98	3353(s)
5	21.0 (21.2)	0.53	-5.33	-2.43	3099
			-5.31	-2.31	3358
6	31.4 (32.0)	0.57	-5.29	-2.91	3472a
			-5.27	-1.63	3503s
7	41.9 (42.2)	1.31	-5.33	-2.66	3588(a)
			-5.24	-2.08	3640(s)
8	71.5 (71.7)	1.95	-5.32	-2.93	3552(a)
			-5.19	-1.83	3575(s)
9	18.1 (18.4)	2.95	-5.48	-2.47	3597a
			-5.13	-2.36	3623s
10	26.6 (26.3)	1.29	-5.49	-2.34	3594
			-4.89	-1.98	

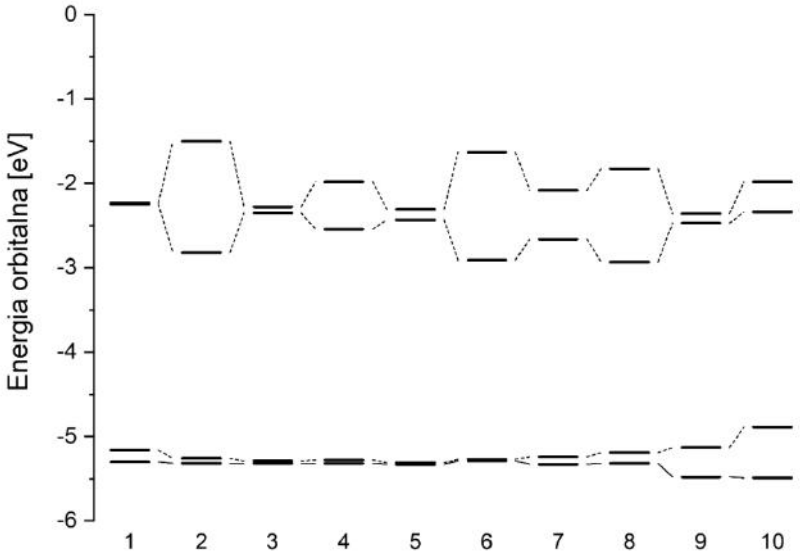
[a] w nawiasie wartości uwzględniające energię punktu zerowego. [b] antysymetryczna (a) lub symetryczna (s) kombinacja drgań NH. W nawiasie przypadki, kiedy ten podział ma jedynie przybliżony charakter.

Energia porficenu jest nieco niższa niż porfiryny, co, zdaniem niektórych, może dziwić, bowiem wydawać by się mogło, że natura wybierze do realizacji swych celów najbardziej stabilny związek. Chyba jednak tak jest, ponieważ, ze względu na symetrię i parametry wewnętrznej wnęki, kompleksy porfiryny z metalami są energetycznie znacznie korzystniejsze niż w przypadku porficenu. Z kolei geometria wnęki w porficenie prowadzi do bardzo silnych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, czego konsekwencją jest niezwykle szybka tautomeryzacja. Zostanie to omówione poniżej.

Wszystkie znane dotąd izomery są płaskie lub niemal płaskie. W przypadku związków **6** - **8** obliczenia przewidują niepłaską strukturę jedynie dla tego ostatniego.

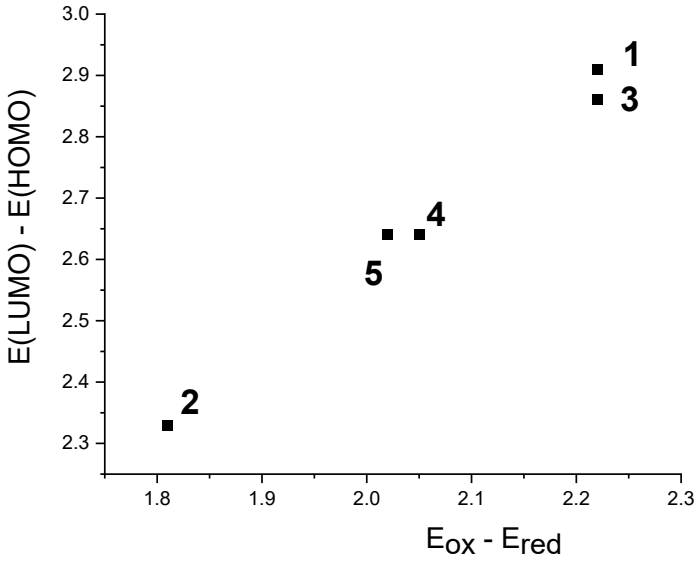
Bardzo istotnymi parametrami dla przewidywania reaktywności oraz struktury widm elektronowych są energie tzw. orbitali granicznych (*frontier orbitals*), czyli dwóch najwyższych zapełnionych (HOMO) i dwóch najniższych niezapełnionych (LUMO) orbitali π. Wartości energii orbitalnych podano w Tabeli 1, a na Rys. 3 porównano je dla wszystkich izomerów. Widać, że energia obu orbitali HOMO

w izomerach **1** – **8** zmienia się stosunkowo niewiele. Natomiast zupełnie odmienne zachowanie wykazują orbitale LUMO. W porfirynie, korficenie, izoporficenie i odwróconej porfirynie mają one podobne energie, natomiast w pozostałych izomerach, szczególnie w porficenie i związkach **6** i **8**, widoczne jest duże rozszczepienie wywołane stabilizacją jednego z orbitali LUMO i destabilizacją drugiego.



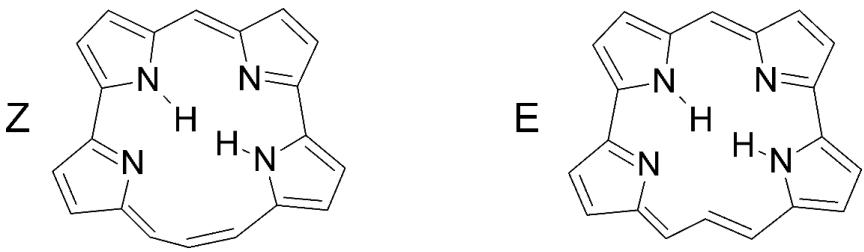
Rysunek 3. Energie orbitali granicznych porfiryny i jej izomerów (dokładne wartości zamieszczono w Tabeli 1)
Figure 3. Frontier orbital energies of porphyrin and its isomers (exact values are shown in Table 1)

Analiza położenia orbitali granicznych prowadzi do wniosku, że o ile potencjały utlenienia **1** – **8** powinny być podobne, to redukcja każdego z izomerów będzie łatwiejsza. Największych różnic należy spodziewać się dla porficenu oraz pochodnych **6**, **8**, **7** i **4**. Eksperyment w pełni potwierdza te przewidywania, Rysunek 4 przedstawia korelację pomiędzy wartościami E(LUMO) – E(HOMO) (ang. *HOMO-LUMO gap*) a eksperymentalnie wyznaczoną różnicą potencjałów utlenienia i redukcji, uzyskaną dla pochodnych oktaetylowych [17]. Warto podkreślić, że wzięto pod uwagę obliczenia dla izomeru E izoporficenu (Rys. 5), który dla pochodnej oktaetylowej jest bardziej stabilny niż izomer Z, najniższa energetycznie forma dla niepodstawionej struktury **5**. Dane obliczeniowe uzyskane dla oktaetylowej pochodnej izomeru Z zupełnie nie pasują do korelacji. Wynik ten ładnie pokazuje użyteczność obliczeń dla określenia geometrycznej struktury.



Rysunek 4. Korelacja pomiędzy obliczoną różnicą energii orbitali LUMO i HOMO a wyznaczoną eksperymentalnie różnicą potencjałów utlenienia i redukcji dla pochodnych β-oktaetylowych izomerów **1** - **5**

Figure 4. Correlation between the calculated LUMO-HOMO difference and the experimentally determined difference between the oxidation and reduction potentials for the β-octaethyl derivatives of isomers **1** - **5**



Rysunek 5. Formy Z i E izoporficenu

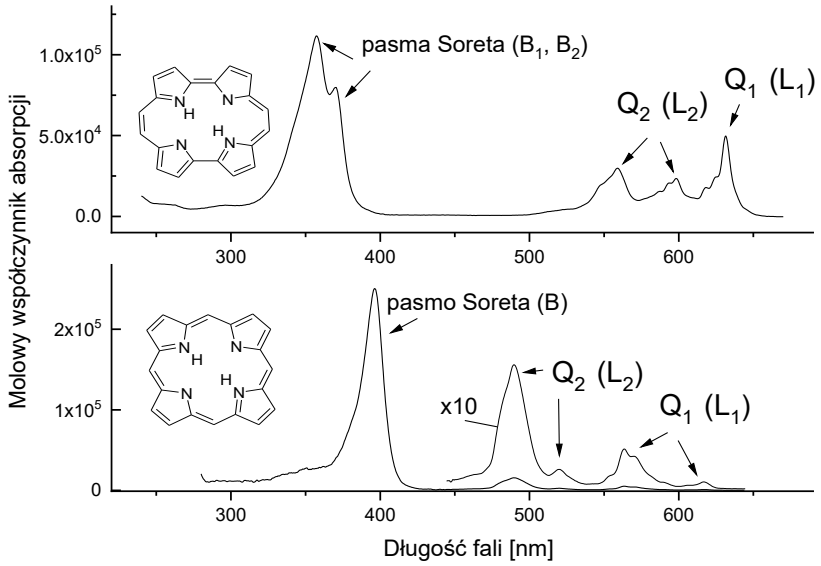
Figure 5. Z and E forms of isoporphycene

Z Rys. 3 wynika, że izomery **9** i **10** wykazują odmienny schemat energii orbitalnych. Dla obu z nich różnica energii między dwoma najwyższymi orbitalami (ΔHOMO) jest większa niż wartość rozszczepienia energii dla najniższych orbitali niezapełnionych (ΔLUMO). Powoduje to istotną modyfikację widm absorpcji i zasadniczą zmianę widm MCD, ponieważ wartości rozszczepień orbitalnych mają

zasadniczy wpływ na postać widm elektronowych. Temu zagadnieniu poświęcony jest następny rozdział.

2. WIDMA ELEKTRONOWE

Widma elektronowe porfiryn mają charakterystyczną postać: bardzo silne (wsp. absorpcji rzędu kilkuset tysięcy $M^{-1}cm^{-1}$) pasmo z maksimum około 400 nm (tzw. pasmo Soreta lub pasmo B) oraz słabe przejścia (nazywane pasmami Q lub L) w czerwonej części obszaru widzialnego (Rys. 6). Pasma Soreta i Q odpowiadają czterem przejściom elektronowym, spolaryzowanym w płaszczyźnie cząsteczki równolegle do kierunku NH – HN (Q_x) lub prostopadle do niego (Q_y). Zastąpienie dwóch wewnętrznych atomów wodoru metalem prowadzi do wyższej symetrii ($D_{2h} \rightarrow D_{4h}$), co powoduje degenerację przejść L i B i uproszczenie widma: zamiast czterech pasm Q obserwowane są dwa, z których niższe odpowiada przejściu 0-0, a wyższe zawiera komponenty wibronowe.



Rysunek 6. Widma absorpcji porfiryny (na dole)) i porficenu (na górze) zmierzone w temperaturze pokojowej dla roztworów w *n*-heksanie

Figure 6. Room temperature absorption spectra of *n*-hexane solutions of porphyrin (bottom) and porphycene (top)

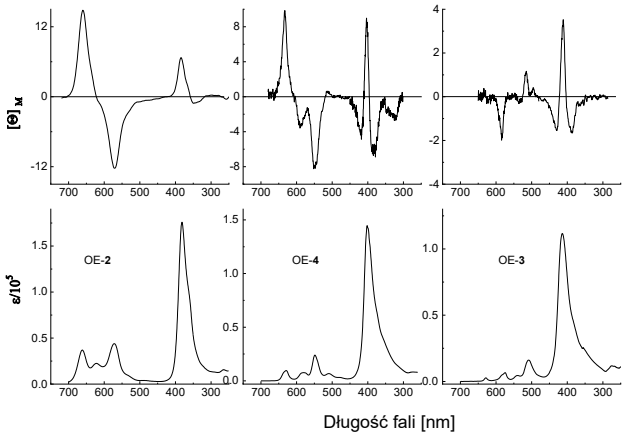
Ta charakterystyczna dla porfiryn struktura widmowa zachowana jest we wszystkich izomerach, natomiast różnice ilościowe są ogromne. Największe występują w porficenie. Współczynnik absorpcji dla pasma Q_x(0-0) jest około 50 razy większy niż w porfirynie, a z kolei intensywność pasma Soreta jest dwukrotnie mniejsza. Pasma Q_x i Q_y leżą w porficenie znacznie bliżej siebie niż w porfirynie. Oba są przesunięte w stronę niższych energii. Niższa symetria izomerów pozwala na dowolny kierunek momentów przejść elektronowych w płaszczyźnie cząsteczki. Pomimo tego, obliczenia sugerują podobne jak w porfirynie względne położenia momentów przejść do stanów S_1 i S_2. Dla porficenu zostało to potwierdzone eksperymentalnie [18-20].

Różnice w absorpcji przekładają się też na właściwości emisyjne. Wydajność kwantowa fluorescencji porficenu jest około pięciokrotnie wyższa niż porfiryny. Czasy zaniku emisji są podobne, co oznacza, że za niższą wydajność świecenia porfiryny odpowiada mniejsza wartość stałej radiacyjnej.

Widma innych izomerów mają strukturę pośrednią (Rys. 7). Absorpcja korficenu przypomina widmo porfiryny, natomiast widma hemiporficenu są bliższe porficenowi (choć w przypadku hemiporficenu struktura jest bardziej skomplikowana ze względu na obecność dwóch form tautomerycznych).

Na rysunku 7 przedstawiono, obok widm absorpcji, odpowiadające im widma MCD. Te ostatnie wykazują spektakularne różnice pomiędzy izomerami. W widmie porficenu intensywności MCD w obszarze pasm Q są znacznie większe niż dla pasm Soreta [21], podczas gdy dla korficenu jest odwrotnie [22]. Natomiast w hemiporficenie intensywności pasm Q i Soreta są podobne [23].

Aby zrozumieć różnice w widmach, należy pamiętać, że energie dwóch orbitali HOMO i dwóch LUMO są dla porfiryny bardzo podobne. Dlatego też do prawidłowego (choćby jakościowo) opisu przejść elektronowych w porfirynie potrzebne jest uwzględnienie przynajmniej tych czterech orbitali. Na takim podejściu opiera się tzw. *four-orbital model* Goutermana [24] oraz jego rozwinięcie – model obwodowy (*perimeter model*) opracowany przez Michla [25]. W obu tych modelach, każde z czterech najniższych przejść π-elektronowych w porfirynie opisane jest przez kombinację czterech konfiguracji elektronowych. Odpowiadają one przeniesieniu pojedynczego elektronu z jednego z dwóch orbitali HOMO na jeden z dwóch orbitali LUMO. Prostota modeli umożliwia otrzymanie równań opisujących intensywności pasm absorpcji oraz parametry Faradaya, charakteryzujące znak i intensywności pasm w widmach MCD [26-28]. W tych wyrażeniach ważną rolę odgrywają względne wartości rozszczepienia energii orbitali granicznych: ΔHOMO i ΔLUMO. Dla przykładu, stosunek intensywności pasm Q i Soreta jest funkcją $\Delta HOMO^2 - \Delta LUMO^2$. Z kolei, sekwencja znaków w widmach MCD zależy od znaku $|\Delta HOMO| - |\Delta LUMO|$.

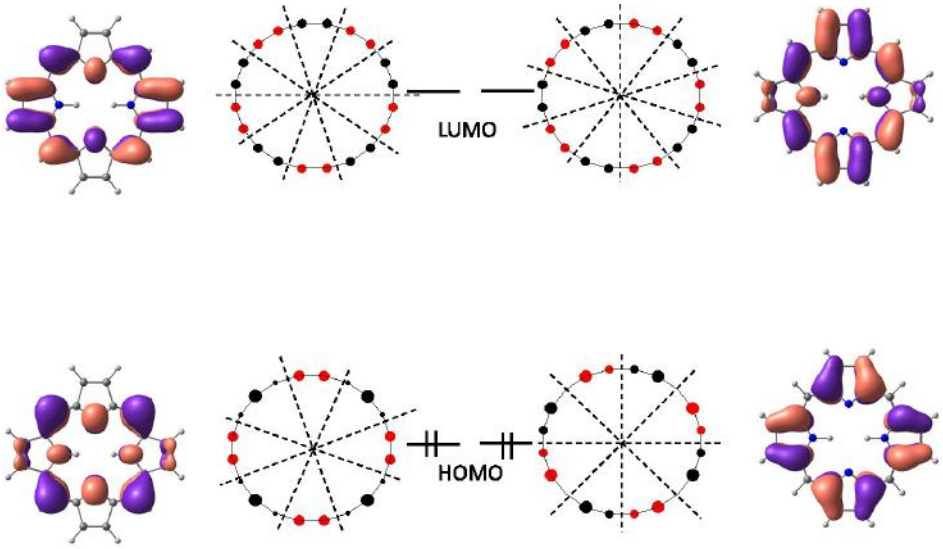


Rysunek 7. Od lewej: widma absorpcji (na dole) i MCD (na górze) oktaetylowych pochodnych porficenu, hemiporficenu i korficenu w acetonitrylu w temperaturze pokojowej. ε – molowy współczynnik absorpcji ($M^{-1}cm^{-1}$), [θ_M] – magnetycznie indukowana eliptyczność molowa (deg m^{-1} M^{-1} G^{-1})

Figure 7. From left: absorption (bottom) and MCD (top) of octaethyl derivatives of porphycene, hemiporphycene, and corrphycene in acetonitrile at room temperature. ε is the molar absorption coefficient ($M^{-1}cm^{-1}$), [θ_M] is the magnetically induced molar ellipticity (deg m^{-1} M^{-1} G^{-1})

Szczególnie ciekawa jest sytuacja, w której |ΔHOMO| ≈ |ΔLUMO|. W tym przypadku mała zmiana strukturalna, np. podstawienie grupą alkilową, prowadzić może do różnych znaków parametrów Faradaya w zależności od miejsca podstawienia. Ponadto, dla podobnych wartości ΔHOMO i ΔLUMO należy spodziewać się dużej różnicy intensywności przejść Q i Soreta: pasma Q powinny być słabe, a ich intensywność czuła nawet na niewielkie zaburzenia struktury. Jeśli natomiast rozszczepienie jednej z par orbitali jest małe w stosunku do drugiego, zaburzenia takie nie powinny mieć dużego wpływu na widma. Konsekwencją powyższych rozważań jest zaproponowanie nazewnictwa (4*N*+2)-π-elektronowych chromoforów aromatycznych z podziałem na „miękkie*”* (*soft*), dla których |ΔHOMO| ≈ |ΔLUMO| i „twarde*”* (*hard*), w których |ΔHOMO| ≠ |ΔLUMO|. Przewidywania modelu obwodowego dotyczące absorpcji i MCD zostały pozytywnie zweryfikowane dla setek związków, w których istotną rolę pełniły porfiryny i ich izomery. Dużą zaletą modelu jest możliwość przewidywania postaci widm bez konieczności wykonywania obliczeń. Do oszacowania względnych wartości |ΔHOMO| i |ΔLUMO| wystarcza analiza kształtu orbitali granicznych idealnego, cyklicznego niezaburzonego annulenu złożonego z *n* grup CH i zawierającego 4*N*+2 π-elektronów (Rys. 8). Energie zdegenerowanych w idealnym obwodzie orbitali HOMO i LUMO ulegają przesunięciu pod wpływem takich zaburzeń jak deformacja okręgu, utworzenie wiązania między atomami *k* i *j*,

podstawieniu w pozycji *l*, czy też wymiany grupy CH na heteroatom. Wielkość tego przesunięcia zależy od natury zaburzenia oraz współczynnika LCAO w określonej pozycji. Współczynnik ten wynika z postaci analitycznej orbitalu i jest określony dla danego *n* i *N*.

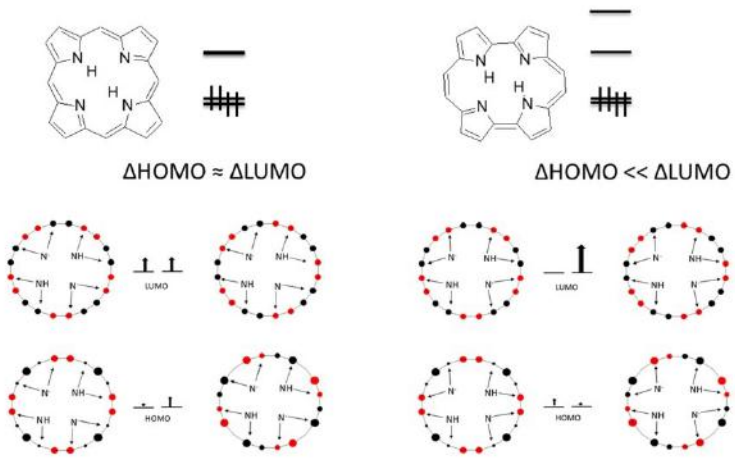


Rysunek 8. Orbitale graniczne dikationu [20]annulenu oraz odpowiadające im orbitale porfiryny uzyskane z obliczeń metodą funkcjonału gęstości (B3LYP/6-31G(d,p)). Linie przerywane wskazują położenie płaszczyzn węzłowych

Figure 8. Frontier orbitals of [20]annulene dication and the corresponding porphyrin orbitals obtained by DFT calculations (B3LYP/6-31G(d,p)). Dashed lines indicate the position of nodal planes

Przykład zastosowania modelu orbitalnego do porównania struktury energetycznej granicznych orbitali porfiryny i porficenu przedstawiono na Rysunku 9. Wyjściowy [20]annulen to 20-członowy pierścień 18-to elektronowy: $C_{20}H_{20}^{2+}$. Użycie takiej struktury, a nie [18]annulenu może wzbudzać pewne kontrowersje wśród chemików organików. Jest ono jednak uzasadnione. Wiadomo, że dwa najniższe przejścia elektronowe w dikationach annulenów są zdegenerowane, natomiast neutralne annuleny wykazują dużą różnicę energii pomiędzy dwoma pierwszymi stanami wzbudzonymi. Porfiryna i jej izomery przypominają swoją charakterystyką spektralną dikation [20]annulenu, a więc, zgodnie z metodologią rachunku zaburzeń taką właśnie formę należy przyjąć jako model niezaburzonego układu. Zaburzenie prowadzące do porfirynoidu polega na zmostkowaniu pierścienia dwiema grupami -NH- i dwiema grupami $-N^{-}-$. Różne pozycje podstawienia prowadzą do różnych wartości |ΔHOMO| i |ΔLUMO|. W przypadku porfiryny (a także korficenu) przesunięcia energii orbitalnych idealnego pierścienia

w wyniku zaburzenia są bardzo podobne. Dlatego też spodziewane są małe i zbliżone wartości rozszczepień. Porfiryna i korficen są więc miękkimi chromoforami. Natomiast przy tworzeniu porficenu jeden z orbitali LUMO silnie zmienia swoją energię, a drugi nie, ponieważ mostki znajdują się w płaszczyźnie węzłowej. Z kolei przesunięcia energii obu orbitali HOMO sa podobne i niewielkie. Prowadzi to do nierówności |ΔHOMO| << |ΔLUMO|, co czyni porficen „najtwardszym" chromoforem porfirynowym. Jakościowe przewidywania pozostają w pełnej zgodzie z wynikami obliczeń, przedstawionymi na Rys. 3 i w Tabeli 1 oraz z danymi eksperymentalnymi [21].



Rysunek 9. U dołu: Przewidywane przesunięcia energii orbitali towarzyszące powstawaniu porfiryny i porficenu poprzez zaburzenie dikationu [20]annulenu. U góry: Przewidywane rozszczepienia energii orbitali HOMO i LUMO

Figure 9. Bottom: predicted shifts of orbital energies upon formation of porphyrin and porphycene by perturbation of [20]annulene dication. Top: predicted splittings of HOMO and LUMO orbitals

Na podstawie powyżej przedstawionej analizy łatwo zrozumieć dlaczego spośród izomerów porfiryny porficen wykazuje najsilniejsze przejścia w obszarze pasm Q, a porfiryna i korficen najsłabsze. Hemiporficen zajmuje miejsce „pośrodku", co dobrze usprawiedliwia jego nazwę.

Najbardziej spektakularne różnice między izomerami porfiryny obserwowane są w widmach MCD. Zmiana znaku |ΔHOMO| - |ΔLUMO| powoduje bowiem zmianę znaku widma. Zgodnie z Rys. 3, izomery **9** i **10** powinny więc

charakteryzować się widmami MCD o przeciwnych znakach niż izomery **2** – **8**. Zostało to eksperymentalnie potwierdzone dla pochodnych izomeru **9** [29].

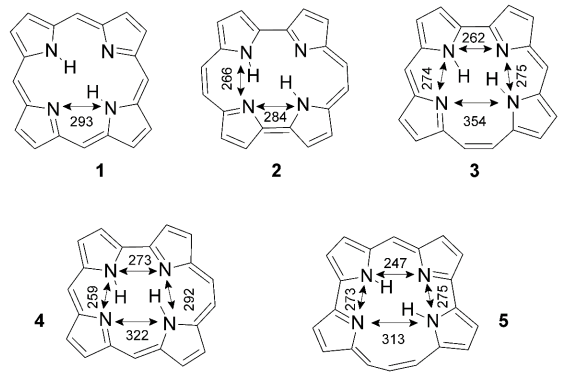
3. WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWE WIĄZANIA WODOROWE

Częstość drgań rozciągających grupy NH (ν_{NH}) jest dobrym wskaźnikiem siły wiązania wodorowego NH···N jakie może tworzyć ta grupa, zarówno w przypadku wiązań między-, jak i wewnątrzcząsteczkowych, obecnych w porfirynie i jej izomerach. Wyniki obliczeń (Tabela 1) sugerują ogromne różnice między izomerami (przesunięcie częstości o ponad 700 cm^{-1}). Wynika to z różnic w rozmiarach i kształcie wewnętrznej wnęki: niemal kwadratowej w przypadku porfiryny, prostokątnej w porficenie, trapezoidalnej w korficenie i izoporficenie.

Rysunek 10 przedstawia obliczone dla **1** - **5** odległości pomiędzy atomami azotu tworzącymi wewnętrzną wnękę. Odległości pomiędzy atomami biorącymi udział w wewnątrzcząsteczkowym wiązaniu wodorowym zmieniają się w bardzo szerokim zakresie. Na przykład w izoporficenie jedno z wiązań ma długość 247 pm, a drugie 313 pm. Jak należało się spodziewać, te różnice powodują przesunięcia częstości. Jednakże wartość ν_{NH}, a zatem siła wiązania wodorowego, nie jest prostą funkcją odległości azot-azot. Równie istotnym parametrem jest kąt NHN charakteryzujący liniowość wiązania. W wiązaniach międzycząsteczkowych nie ma zwykle przeszkód do utworzenia liniowej konfiguracji atomów tworzących wiązanie. Natomiast w przypadku wiązań wewnątrzcząsteczkowych kąt NHN narzucony jest przez geometrię układu. Dla izomerów porfiryny obliczone wartości tego kąta zmieniają się od 101^o (w izomerze **7**) do 160^o (izoporficen **5**). Dla utworzenia silnego wiązania potrzebne są korzystne wartości obu parametrów: (a) jak najmniejsza odległość N-N; (b) jak największy kąt NHN. Taka sytuacja występuje w przypadku porficenu (266 pm/153^o). Dla izomerów, w których wiązania wodorowe są znacznie krótsze, ale mniej liniowe, obliczenia przewidują wyższe wartości ν_{NH}. Jest tak na przykład w przypadku jednego z wiązań w hemiporficenie (259 pm/129^o) i izoporficenie (247 pm/135^o).

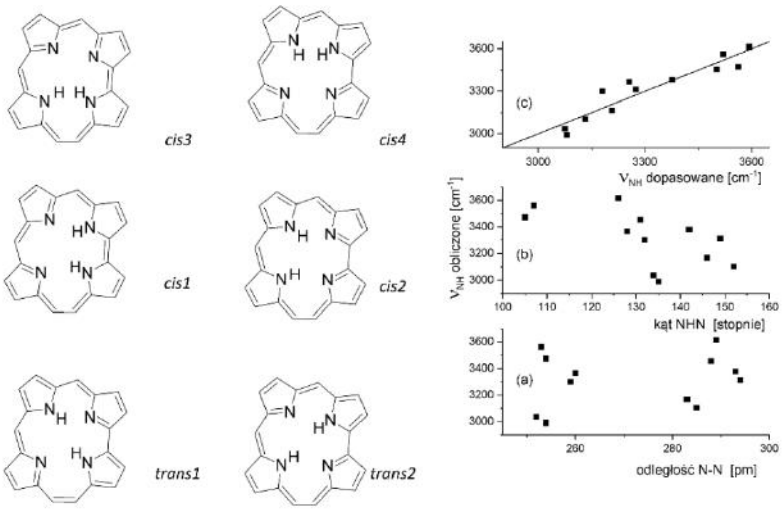
Powyższa analiza prowadzi do dwóch istotnych wniosków. Po pierwsze, dłuższe wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe nie musi oznaczać wiązania słabszego. Po drugie, poprawne przewidywanie siły wiązania wymaga wzięcia pod uwagę zarówno jego długości, jak i kąta. O ile odległość pomiędzy ciężkimi atomami jest zwykle dostępna z danych krystalograficznych, lokalizacja atomów wodoru nie jest łatwym zadaniem. W takich przypadkach pomocne mogą być obliczenia. Przykładem takiego podejścia jest analiza wiązań wodorowych w sześciu możliwych tautomerach hemiporficenu (Rys. 11) [30]. Ze względu na brak wysokiej symetrii, w każdej z form występują dwa wiązania wodorowe

o różnej sile. W formie *trans1* mamy do czynienia z przypadkiem, kiedy wiązanie dłuższe jest silniejsze niż krótsze. Analiza parametrów dwunastu drgań rozciągających wykazała brak korelacji pomiędzy ν_{NH} a długością wiązania (d_{NN}) lub kątem (α_{NHN}). Natomiast dobrą korelację zaobserwowano biorąc pod uwagę oba te parametry jednocześnie: $\nu_{NH} = a_0+b\times d_{NN}+c\times\alpha_{NHN}$.



Rysunek 10. Obliczone (B3LYP/6-31G(d,p)) odległości (w pm) pomiędzy atomami azotu uczestniczącymi w wewnątrzcząsteczkowych wiązaniach wodorowych

Figure 10. Calculated (B3LYP/6-31G(d,p)) distances (in pm) between the nitrogen atoms participating in intramolecular hydrogen bonds



Rysunek 11. Możliwe formy tautomeryczne hemiporficenu oraz relacje pomiędzy obliczonymi wartościami ν_{NH} a odległościami N-N (a), kątami NHN (b) oraz (c) wartościami ν_{NH} uzyskanymi z relacji: $\nu_{NH} = a_0+b\times d_{NN}+c\times\alpha_{NHN}$

Figure 11. Possible tautomeric forms of hemiporphycene and the relations between the calculated ν_{NH} values and (a) N-N distances, (b) NHN angles, and (c) ν_{NH} values obtained by fitting to the function: $\nu_{NH} = a_0+b\times d_{NN}+c\times\alpha_{NHN}$

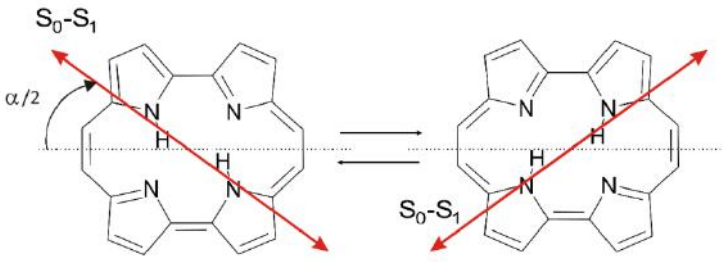
Ze względu na różne symetrie, izomery porfiryny można podzielić na takie, w których wiązania wodorowe są jednakowe lub różne. Do tych pierwszych należą **1**, **2**, **6** i **9**. W tych związkach drgania rozciągające NH reprezentowane są przez symetryczną (s) lub antysymetryczną (a) kombinację drgań każdej z grup NH. W każdym przypadku częstość drgania a jest niższa niż s. Można to tłumaczyć większą odległością pomiędzy dwoma wewnętrznymi wodorami, a tym samym mniejszym ich odpychaniem. W pozostałych związkach termin s lub a ma jedynie charakter przybliżony, bądź też nie daje się zastosować, ponieważ każde z dwóch drgań zlokalizowane jest na jednej grupie NH.

Symetria wiązań wodorowych lub jej brak odgrywają kluczową rolę w mechanizmie i dynamice tautomerii w porfirynach, omawianej w następnym rozdziale.

4. TAUTOMERIA

Każdy z izomerów porfiryny może istnieć w postaci rozmaitych form tautomerycznych. Najbardziej stabilne okazują się formy *trans*, w których wodory umieszczone są na przeciwległych atomach azotu. W zależności od symetrii, dwie formy *trans* (a także *cis*) mogą być równoważne (**1**, **2**, i **5**) lub nie.

Badanie kinetyki reakcji, w której substrat i produkt są chemicznie jednakowe wymaga specjalnych metodologii. Z pomocą przychodzą tu techniki NMR [31-36] oraz spektroskopia z użyciem światła spolaryzowanego [20, 37-40]. W tej ostatniej metodyce wykorzystuje się zmianę elektronowego momentu przejścia w wyniku tautomeryzacji *trans-trans* (Rys. 12). Analiza przebiegów czasowych anizotropii absorpcji przejściowej lub emisji pozwala wyznaczyć stałe szybkości tautomeryzacji, zarówno w podstawowym (S_0), jak i wzbudzonym (S_1) stanie elektronowym.



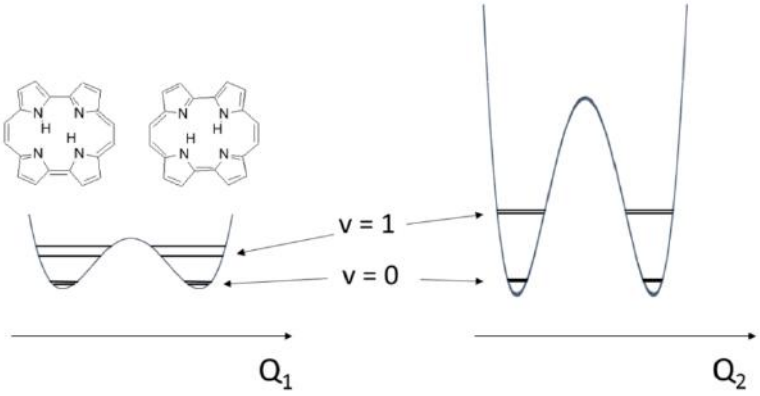
Rysunek 12. Zmiana kierunku momentu przejścia S_0-S_1 będąca konsekwencją tautomerii *trans-trans* w porficenie

Figure 12. Change of the S_0-S_1 transition moment direction as a consequence of *trans-trans* tautomerism in porphycene

Ze względu na dobrze zdefiniowane parametry wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, porfiryna i jej izomery są świetnymi związkami modelowymi do badania mechanizmów tautomeryzacji. Co więcej, parametry te można w kontrolowany sposób modyfikować przez odpowiednie podstawienie, co zostało wykorzystane w badaniach porficenów. Stałe szybkości tautomeryzacji wyznaczone zostały z pomiarów czasowych zmian anizotropii dla kilkudziesięciu pochodnych, w których odległość N-N zmienia się pomiędzy ok. 250-280 pm [20, 37, 41-43]. Zaobserwowano ogromną rozpiętość wartości stałych szybkości. W pochodnych o najkrótszej odległości (mezo-podstawione alkiloporficeny) reakcja przebiega w stanie S_0 w czasach rzędu kilkudziesięciu femtosekund, natomiast dla pochodnych, w których atomy azotu są oddalone o 280 pm (pochodne oktaalkilowe) tautomeria zachodzi w czasach rzędu kilkuset pikosekund. Warto podkreślić, że czas reakcji w stanie S_1 jest, dla każdej z pochodnych, kilkakrotnie dłuższy niż w S_0. Wynika to z faktu, że wzbudzenie elektronowe prowadzi do zwiększenia odległości azot-azot, a wiec osłabienia siły wiązania wodorowego.

Korelacja pomiędzy stałą szybkości tautomeryzacji a siłą wiązania wodorowego, wyrażoną poprzez takie parametry jak odległość azot-azot, wartość ν_{NH}, czy przesunięcie chemiczne protonów NH (δ_{NH}) jest niewątpliwa [41]. Widoczne są jednak również bardziej subtelne efekty. Dla przykładu, bardzo podobnym wartościom δ_{NH} odpowiadają kilkakrotnie różne wartości stałych szybkości. Wyjaśnienie tych efektów tkwi w ważnej roli dwóch czynników, rzadko branych pod uwagę w dyskusji tautomerii: (a) tunelowania i (b) wpływu specyficznego wzbudzenia oscylacyjnego na szybkość reakcji. Badania reakcji w funkcji temperatury udowodniły, że tunelowanie jest, nawet w temperaturze pokojowej, głównym procesem odpowiedzialnym za konwersję *trans-trans* w porficenach [44]. Przy czym, istotne jest zarówno tunelowanie z podstawowego, zerowego poziomu oscylacyjnego, jak i tunelowanie ze wzbudzonego poziomu oscylacyjnego. Ten właśnie proces odpowiada za zmiany szybkości reakcji z temperaturą, a wyznaczona z wykresu Arrheniusa energia aktywacji nie jest wysokością bariery potencjału, natomiast odpowiada ona częstości jednego z drgań porficenu. Chodzi o pełnosymetryczne drganie niskiej częstości, które jednocześnie moduluje obie odległości azot-azot, a więc siłę wiązań wodorowych. Drganie to objawia się w widmach elektronowych porficenów izolowanych w naddźwiękowych wiązkach molekularnych [45-47] i w nanokropelkach helowych [48]. Wysoka rozdzielczość widm otrzymanych w takich warunkach umożliwia obserwacje rozszczepień tunelowych dla pasm wibronowych. Rozszczepienia te są konsekwencją delokalizacji funkcji oscylacyjnych w symetrycznym potencjale o podwójnym minimum, odpowiadającym dwóm

równoważnym tautomerom *trans* (Rys. 13). Spośród wszystkich drgań porficenu (w sumie 108) [49], największe rozszczepienie tunelowe wykazuje drganie wspomniane wyżej, a jego częstość (180 cm^{-1}) zgadza się z energią aktywacji wyznaczoną z pomiarów dla faz skondensowanych [44]. Dla większości innych drgań obserwowane wartości są zbliżone do rozszczepienia obserwowanego dla zerowego poziomu oscylacyjnego. Istnieją jednak drgania wykazujące wyższe lub niższe rozszczepienia. Konsekwencje tej obserwacji są wielorakie. Po pierwsze, bariera dla przeniesienia dwóch atomów wodoru zależy od sposobu wzbudzenia oscylacyjnego, a więc istnieją drgania „promujące" i „hamujące" reakcję, jak również drgania „neutralne". Po drugie, siła wiązania wodorowego może zmieniać się w zależności od sposobu wzbudzenia oscylacyjnego. Powyższe wnioski w dobitny sposób pokazują wielowymiarowy charakter tak podstawowej reakcji chemicznej jak przeniesienie protonu czy atomu wodoru.



Rysunek 13. Rozszczepienia tunelowe dwóch najniższych poziomów oscylacyjnych dla dwóch różnych współrzędnych normalnych w układzie z podwójnym symetrycznym minimum potencjału
Figure 13. Tunneling splittings of the two lowest vibrational levels for two different normal coordinates in a system with symmetric double minimum potential

Dominujący charakter tunelowania pozwala również zrozumieć obserwację, że przenoszenie dwóch atomów wodoru (konwersja *trans-trans*) zachodzi szybciej niż pojedynczego (konwersja *trans-cis-trans*) pomimo że obliczona bariera jest niższa w przypadku tej ostatniej [50]. Dla związków o niższej symetrii (np. hemiporficen) spodziewać się należy innego, „krok po kroku" (*stepwise*) mechanizmu tautomeryzacji. Ciekawe, że obecnie przyjęty model tautomerii w porfirynie [32] postuluje taki właśnie mechanizm: wzbudzenie oscylacyjne, a następnie przeniesienie pojedynczego atomu wodoru do konfiguracji *cis*, z której cząsteczka, przenosząc następny atom wodoru, wraca do wyjściowego tautomeru *trans*, bądź

też przechodzi w tautomer *trans* równoważny. Szybkość tautomeryzacji w porfirynach (mikrosekundy) jest o wiele rzędów wielkości mniejsza niż w porficenach [35]. Można jednak znacznie ją zwiększyć, poprzez odpowiednie podstawienie porfiryny, dzięki czemu wewnętrzna wnęka zaczyna się upodabniać do wnęki w porficenach [51], a wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe staje się mocniejsze. Wynik ten pokazuje kluczową rolę siły wiązania wodorowego w dynamice tautomeryzacji.

Tautomerię w izomerach porfiryny – porficenie [19, 52-54] i hemiporficenie [55] badano również na poziomie pojedynczych cząsteczek. Wyniki te potwierdziły zasadniczą rolę tunelowania i wpływ otoczenia na dynamikę procesu. Dla podzbioru populacji cząsteczek umieszczonych w foliach polimerowych zaobserwowano ogromne spowolnienie reakcji [53, 54], związane z tym, że za osiągnięcie symetrycznego podwójnego minimum odpowiedzialna jest wolna relaksacja matrycy polimerowej. Z kolei badania technikami mikroskopii skaningowej porficenu umieszczonego na kryształach metali [56-62] pokazały ogromny wpływ podłoża na względną stabilność tautomerów oraz dynamikę tautomeryzacji. Bardzo ciekawym rezultatem było wykazanie, że tautomeryzacja w pojedynczej cząsteczce porficenu może być kontrolowana poprzez zbliżanie do niej pojedynczego atomu miedzi [57]. Uzyskano w ten sposób szczególnego rodzaju „nanoprzełącznik" molekularny.

UWAGI KOŃCOWE

Systematyczna analiza struktury elektronowej porfiryny i jej izomerów pozwala nie tylko zrozumieć podobieństwa i różnice ich właściwości, ale też jest punktem wyjścia do racjonalnej syntezy związków o pożądanych parametrach. Badania porfirynoidów dostarczają wiele satysfakcji, stwarzają nowe wyzwania, a wreszcie często owocują nowymi, niezwykle ciekawymi osiągnięciami, od syntetycznych począwszy, a skończywszy na czysto teoretycznych. Przykładem tych ostatnich może być niedawna praca poświęcona kwantowemu opisowi dynamiki tautomeryzacji w porficenie, w której pokazano, że mechanizm reakcji zmienia się z temperaturą [63].

Rzadko kiedy badania podstawowe i aplikacyjne splatają się tak ściśle, jak w przypadku porfiryn. Warto, na koniec, wskazać na jeszcze inny aspekt badania porfiryny i jej izomerów: edukacyjny. Związki te świetnie służą do ilustrowania tak ważnych w chemii pojęć jak model orbitalny i jego zastosowania do opisu widm elektronowych, właściwości redoks, wiązania wodorowego i tautomerii, czy też struktury metalokompleksów. Zdaniem autora możliwe jest stworzenie studenckiego kursu chemii ogólnej – obejmującego podstawy chemii organicznej, fizycznej i teoretycznej – opartego niemal wyłącznie na rezultatach badań porfiryn i ich pochodnych.

PODZIĘKOWANIA

Lista koleżanek i kolegów z którymi miałem przyjemność współpracować przy pracy z porfirynami i ich izomerami sięga stu nazwisk i obejmuje uczonych z pięciu kontynentów. Dlatego też wymienię tylko dwa nazwiska: Josefa Michla i Emanuela Vogla, dzięki którym już od ponad trzech dekad czerpię radość z badania tych niezwykłych związków.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] Handbook of Porphyrin Science: with Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine, Smith, K. M.; Kadish, K. M.; Guilard, R., eds., World Scientific, Singapore, 2010-2019.
[2] A.R. Battersby, C.J.R. Fookes, G.W.J. Matcham, E. McDonald, Nature, 1980, **285**, 17.
[3] E. Vogel, M. Köcher, H. Schmickler, J. Lex, Angew. Chem. Int. Ed., 1986, **25**, 257.
[4] J. Waluk, J. Michl, J. Org. Chem., 1991, **56**, 2729.
[5] M.A. Aukauloo, R. Guilard, New J. Chem., 1994, **18**, 1205.
[6] J.L. Sessler, E.A. Brucker, S.J. Weghorn, M. Kisters, M. Schäfer, J. Lex, E. Vogel, Angew. Chem. Int. Ed., 1994, **33**, 2308.
[7] H.J. Callot, B. Metz, T. Tschamber, New J. Chem., 1995, **19**, 155.
[8] E. Vogel, M. Bröring, S.J. Weghorn, P. Scholz, R. Deponte, J. Lex, H. Schmickler, K. Schaffner, S.E. Braslavsky, M. Müller, S. Pörting, C.J. Fowler, J.L. Sessler, Angew. Chem. Int. Ed., 1997, **36**, 1651.
[9] E. Vogel, M. Bröring, C. Erben, R. Demuth, J. Lex, M. Nendel, K.N. Houk, Angew. Chem. Int. Ed., 1997, **36**, 353.
[10] E. Vogel, P. Scholz, R. Demuth, C. Erben, M. Bröring, H. Schmickler, J. Lex, G. Hohlneicher, D. Bremm, Y.D. Wu, Angew. Chem. Int. Ed., 1999, **38**, 2919.
[11] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz, T. Glowiak, Angew. Chem. Int. Ed., 1994, **33**, 779.
[12] H. Furuta, T. Asano, T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc., 1994, **116**, 767.
[13] T.D. Lash, A.D. Lammer, G.M. Ferrence, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2011, **50**, 9718.
[14] J.C. Stockert, M. Cañete, A. Juarranz, A. Villanueva, R.W. Horobin, J. Borrell, J. Teixidó, S. Nonell, Curr. Med. Chem., 2007, **14**, 997.
[15] J. Waluk, Chem. Rev., 2017, **117**, 2447.
[16] P.J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, Coord. Chem. Rev., 2005, **249**, 2510.
[17] J.P. Gisselbrecht, M. Gross, E. Vogel, P. Scholz, M. Bröring, J.L. Sessler, J. Electroanal. Chem., 2001, **507**, 244
[18] J. Waluk, E. Vogel, J. Phys. Chem., 1994, **98**, 4530.
[19] H. Piwoński, C. Stupperich, A. Hartschuh, J. Sepioł, A. Meixner, J. Waluk, J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 5302.
[20] P. Fita, N. Urbańska, C. Radzewicz, J. Waluk, Chem.- Eur. J., 2009, **15**, 4851.
[21] J. Waluk, M. Müller, P. Swiderek, M. Köcher, E. Vogel, G. Hohlneicher, J. Michl, J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 5511.
[22] A. Gorski, E. Vogel, J.L. Sessler, J. Waluk, J. Phys. Chem. A, 2002, **106**, 8139.
[23] A. Gorski, E. Vogel, J.L. Sessler, J. Waluk, Chem. Phys., 2002, **282**, 37.
[24] M. Gouterman, J. Mol. Spectrosc., 1961, **6**, 138.
[25] J. Michl, Tetrahedron, 1984, **40**, 3845.

[26] J. Michl, J. Am. Chem. Soc., 1978, **100**, 6801.
[27] J. Michl, J. Am. Chem. Soc., 1978, **100**, 6812.
[28] J. Michl, J. Am. Chem. Soc., 1978, **100**, 6819.
[29] C.J. Ziegler, N.R. Erickson, M.R. Dalby, V.N. Nemykin, J. Phys. Chem. A, 2013, **117**, 11499.
[30] J. Ostapko, K. Nawara, M. Kijak, J. Buczyńska, B. Leśniewska, M. Pietrzak, G. Orzanowska, J. Waluk, Chem. Eur. J., 2016, **22**, 17311.
[31] M. Schlabach, B. Wehrle, H. Rumpel, J. Braun, G. Scherer, H.H. Limbach, Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem., 1992, **96**, 821.
[32] J. Braun, M. Schlabach, B. Wehrle, M. Köcher, E. Vogel, H.H. Limbach, J. Am. Chem. Soc., 1994, **116**, 6593.
[33] J. Braun, H.H. Limbach, P.G. Williams, H. Morimoto, D.E. Wemmer, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 7231.
[34] J.M.L. del Amo, U. Langer, V. Torres, M. Pietrzak, G. Buntkowsky, H.M. Vieth, M.F. Shibl, O. Kühn, M. Bröring, H.H. Limbach, J. Phys. Chem. A, 2009, **113**, 2193.
[35] B. Wehrle, H.H. Limbach, M. Köcher, O. Ermer, E. Vogel, Angew. Chem.-Int. Edit. Engl., 1987, **26**, 934.
[36] P. Bernatowicz, Phys. Chem. Chem. Phys., 2013, **15**, 8732.
[37] P. Fita, M. Pszona, G. Orzanowska, D. Sánchez-García, S. Nonell, E. Vauthey, J. Waluk, Chem.- Eur. J., 2012, **18**, 13160.
[38] P. Fita, L. Grill, A. Listkowski, H. Piwoński, S. Gawinkowski, M. Pszona, J. Sepioł, E.T. Mengesha, T. Kumagai, J. Waluk, Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, **19**, 4921.
[39] P. Kasprzycki, P. Kopycki, A. Listkowski, A. Gorski, C. Radzewicz, D.J.S. Birch, J. Waluk, P. Fita, Phys. Chem. Chem. Phys., 2020, **22**, 17117.
[40] M. Gil, J. Waluk, J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**, 1335.
[41] P. Ciąćka, P. Fita, A. Listkowski, M. Kijak, S. Nonell, D. Kuzuhara, H. Yamada, C. Radzewicz, J. Waluk, J. Phys. Chem. B, 2015, **119**, 2292.
[42] P. Fita, P. Ciąćka, I. Czerski, M. Pietraszkiewicz, C. Radzewicz, J. Waluk, Z. Phys. Chem., 2013, **227**, 1009.
[43] P. Fita, P. Garbacz, M. Nejbauer, C. Radzewicz, J. Waluk, Chem.- Eur. J., 2011, **17**, 3672.
[44] P. Ciąćka, P. Fita, A. Listkowski, C. Radzewicz, J. Waluk, J. Phys. Chem. Lett., 2016, **7**, 283.
[45] J. Sepioł, Y. Stepanenko, A. Vdovin, A. Mordziński, E. Vogel, J. Waluk, Chem. Phys. Lett., 1998, **296**, 549.
[46] A. Vdovin, J. Sepioł, N. Urbańska, M. Pietraszkiewicz, A. Mordziński, J. Waluk, J. Am. Chem. Soc., 2006, **128**, 2577.
[47] E.T. Mengesha, J. Sepioł, P. Borowicz, J. Waluk, J. Chem. Phys., 2013, **138**, 174201.
[48] A. Vdovin, J. Waluk, B. Dick, A. Slenczka, ChemPhysChem, 2009, **10**, 761.
[49] S. Gawinkowski, Ł. Walewski, A. Vdovin, A. Slenczka, S. Rols, M.R. Johnson, B. Lesyng, J. Waluk, Phys. Chem. Chem. Phys., 2012, **14**, 5489.
[50] M. Gil, J. Dobkowski, G. Wiosna-Sałyga, N. Urbańska, P. Fita, C. Radzewicz, M. Pietraszkiewicz, P. Borowicz, D. Marks, M. Glasbeek, J. Waluk, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 13472.
[51] S. Gawinkowski, G. Orzanowska, K. Izdebska, M.O. Senge, J. Waluk, Chem.- Eur. J., 2011, **17**, 10039.
[52] H. Piwoński, A. Hartschuh, N. Urbańska, M. Pietraszkiewicz, J. Sepioł, A. Meixner, J. Waluk, J. Phys. Chem. C, 2009, **113**, 11514.
[53] H. Piwoński, A. Sokołowski, M. Kijak, S. Nonell, J. Waluk, J. Phys. Chem. Lett., 2013, **4**, 3967.

[54] L. Piatkowski, C. Schanbacher, F. Wackenhut, A. Jamrozik, A.J. Meixner, J. Waluk, J. Phys. Chem. Lett., 2018, **9**, 1211.
[55] V. Kim, L. Piatkowski, M. Pszona, R. Jäger, J. Ostapko, J. Sepioł, A.J. Meixner, J. Waluk, Phys. Chem. Chem. Phys., 2018, **20**, 26591.
[56] T. Kumagai, F. Hanke, S. Gawinkowski, J. Sharp, K. Kotsis, J. Waluk, M. Persson,
[57] T. Kumagai, F. Hanke, S. Gawinkowski, J. Sharp, K. Kotsis, J. Waluk, M. Persson, L. Grill, Nature Chem., 2014, **6**, 41.
[58] J.N. Ladenthin, L. Grill, S. Gawinkowski, S. Liu, J. Waluk, T. Kumagai, ACS Nano, 2015, **9**, 7287.
[59] H. Böckmann, S. Liu, J. Mielke, S. Gawinkowski, J. Waluk, L. Grill, M. Wolf, T. Kumagai, Nano Lett., 2016, **16**, 1034.
[60] J. Ladenthin, T. Frederiksen, M. Persson, J. Sharp, S. Gawinkowski, J. Waluk, T. Kumagai, Nature Chem., 2016, **8**, 935.
[61] M. Koch, M. Pagan, M. Persson, S. Gawinkowski, J. Waluk, T. Kumagai, J. Am. Chem. Soc., 2017, **139**, 12681−12687.
[62] T. Kumagai, J. Ladenthin, Y. Litman, M. Rossi, L. Grill, S. Gawinkowski, J. Waluk, M. Persson, J. Chem. Phys., 2018, **148**, 102330.
[63] Y. Litman, J.O. Richardson, T. Kumagai, M. Rossi, J. Am. Chem. Soc., 2019, **141**, 2526.

Praca wpłynęła do Redakcji 9 marca 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

CYKLICZNE TIA- I OKSATIAETERY O PROSTEJ BUDOWIE CHEMICZNEJ

CYCLIC THIA- AND OXATHIAETHERS WITH SIMPLE CHEMICAL STRUCTURE

Piotr Kuś*, Hubert Hellwig

Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski,
Katowice, ul. Szkolna 9
**e-mail: pkus@ich.us.edu.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Metody syntezy cyklicznych tia i oksatiaeterów
2. Kompleksy tia i oksatiaeterów
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. prof. UŚ, Piotr Kuś ukończył studia chemiczne na Wydziale Mat-Fiz-Chem Uniwersytetu Śląskiego w 1980 roku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał na tym samym wydziale w roku 1991. W roku 2005 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej. W latach 1989 – 1990 odbył 7 miesięczny staż naukowy w University of Idaho (USA), a następnie w latach 1992 – 1994 podoktorski staż naukowy w Texas Tech University w Lubbock (USA). Jego zainteresowania naukowe są związane z chemią związków cyklicznych typu cyklofanów, eterów koronowych i porfiryn oraz szeroko pojętą chemią supramolekularną. Wypromował 3 doktorów i obecnie sprawuje opiekę nad jednym Kandydatem do stopnia naukowego.

https://orcid.org/0000-0003-0679-1483

Mgr Hubert Hellwig – obronił w 2015 r. pracę licencjacką pt. „Synteza nowych pochodnych chinoliny z motywem bitiofenylowym" w Zakładzie Chemii Nieorganicznej, Metaloorganicznej i Katalizy Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W 2018 r. obronił pracę magisterską pt. „Tiaetery koronowe – synteza i właściwości fizykochemiczne" w Zakładzie Syntezy Organicznej, po czym odbył trzymiesięczny staż w Wydziale Farmacji Uniwersytetu Komeńskiego w Bratysławie. W 2018 r. rozpoczął studia doktoranckie w Zakładzie Syntezy Organicznej Uniwersytetu Śląskiego, pod kierownictwem dr hab. Piotra Kusia, prof. UŚ. Tematyka jego pracy doktorskiej związana jest z syntezą związków makrocyklicznych zawierających atomy siarki, tlenu i azotu, oraz badaniem ich właściwościach kompleksujących. W sierpniu 2020 r. rozpoczął pracę w Adamed Pharma S.A. jako specjalista ds. syntezy organicznej.

https://orcid.org/0000-0003-1212-3879

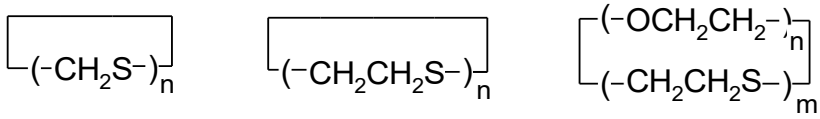
ABSTRACT

Cyclic thiaethers and oxathiaethers, more often found in the chemical literature as sulfur or sulfur-oxygen analogs of crown ethers (and appearing most often under such names), are an interesting group of organic compounds with large complexing potential, and hence – their application possibilities. However, they are not common research object. This may be due to the fact that many of these compounds are obtained with rather low yields, and moreover, compounds with harmful and dangerous effects on living organisms are sometimes used in their synthesis. Methylene-sulfur cyclic derivatives were very often obtained as random products on the occasion of the preparation of other compounds. Similarly, their complexes have not been presented in large numbers in the chemical literature. The next two groups of compounds: ethylene-sulfur and ethylene-oxysulfur cyclic derivatives are much more frequent and more numerous in the literature. This may be due to the fact that these compounds are similar in structure to the very well-known oxygen crown ethers. All the compounds discussed here have potential possibility and form complexes with a wide variety of metal ions - from alkali to lanthanoid ions. They also form bimetallic complexes, as well as the so-called coordination polymers. The type of complex formed and the central ion with which the complex is formed depends on the type of ligand used for its synthesis. The article presents the current state of knowledge about these dependencies. Attempts to use complexes of these compounds in microelectronics, phototherapy or photodiagnostics, photography and solid phase separation of ions were also presented.

Keywords: thia-crown-ethers, oxathia-crown-ethers
Słowa kluczowe: tiaetery koronowe, oksatiaetery koronowe

WPROWADZENIE

Etery koronowe od czasów odkrycia i opisania ich ciekawych właściwości fizykochemicznych oraz kompleksotwórczych przez Pedersena [1,2] są ciągle obiektami uwagi nie tylko chemików, ale również fizyków i przedstawicieli wielu innych dyscyplin naukowych. Nie sposób opisać wszystkich typów i modyfikacji przedstawicieli tych związków, bo opisano już tysiące różnych ich węglowo-heteroatomowych kombinacji. W tym krótkim artykule ograniczyliśmy się do przedstawienia wąskiej grupy eterów koronowych zawierających atomy siarki lub siarki i tlenu w pierścieniu cyklicznym i do tego w ułożeniu typu S-C-S lub X-C-C-Y, gdzie X i Y reprezentują atomy siarki i/lub tlenu (cykliczne tiaetery lub oksatiaetery) i które można opisać ogólnymi wzorami przedstawionymi na rysunku poniżej. Oczywiście, należy sobie zdać sprawę z faktu, że jest to bardzo mała grupa związków należących do cyklicznych tia- i oksatiaeterów, ale w pewien sposób reprezentatywna i często wymieniana w literaturze chemicznej.



Rysunek 1. Ogólne wzory związków omawianych w artykule
Figure 1. General formulas of the compounds discussed in the article

Wzory te przedstawiają najprostsze struktury tych związków, bez żadnych podstawników we fragmentach metylenowych czy etylenowych.

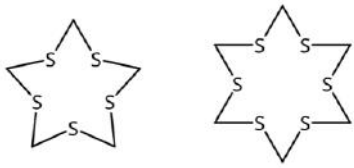
Związki, które tutaj nazywamy eterami cyklicznymi, mają różne nazwy w literaturze chemicznej. Przykładowo: 1-tia-4,7-dioksacyklononan możemy spotkać w literaturze jako: 1,4-dioksa-7-tiacyklononan, 1-tia-[9-korona-3], tia-9-korona-3 lub [9]aneO_2S_1.

Związki o ogólnym wzorze $–(CH_2CH_2O-)_n-$, nie przedstawione schematycznie na powyższym rysunku, należą do najliczniejszej grupy otrzymanych i badanych eterów cyklicznych, ale nie są one obiektami tego opracowania. Podobnie jak duża grupa związków cyklicznych zawierających poza atomami siarki i tlenu również inne heteroatomy takie jak azot czy selen. Również związki cykliczne zawierające fragmenty disiarczkowe nie zostały uwzględnione w tym opracowaniu.

Najprostsze związki, które zostały otrzymane w pracowniach chemików należące do poszczególnych grup zawierających atomy siarki w pierścieniu i przedstawionych schematycznie powyżej to:

1. należące do grupy o ogólnym wzorze $-(-CH_2S-)_n-$: 1,3-ditiacyklobutan (1,3-ditietan) (n=2) otrzymany w 1976 roku [3], 1,3,5-tritian (1,3,6-tritiacykloheksan) (n=3) znany od 1868 roku [4], tetratian (1,3,5,7-

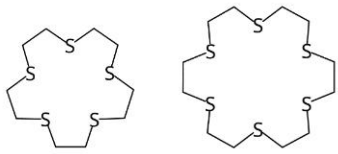
tetratiacyklooktan) (n=4) wspomniany w 1959 roku w krótkiej notatce [5], a opisany w 1966 roku [6] (struktura krystalograficzna wyznaczona w 1973 roku [7]), pentatiacyklodekan (1,3,5,7,9-pentatiacyklodekan) (n=5) znany od 1965 roku [8] oraz 1,3,5,7,9,11-heksatiacyklododekan (n=6) [9]. Tiaeterów o n>6 dotychczas nie otrzymano. Poniżej przedstawiono dwa cykliczne tiaetery należące do pierwszej grupy o n=5 i 6. W literaturze spotyka się również metylenooksatiaetery cykliczne (mniej liczne) zawierające atomy tlenu w cząsteczce takie jak np. 1,3,5,7-oksatritiacyklooktan [10], 1,3,5,7,9-oksatetratiacyklodekan [11], 1,7-dioksa-3,5,9,11-tetratiacyklododekan [12] oraz 1,3,5,7,9,11-oksapentatiacyklododekan [11].



Rysunek 2. Tiaetery cykliczne z mostkiem metylenowym: 1,3,5,7,9-pentatiacyklodekan i 1,3,5,7,9,11-heksatiacyklododekan

Figure 2. Cyclic thiaethers with methylene bridges: 1,3,5,7,9-pentathiacyclodecane and 1,3,5,7,9,11-hexathiacyclododecane

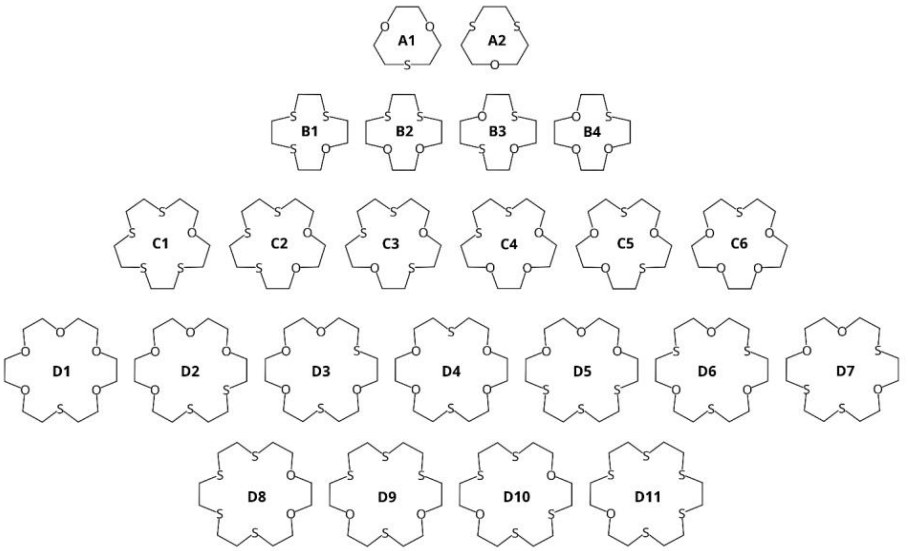
2. należące do grupy o ogólnym wzorze $–(\text{-}CH_2CH_2S\text{-})_n\text{-}$: 1,4-ditian (n=2) związek znany od 1863 roku [13]; 1,4,7-tritiacyklononan (n=3) otrzymany w 1977 roku [14], (jakkolwiek wspomniany już w 1886 roku [15] i w 1920 roku[16], ale wtedy prawdopodobnie otrzymano jednak 1,4-ditian, a nie tritiacyklononan); 1,4,7,10-tetratiacyklododekan (n=4) otrzymano w 1970 roku [17]; 1,4,7,10,13-pentatiacyklopentadekan ([15]aneS5) (n=5) otrzymano w 1974 roku [18]; 1,4,7,10,13,16-heksatiacyklooktadekan (n=6) znany od 1934 roku [19]; 1,4,7,10,13,16,19-heptatiacyklohenikozan (n=7) oraz 1,4,7,10,13,16,19,22-oktatiacyklotetrakozan ([24]aneS8; oktatia-24-korona-8) (n=8) otrzymane w 1994 roku [20]. Tiaetery cykliczne o n>8 wzoru ogólnego, nie zostały dotychczas otrzymane.



Rysunek 3. Tiaetery cykliczne z mostkiem etylenowym: 1,4,7,10,13-pentatiacyklopentadekan i 1,4,7,10,13,16-heksatiacyklooktadekan

Figure 3. Cyclic thiaethers with ethylene bridges: 1,4,7,10,13-pentathiacyclopentadecane and 1,4,7,10,13,16-hexathiacyclooctadecane

3. związków należących do trzeciej grupy o mieszanym siarkowo – tlenowym wzorze jest znacznie więcej niż poprzednich dwóch grup powyżej wymienionych. Najprostszym cyklicznym eterem o takiej budowie jest 1,4-tioksan (1,4-oksatian) (n=1, m=1). Pierwsza wzmianka o syntezie tego związku pochodzi z 1912 roku [21].



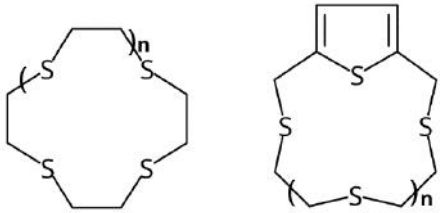
Rysunek 4. Oksatiaetery cykliczne
Figure 4. Cyclic oxathiaethers

Kolejne związki, które ogólnie można oznaczyć jako $6 \geq m+n > 2$ są przedstawione na rysunku 4. Mamy więc dwa związki o trzech heteroatomach w cyklu, 4 związki o czterech heteroatomach w cyklu, 6 o pięciu heteroatomach w cyklu i 11 związków o sześciu heteroatomach w cyklu. Większość z nich została otrzymana przez grupę prof. Bradshawa z Utah (USA) i opisana w dwóch pracach: związki **A1**, **A2**, **B1**-**B4**, **C4**-**C6** w 1973 roku [22] natomiast związki: **C1**-**C3**, **D1**-**D3** i **D5** w 1974 roku [23]. Z całej serii związków D jeden (**D4**) był wcześniej otrzymany i opisany przez Danna *et al.* w 1961 roku [24], natomiast związek **D10** był wcześniej również otrzymany przez Meadow *et al.* w 1934 roku [19] oraz przez Blacka *et al.* w 1969 roku [25]. Związek **D8** – nie opisany przez Bradshawa został otrzymany w 1981 roku przez Buter *et al.* [26]. Związek **D6** jest znany w literaturze tylko jako ligand w kompleksie bimetalicznym miedź(I)-potas [27] oraz z opisu patentowego dotyczącego materiałów do potencjalnego zastosowania w fotografii [28].

Trzy izomery serii D: **D7**, **D9** i **D11** nie zostały dotychczas opisane w literaturze.

Pedersen, „ojciec eterów koronowych" opartych na atomach tlenu w cyklu eterowym, również dostrzegł atrakcyjność zastąpienia atomów tlenu atomami siarki

w tych połączeniach. Wszystkie omówione tutaj związki mają potencjalną możliwość i tworzą kompleksy z wieloma różnymi jonami metali. Jedna z pierwszych jego publikacji dotyczyła tych właśnie związków [29]. W publikacji tej opisał syntezę 9 tia-eterów koronowych. Etery te przypominały budową wcześniej otrzymane przez niego tlenowe etery koronowe, w których albo niektóre (najczęściej przyłączone bezpośrednio do pierścienia aromatycznego lub cykloheksanowego) lub wszystkie atomy tlenu zostały zastąpione atomami siarki. Wybór takiego zestawu związków był prawdopodobnie podyktowany dostępnymi na rynku wyjściowymi substratami: tolueno-3,4-ditiolu i 2-merkaptofenolu. W pracy tej obok syntezy Pedersen przedstawił wyniki zdolności kompleksotwórczych tych związków poprzez ich możliwości przenoszenia jonów sodu, potasu lub srebra w procesie ekstrakcji do rozpuszczalników organicznych (w przypadku tej pracy do chlorku metylenu). Pedersen stwierdził znacznie lepszą zdolność kompleksowania jonów srebra niż jonów sodu czy potasu przez tiaetery koronowe. Równocześnie porównał zdolności tworzenia kompleksów innych liniowych związków z atomami siarki z otrzymanymi cyklicznymi eterami i stwierdził, że te ostatnie są znacznie lepszymi ligandami kompleksującymi jony srebra. Słabszą zdolność kompleksowania jonów alkalicznych przez tiaetery tłumaczył wielkością atomu siarki, jej niższą elektroujemnością i różnicą w kątach wiązań wywołaną atomami siarki (zamiast atomów tlenu) w pierścieniach badanych związków.



Rysunek 5. Tioetery koronowe: „prosty” i zawierający pierścień tiofenowy
Figure 5. Crown thioethers: “simple” and containing a thiophene ring

W latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego wieku tiaetery koronowe „proste” czy też z różnymi modyfikacjami wprowadzanymi do cyklicznego fragmentu cząsteczki np. zastępowaniu fragmentu -CH_2CH_2S- pierścieniem tiofenu (lub furanu) podstawionym w pozycji 2 i 5 grupami metylenowymi były intensywnie badane przez wiele grup badawczych na całym świecie (rysunek 5). Etery koronowe zawierające pierścień lub pierścienie tiofenowe (furanowe) były również nazywane tiofenofanami (furanofanami) co miało swoje uzasadnienie w definicji fanów jako związków cyklicznych zawierających fragmenty aromatyczne w pierścieniach makrocykli i co zostało przedstawione w publikacjach Lucasa *at.al* [30, 31] oraz we wcześniejszej pracy zbiorowej Newkome *et al.* [32]. Pierścień centralny tiofeno-(furano-) fanów miał budowę identyczną do wyjściowych, niepodstawionych eterów,

jednak aromatyczne pierścienie tych związków, jako fragmenty o sztywnej budowie płaskiego pierścienia zmieniały zdolności kompleksotwórcze tych związków.

1. METODY SYNTEZY CYKLICZNYCH TIA I OKSATIAETERÓW

Pierwszy ze związków należący do grupy $–(-CH_2S-)_n-$, 1,3-ditiacyklobutan został otrzymany metodą pośrednią, nie bezpośrednio w reakcji bis(chlorometylo)sulfidu z siarczkiem sodowym, ale w reakcji bis(chlorometylo)sulfotlenku z siarczkiem sodowym w obecności „Aliquat 336" jako katalizatora przeniesienia fazowego (phase transfer). Otrzymany 1-tlenek-1,3-ditiacyklobutanu był redukowany BH_3-THF do 1,3-ditiacyklobutanu [3]. Kolejny przedstawiciel tej grupy związków 1,3,5-tritian został otrzymany po raz pierwszy w reakcji formaldehydu rozpuszczonego w alkoholu przez który przepuszczano gazowy siarkowodór [4].

Chlorek metylenu w reakcji z siarczkiem sodowym ($Na_2S·9H_2O$) w metanolu [8] lub etanolu [6] tworzy trzy cykliczne tiaetery (tritian, tetratian i pentatian) oraz materiał polimeryczny.

Ostatni ze znanych cyklicznych tiaeterów: 1,3,5,7,9,11-heksatiacyklododekan (heksatian) został otrzymany w reakcji 1,3,5-tritiapentanu i 1,3-dibromo-2-tiapropanu w obecności etanolanu sodowego w etanolu [9]. Cykliczny tiaeter został wyodrębniony z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą azotanu srebra, z którym tworzy związek kompleksowy.

Cykliczne oksatiaetery zostały otrzymane przy okazji otrzymywania innych związków i można powiedzieć, że ich powstawanie jest przypadkowe. Oksatritiacyklooktan otrzymano w reakcji formaldehydu nasyconego siarkowodorem w obecności mocznika [10], oksatetratiacyklodekan i oksapentatiacyklododekan otrzymano w reakcji bis(chlorometylo)eteru z siarczkiem sodowym przy okazji otrzymywania liniowych polimerów siarczkowo-formaldehydowych [11]. 1,7-Dioksa-3,5,9,11-tetratiacyklododekan otrzymano jako produkt uboczny w reakcji formaldehydu z siarkowodorem w n-butanolu w obecności spermidyny [12].

Najprostszy, cykliczny tiaeter należący do grupy o wzorze $-(-CH_2CH_2S-)_n-$ – 1,4-ditian, był otrzymany również w dziewiętnastym wieku przez Husemanna [13] w reakcjach: 1,3-ditiolano-2-tionu z 1,2-dibromoetanem, 1,2-dibromoetanu z siarczkiem potasu i soli rtęci(I) 1,2-dimerkaptoetanu z 1,2-dibromoetanem. Inne metody otrzymywania tego związku zostały opisane przez Meyera w 1886 roku [33]. Wykorzystał on do syntezy tego związku bardzo niebezpieczny substrat, wykorzystany w czasie pierwszej wojny światowej pod Ypres (Belgia) jako bojowy środek trujący: bis(2-chloroetylo)sulfid $[S(CH_2CH_2Cl)_2]$ nazwany iperytem siarkowym lub gazem musztardowym oraz siarczek potasu. Iperyt był już znany

wcześniej i były znane jego trujące właściwości, dlatego Meyer zaproponował alternatywną metodę syntezy 1,4-ditianu: reakcję soli sodowej 1,2-dimerkaptoetanu z 1,2-dibromoetanem. Później związek ten był syntezowany z różnych substratów, np. w reakcji 1,5-merkapto-3-tiapentanu z 1,2-dichloroetanem [14] czy poprzez odwodnienie disulfidu bis(2-hydroksyetylowego) [$(S\text{-}CH_2CH_2OH)_2$] [34].

1,4,7-Tritiacyklononan (n=3) został otrzymany w reakcji soli sodowej 3-tiapentano-1,5-ditiolu z chlorkiem etylenu w etanolu z wydajnością 0,04% [14]. Wcześniejsze próby otrzymania tego związku z 3-tiapentano-1,5-ditiolu i bromku etylenu lub 1,2-etylenoditiolu z 1,5-dichloro-3-tiapentanu w butanolu nie doprowadziły do otrzymania tego związku tylko do 1,4-ditianu i 1,4,7,10,13,16-heksatiacyklooktadekanu [18]. Wykorzystując efekt ‘matrycowy’ Sellman i Zapf otrzymali ten związek z 3-tia-1,5-pentaditiolanu di(tetrametyloamoniowego) i 1,2-dibromoetanu przy udziale kompleksu molibdenu - $Mo(CO)_3(CH_3CN)_3$ z wydajnością 60% [35].

1,4,7,10-Tetratiacyklododekan był trzymany po raz pierwszy w reakcji 3,6-ditiaoktano-1,8-ditiolu z 1,2-dibromoetanem w etanolu w obecności etanolanu sodowego z wydajnością 4% [17]. Zmiana zasady na węglan cezowy i rozpuszczalnika na DMF spowodowała zwiększenie wydajności tej reakcji do 88% [26] i 83% [36]. Ten sam związek był otrzymany z 3-tiapentano-1,5-ditiolu i 1,5-dichloro-3-tiapentanu w n-butanolu w obecności n-butanolanu sodu z wydajnością 6,3% [18]. 1,4,7,10-Tetratiacyklododekan otrzymano również z tiiranu jako substratu reakcji. W reakcji tej wykorzystuje się katalizatory manganowe (np. $[Mn(MeCN)(CO)_5][BPh_4]$ – wydajność tiaeteru 20%, $[Mn(MeCN)(PPhMe_2)(CO)_4][BPh_4]$ –wydajność tiaeteru 28%) [37] lub wolframowe [38].

1,4,7,10,13-Pentatiacyklopentadekan ([15]aneS_5) został otrzymany z 1,8-dichloro-3,6-ditiaoktanu i disodowej soli 3-tiapentano-1,5-ditiolu w 1-butanolu z wydajnością 11% [18]. Kolejną metodą otrzymywania tego związku była reakcja sulfidu 2-merkaptoetylowego (3-tiapentano-1,5-ditiolu) z dimesylową pochodną 3,6-ditia-1,8-oktanodiolu w DMF, w obecności Cs_2CO_3. Wydajność tej reakcji była równa 52% [40]. Do otrzymywania tego związku wykorzystano również tiiran. Wykorzystując kompleksy manganowe, te same co w przypadku 1,4,7,10-tetratiacyklododekanu, otrzymano 1,4,7,10,13-pentatiacyklopentadekan z wydajnościami 24% (kompleks $[Mn(MeCN)(CO)_5][BPh_4]$) i 10% (kompleks $[Mn(MeCN)(PPhMe_2)(CO)_4][BPh_4]$) [37].

1,4,7,10,13,16-Heksatiacyklooktadekan był po raz pierwszy otrzymany z wydajnością 1,7% w reakcji 3-tiapentano-1,5-ditiolu z 1,2-dibromoetanem [19]. Niestety, autorzy nie podali dokładnych warunków przeprowadzenia tej reakcji, dla tego związku. Przy użyciu tych samych substratów (3-tiapentano-1,5-ditiol

w postaci soli sodowej) w etanolu, w wysokim rozcieńczeniu otrzymano ten związek z wydajnością 31% [25]. Były to reakcje typu '2+2', w których nie zaobserwowano powstawania produktu '1+1'. Wykorzystując „efekt cezowy" (Cs_2CO_3 w DMF) otrzymano ten cykliczny tiaeter z wydajnością 89% przy użyciu 1,11-dichloro-3,6,9-tritiaundecanu i 3-thiapentano-1,5-ditiolu jako substratów wyjściowych [40] oraz z wydajnością 50% przy użyciu 1,8-dichloro-3,6-ditiaoktanu i 3,6-ditiaoktano-1,8-ditiolu [41]. Podobnie jak w przypadku cyklotiaeterów: 1,4,7,10-tetratiacyklododekanu i 1,4,7,10,13-pentatiacyklopentadekanu również 1,4,7,10,13,16-heksatiacyklooktadekan był otrzymany z tiiranu z wydajnościami: 10% gdy użyto kompleksu $[Mn(MeCN)(CO)_5][BPh_4]$ [37] i 5% w przypadku użycia kompleksu $[Mn(MeCN)\{P(OMe)_3\}(CO)_4][BPh_4]$ [38]. Struktura krystalograficzna tego związku została wyznaczona w 1983 roku i porównana ze strukturą wcześniej opisanej 18-korony-6 jako jej analogu [42].

Kolejne dwa makrocykliczne tiaetery: 1,4,7,10,13,16,19-heptatiahenikozan i 1,4,7,10,13,16,19,22-oktatiatetrakozan zostały otrzymane przez Edema *et al.* [20] kilkoma metodami wykorzystując jako zasadę Cs_2CO_3 w roztworze DMF. Do syntezy pierwszego związku, w jednym przypadku użyli iperytu siarkowego (1,5-dichloro-3-tiapentanu) i 3,6,9,12-tetratiatetradekano-1,14-ditiolu otrzymując z największą wydajnością 1,4,7,10,13,16,19-heptatiahenikozan (83%), jednak z wykorzystaniem bardzo niebezpiecznego związku należącego do gazów bojowych. Inne dwie metody zastosowane przez autorów dawały niższe wydajności: 60% przy zastosowaniu 1,11-dichloro-3,6,9-tritiaundekanu i 3,6-ditia-1,8-ditiolu oraz 65% przy zastosowaniu 1,14-dichloro-3,6,9,12-tetratiatetradekanu i 3-tiapentano-1,5-ditiolu.

Autorzy do syntezy 1,4,7,10,13,16,19,22-oktatiatetrakozanu wykorzystali dwie metody: synteza z 1,8-dichloro-3,6-ditiaoktanu i 3,6,9,12-tetratiatetradekano-1,14-ditiolu z wydajnością 74% oraz 1,14-dichloro-3,6,9,12-tetratiatetradekanu z 3,6-ditiaoktano-1,8-ditiolu z wydajnością 80% [20]. Pomimo wysokich wydajności przy ich otrzymywaniu, te ostatnie dwa cykliczne tiaetery nie były dotychczas używane jako ligandy do tworzenia kompleksów z jonami metali (brak doniesień literaturowych).

Cykliczne oksatiaetery przedstawione na rysunku 4 były w większości obiektami badań grupy prof. Bradshawa. Otrzymali oni i opisali w dwóch publikacjach [22, 23] 18 związków należących do tej grupy połączeń składającej się z 23 przedstawicieli.

1-Tia-4,7-dioksacyklononan (1-tia-[9-korona-3]; **A1**) był otrzymany w reakcji 1,2-bis(2-chloroetoksy)etanu z siarczkiem sodowym z wykorzystaniem techniki wysokich rozcieńczeń z wydajnością 5%. Wcześniejsze próby otrzymania tego

związku w ‘normalnej’ reakcji tych samych substratów nie przyniosły spodziewanych wyników [24].

1,4-Ditia-7-oksacyklononan (1,4-ditia-[9-korona-3]; **A2**) próbowano bezskutecznie otrzymać w reakcji 1,2-etanoditiolu z eterem bis(2-chloroetylowym) [19]. Zastosowanie tych samych reagentów, ale w warunkach wysokich rozcieńczeń pozwoliło otrzymać ten związek z wydajnością 6% [22].

1,4,7-Tritia-10-oksacyklododekan (1,4,7-tritia-[12-korona-4]; **B1**) otrzymano w reakcji eteru bis-(2-chloroetylowego) z sulfidem bis-(2-merkaptoetylowym) w etanolu w obecności NaOH z wydajnością 26% [22].

1,4-Ditia-7,10-dioksacyklododekan (1,4-ditia-[12-korona-4]; **B2**) otrzymano w reakcji 1,2-bis-(2-chloroetoksy)etanu z 1,2-etanoditiolem w etanolu (+ NaOH) z wydajnością 19% [22].

1,7-Ditia-4,10-dioksacyklododekan (1,7-ditia-[12-korona-4]; **B3**) otrzymano w reakcji eteru bis-(2-merkaptoetylowego) z eterem bis-(2-chloroetylowym) w etanolu (+ NaOH) z wydajnością 12% [22]. Prowadząc reakcję w wyższych rozcieńczeniach i używając eteru bis-(2-bromoetylowego) i eteru bis-(2-merkaptoetylowego) w 60% etanolu przy udziale węglanu sodowego jako zasady otrzymano ten związek z wydajnością 38% [24].

1-Tia-4,7,10-trioksacyklododekan (1-tia-[12-korona-4]; **B4**) otrzymano w reakcji 1,11-dichloro-3,6,9-trioksaundekanu z siarczkiem sodowym w etanolu (+NaOH) z wydajnością 14% [21]. Używając 1,11-dibromo-3,6,9-trioksaundekanu w warunkach podobnych, ale w większym rozcieńczeniu otrzymano ten związek z wydajnością 40% [24].

Związki należące do grupy cyklopentadekanu (**C1** – **C3**) zostały otrzymane w etanolu przy użyciu etanolanu sodowego jako zasady oraz mieszaniny odpowiednich bis-chloropochodnych i bis-merkaptopochodnych opisanych poniżej [23], natomiast kolejne z serii tych związków (**C4** – **C6**) zostały otrzymane z odpowiednich substratów w etanolu, ale z wodorotlenkiem sodowym w dużym rozcieńczeniu [22].

1,4,7,10-Tetratia-13-oksacyklopentadekan (1,4,7,10-tetratia-[15-korona-5]; **C1**) otrzymano w reakcji eteru bis-(2-chloroetylowego) i 4,7-ditiadekano-1,10-ditiolu z wydajnością 13%. Przeprowadzając reakcję z tymi samymi substratami w DMF z użyciem Cs_2CO_3 jako zasady otrzymano ten eter z wydajnością 76% [41].

1,4,7-Tritia-10,13-dioksacyklopentadekan (1,4,7-tritia-[15-korona-5]; **C2**): otrzymany z 1,2-bis-(2-chloroetoksy)etanu oraz sulfidu bis-(2-merkaptoetylowego) z wydajnością 41%.

1,4,10-Tritia-7,13-dioksacyklopentadekan (1,4,10-tritia-[15-korona-5]; **C3**): otrzymany z 1,11-dichloro-6-tia-3,9-dioksaundekanu i 1,2-etanoditiolu z wydajnością 5%.

1,4-Ditia-7,10,13-trioksacyklopentadekan (1,4-ditia-[15-korona-5]; **C4**): otrzymano z 1,11-dichloro-3,6,9-trioksaundekanu i 1,2-etanoditiolu z wydajnością 20%.

1,7-Ditia-4,10,13-trioksacyklopentadekan (1,7-ditia-[15-korona-5]; **C5**): otrzymano z eteru bis-(2-merkaptoetylowego) i 1,8-dichloro-3,6-dioksaoktanu z wydajnością 27%.

1-Tia-4,7,10,13-tetraoksacyklopentadekan (1-tia-[15-korona-5]; **C6**): otrzymano z 1,14-dichloro-3,6,9,12-tetraoksatetradekanu i siarczku sodowego z wydajnością 29%.

Związków należących do kolejnej grupy cyklicznej – cyklooktadekanu w różnych kombinacjach tlen-siarka, rozdzielonych mostkami etylenowymi jest 11 (**D1** – **D11**). Warunki syntezy związków **D1** – **D3** i **D5** były identycznie jak syntezy związków **C1** – **C3** [23], ponieważ były przeprowadzone przez ten sam zespół Bradshawa. Synteza związku **D4** była przeprowadzona w 50% etanolu z węglanem sodu jako zasadą, trzema różnymi metodami (jak podają autorzy), dwie różniące się tylko sposobem wprowadzenia zasady do środowiska reakcji i jedna substratami użytymi do reakcji [24], natomiast związek **D10**, był otrzymany w etanolu przy zastosowaniu etanolanu sodowego jako zasady [19] lub soli sodowych odpowiednich merkaptanów [25]. Autorzy tej publikacji podają, że otrzymali nowe politiaetery, w tym **D10**, jednak związek ten był otrzymany 35 lat wcześniej i opisany w [19].

4,7,10,13,16-Pentaoksa-1-tiacyklooktadekan (1-tia-[18-korona-6]; **D1**): otrzymano z 1,17-dichloro-3,6,9,12,15-pentaoksaheptadekanu i siarczku sodowego z wydajnością 36%.

7,10,13,16-Tetraoksa-1,4-ditiacyklooktadekan (1,4-ditia-[18-korona-6]; **D2**): otrzymany z 1,14-dichloro-3,6,9,12-tetraoksatetradekanu i 1,2- etanoditiolu z wydajnością 28%.

4,10,13,16-Tetraoksa-1,7-ditiacyklooktadekan (1,7-ditia-[18-korona-6]; **D3**): 1,11-dichloro-3,6,9-trioksaundekanu i eteru bis(2-merkaptoetylowego) z wydajnością 29%.

4,7,13,16-Tetraoksa-1,10-ditiacyklooktadekan (1,10-ditia-[18-korona-6]; **D4**): otrzymany był trzema różnymi metodami przez tych samych autorów publikacji: w reakcji 1,2-bis-(2-chloroetoksy)etanu z siarczkiem sodowym z wydajnością ok. 3%, oraz w reakcji 1,2-bis-(chloroetoksy)etanu i 1,2-bis-(2-merkaptoetoksy)etanu z wydajnościami 34% i 58,5% [24].

10,13,16-Trioksa-1,4,7-tritiacyklooktadekan (1,4,7-tritia-[18-korona-6]; **D5**): otrzymany z 1,11-dichloro-3,6,9-trioksaundekanu i sulfidu bis(2-merkaptoetylowego) z wydajnością 11%.

4,10,16-Trioksa-1,7,13-tritiacyklooktadekan (1,7,13-tritia-[18-korona-6]; **D6**) znany z bimetalicznego kompleksu oraz opisu patentowego [28] bez opisu syntezy liganda.

7,13,16-Trioksa-1,4,10-tritiacyklooktadekan (1,4,10-tritia-[18-korona-6]; **D7**) dotychczas nie został opisany w literaturze.

13,16-Dioksa-1,4,7,10-tetratiacyklooktadekan (1,4,7,10-tetratia-[18-korona-6]; **D8**) otrzymany z 1,8-dibromo-3,6-dioksaoktanu i 3,6-ditiaoktano-1,8-ditiolu z wydajnością 85 % [26].

10,16-Dioksa-1,4,7,13-tetratiacyklooktadekan (1,4,7,13-tetratia-[18-korona-6]; **D9**) nie został opisany w literaturze.

7,16-Dioksa-1,4,10,13-tetratiacyklooktadekan (1,4,10,13-tetratia-[18-korona-6]; **D10**): otrzymany z 1,2-etanoditiolu i eteru bis-(2-chloroetylowego) z wydajnością 1,4% [19] oraz z 1,2-dibromoetanu i 3-oksa-pentano-1,5-ditiolu z wydajnością 7% [25].

16-Oksa-1,4,7,10,13-pentatiacyklooktadekan (1,4,7,10,13-pentatia-[18-korona-6]; **D11**) też nie został dotychczas opisany w literaturze.

2. KOMPLEKSY TIA I OKSATIAETERÓW

Cykliczne metylenotiaetery tworzą związki kompleksowe z jonami metali. Już w 1870 roku Hofmann stwierdził tworzenie kompleksów otrzymanego tritianu z jonami Hg(II), Ag(I) i Pt(II) [43]. Pierwsze dane krystalograficzne kompleksów tritianu z jonami Ag(I) i Hg(II) pochodzą z danych proszkowych [44]. Pełne struktury kompleksów tritianu z jonami Ag(I) [45] oraz z jonami Cu(II) [46] wykazały, że w związkach tych cząsteczka tego liganda występuje w konformacji krzesłowej, podobnie jak w strukturze wyjściowej tego liganda [47, 48]. W kompleksach srebra z tritianem wszystkie atomy siarki uczestniczą w tworzeniu wiązań z jonami srebra, natomiast w kompleksach z miedzią tylko dwa atomy siarki są „wykorzystywane" do tego celu. Za pomocą analizy elementarnej i metodami spektroskopowymi potwierdzono tworzenie kompleksów tritianu z czterochlorkiem tytanu [49], czterochlorkiem i czterobromkiem cyny, pięciochlorkiem antymonu, pięciochlorkiem talu i trójchlorkiem złota [50].

Dla dwóch kolejnych przedstawicieli tej grupy cyklicznych tiaeterów (n=4 i 5) opisane zostały tylko ich kompleksy z czterochlorkiem tytanu [49]. Dla innych związków, o większej liczbie *n* nie ma doniesień literaturowych dotyczących ich zdolności tworzenia związków kompleksowych.

1,4-Ditian należący do drugiej grupy opisywanych związków tworzy z jonami metali trwałe kompleksy. Już w 1863 roku zostały opisane kompleksy tego związku z solami HgCl, HgBr, HgI, $PtCl_2$, $AuCl_3$ i $AgNO_3$ [13].

1,4,7-Tritiacyklononan tworzy kompleksy z wieloma metalami. Jest najczęściej spotykanym w literaturze związkiem-ligandem należącym do tej grupy cyklicznych tiaeterów. Tworzy on kompleksy oktaedryczne z Ni(II), Cu(II) i Co(II), w których dwie cząsteczki makrocykla zawierające po trzy atomy donorowe siarki otaczają centralny jon metalu jak w kanapce [51], z Ni(III) oktaedryczny kompleks, którego geometria jest zgodna z konfiguracją $3d^7$ niklu(III) [52], kompleksy kationowe z Rh(III), Pt(II) i Pd(II) [53, 54], obojętne z Pd(II) [55]. Tworzy również ciekawe kompleksy z molibdenem [35]. Z jonami złota: Au(I), Au(II) i Au(III) 1,4,7-tritiacyklononan tworzy trzy kompleksy. W każdym z tych kompleksów występują po dwa ligandy, z których w kompleksie Au(I) cztery atomy siarki są donorami elektronów (trzy z jednej cząsteczki ligandu i jeden z drugiej), w kompleksie Au(II) wszystkie atomy siarki są donorami elektronów, a w kompleksie Au(III) tylko cztery atomy siarki, po dwa z każdej cząsteczki są donorami elektronów [56]. Jony Ag(I) tworzą z tym ligandem sześcio-koordynacyjne kompleksy typu kanapkowego, gdy anionem jest $CF_3SO_3^-$, natomiast w przypadku anionu Cl^- powstaje cztero-koordynacyjny, tetraedryczny kompleks [57]. Kompleksy typu kanapkowego tworzą również jony Rh(II) [58]. Ru(II) tworzy z [9]aneS_3 kompleksy nazwane przez autorów pół-kanapkowymi [59].

1,4,7,10-Tetratiacyklodekan tworzy z jonami Ni(II) kompleks w stosunku ligand-metal 3:2, w którym jeden z ligandów współkoordynuje dwa atomy niklu – tworzące dwa niezależne oktaedryczne układy. Wynik taki autorzy podają na podstawie badań spektroskopowych, nie potwierdzony badaniami krystalograficznymi [17]. Omawiany związek tworzy również kompleks z Rh(III), w którym wszystkie atomy siarki liganda uczestniczą w tworzeniu kompleksu o budowie piramidy z kwadratową podstawą [53]. Potwierdzono tworzenie kompleksu sześciokoordynacyjnego z Cr(III) analizą elementarną i metodami spektroskopowymi [59].

1,4,7,10,13-Pentatiacyklopentadekan posiada już wystarczająco dużą przestrzeń wewnątrz układu makrocyklicznego, aby stać się samodzielnym ligandem dla jonów metali. W taki właśnie sposób tworzy on kompleksy z jonami Cu(I) i Cu(II), które zostały opisane w [40]. W przypadku Cu(I) tylko cztery atomy donorowe siarki cyklicznego tiaeteru uczestniczą w tworzeniu kompleksu (autorzy twierdzą, że taka budowa kompleksu jest odpowiedzialna za wewnętrzny transfer elektronów i może być dobrym modelem biologicznych układów zawierających atomy miedzi), natomiast w przypadku Cu(II) wszystkie atomy siarki uczestniczą w tworzeniu kwadratowo-piramidalnego kompleksu. Zostały również opisane kompleksy tego tioeteru z jonami Cr(III) i V(III). Badania krystalograficzne

kompleksu Cr(III) wykazały, że tylko trzy sąsiednie atomy siarki uczestniczą w tworzeniu struktury kompleksu [60].

1,4,7,10,13,16-Heksatiacyklooktadekan pojawia się najczęściej w literaturze jako ligand w kompleksach z wieloma jonami metali. Doniesienia dotyczące kompleksów z jonami Mo (VI), (V) i (IV), W(V), Fe(II), Ru(II), Co(II), Ni(II), Rh(III), Ir(III), Pd(II), Pt(II), Cu(II) i Cu(I) można znaleźć w [25, 61]. Kompleks Ag(I) z anionem Br^- krystalizuje w postaci koordynacyjnego polimeru, w którym atomy srebra są koordynowane przez dwa atomy siarki jednego pierścienia tiaeterowego i jeden z kolejnego pierścienia [57].

W literaturze stosunkowo niewiele (jak na ich ilość!) jest danych dotyczących kompleksów z cyklicznymi ligandami oksatiaeterów.

Brak jest doniesień literaturowych na temat tworzenia kompleksów przez oksatiaeter **A1**, natomiast **A2** jest często spotykany w literaturze, jako ligand tworzący kompleksy z różnymi jonami, np. Cu(I), Ag(I), Pd(II), Co(II), Ni(II) [62 - 64] czy Sb(III) [65]. Z jonami złota na różnych stopniach utlenienia dwie cząsteczki **A2** tworzą kompleksy, w których tylko atomy siarki są donorami elektronów. W przypadku Au^{1+} powstaje tetraedryczny kompleks, natomiast w przypadku Au^{2+} i Au^{3+} powstają identyczne płasko-kwadratowe kompleksy [56]. Z jonami Cu(II) i Ni(II), których kompleksy też zawierają po dwie cząsteczki **A2**, wszystkie heteroatomy makrocykli (O i S) uczestniczą w tworzeniu oktaedrycznych kompleksów [66].

Nie ma żadnych doniesień związanych z kompleksami eterów **B1** – **B4**, (jakkolwiek jest publikacja opisująca zdolności kompleksujące związku **B3** w procesie ekstrakcji jonów różnych metali, jednak bez potwierdzenia budowy tych kompleksów [67]) podobnie jak z kompleksami eterów należących do grupy **C**: **C1, C2** i **C6**.

Ligand **C3** tworzy kompleksy z jonami Cu(I) [59], **C4** z jonami Cr(III) i V(III) [60], Sb(III) [65], wapnia i strontu [68] oraz Ag(I) [69]. Z antymonem ligand ten tworzy dwa różne kompleksy. W jednym kompleksie, wszystkie atomy donorowe biorą udział w tworzeniu wiązań koordynacyjnych z jednym atomem antymonu, w drugim natomiast, tylko jeden atom donorowy (S) bierze udział w tworzeniu takiego wiązania z jednym atomem antymonu (drugi atom siarki bierze udział w tworzeniu takiego wiązania z kolejnym atomem antymonu) [66]. Tworzy się w ten sposób przestrzenna sieć wzajemnych połączeń metalu z makrocyklem („polimer koordynacyjny").

Oksatiaeter **C5** jako ligand został wykorzystany przy określaniu stałych fizykochemicznych jego kompleksów z jonami Na^+, K^+, Rb^+, Cs^+, Ba^{2+} i Ag^+ za pomocą miareczkowania potencjometrycznego w acetonitrylu. Udało się określić parametry termodynamiczne i stałą trwałości tylko dla dwóch ostatnich jonów dla

tego ligandu (z pozostałymi jonami nie tworzył on kompleksów, lub stała ich trwałości jest za niska w tych warunkach pomiarowych) [70]. Oksatiaeter **C5**, podobnie jak **B3** został wymieniony w publikacji o ekstrakcji jonów metali z roztworów [67]. Autorzy stwierdzili preferowanie ekstrakcji jonów Ca^{2+} ze środowiska wodnego do fazy organicznej (CH_2Cl_2 lub $CHCl_3$) w porównaniu do innych jonów np.: Mg^{2+}, Cr^{3+}, Fe^{3+}, Ag^{+}, Pb^{2+}, Co^{2+}. Wydajność ekstrakcji poszczególnych jonów zależała również od rodzaju organicznego rozpuszczalnika użytego w eksperymencie.

Największą grupą kompleksów opisaną w literaturze jest grupa **D**, czyli związki typu 18-korona-6. Jest to niewątpliwy wpływ tego związku – bardzo popularnego i często używanego w różnych syntezach i w różnym charakterze - na zainteresowanie jego analogami siarkowymi czy azotowymi.

Cykliczny oksatiaeter **D1**, podobnie jak jego sześciotlenowy analog 18-korona-6 tworzy najchętniej kompleksy z jonami alkalicznymi i jonem Ag(I). Zostały wyznaczone dla niego struktury krystalograficzne kompleksów tiocyjanianów sodu [71], potasu [72] i rubidu [73] oraz azotanu srebra [74]. Dla kompleksów tych zostały wyznaczone stałe termodynamiczne LogK, ΔH, $T\Delta S$ [75]. W pracy tej stwierdzono, że wraz ze zmianą jednego atomu tlenu na atom siarki w makrocyklu zmniejsza się trwałość kompleksów sodu, potasu i rubidu, natomiast zwiększa się trwałość kompleksów jonów srebra. Zmniejszenie stabilności kompleksów jonów alkalicznych autorzy tłumaczą niższą elektroujemnością atomów siarki, większym rozmiarem cyklu cząsteczki (związanym z różnicami w długościach wiązań C-O i C-S) i różnicami w kątach występujących w cząsteczkach ligandów.

Dla liganda **D2**, podobnie jak dla ligandów: **D7**, **D8**, **D9** i **D11**, brak jest doniesień literaturowych na temat tworzenia przez te oksatiaetery cykliczne kompleksów z jonami metali.

D3 jako ligand został zastosowany przy otrzymywaniu polimerycznego, koordynacyjnego kompleksu miedzi(I) i potasu, w którym jony potasu kompleksowane przez dwie cząsteczki 1,7-ditia[18-korona-6] są otoczone jakby siatką, której „oczka" tworzą struktury zbudowane z jonów Cu(I) i CN^{-} [76]. Podobnie kompleksy, które powstały w reakcji CuI lub CuSCN z **D3**, w acetonitrylu tworzą polimeryczne łańcuchy, w których cząsteczki makrocykla są połączone mostkami $(CuI)_2$ lub $(CuSCN)_2$ [77]. W tej samej publikacji autorzy opisali polimeryczne kompleksy z udziałem cząsteczek **C3**, które dodatkowo kompleksowały jony cezu, potasu lub jodu. Ciekawostką dla polimerycznego kompleksu utworzonego z CuI jest zjawisko „chłonięcia" jonów cezu przez ten kompleks, a braku tego zjawiska dla jonów potasu.

D4 jest najczęściej spotykanym w literaturze oksatiaeterem wykorzystywanym jako ligand. Jest to pewnie wynik jego łatwiejszej dostępności (dostępny

komercyjnie) i symetrycznego charakteru. **D4** tworzy kompleksy z wieloma jonami metali, których struktury zostały potwierdzone metodami spektralnymi, analitycznymi lub krystalograficznymi. Jedna z pierwszych publikacji opisuje kompleksy jonów lantanowców(III) z tym makrocyklem. Otrzymano kompleksy z lantanem, cerem, prazeodymem, neodymem, samarem, europem, hafnem i iterbem. Wszystkie te połączenia były kompleksami typu LaL^1 (L^1 = **D4**) [78]. Większość publikacji dotyczy jednak bardzo ciekawych układów polimerycznych (polimerów koordynacyjnych), w których uczestniczą jony Cu(I) i Hg(II) z mostkami utworzonymi przez jony jodkowe, cyjankowe lub tiocyjankowe [79-83]. Sieci te mogą być dodatkowo „wypełnione" jonami sodu, potasu, rubidu, cezu i baru. Jony te mogą być wprowadzane do utworzonej „sieci" z roztworów wodnych bez zmiany struktury samego polimeru. Jest to możliwe, ponieważ jony tworzące sieć polimeryczną nie są kompleksowane centralnie przez układy makrocykliczne, tylko zewnętrznie poprzez atomy siarki, a przestrzeń wewnątrz-makrocykliczna jest pusta. Autorzy sugerują, że tego typu polimery koordynacyjne mogą mieć zastosowanie do separacji jonów metali alkalicznych lub innych jonów. Pseudo-koordynacyjny polimer utworzony z mieszaniny soli HgI_2 i CdI_2 i **D4** posiada podobną budowę do opisanych powyżej kompleksów: mostki pomiędzy cząsteczkami makrocyklicznymi są utworzone przez atomy Hg(II) i jodu, natomiast wewnątrz eteru koronowego jest umieszczony atom kadmu, koordynowany atomami tlenu cząsteczki liganda [84]. Różnice w tworzeniu kompleksów z różnymi jonami metali (Ca, Co, Cu, Zn, Cd, Hg i Pb) w zależności od anionów towarzyszących im zostały przedstawione w [85, 86]. Próby otrzymania kompleksu cyny (z $Sn(BF_4)_2$) z **D4** w acetonitrylu lub metanolu w obecności wody były nieudane, jakkolwiek z jednej reakcji autorzy otrzymali kryształy, których struktura była zaskakująca – w kompleksie znajdowała się cząsteczka 1,2-etanodiolu, który mógł powstać tylko z rozkładu tiaeteru koronowego [87]. Inne produkty tego rozpadu nie zostały jednak zidentyfikowane. Wapń i stront tworzą kompleksy ośmio- lub dziewięcio-koordynacyjne z **D4**, w których uczestniczą wszystkie atomy donorowe makrocykla [65].

W kompleksie **D4** z Sb(III) z różnymi anionami powstają kationy, zawierające jedną jednostkę makrocykla, z której wszystkie atomy donorowe uczestniczą w koordynacji jonu centralnego[65].

Oksatioeter **D5** tworzy kompleksy z jonami Cr(III) i V(III), które zostały potwierdzone analizą elementarną i badaniami spektroskopowymi (UV-Vis) [60]. Z otrzymanych wyników autorzy wnioskują, że w tych kompleksach preferowane są atomy siarki jako atomy koordynacyjne. Jest to jedyne doniesienie na temat tworzenia kompleksów przez ten związek.

Kompleksy oksatioeteru **D6** są reprezentowane przez jeden, bimetaliczny kompleks miedziowo-potasowy [82]. Jon potasu jest koordynowany przez wszystkie atomy donorowe oksatiaeteru, jednocześnie wszystkie atomy siarki koordynują atomy miedzi z anionów $(Cu_3I_4)^-$ tworząc duży, 30-członowy pierścień, który poprzez atomy potasu jest połączony z innymi pierścieniami tworząc w efekcie trójwymiarową strukturę.

Ostatni z tej serii oksatiaeterów **D10**, którego kompleksy można znaleźć w literaturze jest reprezentowany przez kompleks z europem, który został scharakteryzowany tylko analizą elementarną i metodami spektroskopowymi (IR i UV-Vis) [78] oraz kompleksy z Co(II) i Ni(II) [66]. Struktura kompleksu z Ni(II) została potwierdzona badaniami krystalograficznymi. Atom niklu jest otoczony cząsteczką ligandu. Wszystkie atomy donorowe są skierowane w stronę atomu centralnego, tworząc oktaedryczną strukturę kompleksu. W odróżnieniu od symetrycznego ligandu **D4**, na temat tego ligandu jest bardzo mało doniesień w literaturze.

W roku 1990 została opublikowana przez Blake i Schrödera praca zbiorcza, która zawierała najważniejsze doniesienia do roku 1989 dotyczące tiaeterów koronowych i ich kompleksów z wieloma jonami metali [61]. Autorzy skupili swoją uwagę głównie na „prostych" tiaeterach zawierających: 9, 12, 14, 16, 18, 24 i 28 atomów w pierścieniu makrocykla, a szczególnie na strukturach krystalograficznych tych związków (jeżeli występowały one w stanie stałym) oraz kompleksów tych tiaeterów z jonami metali: Al, Cr, Mo, W, Mn, Re, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, In, Tl, Pb i Nb.

W tym samym roku ukazał się artykuł Coopera i Rawle w 72 woluminie *Structure and bonding* wydawnictwa Springer, który zawierał również podobne doniesienia dotyczące cyklicznych tiaeterów [88]. Kolejne prace zawierające przeglądy literaturowe dotyczące kompleksów m.in. oksatiaeterów koronowych zostały opublikowane w 2012 roku [89], oraz w roku 2013 [90]. W przeglądowych pracach [91, 92] zamieszczono również dane na temat kompleksów z prostymi tioeterami **A1**, **A2**, **D4** i **D10**. Większość doniesień w tych pracach była poświęcona innym eterom koronowym, których ilość i różnorodność jest ogromna.

Kończąc przegląd literaturowych doniesień na temat tia i oksatiaeterów cyklicznych, w ich najprostszych postaciach należy wspomnieć o ewentualnych ich zastosowaniach. Dzisiaj tego typu informacje mają podstawowy wpływ na rozwój jakiejkolwiek tematyki związanej z badaniem właściwości związków i ich otrzymywaniem, co również daje się dostrzec w przypadku opisywanych tutaj związków. Były próby użycia tych związków związane z ich zdolnością kompleksowania jonów różnych metali (co wydaje się oczywistym!) i potencjalnego zastosowania ich w analizie chemicznej śladowych ilości metali

występujących w wodzie [93, 94]. Szczególnie interesujące wyniki zostały osiągnięte przy zastosowaniu techniki separacji jonów w fazie stałej (solid phase extraction – SPE), do której zostały przyłączone (fizycznie lub chemicznie) cykliczne tiaetery [94]. Wykorzystując tą technikę najlepsze wyniki otrzymano dla separacji śladowych ilości jonów Ag^+ z roztworów wodnych. Polimetylowanie tiaeterów koronowych prowadzi do otrzymania polikationowych układów, które mogą być wykorzystane do „wyłapywania" anionów poprzez elektrostatyczne oddziaływanie z nimi [95]. Podejmowano próby wykorzystania tych związków w procesach fotograficznych [29]. Kompleksy Ni(II), Cu(II), Co(II) oraz Fe(II) z 1,4,7-tritiacyklononanem były testowane w procesach upłynnienia węgla [96]. Tiaetery koronowe osadzone na fulerenach [97] czy na powierzchni złota [98 - 100] były otrzymane i badane jako potencjalnie nowe materiały hybrydowe, biosensory, chemiczne sensory, jako materiały wykorzystywane w mikroelektronice i w wielu innych zastosowaniach. Nie należy również pominąć prób zastosowania tych związków w medycynie, co zostało przedstawione m.in. w pracach [101-104]. Były czynione próby zastosowania tych związków do określenia stężenia jonów miedzi, cynku i kadmu w komórkach raka wątroby [HepG2], ich toksyczności i możliwości zastosowania w ogólnej detoksykacji związanej z tymi jonami [101, 102]. Kompleksy 1,4,7-tritiacyklononanu z rodem(III) okazały się być obiecującym środkiem cytostatycznym w walce z rakiem piersi lub okrężnicy [103]. Ten sam tiaeter jako ligand w kompleksach z rodem(III) i irydem(III) może być zastosowany w fototerapii lub fotodiagnostyce [104].

UWAGI KOŃCOWE

Na pewno nie zostały przytoczone tutaj wszystkie publikacje dotyczące tych związków, co można zauważyć np. przeglądając przytoczone w tych wiadomościach odnośniki literaturowe. Opublikowano także wiele prac na temat tiaeterów koronowych zawierających przyłączone różne układy aromatyczne, oraz na temat tiaeterów będących fragmentami innych molekuł, a które to artykuły nie zostały w tym opracowaniu omówione. Mamy jednak nadzieję, że ten krótki artykuł przybliży czytelnikowi tę grupę mało popularnych, ale ciekawych związków organicznych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] C.J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc., 1967, **89**, 2495.
[2] C.J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc., 1967, **89**, 7017.
[3] E. Block, E.R. Corey, R.E. Penn, T.L. Renken, P.F. Sherwin, J. Am. Chem. Soc.,1976, **98**, 5715.
[4] A.W. Hofmann, Ann. Chem. Pharm., 1868, **145**, 357.
[5] M. Schmidt, K. Blaettner, Angew. Chem., 1959, **71**, 407.
[6] M. Schmidt, K. Blaettner, P. Kochendörfer, H. Ruf, Z. Naturforschg., 1966, **21b**, 622.

[7] G.W. Frank, P.J. Degen, Acta Cryst., 1973, **B29**, 1815.
[8] M. Russo, L. Mortillaro, L. Credali, C. de Checchi, Polymer Lett., 1965, **3**, 455.
[9] E. Weissflog, Phosphorus and Sulfur, 1982, **12**, 141.
[10] V.R. Akhmetova, R.R. Khairullina, I.S. Bushmarinov, T.V. Tyumkina, V.M. Yanybi, ARKIVOC, **2011**, 149.
[11] L. Mortillaro, M. Russo, L. Credali, C. de Checchi, J. Chem. Soc. (C), **1966**, 428.
[12] V.R. Akhmetova, E.B. Rakhimova, A.B. Minnebaev, R.V. Kunakova, N.F. Galimzyanov. Russ. J. Org. Chem., 2012, **48**, 202.
[13] A. Husemann, Justus Liebigs Ann. Chem., 1863, **126**, 269.
[14] D. Gerber, P. Chongsawangvirod, A.K. Leung, L.A. Ochrymowycz, J. Org. Chem., 1977, **42**, 2644
[15] W. Mansfeld, Chem. Ber., 1886, **19**, 696.
[16] P.C. Rây, J. Chem. Soc., **1920**, 1090.
[17] W. Rosen, D.H. Busch, Inorg. Chem., 1970, **9**, 262.
[18] L.A. Ochrymowicz, C-P. Mak, J.D. Michna, 1974, **39**, 2079.
[19] J.R. Meadow, E.E. Reid, J. Am. Chem. Soc., 1934, **56,** 2177.
[20] J.J.H. Edema, J. Buter, R.M. Kellogg, Tetrahedron, 1994, **50**, 2095.
[21] H.T. Clarke, J. Chem. Soc., 1912, **101**, 1788.
[22] J.S. Bradshaw, J.Y. Hui, B.L. Haymore, J.J. Christensen, R.M. Izatt, J. Heterocycl. Chem., 1973, **10**, 1.
[23] J.S. Bradshaw, J.Y. Hui, Y. Chan, B.L. Haymore, R.M. Izatt, J.J. Christensen, J. Heterocycl. Chem., 1974, **11**, 45.
[24] J.R. Dann, P.P. Chiesa, J.W. Gates, Jr., J. Org. Chem., 1961, **26**, 1991.
[25] D.St.C. Black, I.A. McLean, Tetrahedron Lett., **1969**, 3961.
[26] J. Buter, R.M. Kellogg, J. Org. Chem., 1981, **46**, 4481.
[27] M. Heller, W.S. Sheldrick, Z. Anorg. Allg. Chem., 2004, **630**, 1191.
[28] Photographic elements and composition containing cyclic thioethers; Eastman Kodak Co., EP216973, 1987, A1.
[29] C.J. Pedersen, J. Org. Chem., 1971, **36**, 254.
[30] C.M. Lucas, L. Shuang, M.J. Newlands, J-P. Charland, E.J. Gabe, Can. J. Chem., 1988, **66**, 1506.
[31] C.M. Lucas, L. Shuang, M.J. Newlands, J-P. Charland, E.J. Gabe, Can. J. Chem., 1989, **67**, 639.
[32] G.R. Newkome, J.D. Sauer, J.M. Roper, D.C. Hager, Chem. Rev., 1977, **77**, 513.
[33] V. Meyer, Chem. Ber., 1886, **19**, 3259.
[34] E. Fromm, H. Jörg, Chem. Ber., 1925, **58**, 304.
[35] D. Sellmann, L. Zapf, Angew. Chem., 1984, **96**, 799.
[36] R.E. Wolf, Jr., J.A.R. Hartman, J.M.E. Storey, B.M. Foxman, S.R. Cooper, J. Am. Chem. Soc., 1987, **109**, 4328.
[37] R.D. Adams, K. Brosius, O-S. Kwon, Inorg. Chem. Commun., 2001, **4**, 671.
[38] R.D. Adams, K.M. Brosius, O-S. Kwon, J. Organometall. Chem., 2002, **652**, 51.
[39] P.W.R. Corfirld, C. Ceccarelli, M.D. Glik, I. W-Y. Moy, L.A. Ochrymowycz, D.B. Rorabacher, J. Am. Chem. Soc., 1985, **107**, 2399.
[40] R.E. Wolf, Jr., J.A.R. Hartman, J.M.E. Storey, B.M. Foxman, S.R. Cooper, J. Am. Chem. Soc., 1987, **109**, 4328.
[41] V.V. Pavlishchuk, P.E. Strizhak, Chem. Heterocycl. Compd., 1989, **25**, 553.
[42] J.R. Hartman, R.E. Wolf, B.M. Foxman, S.C. Cooper, J. Am. Chem. Soc., 1983, **105**, 131.
[43] A.W. Hofmann, Chem. Ber., 1870, **3**, 584.
[44] J.A.W. Dalziel, T.G. Hewitt, J. Chem. Soc., **1966**, 233.
[45] R.S. Ashworth, C.K. Prout, A. Domenicano, A. Vaciago, J. Chem. Soc.(A), **1968**, 93.

[46] J. Shen, J. Pickardt, Z. Naturforsch., 1992, **47b**, 1736.
[47] N.F. Noerman, E.H. Wiebenga, Z. Krist., 1937, **97**, 323.
[48] G. Valle, V. Busetti, M. Mammi, G. Carazzolo, Acta Cryst., 1969, **B25**, 1432.
[49] M. Schmidt, M. Weck, Phosphorus Sulfur, 1985, **25**, 21.
[50] S.R. Wade, G.R. Willey, Inorg. Chim. Acta, 1983, **72**, 201.
[51] W.N. Setzer, C.A. Ogle, G.S. Wilson, R.S. Glass, Inorg.Chem., 1983, **22**, 266.
[52] E. Stephen, D. Huang, J.L. Shaw, A.J. Blake, D. Collison, E.S. Davies, R. Edge, J.A.K. Howard, E.J.L. McInnes, C. Wilson, J. Wolowska, J. McMaster, M. Schröder, Chem. Eur. J., 2011, **17**, 10246.
[53] G.J. Grant, R.D. Naik, D.E. Janzen, D.A. Benefield, D.G. Van Derveer, Supramolecular Chem., 2010, **22**, 109.
[54] G.J. Grant, Dalton Trans., 2012, **41**, 8745.
[55] J.P. Lee, C.L. Keller, A.A. Werlein, D.E. Janzen, D.G. Van Derveer, G.J. Grant, Organometallics, 2012, **31**, 6505.
[56] D. Huang, X. Zhang, E.J.L. McInnes, J. McMaster, A.J. Blake, E.S. Davies, J. Wolowska, C. Wilson, M. Schröder, Inorg.Chem., 2008, **47**, 9919.
[57] P.J. Blower, J.A. Clarkson, S.C. Rawle, J.R. Hartman, R.E. Wolf Jr., R. Yagbasan, S.G. Bott, S.R. Cooper, Inorg. Chem., 1989, **28**, 4040.
[58] S.C. Cooper, S.C. Rawle, R. Yagbasan, D.J. Watkin, J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 1600.
[59] C. Landgrafe, W.S. Sheldrick, J. Chem. Soc., Dalton Trans., **1996**, 989.
[60] C.D. Beard, L. Carr, M.F. Davis, J. Evans, W. Levason, L.D. Norman, G. Reid, M. Webster, Eur. J. Inorg. Chem., **2006**, 4399.
[61] A.J. Blake, M. Schröder, Adv. Inorg. Chem., 1990, **35**, 1.
[62] M. Heller, W.S. Sheldrick, Z. Anorg. Allg. Chem., 2004, **630**, 1869.
[63] C.R. Lucas, W. Liang, D.O. Miller, J.N. Bridson, Inorg. Chem., 1997, **36**, 4508.
[64] W. Liang, S. Liu, C.R. Lucas, D.O. Miller, Polyhedron, 1998, **17**, 1323.
[65] P. Farina, W. Levason, G. Reid, Polyhedron, 2013, **55**, 102.
[66] G.J. Grant, M.W. Jones, K.D. Loveday, D.G. Van Derveer, W.T. Pennington, C.T. Eagle, L.F. Mehne, Inorg. Chim. Acta, 2000, **300-302**, 250.
[67] B. Çiçek, Ü. Çalışır, Lett. Org. Chem., 2016, **13**, 572.
[68] P. Farina, W. Levason, G. Reid, Dalton Trans., 2013, **42**, 89.
[69] A.J. Blake, G. Reid, M. Schröder, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1992**, 1074.
[70] H.-J. Buschmann, J. Solution Chem., 1988, **17**, 277.
[71] M.L. Campbell, S.B. Larson, N.K. Dalley, Acta Cryst., 1981, **B37**, 1741.
[72] M.L. Campbell, S.B. Larson, N.K. Dalley, Acta Cryst., 1981, **B37**, 1744.
[73] M.L. Campbell, N.K. Dalley, S.H. Simonsen, Acta Cryst., 1981, **B37**, 1747.
[74] M.L. Campbell, N.K. Dalley, Acta Cryst., 1981, **B37**, 1750.
[75] M.L. Campbell, N.K. Dalley, R.M. Izatt, J.D. Lamb, Acta Cryst., 1981, **B37**, 1664.
[76] M. Heller, O. Teichert, W.S. Sheldrick, Z. Anorg. Allg. Chem., 2005, **631**, 709.
[77] M. Heller, W.S. Sheldrick, Z. Anorg. Allg. Chem., 2003, **629**, 1589.
[78] M. Ciampolini, C. Mealli, N. Nardi, J.C.S. Dalton Trans, **1980**, 376.
[79] T. Röttgers, W.S. Sheldrick, J. Solid State Chem., 2000, **152**, 271.
[80] T. Röttgers, W.S. Sheldrick, Z. Anorg. Allg. Chem., 2001, **627**, 1976.
[81] T. Röttgers, W.S. Sheldrick, Z.Anorg. Allg. Chem., 2002, **628**, 1305.
[82] M. Heller, W.S. Sheldrick, Z. Anorg.Allg. Chem., 2004, **630**, 1191.
[83] M. Heller, Z. Anorg. Allg. Chem., 2006, **632**, 441.
[84] G.-C. Kang, I.-H. Park, S.S. Lee, Bull. Korean Chem. Soc., 2012, **33**, 3875.
[85] S. Park, S.Y. Lee, K.-M. Park, S.S. Lee, Acc. Chem. Res., 2012, **45**, 391.
[86] I.-H. Park, K.-M. Park, S.S. Lee, Dalton Trans., 2010, **39**, 9696.

[87] C. Beattie, P. Farina, W. Levason, G. Reid, Dalton Trans., 2013, **42**, 15183.
[88] S.R. Cooper, S.C. Rawle, Structure and Bonding, Springer,1990, **72.**
[89] W. Levason, G. Reid, Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
[90] E. Lee, S.Y. Lee, L.F. Lindoy, S.S. Lee, Coord. Chem. Rev., 2013, **257**, 3125.
[91] S. Kim, L.F. Lindoy, S.S. Lee, Coord. Chem. Rev., 2014, **280**, 176.
[92] L.R. Gahan, Coord. Chem. Rev., 2016, **311**, 168.
[93] R.M. Izatt, R.E. Terry, L.D. Hansen, A.G. Avondet, J.S. Bredshaw, N.K. Dalley, T.E. Jensen, J.J. Christensen, B.L. Haymore, Inorg.Chim.Acta, 1978, **30**, 1.
[94] B. Saad, C.C. Chong, A.S. Mohamad Ali, Md F. Bari, I. Ab Rahman, N. Mohamad, M.I. Saleh, Anal. Chim. Acta, 2006, **555**, 146.
[95] K. Hirabayashi, N. Sugano, M. Nakashizuka, T. Yaginuma, T. Shimizu, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 2019, **194**, 753.
[96] N. Hayward, H.H. Shobert, Energy Fuels, 1993, **7**, 326.
[97] T. Tsuchiya, H. Kurihara, K. Sato, T. Wakahara, T. Akasaka, T. Shimizu, N. Kamigata, N. Mizorogi, S. Nagase, Chem.Commun., **2006**, 3585.
[98] A. Nion, P. Jiang, A. Popoff, D. Fichou, J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**, 2450.
[99] X.-P. Liu, K. Dong, Q. Wei, M. Liang, Z.-J. Zhang, P. Jiang, RSC Adv., 2016, **6**, 81726.
[100] J. Lan, X.H. Zheng, H. Hao, X.L. Wang, X.Q. Shi, Z. Zeng, J. Appl. Phys., 2014, **115**, 013702.
[101] P.W. Smet, T.F. Pauwels, P.J. Dierickx, Hum. Exp. Toxicol., 2002, **21**, 421.
[102] P.W. Smet, M. Elskens, F. Bolle, P.J. Dierickx, Hum. Exp. Toxicol., 2003, **22**, 89.
[103] R. Bieda, M. Dobroschke, A. Triller, I. Ott, M. Spehr, R. Gust, A. Prokop, W.S. Sheldrick, ChemMedChem, 2010, **5**, 1123.
[104] J. Kim, A.D. Cardenal, H.J. Greve, W. Chen, H. Vashi, G. Grant, T.V. Albu, Inorg.Chim.Acta, 2018, **469**, 484.

Praca wpłynęła do Redakcji 31 marca 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

Inne artykuły

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

HORMONY STEROIDOWE, LEKI PRZECIWZAPALNE, PIGUŁKI ANTYKONCEPCYJNE. ZWIĄZKI I LUDZIE. NOTATKI HISTORYCZNE (CZĘŚĆ I i II)

HORMONES, ANTIINFLAMMATORY DRUGS, CONTRACEPTIVE PILLS. COMPOUNDS AND THE PEOPLE. HISTORIC NOTES (PART I and II)

Jerzy Wicha

Profesor chemii, emerytowany pracownik Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
ul. Stefana Batorego 33, m. 71, 02-591 Warszawa
e-mail: jerzy_wicha@yahoo.com, jerzy.wicha@icho.edu.pl

Abstract
Wykaz stosowanych skrótów
Wprowadzenie
1. Zarys historii badań nad hormonami steroidowymi, główne wydarzenia do lat 1950-tych
2. Hormony płciowe, izolacja i czynność
   2.1. Estrogeny
   2.2. Androgeny
   2.3. Gestageny
3. Parcjalna synteza hormonów steroidowych i ich analogów
   3.1. Pierwsze analogi
4. Hormony kory nadnercza (kortykosteroidy)
   4.1. Josef Fried
5. Nowe wyzwania i nowe surowce
6. Diosgenina i firma Synthex w Meksyku
   6.1. Russell E. Marker
7. 19-Norsteroidy
   7.1. Arthur John Birch
8. „Chemiczne narodziny pigułki (Chemical birth of the pill)”. Norethisterone
   8.1. Carl Djerassi

9. Worcester Foundation for Experimental Biology
9.1. Gregory Goodwin Pincus
9.2. Min Chueh Chang
9.3. John Rock
10. Pierwsze środki antykoncepcyjne - Norethisterone vs. Norethyndrel
10.1. Analogi, analogi, analogi analogów…
11. Synteza totalna
11.1. Igor V. Torgov
11.2. Levonorgesterel
11.3. Zoltan G. Hajos
11.4. Desogestrel
11.5. Herchel Smith
12. Pochodne 19-norandrostanu z przestrzennie rozbudowanym podstawnikiem w pozycji 11β , UR 486 (Russel – Uclaf 384 486)
13. Era obfitości
13.1. Pochodne 11β-[(*N,N*-dimetyloamino)fenylowe]
13.2. Pochodne 11β-acetofenonowe i miscelania
Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Jerzy Wicha - Studiował chemię na uniwersytetach w Odessie i w Moskwie. Stopień mgr chemii uzyskał w 1958 r. (Uniwersytet Moskiewski), dra w 1964 r. (Uniwersytet Warszawski) i dra hab. w 1970 r. (Uniwersytet Warszawski). Studia podoktorskie odbył w Worcester Foundation for Experimental Biology (USA) oraz University of Oxford. Od 1970 r. pracuje w Instytucie Chemii Organicznej PAN na stanowisku docenta a następnie profesora nadzwyczajnego (od 1980 r.) i zwyczajnego (od 1992 r.). Okresowo był zatrudniony jako wizytujący pracownik badawczy lub profesor m. in. na The University of Chicago, The Uniwersity of Wisconsin-Madison i Cape Town Uniwersity. Specjalność: chemia produktów naturalnych (w szczególności steroidów), synteza totalna, metody syntezy. Uzyskał szereg wyróżnień, m. in. Medal Stanisława Kostaneckiego oraz wyróżnienie im. Bronisława Znatowicza Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

https://orcid.org/0000-0002-9827-6501

ABSTRACT

A short historical outlook of steroid hormones isolation, structure elucidation and hormonal drugs development following by a survey of contraceptive therapeutics syntheses and advancements is given. Structural evolution of the first pills, "the pill", to the presently used oral contraceptives for women is scrutinized. Comments on activities of selected major researchers in the field: Josef Fried, Russell E. Marker, Arthur J. Birch, Carl Djerassi, Georgy G. Pincus, M. C. Chang, John Rock, Igor V. Torgov, Zoltan G. Hajos and Herchel Smith from the personal prospect are presented.

Steroid sex hormones, estrogens (female), androgens (male) and gestagens (progesterone, pregnancy hormone) were isolated and identified as chemical entities in 20-tiest and 30-ties of the 20th century. Development of partial synthesis of basic hormones from cholesterol made possible the initial steroid drugs production: Testosterone propionate and 17α-Methyltestosterone (Ciba) as well as Proviron, Progynon, Proluton (Schering AG).

In 1940th and 1950th corticosteroids were isolated and recognized as "magic" anti-inflammatory and antiarthritic drugs. Growing demand for antiarthritic drugs in 1950th stimulated search for new corticosteroid analogues and new steroid row materials. Exploration of Mexican plant *Dioscorea* "cabeza" by Synthex SA provided economical starting material, diosgenin, and opened the new prospects for hormonal drug research and the production. Subsequently, highly active corticosteroid analogues were developed by several pharmaceutical companies and 19-norprogesterone analogues of high gestagenic activity were synthesized – Norethisterone (Synthex) and Norethyndrel (Searle). Complex studies on the application of Norethyndrel as oral contraceptive for women were carried out in the Worcester Foundation for Experimental Biology. In 1959 the first drug "the pill", which was developed on the grounds of Searls' Norethyndrel - Enovid was registered by Food and Drug Administration in the USA. Shortly after that Norlutin, based upon Synthex's Norethisterone, had also been approved for application. Commercial success of "the pill", Enovid and Norlutin, triggered a broad research aimed at the partial synthesis and application of related progesterone analogues. In the end of 1950th and the beginning of 1960th the total synthesis of estrogens and 19-norsteroids gained practical importance. On these grounds Norgestrel and its active enancjomer Levonorgestrel were developed and commercialized by Wyeth Laboratories Inc. in the USA as the first contraceptive products by total synthesis. Starting from 1970th medicinal applications of corticosteroids gradually diminished, whereas growing attention was given to the development of hormonal contraceptives suitable for general application. Several synthetic modifications of Norethisterone and Levonorgestrel were developed and produced in a large scale. Another class of oral contraceptives stem from the steroid total synthesis developed in the Russell Uclaf laboratories. Structurally these compounds are characterized by 19-norsteroid core and the presence of bulky substituent at the position 11β, as 4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl- in Mifepristone

(RU 486). The synthesis of 19-norpregnane derivatives bearing at the position 11β various large aromatic or alphatic groups, which currently is receiving a great deal of attention, is considered.

Keywords: historic notes, steroids, sex hormones, corticosteroids, contraceptive pills, steroid transformations, total synthesis
Słowa kluczowe: notatki historyczne, steroidy, hormony płciowe, kortykosteroidy, pigułki antykoncepcyjne, transformacje steroidowe, synteza totalna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

aq	– wodny
chrom.	– chromatografia
DCM	– dichlorometan
lq	– ciekły
m-CPBA	– kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy
ogrzew.	– ogrzewanie
Py	– pirydyna
p-TSA	– kwas *p*-toluenosulfonowy
steps	– etapy
t.pok.	– temperatura pokojowa
t.wrz.	– temperatura wrzenia
utl.	– utlenianie

WPROWADZENIE

Hormony steroidowe jako indywidua chemiczne pojawiły się w literaturze chemicznej prawie sto lat temu – w latach 30-tych 20-go wieku. Z rozmaitych źródeł naturalnych wyizolowano, żeńskie (estrogeny) i męskie (androgeny) hormony płciowe, a później i hormon ciąży (gestagen). Równolegle z pracami nad izolacją i identyfikacją związków o czynności hormonalnej postępowały prace nad ich wzajemną konwersją i syntezą z bardziej dostępnych związków naturalnych. Z wielką intensywnością prowadzone były prace nad syntezą analogów związków naturalnych przystosowanych do egzogennego stosowania. W rezultacie w latach 1950-tych medycyna dysponowała całym arsenałem hormonalnych modulatorów i leków.

Badania nad hormonami kory nadnercza (kortykosteroidami) osiągnęły swoje apogeum nieco później. Ze względu na przeciwzapalne i przeciwartretyczne działanie kortykosteroidów rozmaite związki tej grupy stały się w latach 1960-tych lekami masowego zastosowania. Ich dominacja trwała kilka dziesięcioleci, a później nastąpił prawie krach – ze względu na działania uboczne zostały w znacznym stopniu wycofane z użytku.

W latach 1960-tych rozpoczęła się era stosowania steroidowych doustnych środków antykoncepcyjnych, która rozciąga się na czasy współczesne. O ile przeszłość i medyczne zastosowania hormonów płciowych i hormonów kory nadnercza są dobrze udokumentowane[1] i nie budzą szczególnego zainteresowania to w medycznej literaturze popularno – naukowej, jak również w tzw. środkach masowej informacji, sporo uwagi poświęca się historii wynalezienia doustnych środków antykoncepcyjnych dla kobiet, a także samej „pigułce" antykoncepcyjnej („the pill"). Ukazały się rozmaite, nawet zbeletryzowane, opowieści dotyczące głównych twórców i odkryć w tej dziedzinie.

Niestety, w wielu opracowaniach podawane są nieścisłe, lub wręcz błędne informacje dotyczące chemicznej strony tego zagadnienia. Podstawowym opracowaniem naukowym jest książka Laury V. Marks [2] „*Sexual chemistry: a history of contraceptive pill*". Jest to solidne, profesjonalne, farmakologiczne i socjologiczne opracowanie wielu kwestii z zakresu historii i pierwszych dziesięcioleci stosowania pigułki. Ale nawet w tym liczącym blisko 400 stron dziele, tylko raz ukazują się raczej nieudolnie skopiowane wzory chemiczne pierwszych doustnych środków antykoncepcyjnych. Angielskie słowo „chemistry" w tytule oznacza raczej oddziaływania, a nie chemię jako naukę. W wielu innych opracowaniach pomijany jest udział chemii syntetycznej w kompleksowych pracach nad tymi lekami, a także logika badań chemicznych, poszukiwań nowych związków.

Dla chemików za wzorami strukturalnymi leków kryje się synteza, badania zależności czynności od struktury, często długa i kłopotliwa chemiczna ewolucja leku. Z hormonami steroidowymi związane są wielkie postępy chemii syntetycznej – praktyka wyznaczyła cele dla syntezy, które należało osiągnąć w najbardziej

racjonalny sposób i w najkrótszym czasie. Z drugiej strony postępy w metodach chemii organicznej otwierały drogę do ciągle nowych, biologicznie czynnych związków i nowych klas związków.

Za nowymi związkami chemicznymi i metodami ich otrzymywania chcemy zobaczyć ludzi, którzy te związki wykryli i izolowali albo wymyślili i syntetyzowali, i poznać cały splot działań badawczych i produkcyjnych. Niewątpliwie, badania nad hormonami steroidowymi i związkami pokrewnymi w znacznym stopniu wpłynęły na sposób myślenia współczesnej społeczności chemików - organików.

Niżej przedstawiam drobny wycinek badań nad steroidami, rzut oka na rozwój chemii hormonów płciowych i hormonów kory nadnercza i bardziej szczegółowo - historię doustnych środków antykoncepcyjnych dla kobiet. Środki antykoncepcyjne mają olbrzymie implikacje społeczne, ideologiczne i chyba też polityczne. W tym szkicu, w miarę możliwości, ograniczam się do spraw czysto chemicznych – historii badań, syntezy i, ewentualnie, produkcji.

1. ZARYS HISTORII BADAŃ NAD HORMONAMI STEROIDOWYMI, GŁÓWNE WYDARZENIA DO LAT 1950-TYCH

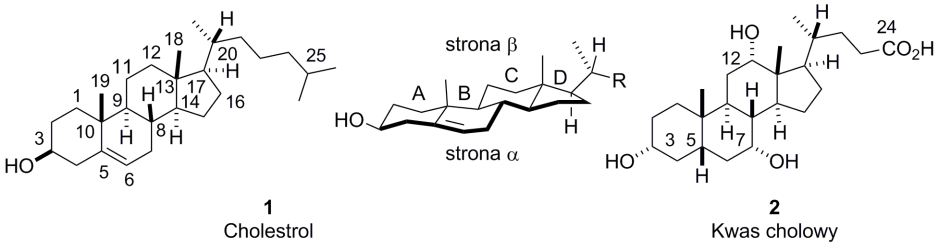
Początki 20-go wieku przyniosły niebywały postęp w chemii organicznej. Po syntezie indygo (1897 r.) i rozkwicie chemii i technologii barwników, przyszła kolej na poznanie i syntezę bardziej złożonych produktów pochodzenia roślinnego. Podjęto także intensywne badania nad substancjami pochodzenia zwierzęcego - tymi stosowanymi w tradycyjnej medycynie w postaci wyciągów z tkanek zwierząt i rozmaitych „organopreparatów".

Wielkim sukcesem było odkrycie insuliny w 1922 r. przez Frederica Bantinga i Charlesa Besta'y (Nagrodę Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny za 1923 r. otrzymali Frederic Banting i John Macleod). Zastosowanie preparatów insulinowych, izolowanych w skali przemysłowej z trzustki wołowej lub wieprzowej, pozwoliło ratować życie ludzi znajdujących się w śpiączce ketonowej, najbardziej zaawansowanej formie cukrzycy, a w późniejszym okresie na wypracowanie terapii przeciw tej chorobie.

Wiele wątków wskazywało na istnienie biologicznych regulatorów procesów fizjologicznych związanych z reprodukcją. Istniały dowody na strukturalne powinowactwo takich związków z cholesterolem **1** (Rys. 1), wydzielanym z kamieni żółciowych lub z bydlęcej tkanki nerwowej oraz z kwasami żółciowymi, np. kwasem cholowym **2** otrzymywanym z żółci wołowej.

W końcu lat 1920-tych pojawił się zarys struktury cholesterolu i kwasu cholowego. W 1928 r. Adolf Windaus i Heinrich Wieland zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii za, odpowiednio, badania w dziedzinie steroli,

jak również witaminy D, oraz badania nad kwasami żółciowymi. Zaproponowane przez nich struktury zostały wkrótce zweryfikowane przez O. Rosenheima i H. Kinga [3].



1
Cholestrol

2
Kwas cholowy

Rysunek 1. Wzory strukturalne cholesterolu (z rzutem przestrzennym, numeracją atomów węgla i literowym oznaczeniem pierścieni oraz stron cząsteczki) oraz kwasu cholowego

Figure 1. Structural formulas of cholesterol (with steric projection, numbering of carbon atoms and ring labels as well as marking the molecule faces) and cholic acid

2. HORMONY PŁCIOWE, IZOLACJA I CZYNNOŚĆ

Ustalenie struktury pospolitych steroidów otworzyło drogę do badań nad hormonami występującymi w znacznie mniejszych ilościach w rozmaitych tkankach i zwierzęcych płynach ustrojowych.

Począwszy od lat 1930-tych badania nad hormonami płciowymi były prowadzone niezwykle intensywnie w ośrodkach akademickich i przemysłowych – prace nad izolacją i ustaleniem struktur nakładały się z badaniami nad aktywnością biologiczną, syntezą parcjalną tj. syntezą z bardziej dostępnych związków naturalnych, a także syntezą związków strukturalnie pokrewnych - „analogów". Wiedza o hormonach wyłaniała się w zawziętej walce konkurencyjnej zespołów naukowych i firm farmaceutycznych.

2.1. ESTROGENY

Spośród hormonów steroidowych, jako pierwsze zostały wydzielone żeńskie hormony płciowe.[4] Izolowano je z moczu ciężarnych kobiet oraz z moczu niektórych dużych ssaków. Należy odnotować, że chemicznie czyste związki należało wyodrębnić z bardzo złożonych mieszanin stereoizomerów, metabolitów, produktów degradacji oraz wielu innych pobocznych składników surowców biologicznych.

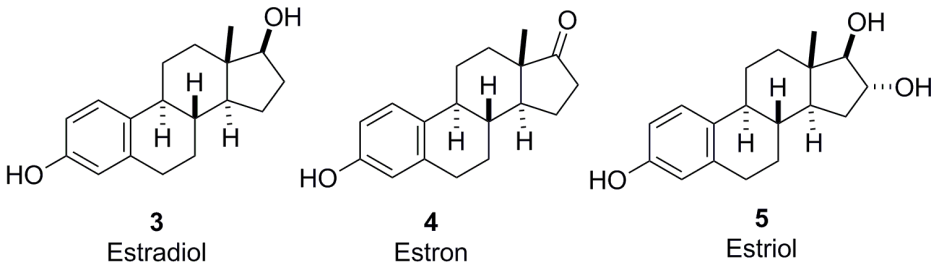
Przełomowe znaczenie miało opracowanie testów na czynność estrogenną na zwierzętach doświadczalnych (głównie myszach) przez Edgarda Allena i Edwarda A. Doisy z the Saint Louis University, St. Louis, Missouri, USA pozwalające na

wykrywanie bardzo małych ilości substancji i „monitorowanie" prac chemicznych (E. A. Doisy był współ-laureatem Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 1943 r. za odkrycie witaminy K).

Najbardziej zaawansowane były zespoły Doisy w St. Lewis, Guy'a F. Marriana z University College w Londynie i Adolfa Butenandta z Uniwersytetu w Getyndze. Ten ostatni zespół wywodził się bezpośrednio ze szkoły Adolfa Windausa i dysponował rozległym doświadczeniem w dziedzinie chemii steroidów. Konkurenci nierzadko pracowali nad tymi samymi związkami, tylko że o różnym stopniu czystości lub o różnych nazwach.

W latach 1930-tych w przewidywaniu przełomowego znaczenia hormonów dla lecznictwa Organizacja Zdrowia przy Lidze Narodów organizowała spotkania zespołów zajmujących się estrogenami w Holandii, Niemczech, Szwajcarii, Stanach Zjednoczonych i W. Brytanii, co ułatwiło nawiązanie kontaktów osobistych i współpracę.

Ostatecznie, krystaliczny estron **4** (Rys. 2) został opisany w 1929 r. przez Doisy'ego i, prawie równocześnie, przez Butenandta, którzy wyprzedzili o kilka miesięcy Marriana. Na Rys. 2 przedstawiono jeszcze dwa „podstawowe" estrogeny, estradiol **3** i estriol **5** (ten ostatni związek występuje w dużych ilościach w moczu ciężarnych kobiet).

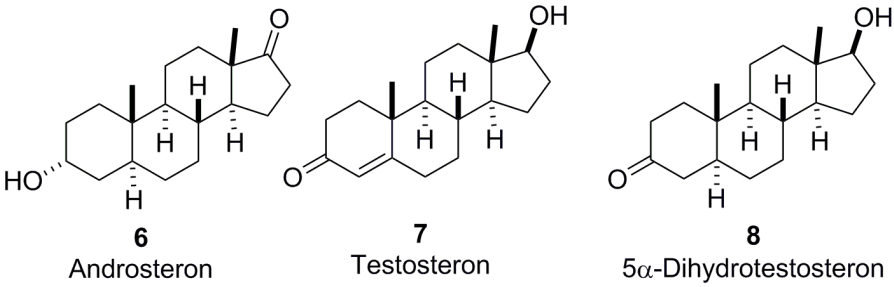


Rysunek 2. Wzory strukturalne podstawowych naturalnych estrogenów
Figure 2. Structures of basic natural estrogens

2.2. ANDROGENY

Pierwszy krystaliczny związek o czynności męskich hormonów płciowych, androsteron **6** (Rys. 3), wydzielono w laboratorium Butenandta[5] we współpracy z firmą Schering AG (Berlin) z moczu mężczyzn, a wkrótce potem Ernst Laqueur i współpracownicy[6] z Uniwersytetu w Amsterdamie i firmy N. V. Organon, Oss, Holandia opublikowali izolację z tkanki jąder zwierzęcych właściwego hormonu – testosteronu **7**.

W latach 1940-tych rozpoznano,[7] że biologiczny efekt androgenów u zwierząt doświadczalnych rozkłada się na dwa kierunki – kontrolę rozwoju organów płciowych i wtórnych cech płciowych (mierzonych np. w teście wzrostu grzebienia kastrowanego koguta) oraz stymulację budowy tkanki mięśni (czynność anaboliczna). Stosunek tych dwu czynności jest różny dla różnych związków. Stosowane obecnie w medycynie anaboliki (niestety, również jako „środki dopingowe" - zwiększające masę mięśni) charakteryzują się wyższym niż testosteron stosunkiem czynności anabolicznej do androgennej, lecz nie są pozbawione tej drugiej. Na Rys. 3 przedstawiono struktury dwóch omawianych androgenów, jak również strukturę aktywnego metabolitu testosteronu - 5α-dihydrotestosteronu **8** rozpoznanego znacznie później.



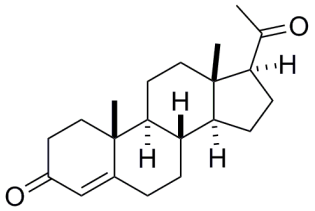
Rysunek 3. Wzory strukturalne podstawowych naturalnych androgenów
Figure 3. Structures of basic natural androgens

2.3. GESTAGENY

Na występowanie hormonu ciąży wskazywały doświadczenia prowadzone na zwierzętach w początkach 20-go wieku. Na królikach stwierdzono, że usunięcie corpus luteum, ciałka żółtego, zabarwionej na żółto tkanki utworzonej w jajnikach, po tym jak komórka jajowa dojrzała i nastąpiło pęknięcie pęcherzyków jajnikowych, zapobiega przyłączeniu komórki jajowej do ścianki macicy lub przerywa ciążę. Podanie eksperymentalnemu zwierzęciu ekstraktu przygotowanego z odpowiedniej tkanki innej samicy przywracało działanie corpus luteum. Badacze amerykańscy, G. W. Corner i W. M. Allen opracowali praktyczny test na zwierzętach na czynność progesteronu (czynność gestagenną).[8]

Izolację i chemiczną identyfikację czynnika gestagennego - progesteronu **9** (Rys. 4), hormonu przygotowującego i dostosowującego organizm do ciąży, jednego z hormonów wytwarzanych przez corpus luteum, opublikowało w 1935 r. prawie jednocześnie kilka zespołów m. in. Allena, Butenandta, i A. Wettsteina ze współpracownikami z firmy Ciba AG w Bazylei. Wyodrębnienie progesteronu w „dużej skali" osiągnięto w laboratoriach firmy Schering, we współpracy

z zespołem Butenandta. Do ekstrakcji użyto około 625 kg jajników uzyskanych z 50 000 loch, co pozwoliło uzyskać 12.5 g biologicznie aktywnego ekstraktu, a po uciążliwym oczyszczaniu, ostatecznie - 20 mg krystalicznego hormonu (Ref.[1], p. 543).



9
Progesteron

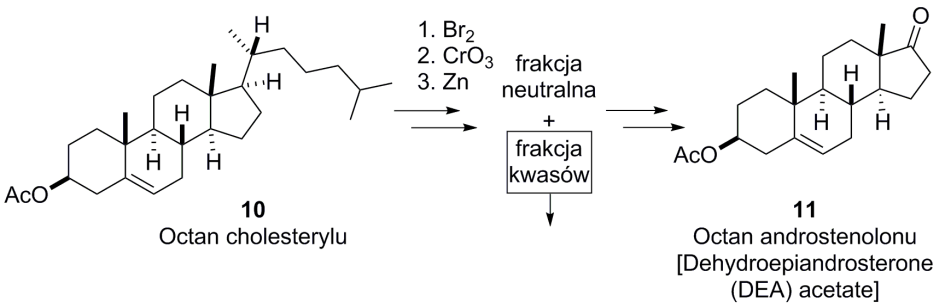
Rysunek 4. Wzór strukturalny progesteronu
Figure 4. Structure of progesterone

3. PARCJALNA SYNTEZA HORMONÓW STEROIDOWYCH I ICH ANALOGÓW

Początkowo steroidowe hormony płciowe wydzielano w drodze kłopotliwego, czasochłonnego i kosztownego przerobu dużych ilości tkanki zwierzęcej lub moczu. Odmienne podejście przyjął chemik szwajcarski pochodzenia chorwackiego, Leopold Ružička [Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, (ETH)]. We współpracy z firmą farmaceutyczną Ciba AG, w Bazylei, podjął on badania nad syntezą hormonów z cholesterolu. Zasadniczym etapem było oksydacyjne „odcięcie" łańcucha bocznego.

W opracowanej przez Ružičkę metodzie w octanie cholesterylu **10** (Schem. 1) zabezpieczało się wiązanie etylenowe (przez bromowanie) i produkt poddawało się utlenieniu tlenkiem chromu(VI). Po usunięciu zabezpieczenia uzyskaną mieszaninę dzieliło się na stosunkowo niewielką frakcję obojętną oraz frakcję kwasów, którą należało odrzucić.

Na frakcję obojętną składało się kilkanaście związków, w większości ketonów. Trudność polegała na znalezieniu warunków, w których pożądany keton, octan androstenolonu (octan dehydroepiandrosteronu, DEA acetate) **11**, utworzy się z praktycznie użyteczną wydajnością oraz na wynalezieniu metody wyodrębniania tego związku.



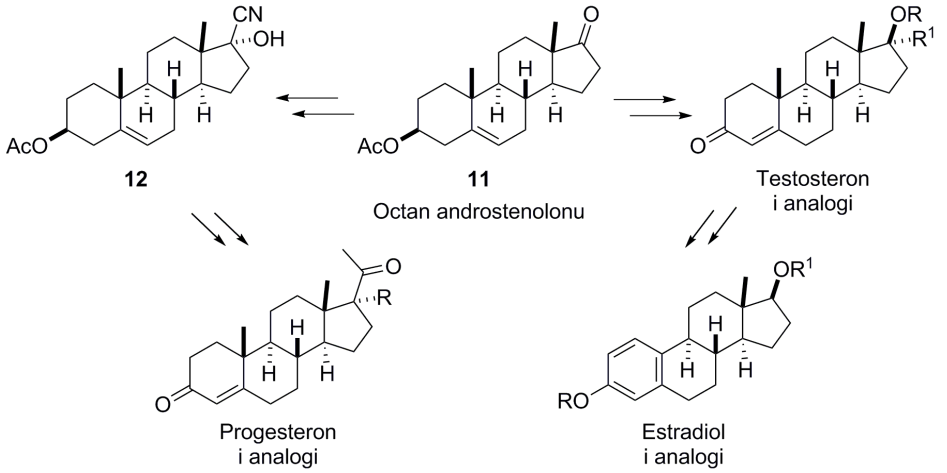
Schemat 1. Otrzymywanie octanu androstenolonu z octanu cholesterylu
Scheme 2. Preparation of androstenolone acetate from cholesteryl acetate

W początkowo opracowanej metodzie wydajność octanu androstenolonu **11** z cholestrolu wynosiła zaledwie kilka procent.[9] Ale było to aż nadto, żeby konkurować z otrzymywaniem pochodnych androstanu w drodze izolacji ze źródeł naturalnych.

W kontynuacji prac w laboratorium w Bazylei z cholesterolu syntetyzowano, poprzez octan androstenolonu, testosteron (**7**) oraz dwie pochodne testosteronu, które weszły do kanonu leków hormonalnych – propionian testosteronu (**13**) oraz 17α-metylotestosteron (**14**) (Rys. 5). Drogi syntezy i obydwa związki zostały opatentowane przez Ružičkę.

Synteza octanu androstenolonu z cholesterolu została natychmiast podchwycona przez firmę Schering, usprawniona pod względem wydajności i zastosowana do przemysłowej syntezy hormonów oraz wielkiej liczby ich rozmaitych pochodnych. Z czasem, produkcję hormonów płciowych i analogów z cholesterolu prowadziło wiele firm farmaceutycznych na całym świecie.

Na Schemacie 2 przedstawiono zarys syntezy głównych hormonów i ich analogów z octanu androstenolonu **11**. Przejście do progesteronu i pochodnych realizowano poprzez cyjanohydrynę **12** i standardowe transformacje (aczkolwiek z reguły wielostopniowe). Synteza testosteronu mieściła się w zakresie prostych przekształceń grup funkcyjnych. Najwięcej kłopotów było z syntezą estradiolu i analogów, gdyż należało dokonać aromatyzacji pierścienia A z ekspulsją grupy metylenowej (angularnej grupy metylowej). Osiągano to przez wprowadzenie do pierścienia A dodatkowego wiązania etylenowego (C1-C2) i pirolizę dienonu w wysokiej temperaturze. Był to jednak proces mało wydajny.



Schemat 2. Zarys produkcji hormonów steroidowych z octanu andostenolonu (octanu DEA)
Scheme 2. An outline of steroid hormones production from androstenolone acetate

Warto wspomnieć, że Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa w Jeleniej Górze od wczesnych lat powojennych prowadziły produkcję steroidowych hormonów płciowych z cholesterolu. Wyśmienici chemicy Laboratorium Zakładowego, m. in. Przemysław Lenkowski i Mieczysław Medoń, opracowali technologię na podstawie raportów FIAT-ów (Field Information Agency: Technical – raporty alianckiej komisji do ujawnienia niemieckich patentów przemysłowych w ramach kontrybucji po II Wojnie Światowej), literatury i własnych doświadczeń. W końcu lat 50-tych wydajność octanu androstenolonu z cholesterolu po wielu rozmaitych usprawnieniach i patentach wynosiła ponad 15%.[10] Produkcję prowadzono do pojawienia się lepszego surowca – diosgeniny z meksykańskich pnączy (od 1970 r. importowano octan androstenolonu).

Wracając do starszej historii, w 1939 r. dwaj wybitni chemicy Adolf Butenandt oraz Leopold Ružička zostali uhonorowani Nagrodą Nobla za prace w dziedzinie steroidowych hormonów płciowych (nagroda dla tego drugiego obejmowała również prace nad wyższymi terpenami i mechanizmem biosyntezy).

L. Ružička odebrał Nagrodę i wygłosił wykład w Sztokholmie. Natomiast na drugiej nagrodzie ponure piętno odcisnęła sytuacja polityczna.

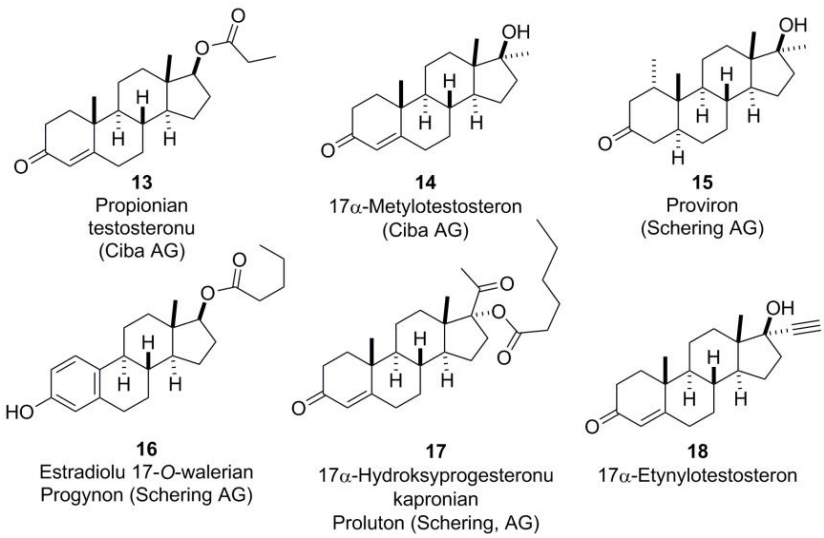
Władze Niemiec nie uznawały nagród Nobla i nie zezwalały swoim obywatelom na jakiekolwiek kontakty z Komitetem Noblowskim po tym jak Pokojowa Nagroda Nobla za rok 1935 została przyznana Carlowi Ossietzky'emu, antymilitaryście i więźniowi politycznemu. Niemieccy laureaci nie mogli, zatem przyjmować nagród. Po wojnie wróciła kwestia wręczenia nagrody Nobla Butenandtowi. Ale wówczas przeciwko uroczystości w Sztokholmie protestowały

środowiska kombatanckie i część środowisk akademickich, ponieważ ten niemiecki uczony na różne sposoby wyrażał poparcie dla reżimu hitlerowskiego, a kierowany przez niego od 1936 r. Kaiser Wilhelm Institute für Biochemie był zamieszany w badania medyczne prowadzone na więźniach obozów koncentracyjnych. Ostatecznie dyplom i medal noblowski zostały przekazane Butendtowi w 1947 r. w konsulacie szwedzkim we Frankfurcie.

Odkrycie hormonów steroidowych stwarzało nowe możliwości dla lecznictwa i spowodowało poważne inwestycje wielu firm farmaceutycznych. W latach 30-tych podstawowym zagadnieniem badawczym stało się znalezienie analogów hormonów płciowych przystosowanych do egzogennego stosowania. Podawanie niemodyfikowanych związków naturalnych jako leków doustnych lub iniekcyjnych z reguły było obciążone poważnymi komplikacjami.

3.1. PIERWSZE ANALOGI

W późnych latach 30-tych po wspomnianych już pochodnych testosteronu, opatentowanych przez CIBA – propionianie testosteronu **13** i 17α -metylotestosteronie **14**, Schering zarejetrował trzy steroidowe preparaty farmacutyczne: Proviron **15**, Progynon **16**, i Proluton **17** (Rys. 5). Preparaty te zastosowano w badaniach klinicznych, a następnie w powszechnym lecznictwie i w ogomnym stopniu przyczyniły się one do postępów w terapii hormonalnej.



Rysunek 5. Struktury analogów hormonów płciowych wprowadzonych do lecznictwa przez firmy CIBA AG i Schering AG

Figure 5. Structures of steroid hormon analogues introduced by CIBA AG and Schering AG

Propionian testosteronu **13** i 17α-metylotestosteron **14** są prostymi pochodnymi testosteronu nie wymagającymi specjalnego komentarza. Prowiron **15** jest nieco bardziej rozbudowanym analogiem testosteronu charakteryzujący się obecnością dwóch dodatkowych grup metylowych oraz wysyceniem pierścienia A.

Należy wspomnieć, że zbadano wiele pochodnych testosteronu. O ile 17α-etylotestosteron (nie pokazany na rysunkach) działa podobnie jak testosteron, analog ze strukturalnym elementem acetylenu, 17α-etynylotestosteron **18** (Rys. 5), otrzymany po raz pierwszy w laboratorium Scheringa przez Hansa H. Inhoffena i współpracowników, okazał się bioanalogiem progesteronu, czyli hormonu ciąży (gestagenem). Inną niezwykłą właściwością tego związku było to, że w przeciwieństwie do progesteronu był aktywny przy podaniu doustnym, co oznacza, że najprawdopodobniej nie był rozpoznawany i degradowany przez enzymy wątroby.

Grupa pochodnych znanych jako Progynon obejmuje estry estradiolu lub estriolu i wyższych kwasów tłuszczowych, takie jak 17-*O*-walerian (**16**) lub 17-*O*-undecylian estradiolu przeznaczone do stosowania jako żeńskie hormony płciowe. Ewidentnie, główny mechanizm działania tych analogów polega na hydrolizie ugrupowania estrowego w płynach ustrojowych i stopniowym wyzwalaniu wolnych hormonów.

Wreszcie Proluton jest kapronianem 17α-hydroksyprogestronu (**17**), analogiem hormonu ciąży progesteronu przeznaczonym do stosowania egzogennego (z podaniem dożylnym). Już wczesne kliniczne zastosowania Prolutonu pozwoliły na leczenie chorób i zaburzeń ginekologicznych.

Funkcje progesteronu obejmują także zapobieganie przed przyjęciem przez macicę kolejnej zapłodnionej komórki w okresie ciąży, czyli ponownej ciąży. Zapobieganie ponownej ciąży realizuje się poprzez wstrzymanie procesu jajeczkowania. Czasowe wstrzymanie procesu jajeczkowania w okresie ciąży jest w istocie działaniem antykoncepcyjnym – czasową sterylizacją.

Dobrze udokumentowane obserwacje dotyczące odwracalnej sterylizacji kobiet z użyciem progesteronu pochodziły jeszcze z czasów przed izolacją i ustaleniem struktury tego związku. Ludwig Haberlandt, profesor fizjologii na Uniwersytecie w Innsbrucku, we wczesnych latach 1930-tych jako pierwszy postulował użycie hormonów jajników i łożyska jako idealnego środka na odwracalną sterylizację kobiet.

Inhibicja owulacji przy podaniu progesteronu w doświadczeniach na zwierzętach (królikach) została potwierdzona przez fizjologów amerykańskich A. W. Makepeace'a i współpracowników[11] z University of Pennsylvania (1936) oraz R. Kurzoka na konferencji „The Conference on Contraceptive Research and Clinical Practice in New York in 1936. Jednakże przy podaniu doustnym

progesteron wykazywał tylko znikomą czynność. Praktyczne zainteresowanie czynnością antykoncepcyjną progesteronu pojawiło się znacznie później – w latach 1950 tych. Po wprowadzeniu Prolutonu główna uwaga była zwrócona na powstrzymanie tzw. chronicznych poronień i utrzymanie zagrożonych ciąży. W czasopismach medycznych pojawiły się sprawozdania ze stosowania tego leku w różnych krajach i do różnych szczególnych przypadków – w większości z bardzo dobrymi rezultatami. Podstawowe badania przed wprowadzeniem leku zostały przeprowadzone na doświadczalnych zwierzętach i, jak można sądzić, na jednostkowych przypadkach klinicznych z udziałem dobrowolnie zgłoszonych, świadomych eksperymentu pacjentek. Badania nad stosowaniem kapronianu 17α-hydroksyprogestronu i innych pochodnych progesteronu w ginekologii i położnictwie i rejestracją leku Proluton, we współpracy z firmą Schering prowadził m. in. Carl Clauberg, profesor Uniwersytetu w Königsbergu, autor cennych publikacji naukowych. Znanym faktem, aczkolwiek niechętnie wspominanym, jest to, że w czasie wojny Clauberg w randze SS-Brigadeführer (generała SS) był komendantem Bloku Nr. 10, tzw. doświadczalnego, w Niemieckim Obozie Koncentracyjnym Auschwitz-Birkenau. On sam prowadził i pod jego „komendą" były prowadzone bestialskie doświadczenia nad nieodwracalną sterylizacją więzionych kobiet przez wywoływanie pozapaleniowej niedrożności jajowodów i mężczyzn przez naświetlanie genitaliów promieniami Roentgena. „Eksperymenty" Clauberga, należące do najcięższych zbrodni medycznych, miały na celu opracowanie metod kontroli liczby ludności w podbitych krajach.[12-13]

Leki hormonalne produkowane przez ówczesnych potentatów przemysłu farmaceutycznego - firmy Schering i CIBA - stosowano na całym świecie przez wiele lat. Ich produkcję pod rozmaitymi nazwami podjęły również inne firmy m. in. Gedeon Richter Ltd. (Węgry), N. V. Organon (Holandia), Bayer AG (Niemcy), B. D. H. (W. Brytania).

Inwestycje w badania chemiczne i medyczne przynosiły ogromne dochody firmom farmaceutycznym, jak również twórcom patentów.

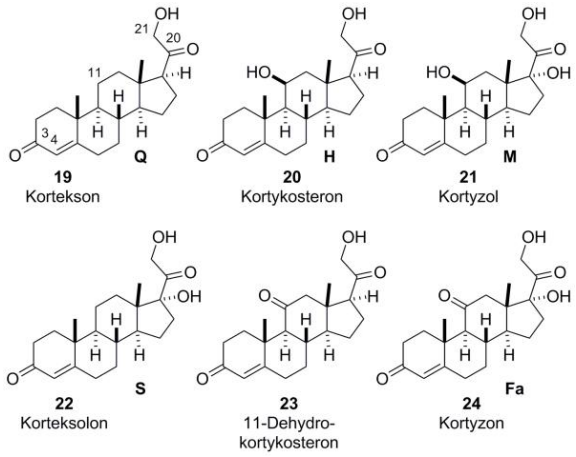
Leopold Ružička wspominał,[14] że za honoraria otrzymane tytułem stosowanych przez Cibę w Bazyleii i w Stanach Zjednoczonych jego patentów na syntezę propionianu testosteronu i 17α-metylotestosteronu z cholesterolu odnalazł, wybrał i zakupił obrazy kilkunastu mistrzów starego malarstwa holenderskiego i flamandzkiego (m. in. Adriaena Brouwera, Jana Brueghela, Jana van Goyena, Rubensa i Rembrandta), a stworzoną przez siebie kolekcję ofiarował jednemu z muzeów z Zurichu.

4. HORMONY KORY NADNERCZA (KORTYKOSTEROIDY)

Od lat 1920-tych było wiadomo, że nadnercze, tkanka usytuowana w górnej części nerek, wytwarza niezbędne dla życia hormony, regulujące m.in. gospodarkę jonową (mineralo-kortykosteroidy) i przemianę cukrów (glukokortykosteroidy). W kilku laboratoriach podjęto pracę nad wyodrębnieniem z tkanki nadnercza niezwykle skomplikowanej mieszaniny związków oraz rozdziałem tej mieszaniny na indywidua chemiczne.

Najbardziej zaawansowane w tej dziedzinie okazały się zespoły Tadeusza Reichsteina, urodzonego we Włocławku polsko-szwajcarskiego chemika pracującego w ETH w Zurychu, a później na Uniwersytecie w Bazylei, połączone zespoły amerykańskie - biochemika Edwarda C. Kendalla i lekarza Philipa S. Hencha ze Szkoły Doktoranckiej Fundacji Mayo w Rochester, Minnesota, oraz biochemika Oskara Wintersteinera, imigranta z Austrii, pracującego w College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York.

W połowie lat 1940-tych zostały izolowane, zidentyfikowane i opisane główne hormony kory nadnercza – kortyzol i prawie 30 związków pokrewnych. Odkrywane związki sukcesywnie oznaczano literami, inaczej w każdym z wymienionych zespołów. W Europie najczęściej stosowane były oznaczenia według Reichsteina. Na Rys. 6 podano sześć reprezentatywnych związków tej grupy (**19 – 24**) łącznie z literowymi oznaczeniami wg Reichsteina oraz z obecnie stosowanymi nazwami (wg L. F. Fiesera). Warto odnotować, że część z wielu związków wyodrębnionych z kory nadnercza nie wykazywała żadnej czynności biologicznej, a oprócz kortykosteroidów wyizolowano również androgeny i esterogeny.



Rysunek 6. Struktury wybranych kortykosteroidów
Figure 6. Selected corticosteroid structures

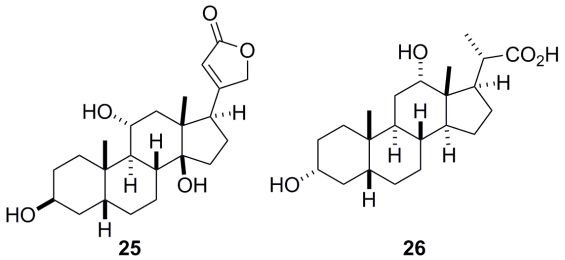
Najmniej złożony kortykosteroid – kortekson, Reichsteina substancja Q (**19**), różni się od progesteronu **9** tylko obecnością grupy hydroksylowej w położeniu 21.

Pod względem strukturalnym kortykosteroidy charakteryzują się ugrupowaniem 3-okso-4-enu, funkcjami okso w pozycji **20** i hydroksy w pozycji **21**. Bardzo ważną cechą strukturalną biologicznie aktywnych (jakkolwiek nie wszystkich) kortykosteroidów jest obecność funkcji tlenowej w położeniu 11.

Najważniejsze pod względem medycznym związki: kortykosteron (**20**) i kortyzol (**21**) (Reichsteina substancje H i M) mają w pozycji 11 grupę hydroksylową. Ta cecha strukturalna miała kluczowe znaczenie dla przyszłych podejść syntetycznych do tych związków.

Od samego początku prac nad kortykosteroidami powszechnie uznawano przełomowe znaczenie tych hormonów dla lecznictwa. W latach 1940-tych w Stanach Zjednoczonych badania nad kortykosteroidami uległy znacznemu przyspieszeniu, gdyż zostały objęte koordynacją National Research Council, a także włączone do programów badawczych US Army i US Navy. Powodem szczególnego zainteresowania stały się doniesienia wywiadu i podejrzenia, najprawdopodobniej mylne, że niemieckie lotnictwo wojskowe, Luftwaffe, stosuje hormony kory nadnercza w celu podniesienia wytrzymałości i koncentracji pilotów. Struktura kortyzonu wyznaczała prawie nieosiągalne granice dla sztuki i metodyki syntezy organicznej. Problem polegał na tym, że nie znaleziono naturalnego i dostępnego związku steroidowego, który zawierałby podstawnik tlenowy w pozycji 11 i mógłby być użyty jako związek wyjściowy. Przy zastosowaniu octanu androstenolonu, dostępnego z cholestrolu, jak to omówiono wyżej (Schem. 1), należało wprowadzić podstawnik tlenowy w pozycję 11, oddaloną od grup funkcyjnych, tzw. nieaktywowaną.

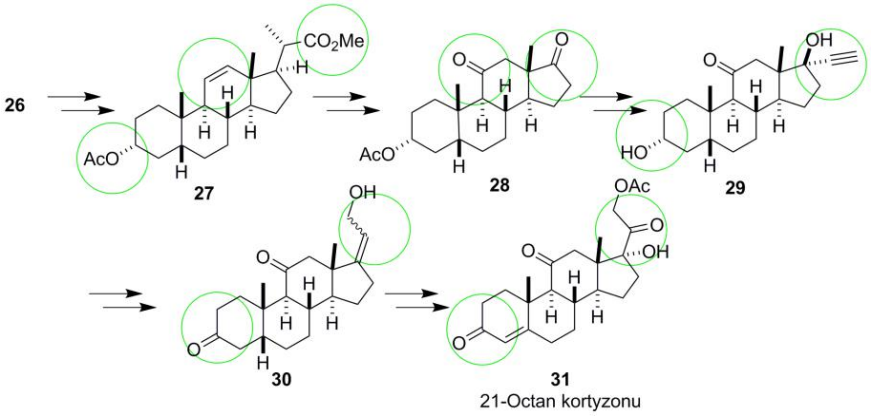
Tadeusz Reichstein rozważał użycie sarmentogeniny **25** (Rys 7), aglykonu glykozydu wyizolowanego z afrykańskiej rośliny Strophantus sarmentos, wcześnie poznanego ze względu na wysoką toksyczność i czynność nasercową (związek należy do grupy tzw. kardenolidów). Sarmentogenina zawiera grupę hydroksylową w pozycji 11α i odnośnie do tej pozycji należałoby tylko przeprowadzić odwrócenie konfiguracji – do 11β. Jednakże dostępność egzotycznego afrykańskiego surowca roślinnego była bardzo wątpliwa. Na koniec, za najbardziej odpowiedni surowiec uznano w kilku laboratoriach stosunkowo niedrogi kwas cholowy **2**, a bezpośrednio kwas 23,24-bisnor-7-dezoksycholowy **26**. Tę pochodną otrzymywano z dobrą wydajnością z kwasu cholowego poprzez usunięcie grupy hydroksylowej w położeniu 7 i degradację łańcucha bocznego. Wybrany substrat zawiera grupę hydroksylową w pierścieniu C, w położeniu 12 , co oznacza, że należało opracować metodę transpozycji grupy hydroksylowej w pozycję 11, łącznie z odwróceniem jej orientacji.



Rysunek 7. Historyczne substancje wyjściowe do syntezy kortykosteroidów
Figure 7. Historic starting materials for the synthesis of corticosteroids

Granice możliwości zostały dość szybko osiągnięte w znacznej mierze dzięki zaangażowaniu firmy farmaceutycznej Merck Inc., Rahway, New Jersey. W 1946 r. chemik tej firmy, Lewis H. Sarett,[15] opublikował pierwszą syntezę kortykosteroidów, a ściślej 21-*O*-acetylokortyzonu **31** (Schem. 3) z kwasu **26**.

Droga syntezy obejmowała 30 etapów, a jej uproszczony „ideowy" schemat przedstawiono niżej (Schem. 3). Transpozycję grupy hydroksylowej osiągnięto poprzez dehydrację **26** do 11-enu **27** i, kolejno, utlenienie połączone z degradacją łańcucha bocznego, co prowadziło do 11,17-dionu **28**. Do konstrukcji układu dihydroksyacetonu użyto acetylenu jako źródła atomów węgla, a w tym cyklu odbezpieczeniu uległa grupa hydroksylowa w pozycji 3, co dało **29**. Przegrupowanie elementu alkoholu propargilowego oraz utlenienie w pozycji 3 doprowadziło do 3,11-dionu **30**. Na koniec utlenienie ugrupowania alkoholu allylowego oraz bromowanie-dehydrobromowanie w pierścieniu A prowadziło do związku docelowego **31**.



Schemat 3. Zarys drogi syntezy kortyzonu L. H. Saretta [15] (1946 r.)
Scheme 3. An outline of the Sarett's cortisone synthesis (1946)

Na podstawie syntezy Saretta firma Merck Inc. opracowała metodę przemysłowej produkcji kortykosteroidów z kwasu cholowego. Metoda ta pod względem technologicznym została doprowadzona do perfekcji i była stosowana przez wiele lat mimo rosnącej konkurencji ze strony nowszych metod opartych na tańszym surowcu (tj. diosgeninie, patrz niżej).

W 1948 r. firma Merck Inc. przekazała próbkę kilku gramów syntetycznego kortyzonu, pochodzącą prawdopodobnie z pilotowych doświadczeń w skali wielko-laboratoryjnej, zespołowi Kendall'a - Hench'a w klinice Mayo w Minnesocie. Na te czasy była to bardzo duża ilość czystego hormonu, raczej nieosiągalna w drodze przerobu surowca naturalnego.

Syntetyczny kortyzon w arbitralnie wybranej dawce po 100 mg podawano przez injekcję dobrowolnie zgłoszonym pacjentom cierpiącym z powodu zwyrodnień reumatycznych opornych na dotąd stosowane terapie. Efekt był piorunujący. Jeden z pacjentów od miesięcy przykuty do łóżka wstał i próbował tańczyć, inna pacjentka wielokrotnie wzięła prysznic, czego była pozbawiona przez całe lata.[16]

W 1949 r. pierwsze doniesienia o „cudownym" działaniu kortyzonu na choroby reumatyczne zostały przedstawione na Seventh International Congress on Rheumatic Diseases w Nowym Jorku.

Rok później najbardziej zasłużeni badacze w tej dziedzinie, Tadeusz Reichstein oraz Edward C. Kendall i Philip S. Hench, łącznie, otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny "za odkrycia odnoszące się do hormonów kory nadnercza, ich struktury i efektów biologicznych". We wczesnych latach 1950-tych kortyzon był już dostępny na rynku farmaceutycznym w Stanach Zjednoczonych. Cena jednego grama tego związku sięgała 1000 dolarów amerykańskich i była bliska ceny standardowego samochodu. W stosunkowo krótkim czasie Merck Inc. podjął wielokilogramową produkcję, co spowodowało obniżenie tej ceny, jednak leczenie schorzeń reumatycznych kortyzonem na długo pozostawało dla wielu nieosiągalnie drogie.

Wkrótce rozpoczęła się era kortykosteroidów, jako środków przeciwreumatycznych i przeciwzapalnych. Syntetyzowano setki, a może nawet tysiące pochodnych, w celu zwiększenia selektywności działania i aktywności, a przez to zmniejszenia dawki. W szczytowym okresie pod względem globalnej wartości produkcji kortykosteroidy ustępowały jedynie antybiotykom.

Wielkotonażowa produkcja kortykosteroidów i innych steroidów stała się możliwa dzięki odkryciu nowego znacznie tańszego surowca (aczkolwiek pozbawionego funkcji tlenowej w pierścieniu C) - diosgeniny.

Drugim, niemniej ważnym dla produkcji czynnikiem, było odkrycie metody mikobiologicznej hydroksylacji, która pozwala na wprowadzanie grupy hydroksylowej w nieaktywowaną pozycję cząsteczki. Historia tej metody zasługuje na krótką wzmiankę.

W późnych latach 1940-tych do badań nad kortykosteroidami włączyła się firma farmaceutyczna Upjohn, Kalamazoo, Michigan. Firma ta specjalizowała się w fermentacyjnej produkcji antybiotyków, miała laboratoria wyposażone do pracy z mikroorganizmami, dostęp do kolekcji szczepów, a przede wszystkim wyśmienicie przygotowanych pracowników naukowych.

Podjęto badania nad transformacjami steroidów podczas inkubacji z rozmaitymi szczepami drożdży i pleśni. Inspiracja pochodziła zapewne z obserwacji Oscara Hutchinsa i współautorów[17] z Worcester Foundation for Experimental Biology, Shrewsbury, Massachusetts, że inkubacja „11-deoksykortykosteronu" z homogenizowaną tkanką nadnercza prowadzi do utworzenia kortykosteronu, czyli do wprowadzenia grupy hydroksylowej w pozycję 11β. Jednakże śledzenie transformacji z koniecznością wyodrębniania produktów były czasochłonne i uciążliwe.

W tym czasie Alejandro Zaffaroni, urodzony w Montevideo, Urugwaj, młody chemik, doktorant na Uniwersytecie w Rochester, samodzielnie opracował nową technikę analityczną – chromatografię bibułową steroidów.[18] Pracownicy Upjohn rozumieli znaczenie chromatografii dla ich własnych celów i nauczyli się jej w Rochester.

Nowa technika pozwalała na „skriningowe" badania działania mikroorganizmów i porównywanie produktów z wzorcem oczekiwanego związku bez izolacji, oczyszczania i pomiarów fizycznych, np. oznaczenia temperatury topnienia.

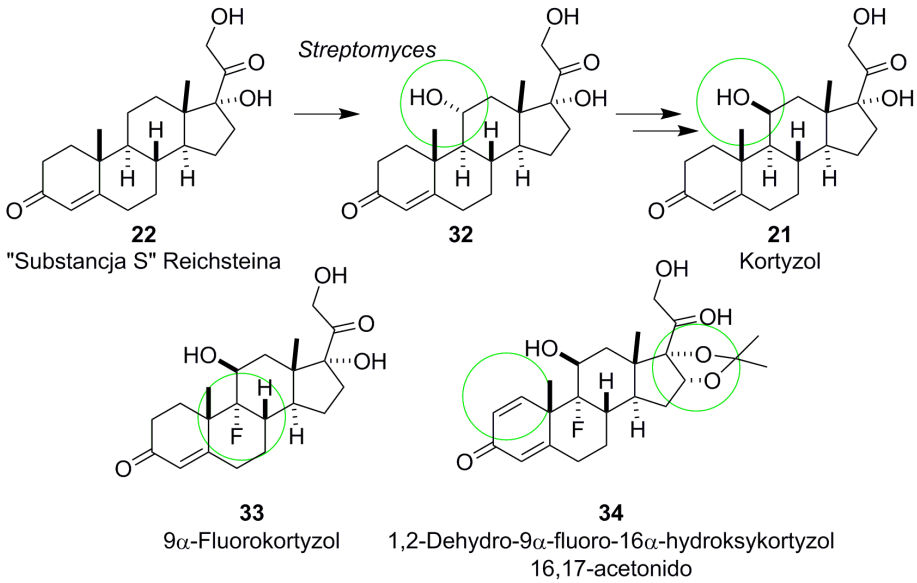
W 1950 r. mikrobiolog Herbert C. Murray i biochemik Durey H. Peterson odkryli, że inkubacja progesteronu z pospolitym mikrorganizmem rodzaju Rhizopus (grzyb – pleśniak) wytwarza dwa produkty: 11α-hydroksyprogesteron i 6α,11α-dihydroksyprogesteron. Optymalizacja tego procesu pozwoliła na „czyste" otrzymanie 11α-hydroksyprogesteronu z wysoką wydajnością.[19] Grupa hydroksylowa została wprowadzona w pozycję 11α, a późniejsze intensywne poszukiwania mikroorganizmu powodującego 11β-hydroksylację z praktyczną wydajnością spęzły na niczym. W syntezie 11β-hydroksykortykosteroidów, takich jak kortyzol, należało po hydroksylacji mikrobiologicznej jeszcze odwrócić konfiguracje wokół C11, co można było zrobić stosując standardową metodykę chemiczną.

W przemysłowej syntezie kortykosteroidów wygodne było prowadzenie hydroksylacji mikrobiologicznej na końcowych etapach syntezy, np. korteksolonu

(Reichsteina substancji S) **22**. Na Schem. 4 przedstawiono taką hydroksylację z użyciem mikroorganizmu szczepu Streptomyces, opracowaną niedługo później przez chemików firmy Squibb, m. in. Josefa Frieda.[20]

Użycie do hydroksylacji odpowiedniego mikroorganizmu, szczepu, często labilnego mutanta, miało zasadnicze znaczenie dla selektywności i wydajności procesu hydroksylacji. Specyficzne szczepy wyhodowane w różnych firmach były pilnie strzeżoną własnością i produkcyjną tajemnicą.

Wśród ogromnej liczby pochodnych syntetyzowanych w różnych laboratoriach, szczególną pozycję zajmowały 9α-fluorokortykosteroidy, zaprojektowane przez J. Frieda, wymagające specyficznej technologii. Dla przykładu, 9α-fluorokortyzol **33** (Schem. 4) wykazywał 10-krotnie wyższą czynność przeciwzapalną od kortyzolu a 1,2-dehydro-acetonid **34** – 100-krotnie wyższą.



Schemat 4. Hydroksylacja substancji S Reichsteina według firmy Squibb
Scheme 4. Reichstein's substance S hydroksylation by Squibb

4.1. JOSEF FRIED

Ilustracja 1. Josef Fried (w środku), Mieczysław Mąkosza, ówczesny Dyrektor Instytutu Chemii Organicznej PAN, i autor artykułu (na dalszym planie). Zdjęcie wykonano w czasie pobytu prof. Frieda w Polsce, należy do zbioru autora artykułu

Ilustration 1. Josef Fried (in the centre), Mieczysław Mąkosza, then the Director of the Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences, and the author of the article (in the background). The photo was taken during the visit of Prof. Fried in Poland; belongs to the author collection

W roku akademickim 1977/1978 odbyłem staż w laboratorium Josefa Frieda na The University of Chicago w charakterze „Senior Research Associate" i miałem okazję poznać go bliżej.

Josef Fried urodził się w Polsce, w Przemyślu, w 1914 r. w zamożnej rodzinie żydowskiej. Kilka lat po jego urodzeniu rodzina Friedów przeprowadziła się do Lipska w Niemczech. Studiował na Wydziale Chemii Uniwersytetu w Lipsku, a w czasie studiów odbył także staż w laboratorium wybitnego specjalisty w zakresie chemii produktów naturalnych - Paula Karrera w Zurichu (laureata Nagrody Nobla w 1937 r.).

W 1935 r. z mocy Ustaw Norymberskich, pozbawiających Żydów praw obywatelskich w III Rzeszy, a w konsekwencji i prawa do studiowania, został relegowany z Uniwersytetu. O tym wydarzeniu w swoim życiu opowiedział mi następującą historię:

Po relegowaniu udał się z metryką urodzenia lub jakimiś innymi dokumentami z Przemyśla do polskiego konsulatu i poprosił o wydanie paszportu. Polski paszport otrzymał bez trudności. Zgłosił wówczas odwołanie do Ministra Edukacji Niemiec. Jak zrozumiałem, uzyskał osobiste posłuchanie u tego hitlerowskiego dygnitarza. Przedstawiając paszport zwrócił się o cofnięcie decyzji o relegacji, ponieważ jako

obywatel Polski, nie podlegał Ustawom Norymberskim. Rzeczywiście, relegacja została cofnięta i mógł ukończyć studia. Po uzyskaniu dyplomu Fried jednak uciekł z Niemiec, przez Szwajcarię, do Stanów Zjednoczonych, zabierając ze sobą aparat fotograficzny Leica i parę tomów Beilsteina, które zakupił za wszystkie posiadane pieniądze. W jakiś nieznany mi sposób uciekła z nim Erna, rodowita Niemka. W Stanach się pobrali.

Josef Fried dostał się na studia doktoranckie w Colombia University w pracowni prof. R. C. Elderfielda, specjalisty od heterocykli i autora znanej, wielotomowej monografii poświęconej tym związkom, a po uzyskaniu doktoratu i krótkim okresie pracy na uniwersytecie trafił do laboratoriów firmy Squibb (nie powiodły się jemu starania o pozostanie w Colombia University).

W Squibb Institute for Medical Research prominentną postacią był pionier w dziedzinie kortykosteroidów - Oskar Wintersteiner. Z perspektywy czasu, główne osiągnięcia tej firmy wiązały się jednak z działalnością Josefa Frieda. Wynalazł on i opracował syntezy szeregu ważnych dla lecznictwa 9α-fluoro-pochodnych kortykosteroidów, później produkowanych w wielu krajach. Zajmował się również antagonistami hormonów oraz środkami antykoncepcyjnymi (obok Carla Djerassi'ego był naukowym konsultantem programu badawczego w tym zakresie finansowanego przez WHO). Po sukcesach w Squibb zaproponowano mu profesurę na The University of Chicago.

Wydział Chemii Uniwersytetu w Chicago tradycyjnie był zdominowany przez chemię fizyczną i jądrową, chyba jeszcze od czasów Millikana i Fermigo. Tym niemniej, Fried, jako pierwszy organik został wybrany Dziekanem. W „moich czasach" dysponował dużym tzw. personal grant, chyba od firmy Squibb, bez sprawozdań merytorycznych i innej biurokracji. Publikował niewiele, ale bardzo dobrze, m. in. w dziedzinie chemii i farmakologii prostaglandyn, makrocykli. Farmakologia była jego drugą (ale równorzędną) specjalnością. Mieszkanie Friedów było skromne, w niewielkim kilkurodzinnym budynku niedaleko od Wydziału Chemii. W saloniku stał fortepian, kilka krzeseł a przed nimi statywy na nuty.

Słyszałem, że Fried „muzykuje" z kolegami profesorami według wciąż żywej na Uniwersytecie w Chicago dziewiętnastowiecznej niemiecko – austriackiej tradycji. On sam grał na skrzypcach.

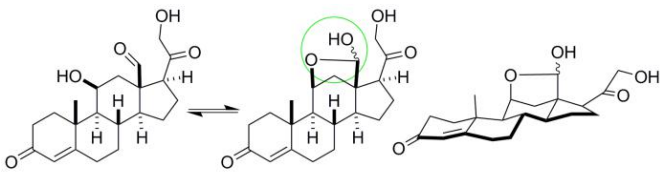
Jakiś czas po moim powrocie do Polski zaprosiłem prof. Frieda (chyba w 1980 r.). Przyjechali z Erną, miał kilka wykładów i uczestniczył w konferencji na temat prostaglandyn w Krakowie i w Szczawnicy zorganizowanej przez prof. Ryszarda Gryglewskiego. W Warszawie poszliśmy na kilka koncertów. Był spragniony muzyki. Na koniec ich pobytu wybraliśmy się do Przemyśla.

Friedowie byli zachwyceni - piękne miasto, wspaniałe zabytkowe budynki i kościoły, szerokie przestronne ulice, dużo zieleni, utrzymana w czystości i zadbana przez „społecznych opiekunów" frontowa część starego cmentarza żydowskiego.

W Polsce produkcję kortykosteroidów (popularnie, a nieprawidłowo nazywanych sterydami - zwyczajowo sterydy to węglowodory, skrót od kortykosteroidów to, ewentualnie, steroidy) podjęto w Pabianickich Zakładach Farmaceutycznych, Polfa, w początkach lat 1970 r. Technologia i konieczny do produkcji szczep mikroorganizmów zostały zakupione od małej, nieco podejrzanej firmy włoskiej. W ramach przygotowania do produkcji zainicjowano program badawczy w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie oraz w kilku ośrodkach akademickich. Badania akademickie koordynował prof. Marian Kocór w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Z czasem Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa zaopatrywały w kortykosteroidy cały obszar tzw. RWPG.

W zwięzłym szkicu rozwoju chemii kortykosteroidów należy jeszcze powrócić do dotąd niewspomnianego związku naturalnego. Ukoronowaniem prac nad identyfikacja i izolacją kortykostroidów było wydzielenie w 1953 r. aldosteronu **35** (Schem. 5). Odkrycia tego dokonało małżeństwo James F. i Sylvia A. S. Tait, w W. Brytanii, we współpracy z Tadeuszem Reichsteinem i pracownikami firmy Ciba w Bazylei.[21]

Związek ten należy do mineralokortykosteroidów i jego główna rola polega na regulacji w organizmie poziomu jonów sodu i potasu. Jest to bardzo ważna czynność, również we współczesnej terapii. Pod względem struktury aldosteron charakteryzuje się obecnością grupy karbonylowej w pozycji 18, tj. przy angularnej grupie metylowej C18 (ugrupowanie aldehydowe) oraz grupy hydroksylowej w pozycji 11β. Te dwie grupy funkcyjne tworzą wewnątrzcząsteczkowe ugrupowanie hemiacetalowe. Obecność ugrupowania acetalowego powoduje znaczne osłanianie przestrzenne strony cząsteczki. Na Schem. 5 przedstawiono aldosteron jako hydroksy – aldehyd będący w stanie równowagi z acetalem oraz strukturę przestrzenną formy acetalowej.



35
Aldosteron

Schemat 5. Struktura aldosteronu
Scheme 5. Aldosterone structure

Z upływem czasu, ze względu na rozpoznane niekorzystne działania uboczne, kortykosteroidy zostały w znacznej części wycofane z lecznictwa i zastąpione niesteroidowymi środkami przeciwzapalnymi. Ale było to znacznie później.

5. NOWE WYZWANIA I NOWE SUROWCE

W latach 1950-tych do wiodących wątków w biomedycznych badaniach nad steroidami dołączyło poszukiwanie doustnych środków antykoncepcyjnych dla kobiet, równolegle z poszukiwaniem analogów kortykosteroidów. Prace w tej dziedzinie w Stanach Zjednoczonych inicjowały emancypantki i społeczne organizacje „planowania rodziny" lub „świadomego rodzicielstwa". Szczególną rolę odegrały Margaret Sanger, pielęgniarka, bojowniczka o prawa kobiet i wydawca pierwszych pism kobiecych oraz Stanley Mc Cormic (Katharine Dexter), biolog, multimilionerka, spadkobierczyni ogromnej fortuny głównego w USA producenta maszyn rolniczych.

W wymiarze społecznym po II Wojnie Światowej pojawiły nowe ważne czynniki demograficzne i polityczne - wyłaniała się perspektywa gwałtownego wzrostu liczby ludności w krajach „rozwijających się", zwłaszcza w Chinach i Indiach, niosąca za sobą groźbę degradacji i tak złej sytuacji materialnej ludności a w konsekwencji, rewolucji i wojen (co ciekawe, nie podnosiło się wówczas kwestii migracji). Z tych względów badania nad kontrolą wzrostu liczby ludności, w tym doustnymi hormonalnymi preparatami dla kobiet, uzyskały patronat i finansowe poparcie Światowej Organizacji Zdrowia przy ONZ.

Przed chemikami stało zadanie znalezienia analogów progesteronu, odpowiednich do podawania doustnego i pozbawionych działań ubocznych. Strona ekonomiczna – dostępność - była ważnym aspektem prac nad środkami antykoncepcyjnymi szerokiego zastosowania. Pozostawał też nierozwiązany problem bazy surowcowej dla ciągle rosnącej produkcji kortykosteroidów i, ewentualnie, nowych leków antykoncepcyjnych. Główny nurt badań przeniósł się na kontynent amerykański.

Przełomu w dziedzinie surowców do produkcji hormonów steroidowych dokonali amerykański chemik Russell E. Marker i firma Synthex SA w Meksyku.

6. DIOSGENINA I FRIMA SYNTHEX W MEKSYKU

Pewnego popołudnia jesienią 1943 r. w małym przedsiębiorstwie i składzie aptecznym "Laboratorios Hormona" na przedmieściach Meksyku, współwłaściciel, dr Federico A. Lehmann G. odebrał telefon. Rozmówca nie znający hiszpańskiego powiedział po angielsku: "I found your company's name in the telephone book, since I recognized two words: Laboratories and Hormones. I have something you

may be interested in: a cheap source for progesterone." Lehman zapytał "Kim pan jest?" W odpowiedzi usłyszał "I am Marker, a steroid chemist".[22] Lehmann podjął propozycję. Ta krótka rozmowa telefoniczna zapowiadała powstanie firmy Synthex S. A., jednego z najbardziej barwnych i dochodowych przedsiębiorstw farmaceutycznych 20-go wieku.

6.1. RUSSELL E. MARKER

Russell E. Marker urodził się w 1902 r. w stanie Maryland, na wschodnim wybrzeżu Stanów Zjednoczonych, w rodzinie ubogiego farmera. Od 1919 r. studiował chemię na the University of Maryland, gdzie miał opinię utalentowanego organika-syntetyka, jednakże nie przystąpił do końcowego egzaminu z chemii fizycznej i opuścił uniwersytet nie uzyskując stopnia doktora. Przez dziesięć kolejnych lat pracował w Ethyl Gasoline Corporation nad standaryzacją benzyny w tzw. liczbach oktanowych.

W 1928 r. został zatrudniony w Instytucie Rockefellera w Nowym Jorku. Do jego zadań należała synteza rozmaitych, niedostępnych w handlu, związków organicznych na potrzeby badań biomedycznych. Uczestniczył także w prowadzonych w tym Instytucie pracach mających na celu znalezienie surowców do produkcji steroidów, a w szczególności w badaniach nad saponinanami pnącza Sarsaparilla. Aczkolwiek ten projekt badawczy został zamknięty bez sukcesu, Marker stał się ekspertem w dziedzinie saponin i uznanym w świecie „steroid chemist".

Opublikował samodzielnie, lub jako współautor, szereg prac dotyczących występowania i struktur saponin. Podjął próbę skorygowania struktury jednego z ważnych produktów degradacji saponin przyjętej w literaturze. Jego list do Redaktora the Journal of American Chemical Society, prezentujący właściwą strukturę, nie został opublikowany. Kroniki odnotowują, że Marker w tej sprawie odbył podróż do Berlina, aby uzyskać poparcie głównego autorytetu - Adolfa Windausa. Do spotkania jednak nie doszło. Po kilku latach wobec narastających antagonizmów wokół jego osoby Marker musiał szukać innej pracy.

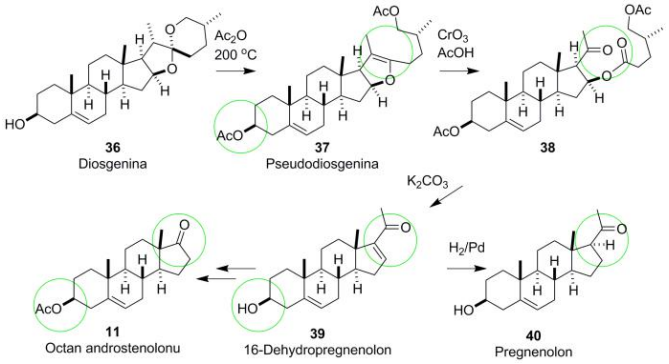
W 1934 r. Marker został zatrudniony w Uniwersytecie Stanowym w Pittsburgu, Pennsylvania, gdzie jako kierownik niewielkiego zespołu kontynuował prace nad steroidami, m. in. badał saponinę diosgeninę, wcześniej izolowaną z pnącza *Dioscorea* w Japonii, możliwości przemysłowego pozyskiwania steroidów z rozmaitych innych źródeł, a także eksperymentował nad syntezą hormonów steroidowych z cholesterolu wg. metod Ružički i Butenandta. Początkowo jego badania nad surowcami steroidowymi wspierała firma farmaceutyczna Parke-Davis, później - z powodu braku obiecujących wyników – sponsor się wycofał.

W 1942 r. Marker za własne oszczędności udał się do Meksyku na poszukiwanie roślin zawierających saponiny. Wieść głosi, że zatrzymał się w małym hoteliku przy drodze blisko granicy i zapytał właściciela, czy gdzieś w pobliżu rosną jakieś duże pnącza. Właściciel zaprowadził go do ogromnej rośliny "cabeza de negro" (*Dioscorea mexicana*), która została wykopana z pokaźnymi bulwami. Marker wrócił do Stanów z pięknym okazem Cabezy przytroczonym do bagażnika rejsowego autobusu.

Bulwy „cabezy" rzeczywiście zawierały duże ilości diosgeniny **36** (Schem. 6). Marker opracował metodę izolacji tej saponiny, jak również jej prostej transformacji do pregnenolonu **40** (Schem. 6). Metoda ta znana jako „degradacja Markera" była stosowana z niewielkimi modyfikacjami przez wiele firm na całym świecie.

Działanie na diosgeninę **36** bezwodnikiem octowym w 200 °C powoduje rozerwanie ugrupowania acetalowego z utworzeniem dioctanu pseudodiosgeniny **37** (Schem. 6). Związek ten zawiera ugrupowanie cyklicznego eteru enolu. Utlenienie tego związku bezwodnikiem chromowym prowadzi do rozcięcia wiązania węgiel – węgiel enolu z utworzeniem ketono – estru **38**. Traktowanie **38** zasadą powoduje eliminację podstawnika w pozycji do grupy karbonylowej (C-20) i utworzenie ugrupowania α,β-nienasyconego ketonu, jak również hydrolizę ugrupowania octanowego przy C3, dając **39**.

Selektywne katalityczne wodorowanie wiązania etylenowego w pierścieniu D **39** prowadzi do pregnenolonu **40**. Nieco później opracowano wydajną transformację związku **39** w octan androstenolonu **11**. Pozwoliło to „przestawić" technologię produkcji hormonów steroidowych z cholestrolu na tańszy surowiec – diosgeninę.



Schemat 6. Degradacja Markera: transformacja diosgeniny **36** do 16-dehydropregnenolonu **39** oraz otrzymywanie podstawowych surowców - pregnenolonu **40** i octanu androstenolonu **11**

Scheme 6. Marker's degradation: transformation of diosgenin **36** into 16-dehydropregnenolone **39** and preparation of basic starting materials pregnenolone: **40** and androstenolone acetate

Krótko po opisanej wyżej niezwykłej rozmowie telefonicznej Marker pojawił się w “Laboratorios Hormona” w Meksyku, jak głosi koloryzowana opowieść, z dwoma kilogramami preglenolonu zawiniętymi w gazetę pod pachą. Spotkali go dr Lehmann wraz z drugim współwłaścicielem firmy dr Emeric Solmo, obydwaj emigranci z Węgier z solidnym wykształceniem i rozpoznaniem światowego rynku farmaceutycznego. Marker, Lehmann i Solomo założyli firmę do produkcji progesteronu z Cabenzy pod nazwą Synthex S. A. (marzec 1944 r.).

Marker osobiście nadzorował produkcję i pilnie strzegł jej sekretów. Przy obfitości rosnących dziko pnączy, taniej pracy zbieraczy i robotników zatrudnionych przy ich przeróbce, pracy w starej szopie lub pod gołym niebem bez żadnych inwestycji, firma przynosiła kolosalne zyski.

Orientacyjnie, koszty wytwarzania progesteronu z meksykańskiego pnącza były sto razy niższe niż te rynkowe oparte na przetwarzaniu cholesterolu.

Niewiele dłużej niż rok po zawiązaniu Synthexu między partnerami wybuchł ostry spór o podział zysków. Marker porzucił spółkę zabierając ze sobą „know-how”. W maju 1945 r. zarejestrował on w Meksyku własne przedsiębiorstwo „Botanica-Mex.”, które jeszcze przez kilka lat produkowało steroidy. Warto odnotować, że z nowej firmy opublikował też prace badawcze dotyczące wydzielania i struktur saponin z meksykańskich roślin. W 1949 r. wycofał się z pracy zawodowej jako bardzo bogaty człowiek.

Lehmann i Solomo poradzili sobie znakomicie po odejściu Markera. Zatrudnili w charakterze menadżera Synthexu 29-cio letniego George’a Rosenkranca, również emigranta z Węgier, legitymującego się dyplomem doktorskim z ETH uzyskanym za pracę wykonaną pod kierownictwem Leopolda Ružički (w dziedzinie triterpenów) i nabytym w międzyczasie doświadczeniem samodzielnej pracy w branży farmaceutycznej na Kubie.

Rozenkranz w krótkim czasie stworzył zespół świetnie wykształconych chemików, w części uciekinierów z zagrożonej faszyzmem Europy. W dłuższej perspektywie udało mu się również zaangażować młodych, obiecujących chemików amerykańskich, m. in. Carla Djerassi, Howarda Ringolda i Alejandro Zaffaroni’ego. Djerassi i Ringold przyczynili się wydatnie do naukowych sukcesów firmy, zdobyli wybitne pozycje w środowisku chemików. Szczególną pozycję zajmował wspomniany już wcześniej Alejandro Zaffaroni przez wiele lat dzielący z Rozenkranzem obowiązki dyrektora, ale nieangażujący się bezpośrednio w prace badawcze.

Rozenkranz musiał rozpocząć działalność w Synthexie od odtworzenia metody przerobu Cabenzy i degradacji diosgeniny. Zrobił to na podstawie rozmaitych pozostawionych przez Markera opakowań po odczynnikach, słoi i butli, często

celowo mylnie oznakowanych, lub nie oznakowanych w ogóle, doświadczenia robotników i oczywiście swojej wiedzy.

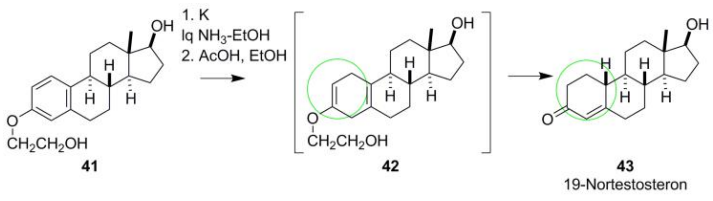
W połowie lat 1940-tych Synthex prowadził w prymitywnych warunkach produkcję progesteronu na poziomie 20 kg rocznie. Po modernizacji i reorganizacji przez Rozenkranza i jego współpracowników, w 1951 r., Synthex przyjął zlecenie od Upjohn Co., na dostawę 10 ton progesteronu w cenie 49 centów za gram. Dysponował już wtedy nowoczesnymi liniami technologicznymi. Jak się później okazało, progesteron Synthex'u został użyty do produkcji kortykosteroidów na drodze obejmującej etap mikrobiologicznej hydroksylacji (cf. Schem. 4). Należy odnotować, że Synthex w początkowym okresie zapewnił sobie ochronę przed konkurencją i niezwykle korzystne warunki funkcjonowania w Meksyku, m. in. uzyskał od władz prawo wyłączności na eksploatację Cabenzy, zgodę na działalność edukacyjną łącznie z nadawaniem stopni naukowych. Ze względu na europejskie powiązania pracowników, chyba jako jedyna firma na kontynencie amerykańskim, miał wiedzę o ujawnionych po wojnie w raportach FIAT patentach niemieckich, m. in. Scheringa.

W latach 1950-tych z inicjatywy Carla Djerassi'ego Synthex został przekształcony w spółkę giełdową. W 1960 r. Lehmann i Solomo sprzedali swoje udziały nowemu właścicielowi i firma została przeniesiona do Palo Alto, California, Stany Zjednoczone.

7. 19-NORSTEROIDY

Spośród bardzo licznych transformacji hormonów steroidowych, prowadzonych w latach 1940-tych, redukcja estradiolu metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku odkryta przez Artura J. Bircha okazała się szczególnie ważna.

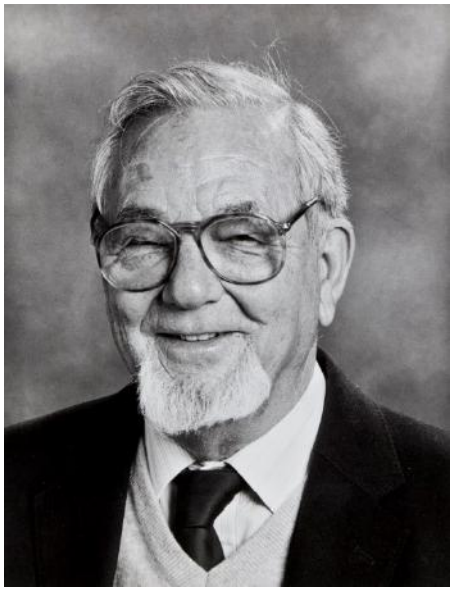
Birch stwierdził, że rozpuszczalna pochodna estradiolu – eter glikolu **41** (Schem. 7) traktowana potasem w ciekłym amoniaku w obecności alkoholu etylowego, a następnie łagodna kwaśna hydroliza bezpośredniego produktu (**42**), dają 19-nortestosteron **43** (później powszechnie zamiast potasu stosowano bezpieczniejszy lit).



Schemat 7. Redukcja pochodnej estradiolu potasem w ciekłym amoniaku, A. Birch, 1949 r.
Scheme 7. Potassium in liquid ammonia reduction of the estradiol derivative, A. Birch, 1949

Publikując te wyniki Birch spekulował,[23] że totalna synteza 19-nortestosteronu będzie łatwiejsza od syntezy testosteronu, gdyby ten analog mógł zastąpić naturalny hormon. W tym czasie nie miał on roboczych kontaktów z farmakologami i 19-nortestosteron nie został zbadany pod względem czynności. Wiele lat później stwierdzono, że ten związek ma zaledwie 30% aktywności testosteronu i nie kwalifikuje się do praktycznego zastosowania. Jednak redukcja Birchа, nowa reakcja chemii organicznej, otwarła drogę do ważnej klasy związków i trwale wpisała się w chemię hormonów steroidowych.

7.1. ARTHUR JOHN BIRCH



Ilustracja 2. Arthur J. Birch. Zdjęcie ze zbiorów Australijskiej Akademii Nauk, której przedstawiciel uprzejmie wyraził zgodę na reprodukcję

Ilustration 2. Arthur J. Birch. Photo from the Austaralian Academy of Science that kindly granted the reproduction permission

Arthur Birch po uzyskaniu stopienia BS (Mgr) na Uniwersytecie w Sydney w Australii w 1937 r. kontynuował studia w Oxford University, Dyson Perrins Laboratory, w Wielkiej Brytanii, pod kierownictwem prof. Roberta Robinsona (laureata Nagrody Nobla z 1947 r.). Arthura Birchа interesowała redukcja eterów alifatyczno-aromatycznych metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku i w tym kierunku samodzielnie eksperymentował. Promotor odnosił się z niechęcią do inicjatywy doktoranta i nalegał na utrzymanie pracy w ramach przydzielonej mu tematyki. Doświadczenia były jednak prowadzone w ukryciu obok „oficjalnego”

wątku bacząc, żeby słynna dziś chłodnica do skraplania amoniaku nie znalazła się w zasięgu wzroku profesora. W 1940 r. Birch obronił pracę doktorską i na kilka kolejnych, trudnych lat wojennych, pozostał w Dyson Perrins Laboratory jako Research Fellow. W 1944 r. rozpoczął cykl publikacji "Reductions by dissolving metals".

Arthur Birch najpierw stwierdził, że redukcja anizolu (metoksybenzenu) potasem w ciekłym amoniaku z następną kwaśną hydrolizą bezpośredniego produktu reakcji prowadzi do cykloheksanonu. Następnie zbadał jeszcze kilka innych prostych związków aromatycznych. Wreszcie uprosił prof. Robinsona o próbkę estradiolu bardzo wówczas drogiego. Po kilku doświadczeniach, które były technicznie bardzo trudne, Birch nabrał przekonania, że tworzy się 19-nortestosteron **43**. Jednak do zakończenia i opublikowania tej pracy potrzebował większej ilości estradiolu.

W 1948 r. Arthur Birch przeniósł się do lepiej wówczas wyposażonego Chemical Laboratory, University of Cambridge, którym kierował prof. Alexander (Lord) Todd (laureat Nagrody Nobla w 1957 r.). Prof. Todd wspierał zainteresowania Arthura Bircha, przydzielił mu pod opiekę i do pomocy jednego ze swoich doktorantów, Herchela Smitha, i umożliwił współpracę z grupką studentów. Birch zakończył tu i opublikował prace nad otrzymywaniem 19-nortestosteronu dysponując większą ilością estradiolu, który otrzymał od Gilberta Storka ze Stanów Zjednoczonych.[23-24]

Wynaleziona przez niego redukcja rozpuszczonymi metalami w ciekłym amoniaku zaczęła stopniowo wchodzić do powszechnego obiegu w syntezie organicznej jako nowa reakcja - „redukcja Bircha".

W 1952 r. powrócił do Australii, gdzie został Kierownikiem Katedry Chemii Organicznej i Dziekanem Wydziału Chemii na Uniwersytecie w Sydney.

W 1956 r. objął prestiżowe stanowisko Kierownika Katedry Chemii Organicznej na Uniwersytecie w Manchester w Anglii opuszczone przez profesora Ewarta R. H. Jonesa, który z kolei został nominowany na kierownika the Dyson Perrins Laboratory po odejściu prof. Robinsona.

W Manchester Arthur Birch prowadził szeroką działalność z zakresu m. in. redukcji metalami w ciekłym amoniaku, totalnej syntezy steroidów i alkaloidów, biosyntezy. Jego Katedra przyciągała zdolnych i ambitnych studentów z Wielkiej Brytanii, jak również z zagranicy. Studia po-doktorskie i staże naukowe odbywali w niej specjaliści z zakresu chemii produktów naturalnych z całego świata.

Od samego początku zatrudnił w Katedrze na stanowisku docenta swojego wychowanka i pomocnika z Cambridge, Herchela Smitha. Opublikował z nim łącznie około 30 prac, w tym pierwsze przeglądy na temat redukcji metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku. Po pewnym czasie Herchel Smith podjął

samodzielne badania, a w 1961 r. razem z dwoma doktorantami opuścił Uniwersytet w Manchester i przeniósł się do firmy Wyeth Pharmaceutical Industries w Pennsylvanii, USA. W laboratoriach tej firmy kontynuowali oni prace nad totalną syntezą steroidów ukierunkowaną na doustne środki antykoncepcyjne (patrz niżej).

W 1958 r. Arthur Birch został członkiem Royal Society, co potwierdzało jego pozycję jako jednego z najbardziej znanych i cenionych w świecie chemików. W 1967 r. został wybrany Prezesem Australijskiej Akademii Nauk i od tego czasu poświęcił się głównie działalności organizatorskiej.

We wczesnych latach 1960-tych długoterminowy staż naukowy w zespole Arthura Bircha w Manchester odbył Marian Kocór, wówczas profesor w Wyższej Szkole Rolniczej we Wrocławiu, a później w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie (IChO PAN). Kocór utrzymywał bliskie, przyjacielskie kontakty z Birchem.

W 1966 r. prof. Birch na zaproszenie prof. Kocóra odwiedził Warszawę i wziął udział w pierwszej z cyklu konferencji specjalistycznych „Scientific conference on steroid chemistry", która odbyła się w pomieszczeniach IChO PAN.

W 1976 r. Arthur Birch wziął udział również w "6th Conference on Isoprenoids" w Toruniu. A na tej konferencji zdarzył się drobny wypadek, który utkwił mi w pamięci. Jeden z wykładów miał prof. John ApSimon z Carleton University w Kanadzie znany z poczucia humoru i niekończących się żartów i „gagów". ApSimon miał wykład, na którym omawiał syntezę pewnego alkaloidu prowadzoną w jego laboratorium. Jednym z etapów tej syntezy była redukcja litem w ciekłym amoniaku związku pośredniego zawierającego ugrupowanie anizolu. Nad tą redukcją pracowało kilku studentów a, jak mówił, były kłopoty - albo „wychodziła", albo nie. Częściej jednak - nie. Jeżeli się komuś redukcja udawała, to wokół szczęśliwca koledzy robili kółeczko, śpiewali i tańczyli - „happy Birch day to you, happy Birch day to you …". Na sali zrobiło się wesoło.

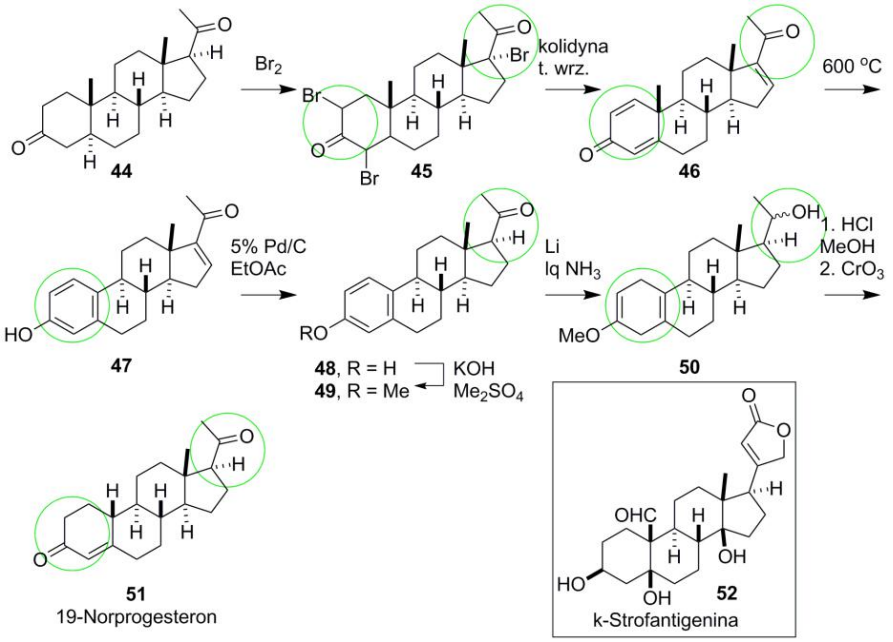
8. „CHEMICZNE NARODZINY PIGULKI (CHEMICAL BIRTH OF THE PILL)". NORETHISTERONE

Jak pisałem wyżej w latach 1950-tych Synthex stał się głównym dostawcą progesteronu i innych surowców steroidowych produkowanych z diosgeniny. Jego ambicje sięgały znacznie wyżej. Zmierzano do opracowania nowych, tańszych technologii produkcji hormonów płciowych i kory nadnercza stosowanych w lecznictwie, a także podjęto syntezy i badania rozmaitych potencjalnie przydatnych analogów. W przeciwieństwie do tradycyjnych firm farmaceutycznych Synthex zdecydował się na możliwie szybkie publikowanie wyników prac, zwykle

natychmiast po zarejestrowaniu patentów, co nadało mu status ważnego ośrodka naukowego.

Główne siły badawcze były ukierunkowane na syntezę kortykosteroidów. W tej dziedzinie Synthex radził sobie całkiem dobrze, gdyż Carl Djerassi z zespołem opracował stosunkowo krótką (14-to etapową) syntezę kortyzonu z diosgeniny. Synteza ta jednak „poszła do kosza", ponieważ w międzyczasie firma Upjohn znalazła krótką i wydajną drogę mikrobiologicznego hydroksylowania progesteronu w pozycji 11α (z surowca kupionego od Synthex'u, cf. Schemat 4), co zmieniło strategię syntezy kortykosteroidów.

W 1950 r. Djerassi i współpracownicy opracowali transformację 5α-pregnan-3,20-dionu **44** w „skrzyżowany" analog progesteronu i estronu, związek **48** (Schem. 8). Synteza obejmowała bromowanie – dehydrobromowanie, a następnie trudną wysokotemperaturową aromatyzację dienonu **46** z ekspulsją angularnej grupy metylowej i utworzeniem **47**, a po katalitycznym wodorowaniu – **48**. Kontynuując tę pracę **48** przeprowadzono w eter metylowy **49** i poddano redukcji Bircha. Po hydrolizie i utlenieniu grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym otrzymano 19-norprogesteron **51** – pozbawiony jednej angularnej grupy analog naturalnego hormonu.



Schemat 8. Synteza 19-norprogesteronu z pregnan-3,17-dionu.[25-26]
Scheme 8. Synthesis of 19-norprogesterone from pregnan-3,17-dione.[25-26]

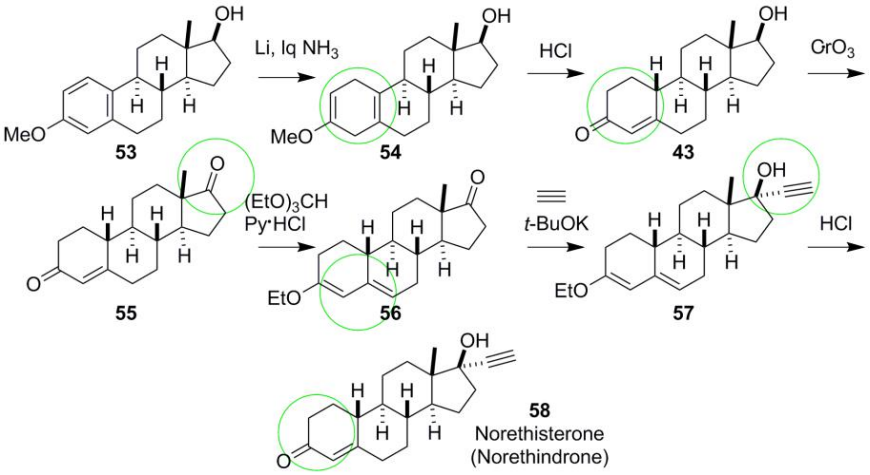
19-Norprogesteron **51** miał już pewną historię. Mianowicie, został otrzymany w drodze wielostopniowej degradacji produktu naturalnego, kardenolidu k-strofantigeniny (k-strophanthigenin)[27-28] **52** (na Schem. 8 w ramce), z wydajnością niższą niż 0.1%. Testy biologiczne tak otrzymanego 19-nor-analogu wykazały, że ma on czynność gestagenną, co najmniej na poziomie naturalnego hormonu – progesteronu.

Otrzymanie związku syntetycznego o czynności biologicznej w natężeniu takim jak naturalny hormon było zaskoczeniem wobec rozpowszechnionego wówczas poglądu o niezrównanej doskonałości Natury. Publikacje o 19-norprogesteronie spotkały się z szerokim zainteresowaniem. Należy wspomnieć, że istniały pewne wątpliwości co do struktury opisanego produktu (konfiguracji centrów C10 i C14), czystości próbki, a także, co do wiarygodności testów biologicznych (wykonanych na jednym króliku).

Syntetyzowany przez Djerassiego i współpracowników 19-norprogesteron, rzeczywiście, wykazał wysoką czynność biologiczną. Okazał się najsilniejszym gestagenem badanym do tamtego czasu, 4 do 8 razy silniejszym od naturalnego hormonu w testach na królikach przy podaniu dożylnym. Jednakże, podobnie jak naturalny hormon, nie nadawał się do stosowania doustnego – przypuszczalnie ulegał szybkiej degradacji w wątrobie.

Djerassi podjął dalszą modyfikację 19-norprogesteronu **51** w kierunku uzyskania aktywności w stosowaniu doustnym. Postanowił zmodyfikować łańcuch boczny w taki sposób, jak Inhoffen przekształcił testosteron w doustnie czynny gestagen (cf. Rys. 5), tj. skonstruować wokół C-17 ugrupowanie hydroksy-etynylowe. Celem syntezy stał się związek **58** (Schem. 9). Synteza została powierzona początkującemu meksykańskiemu studentowi Luisowi Miramontes'owi.[30]

3-*O*-Metyloestradiol **53** poddano najpierw redukcji Bircha i hydrolizie, co prowadziło poprzez metoksy-dienową pochodną **54** do 19-nortestosteronu **43**. Następnie utleniono grupę hydroksylową w pozycji 17 do dionu **55**. Ugrupowanie 4-en-3-onu zabezpieczono jako eter etylowy dienolu (w sposób standardowy), a mono-keton **56** poddano działaniu wytworzonego in situ acetylenku potasu otrzymując **57**. Na koniec odbezpieczono ugrupowanie enonu z utworzeniem **58**.



Schemat 9. Synteza Norethisterone Djerassi'ego
Scheme 9. The Djerassi's synthesis of Norethisterone

Opisany przez Djerassi'ego i Miramontesa analog 19-norprogesteronu **58** (współautorem był również Rozenkranz) wykazywał wybitną czynność gestogenną na zwierzętach zarówno przy podaniu dożylnym jak i doustnym. Nadano mu nazwę Norethisterone lub Norethindrone i skierowano do amerykańskiego National Institute of Health (NIH) w Bethesda na badania kliniczne, gdzie też się doskonale sprawdził.

Próbki substancji do badań farmokologicznych zostały wysłane do wielu zainteresowanych laboratoriów, m. in. do Gregora Pincusa w Worcester Foundation of Experimental Biology, Shrewsbury, Mass., USA. Syntezę Norethindrone w latach późniejszych Djerassi uznawał za "chemical birth of the pill".[31]

Djerassi i Synthex podjęli wiele wysiłków, aby zbadać Norethisterone (Norethyndrone) pod względem zastosowania jako środek antykonepcyjny. Sprawa była bardzo trudna i kompleksowa. Pierwsze próby jego użycia klinicznego zostały przeprowadzone przez E. T. Tylera w Los Angeles już w 1954 r.

Synthex wystąpił o patent amerykański na Norethisterone z Mexico City w dniu 22 listopada 1951 r. Praca nad tym związkiem została także przedstawiona na konferencji Sekcji Chemii Leku ACS w 1952 r., a następnie opublikowana w 1954 r.[30] Patent został przyznany po prawie pięciu latach od zgłoszenia, 1 maja 1956 r. (Patent No. 2,744.122).

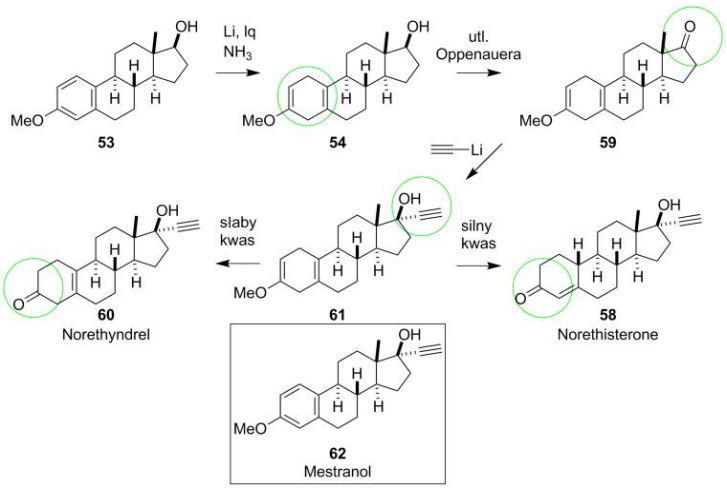
W międzyczasie wokół Norethisterone pojawiły się nieoczekiwane działania. W znajdującej się na przedmieściach Chicago firmie farmaceutycznej Searle syntetyzowano inny 19-nor-analog progesteronu różniący się od Norethisterone tylko położeniem wiązania etylenowego – związek **60**, któremu nadano nazwę

Norethyndrel (Norethynodrel). Strukturę i drogę syntetyczną do tego związku, jak również nowe podejście do Norethisterone opracowane w chicagowskiej firmie ilustruje Schem. 10.

Związkiem wyjściowym 3-*O*-metylo estradiol **53**. Redukcja litem w ciekłym amoniaku pierścienia aromatycznego tego związku prowadziła do rozprzężonego metoksy-dienu **54**. Grupę hydroksylową teraz poddano utlenieniu w łagodnych warunkach obojętnych metodą Oppenauera (izopropoksylan glinu – aceton) do ketonu **59**, na który działano acetylenkiem litu. Produkt addycji **61** można uważać za kluczowy związek pośredni. Jego hydroliza słabym kwasem prowadziła do nienasyconego ketonu, Norethyndrel **60**. Natomiast hydroliza mocniejszym kwasem dawała α,β-nienasycony keton Norethisterone **58**. Synteza każdego z tych związków była krótka i wydajna.

Należy tu wspomnieć o pewnej komplikacji, która okazała się ważna w biologicznych badaniach produktu Searle'a. Mianowicie, w przypadku, gdy pierwsza reakcja z sekwencji, redukcja Bircha, nie zostałaby doprowadzona do końca, to produkt (**54**) byłby zanieczyszczony substratem, a w konsekwencji w utlenieniu Oppenauera obok **59** tworzyłby się 3-*O*-metylowa pochodna estronu (nie pokazana na Schem.). Kolejna addycja acetylenku litu doprowadziłaby wówczas do utworzenia, jako produktu ubocznego, 17α-etynylo-3-*O*-metyloestradiolu **62** (w ramce).

Związek ten w pewnych szarżach tworzył się rzeczywiście, chociaż początkowo był nie wykryty. Wykazuje on dość wysoką czynność estrogenną i w późniejszym okresie był celowo produkowany pod nazwą Mestranol.



Schemat 10. Synteza Searle'a Norethyndrel I Norethisterone
Scheme 10. The Searle's synthesis of Norethyndrel and Norethisterone

Aplikacja patentowa na Norethyndrel została zgłoszona 31 sierpnia 1953, a patent został przyznany 29 listopada 1955 (Patent No, 2,744.122).

Produkt Searle'a pod nazwą Enovid, został dopuszczony przez the Food and Drug Administration (FDA) w 1957 r. do stosowania w Stanach Zjednoczonych jako środek łagodzący zaburzenia miesiączkowania. Spotkał się on z niespotykanie wysokim popytem, jak na tego typu lek.[2] Po dwóch latach Enovid zawierający 1% Mestranolu został zarejestrowany - teraz już jako lek do cyklicznej regulacji owulacji, czyli już jako doustny środek antykoncepcyjny dla kobiet (w dawkach 2.0 mg z bardzo specyficznym trybem podawania).

Dwa lata po zatwierdzeniu Enovidu jako pierwszego leku antykoncepcyjnego, FDA dopuściła do użytku w tym samym celu związek Synthex'u – Norethisterone, również z dodatkiem Mestranolu. Sprzedaż preparatu pod nazwą Norlutin z autoryzacji Synthexu prowadziła od 1963 r. niewielka firma farmaceutyczna Ortho Novum, odgałęzienie koncernu Johnson and Johnson Co.

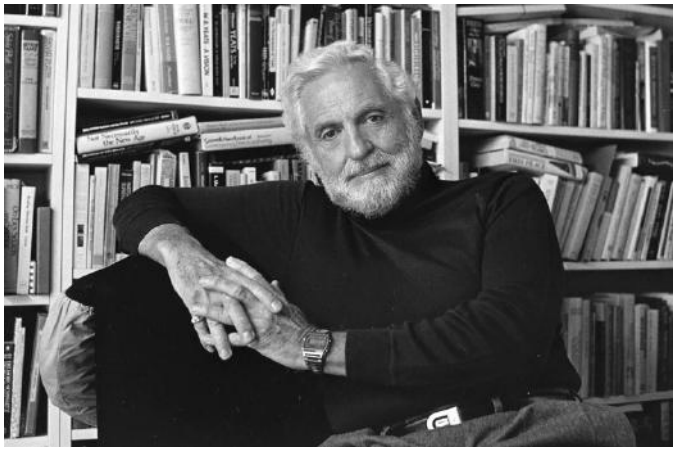
Enovid i Norlutin konkurowały ze sobą na rynku amerykańskim i światowym prze wiele lat. Z początku przeważał ten pierwszy, ale z czasem szala przechyliła się na stronę Norlutin. Obydwu produkującym firmom Searle'owi i Synthex'owi te produkty przyniosły sukcesy finansowe.

Według Laury Marks (Ref.[2] p. 79) w 1961 r. prawie pół miliona Amerykanek przyjmowało antykoncepcyjny lek Searle'a. Wartość sprzedaży tej firmy wzrosła z 37 milionów dolarów amerykańskich w 1960 r. do 89 milionów w 1965 r. a w tym ostatnim roku zysk netto wynosił ponad 24 miliony dolarów.

W 1966 r. prawie 50% sprzedawanych na świecie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierało Norethisterone produkowany przez Synthex, lub na licencjach Synthexu. Wartość rynkowych akcji Synthex'u wzrosła z 7 milionów dolarów w 1960 r. do 60 milionów dolarów w 1966 r. Wartość poszczególnych akcji w tym okresie skoczyła z 3 centów do 2 dolarów, a każda oryginalna akcja Synthex'u osiągnęła w 1993 r. wartość 8000 dolarów.

Konkurencja ze strony Searle'a była tematem ostrych protestów ze strony Djerassiego, wielu opublikowanych komentarzy, jak również dociekań i pogłosek. O pojawieniu się Enovidu na rynku zdecydowały badania prowadzone w Worcester Foundation for Experimental Biology, Shrewsbury, Massachusetts.

8.1. CARL DJERASSI



Ilustracja 3. Carl Djerassi, Zdjęcie Chucka Paintera. Zezwolenie na publikacje uzyskano dzięki uprzejmości Stanford University News Service

Ilustration 3. Carl Djerassi, Photo Credit: Chuck Painter. The publishing permission was obtained due to courtesy of Stanford News Service

Carl Djerassi (1923 – 2015) należał do najbarwniejszych postaci chemii 20-go wieku. Urodzony we Wiedniu w rozbitej rodzinie bułgarskich Żydów dzieciństwo spędzał w Austrii i w Bułgarii. W 1939 r. wraz z matką znaleźli się w Stanach Zjednoczonych uciekając przed prześladowaniami hitlerowskimi. Mimo trudnych warunków życia w Nowym Yorku uzyskał wykształcenie uniwersyteckie.

Pierwszą pracę podjął w firmie CIBA w New Jersey, gdzie opracował i z powodzeniem opatentował lek przeciwhistaminowy Pyribenzamine. Po roku podjął studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wisconsin-Madison, a w 1945 r. obronił prace doktorską. Praca doktorska Djerassiego dotyczyła syntezy estradiolu z testosteronu.

W latach 40-tych wchodziła do powszechnego użytku reakcja bromowania związków organicznych w pozycję allilową i benzylową, a także w pozycję względem grup karbonylowych, z użyciem *N*-bromoimidów. Ta reakcja, znana jako bromowanie Wohla – Zieglera, otworzyła drogę do transformacji ubogich w grupy funkcyjne steroidów. Powstała możliwość wprowadzania do cząsteczki atomu bromu w pozycje aktywowane przez wiązania etylenowe lub grupy karbonylowe i kolejno dehydrobromowania i dalszej funkcjonalizacji rdzenia węglowego.

Djerassi zdołał tą metodą przekształcić pochodną testosteronu w odpowiedni 3-okso-1,4,6-trien, który w stosunkowo łagodnych warunkach ulegał pirolizie z ekspulsją angularnej grupy metylenowej dając dostęp do wcześniej trudnych do otrzymania pochodnych estradiolu. Bromowaniu Wohla – Zieglera poświęcił też

pierwszy ważny artykuł przeglądowy opublikowany w Chemical Reviews w 1948 r. Było to bardzo mocne wejście do specjalności. Jak już pisałem, w 1949 r. Djerassi rozpoczął działalność w Synthex'ie, co stworzyło mu szerokie możliwości pracy naukowej, jak również przyniosło kolosalne dochody („Steroid Made it Possible"). W 1952 r. został profesorem chemii organicznej w Wayne State University w Detroit i odtąd już formalnie prowadził równolegle działalność akademicką i przemysłową.

W 1960 r. Djerassi otrzymał prestiżowe stanowisko profesora w Uniwersytecie Stanforda w Kaliforni. Obok świetnie fukcjonującego Synthexu w pobliskim Palo Alto stworzył też nową firmę Zoecon, produkującą hormony owadów i inne nowoczesne insektycydy.

Działalność naukowa Djerassiego charakteryzuje się niezwykłą różnorodnością - od syntezy organicznej do pionierskich prac w dziedzinie metod chiraloptycznych i spektrometrii mas, a wreszcie i programów komputerowych. W szczytowym okresie rozwoju spektrometrii mas (lata 1960-te) pracując ze stosunkowo niewielkim zespołem publikował około 50 prac rocznie.

W bogatej działalności popularno-naukowej, publicystycznej i na wielu wykładach odnosił się głównie do Norethisteronu syntetyzowanego w Synthex'ie i do zagadnień kontroli wzrostu liczby ludności.

Szeroki oddźwięk miała zwycięska batalia Djerassiego z FDA o rejestrację Norethisteronu, początkowo zakwestionowaną z powodu złej reakcji na ten związek jednego z losowo wybranych zwierząt doświadczalnych – psa beagla. Carl Djerasi zorganizował grupę doradczą przy WHO, do której wchodzili chemicy, m. in. Josef Fried, oraz przedstawiciele specjalności medycznych, koordynującą światowe badania nad antykoncepcją. Uzyskał fundusze na zlecenie badań w tym zakresie krajom należącym do Bloku Sowieckiego, ale inicjatywa rozeszła się w strukturach administracyjnych, raczej bez konkretnych rezultatów. Gdzieś słyszałem, że Djerassi "załatwił" badania na swoich spektrometrach minerałów sprowadzonych z księżyca w misji Apollo. Nie wiem, czy to prawda, czy żart. Jeśli żart, to tylko komplementujący jego przedsiębiorczość.

Jeden z ostatnich projektów badawczych Djerassi'ego został ukierunkowany na poszukiwania surowców do produkcji steroidów w organizmach morskich. W jego laboratorium na Uniwersytecie Stanforda wydzielono z glonów oceanicznych, gąbek itp., szereg steroli o niespotykanych dla roślin naziemnych strukturach. Jednakże te prace, o ile mi wiadomo, nie znalazły zastosowania praktycznego.

Mogę wspomnieć, że jeden z „niezwykłych" steroli pochodzenia morskiego wyodrębniony w ramach tych badań – calysterol, zdołaliśmy syntetyzować w Warszawie.[29] Nawet prosiłem listownie Djerassigo o udostępnienie próbki

związku naturalnego celem bezpośredniego porównania. Odpowiedział mi, że w czasie któregoś z trzęsień ziemi w Kalifornii część należących do niego pomieszczeń uległa zniszczeniu, a w nich i jego kolekcja próbek.

Po zakończeniu pracy zawodowej Carl Djerassi wydał kilka cieszących się dużą poczytnością opowiadań, w części - z życia środowiska naukowego - a później i utworów scenicznych. Był kolekcjonerem dzieł sztuki współczesnej i opiekunem artystów.

Można jeszcze odnotować, że w początkach działalności zawodowej Carl Djerassi był raczej chłodno przyjmowany przez europejskie środowisko chemiczne, jak się wydaje, ze względu na merkantylne aspekty jego działalności i „nowobogactwo", a może także ze względu na brak akademickiego „rodowodu". Z czasem uprzedzenia znikły i stał się jedną z czołowych postaci chemii organicznej.

9. WORCESTER FOUNDATION FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY

Worcestr Foundation for Experimental Biology (WFEB) była unikalną organizacją badawczą powołaną do życia w 1944 r. zajmującą się najpierw hormonami steroidowymi i zagadnieniami reprodukcji, a w późniejszym okresie - neurobiologią. WFEB powstała w oparciu o Wydział Biologii Uniwersytetu Clarca w Worcester i działała do 1994 r., kiedy została przemianowana na Worcester Foundation for Biomedical Research. W 1997 r. Fundację włączono do The Medical School of University of Massachusetts. W perspektywie historycznej, światowy rozgłos uzyskały prowadzone w latach 1950-tych badania nad doustnymi środkami antykoncepcyjnymi dla kobiet.

WFEB została ulokowana w miejscowości Shrewsbury, na zamożnych przedmieściach Worcester, około 60 mil od Bostonu, nad jeziorem o indiańskiej nazwie Quinsigamond. Na jej terenie znajdowało się kilka parterowych budynków laboratoryjnych, obszerna zwierzęciarnia oraz duży park.

W WFEB znalazłem się we wrześniu 1964 r. jako „Post-doctoral Research Fellow" w laboratorium dra Eliahu Caspi.

W tym czasie w Fundacji działały trzy niewielkie zespoły chemiczne: Eliahu Caspi'ego, zajmujący się transformacjami i biosyntezą steroidów, Marcela Guta, generalnie o podobnym profilu badawczym ze szczególnym zadaniem syntezy związków znaczonych izotopowo na potrzeby innych działów Fundacji i, wreszcie, zespół Hawarda Ringolda, wcześniej jednego z czołowych chemików-syntetyków i vice-prezydenta Synthex'u, który postanowił zmienić specjalizację i zająć się reakcjami enzymatycznymi.

W zespole Eliahu Caspiego, o ile wiem, nigdy nie prowadzono badań nad środkami antykoncepcyjnymi. Nie zetknąłem się z pracami w tym zakresie z Laboratorium Marcela Guta. Natomiast Haward Ringold był autorem patentów na pewne grupy leków antykoncepcyjnych i retrospektywnie można zauważyć tematyczne powiązanie jego zainteresowań z wcześniejszymi pracami syntetycznymi.

W 1964 r. w WFEB prace nad wynalezieniem pigułki antykoncepcyjnej były już głęboką przeszłością, czynny składnik został wytypowany i zbadany, przeprowadzono szeroko zamierzone badania kliniczne i wdrożeniowe, produkt został dopuszczony do stosowania przez FDA w Stanach Zjednoczonych i był sprzedawany w aptekach zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i wielu innych krajach świata. Dalsze badania nad doustnymi środkami antykoncepcyjnymi rozproszyły się na wiele firm farmaceutycznych i akademickich laboratoriów badawczych.

Generalnie rzecz biorąc w tym czasie „pigułka" była raczej tematem dyskretnym. Jej zastosowanie i ewentualne uboczne skutki nie były jeszcze przesądzone. Wiele emocji wiązało się ze sprzeciwem hormonalnej antykoncepcji ze strony Kościoła Katolickiego oraz z dyskutowaną na różnych forach etyczną stroną antykoncepcji w świetle Hinduizmu i innych religii i przekonań na świecie.

Tym niemniej w Fundacji działali twórcy „pigułki", biolog Gregory Goodwin Pincus i weterynarz Min Chueh Chang, „MC", pracowali ich współpracownicy. Trzeci z obecnie uznawanych głównych badaczy, John Rock, profesor ginekologii i położnictwa z Harvard Medical School i z The Boston Free Hospital for Women (Brooklin, Mass.), o ile wiem, nigdy w Fundacji nie był zatrudniony.

Gregory Pincus w czasie, kiedy przyjechałem, wycofał się z czynnej pracy. Miał gabinet w budynku, w którym mieściło się laboratorium Caspiego i kłaniałem mu się nisko, jak wszyscy, przy spotkaniach na korytarzu lub na schodach. Ale nie miałem z nim kontaktów osobistych poza jednym przypadkiem, do którego wrócę niżej.

M. C. Chang, był ciągle aktywny zawodowo. Changowie przyjaźnili się z Caspimi i może z tego powodu miałem z MC ograniczone, ale miłe spotkania.

Johna Rocka chyba nigdy w Fundacji nie widziałem. Był on natomiast osobą pokazywaną w telewizji i uczestniczącą w popularno-naukowych programach radiowych. Starszy, siwy, dystyngowany Pan Doktor z fajką (tak, tak - takie były czasy), propagator antykoncepcji i telewizyjna „twarz pigułki".

Przyjeżdżając do WFEB o pracach nad pigułką antykoncepcyjną wiedziałem bardzo niewiele. Jako przybysza z państwa totalitarnego niezmiernie dziwiły mnie rozwieszone w magazynach i warsztatach ogromne plansze przedstawiające zniekształcone płody, albo potworki niby-to urodzone przez matki stosujące pigułki

wynalezione w Fundacji. Był to oczywisty przejaw amerykańskiej wolności – magazynier może mieć inne poglądy niż Dyrektor i te poglądy może publicznie demonstrować. Fundacja konkretnych poglądów nie przedstawiała, a ja tym się specjalnie nie interesowałem (niestety). Jednakże pozostały mi w pamięci pewne spostrzeżenia i zasłyszane opinie, które pozwoliły uzupełnić uzyskane później wiadomości czysto chemiczne i wyrobić sobie osobiste poglądy na sprawy o szerszym zakresie. Niżej krótko przedstawię sylwetki głównych twórców „pigułki".

9.1. GREGORY GOODWIN PINCUS

Gregory Pincus urodził się 9-go kwietnia 1903 r. w Woodbine, New Jersey, jako syn żydowskich emigrantów z Europy Wschodniej. Jego ojciec miał wykształcenie rolnicze, był farmerem i wydawcą lokalnego czasopisma zawodowego. Gregory wychowywał się w atmosferze fascynacji postępami wiedzy w dziedzinie rolnictwa i hodowli zwierząt, a także podziwu dla odkryć naukowych. Studiował najpierw na Uniwersytecie Cornell w stanie Nowy Jork, a następnie na Uniwersytecie Harvarda, gdzie specjalizował się w dziedzinie fizjologii i genetyki.

Po uzyskaniu stopnia doktorskiego, jako stypendysta The National Research Council, odbył trzyletni staż w Europie, w Instytutach Wilhelma Kaisera w Niemczech i na Uniwersytecie w Cambridge w Wielkiej Brytanii.

Po powrocie do Stanów Zjednoczonych, w 1931 r., został powołany na stanowisko assistant professor (docenta) na Wydziale Biologii Uniwersytetu Harvarda. Prowadził eksperymenty nad komórką jajową ssaków i procesami reprodukcji. W 1934 r. razem ze swoim współpracownikiem E. V. Enzmanem ogłosili, że udało im się pozaustrojowo, „w probówce", zapłodnić komórkę jajową królika, a następnie przenieść zapłodnione jajo do macicy zastępczej matki i pomyślnie wyhodować króliki. Po jakimś czasie ogłosił też komunikat, że spowodował zapłodnienie komórki jajowej królika zmieniając warunki w macicy i stosując jakieś środki farmakologiczne, co doprowadziło do urodzenia młodych bez udziału samca „fatherless rabbits". Tego ostatniego doświadczenia nigdy nikomu nie udało się powtórzyć. Doniesienia o eksperymentach nad reprodukcją królików przeniknęły do popularnej prasy amerykańskiej i wywołały istną burzę. Opiniotwórcze gazety protestowały przeciwko prowadzeniu badań naruszających przyjęte normy etyczne i światopoglądowe. Przedstawiano Pincusa jako biologa-szarlatana wykorzystującego postępy wiedzy w zdrożnych celach. Porównywano go do Bokanovsky'ego - negatywnego bohatera jednej z poczytnych naukowo-fantastycznych powieści Aldonusa Huxley'a „ Nowy wspaniały świat".

Uniwersytet Harvarda, który początkowo akceptował, a nawet popierał, badania Pincusa wobec nacisków ze strony prasy i opinii publicznej zdecydowanie się od niego odciął. Kontrakt profesorski nie został przedłużony.

Po załamaniu kariery na Uniwersytecie Harvarda, Pincus znalazł okresowe zatrudnienie (1937-1938) w miejscu ostatniego stażu zagranicznego, na Uniwersytecie w Cambridge w Wielkiej Brytanii. Do Stanów powrócił na zaproszenie swojego kolegi i przyjaciela z czasów doktoranckich, Hudsona Hoaglanda, który był już profesorem i Dziekanem Wydziału Biologii Uniwersytetu Clarka w Worcester, Massachusetts. Formalnie otrzymał stanowisko wizytującego profesora eksperymentalnej zoologii.

Działając wspólnie, Pincus i Hoagland, zdołali zintegrować znaczną część środowiska naukowego w obszarze reprodukcji i hormonów steroidowych. Istotną rolę odegrała w tym zainicjowana w 1943 r. cykliczna konferencja naukowa, „The Laurential Hormone Conferences" pod patronatem The American Association for Advancement of Sciences. W 1944 r. Pincus i Hoagland założyli niezależną, niekomercyjną organizację badawczą the Worcester Foundation for Experimental Biology (WFEB) i oddzielili się od konserwatywnego Uniwersytetu Clarka.

Gregory Pinkus z powodzeniem ubiegał się o granty badawcze, głownie z dziedzin hodowli zwierząt i weterynarii. Po uzyskaniu funduszy jednym z pierwszych przedsięwzięć Pincusa, bardzo dobrze znającego biologię komórki jajowej ssaków, było zaproszenie na staż podoktorski do swojego zespołu Min Chueh Changa, Chińczyka pracującego na stanowisku asystenta na Uniwersytecie w Cambrige, posiadającego doświadczenie w badaniach nad plemnikami. Dr M. C. Chang przyjął propozycję i stawił się do pracy w Shrewsbury w marcu 1945. Pincus i Chang doskonale uzupełniali się pod względem zawodowym, a także charakterologicznym.

Fundacja szybko się powiększała. Oprócz związanego z Pincusem i Changiem kierunku nastawionego na reprodukcję prowadzono w niej badania nad innymi procesami fizjologicznymi, a z czasem Fundacja coraz bardziej ukierunkowywała się na fizjologiczne podstawy neurologii (zgodnie z zainteresowaniami Hoaglanda). Obejmowała kilkanaście zespołów naukowych, często kierowanych przez bardzo wybitne autorytety. Wielu jej kadrowych pracowników było imigrantami, którzy w poszukiwaniu lepszych warunków prowadzenia badań i wyższych wynagrodzeń przenieśli się z Wielkiej Brytanii lub innych krajów, łącznie ze wspomnianym już wyżej małżeństwem odkrywców aldosteronu, Jamesem i Sylvią Tait.

Od samego początku, Fundacja była nastawiona na współpracę międzynarodową. Pracowało w niej bardzo wiele osób z różnych krajów na stażach po-doktorskich i w ramach rozmaitych programów szkoleniowych. „W moich

czasach" odbywały się kursy doszkalające w zakresie antykoncepcji dla lekarzy, głównie z Indii i krajów Ameryki Południowej, sponsorowane przez WHO.

W 1951 r. odbyło się pierwsze spotkanie Gregory Pincusa ze wspomnianą już multimilionerką Stanley McCormick, na którym podjął się on badań nad doustnym środkiem antykoncepcyjnym dla kobiet i ubiegał się o dotację, w pierwszym etapie, o kwotę 125 tysięcy USD. Czek na część tej kwoty otrzymał „od ręki". W ciągu kilku następnych lat Stanley McCormick, pilnie śledząc postępy prac, przekazała na badania nad „pigułką" w WFEB prawie 2 miliony USD. Były to ogromne kwoty na tamte czasy, ale przeprowadzenie kompleksowych prac wymagało znacznie większych nakładów, które uzyskiwano z rozmaitych programów rządowych ukierunkowanych na modernizację hodowli bydła i innych zwierząt, badanie wpływu napromieniowania na reprodukcję itp. Oczywiście, badania nad antykoncepcją nie mogły być w sposób otwarty finansowane ze środków publicznych. Gregory Pincus kierował rozległymi, kompleksowymi, międzydyscyplinarnymi badaniami obejmującymi testy biologiczne na zwierzętach doświadczalnych, badania kliniczne, a następnie badania wdrożeniowe prowadzone na licznych grupach wolontariuszek w Puerto Rico i na Hawajach i wreszcie cały proces rejestracji leku. Omówienie tych prac wykracza poza ramy obecnego przeglądu.

W pewnym czasie za mojego pobytu w Fundacji rozeszła się pogłoska, że do Shrewsbury przyjedzie brat Gregory'a Pincusa śmiertelnie chory na raka. Rzeczywiście, po jakimś czasie pojawił się wcześniej nieznany starszy pan. Spacerował po parku i przechodził przez wielki parking pod oknami laboratorium. Wkrótce zmarł. Odbył się pogrzeb z udziałem wielu pracowników Fundacji. W parku pod ogromnym drzewem, chyba dębem, przygotowano grób. Gregory Pincus sam przyniósł urnę z prochami brata i złożył ją w przygotowanej niszy.

9.2. MIN CHUEH CHANG

M. C. Chang studiował weterynarię w Pekinie i tam też początkowo pracował. W 1938 r. uzyskał ekskluzywne chińskie stypendium na staż edukacyjny zagranicą. Wykorzystał je na studia rolnicze w Uniwersytecie w Edynburgu, a następnie weterynaryjne na Uniwersytecie w Cambridge. W tym czasie wprowadzono do zootechniki sztuczną inseminację, a laboratorium w Cambridge należało do placówek przodujących w światowych badaniach naukowych w tym zakresie.

Chang zajmował się w Cambridge biologią nasienia ssaków i tam się doktoryzował. Zaraz po wojnie uzyskał roczne stypendium w WFEB, gdzie współpracując z Gregory'em Pincusem stworzył odrębny i niezależny zespól badawczy i pozostał tam do końca kariery zawodowej. W początkowym czasie był zatrudniony, jak żartował, na dwóch etatach, „post-doca" i stróża nocnego.

Na jego barkach spoczywała cała odpowiedzialność za zaplanowanie i wykonanie doświadczeń nad doustnymi środkami antykoncepcyjnymi na zwierzętach.

Miał niezwykle sprawne ręce, talent prestidigitatora, chociaż, w przeciwieństwie do znanego w środowisku chemików, prof. Koji Nakanishi'ego, nie pokazywał sztuczek magicznych. Chang wyspecjalizował się w eksperymentach na małych zwierzętach, królikach, szczurach, chomikach, fretkach, świnkach morskich (lecz i jemu nie udało się powtórzyć doświadczenia Pincusa z „fatherless rabbit").

Wykonał tysiące doświadczeń, a jego praca eksperymentalna stanowiła podstawę badań nad pigułką. Był też prekursorem, jeżeli nie twórcą, metody zapłodnienia in vitro. Niewiele wiem na temat wzajemnych relacji Pincusa i Changa.

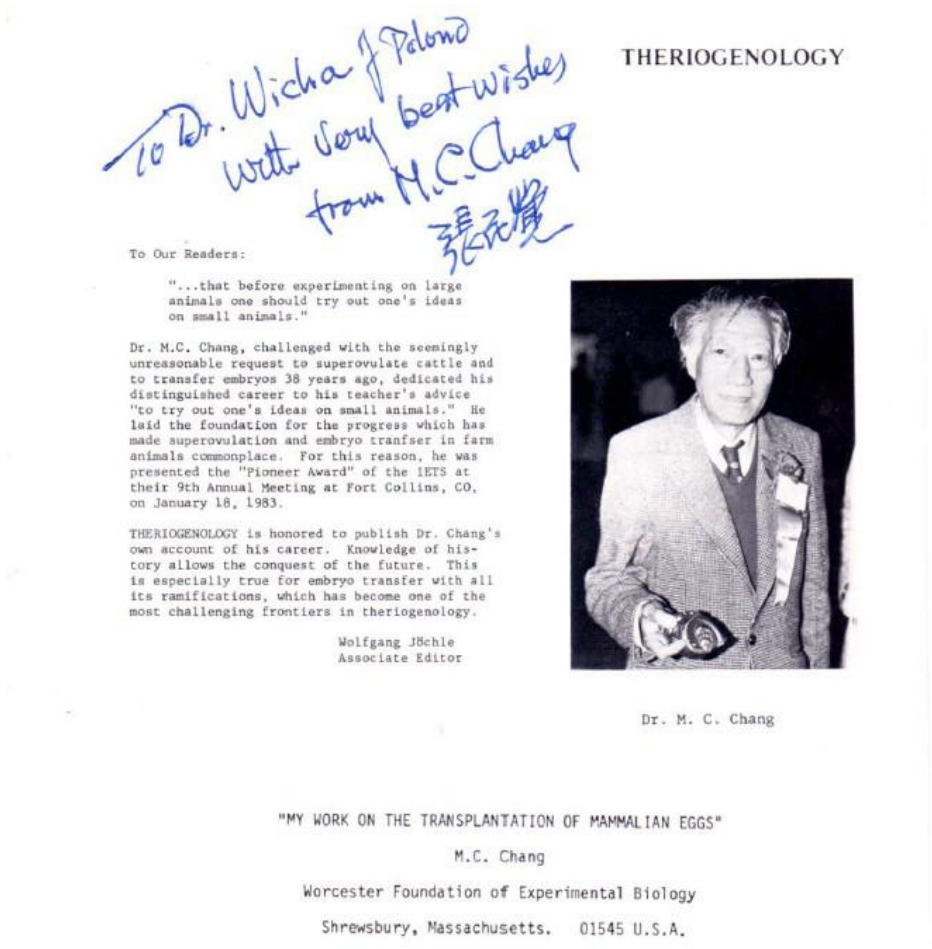
W obszernej i cytowanej już książce Lary V. Marks (ref[2] str. 90), powtarza się pogłoska o pierwszych latach pracy M. C. Changa w Fundacji: „a Chinaman who is being chained up in a cellar for experimental purposes". Pogłoska ta porównuje Changa do Chińczyków niewolniczo pracujących w piwnicach nowojorskich restauracji, pracowni krawieckich, warsztatów itp.

Rzeczywiście, osoba Pincusa, jako kierownika całego przedsięwzięcia, była znacznie bardziej eksponowana niż osoba M. C. Changa. W moim odczuciu jednak nie było w tym ani wyzysku, ani dyskryminacji. Chang, który rozpoczynał pracę w WFEB jako cudzoziemiec na marnym stypendium przez cały czas uważał się za człowieka laboratorium i nie pretendował do grona organizatorów nauki. Wydawało się, że nie zależało mu na podkreślaniu swojej osobistej niezależności i swoich osiągnięć.

Była jeszcze jedna ważna okoliczność. Mianowicie, mimo wieloletniego pobytu w krajach anglojęzycznych Chang miał kłopoty językowe. Czasami gubił się w rozmowach w większym gronie, niepewnie mówił po angielsku. Może stąd brał się jego ciepły stosunek do cudzoziemców. Jego sympatia chyba była odwrotnie proporcjonalna do stopnia znajomości angielskiego przez gościa, a ja znajdowałem się wśród tych uprzywilejowanych.

Wiele lat po moim wyjeździe ze Shrewsbury, już w Warszawie, otrzymałem od M. C. Changa reprint publikacji podsumowującej jego działalność naukową z dedykacją i jego motto „ …before experimenting on large animals one should try out one's ideas on small animals".[32] Uzyskał wówczas jakąś ważną nagrodę i medal.

Pod koniec kariery zawodowej M. C. Chang został członkiem Amerykańskiej Akademii Nauk.



To Dr. Wicha from Poland
With very best wishes
from M.C. Chang

THERIOGENOLOGY

To Our Readers:

"...that before experimenting on large animals one should try out one's ideas on small animals."

Dr. M.C. Chang, challenged with the seemingly unreasonable request to superovulate cattle and to transfer embryos 38 years ago, dedicated his distinguished career to his teacher's advice "to try out one's ideas on small animals." He laid the foundation for the progress which has made superovulation and embryo tranfser in farm animals commonplace. For this reason, he was presented the "Pioneer Award" of the IETS at their 9th Annual Meeting at Fort Collins, CO, on January 18, 1983.

THERIOGENOLOGY is honored to publish Dr. Chang's own account of his career. Knowledge of history allows the conquest of the future. This is especially true for embryo transfer with all its ramifications, which has become one of the most challenging frontiers in theriogenology.

Wolfgang Jöchle
Associate Editor

Dr. M. C. Chang

"MY WORK ON THE TRANSPLANTATION OF MAMMALIAN EGGS"

M.C. Chang

Worcester Foundation of Experimental Biology

Shrewsbury, Massachusetts. 01545 U.S.A.

Ilustracja 4. Reprint publikacji M. C. Changa z jego zdjęciem wykonanym po uzyskaniu medalu „Pioneer Award", który prezentuje w ręce

Ilustration 4. Reprint of M. C. Chang paper with his photo taken after he has received medal „Pioneer Award" which he presents

9.3. JOHN ROCK

John Rock urodził się w 1890 r. w Marlborough, Massachusetts, w pobliżu Worcester, w zamożnej rodzinie o silnych irlandzkich i katolickich tradycjach. Kształcił się w Bostonie i Cambridge, Mass. W 1918 r. ukończył Szkołę Medyczną Uniwersytetu Harvarda i rozpoczął pracę zawodową jako ginekolog i położnik. W 1922 r. został powołany na stanowisko Assistant Professor of Obstetrics (docenta położnictwa) na swoim macierzystym uniwersytecie.

W praktyce medycznej i pracy naukowej koncentrował się na zagadnieniach leczenia bezpłodności kobiet. Należał do pierwszych badaczy amerykańskich

publikujących prace na temat zastosowań produkowanego przez Schering analogu progesteronu Proluton. Uważa się, że jego badania w znacznej mierze przyczyniły się do hormonalnej regulacji cyklu miesięcznego oraz leczenia bezpłodności związanej z zaburzeniami jajeczkowania. Praktyka lekarska i pobyty w ubogich i przeludnionych obszarach świata doprowadziły go do czynnego popierania antykoncepcji, wbrew zaleceniom Kościoła Katolickiego.

W 1931 r. jako jedyny lekarz – katolik podpisał petycję o prawne uznanie antykoncepcji w Massachusetts (w tym stanie aż do 1965 r. lekarz mógł udzielić informacji o antykoncepcji tylko na wyraźne żądanie pacjentki). Głęboko wierzył, że z biegiem czasu i z postępem nauki stanowisko Kościoła ulegnie zmianie.

W 1952 r. przyjął złożoną mu przez Gregory'a Pincusa propozycję współpracy w zakresie doustnych środków antykoncepcyjnych dla kobiet. Był już wtedy doświadczonym i cieszącym się uznaniem profesorem ginekologii i położnictwa w Medical School of Harvard University, praktykującym także w szpitalu Boston Free Hospital for Women (Brooklin, Mass.).

Dla przedsięwzięcia Pincusa, który nie był lekarzem i nie miał uprawnień do badań klinicznych, współpraca z Rockiem była bezcenna. John Rock sprawdzał w szpitalu klinicznym badania Pincusa i Changa nad antykoncepcją poprzez zastosowanie analogów progesteronu i czasowe powstrzymanie owulacji, a później wraz z innymi lekarzami przygotowywał materiały do rejestracji leku w FDA.

Warto wspomnieć, że John Rock miał siostrę – bliźniaczkę, z którą się wychowywał i z którą przez całe życie łączyła go szczególna bliskość. Może i z tego powodu uznawał prawa kobiet i sprzyjał ruchom feministycznym. Będąc ojcem pięciorga dzieci i osobą głęboko wierzącą nie krył rozczarowania wobec konserwatywnego stanowiska Kościoła Katolickiego w kwestiach świadomego macierzyństwa i antykoncepcji. Pod koniec życia spotykał się z ostracyzmem ze strony środowiska, z którego się wywodził.

10. PIERWSZE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE – NORETHISTERONE VS. NORETHYNDREL

Wracając do struktur, w latach 1950-tych Gregory Pincus otrzymywał z rozmaitych laboratoriów chemicznych próbki związków do badań biologicznych. W jego fundamentalnej książce "The Control of Fertility" wydanej w 1965 r., wymienia się 33 związki steroidowe badane w testach na inhibicję owulacji na wybranych zwierzętach doświadczalnych.[33] Spośród tych związków najlepsze właściwości wykazały dwa - dostarczona przez Synthex próbka Norethisterone oraz próbka Norethyndrel z Searle'a.

G. Pincus do dalszych badań w WFEB i ostatecznie do opracowania leku wybrał ten drugi związek - Norethyndrel.

O ile wiem, sam Pincus nie komentował wyboru pomiędzy tymi dwiema strukturami lub dostawcami, jednakże uznanie pierwszeństwa którejś z nich i samo pojawienie się Norethyndrel budziło kontrowersje.

Z chemicznego punktu widzenia nie ulega wątpliwości, że Norethisterone Synthex'u jest trwałym, α,β-nienasyconym ketonem wówczas, gdy Norethyndrel Searle'a jest pokrewnym i labilnym związkiem pośrednim w syntezie - β,γ - nienasyconym ketonem. Wydaje się zatem, że pierwszeństwo ze względu na strukturę jak i czas zgłoszenia patentu należało się związkowi Synthex'u.

Carl Djerassi w kilku artykułach poświęconych historii „pigułki" i wspomnieniom z okresu pracy w Synthex'sie argumentował, że traktowanie kwasem Norethyndrelu lub „just with human gastric juice (tylko ludzkim sokiem żołądkowym)" powoduje izomeryzację i zmienia go w Norethisterone. Z uporem podważał etyczne podstawy Searle'a do zgłoszenia patentu. W jednym z artykułów[34] wręcz oskarżał pewną określoną osobę związaną z Searle'm o podpatrzenie i wykorzystanie jego pomysłu. Wyrażał też przypuszczenie, że za wyborem związku Searle'a kryły się korzyści majątkowe Pincusa, który był wieloletnim konsultantem naukowym tej firmy i współpracował z nią poprzednio przy wdrażaniu innych leków. W tym kontekście należy odnotować, że ani Gregory Pincus ani WFEB nie mieli patentów związanych z „pigułką" a M. C. Chang był zdecydowanym wrogiem patentowania wszelkich wyników badań biomedycznych.

Jakiekolwiek by nie były czynniki osobiste wpływające na wybór Norethyndrelu, istniały również pewne uwarunkowania obiektywne. Mianowicie, Searle był uznaną firmą farmaceutyczną uprawnioną do sprzedaży leków w aptekach w Stanach Zjednoczonych wówczas, gdy Synthex miał status hurtownika bez prawa do obrotu detalicznego. Rozważa się też nasępujący wątek syntetyczny. Podczas terenowych badań klinicznych prowadzonych na znacznej grupie kobiet w Puerto Rico zauważono, że pewna szarża Norethyndrelu wykazała lepsze właściwości od tych stosowanych wcześniej. Dokładniejsza analiza, przyniosła nieoczekiwany wynik - ten „lepszy" preparat zawierał zanieczyszczenie. Tym zanieczyszczeniem okazał się produkt uboczny - Mestranol **62** (Schem. 10), już wspomniany wyżej. Po obserwacji w Puerto Rico Mestranol był celowo produkowany i dodawany do farmakologicznej formy Norethyndrel. Otóż, istnieje przypuszczenie, że próbki Norethyndrel wytwarzane metodą Searle'a i dostarczane od początku zespołowi WFEB mogły zawierać Mestranol i z tego powodu wykazywać lepsze właściwości w badaniach nad zwierzętami niż „czysty" preparat Synthex'u.

Wydaje się, że niejasność w statusie Norethyndrel Searla i Norethisterone Synthex'u była kłopotliwa dla samego Gregory Pincusa. W swoich publikacjach nie wspomina on chemików, w wyniku inwencji i pracy których uzyskał do badań biologicznych skomplikowane, specjalnie modelowane analogi progesteronu. Niestety, w wielu dalszych publikacjach fizjologów i medyków współudział chemików w opracowaniu „pigułki" nie znajduje należytego odzwierciedlenia.

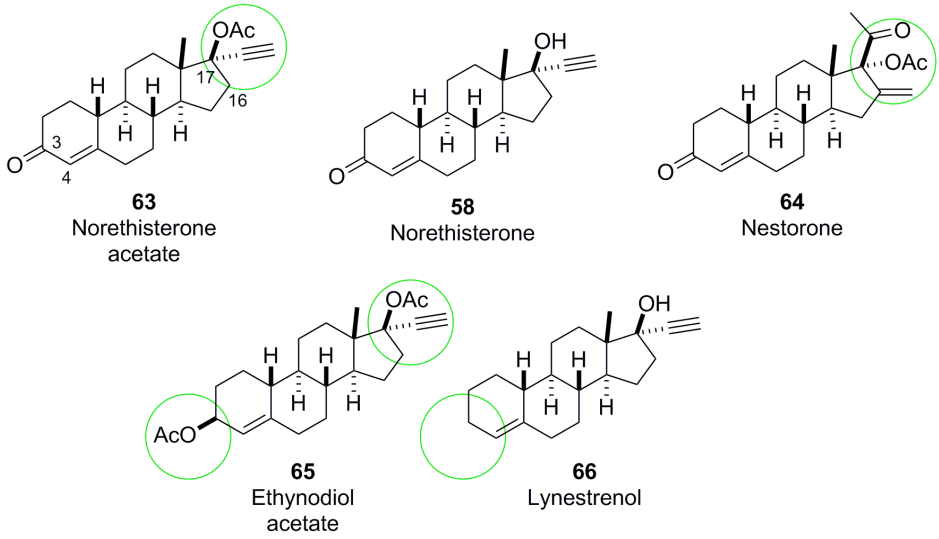
Należy odnotować, że inwestycje Searle'a w badania nad Norethyndrelem i wprowadzenie tego leku na rynek farmaceutyczny jako pierwszy doustny środek antykoncepcyjny dla kobiet („the pill"), wiązały się z bardzo poważnym ryzykiem handlowym. Nie do przewidzenia była reakcja środowiska medycznego, jak również ewentualnych nabywców. Istniała groźba ogłoszenia bojkotu leku ze strony hierarchii Kościoła Katolickiego. W skrajnym, lecz całkiem realnym przypadku, bojkot mógłby objąć wszystkie produkty firmy i doprowadzić do jej bankructwa.

10.1. ANALOGI, ANALOGI, ANALOGI ANALOGÓW …

Wkrótce po pierwszych sukcesach preparatu Searle'a i wobec rosnącego zapotrzebowania na doustny środek antykoncepcyjny w obrocie znalazło się kilka innych pochodnych Norethisteronu. Modyfikacje miały na celu zarówno uzyskanie lepszych właściwości farmakologicznych preparatu, jak również mogły wynikać z rozmaitych przesłanek komercyjnych, dążenia do uzyskania związków o „czystości patentowej" itp. Na Rys. 8 zestawiono struktury czterech wybranych modyfikacji Norethisteronu **58**.

Wszystkie modyfikacje zachowują czynność gestagenną, a mogą różnić się występowaniem i nasileniem działań ubocznych, silniejszą lub słabszą czynnością estrogenną, androgenną lub nawet anaboliczną. Bardzo ważnym elementem modyfikacji strukturalnych była dążność do zmniejszenia dawki i przedłużenia okresu działania leku.

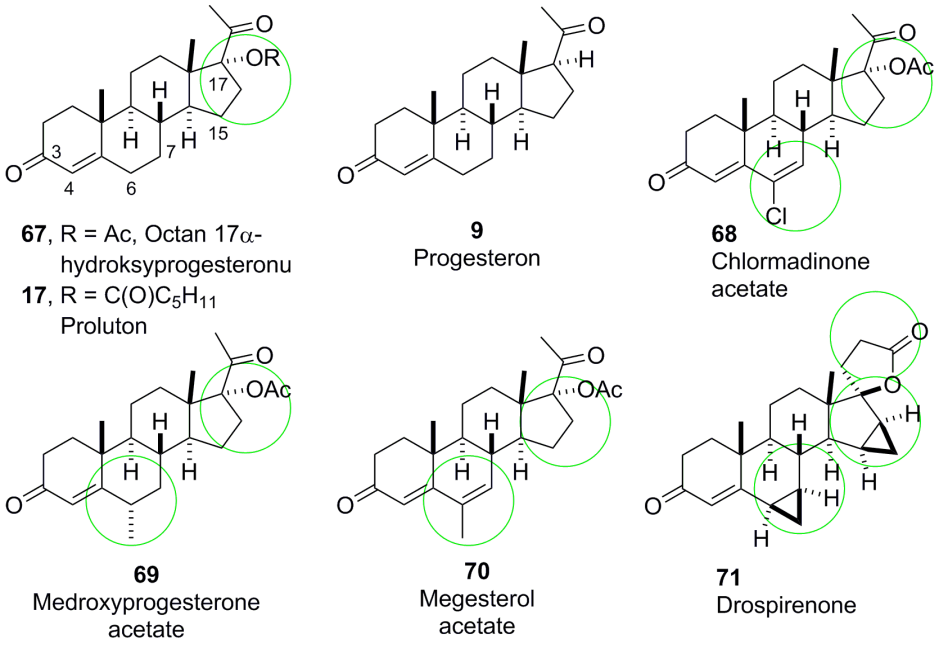
Przytoczone związki należą do pochodnych 19-norandrostanu. 17-*O*-Acetylo-norethisteron (Norethisterone Acetate) **63** jest standardową pochodną – bardzo wiele dopuszczonych do stosowania związków gestagennych z grupą hydroksylową w położeniu 17 ma swoje odpowiedniki w postaci octanów, a czasami estrów wyższych kwasów tłuszczowych. Nestorone **64** ma łańcuch boczny progesteronu, grupę acetoksylową w położeniu 17α, a także zmodyfikowaną pozycję 16 – przyłączoną grupę metinową (CH2). Ethynodiol acetate **65** oprócz acetylowania grupy hydroksylowej przy C17 ma zmianę przy C3 – zamiast grupy okso znajduje się grupa acetyloksylowa w orientacji β. Wreszcie Lynestrenol **66** jest pozbawiony funkcji tlenowej przy C3.



Rysunek 8. Wybrane analogi Norethisteronu
Figure 8. Selected Norethisterone analogues

W niedługim czasie po rejestracji Norethisteronu na rynku farmaceutycznym pojawiło się również kilka analogów o kompletnym szkielecie węglowym progesteronu **9** – zawierających angularną grupą metylową C19. Jak już wspominałem progesteron praktycznie nie nadaje się do doustnego podawania, a celem modyfikacji strukturalnych było spowolnienie metabolizmu. Już Proluton (kapronian 17α-hydroksyprogestronu) (**17**) i octan 17α-hydroksy progesteronu **67** (Rys. 9) wykazywały wyższą aktywność. Grupa acetoksylowa w pozycji 17α została utrzymana w większości związków tej serii.

Znacznie skuteczniejsze analogi uzyskano przez modyfikacje rejonu atomu węgla C6 narażonego na oksydację w procesie metabolicznym. Klasycznym doustnym środkiem antykoncepcyjnym stał się w 17 α-hydroksy-6α-metyloprogesteron i jego octan – Medroxyprogesteron acetate **69**. Megestrol **70** jest analogicznym związkiem 6,7-didehydro. Uważało się, że szczególnie korzystne właściwości wykazywał wprowadzony przez Synthex (Howard Ringold) Chlormadinone acetate **68** zawierający w pozycji 6 atom chloru, wiązanie ethylenowe C5-C6, i grupę acetyloxylową w pozycji 17α.



Rysunek 9. Wybrane doustne środki antykoncepcyjne z pełnym szkieletem węglowym progesteronu
Figure 9. Selected oral contraceptives with complete progesterone structure

W latach 1960-tych badania i produkcję w dziedzinie doustnych środków antykoncepcyjnych podjęły również firmy europejskie, m. in. Schering i Organon. Niektóre z wynalezionych środków pod względem struktury znacznie odbiegały od naturalnego prekursora.

Jednym z takich szczególnych związków, który znalazł szerokie zastosowanie jest Drospirenon **71** (Rys. 9) syntetyzowany przez Rudolfa Wiecherta ze współpracownikami i produkowany w firmie Schering.[35-36] Charakterystyczną cechą strukturalną tego związku jest obecność ugrupowań cyklopropanowych i znaczne przestrzenne osłanianie w obszarze angularnej grupy metylowej C18. Związek został zaprojektowany w ramach badań nad antagonistami aldosteronu.

11. SYNTEZA TOTALNA HORMONÓW STEROIDÓW I ICH ANALOGÓW

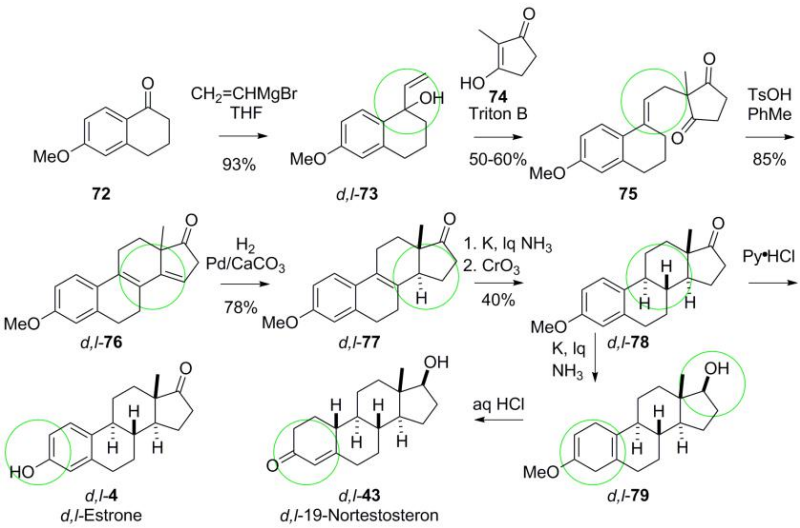
Badania nad totalną syntezą były prowadzone od początku badań chemicznych związków steroidowych równolegle z izolacją i ustalaniem struktur.[37-38] Szkielet węglowy adrostanu obejmuje 6 centrów stereogenicznych,w tym 2 czwartorzędowe, bardzo trudne do stereoselektywnego skonstruowania. W końcu lat 1930-tych nowoutworzona holenderska firma Organon zaproponowała swoim

potężnym konkurentom, Ciba'ie i Schering'owi, wspólne przedsięwzięcie badawcze mające na celu opracowanie totalnej syntezy steroidów. Propozycja wydawała się wówczas utopijna i nie została podtrzymana.

Pierwsza synteza naturalnego estronu obejmującego „tylko" 4 centra stereogeniczne została opublikowana przez G. Annera i K. Mieschera w 1948 r.[39] Droga syntezy była jednak długa.

W latach 1950-tych dzięki pracy wielu zespołów syntetyczne podejście do estrogenów zaczęło nabierać realnych kształtów. I. V. Torgov i współautorzy dokonali przełomu i opracowali nową, krótką drogę totalnej syntezy *d,l*-estronu i 19-norsteroidów, która jest obecnie znana jako synteza Torgova - Ananchenko.[40-42] Synteza ta wkrótce została zmodyfikowana, uzupełniona o praktyczne podejście do bloków budulcowych i przystosowana do przemysłowej syntezy naturalnych estrogenów i 19-norandrogenów (głównie przez chemików niemieckich).

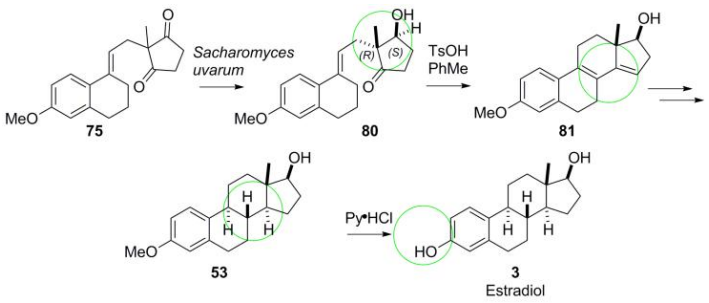
Zarys syntezy Torgova - Ananchenko przedstawiono na Schem. 11. 6-Metoksytetralon **72**, znany od czasów początkowych badań nad syntezą steroidów, poddano reakcji z bromkiem winylomagnezowym uzyskując racemiczny alkohol allilowy *d,l*-**73**. Prekursorem „drugiej połowy" cząsteczki był 2-metylocyklopantadion-1,3 przedstawiony na schemacie w postaci enolu **74**. Reakcja alkoholu allilowego **73** i enolu **74** w obecności słabej zasady organicznej, żywicy Triton B, prowadziła do związku pośredniego **75** o pełnym węglowym szkielecie estronu. Wewnątrzcząsteczkowa kondensacja **75** dała związek czteropierscieniowy *d,l*-**76**. Katalityczne wodorowanie wiązania etylenowego przy złączu pierścieni C i D przebiegało od mniej zatłoczonej α-strony cząsteczki dając *d,l*-**77**. Wysycenie wiązania etylenowego C8,C9 z właściwą względną konfiguracją uzyskano stosując kinetycznie kontrolowaną redukcję potasem w ciekłym amoniaku. Po re-oksygenacji grupy hydroksylowej w pozycji 17 uzyskano *d,l*-**78**. Uwolnienie grupy hydroksylowej w pozycji 3 prowadziło do *d,l*-estronu **4**. Natomiast redukcja związku pośredniego **78** wg Bircha i hydroliza uzyskanego produktu *d,l*-prowadziły do *d,l*-19-nortestosteronu **43**.



Schemat 11. Synteza Torgova – Ananchenko *d,l*-estronu i *d,l*-19-nortestosteronu.[40-42]
Scheme 11. Torgov – Ananchenko's synthesis of *d,l*-estrone and *d,l*-19-nortestosterone.[40-42]

W pierwszych wersjach przystosowania syntezy Torgova do otrzymywania naturalnych, optycznie czynnych estrogenów zastosowano enancjoselektywną mikrobiologiczną redukcję. Jak przedstawiono na Schem. 12, pro-stereogeniczny związek pośredni, "seco-dion" **75**, inkubowany ze szczepem *Sacharomyces uvarum* ulegał redukcji[43] do 13(*R*),17(*S*)-hydroksy-onu **80** z wydajnością ponad 70%. Dalsze przekształcenia poprzez **81** i **53**, w zasadzie nie wymagające komentarza, doprowadziły do naturalnego *d*-estradiolu **3**.

Stosując tę metodę podjęto produkcję estrogenów i steroidowych środków antykoncepcyjnych w firmach Schering AG (Berlin) i Jenafarm GmbH (Jena).

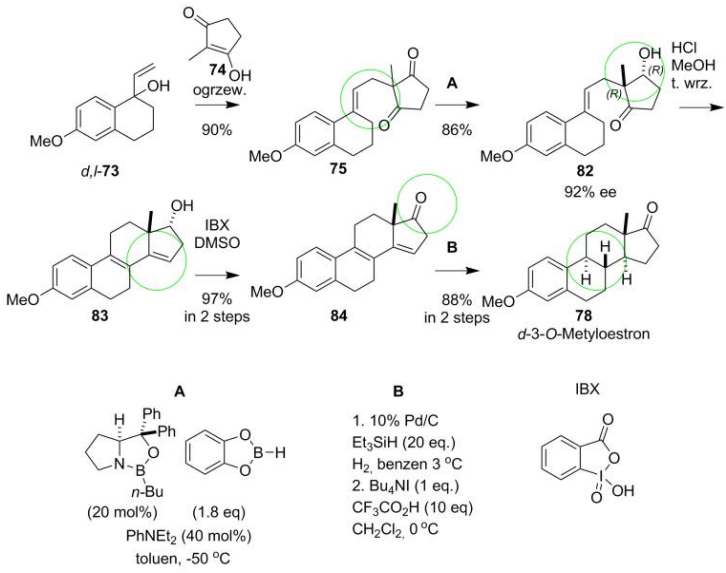


Schemat 12. Enancjoselektywna droga do estrogenów z zastosowaniem mikrobiologicznej redukcji prostereogenicznego dionu ("en-dionu") w syntezie Torgova – Ananchenko.[43]
Scheme 12. Enancjoselective approach to estrogens applying microbiological reduction of prostereogeninc dione ("en-dione") in the Torgov - Ananchenko's synthesis.[43]

Z postępem w dziedzinie enancjoselektywnej katalizy synteza Torgova – Ananchenko ulegała dalszym usprawnieniom. Nowe oblicze nadała jej modyfikacja opracowana w laboratorium Eliasa J. Corey[44] (laureata Nagrody Nobla z chemii za 1990 r.) na Uniwersytecie Harvarda, nazywana syntezą Corey – Torgova (Schem. 13).

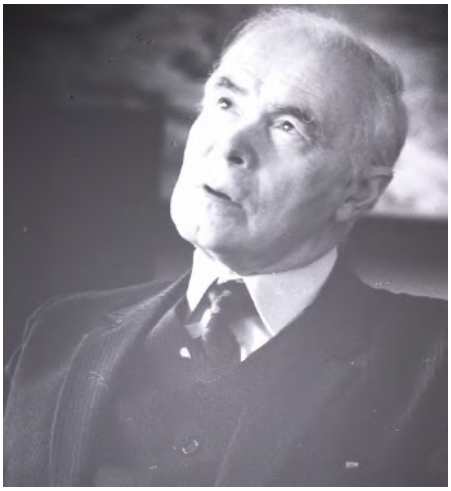
W tej metodzie bloki budulcowe *d,l*-**73** i enolo-diketonu **74** zostały połączone w reakcji termicznej. Secodion **75** poddano redukcji (*S*)-2-butylo-CBS-oksazaborolidiną i katecholoboranem (jednym z tzw. odczynników Corey-Bakshi-Shibata[45-48] lub redukcji Corey - Itsuno) w obecności dietylofenyloaminy (odczynniki A), co doprowadziło do (*R,R*)-hydroksy-ketonu **82** o wysokiej czystości enancjomerycznej (92% ee). W wyniku cyklizacji w warunkach kwaśnych otrzymano czteropierścieniowy związek pośredni **83**. Grupę hydroksylową w pozycji 17 utleniono kwasem 2-jodoksybenzoesowym (IBX) w DMSO do ketonu **84**. Stosując odczynniki B przeprowadzono redukcję układu wiązań etylenowych w **84**, wodorowanie i hydrosililowanie trietylosilanem w atmosferze wodoru wobec katalizatora palladowego, a następnie usunięcie grup silylowych jodkiem tetrabutyloamoniowym i kwasem trifluoroctoweym.

Sumarycznie, ta droga syntezy obejmowała 5 etapów (wszystkie zmodyfikowane), a całkowita wydajność *d*-*O*-metyloestronu **78** z pochodnej tetraliny *d,l*-**73** wynosiła blisko 70%.



Schemat 13. Enancjoselektywna synteza estronu Corey -Torgova.[44]
Scheme 13. The Corey-Torgov's enantioselective synthesis of estrone.[44]

11.1. IGOR V. TORGOV



Ilustracja 5. Igor Vladimirowicz Torgov. Zdjęcie uzyskano dzięki uprzejmości jego syna, Vladimira I. Torgova

Ilustration 5. Igor Vladimirovich Torgov. The photo was courtesy of his son, Vladimir I. Torgov

Igor Vladimirowicz Torgov urodził się w 1912 r. w Kazaniu, stolicy Tatarstanu. Jego ojciec, zawodowy rosyjski wojskowy, zginął w 1920 r. jako oficer „białej" armii Kołczaka. Matka, która go samotnie wychowywała w bardzo trudnych warunkach, pochodziła ze wsi z okolic Riazania.

W 1931 Torgov rozpoczął studia chemiczne na Politechnice w Kazaniu. Jego zainteresowania pracą naukową rozbudził wykładający na tej uczelni prof. Aleksandr E. Arbuzov, jeden z pionierów chemii fosforoorganicznej. W czasie studiów był dwukrotnie aresztowany i osadzony w więzieniu, najpierw pod zarzutem szerzenia „antysowieckiej propagandy", a później - przynależności do tajnej organizacji szpiegowsko - dywersyjnej. Po drugim aresztowaniu prawie rok był przetrzymywany w nieludzkich warunkach w przepełnionej, kilkudziesięcioosobowej celi kazańskiego więzienia, razem z innymi rzekomo politycznymi, byłymi działaczami partyjnymi i pospolitymi kryminalistami. Został zwolniony „wobec niepotwierdzenia oskarżenia", a kilka dni po powrocie do domu pożegnał matkę, która zmarła na gruźlicę. Jak uważał – to rozpacz i lęk o życie jedynego syna były przyczyną jej przedwczesnej śmierci.

Po zakończeniu studiów i krótkim okresie pracy podjął studia doktoranckie w Instytucie Chemii Organicznej im. N. D. Zielinskiego w Moskwie. Studia zostały przerwane na okres wojny, kiedy służył w wojsku (1941 - 1944 r.) przydzielany głównie do polowych laboratoriów chemicznych.

Po demobilizacji powrócił do studiów doktoranckich w Instytucie Chemii Organicznej. Jego promotor, Ivan N. Nazarov znany z cyklizacji (reakcji) Nazarova, badań nad chemią winylo - acetylenów i kondensacją dienową, prowadził również z powodzeniem badania nad totalną syntezą steroidów.

Po obronieniu pracy doktorskiej Igor Torgov w 1947 r. został zatrudniony w Instytucie Zielińskiego, a następnie w nowoutworzonym Instytucie Związków Naturalnych Akademii Nauk w Moskwie, z czasem przemianowanym na Instytut Chemii Bioorganicznej im. Shemyakina - Ovchinnikova. Pracę habilitacyjną obronił w 1953 r., a w 1972 r. został Członkiem – Korespondentem Akademii Nauk Z. S. R. R.

Igor Torgov płynnie mówił po angielsku i francusku, był człowiekiem wielkiej wiedzy i kultury osobistej. Cieszył się uznaniem i sympatią w środowisku międzynarodowym, co odzwierciedla pośmiertna nota wspomnieniowa E. J. Corey.[49]

Igor Torgov był wielokrotnie w Polsce na Konferencjach Izoprenoidowych. Miałem z nim serdeczne, przyjacielskie stosunki mimo różnicy wieku i statusu.

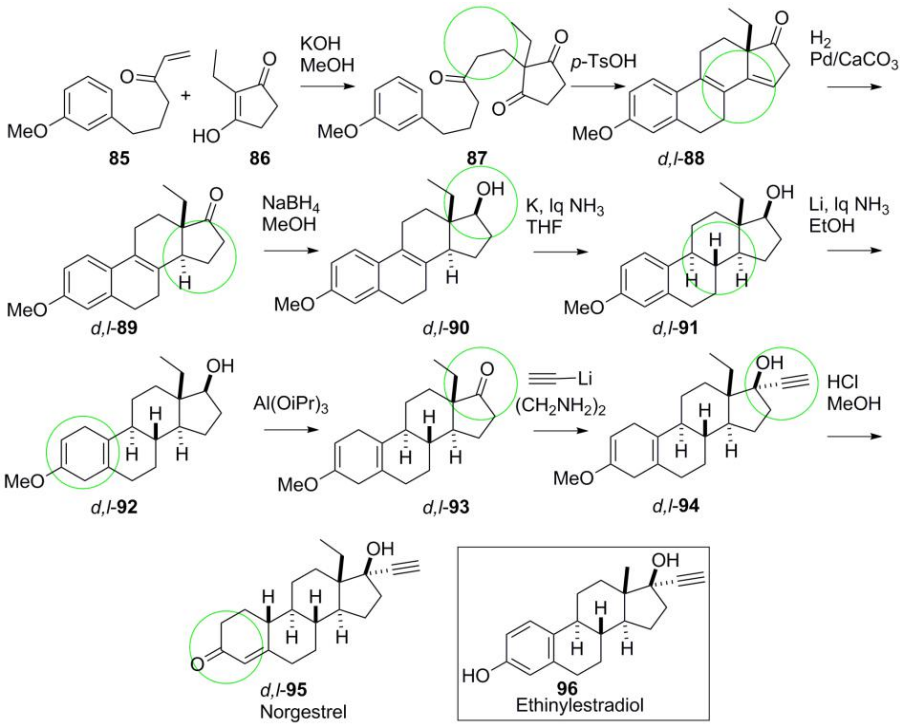
Igor Torgov napisał obszerną autobiografię („Pjereżytoje") wydaną w serii wspomnień uczonych, pisarzy i artystów poddanych szczególnym represjom w czasach stalinowskiego terroru. Cykl nosi nazwę „Historia Rosji z pierwszego źródła".

Badania nad totalną syntezą steroidów w latach 1960-tych postępowały różnymi drogami. Najważniejsze dla praktycznych zastosowań pochodnych 19-norsteroidów jako środków antykoncepcyjnych okazały się prace Herchela Smitha z Uniwersytetu w Manchester, a później firmy farmaceutycznej Wyeth Laboratories Inc., Philadelphia, USA, w początkowym okresie kariery zawodowej bliskiego współpracownika Arthura Bircha.

11.2. LEVONORGESTREL

Wyróżniającą cechą syntez Herchela Smitha było użycie 2-etylocyklopenta-1,3-dionu **86** (Schem. 14) (zamiast **74**) jako prekursora pierścienia D, co prowadziło ostatecznie do 18-metylo-19-nor pochodnych androstanu. Jak przedstawiono na Schemacie 14, katalizowana zasadą addycja **86** do α,β-nienasyconego ketonu **85** dawała triketon **87**. Cyklizacja tego związku pośredniego doprowadziła do racemicznego związku czteropierścieniowego *d,l*-**88**. W wyniku dalszych przekształceń tego związku poprzez *d,l*-**89** i *d,l*-**90**, w zasadzie takich jak w wyżej omawianej syntezie Torgova-Ananchenko, otrzymano *d,l*-3-*O*-metylo-18-metyloestradiol *d,l*-**91**. Tę pochodną estadiolu poddano redukcji Bircha do *d,l*-**92**, a następnie grupę hydroksylową utleniono metodą Oppenauera. Addycja acetylenku

litu do ketonu *d,l*-**93** i kolejna hydroliza *d,l*-**94** tworzyły związek *d,l*-**105**, czyli 18-metylo-norethisteron. Ten nowy związek został nazwany Norgestrel.



Schemat 14. Podejście syntetyczne Herchela Smitha do Norgestrel
Scheme 14. Herchel Smith's synthetic approach to Norgestrel

Norgestrel wykazał wysoką czynność gestagenną przy podaniu doustnym. Przeprowadzono kompleksowe badania farmakologiczne, w rezultacie których został on dopuszczony do stosowania w postaci racemicznej jako doustny środek antykoncepcyjny.

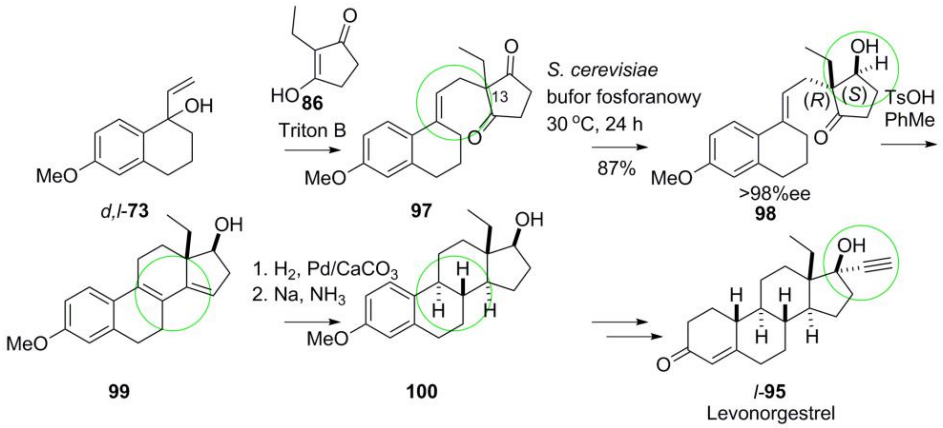
W Wyeth Laboratories Inc. syntetyzowano także nowy związek o czynności estrogennej, Ethinylestradiol **96** (w ramce), podawany łącznie z Norgestrel.

Norgestrel został opatentowany w wielu krajach (pierwsze patenty uzyskano już w 1961 r.) i znalazł szerokie zastosowanie. Był związkiem racemicznym, co znaczy, przy założeniu, że enancjomer o konfiguracji „nienaturalnej" jest pozbawiony wszelkiej aktywności, że lek obarczony był niepotrzebnym balastem.

Selektywna synteza pożądanego enancjomeru Norgestrel metodą Herchela Smitha okazała się trudna. Jednakże w tym celu z łatwością przystosowano syntezę Torgova - Ananchenko. Na Schemacie 15 przedstawiono jedną z niedawno

opublikowanych[50] wersji syntezy optycznie czynnego enancjomeru Norgestrel o „naturalnej" konfiguracji. Związek ten nosi nazwę Levonorgestrel.

Jak przedstawiono na Schemacie 15, addycja enolu 2-etylocyklopena-1,3-dionu **86** do alkoholu allilowego *d,l*-**73** dała prochiralny 13-etylo-endion **97** (numeracja steroidowa), który poddano redukcji mikrobiologicznej, a produkt 13(*R*),17(*S*)-hydroksy-keton **98** przetworzono dalej w dobrze już znany sposób poprzez **99** i **100** w Levonorgestrel *l*-**95**.



Schemat 15. Nowsze podejście syntetyczne do Levonorgestrel oparte na redukcji mikrobiologicznej.[50]
Scheme 15. Recent approach to Levonorgestrel involving microbiological reduction.[50]

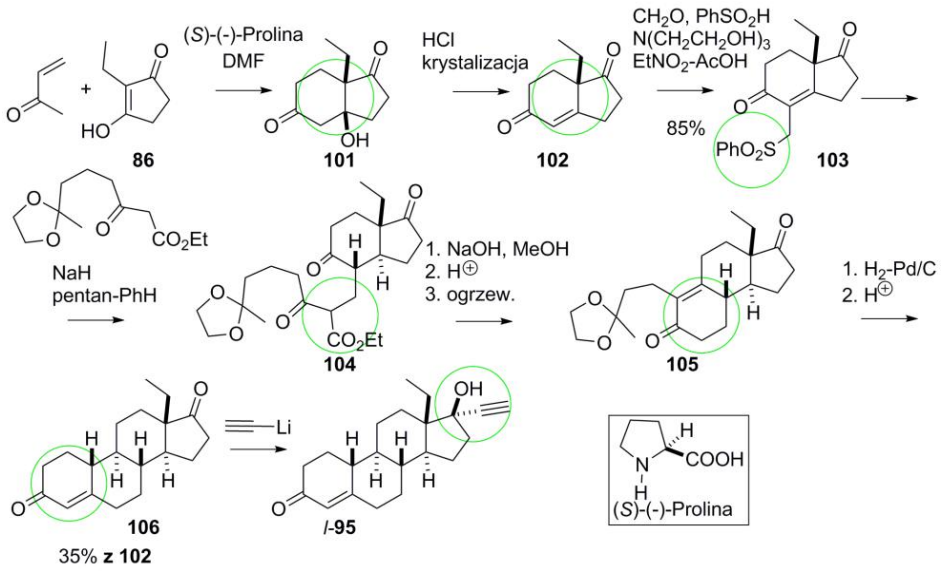
Levonorgestrel zyskał szerokie zastosowanie jako środek antykoncepcyjny o indeksie farmakologicznym równym, lub według pewnych źródeł, nawet lepszym niż Norethisteron. Produkcję tego związku podjęło wiele firm farmaceutycznych, wśród nich potentaci w tej dziedzinie, Schering i Organon. W tym celu przystosowano różne metody enancjoselektywnej, totalnej syntezy steroidów.

Dla pełniejszego obrazu, przytaczam niżej syntezę Levonorgestrel *l*-**95**, opracowaną przez chemików firmy Schering, stosującą tzw. reakcję Hajosa-Parrisha (nazywaną również reakcją Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta) do otrzymania optycznie czynnego związku wyjściowego **102** (Schem. 16).[51-54]

Związek ten otrzymano w wyniku katalizowanej (*S*)-proliną addycji 2-etylocyklopenta-1,3-dionu **86** do metylo winylo ketonu, kolejnej cyklizacji bezpośredniego adduktu z utworzeniem **101** i kolejnego odwodnienia.

Działanie na **102** aldehydem mrówkowym i kwasem benzenosulfonowym w obecności tri(2-hydroksy)etyloaminy w roztworze nitroetanu i kwasu octowego dało metyleno-sulfon **103**. Połączenie **103** ze złożonym ketono-estrem w reakcji

podstawienia grupy fenylsulfonylowej wytworzyło związek pośredni **104**. Cyklizacja **104** doprowadziła do tricyklicznego związku **105**. Kolejne katalityczne uwodornienie, odbezpieczenie grupy ketonowej i cyklizacja, dały 18-metylo-19-norandrost-4-en-3,17-dion **106** (z całkowitą wydajnością 35% z **102**). Syntezę kończy konrolowana kinetycznie addycja acetylenku litu do grupy karbonylowej w położeniu 17.



Schemat 16. Synteza Levonorgestrel oparta na reakcji Hajosa – Parrisha wg. f-my Schering.[54]
Scheme 16. Schering's synthesis of Levonorgestrel involving Hajos – Parrish reaction.[54]

11.3. ZOLTAN G. HAJOS

W oryginalnej reakcji Hajosa-Parrisha[51] i podejściu do syntezy 19-norsteroidów stosuje się 2-metylocyklopenta-1,3-dion, a nie 2-etylocyklopenta-1,3-dion, jak to ma miejsce w syntezie przedstawionej na Schem. 16.

Odkrycie reakcji Hajosa-Parrisha była absolutną rewelacją. Użycie optycznie czynnej proliny, lub jakiegokolwiek innego optycznie czynnego związku organicznego jako katalizatora w enancjoselektywnej syntezie nie miało precedensu w literaturze i wyprzedziło o kilka dziesięcioleci rozwój działu chemii syntetycznej obecnie określanego jako enancjoselektywna organokataliza. Nie było wątpliwości, że techniczne zastosowanie metody Hajosa-Parrisha w sposób radykalny obniży koszt produkcji estradiolu i 19-norsteroidów.

W latach 1970-tych wśród chemików pracujących w dziedzinie steroidów utrzymywała się pogłoska, że dr Zoltan Hajos pracujący z technikiem Davidem

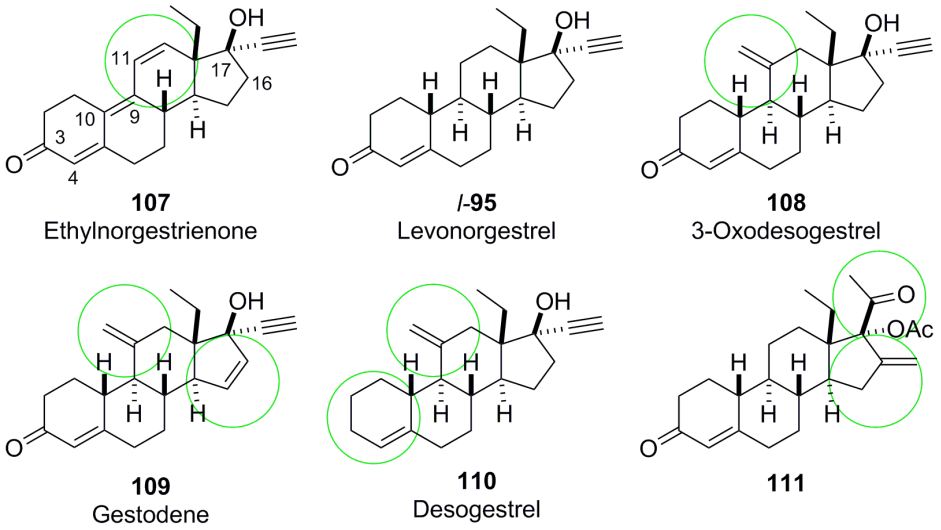
Parrishem w laboratorium Hofmann La Roche'a w Nutley, po dokonaniu swojego odkrycia zażądał od firmy pokaźnej rekompensaty pieniężnej. Roszczenie to było sprzeczne z umową podpisywaną ze wszystkimi pracownikami, według której wyniki prac badawczych stają się własnością firmy. Zatem dyrekcja odmówiła jego spełnienia. Wytworzył się przewlekły zatarg, który opóźnił wszelkie publikacje.

Można tu wspomnieć, że nieco wcześniej w laboratoriach Roche'a w Nutley imigrant polskiego pochodzenia dr Leo Sternbach wynalazł lek uspakajający z grupy diazepin – valium pod względem syntezy wywodzący się z jego pracy doktorskiej na Uniwersytecie Jagiellońskim obronionej przed wojną. Produkcja valium i pokrewnych leków przyniosła właścicielom firmy niebywałe dochody - w szczytowym okresie jej wartość sięgała 30% całkowitych wpływów. Mimo to wynalazca nie otrzymał oficjalnych nagród.

Do Roche'a w Nutley, zostałem zaproszony po raz pierwszy przez dra Milana Uskokoviča, Kierownika Laboratorium, w 1978 r., w czasie pobytu w Chicago u prof. Frieda. Dr Sternbach był już na emeryturze, ale przyszedł na mój wykład, a następnie poszedł z nami, tj. grupą zajmującą się syntezą witaminy D, na lunch. Interesował się Polską, był serdeczny i bezpośredni. Dra Hajosa od dawna tam już nie było i na jego temat się nie mówiło.

Nigdy nie spotkałem pisemnego potwierdzenia, czy i w jakim stopniu pogłoski o pozanaukowych losach odkrycia Hajosa były prawdziwe.

Levonorgestrel doczekał się wielu modyfikacji produkowanych przez różne firmy w różnych częściach świata. Część z nich przedstawiona jest na Rysunku 10. Stosunkowo prosta modyfikacja Ethylnorgestrienonu **107** polega na wprowadzeniu dwóch wiązań etylenowych z utworzeniem trienonu. Chemicy i farmakolodzy firmy Organon (F. J. Zeelen, Marinus B. Groen i inni[55-56]) odkryli, że wprowadzenie grupy metylenowej w pozycję 11 polepsza właściwości syntetycznych gestagenów. Odkrycie to spowodowało syntezę szeregu 11-metylideno-analogów, z których najważniejszym wydaje się pozbawiony grupy okso w pozycji 3 Desogestrel **110** (cf. Lynestrenol, Rys. 8). 3-Oxodesogestrel **108** i Gestodene **109** (3-okso-15-dehydro desogestrel) również uzyskały rejestrację jako środki antykoncepcyjne. Firma Gedeon Richter Ltd. (Zoltan Tuba i współautorzy) opublikowała[57] syntezę i badania farmakologiczne nad 18-metylo-19-nor-analogiem progesteronu **111**.



Rysunek 10. Wybrane modyfikacje struktury Levonorgestrelu
Figure 10. Selected structural modifications of Levonorgestrel

11.4. DESOGESTREL

Syntezie desogestrel i innych 11-metylideno-pochodnych 19-norandrostanu poświęcono znaczną uwagę. Jak się wydaje, najbardziej praktyczną, wychodzącą z 18-metyloestradiolu Herchela Smitha opracowali Sigfrid Schwarz i współpracownicy z firmy Jenafarm.[58] Tu jednak omówię syntezę E. J. Corey stosującą nową metodykę do konstrukcji rdzenia steroidowego - enancjoselektywną 4 + 2 cykloaddycję (syntezę dienową).

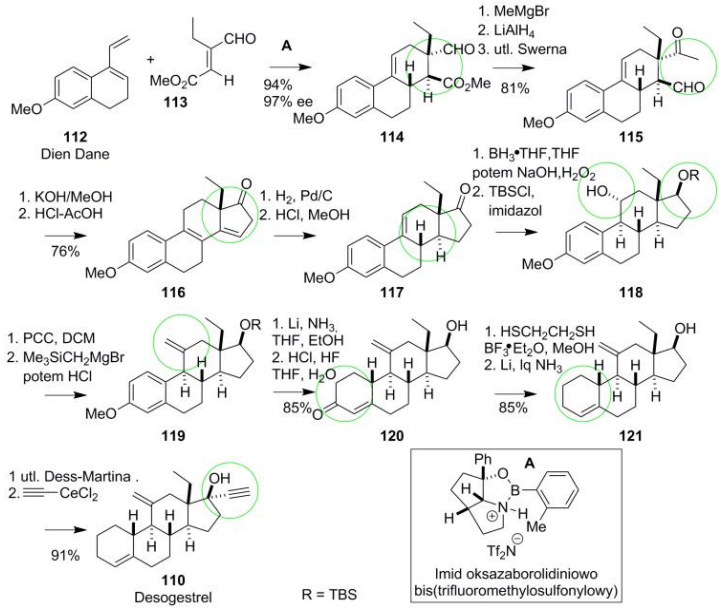
Synteza wychodzi ze stosunkowo łatwo osiągalnego achiralnego związku, tzw. dienu Dane (**112**, Schem. 17), nazwanego w cześć niemieckiej chemiczki, Elisabeth Dane, która z użyciem tego związku jako pierwsza syntetyzowała czteropierścieniowy układ steroidowy (cyklopentanoperhydrofenantrenu). Addycja dienu **112** i dienofila **113** wobec chiralnego katalizatora oksazaborolidinowgo [59] wytworzyła addukt **114** z wydajnością 94% i o czystości enancjomerycznej 97%.

W rezultacie kontrolowanej reakcji z bromkiem metylomagnezowym do grupy aldehydowej w **114** dodano grupę metylową, po czym grupę estrową zredukowano glinowodorkiem litowym i otrzymany pośredni diol utleniono wg Swerna otrzymując keto-aldehyd **115**. Kolejne wewnątrzcząsteczkowa kondensacja aldolowa oraz izomeryzacja wiązań etylenowych doprowadziła do dienu **116**. Wodorowanie mniej osłanianego przestrzennie wiązania etylenowego (C14) i izomeryzacja pozostałego (C8) doprowadziły do enu C9(11) **117**.

Hydroborowanie **117** kompleksem BH_3 i THF z kolejnym utlenieniem borowego adduktu alkalicznym nadtlenkiem wodoru doprowadziło do wprowadzenia grupy hydroksylowej w pozycję 11α i do redukcji grupy karbonylowej w pozycji 17. Pośredni diol poddano reakcji z chlorkiem tert-butyldimetylosililowym wobec imidazolu, co doprowadziło do selektywnego zabezpieczenia grupy hydroksylowej w pozycji 17 i utworzenia **118**. Grupę hydroksylową w pozycji 11 utleniono chlorochromianem pirydyniowym z utworzeniem 11-okso-pochodnej (niepokazanej na schemacie). Bardzo zatłoczoną przestrzennie grupę karbonylową w tym związku pośrednim przekształcono w grupę metylenową stosując olefinowanie Petersona [bromek (trimetylosilylo)metylomagnezowy] i indukowaną kwasem eliminację siloksanu], co dało **119**.

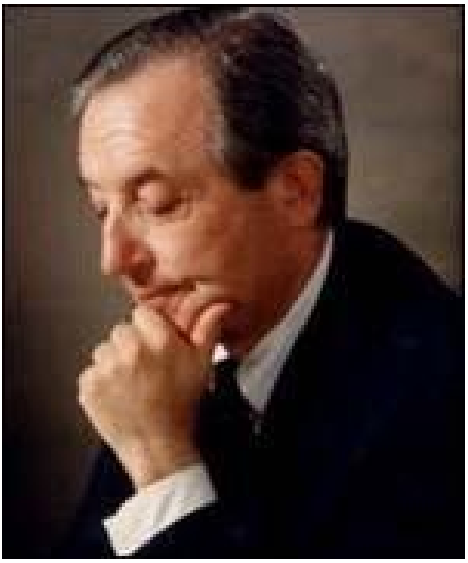
Pochodną metylenową **119** poddano redukcji Bircha i, kolejno, izomeryzacji oraz odbezpieczeniu grupy hydroksylowej w położeniu 17 otrzymując **120**. Katalizowana BF_3 reakcja ketonu **120** z tioglikolem etylenowym prowadziła do tioketalu, a kolejna redukcja litem w ciekłym amoniaku dała 3-deoksy-pochodną **121**.

W końcowych etapach utleniono grupę hydroksylową w położeniu 17 stosując nadjodynan Dess-Martina, a następnie dodano jednostkę acetylenową w reakcji z acetylenkiem dichloroceru otrzymując **110**.



Schemat 17. Synteza Desogestrel z zastosowaniem enancjoselektywnej reakcji 4+2 cykloaddycji.[60]
Scheme 17. Synthesis of Desogestrel applying enantioselective 4+2 cycloaddition reaction.[60]

11.5. HERCHEL SMITH



Ilustracja 6. Herchel Smith. Zdjęcie uzyskano dzięki uprzejmości Uniwersytetu w Cambridge, UK
Ilustration 6. Herchel Smith. Reproduction kindly permitted by the Cambridge University, UK

Herchel Smith (1925 – 2001) studiował w Uniwersytecie w Cambridge, gdzie wykonał i obronił w 1952 r. pracę doktorską na temat "hydroaromatic steroid hormones". Promotorem pracy był prof. Alexander (Lord) Todd, a opiekunem naukowym dr Arthur Birch. Staż podoktorski odbył w Dyson Perrins Laboratory na Uniwersytecie w Oksfordzie.

Od 1956 r. został zatrudniony przez Arthura Bircha w kierowanej przez niego Katedrze Chemii Organicznej na Uniwersytecie w Manchester na stanowisku docenta. Birch i Smith owocnie współpracowali w wielu dziedzinach, m. in. redukcji metalami rozpuszczalnymi w ciekłym amoniaku i totalnej syntezie steroidów. Razem z innymi współautorami opublikowali ponad 30 prac.

W 1961 r. wraz z dwoma doktorantami Herchel Smith opuścił Uniwersytet w Manchester i przeniósł się do firmy Wyeth Pharmaceutical Industries w Pennsylvanii, USA, gdzie podjął badania nad syntezą steroidowych środków antykoncepcyjnych.

Jego praca została uwieńczona niezwykłym sukcesem: opatentowane przez niego związki Norgestrel (racemat) and Levonorgestrel (optycznie czynna "naturalna" postać tego samego związku) stały się jednymi z najczęściej stosowanych leków.

Herchel Smith i Wyeth Pharmaceutical uzyskali na swoje produkty w różnych postaciach i różnych krajach świata ponad 800 patentów. Pilnie strzeżono praw patentowych. W firmie powstała nawet specjalna komórka administracyjna, która o to dbała.

Sprzedaż Norgetrelu i później Levonorgestrelu przynosiły ogromne zyski. Szacowano, że majątek osobisty Herchela Smitha przewyższał 100 milionów funtów brytyjskich (BP). W 1971 r. wycofał się on z pracy zawodowej (w wieku 46 lat). Później zajmował się działalnością charytatywną, kolekcjonował dzieła sztuki, posiadał jacht pełnomorski o nazwie „Synthesis". Dużo uwagi poświęcił wspieraniu praw autorskich oraz „własności intelektualnej".

Znaczną część swojego majątku (kwotę 90 milionów BP) Herchel Smith zapisał w testamencie swojej Alma Mater –Uniwersytetowi w Cambridge, a także i Uniwersytetowi Harvarda.

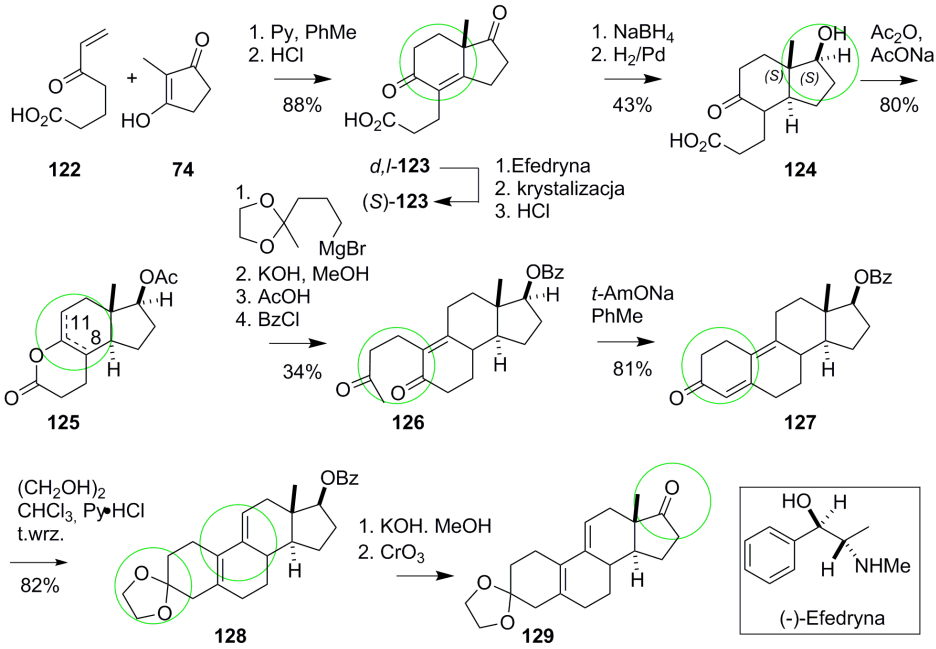
12. POCHODNE 19-NORANDROSTANU Z PRZESTRZENNIE ROZBUDOWANYM PODSTAWNIKIEM W POZYCJI 11, UR 486 (RUSSEL-UCLAF)

Ważna rodzina środków antykoncepcyjnych wywodzi się z ogólnej metody syntezy steroidów opracowanej przez Léona Velluza i współpracowników[61-62] w Centre de Recherches firmy Roussel-Uclaf we Francji.

W syntezie Velluz'a blok budulcowy pierścieni CD konstruuje się w reakcji addycji Michaela anionu 2-metylocyklopenta-1,3-dionu **74** do alifatycznego enono - kwasu **122** (Schem. 18) obejmującego przyszłe atomu węgla C5-C11. W warunkach reakcji bezpośredni produkt - racemiczny addukt (nie pokazany na schemacie) ulega cyklizacji aldolowej z utworzeniem bicyklicznego diokso-kwasu *d,l*-**123**.

Ten produkt pośredni poddano rozdziałowi optycznemu obejmującemu utworzenie jego soli z optycznie czynną efedryną, wydzielenie przez krystalizację pożądanej diasteromerycznej soli, a następnie uwolnienie działaniem chlorowodoru enancjomerycznego bicyklicznego en-diono-kwasu 13(*S*)-**123** (numeracja steroidowa). Do dalszej syntezy użyto ten enancjomer. Grupa okso w pozycji 17 w (*S*)-**123** została następnie zredukowana $NaBH_4$, a wiązanie etylenowe wysycone wodorem na katalizatorze palladowym, co prowadziło stereoselektywnie do związku **124**. Ogrzewanie **124** z bezwodnikiem octowym w obecności AcONa jako bufora dało mieszaninę enol-laktonów z wiązaniem etylenowym w pozycjach 9(8) i 9(11), a w warunkach reakcji grupa hydroksylowa w pozycji 17 uległa estryfikacji, co doprowadziło do mieszaniny związków **125**.

Laktony **125** połączono z blokiem budulcowym obejmującym przyszłe atomy węgla C1-C4 oraz C10 w reakcji z odczynnikiem Grignarda, a bezpośredni produkt addycji poddano kolejno cyklizacji aldolowej, dehydracji i benzylowaniu (grupy hydroksylowej w pozycji 17). Otrzymany benzoksy-dion **126** w wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej katalizowanej tert-amylanem sodu utworzył pochodną 19-norandrostanu **127**. Kolejna ketalizacja grupy okso w pozycji 3 przebiegająca z przesunięciem wiązań etylenowych w pozycje 5(10) i 9(11) dała **128**. Teraz usunięcie zabezpieczenia benzylowego i utlenienie grupy hydroksylowej przy C17 doprowadziło do kluczowego związku pośredniego **129**.

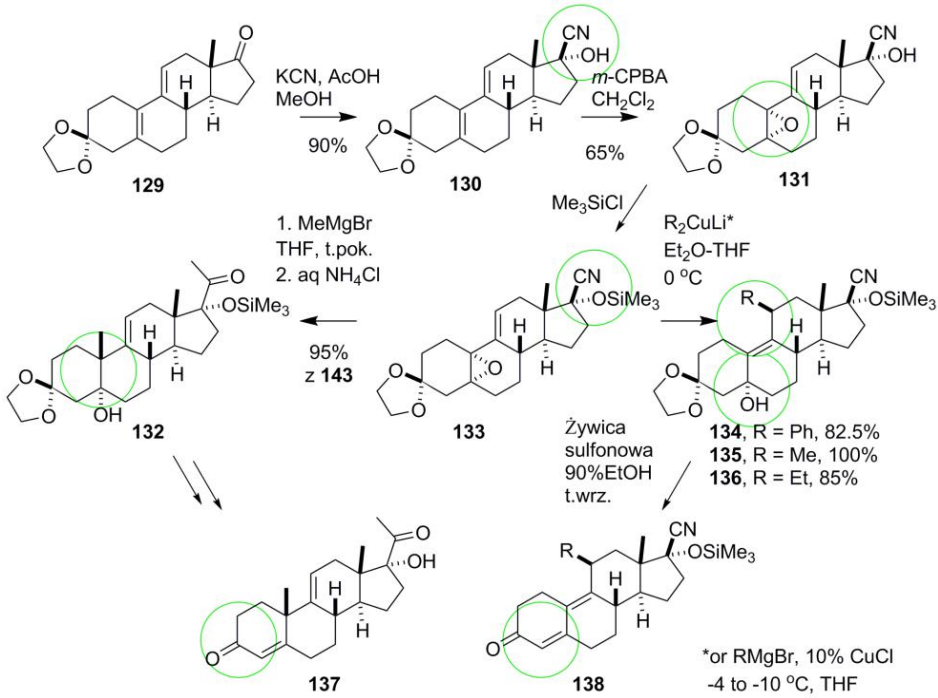


Schemat 18. Synteza steroidów Léona Velluza - Russel Uclaf (Część 1).[61-62]
Scheme 18. Léon Velluz - Russel Uclaf's synthesis of steroids (Part 1).[61-62]

W kontynuacji syntezy Velluza keton **129** (Schem. 19) poddano reakcji z cyjankiem potasu w warunkach równowagowania, co prowadziło do cyjanohydryny z grupą cyjanową przyłączoną od bardziej przestrzennie osłanianej strony cząsteczki[63-64] **130** (ten produkt krystalizował z mieszaniny reakcyjnej). Kontrolowane kinetycznie utlenianie kwasem *m*-chloroperoksybenzoesowym (*m*-CPBA) ugrupowania dienu w **130** dostarczyło 5α,10α-epoksyd **131** wyodrębniony chromatograficznie z wydajnością 65% obok jego 9α,11α-izomeru i innych produktów ubocznych. Grupę hydroksylową w **131** zabezpieczono w postaci eteru trimetylosililowego **133**.

Traktowanie **133** bromkiem metylomagnezowym[64] powodowało otwarcie pierścienia epoksydowego i wprowadzenia grupy metylowej w angularną pozycję C10 i, jednocześnie, do przekształcenia grupy nitrylowej w acetylową dając **132**. Dalej, usunięcie grup zabezpieczających tworzyło związek **137** będący prekursorem kortykosteroidów.

Chemicy firmy Roussel-Uclaf odkryli, że inny przebieg ma reakcja epoksydu **133** z odczynnikami miedzioorganicznymi. Traktowanie **133** litomiedzianami arylowymi lub alkilowymi[63, 65-66] (m. in. fenylowym, metylowym i etylowym) prowadziło do „allilowego" podstawienia epoksydowego wiązania C-O (SN2') z utworzeniem 5α-hydroksy-11β-arylo/alkilo-pochodnych **134**, **135** lub **136** z doskonałymi wydajnościami, jak zaznaczono na Schemacie 19 (przy czym grupa cyjanowa pozostawała nienaruszona). Podobne wyniki uzyskano stosując odpowiednie odczynniki Grignarda w połączeniu z chlorkiem miedzi(I). Usunięcie ketalowych grup zabezpieczających ze związków pośrednich utworzyło dostęp do odpowiednich 19-nor-11 -alkilo/arlo-pochodnych androstanu **138**.



Schemat 19. Synteza steroidów Léona Velluza - Russel Uclaf (Część 2).[63-64]
Scheme 19. Léon Velluz - Russel Uclaf's synthesis of steroids (Part 2).[63-64]

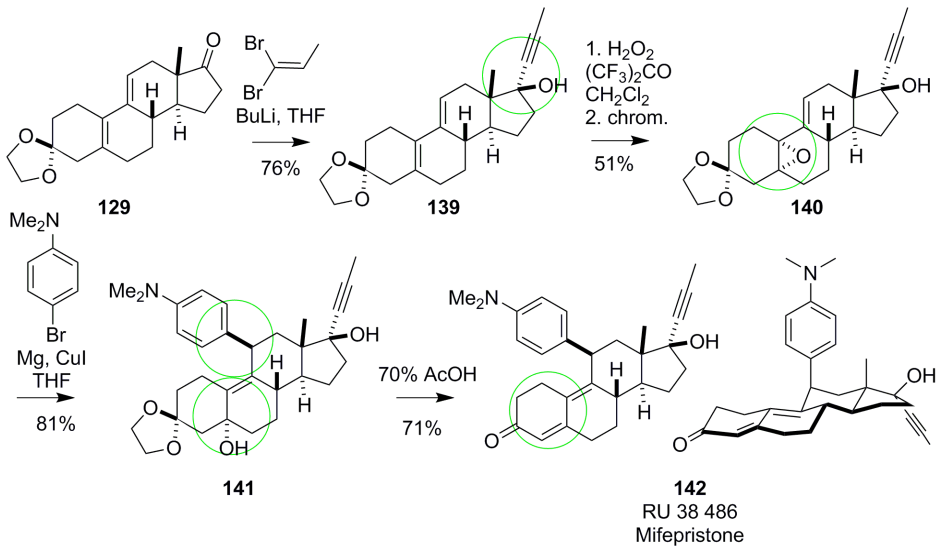
W ramach poszukiwania antagonistów aldosteronu syntetyzowano serię 19-nor-związków z osłanianą stroną cząsteczki (cf. Drospirenone, Rys. 9) mających przestrzennie rozbudowany podstawnik w pozycji 11 . Nieoczekiwanie okazało się, że te nowe związki, a zwłaszcza 11β-arylo-19-nor-pochodne, wykazują silne działanie gestagenne, tj. antykoncepcyjne. Ukierunkowane badania wskazały na 11β-[4-(*N,N*-dimetyloamino)fenylo]-pochodną, oznaczoną symbolem RU 38 486 lub RU 486, **142** (Schem. 20), jako na najbardziej obiecujący środek antykoncepcyjny. Rzeczywiście, związek **142** okazał się najsilniejszym wówczas znanym gestagenem o korzystnym profilu farmakologicznym.[65, 67-69] Nadano mu nazwę Mifepristone.

Uproszczona synteza Mifepristone z kluczowego związku pośredniego w syntezie Velluz'a została przedstawiona na Schemacie 20. Keton **129** poddano działaniu 1-litopropynu generowanego z 1,1-dibromo-propenu-1 i butylolitu, co prowadziło do 17α-propynylowej pochodnej **139**. Do epoksydacji tego dien-ynu użyto odczynnika sporządzonego z nadtlenku wodoru i heksafluoroacetonu [tj. wytworzonego in situ 3,3-di(trifluorometylo)dioksiranu]. Po chromatografii uzyskano związek **140**, który poddano reakcji z *p*-bromo-*N,N*-dimetyloaniliną i magnezem w obecności jodku miedzi(I), co prowadziło do produktu allilowej addycji **141** .

Kolejne usunięcie zabezpieczenia ketalowego przebiegło z dehydracją i utworzeniem układu dienowego związku **142**.

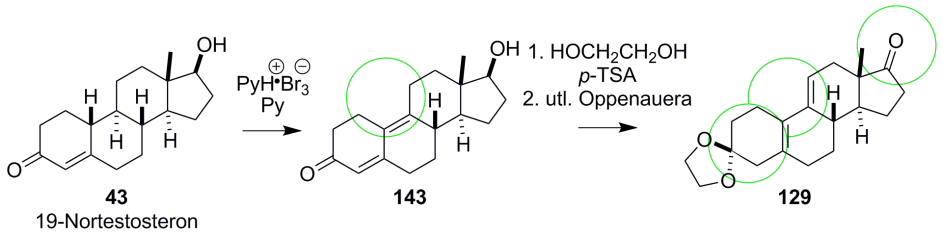
Z biegiem czasu RU 486 **(142)** stał się najbardziej znanym lekiem antykoncepcyjnym i najlepiej sprzedającym się produktem firmy Roussel Uclaf stosowanym w wielu krajach pod różnymi nazwami.[70-72]

Należy zwrócić uwagę, że cząsteczka RU 486 różni się kształtem od cząstek naturalnych hormonów i wcześniej dyskutowanych analogów progesteronu, jak zaznaczono w rzucie perspektywicznym. Obecność dużego podstawnika w aksjalnej pozycji 11 nadaje cząsteczce kształt piramidy wówczas, gdy progesteron jak i inne steroidy charakteryzują się „płaską" strukturą.



Schemat 20. Synteza Mifepristone (RU 38 486) z **129**
Scheme 20. The synthesis of Mifepristone (RU 38 486) from **129**

Opracowano wiele innych podejść syntetycznych do Mifepristone,[66, 73] które nie będą tu omawiane. Wygodne podejście syntetyczne[74] do kluczowego związku pośredniego Russel Uclaf **129** z 19-nortestosteronu **43** zostało przedstawione na Schemacie 21.



Schemat 21. Otrzymywanie **129**, prekursora Mifepristone (RU 38 486), z 19-nortestosteronu
Scheme 21. Preparation of **129**, Mifepristone (RU 38 486) intermediate, from 19-nortestosterone

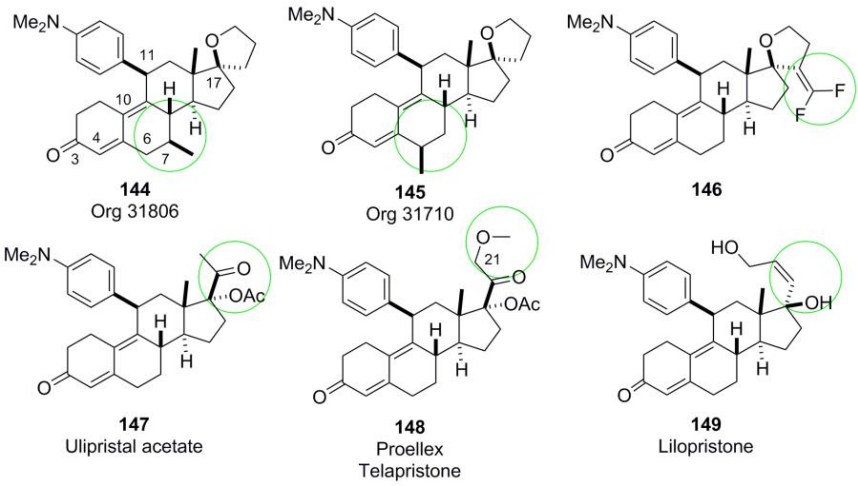
13. ERA OBFITOŚCI

13.1. POCHODNE 11-[(N,N-DIMETYLOAMINO)FENOLOWE]

Szerokie zastosowanie Mifepristone i handlowy sukces tego leku spowodowały wręcz niezwykłe zainteresowanie syntezą i badaniem analogicznych

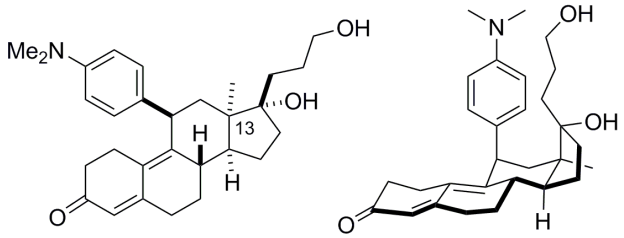
związków. W czasopismach, jak również literaturze patentowej, opublikowano dziesiątki, a może nawet setki związków o podobnej strukturze i profilu działania. Nie jest zamierzeniem niniejszego przeglądu podanie pełnego rejestru opublikowanych lub opatentowanych związków, lub nawet przytoczenie spisu związków, które zarejestrowano jako leki i dopuszczono do stosowania w różnych krajach. Tym niemniej chciałem nakreślić ogólne typy modyfikacji strukturalnych. Chemicy i farmakolodzy firmy Organon,[75] stwierdzili, ze analogi wyposażone w ugrupowanie spiro-alkoksylowe lub spiro-laktonowe w położeniu 17 (występujące w inhibitorach aldosteronu) oraz noszące podstawniki metylowe w pierścieniu B wykazują podwyższoną selektywność działania - niskie powinowactwo do receptora glukokortykosteroidowego, wówczas gdy powinowactwo do receptora progesteronu jest podobne, jak RU 486. Na Rysunku 11 związki te reprezentują Org 31806, **144**, i Org 31710, **145**, a niedawno został opatentowany ich difluorometyleno-anlog,[76] **146** (cf. związek Org 33628 **160** omawiany niżej).

Do tej grupy należą wysoce aktywny Ulipristal acetate **147**, dopuszczony do stosowania również jako wolny alkohol po nazwą Ulipristal łączy elementy struktury RU 486 z podstawnikiem acylowym i acetoksylowym (grupą hydroksylową) w pozycji 17 takimi, jak to ma miejsce w Proluton. Środek o nazwie Proellex lub Telapristone **148** ma dodatkowo grupę metoksylową w pozycji 21. W związku o nazwie Lilopristone **149** w odniesieniu do RU 486 podstawnik (1-propynylowy) został zastąpiony podstawnikiem (*Z*)-3'-(hydroksy)prop-1'-enylowym).



Rysunek 11. Struktury wybranych zmodyfikowanych pochodnych 11β-(*N,N*-dimetyloamino)fenylowych
Figure 11. Structures of selected modified 11β-(*N,N*-dimethyloamino)phenyl-derivatives

W związku o nazwie Onapristone (ZK 98299, Schering), **150** (Rysunek 12) została zmieniona konfiguracja wokół C13, a w konsekwencji pierścienie CD połączone są w konfiguracji *cis*, co w istotny sposób zmienia kształt cząsteczki.



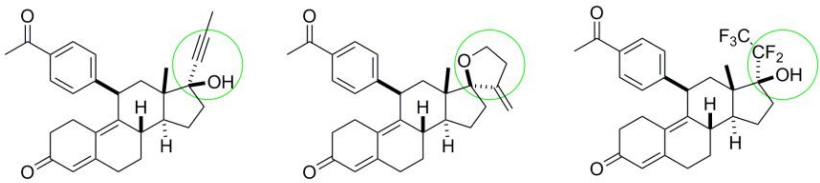
150
Onapristone
ZK98299

Rysunek 12. Struktura Onapristone (ZK98299)
Figure 12. Structure of Onapristone (ZK98299)

13.2. POCHODNE 11-ACETOFENONOWE I MISCELANIA

Według wielu doniesień korzystny profil farmakologiczny wykazują związki zawierające w położeniu 11β- ugrupowanie 4-acetylofenylowe zamiast 4-(*N,N*-dimetyloamino)fenylowego. Klasycznym przedstawicielem tej grupy jest ZK 112993 (Schering), **151**, Rysunek 13.

Związek noszący ugrupowanie spiro-alkoksylowe z grupą egzometylenową zarejestrowany jako Org 33628 (Organon) **152**, w testach na szczurach wykazał 80-krotnie większą czynność w hamowaniu owulacji niż RU 486. Został on uznany za najsilniejszy i najbardziej selektywny czynnik antagonistyczny w stosunku do progesteronu ze wszystkich otrzymanych do tego czasu.[75] Stosunkowo niedawno opublikowano wyniki badań nad pentafluoroetylową pochodną[77] ZK 230211 (Schering), **153**.



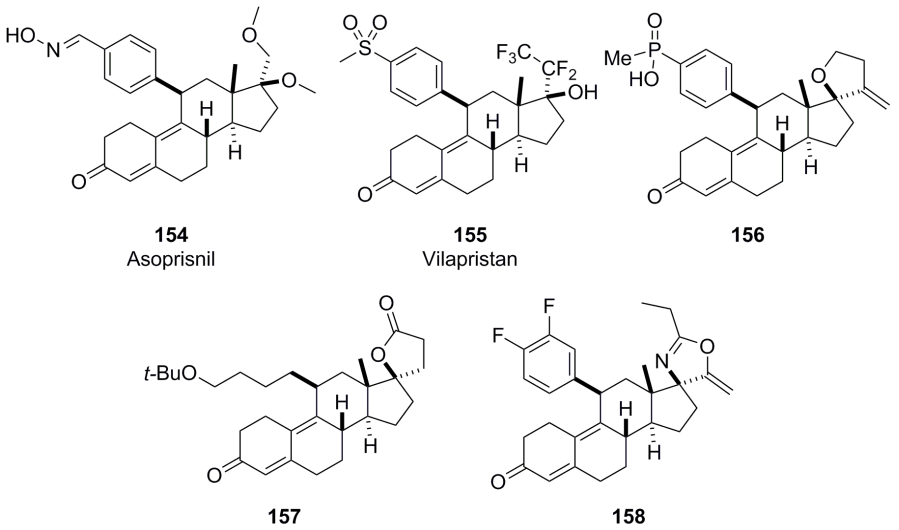
151
ZK 112993

152
Org 33628

153
ZK 230 211

Rysunek 13. Struktury wybranych zmodyfikowanych pochodnych 11β-acetylofenylowych
Figure 13. Structures of selected modified 11β-acetylphenyl-derivatives

W związku o handlowej nazwie Asoprisnil, **154** (Rysunek 14), w pierścieniu fenylowym znajduje się ugrupowanie aldoksymu, a w leku Vilapristan **(155)** – ugrupowanie metylosulfonowe. Opublikowana została[78] również synteza pochodnej fosforowej **156**. Syntetyzowano[79] związek o grupie alkilowej zakończonej podstawnikiem *tert*-butoksylowym w pozycji 11β, **157**, a stosunkowo niedawno opublikowano[80] interesującą syntezę pochodnej difluorofenylo-oksazolinowej, **158**.



154 Asoprisnil

155 Vilapristan

156

157

158

Rysunek 14. Struktury wybranych zmodyfikowanych pochodnych 19-norsteroidowych mających przestrzennie rozbudowany podstawnik w pozycji 11β

Figure 14. Structures of selected modified 19-norsteroid derivatives with a 11β-bulky substituent

W tym i poprzednich rozdziałach zostały przedstawione syntezy kilku produktów naturalnych i bardzo wielu ich analogów strukturalnych i bioanalogów wykazujących podobne działanie. Typowanie do syntezy nowych związków o potencjalnej czynności biologicznej przebiega rozmaitymi drogami. W znacznej części opiera się na poznaniu metabolizmu związków naturalnych i wcześniej stosowanych leków. Wówczas modyfikacje struktur mają na celu osłanianie tych rejonów cząsteczki, na które w pierwszej kolejności nakierowana jest degradacja enzymatyczna. W części analogi powstają na zasadzie prostego podobieństwa strukturalnego. Coraz częściej planowanie opiera się na badaniach dokowania związków do receptorów enzymatycznych, jeżeli takie są w wystarczającym stopniu poznane. W znacznej części analogi odzwierciedlają postępy w metodyce syntezy. Nowe reakcje i metody otwierają perspektywy uzyskania struktur, których syntezy wcześniej były zbyt trudne żeby się nimi zajmować praktycznie, lub które

nie zaistniały nawet w świadomości. Niepoślednią rolę odgrywają przypadkowe odkrycia, lecz przypadek musi trafić na przygotowane pole – może się zdarzyć, jeżeli związki są badane pod względem aktywności.

Obecne metody syntezy pozwalają otrzymać każdy związek wystarczająco trwały, aby można było go wyodrębnić. Jednakże coraz większego znaczenia nabierają ekologiczne następstwa rosnącej produkcji leków i innych chemikaliów, a co za tym idzie bezpośrednie i ukryte koszty produkcji. Naczelne znaczenie ma zwiększenie selektywności reakcji i procesów chemicznych, w tym dalszy rozwój syntezy enancjoselektywnej. W obszarze metodyki – coraz bardziej ważne są procesy katalityczne. We wszystkich tych dziedzinach pozostaje ogromne pole do postępu i nowych odkryć.

UWAGI KOŃCOWE

Chemia sama może tworzyć obiekty swoich badań – nowe związki i tym różni się od innych nauk przyrodniczych. Zwracał na to uwagę jeden z twórców współczesnej chemii, Claude Berthollet. Ta niezwykła właściwość odnosi się również do chemii organicznej najbliższej biologii i życiu. Podstawą są jednak produkty naturalne, ich izolacja, poznanie struktur i synteza. Syntetyzujemy produkty naturalne i nowe związki, często na podobieństwo tych istniejących w przyrodzie, dostarczając innym naukom narzędzia do kontrolowania procesów życiowych, a w pewnych wypadkach - do wywoływania zupełnie nowych zjawisk. Właścicielami związków są ci, którzy je stworzyli – zaplanowali i syntetyzowali, albo otrzymali przypadkowo i rozpoznali. Często to właśnie oni, indywidualni twórcy, albo instytucje, kóre dysponują wynikami ich pracy, decydują o tym, komu nowe związki zostaną udostępnione do badań nad ich spożytkowaniem. Twórcy mogą uzyskać patenty na nowe związki o przewidywanych zastosowaniach, czyli prawne potwierdzenie prawa własności i okresowy monopol na ich wytwarzanie. Ochrona patentowa obejmuje nowe zastosowania znanych związków, a według obecnie obowiązujących zasad, również produkty naturalne. Związki opisane w piśmiennictwie stają się własnością wspólną.

Historia hormonów steroidowych i ich analogów dostarczają wiele przykładów, jak zamierzona lub przypadkowa synteza biologicznie czynnych związków uruchomiła badania biochemiczne i biomedyczne prowadzące do przełomowych zmian w lecznictwie, a nawet w sferze socjalnej. Synteza była często odpowiedzią na zapotrzebowanie i sygnały z innych gałęzi nauk przyrodniczych.

O nowych związkach dowiadujemy się z publikacji a ci, którzy są bezpośrednio zaangażowani w wytwarzanie i produkcję, również z patentów. O ludziach, którzy te związki tworzyli przeważnie wiemy bardzo niewiele - w olbrzymiej większości pozostają nieznani. O niektórych twórcach tworzą się legendy. Te legendy kształtują sposób myślenia w poszczególnych specjalnościach, a przez to wywierają wpływ na bieżącą pracę i zasady funkcjonowania społeczności zawodowej. W niewielkiej

specjalności – chemii hormonów steroidowych utworzyło się wiele legend dotyczących zarówno twórców jak i utworzonych przez nich związków. Mam nadzieję, że w „Notatkach historycznych" przybliżyłem Czytelnikom niektóre z tych legend.

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję mojej żonie Janinie za czytanie i poprawianie artykułu na różnych etapach jego przygotowywania, państwu dr hab. Grażynie Groszek, dr Alicji Kurek-Tyrlik, dr Karolowi Michalakowi, dr hab. Michałowi Michalakowi za przeczytanie i liczne poprawki wniesione do manuskryptu, komentarze i sugestie. Dziękuję Panu prof. dr hab. Zdzisławowi Paryzkowi za zapoznanie się z tekstem i zachęcające uwagi.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] L.F. Fieser, M. Fieser, Steroids, Reinhold, New York, 1959.
[2] L.V. Marks, Sexual chemistry: a history of the contraceptive pill, Yale University Press, 2001.
[3] J. Wicha, Wiadomosci Chemiczne, 2012, **66**, 672.
[4] E. Diczfalusy, J. Steroid Biochem., 1984, **20**, 945.
[5] A. Butenandt, K. Tscherning, in Hoppe-Seyler´s Zeitschrift für physiologische Chemie, Vol. 229, 1934, p. 167.
[6] K. David, E. Dingemanse, J. Freud, E. Laqueur, in Hoppe-Seyler´s Zeitschrift für physiologische Chemie, Vol. 233, 1935, p. 281.
[7] C.D. Kochakian, in Vitamins & Hormones, Vol. 4 (Eds.: R. S. Harris, K. V. Thimann), Academic Press, 1946, pp. 255.
[8] E. Diczfalusy, J. Steroid Biochem., 1979, **11**, 3.
[9] L. Ružička, A. Wettstein, Helv. Chim. Acta, 1935, **18**, 1264.
[10] P. Lenkowski, M. Medoń, A. Stachowiak, D. Klimek, W. Lewenstein, Z. Zakrzewski, J. Wicha, T. Uszycka, J. Veadtke, Polish Patent 43756; Applic. Dec. 4, 1959, 1959.
[11] A.W. Makepeace, G.L. Weinstein, M.H. Friedman, Am. J. Physiol., 1937, **119**, 512.
[12] J. Sehn, Zeszyty Oświęcimskie 1958, 3.
[13] R.J. Lifton, The Nazi Doctors: Medical Killing and the Psychology of Genocide, Basic Books; New York, 1988.
[14] L. Ružička, Annu. Rev. Biochem., 1973, **42**, 1.
[15] L.H. Sarett, J. Biol. Chem., 1946, **162**, 601.
[16] J. Glyn, J. Roy. Soc. Med., 1998, **91**, 513.
[17] O. Hechter, R.P. Jacobsen, R. Jeanloz, H. Levy, C.W. Marshall, G. Pincus, V. Schenker, J. Am. Chem. Soc., 1949, **71**, 3261.
[18] A. Zaffaroni, Steroids, 1992, **57**, 642.
[19] J.A. Hogg, Steroids, 1992, **57**, 593.
[20] D. Perlman, E. Titus, J. Fried, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2126.
[21] S. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.V. Euw, T. Reichstein, Experientia, 1953, **9**, 333.
[22] P.A. Lehmann F., Steroids, 1992, **57**, 403.
[23] A.J. Birch, J. Chem. Soc., 1950, 367.
[24] A.J. Birch, S. Mukherji, M,, J. Chem. Soc., 1949, 2531.

[25] C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Iriarte, J. Berlin, J. Romo, J. Am. Chem. Soc., 1951, **73**, 1523.
[26] C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, J. Am. Chem. Soc., 1953, **75**, 4440.
[27] W.M. Allen, M. Ehrenstein, Science, 1944, **100 (2594)**, 251.
[28] M. Ehrenstein, J. Org. Chem., 1944, **09**, 435.
[29] A. Kurek-Tyrlik, K. Minksztym, J. Wicha, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 1849.
[30] C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., 1954, **76**, 4092.
[31] C. Djerassi, Am. J. Obst. Gynecol., 2006, **194**, 290.
[32] M.C. Chang, Theriogenology, 1983, **19**, 293.
[33] G. Pincus, The Control of Fertility, New York, London, 1965.
[34] C. Djerassi, Steroids, 1992, **57**, 631.
[35] R. Wiechert, in Analogue-based Drug Discovery (Eds.: J. Fischer, C. R. Ganellin), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2006.
[36] K. Petzoldt, H. Laurent, R. Wiechert, Angew. Chem. Int. Ed., 1983, **22**, 406.
[37] A.A. Akhrem, Y.A. Titov, Total Steroid Synthesis, Springer, 1970.
[38] R.T. Blickenstaff, A.C. Ghosh, G.C. Wolf, in Total Synthesis of Steroids, Academic Press, New York, 1974.
[39] G. Anner, K. Miescher, Helv. Chim. Acta, 1948, **31**, 2173.
[40] S.N. Ananchenko, V.N. Leonov, A.V. Platonova, T.I. V., Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1960, **135**, 73.
[41] S.N. Ananchenko, I.V. Torgov, Tetrahedron Lett., 1963, **4**, 1553.
[42] I.V. Torgov, Pure Appl. Chem., 1963, **6**, 525.
[43] C. Rufer, E. Schröder, H. Gibian, Liebigs Ann. Chem., 1967, **701**, 206.
[44] Y.-Y. Yeung, R.-J. Chein, E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**, 10346.
[45] E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, J. Am. Chem. Soc., 1987, **109**, 5551.
[46] E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, C.P. Chen, V.K. Singh, J. Am. Chem. Soc., 1987, **109**, 7925.
[47] E.J. Corey, C.J. Helal, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, **37**, 1987.
[48] A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 315.
[49] E.J. Corey, Steroids, 2009, **74**, 723.
[50] M.L. Contente, F. Molinari, I. Serra, A. Pinto, D. Romano, Eur. J. Org. Chem., 2016, **2016,** 1260.
[51] Z.G. Hajos, D.R. Parrish, Chem. Abstr., 1971, **75**, 129414r.
[52] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Angew. Chem. Int. Ed., 1971, **10**, 496.
[53] Z.G. Hajos, D.R. Parrish, Org. Synth., 1985, **63**, 26.
[54] G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, Angew. Chem. Int. Ed., 1975, **14**, 417.
[55] M.J. van den Heuvel, C.W. van Bokhoven, H.P. de Jongh, F.J. Zeelen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1988, **107**, 331.
[56] E.M. Groen-Piotrowska, M.B. Groen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1993, **112**, 627.
[57] Z. Tuba, C.W. Bardin, A. Dancsi, E. Francsics–Czinege, C. Molnár, J. Csörgei, G. Falkay, S.S. Koide, N. Kumar, K. Sundaram, V. Dukát–Abrók, G. Balogh, Steroids, 2000, **65**, 266.
[58] S. Schwarz, S. Ring, G. Weber, G. Teichmüller, H.-J. Palme, C. Pfeiffer, B. Undeutsch, B. Erhart, D. Grawe, Tetrahedron, 1994, **50**, 10709.
[59] E.J. Corey, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, **48**, 2100.
[60] Q.Y. Hu, P.D. Rege, E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 5984.
[61] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli, J. Céréde, Compt. Rend. , 1963, **257**, 3086.
[62] L. Velluz, J. Valls, G. Nominé, Angew. Chem. Int. Ed., 1965, **4**, 181.
[63] G. Teutsch, A. Bélanger, Tetrahedron Lett., 1979, **20**, 2051.
[64] L. Nédélec, Bull. Soc. Chim. France, 1970, 2548.
[65] A. Bélanger, D. Philibert, G. Teutsch, Steroids, 1981, **37**, 361.

[66] G. Teutsch, D. Philibert, Hum. Reprod., 1994, **9**, 12.
[67] D. Philibert, M. Moguilewsky, I. Mary, D. Lecaque, C. Tournemine, J. Secchi, R. Deraedt, in The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control (Eds.: E.-E. Baulieu, S. J. Segal), Springer US, Boston, MA, 1985, pp. 49.
[68] M. Moguilewsky, D. Philibert, J. Steroid Biochem., 1984, **20**, 271.
[69] E.E. Baulieu, Science, 1989, **245**, 1351.
[70] J.G. Teutsch, G. Costerousse, D. Philibert, R. Deraedt, French Patent 497, 807, 1983, Chem. Abstr.
[71] D. Philibert, J.G. Teutsch, German Patent 3,307,143 C07J1/00, 1984, Cem. Abstr.
[72] E.E. Baulieu, A. Ulmann, Human Reproduction, 1986, **1**, 107.
[73] B.G. Hazra, V.S. Pore, J. Indian Inst. Sci., 2001, **81**, 287.
[74] B.G. Hazra, S. Basu, V.S. Pore, P.L. Joshi, D. Pal, P. Chakrabarti, Steroids, 2000, **65**, 157.
[75] H.J. Kloosterboer, G.H. Deckers, M.E. de Gooyer, R. Dijkema, E.O.M. Orlemans, W.G.E.J. Schoonen, Annal. N. Y. Acad. Sci., 1995, **761**, 192.
[76] K. Nickisch, J. Cessac, K. Narkunan, B. Das, U. S. Patent 8,673,968 B2, Mar. 18, 2014, 2014.
[77] U. Fuhrmann, H. Hess-Stumpp, A. Cleve, G. Neef, W. Schwede, J. Hoffmann, K.H. Fritzemeier, K. Chwalisz, J. Med. Chem., 2000, **43**, 5010.
[78] W. Jiang, G. Allan, J.J. Fiordeliso, O. Linton, P. Tannenbaum, J.K. Xu, P. Zhu, J. Gunnet, K. Demarest, S.G. Lundeen, Z. Sui, Bioorg. Med. Chem., 2006, **14**, 6726.
[79] M. Claire, H. Faraj, G. Grassy, A. Aumelas, A. Rondot, G. Auzou, J. Med. Chem., 1993, **36**, 2404.
[80] C. Jin, J.P. Burgess, J.A. Kepler, C.E. Cook, Org. Lett., 2007, **9**, 1887.

Praca wpłynęła do Redakcji 17 maja 2020 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

GWAŁTOWNE REAKCJE REDOKSOWE - OKIEŁZNANE

TAMING THE DRAMATIC REDOX REACTIONS

Wojciech Grochala

Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego
Żwirki i Wigury 93,
02-089 Warszawa
**e-mail: w.grochala@cent.uw.edu.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Reakcje redoksowe
2. Związki o mieszanych i pośrednich stopniach utlenienia pierwiastków i ich znaczenie
3. Jak wstrzykiwać ładunek w sposób kontrolowany?
4. Układy pokrewne
5. Perspektywy rozwoju
6. Obiecujące wyniki eksperymentalne
Piśmiennictwo cytowane

Profesor Wojciech Grochala (ur. 1972) powiązał całą swoją karierę naukową z Uniwersytetem Warszawskim (mgr 1995, dr 1998, hab. 2005, prof. nadzw. UW 2011, prof. tyt. 2014, prof. zwycz. UW 2016). Od 2004 r. kieruje Laboratorium Technologii Nowych Materiałów Funkcjonalnych. Odbył studia podoktorskie w USA (Uniw. Cornell, pod opieką noblisty prof. Roalda Hoffmanna) oraz w Wielkiej Brytanii (Uniw. Birmingham, pod opieką prof. Petera P. Edwardsa). Odbył kilkakrotnie staże naukowe w Geophysical Lab, Carnegie Institution of Washington; profesor wizytujący na Uniwersytecie Cornella (2004). Prof. Grochala jest współautorem 180 publikacji w czasopismach indeksowanych oraz rozdziałów w książkach a także 3 międzynarodowych patentów. Wypromował dwunastu doktorów i wygłosił ponad dziewięćdziesiąt wykładów w instytucjach naukowych w kraju i na świecie; współautor ponad dwustu dziesięciu wystąpień konferencyjnych. Naukowo zajmuje się chemią materiałową, nieorganiczną, fizyczną i teoretyczną (głównie ciała stałego) a od kilku lat także organiczną. Eksploruje m.in. nowe materiały do magazynowania wodoru, nietypowe związki srebra dwuwartościowego, materiały magnetyczne oraz związki gazów szlachetnych, szczególnie najlżejszych. Od kilku lat wykłada dla humanistów w Kolegium Artes Liberales na UW, co jest dla niego źródłem szczególnej satysfakcji.

https://orcid.org/0000-0001-7317-5547

ABSTRACT

This popular-scientific account is focused on electron-transfer (redox) reactions, and on systems exhibiting mixed- or intermediate valence, in particular on chemically doped systems. Selected applications of such systems were presented together with the associated scientific and technological breakthroughts of the XX and XXI century. The novel theoretical concept of continuous doping (charge injection) was described based on spatial separation of oxidzers and reductor in the nanoscale. These novel systems were described in comparison with related electrochemical batteries, capacitors and n/p junctions.

Keywords: redox reactions, chemically doped systems
Słowa kluczowe: reakcje redoksowe, układy domieszkowane chemicznie

WPROWADZENIE

Niniejszy popularnonaukowy artykuł koncentruje się na reakcjach przeniesienia ładunku oraz na związkach chemicznych wykazujących mieszaną lub pośrednią wartościowość, w szczególności na układach domieszkowanych. Przedstawiono wybrane zastosowania tych ostatnich oraz przełomy w nauce i technologii jakie dzięki nim nastąpiły w wieku XX i XXI. Opisano także nową koncepcję domieszkowania ciągłego (wstrzykiwania ładunku) wynikającą z przestrzennej separacji utleniacza i reduktora w nanoskali, oraz powiązanie takich układów z ogniwami elektrochemicznymi, kondensatorami i złączami n/p.

1. REAKCJE REDOKSOWE

Wszystkie rodzaje reakcji spotykane w podręcznikach chemii można zaklasyfikować do dwóch głównych typów: reakcji **kwasowo-zasadowych** oraz reakcji **redoksowych**. Te ostatnie zwane są inaczej reakcjami z przeniesieniem ładunku, gdyż reagenty wymieniają między sobą elektrony [1]. Charakterystycznymi cechami reakcji redoksowych jest ich gwałtowność i kompletność. Przez **gwałtowność** rozumiemy, iż wiele reakcji redoksowych wiąże się ze znaczną emisją energii w postaci ciepła, światła czy dźwięku. Przykładem jest wybuch mieszanki wodór/tlen, czemu towarzyszą wszystkie te efekty – reakcja taka jest przeprowadzana na pierwszym roku nauki chemii w szkole podstawowej. Z kolei przez **kompletność** reakcji rozumiemy, że przy właściwym dla danej reakcji stosunku reagentów, wszystkie atomy lub cząsteczki reagentów podlegają reakcji. Np. dla reakcji metalicznego cezu i niemetalicznego fluoru, w postaci atomowej, prowadzącym do krystalicznego fluorku cezu (CsF), tzn.:

$$Cs_{(g)} + F_{(g)} \rightarrow CsF_{(s)} \qquad (g = \text{gazowy}, s = \text{stały}) \qquad (\text{Równ.1})$$

równowaga reakcji w warunkach normalnych jest niezwykle silnie przesunięta na stronę produktów. W tym konkretnym przykładzie, stała równowagi reakcji chemicznej wynosi $7{,}5 \times 10^{110}$ [2]. Oznacza to, że nawet gdyby cały obserwowalny wszechświat, który zawiera (jak się obecnie szacuje górną granicę) ok. 10^{82} atomów, był złożony wyłącznie z równej ilości atomów cezu i fluoru, po reakcji i tak nie pozostałby ani jeden atom cezu i fluoru – reakcja byłaby w sensie dosłownym i matematycznym kompletna. Co więcej, taki sam wynik uzyskalibyśmy dla liczby Avogadro cezowo-fluorowych wszechświatów!

Gwałtowność i kompletność są jednymi z powodów, dla których przebiegiem reakcji redoksowych dość **trudno się manipuluje**. Chemicy potrafią jednak wpływać na przebieg niektórych z reakcji redoksowych sterując ich warunkami; np. zmieniają silnie kwasowość / zasadowość środowiska, ciśnienie zewnętrzne lub temperaturę lub wykorzystują zewnętrzne źródło energii w procesach elektrolizy. Pozwoliło to np. pierwotnym hutnikom nauczyć się wytopu miedzi (łatwo) a potem żelaza (trudniej), alchemikom na otrzymywanie rtęci, a współczesnym chemikom otrzymywania tak reaktywnych pierwiastków jak właśnie przytoczone cez [3] czy fluor [4], a także chemicznego „rozpuszczania" złota [5] wbrew jego naturalnej tendencji do występowania w stanie pierwiastkowym w naturze. Jednak niemal wszystkie reakcje redoksowe posiadają tą samą cechę tzn. liczba przenoszonych między reagentami elektronów jest liczbą naturalną, zwyczajowo 1, 2 lub 3. Innymi słowy reakcje przeniesienia ładunku najczęściej **nie są cząstkowe**. Możemy w jeszcze inny sposób powiedzieć, że pierwiastki chemiczne zazwyczaj nie przyjmują cząstkowych formalnych stopni utlenienia. Stąd wynika łatwość zapisywania równań reakcji redoksowych i nauczania studentów (elektrony można zliczyć na palcach).

2. ZWIĄZKI O MIESZANYCH I POŚREDNICH STOPNIACH UTLENIENIA I ICH ZNACZENIE

Oczywiście, od wielu reguł są wyjątki i chemicy znają szereg substancji, w których występują cząstkowe stopnie utlenienia pierwiastków chemicznych. Przykładem jest tu np. minerał magnetyt, czyli tlenek żelaza (II)/(III), Fe_3O_4, najstarszy znany człowiekowi naturalny magnes. Jego wzór możemy jednak zapisać jako FeO x Fe_2O_3 co oznacza, że *de facto* występuje w nim równa ilość kationów Fe^{2+} i Fe^{3+}. Wzór Fe_3O_4 ukrywa w sobie zatem dobrze znane **całkowite** stopnie utlenienia żelaza. Takie substancje jak Fe_3O_4 chemicy nazywają związkami **o mieszanej wartościowości** [6]. Jest ich wiele, należą do nich często związki o silnym zabarwieniu, np. błękit pruski, zieleń werońska, czerń tytanowa, czy minia ołowiowa.

Sytuacja, w której stopień utlenienia **nie jest liczbą całkowitą**, czyli występuje tzw. **pośrednia wartościowość** jest dużo rzadziej spotykana [6], ale też dużo ciekawsza. Bardzo rzadko występuje ona wśród związków zachowujących prawo stosunków wielokrotnych; przykładem jest podfluorek srebra (Ag_2F). W związku tym nie sposób odróżnić atomów srebra na (0) od tych na (+1) stopniu utlenienia; faktyczny stopień utlenienia jest uśredniony (+½) a związek wykazuje właściwości metaliczne. Dużo częściej pośrednią wartościowość można spotkać wśród związków niestechiometrycznych. Przykładami takich substancji są niestechiometryczny tlenek tytanu(II) ($TiO_{1-\delta}$), domieszkowany wodorem trójtlenek

wolframu(VI) ($H_\delta WO_3$), domieszkowany jodem poliacetylen ($(C_2H_2)(I_3)_\delta$), domieszkowany barem tlenek lantanowo-miedziowy(II) ($La_{2-\delta}Ba_\delta CuO_4$), domieszkowany wapniem tlenek lantanowo-manganowy(III) ($La_{1-\delta}Ca_\delta MnO_3$), domieszkowany litem dwutlenek kobaltu(IV) ($Li_\delta CoO_2$), domieszkowany itrem fluorek wapnia(II) ($Ca_{1-\delta}Y_\delta F_{2+\delta}$), czy niestechiometryczny dekawodorek lantanu(III) ($LaH_{10+\delta}$). Nawet domieszkowany krzem, np. SiP_δ, oraz domieszkowany diament, np. CB_δ, można formalnie uważać za rodzaj substancji, w której stopień utlenienia krzemu/węgla jest cząstkowy. Wszystkie one mają wspólną cechę – δ jest liczbą niecałkowitą, $0 < \delta < 1$, która na dodatek może się zmieniać. Związki takie nazywamy najczęściej niestechiometrycznymi lub domieszkowanymi; ich istnienie przeczy tzw. **prawu stosunków wielokrotnych** oraz **prawu stałości składu** – a są to jedne z najstarszych praw chemii wyprowadzone na przełomie XVIII i XIX w. (Proust, Dalton i in.). Traktowanie tych układów jako wyjątków od reguły nie zmienia jednak faktu, że to **jedne z najważniejszych związków chemicznych** zsyntezowanych w XX i XXI w. Stwierdzeniu temu trudno zaprzeczyć, gdyż:

(1) SiP_δ i SiB_δ oraz ich analogi, tzn. n- i p-domieszkowany krzem, dzięki fabrykowaniu złączy n/p i powstaniu tranzystora [7], spowodowały rewolucję cywilizacyjną, która trwa do dzisiaj – żyjemy wszak w erze komputerów krzemowych i fotowoltaiki;

(2) $(C_2H_2)(I_3)_\delta$ [8] należy do grupy tzw. organicznych polimerów przewodzących, które przyniosły całe mnóstwo zastosowań w technologiach optoelektronicznych i in.;

(3) $La_{2-\delta}Ba_\delta CuO_4$ [9] był pierwszym z tzw. nadprzewodników miedziowych, które do dziś stanowią jedyną rodzinę substancji chemicznych, które nadprzewodzą w temperaturze powyżej temperatury wrzenia ciekłego azotu w warunkach normalnego ciśnienia;

(4) $La_{1-\delta}Ca_\delta MnO_3$ [10] stanowi przykład materiału wykazującego tzw. gigantyczną magnetooporność; synteza takich materiałów zmieniła całkowicie wcześniejsze podejście naukowców do tego ważnego technologicznie zagadnienia;

(5) domieszkowany diament, CB_δ [11], stanowi absolutnie unikatowy materiał elektrodowy łączący niespotykaną odporność chemiczną z olbrzymią tolerancją na wysokie anodowe i katodowe potencjały; umożliwia on prowadzenie rozmaitych procesów elektrochemicznych, które są po prostu niemożliwe do przeprowadzenia z użyciem innych elektrod;

(6) $LaH_{10+\delta}$ [12] stanowi, pod ekstremalnie wysokim ciśnieniem, jedyny znany nadprzewodnik mogący pracować w temperaturze powyżej 0 ^oC; jego odkrycie stanowiło znaczną sensację w świecie naukowym pierwszej ćwierci XXI w.;

(7) $H_\delta WO_3$ stanowi jeden z tzw. brązów wolframowych; badania podobnych substancji zaangażowały całe rzesze poważnych naukowców przez kilka dekad XX w.;

(8) $Li_\delta CoO_2$ [13] posiada wyjątkową zdolność do gromadzenia litu w szerokim zakresie stężeń i przewodzenia jonów litu przez zdefektowaną sieć krystaliczną;

(9) $Ca_{1-\delta}Y_\delta F_{2+\delta}$ [14] jest świetnym przewodnikiem jonowym jonów fluorkowych a jego niestechiometryczność jest kluczowa dla jego właściwości; takie stałe przewodniki jonów znajdują zastosowanie jako membrany w ogniwach paliwowych, czy do otrzymywania ultra-czystych metali;

(10) $TiO_{1-\delta}$ jest materiałem prawdziwie fascynującym; nawet dla $\delta=0$ jego wzór należałoby zapisywać jako $Ti_{1-x}O_{1-x}$ gdzie $x\approx0{,}15$ co odpowiada wakancjom (defektom) sieci krystalicznej, przez co gęstość krystalitów znacząco odbiega od wartości oczekiwanej dla próbki pozbawionej defektów; co więcej, ten niestechiometryczny układ może zmieniać swój skład w imponująco szerokim zakresie, w którym $\delta\approx\pm0{,}3$.

Warto zauważyć, że wyżej wymienione substancje charakteryzują się najczęściej bardzo **silną zależnością** ważnych parametrów fizykochemicznych (np. elektryczne przewodnictwo właściwe) od wartości stopnia domieszkowania δ; to właśnie czyni je tak ważnymi w sensie zastosowań. Nic dziwnego, że za pionierskie prace nad takimi i podobnymi materiałami, urządzeniami na ich bazie oraz procesami przeniesienia elektronu przyznano kilka Nagród Nobla (Tabela 1).

Tabela 1. Lista Nagród Nobla z dziedzin fizyki i chemii za badania nad materiałami domieszkowanymi, urządzeniami na ich bazie, oraz procesami przeniesienia elektronu w reakcjach redoksowych

Table 1. List of Nobel Prizes in Physics and Chemistry for research on doped materials, devices based on them, and electron transfer processes in redox reactions

Rok	Laureat/Laureaci	Dyscyplina	Za co przyznana?
1956	J. Bardeen, W. H. Brattain, W. Shockley	fizyka	za badania nad półprzewodnikami i wynalezienie tranzystora
1987	J. G. Bednorz, K. A. Müller	fizyka	za postęp w odkryciu nadprzewodnictwa materiałów ceramicznych
2007	A. Fert, P. Grünberg	fizyka	za odkrycie gigantycznego magnetooporu
2009	W. S. Boyle, G. E. Smith	fizyka	za opracowanie półprzewodnikowego obwodu obrazującego – sensora CCD
2014	I. Akasaki, H. Amano, S. Nakamura	fizyka	za wynalezienie efektywnej niebieskiej diody elektroluminescencyjnej
1983	H. Taube	chemia	za prace nad mechanizmem reakcji związanych z przeniesieniem elektronu
1992	R. Marcus	chemia	za wkład do teorii reakcji przeniesienia elektronu w układach chemicznych
2000	A. Heeger, A. MacDiarmid, H. Shirakawa	chemia	za odkrycie i badania nad polimerami przewodzącymi prąd elektryczny
2019	J. B. Goodenough, M. S. Whittingham, A. Yoshino	chemia	za rozwój akumulatorów litowo-jonowych

3. JAK WSTRZYKIWAĆ ŁADUNEK W SPOSÓB KONTROLOWANY?

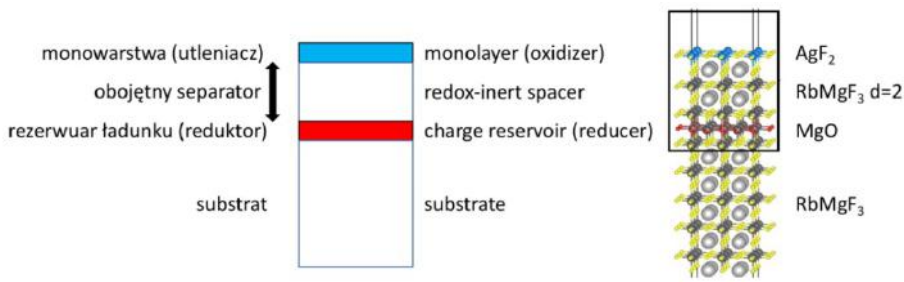
Mimo ich fascynujących właściwości, związki domieszkowane, jak wspomniano, stanowią mniejszość wśród wielu milionów znanych (najczęściej stechiometrycznych i będących izolatorami elektryczności) substancji chemicznych. Dotychczas nie znana była żadna ogólna i prosta metoda, dzięki której można by otrzymywać układy domieszkowane.

W opublikowanej niedawno pracy [15], dwóch polskich chemików z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, dr Adam Grzelak oraz niżej podpisany, wraz z włoskim fizykiem argentyńskiego pochodzenia z Uniwersytetu La Sapienza w Rzymie oraz CNR, dr José Lorenzana, wykazali na gruncie obliczeń teoretycznych, w jaki sposób można skutecznie przeprowadzać **kontrolowane domieszkowanie** związków chemicznych i to **przy zachowaniu stechiometryczności** chemicznej układu. Do zademonstrowania tzw. *proof of concept* (ang. dowód koncepcji) badacze wybrali dwufluorek srebra (AgF_2), który jest niezwykle reaktywnym chemicznie utleniaczem i środkiem fluorującym, używanym m.in. w projekcie Manhattan do wytwarzania lotnego sześciofluorku uranu (UF_6). Ten ważny związek srebra zawiera nietypowe srebro dwuwartościowe [16] i jest ważnym analogiem [16,17,18] niedomieszkowanych warstwowych tlenków miedzi takich jak La_2CuO_4 [9]. Wszelkie wcześniejsze i trwające dwie dekady próby chemicznego domieszkowania tego związku spełzły na niczym [19]. W większości przypadków reakcja nie zachodziła w ogóle lub zachodziła bardzo gwałtownie (Rys. 1) prowadząc do fluorku srebra(I) (AgF), przy czym następowała separacja faz (AgF_2 i AgF); nie tworzył się nowy związek o mieszanej ani tym bardziej (pożądany) związek o pośredniej wartościowości.

Rysunek 1. Przykład gwałtownej reakcji chemicznej z udziałem silnego utleniacza AgF_2 (na dnie naczynia) oraz z pozoru inertnego chemicznie czterochlorku krzemu ($SiCl_4$) wkraplanego kropla po kropli; od lewej do prawej progres reakcji. Rysunek przedrukowany z [19] za zgodą autorów

Figure 1. An example of a violent redox reaction involving strong oxidizer AgF_2 (at the bottom of the vessel) and a seemingly inert $SiCl_4$ introduced drop by drop from the top; progres of reaction from the left to the right. Figure reproduced from [19] with permission from the authors

W jaki sposób badacze rozwiązali problem? Otóż zaproponowali oni by wykorzystać nanotechnologię a w szczególności epitaksjalne narastanie monowarstw. Badacze zasugerowali by warstwę utleniacza, AgF_2, umieścić **w niewielkim (rzędu pojedynczych angstremów) oddaleniu** od warstwy reduktora a obie warstwy przedzielić **separatorem** obojętnym z punktu widzenia reakcji redoksowych (Rys.2). Całość osadzona jest na także inertnym podłożu zaś układ może być dodatkowo zmodyfikowany poprzez osadzenie na warstwie utleniacza dodatkowej warstwy zabezpieczającej. Jako separatora i równocześnie podłoża badacze użyli fluorku rubidowo-magnezowego ($RbMgF_3$), który w świetle ich wcześniejszych badań wydawał się najlepiej spełniać warunek epitaksji, tj. zapewniał najmniejsze naprężenia mechaniczne między substancją osadzaną a podłożem [20]. Równocześnie, $RbMgF_3$ jest bardzo niepodatny tak na utlenienie jak i na redukcję. Stanowi zatem idealny tj. obojętny w sensie redoksowym separator. Jako reduktor badacze zastosowali początkowo tlenek magnezu (MgO). Mogłoby się wydawać, że nie jest to silny reduktor, jednak z wcześniejszych badań zespołu prof. Grochali [21,22] wynikało, że AgF_2 z łatwością utlenia tlenki (do nadtlenków lub nawet gazowego tlenu) więc wybór taki wydawał się zasadny. Dodatkowo stała sieciowa krystalicznego MgO także spełnia warunek epitaksji. Sedno pomysłu stanowi **separacja przestrzenna reagentów**, która może być **kontrolowana** poprzez powiększanie odstępu między warstwami utleniacza i reduktora w skali nano z użyciem konkretnej liczby monowarstw separatora.



Rysunek 2. Lewa strona: ogólna konstrukcja układu do kontrolowanego wstrzykiwania ładunku do warstwy utleniacza (AgF_2, kolor niebieski) z warstwy rezerwuaru ładunku (MgO, kolor czerwony), poprzez obojętny separator o kontrolowanej grubości; całość osadzona jest na inertnym podłożu. Prawa strona: zoptymalizowana struktura krystaliczna w przypadku użycia $RbMgF_3$ jako separatora i podłoża. Rysunek przedrukowany z [15] za zgodą autorów

Figure 2. Left: general scheme of the setup for controlled chargé injection to the layer of oxidizer (AgF_2, blue) from the reservoir layer (MgO, red), via an inert separator of controlled thickness. Everything is placed on an inert substrate. Right: the optimized crystal structure for $RbMgF_3$ used simultaneously as a separator and a substrate. Figure reproduced from [15] with permission from the authors

Kwantowomechaniczne modelowanie opisanego wyżej układu pozwoliło pokazać, że istotnie zachowuje się on w zgodzie z intuicyjnymi oczekiwaniami badaczy. Tzn., gdy odległość między reagentami maleje, rośnie stopień przeniesienia ładunku między nimi. Co prawda różnica potencjałów chemicznych obu warstw jest w każdym przypadku taka sama, lecz sam fakt przeniesienia (rozseparowania) ładunku odbywa się wbrew sile kulombowskiej, co prowadzi do cząstkowego (a nie całkowitego) transferu ładunku. Ponadto, zarówno utleniacz jak i reduktor nie występują w formie izolowanych cząsteczek, lecz warstw tj. ciał stałych o zredukowanej wymiarowości, co dodatkowo wspomaga transfer **niecałkowitej liczby elektronów** na jednostkę stechiometryczną. Tym samym, mamy do czynienia z nietypową reakcją chemiczną, którą można opisać równaniem:

$$MgO + AgF_2 \rightarrow (MgO)^{\delta+} + (AgF_2)^{\delta-} \qquad \text{(Równ.2)}$$

gdzie δ przyjmuje wartość między 0,306 e (przy stykaniu się reagentów tzn. bez separatora) a 0,095 e (przy oddzieleniu ich pięcioma monowarstwami separatora) [15]. Jak pokazuje prosty model, stopniem przeniesienia ładunku można dodatkowo sterować wprowadzając np. drugą warstwę reduktora (stykającą się z pierwszą lub nie), zmieniając separator na inny, o innej stałej dielektrycznej, lub zmieniając reduktor na słabszy lub silniejszy. W ten sposób w teorii można uzyskać warstwę $(AgF_2)^{\delta-}$ o pożądanym stopniu domieszkowania δ zmiennym w zakresie właściwie od 0 do 1. To proste podejście może być łatwo uogólnione na wiele innych stechiometrii co stanowi jego siłę, zaś warunek epitaksji jest oczywiście pewnym ograniczeniem, lecz w praktyce i on może zostać nagięty. Tak więc do zbioru klasycznych reakcji chemicznych typu:

$$A + B \rightarrow AB \qquad \text{(Równ.3)}$$

oraz

$$A + B \rightarrow A^+ + B^- \qquad \text{(Równ.4)}$$

możemy teraz dodać także:

$$A + B \rightarrow (A)^{\delta+} + (B)^{\delta-} \quad \text{gdzie } \delta \text{ jest zmienna.} \qquad \text{(Równ.5)}$$

4. UKŁADY POKREWNE

Sterowanie cząstkowym przeniesieniem ładunku w reakcjach redoksowych za pomocą przestrzennej separacji reagentów jest podejściem nowym, lecz można wskazać pewne jego analogi. Po pierwsze, od dawna wiadomo, iż reakcje typu (Równ.4), np.:

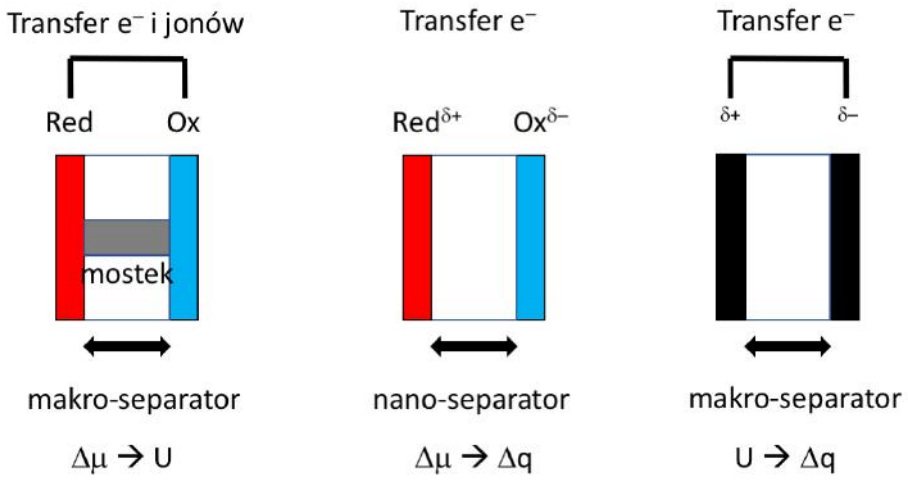
$$Cs_{(g)} + F_{(g)} \leftrightarrow Cs^{+}_{(g)} + F^{-}_{(g)} \qquad (g = \text{gazowy}) \qquad \text{(Równ.6)}$$

wykazują silną zależność przebiegu od odległości między oddziałującymi atomami. Dla znacznej odległości między atomami Cs i F (rzędu 30 Å i więcej) mogą one przemieścić się obok siebie nie zmieniając praktycznie trajektorii. Dzieje się tak gdyż dla dużych odległości międzyjądrowych to nie jony a obojętne atomy stanowią stan podstawowy układu (energia jonizacji atomu cezu, jakkolwiek mała, 375,7 kJ mol^{-1}, jest i tak większa niż energia powinowactwa elektronowego atomu fluoru, 328,0 kJ mol^{-1}!). Jednak, jeśli odległość między atomami spadnie poniżej pewnej wartości krytycznej, następuje dramatyczny efekt przeskoku elektronu, tzw. *harpooning effect* (ang. efekt harpunowy) co prowadzi do powstania jonów Cs^{+} i F^{-} oraz następczej zmiany ich trajektorii, a finalnie do powstania związanej cząsteczki CsF. Na tym jednak analogia z układem opisanym w [15] się kończy, gdyż przeskok elektronu w reakcjach harpunowych albo jest całkowity, albo go nie ma.

Drugi układ wykazujący pewne analogie z tym opisanym w [15] stanowią tzw. organiczne sole, zawierające podjednostki donorowe i akceptorowe, czasami w formie alternujących a czasami odseparowanych stosów (ang. *alternating/seggregated stacks*). Niektóre z tych soli np. addukt chloranilu (akceptor elektronu) i tetratiafulwalenu (donor elektronu) wykazują indukowane zmianą temperatury lub ciśnienia przejście fazowe nazywane przejściem Neutral to Ionic Transition (NIT) (ang. od obojętnego do jonowego) [23,24]. Podobieństwo polega na tym, że zarówno w formie obojętnej jak i jonowej transfer ładunku między donorem a akceptorem jest cząstkowy i można nim sterować np. za pomocą ciśnienia (które wpływa na odległość między jednostkami budulcowymi). I te związki jednak nie są w pełni analogiczne z warstwowymi układami opisanymi w [15], gdyż między donorem i akceptorem elektronu nie występuje separator o kontrolowanej grubości, zaś przejście NIT układy te zawdzięczają głównie kooperatywnym efektom wielodziałowym związanym z obecnością dużej liczby cząsteczek donora i akceptora w bezpośredniej bliskości.

Warstwowe układy opisane w pracy [15] można przyrównać także do hybrydy ogniwa elektrochemicznego (baterii) i kondensatora (Rys. 3). Z jednej strony

występują tu podjednostki reagentów o znacznej różnicy potencjału chemicznego, podobnie jak w ogniwie elektrochemicznym. Z drugiej strony, nie ma mostka elektrochemicznego a ładunek może przepływać tylko w jedną stronę, bez kompensacji ładunku (neutralizacji reagentów) – ta ostatnia możliwa jest w ogniwie dzięki przepływowi jonów a przestrzenie anodowa i katodowa nie ładują się elektrycznie. W konsekwencji, obie warstwy ładują się podobnie do okładek kondensatora. Jednak w kondensatorze to zewnętrzne napięcie pozwala na separację ładunków i nie muszą tu być obecne utleniacz i reduktor, czyli związki o znacznej różnicy potencjału chemicznego. Przepływ ładunku w układzie do jego iniekcji nie jest całkowity (reakcja redoksowa nie jest kompletna) gdyż odseparowanie całkowitego ładunku nie jest opłacalne energetycznie.



Rysunek 3. Lewa strona: ogniwo elektrochemiczne, środek: układ do kontrolowanego wstrzykiwania ładunku, prawa strona: kondensator. Porównano zasadnicze podobieństwa i różnice. Strzałka → oznacza związek między przyczyną i skutkiem. μ – potencjał chemiczny, U – napięcie elektryczne, q – ładunek. Szare pole – mostek elektrolityczny

Figure 3. Left: electrochemical cell, middle: set for controlled charge injection, right: capacitor. Major similarities and differences have been emphasized. Arrow → denotes relationship between the cause and the effect. μ – chemical potential, U – electric voltage, q – charge. Gray field stands for salt bridge

Układ opisany w pracy [15] można także przyrównać do klasycznego złącza n/p stanowiącego podstawę konstrukcji diod i ogniw słonecznych. Jednak i tu zaznaczają się wyraźnie różnice. Złącze n/p zawiera co prawda dwie warstwy o różnym potencjale chemicznym, pomiędzy którymi spontanicznie przepływa pewien ładunek. Jednak jest ono zbudowane z elementów wstępnie już

zdomieszkowanych i o stosunkowo dobrym przewodnictwie elektrycznym, a ponadto między obiema warstwami nie ma separatora.

5. PERSPEKTYWY ROZWOJU

Jak się wydaje, propozycja kontroli reakcji redoksowych opisana w [15] jest unikatowa. Może ona pozwolić na wyeliminowanie konieczności użycia silnego pola elektrycznego do tzw. wstrzykiwania ładunku w nanostrukturach tworzących tranzystor polowy typu FET (ang. *Field Effect Transistor*) [25,26,27] czy do wyeliminowania użycia elektrod w procesach elektrochemicznego domieszkowania cienkich warstw [28,29], a także konieczności zastosowania cieczy jonowych w tym samym celu [30]. Czas pokaże, czy układy opisane w [15] uda się istotnie sfabrykować. Potencjalne korzyści z nano-urządzeń tego typu są olbrzymie. Jeden z ważnych przykładów zastosowań to metalizacja wcześniej niezmetalizowanych związków chemicznych o znacznej wartości przerwy wzbronionej, np. rzeczonego MgO czy wodorku litu (LiH, także dyskutowanego w pracy [15]), innych wodorków, diamentu, chlorku sodu (NaCl), itp. Badania takie doprowadzić mogą do zaobserwowania nadprzewodnictwa w temperaturze pokojowej w nieobecności znacznego ciśnienia zewnętrznego (a zatem inaczej niż dla $LaH_{10+\delta}$ mogącego funkcjonować wyłącznie w całkiem niepraktycznych warunkach ciśnienia zewnętrznego przekraczającego 1 mln atm [12]). Wszystkie następstwa technologiczne i cywilizacyjne takiego odkrycia są trudne do opisania. Inne możliwe zastosowania obejmują pozyskiwanie energii słonecznej, emisję światła oraz katalizę heterogeniczną. Ciekawym tematem badań byłyby także zjawiska tunelowania ładunku (oraz nadprądu) przez inertny separator.

Należy w tym miejscu nadmienić, że proponowane w [15] struktury epitaksjalne mogłyby być otrzymywane za pomocą identycznych metod jak te powszechnie stosowane dziś do produkcji złączy n/p czyli np. chemicznego osadzania z fazy gazowej (metoda CVD, ang. chemical vapour deposition) a nawet w pewnych przypadkach metodami elektrochemicznymi (w taki sposób produkowane są tzw. stopy podpowierzchniowe, ang. sub-surface alloys [31]). Dalsza miniaturyzacja do skali nanometrów złączy stanowiących sedno współczesnych procesorów jest przecież i tak oczekiwana.

6. OBIECUJĄCE WYNIKI EKSPERYMENTALNE

Tymczasem, badacze natknęli się na publikację eksperymentalną [32] w której pokazano, że układ dużo łatwiejszy do domieszkowania niż AgF_2, grafen, może być domieszkowany **dziurowo** poprzez **zmianę stężenia cząsteczkowego tlenu** (O_2)

w warstwie oddalonej od grafenu i przylegającej do elektrody irydowej (Ir). W przypadku [32] separator stanowi krzemionka (SiO_2). Efekt zwiększenia stężenia tlenu odpowiadałby w modelu [15] zwiększeniu warstw liczby MgO (w [15] domieszkowanie jest co prawda **elektronowe**, lecz istota zagadnienia pozostaje oczywiście taka sama). Ponadto, eksperymentatorzy [32] zaobserwowali małe zmiany w powierzchniowej gęstości ładunku w grafenie (rzędu 1,6 x 10^{12} dziur cm^{-2}, co odpowiada zmianie poziomu domieszkowania o ok. δ=0,0004 e na jeden atom węgla) w przypadku **podwojenia grubości** separatora krzemionkowego z ok. 8,6 do ok. 16,6 Å przy stałym stężeniu tlenu. Choć są to efekty dużo mniejsze niż te przewidziane w pracy [15], a układ badany w [32] wyposażony jest dodatkowo w metaliczny iryd, co dodatkowo go komplikuje, można spodziewać się, że silne efekty przewidziane w [15] dla prostszego układu uda się w przyszłości wykazać eksperymentalnie. Praca [32] dostarcza jednak dowodu na to, że warunek epitaksji nie musi być spełniony, co pozwala uogólnić rozważania z pracy [15] na jeszcze większą niż pierwotnie przypuszczano liczbę układów.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] Niemal zapomniana teoria Usanovicha pięknie uogólnia reakcje kwasowo-zasadowe i reakcje redoksowe: M. I. Usanovich, Gen. Chem. (Zh. Obshch. Khim.), 1939, **9**, 182.

[2] Obliczono na bazie danych termodynamicznych zawartych w bazie danych Chemistry WebBook na www.nist.gov.

[3] Metaliczny cez po raz pierwszy otrzymał w 1882 roku szwedzki chemik Carl Theodor Setterberg poprzez elektrolizę suchego, stopionego cyjanku cezu (CsCN).

[4] Pierwiastkowy fluor został otrzymany w 1886 roku przez Henriego Moissan przez elektrolizę fluorowodoru zawierającego dodatek wodorofluorek potasu (KHF_2).

[5] Złoto jest roztwarzane w zasadowych roztworach cyjanków (w obecności utleniaczy, np. tlenu) tworząc kompleksy cyjanozłocianowe ($Au(CN)_2^-$).

[6] Układy takie podlegały rozmaitym klasyfikacjom, z których klasyfikacja Robina i Daya jest najszerzej uznaną: M. B. Robin, P. Day, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 1967, **10**, 247.

[7] Pierwszy działający tranzystor ostrzowy został skonstruowany 16 grudnia 1947 r. w laboratoriach Bella przez Johna Bardeena oraz Waltera Housera Brattaina.

[8] A.G. MacDiarmid, A.J. Heeger, Synth. Met. 1988, **1**, 101.

[9] J.G. Bednorz, K.A. Müller, 1986, **64**, 189.

[10] G. Binasch, P. Grünberg, F. Saurenbach, W. Zinn, Phys. Rev. B, 1989, **39**, 4828; M.N. Baibich, J.M. Broto, A. Fert, F. Nguyen Van Dau, F. Petroff, P. Etienne, G. Creuzet, A. Friederich, J. Chazelas, Phys. Rev. Lett., 1988, **61**, 2472.

[11] W.B. Wilson, Phys. Rev. 1962, **127**, 1549.

[12] A.P. Drozdov, P.P. Kong, V.S. Minkov, S.P. Besedin, M.A. Kuzovnikov, S. Mozaffari, L. Balicas, F.F. Balakirev, D. E. Graf, V. B. Prakapenka, E. Greenberg, D. A. Knyazev, M. Tkacz, M. I. Eremets, Nature, 2019, **569**, 528; M. Somayazulu, M. Ahart, A.K. Mishra, Z.M. Geballe, M. Baldini, Y. Meng, V.V. Struzhkin, R.J. Hemley, Phys. Rev. Lett., 2019, **122**, 2.

[13] R.J. Gummow, M.M. Thackeray, W.I.F. David, S. Hull, Mater. Res. Bull., 1992, 27, 327.

[14] V.F. Pisarenko, V.V. Popov, Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Fiz. 1967, **31**, 2052.

[15] A. Grzelak, J. Lorenzana, W. Grochala, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2021, **60**, TBA. doi.org/10.1002/anie.202103886
[16] W. Grochala, R. Hoffmann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2001, **40**, 2742.
[17] D. Kurzydłowski, W. Grochala, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2017, **56**, 10114.
[18] J. Gawraczyński, D. Kurzydłowski, R. Ewings, S. Bandaru, W. Gadomski, Z. Mazej, G. Ruani, I. Bergenti, T. Jaroń, A. Ozarowski, S. Hill, P.J. Leszczyński, K. Tokár, M. Derzsi, P. Barone, K. Wohlfeld, J. Lorenzana, W. Grochala, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2019, **116**, 1495.
[19] P. Malinowski, Z. Mazej, W. Grochala, Z. Anorg. Allg. Chem., 2008, **634**, 2608.
[20] A. Grzelak, H. Su, X. Yang, D. Kurzydłowski, J. Lorenzana, W. Grochala, Phys. Rev. Mater., 2020, **4**, 084405.
[21] W. Grochala, J. Fluor. Chem., 2008, **129**, 82.
[22] P. Malinowski, Z. Mazej, W. Grochala, Z. Anorg. Allg. Chem., 2008, **634**, 2608.
[23] J.B. Torrance, J.E. Vazquez, J.J. Mayerle, V.Y. Lee, Phys. Rev. Lett., 1981, **46**, 253.
[24] L.Z. Stolarczyk, L. Piela, Chem. Phys., 1984, **85**, 451.
[25] A. Gozar, G. Logvenov, L.F. Kourkoutis, A.T. Bollinger, L.A. Giannuzzi, D.A. Muller, I. Bozovic, Nature, 2008, **455**, 782.
[26] J.-F. Ge, Z.-L. Liu, C. Liu, C.-L. Gao, D. Qian, Q.-K. Xue, Y. Liu, J.-F. Jia, Nat. Mater., 2015, **14**, 285.
[27] A.T. Bollinger, G. Dubuis, J. Yoon, D. Pavuna, J. Misewich, I. Bozovic, Nature, 2011, **472**, 458.
[28] J.C. Scott, J. Vac. Sci. Techn., A, 2003, **21**, 521.
[29] J. Walter, H.L. Wang, B. Luo, C.D. Frisbie, C. Leighton, ACS Nano, 2016, **10**, 7799.
[30] C. Leighton, Nat. Mater., 2019, **18**, 13.
[31] J. Greeley, M. Mavrikakis, Nat. Mater., 2004, **3**, 810.
[32] R. Larciprete, P. Lacovig, F. Orlando, M. Dalmiglio, L. Omiciuolo, A. Baraldi, S. Lizzit, Nanoscale, 2015, **7**, 12650.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 kwietnia 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

CHIRALNE AMIDKI LITU – WŁAŚCIWOŚCI I WYBRANE ZASTOSOWANIA SYNTETYCZNE

CHIRAL LITHIUM AMIDES – PROPERTIES AND SELECTED SYNTHETIC APPLICATIONS

Magdalena Piwońska

Zakład Stereochemii Organicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
**e-mail: magda.piwonska97@gmail.com*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Reaktywność związków karbonylowych
2. Wykorzystanie nukleofilowych związków karbonylowych w syntezie
   2.1. Reakcja alkilowania enolanów
   2.2. Reakcja aldolowa
3. Indukcja chiralności w enolanach litu
   3.1. Generowanie asymetrycznego enolanu przy pomocy chiralnej zasady
   3.2. Asymetryczna kataliza kompleksami metali przejściowych w formowaniu i funkcjonalizowaniu enolanów
4. Zastosowanie chiralnych amidków litu (CAL) w reakcjach deprotonowania związków karbonylowych
   4.1. Podział i struktura chiralnych amidków litu
   4.2. Optymalizacja warunków reakcji
5. Aplikacje CAL w syntezach
   5.1. Sililowanie enolanów w celu otrzymywania chiralnych produktów pośrednich
   5.2. Bezpośrednie reakcje chiralnych/prochiralnych enolanów z elektrofilami
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Magdalena Piwońska, studentka II roku studiów II stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Zainteresowanie chemią pojawiło się w klasie maturalnej, wtedy też uzyskała tytuł laureata kilku konkursów dla licealistów organizowanych przez uczelnie wyższe, m. in. UMK, Politechnikę Warszawską, Politechnikę Gdańską. Brała również udział w II etapie 62. Olimpiady Chemicznej. W 2019 ukończyła studia licencjackie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; w roku akademickim 2017/2018 otrzymując Stypendium Rektora UAM dla najlepszych studentów. Od 2017 roku pracuje jako wolontariusz w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM.

https://orcid.org/0000-0002-2984-2143

ABSTRACT

Reactions involving carbonyl groups are one of the most important transformations in organic chemistry. The nucleophilic properties of carbonyl compounds, when they are in the form of enolate ions, offer many possibilities for creating new carbon-carbon bonds in reactions with electrophiles. In the case of cyclic ketones, enolate formation can be stereocontrolled by deprotonation with the use of chiral lithium amides. Stereoselective formation of the chiral lithium enolate determines the stereochemistry of the product of the subsequent reaction with the electrophile. The induction of chirality in the reaction of enolate ions with electrophiles can also be achieved by using metals other than lithium, i.e. magnesium. When other alkali metals are used, an organometallic catalyst containing a chiral ligand must be present in the reaction.

The presence of particular structural elements allow distinguishing the chiral lithium amides between eight major classes. Due to the high reactivity of lithium enolates, they are often converted into the silyl enol ether. This is done in two ways: internal quench (*in situ* reaction with TMSCl) or external quench. Due to aggregation of the chiral lithium amides and, thus, a decrease in asymmetric induction, the addition of LiCl is necessary for reactions run in external quench conditions. Although there are known examples of the use of chiral lithium amides in a catalytic amount in the deprotonation of epoxides, there is only one example of using less than stoichiometric amounts of chiral lithium amides in the deprotonation of ketones.

There are many reports in the literature on the use of chiral lithium amides in total syntheses. The chiral lithium amides were used to form chiral enol silyl ether intermediates, e.g. in synthesis of chlortetaine or (+)-ibogamine. They are also used to form chiral lithium enolates which reacts directly with electrophiles, e.g. in synthesis of lasonolide A.

Keywords: chirality, stereoselective synthesis, enolate, asymmetric induction, lithium

Słowa kluczowe: chiralność, synteza stereoselektywna, enolan, indukcja asymetryczna, lit

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Bn	– benzyl
Boc	– grupa *tert*-butoksykarbonylowa
CAL	– chiralne amidki litu
Cy	– cykloheksyl
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCB	– 2,6-dichlorobenzyl
DME	– 1,2-dimetoksyetan
DMPU	– *N,N'*-dimetylopropylomocznik
Et	– etyl
HMDS	– heksametylodisilazydek
HMPA	– triamid heksametylofosforowy
LDA	– diizopropyloamidek litu
MBA	– metylobenzyl
Me	– metyl
NBS	– *N*-bromoimid kwasu bursztynowego
n-Bu	– *n*-butyl
Naph	– naftyl
Ph	– fenyl
PMB	– bromek 4-metoksybenzyowy
TBSCl	– chlorek *tert*-butylodimetylosililowy
t-Bu	– *tert*-butyl
TESCl	– chlorek trietylosililowy
THF	– tetrahydrofuran
TIPS	– chlorek triizopropylosililowy
TMSCl	– chlorek trimetylosililowy
Tr	– trytyl
TSN3	– azydek *p*-toluenosulfonylu
WW	– wewnętrzny wychwyt
ZW	– zewnętrzny wychwyt

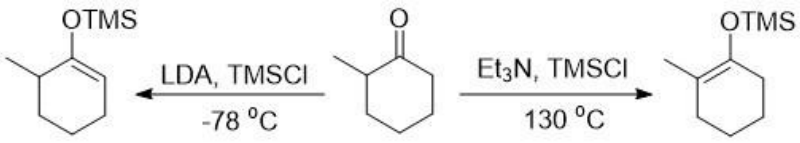
WPROWADZENIE

Grupa karbonylowa jest niezaprzeczalnie jedną z najważniejszych grup funkcyjnych w chemii organicznej, co związane jest zarówno z jej rozpowszechnieniem w strukturze wielu różnych związków chemicznych jak i reaktywnością [1-3]. Związki zawierające grupę karbonylową można podzielić na dwie główne kategorie. Pierwszą z nich będą stanowiły aldehydy i ketony, zaś drugą kwasy karboksylowe i ich pochodne.

Grupa karbonylowa zawiera atom węgla o hybrydyzacji sp^2 połączony wiązaniem podwójnym z atomem tlenu, przez co jest silnie spolaryzowanym fragmentem cząsteczki. Bezpośrednim skutkiem polaryzacji jest reaktywność grupy karbonylowej. Na karbonylowym atomie węgla znajduje się cząstkowy ładunek dodatni, przez co ma on charakter elektrofilowy. Dodatkowo, atom tlenu wpływa na sąsiadujące atomy węgla w położeniach α, indukcyjnie zmniejszając ich gęstość elektronową, co czyni związane z tymi atomami protony bardziej labilnymi. Oderwanie protonu od atomu węgla w położeniu α za pomocą zasady przekształca elektrofilowy związek karbonylowy w nukleofilowy jon enolanowy.

Specyficzny, dwojaki charakter grupy karbonylowej, zależny od warunków reakcji, powoduje, że związki zawierające ten element struktury stanowią dogodny a tym samym bardzo często stosowany substrat do tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel. Dodatkową zaletą wykorzystania związków karbonylowych w syntezie jest możliwość prowadzenia reakcji w sposób regio- i/lub stereoselektywny.

Regioselektywność reakcji w których uczestniczą związki karbonylowe może być, przynajmniej w założeniu, łatwo osiągnięta przez zastosowanie odpowiedniej kombinacji reagentów i warunków reakcji. Prostym przykładem reakcji regioselektywnej wykorzystującej jony enolanowe jako związki pośrednie, jest deprotonowanie 2-metylocykloheksanonu. Deprotonowanie za pomocą diizopropyloamidku litu (LDA), w temperaturze -78 ^{o}C prowadzi do produktu kinetycznego, niezgodnego z regułą Zajcewa. Natomiast użycie słabszej zasady, jaką jest Et_3N oraz podwyższona temperatura reakcji prowadzi do produktu termodynamicznego, z bardziej podstawionym wiązaniem podwójnym (Schemat 1).



Schemat 1. Kontrola kinetyczna i termodynamiczna reakcji deprotonowania 2-metylocykloheksanonu
Scheme 1. Kinetic and thermodynamic control of 2-methylcyclohexanone deprotonation

W bardziej skomplikowanych przypadkach deprotonowania symetrycznych, cyklicznych ketonów, zawierających objętościowe podstawniki utrudniające swobodną

zmianę konformacji, może dojść do zjawiska rozróżnienia protonów enancjotopowych obecnych w cząsteczce. W takim przypadku możliwe jest kontrolowanie stereochemii reakcji, jeżeli zostanie użyty chiralny amidek litu. Mimo niezaprzeczalnych zalet takiego podejścia – prostoty koncepcyjnej, łatwości otrzymywania chiralnych drugorzędowych amin jako prekursorów amidków, ta metoda ma również wady. Przez wzgląd na to, że związków typu chiralnych amidków używa się w reakcji w ilości co najmniej stechiometrycznej oraz w efekcie rozwoju chemii metaloorganicznej a zwłaszcza możliwości aplikowania związków metaloorganicznych w ilościach katalitycznych ta grupa związków jaką są chiralne amidki litu jest obecnie rzadziej wykorzystywana i badana.

Tym niemniej w literaturze przedmiotu pojawiają się prace, w których wykorzystywane są chiralne amidki litu. Celem tego przeglądu jest z jednej strony przybliżenie Czytelnikowi tego bez wątpienia fascynującego obszaru chemii organicznej, jakim jest wykorzystanie chiralnych amidków litu w reakcjach tworzenia enolanów, ale również próba krytycznego spojrzenia na słabości stosowanego podejścia.

1. REAKTYWNOŚC ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH

Reakcje, którym ulegają związki karbonylowe można podzielić na trzy główne grupy. Są to reakcje addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej, reakcje nukleofilowej substytucji w grupie acylowej (Schemat 2) oraz reakcje z wykorzystaniem jonów enolanowych/enoli.

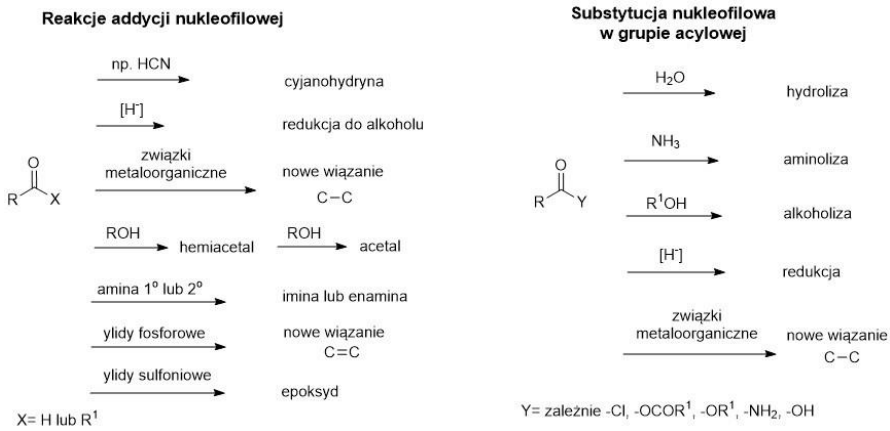
Reakcje addycji nukleofilowej przebiegają na atomie węgla grupy karbonylowej, który ze względu na wiązanie podwójne z atomem tlenu charakteryzuje się małą gęstością elektronową. Zasadniczo, na addycję do grupy karbonylowej składają się dwa etapy. Pierwszym jest nukleofilowy atak na grupę karbonylową, determinujący stereochemię produktu tworzącego się z prochiralnego substratu, drugim zaś jest protonowanie powstałego anionu (alkoksylanu). Przykładami takich reakcji są np. addycje CN^- lub jego maskowanych odpowiedników prowadzące do cyjanohydryn, natomiast w przypadku przyłączenia atomu wodoru wraz z dwoma elektronami biorącymi udział we wcześniejszym jego wiązaniu, tzw. „transfer wodorku”, następuje redukcja związku karbonylowego. Najpopularniejszymi reduktorami o charakterze nukleofilowych wodorków są $NaBH_4$, $LiAlH_4$ czy też bardziej wyrafinowane pod kątem stereoselektywności – selektrydy. Wykorzystanie związków metaloorganicznych prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel.

Równie ważnymi reakcjami, które prowadzą do *de facto* utraty karbonylowego atomu tlenu są reakcje z nukleofilami tlenowymi, siarkowymi lub azotowymi. Reakcja grup karbonylowych z alkoholami prowadzi kolejno do hemiacetali

a następnie do acetali. Dzięki tej reakcji cukry w organizmach żywych istnieją, odpowiednio, w postaci pierścieni furanazowych lub piranozowych. Za pomocą reakcji acetalowania można wprowadzić grupę ochronną na grupę karbonylową, natomiast użycie tioli, zwłaszcza 1,3-propanoditiolu, prowadzi do utworzenia układ tioacetalowego (1,3-ditianu). Specyfika układu tioacetalowego, gdzie atom węgla jest związany z dwoma atomami siarki, prowadzi do przebiegunowania (umpolungu) grupy karbonylowej.

Podczas reakcji z aminą pierwszorzędową otrzymywane są iminy, natomiast gdy jednym z substratów jest amina drugorzędowa, powstają enaminy – ważne związki pośrednie będące swoistymi równoważnikami enoli dla aldehydów. Reakcje z ylidami fosforowymi (reakcja Wittiga i jej modyfikacje) prowadzą do utworzenia nowego wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Natomiast zastosowanie ylidu sulfoniowego da w efekcie odpowiedni epoksyd.

Do najbardziej charakterystycznych reakcji substytucji nukleofilowej w grupie acylowej kwasu karboksylowego i jego pochodnych należą: hydroliza, alkoholiza, aminoliza, redukcja oraz addycja związków metaloorganicznych. Warto zauważyć, że reaktywność pochodnych kwasów karboksylowych maleje następująco: chlorek kwasowy, bezwodnik kwasowy, ester, amid.

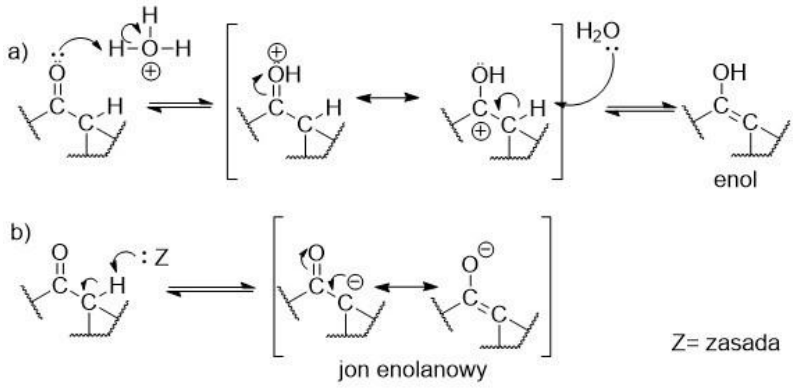


Schemat 2. Reaktywność elektrofilowych związków karbonylowych
Scheme 2. Reactivity of electrophilic carbonyl compounds

2. WYKORZYSTANIE NUKLEOFILOWYCH ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH W SYNTEZIE

Nukleofilowość związków karbonylowych jest równie często, jeśli nawet nie częściej wykorzystywana w syntezie. Nukleofilowość związków karbonylowych, pomijając umpolung, związana jest z ich zdolnością do enolizacji, która z kolei

może przebiegać zarówno w środowisku kwaśnym (tworzy się enol), lub zasadowym kiedy powstaje jon enolanowy (Schemat 3). Oba indywidua mogą następnie reagować z odpowiednimi elektrofilami. Spośród tych dwóch form bardziej reaktywny, a co się z tym wiąże częściej wykorzystywany, jest jon enolanowy.



Schemat 3. Enolizacja związków karbonylowych w środowisku a) kwasowym oraz b) zasadowym
Scheme 3. Enolisation in a) acidic and b) basic conditions

Jon enolanowy jest specyficznym równoważnikiem enolu. Szybkie przekształcenie związku karbonylowego w jon enolanowy jest niezbędne, aby zapobiec reagowaniu nukleofilowej formy związku karbonylowego z pozostałą – elektrofilową (autokondensacja). Najczęściej spotykanym równoważnikiem enolu jest enolan litu, tworzony za pomocą LDA. Reakcji tej ulegają zasadniczo tylko ketony i estry, aldehydy wymagają innego zestawu reagentów, głównie przekształcenia w enaminę lub jon aza-enolanowy.

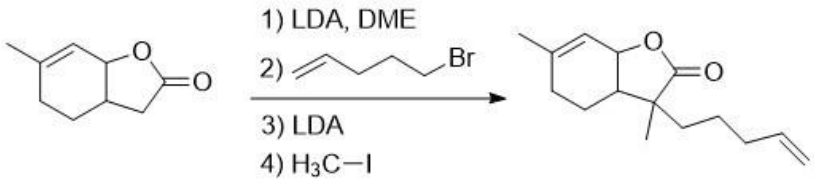
Z enolanu litu możliwe jest utworzenie eteru sililowego enolu, np. za pomocą chlorku trimetylosililu (TMSCl). Etery sililowe enolu są bardziej stabilne, jednak nieodłącznie przemianie jonu enolanowego w eter sililowy towarzyszy spadek reaktywności specyficznego równoważnika enolu, do tego stopnia, że związek pośredni – eter enolu można wyizolować. Należy nadmienić, że możliwa jest też reakcja odwrotna – przekształcenie eteru sililowego w enolan litu. Jest ona szczególnie użyteczna w przypadku otrzymywania termodynamicznych enolanów litu, niemożliwych do otrzymania w reakcji bezpośredniej.

Enole i ich specyficzne równoważniki reagują z elektrofilami, przyłączając je do atomu węgla *α.* Dwie najczęściej spotykane w syntezie reakcje to: reakcja alkilowania enoli i ich równoważników oraz reakcja aldolowa.

2.1. REAKCJA ALKILOWANIA ENOLANÓW

Reakcja alkilowania enoli i ich równoważników jest reakcją substytucji, która przebiega z halogenkiem alkilowym lub jego odpowiednikiem. Do generowania jonu enolanowego nie mogą być użyte zasady reagujące z elektrofilami, stąd najczęściej używaną zasadą jest LDA, która ze względu na właściwości steryczne nie jest dobrym nukleofilem.

Bezpośrednie alkilowanie enolanów daje najlepsze wyniki, kiedy proton może być oderwany tylko z jednego atomu węgla α (Schemat 4). Aldehydy nie są dobrymi substratami do tej reakcji, ponieważ następuje w tym przypadku konkurencyjna reakcja z LDA.



Schemat 4. Przykład podwójnego *C*-alkilowania związku karbonylowego (laktonu)
Scheme 4. Example of double *C*-alkylation of carbonyl compound (lactone)

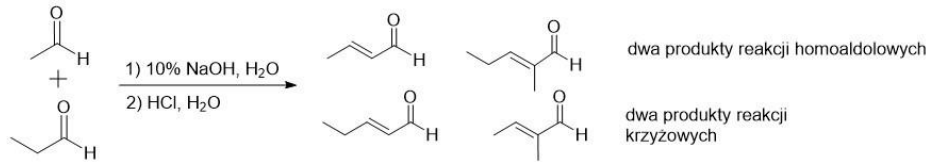
2.2. REAKCJA ALDOLOWA

Reakcja aldolowa to reakcja pomiędzy jonem enolanowym wytworzonym z aldehydu lub ketonu oraz inną obojętną cząsteczką aldehydu lub ketonu. Nazwa **aldol** pochodzi od połączenia słów **ald**ehyd oraz alkoh**ol**, ponieważ pierwotnym produktem reakcji jest β-hydroksyaldehyd/keton. Otrzymywanie aldolu jako produktu reakcji jest rzeczą trudną, ponieważ przebiega reakcja następcza – eliminacja wody. Sekwencja reakcji: aldolowej i eliminacji wody jest nazywana kondensacją aldolową. Reakcja eliminacji wody przebiega łatwo w środowisku zasadowym, a w środowisku kwasowym jeszcze łatwiej, dlatego też reakcja (a w tym wypadku kondensacja) aldolowa zazwyczaj daje jako produkt α,β-nienasycone związki karbonylowe zamiast aldoli.

Najprostszym wariantem reakcji aldolowej jest reakcja pomiędzy cząsteczkami tego samego związku karbonylowego (reakcja homoaldolowa). Natomiast w przypadku, kiedy zasada zostaje dodana do mieszaniny dwóch związków, które enolizują z podobną łatwością (np. aldehydu octowego i aldehydu propionowego), powstanie mieszanina dwóch jonów enolanowych, które następnie mogą reagować z pozostałymi cząsteczkami aldehydów na zasadzie „każdy z każdym”. W wyniku takiej reakcji powstaną cztery różne produkty, dwa produkty reakcji homoaldolowych oraz dwa produkty reakcji krzyżowych (Schemat 5).

Problem związany z różnorodnością produktów można rozwiązać na dwa sposoby. Pierwszym z nich jest wybór substratu, który w produkcie reakcji ma zachować grupę karbonylową (nukleofila). Substrat ten jest poddawany całkowitej enolizacji, a następnie jest do niego dodawany obojętny związek karbonylowy (reakcja bezpośrednia). Można też powoli wprowadzać roztwór uprzednio wytworzonych jonów enolanowych do roztworu związku karbonylowego w obojętnym rozpuszczalniku (reakcja pośrednia).

Drugim sposobem jest użycie jako jednego z substratów związku niezdolnego do enolizacji, czyli bez atomów wodoru na atomie węgla α, który jednocześnie powinien być bardziej elektrofilowy niż substrat enolizujący.

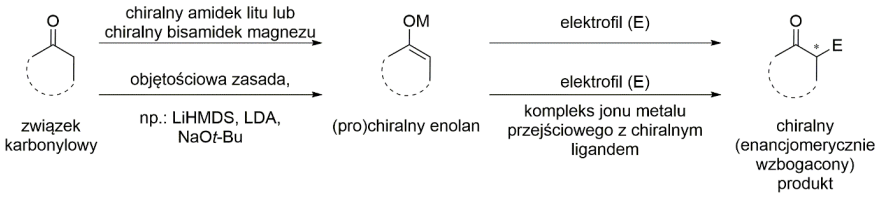


Schemat 5. Produkty kondensacji aldolowej pomiędzy dwoma aldehydami zdolnymi do enolizacji
Scheme 5. Products of aldol condensation between two enolizable aldehydes

3. INDUKCJA CHIRALNOŚCI W ENOLANACH LITU

Indukcja asymetryczna (chiralności) jest terminem opisującym preferencyjne powstawanie w danej reakcji jednego z enancjomerów lub diastereoizomerów jako efekt wpływu elementu chiralności występującego w substracie, reagencie, katalizatorze lub środowisku [4]. Dwie najbardziej rozpowszechnione metody indukcji to metody wykorzystujące chiralny pomocnik i metody katalityczne. Wśród tych ostatnich można wyróżnić dwa główne podejścia, mianowicie katalizę kwasami Lewisa oraz zyskującą ostatnio na popularności katalizę małymi cząsteczkami organicznymi, zwaną potocznie „*organokatalizą*”.

Niniejsza praca skupia się na sposobach otrzymywania chiralnych lub prochiralnych enolanów za pomocą reakcji deprotonowania, co jest możliwe w dwóch wariantach (Schemat 6). Wariant pierwszy wykorzystuje chiralne amidki litu lub magnezu które pełnią funkcję zarówno zasady jak i chiralnego indywiduum wpływającego na stereochemię produktu reakcji. Wariant drugi pozwala na użycie achiralnej objętościowej zasady, ponieważ indukcja chiralności w tym przypadku następuje na etapie reakcji z elektrofilem, która przebiega za pośrednictwem kompleksu jonu metalu przejściowego z chiralnym ligandem. Szerzej omówiona zostanie metoda wykorzystująca chiralne amidki litu.



Schemat 6. Dwie metody otrzymywania (pro)chiralnych enolanów
Scheme 6. Two methods of obtaining (pro)chiral enolates

3.1. GENEROWANIE ASYMETRYCZNEGO ENOLANU PRZY POMOCY CHIRALNEJ ZASADY

Zjawisko enancjoselektywnego deprotonowania za pomocą chiralnych amidków litu pierwszy raz zostało niezależnie opisane w 1980 roku przez Duhamel'a i Plaquevent'a [5] oraz Whitsell'a i Felman'a [6]. Prace te dotyczyły stereoselektywnego przekształcania epoksydów w alkohole allilowe przy pomocą deprotonowania i w efekcie spowodowały wzrost zainteresowania chiralnymi amidkami litu ze względu na ich duży potencjał w syntezie stereoselektywnej. W ciągu następnej dekady można było zaobserwować wzmożone badania nad chiralnymi amidkami litu, zwłaszcza w kontekście ich zastosowań do reakcji deprotonowania ketonów. Amidki brały udział w reakcji w dwojaki sposób. Z jednej strony służyły jako odpowiednik silnych zasad niebędących nukleofilami, takich jak np. LDA. Natomiast z drugiej, przez fakt obecności centrum stereogenicznego w najbliższym sąsiedztwie atomu azotu, związki te pełniły rolę chiralnych pomocników reakcji, wpływających w sposób decydujący na preferencyjne formowanie jednego z możliwych stereoizomerów. Bardzo duży wkład w początkowy rozwój asymetrycznego deprotonowania ketonów miały dwie grupy badawcze: Simpkins'a [7-9] oraz Kogi [10,11].

Chiralne bisamidki magnezu, badane intensywnie od początku XXI w. jako odczynniki deprotonujące, wykazują pewną przewagę nad amidkami litu. Ze względu na tworzenie bardziej stabilnych termicznie i mniej reaktywnych enolanów, użycie bisamidków magnezu pozwoliło podwyższyć temperaturę reakcji z -78 ^{o}C do -40 ^{o}C bez znacznej utraty wydajności i obniżenia stopnia indukcji asymetrycznej. Ponadto, jako związki zawierające atom magnezu zamiast litu są samoistnie bardziej objętościowe, co przekłada się na inny, łatwiejszy do przewidzenia, sposób agregacji w roztworze. Samej agregacji natomiast można zapobiec używając DMPU zamiast bardziej toksycznego HMPA stosowanego w przypadku amidków litu [12-15].

3.2. ASYMETRYCZNA KATALIZA KOMPLEKSAMI METALI PRZEJŚCIOWYCH W FORMOWANIU I FUNKCJONALIZOWANIU ENOLANÓW

Obecnie można otrzymywać enolany wielu różnych metali, które w następczej reakcji z elektrofilem dają czynny optycznie produkt charakteryzujący się wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Te enolany nie są jednak tworzone przy pomocy chiralnych amidków danego metalu, ale metodami katalizy metaloorganicznej, przy czym metody katalityczne można podzielić na dwie główne grupy. W przypadku pierwszej wykorzystuje się jako substrat *α,β*-nienasycony związek karbonylowy, z którego za pomocą asymetrycznej addycji sprzężonej wytwarza się chiralny enolan. Pozostałymi reagentami są: metaloorganiczny związek metalu, którego enolan zostanie utworzony (rodnik organiczny ulega sprzężonej addycji), chiralny ligand oraz związek metalu przejściowego, najczęściej miedzi, służący za katalizator addycji sprzężonej. W tym wariancie reakcji powstają głównie enolany: cynku, magnezu, boru, glinu, tytanu oraz cyrkonu.

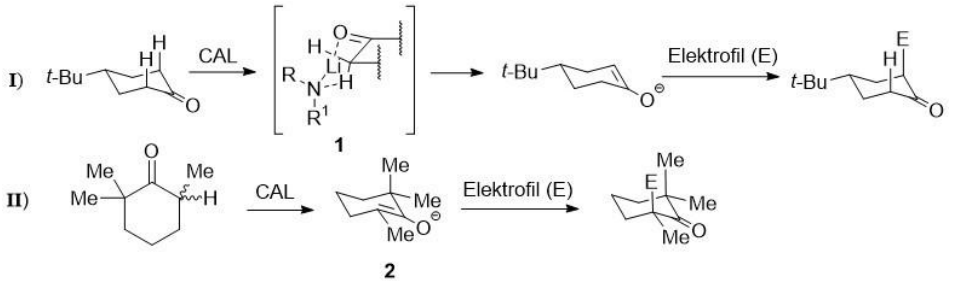
Druga grupa reakcji bazuje na tworzeniu prochiralnych enolanów przez deprotonowanie związków karbonylowych zasadami metali pierwszej grupy układu okresowego. Jako zasad używa się: LiHMDS, LDA, NaO-*t*Bu, NaHMDS oraz Cs_2CO_3. Tak utworzony związek pośredni, jakim jest enolan, jest następnie poddawany dalszej reakcji z elektrofilem, katalizowanej kompleksem jonu metalu przejściowego z chiralnym ligandem. Ta tematyka asymetrycznej katalizy z wykorzystaniem kompleksów metali przejściowych została szczegółowo omówiona w przeglądzie Šebesty [16].

4. ZASTOSOWANIE CHIRALNYCH AMIDKÓW LITU (CAL) W REAKCJACH DEPROTONOWNAIA ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH

Związkami modelowymi w reakcjach deprotonowania za pomocą chiralnych amidków litu (CAL) są zablokowane konformacyjnie pochodne cykloheksanonu, tj. te zawierające obszerny sterycznie podstawnik, taki jak *t*-Bu. Jednakże możliwe są także enancjoselektywne reakcje związków takich, jak: 3-podstawione cyklobutanony [17], bicykliczne pochodne cykloheksanonu [18], tropinonu i jego pochodnych [19], cykloheptanonów [20] oraz cyklooktanonów [21]. Jak do tej pory nie jest znany żaden przykład enancjoselektywnego deprotonowania cyklopentanonu.

Kontrola stereochemii reakcji za pomocą chiralnych amidków litu może przebiegać na dwa różne sposoby (Schemat 7). W pierwszym przypadku (**I**) następuje rozróżnienie protonów enancjotopowych występujących w położeniu *α* w stosunku do grupy karbonylowej ketonu. Jest to możliwe, kiedy w cyklicznym ketonie obecna jest obszerna sterycznie grupa, jak *t*-Bu, znacznie ograniczająca

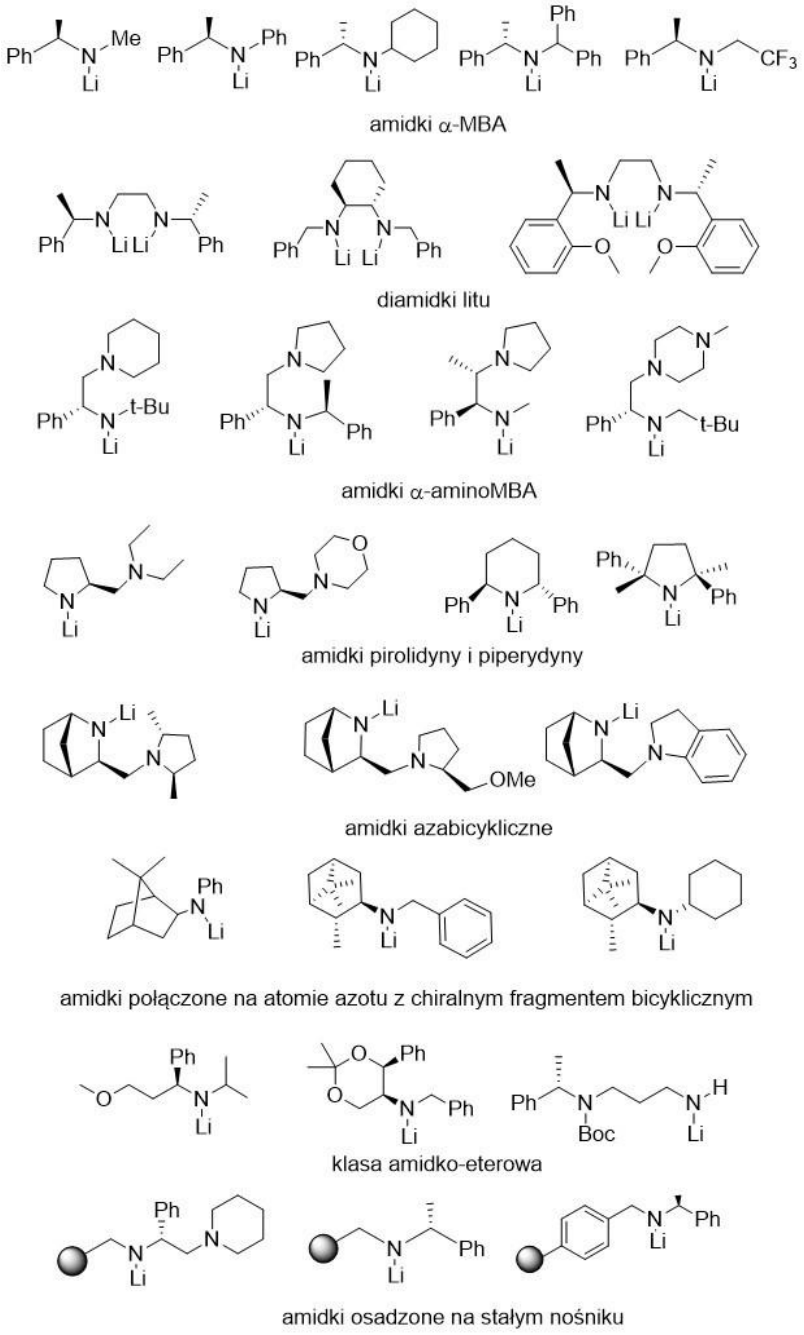
zmiany konformacji związku. Samo zaś odrywanie protonu odbywa się poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy **1**, zaproponowany przez Irelanda [22]. W przypadku drugiego rodzaju kontroli stereochemii (**II**), CAL początkowo działa jedynie jako silna zasada. Jednak kiedy zostanie utworzony prochiralny enolan **2**, tworzy się kompleks enolan-chiralna zasada determinujący kurs stereochemiczny reakcji i w konsekwencji powstanie produktu wzbogaconego enancjomerycznie.



Schemat 7. Dwa warianty wpływu CAL na stereochemię reakcji
Scheme 7. Two ways of CAL influence in reaction stereochemistry

4.1. PODZIAŁ I STRUKTURA CHIRALNYCH AMIDKÓW LITU

Do końca dwudziestego wieku chiralne amidki litu używane w reakcjach enancjoselektywnego deprotonowania dzielone były na dwie klasy [23]. Do pierwszej z nich należały amidki otrzymane z *α*-metylobenzyloaminy, spopularyzowane przez grupę Simpkins'a. Do drugiej natomiast należały amidki rozpowszechnione przez Kogę, zawierające w strukturze heterocykliczny pierścień, którego elementem składowym był przynajmniej jeden atom azotu. Znane obecnie chiralne amidki litu można podzielić na osiem uogólnionych klas (Rysunek 1) [24]. Pierwszą z nich są amidki *α*-metylobenzylowe (*α*-MBA), drugą stanowią diamidki litu. Do trzeciej grupy należą związki będące amidkami *α*-aminometylobenzylowymi (*α*-aminoMBA), a do czwartej amidki pirolidyny i piperydyny. W piątej znajdują się amidki, w których atom litu powiązany jest z atomem azotu należącym do układu bicyklicznego, w szóstej natomiast atom azotu amidku zawiera jako jeden z podstawników chiralny fragment bicykliczny. Pozostałe dwa typy CAL to dosyć zróżnicowana grupa amidków zawierających w łańcuchu węglowym grupę eterową, acetal lub trzeciorzędowy łańcuchowy atom azotu, z kolei do ósmej należą amidki osadzone na stałym nośniku.



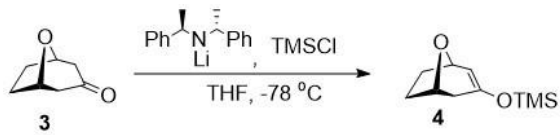
Rysunek 1. Osiem uogólnionych klas chiralnych amidków litu wraz z przykładami należących do nich związków

Figure 1. Eight general classes of chiral lithium amides and example compounds

Początkowo chiralne amidki litu były otrzymywane z odpowiednich drugorzędowych amin w wyniku ich reakcji z butylolitem. Samo zaś otrzymywanie chiralnych drugorzędowych amin zostało szczegółowo opisane w pracy Simpkins'a [8]. W późniejszym okresie natomiast opracowano metodę otrzymywania CAL w warunkach *in situ* prowadzonej reakcji, tj. reakcji chlorowodorku drugorzędowej aminy z *n*-BuLi.

4.2. OPTYMALIZACJA WARUNKÓW REAKCJI

Trudnością w przypadku reakcji wykorzystujących generowanie jonu enolanowego jest analiza składu mieszaniny poreakcyjnej. Podstawową i jedną z najczęściej stosowanych reakcji wiążących powstały jon enolanowy, jest sililowanie za pomocą TMSCl, co pozwala później określić ilość każdego z utworzonych stereoizomerów. Reakcja sililowania jest możliwa do wykonania na dwa sposoby. Pierwszym z nich jest tzw. „zewnętrzny wychwyt" (ZW) (ang.: *external quench*, EQ). W tego typu reakcji zasada jest dodawana do ketonu, a dopiero po całkowitym wygenerowaniu enolanu dodawany tej mieszaniny jest TMSCl. Drugim sposobem jest tzw. „wewnętrzny wychwyt" (WW) (ang.: internal quench, ISQ). To podejście polega na dodawaniu ketonu do mieszaniny zasady oraz TMSCl. Zastosowanie takich warunków powoduje zmianę selektywności reakcji i przesunięcie jej w stronę kinetycznego produktu deprotonowania. Tego typu zależność została po raz pierwszy zaobserwowana w 1984 roku przez Corey'a [25].Przykładowo, reakcja deprotonowania i sililowania bicyklicznego ketonu **3** (Schemat 8) w warunkach ZW dała produkt **4** z nadmiarem enancjomerycznym 33% ee, natomiast w warunkach WW stopień indukcji asymetrycznej wzrósł do 82% ee.



Schemat 8. Enancjoselektywna reakcja deprotonowania i sililowania ketonu **3**
Scheme 8. Enantioselective deprotonation and sililation of **3**

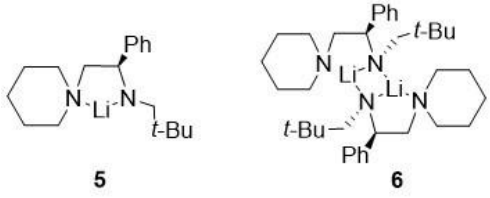
Autorzy zwrócili uwagę, że taka różnica w stopniu indukcji asymetrycznej nie może tylko wynikać z obecności TMSCl wiążącego powstający *in situ* jon enolanowy.. Taki wniosek, z kolei, bazował na wyniku reakcji deprotonowania 4-*tert*-butylocykloheksanonu. Reakcję przeprowadzono w takich samych warunkach jak deprotonowanie **3**, a jedyną różnicą było zastosowanie w warunkach

WW TMSBr zamiast TMSCl. W reakcji, w warunkach WW, z zastosowaniem TMSCl otrzymano produkt z 69% ee, natomiast w przypadku zastosowania TMSBr stopień indukcji asymetrycznej zmalał do 20% ee. Najprawdopodobniej tak duża zmiana w rezultatach wynikała z obecności LiCl w mieszaninie reakcyjnej, co też pokrywałoby się z ogólnymi różnicami wyników dla warunków WW i ZW. W przypadku WW wiązanie powstających enolanów następuje równolegle z wytwarzaniem LiCl. Nagromadzenie jonowych indywiduów w mieszaninie reakcyjnej w postaci LiCl i enolanów litu mogłoby mieć wpływ na strukturę (struktury) agregatów CAL tworzących się w sposób dynamiczny w roztworze reakcyjnym, co też może przełożyć się na stereoselektywność reakcji. Sprawdzono więc wpływ dodatku LiCl do mieszaniny reakcyjnej, w warunkach ZW, dla reakcji otrzymywania eteru sililowego **4** (Tabela 1) [26].

Tabela 1. Wpływ ilości LiCl na nadmiar enancjomeryczny produktu **4**
Table 1. Influence of LiCl amount on enantiomeric excess of product **4**

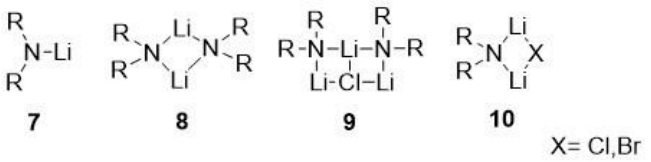
	WW	ZW	ZW + LiCl				
LiCl (równ.)	0.00	0.00	0.05	0.10	0.40	0.70	1.50
ee (%)	82	33	63	84	82	83	84

Wpływ agregacji CAL na stereochemię produktów reakcji zaobserwowała także grupa Kogi. Dla didentnych chiralnych amidków litu, jak na przykład **5**, zdecydowanie wyższy stopień indukcji asymetrycznej zaobserwowano, gdy reakcję przeprowadzono w bardziej polarnym rozpuszczalniku, jakim był THF, niż w toluenie. Jednak dodatek HMPA do toluenu spowodował wyraźny wzrost stopnia indukcji asymetrycznej. Wyniki badań spektroskopowych ^{6}Li NMR oraz ^{15}N NMR wskazują na obecność **5** w większości w formie monomeru, w mieszaninie THF/toluen z HMPA. Natomiast pod nieobecność polarnych substancji dominuje forma dimeryczna **6** (Rysunek 2) [27].



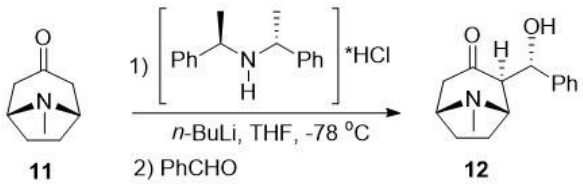
Rysunek 2. Monomeryczna (**5**) i dimeryczna (**6**) forma CAL
Figure 2. Monomeric form (**5**) and dimeric form (**6**) of CAL

Grupa Kogi przeprowadziła również badania nad tendencją do agregacji monodentnych CAL w warunkach reakcji typu ZW, prowadzonych w obecności soli litu. W przypadku braku soli litu, CAL **7** występuje w zdecydowanej większości w postaci homodimeru **8**. Natomiast po dodaniu LiCl lub LiBr pojawiają się mieszane agregaty **9** i **10** (Rysunek 3). Za wysoką enancjoselektywność reakcji odpowiada najprawdopodobniej obecność **10**, nawet jeżeli występuje on jedynie w niewielkiej ilości [28].



Rysunek 3. Możliwe formy CAL w roztworze
Rysunek 3. Possible CAL forms in solution

Badania nad wpływem LiCl na enancjoselektywność reakcji przeprowadziła także grupa Majewskiego. Zaproponowali oni przebieg reakcji w warunkach otrzymywania *in situ* CAL z jednoczesnym generowaniem LiCl, przez zmieszanie w proporcji 2:1 *n*-BuLi oraz chlorowodorku *bis*-((R)-*α*-metylbenzylo)aminy. Przeprowadzone w ten sposób deprotonowanie tropinonu (**11**), a następnie reakcja tak wytworzonego enolanu z aldehydem benzoesowym dała produkt **12** charakteryzujący się 95% ee (Schemat 9), podczas gdy dodatek stałego LiCl pozwalał na osiągnięcie nadmiaru enancjomerycznego produktu rzędu 90% [29]. Ta sama grupa badała również wpływ stężenia i stopnia agregacji CAL na stereoselektywność reakcji. Najlepszy wynik otrzymano dla najbardziej rozcieńczonego z badanych roztworów, w którym stężenie CAL wynosiło 0,035 M [30].

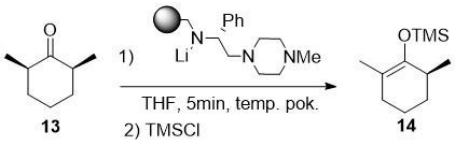


Schemat 9. Deprotonowanie tropinonu **11** otrzymanym *in situ* CAL
Scheme 9. Deprotonation of tropinone **11** by *in situ* obtained CAL

Aby uniknąć komplikacji związanych z tworzeniem kilku różnych agregatów, pozostających ze sobą w stanie równowagi, oraz aby ułatwić odzyskiwanie

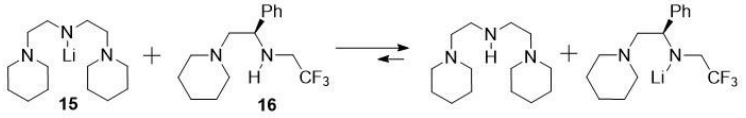
chiralnej aminy po zakończonej reakcji zaczęto badać reaktywność chiralnych amidków litu związanych z polimerowym nośnikiem. Za polimerowy fragment odpowiadała żywica Merrifielda lub nieusieciowany (rozpuszczalny) polistyren [31, 32].

Z punktu widzenia późniejszych aplikacji interesujące wyniki otrzymała grupa Williard'a [33]. Przeprowadzając asymetryczne deprotonowanie *cis*-2,6-dimetylocykloheksanonu (**13**) za pomocą CAL związanego z polimerem, a następnie sililując powstający jon enolanowy otrzymano odpowiedni eter sililowy **14** o czystości enancjomerycznej 82% ee i z wydajnością 94%. Warto nadmienić, że reakcja była przeprowadzona w temperaturze pokojowej (Schemat 10).

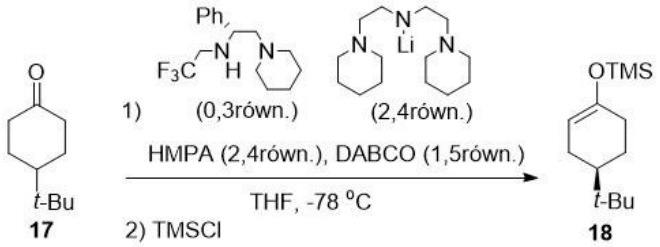


Schemat 10. Enancjoselektywne deprotonowanie **13** w temperaturze pokojowej
Scheme 10. Enantioselective deprotonation of **13** at room temperature

Znanych jest kilka przykładów reakcji przeprowadzonych z mniej niż jednym równoważnikiem molowym chiralnego amidku litu (w stosunku do substratu), jednak reakcje te dotyczą tworzenia alkoholi allilowych z epoksydów [34, 35]. Natomiast znany jest tylko jeden przykład asymetrycznego deprotonowania prochiralnych ketonów, w której została użyta mniejsza niż stechiometryczna ilość zasady [36, 37]. Koncepcja reakcji bazowała na labilności atomu litu. Ponieważ struktura (trójdentny ligand) achiralnej zasady powodowała jej słabą reaktywność prawdopodobnie przez osłabienie charakteru kwasowego jonu litu, założono że w mieszaninie reakcyjnej przebiega płynna wymiana litowo-wodorowa pomiędzy achiralnym amidkiem **15** a chiralną aminą **16** (Schemat 11). Dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej była obecna dodatkowa zasada w postaci DABCO, która miała ten proces usprawnić [27]. Niestety zadowalające wyniki otrzymano tylko dla reakcji związku **17** przedstawionej na Schemacie 12, gdzie produkt **18** został otrzymany z wydajnością 83% i charakteryzował się nadmiarem enancjomerycznym 79% ee.



Schemat 11. Wymiana atomu litu pomiędzy dwoma ligandami aminowymi
Scheme 11. Lithium atom exchange between two amine ligands



Schemat 12. Katalityczne użycie chiralnej zasady w reakcji deprotonowania/sililowania **17**
Scheme 12. Catalytic chiral base amount in deprotonation/sililation reaction of **17**

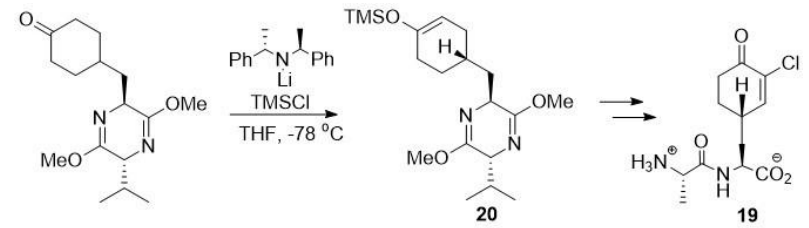
5. APLIKACJE CAL W SYNTEZACH

Chiralne amidki litu znalazły zastosowanie w wielu syntezach produktów pochodzenia naturalnego. Używane w reakcjach CAL są otrzymywane w warunkach *in situ* z chlorowodorku drugorzędowej chiralnej aminy. Ta procedura pozwala na uniknięcie problemów związanych z przechowywaniem chiralnych amin, takich jak: trudność w oczyszczeniu, łatwość absorpcji CO_2 z atmosfery, higroskopijność. Również równoległe otrzymanie LiCl w warunkach *in situ* pozwala na pominięcie problemu związanego z jego osuszaniem. Użyteczność zastosowania CAL w syntezach bazuje na wprowadzeniu chiralności do związków cyklicznych, zazwyczaj o symetrii C_s. W zdecydowanej większości reakcji otrzymywany chiralny/prochirany enolan jest od razu przekształcany w eter sililowy enolu, choć zdarzają się przypadki bezpośredniej następczej reakcji z elektrofilem.

W celu zilustrowania użyteczności i różnorodności wykorzystania CAL w syntezach, zostanie przedstawione kilkanaście wybranych przykładów.

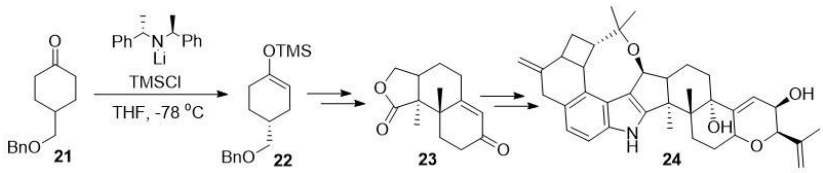
5.1. SILILOWANIE ENOLANÓW W CELU OTRZYMYWNAIA CHIRALNYCH PRODUKTÓW POŚREDNICH

Wild wraz z grupą opublikował wyniki badań nad całkowitą syntezą chlorotetainy (**19**). Chlorotetaina jest peptydem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, który jest aktywny w szerokim zakresie pH, co pozwala na jego szerokie zastosowanie w produktach spożywczych. Jednym z kluczowych etapów jego syntezy jest wprowadzenie elementu chiralności do sześcioczłonowego pierścienia, co udało się za pomocą CAL. Związek **20** otrzymano z 71% wydajnością oraz 60% de (Schemat 13) [38].



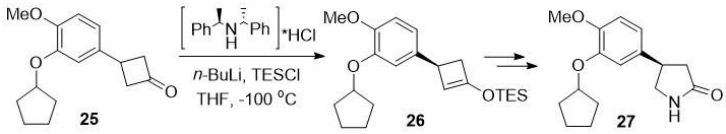
Schemat 13. Kluczowy etap w syntezie chlorotetainy (**19**)
Scheme 13. Key step in synthesis of chlorotetaine (**19**)

Penitremy stanowią klasę alkaloidów indolowych wywołujących u zwierząt i ludzi wstrząsy oraz drgawki. Smith wykorzystał reakcję **21** z CAL do utworzenia jednego (**23**) z dwóch głównych bloków budulcowych w syntezie penitremu D (**24**, Schemat 14). Produkt **22** deprotonowania i następczego *O*-sililowania ketonu **21** otrzymano z 96% wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 84% ee [39].



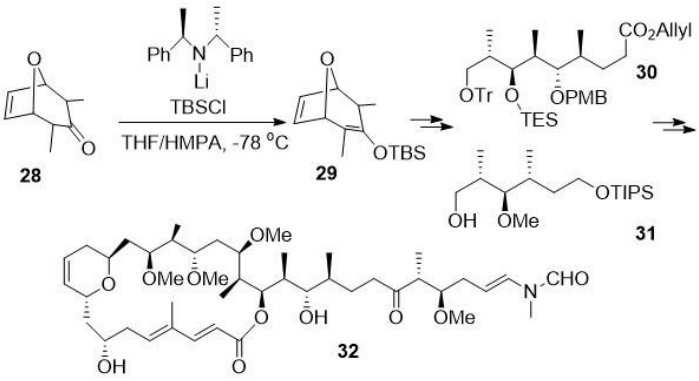
Schemat 14. Kluczowy etap w syntezie bloku budulcowego (**23**) penitremu D (**24**)
Scheme 14. Key step in synthesis of building block (**23**) of penitrem D (**24**)

Enancjoselektywne deprotonowanie cyklobutanonu, stanowiącego fragment bardziej złożonego związku **25** zostało wykorzystane przez Honda jako kluczowy etap w całkowitej syntezie (*R*)-(-)-rolipramu (**27**) (Schemat 15), który jest inhibitorem fosfodiestrazy, stosowanym m.in. przy leczeniu depresji. Nadmiar enancjomeryczny produktu pośredniego **26** nie mógł zostać zmierzony wprost po reakcji sililowania enolanu, jednak na późniejszych etapach syntezy został określony jako wynoszący powyżej 95% [40].



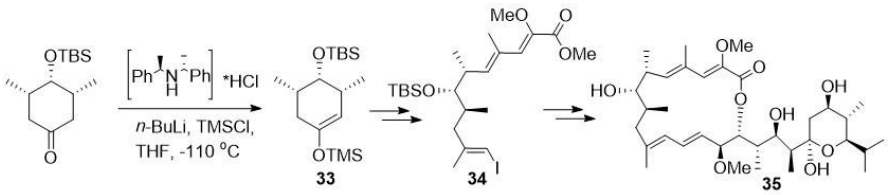
Schemat 5. Kluczowy etap w syntezie (*R*)-(-)-rolipramu (**27**)
Scheme 5. Key step in synthesis of (*R*)-(-)-rolipram (**27**)

Grieco wykorzystał CAL do desymetryzacji oksobicyklicznego [3.2.1]-oktenonu (**28**), aby następnie użyć otrzymany eter sililowy enolu **29** w reakcji otwarcia pierścienia mostkującego. Ta sekwencja reakcji została wykorzystana w syntezie łańcuchów C(19)-C(26) **30** oraz C(27)-C(32) **31** Scytophicyny C (**32**, Schemat 16), która wykazuje działanie przeciwko komórkom rakowym. Produkt **29** otrzymano z 97% wydajnością oraz 75% indukcją asymetryczną po deprotonowaniu i *O*-sililowaniu **28** [41].



Schemat 16. Kluczowy etap w syntezie fragmentów Scytophicyny C (**32**)
Scheme 16. Key step in synthesis of fragments of Scytophycin C (**32**)

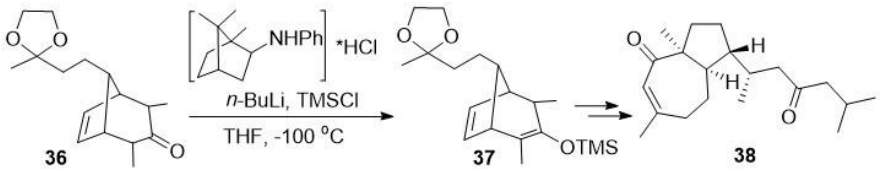
Grupa Poupon'a użyła reakcji asymetrycznego deprotonowania jako jednego z etapów w syntezie łańcucha C(1)-C(11) **34** (Schemat 17) bafilomycyny A_1 (**35**), silnego inhibitora zapobiegającego autofagii komórek, czyli ich autodestrukcji. Produkt pośredni **33** otrzymano z 80% wydajnością oraz nadmiarem enancjomerycznym 94% ee [42].



Schemat 17. Kluczowy etap w syntezie fragmentu C(1)-C(11) **34** Bafilomycyny A_1 (**35**)
Scheme 17. Key step in synthesis of C(1)-C(11) fragment **34** of Bafilomycin A_1 (**35**)

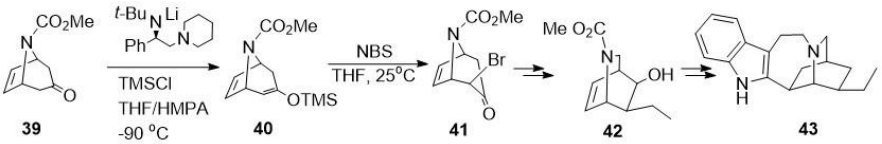
W pracy przedstawiającej całkowitą syntezę (-)-reiswiginy A, która jest skuteczną substancją przeciwwirusową, MaGee również wykorzystał w kluczowym etapie reakcję deprotonowania ketonu **36** za pomocą CAL. Jako zasady użył amidek

litu zawierający chiralny fragment bicykliczny jako jeden z podstawników atomu azotu (Schemat 18). Chociaż ostatecznym produktem otrzymanym w wyniku serii syntez była *de facto* *epi*-(-)-reiswigina A (**38**), produkt deprotonowania **37** otrzymano zgodnie z zaplanowaną stereochemią, z 91% wydajnością oraz wysokim nadmiarem enancjomerycznym 94% [43].



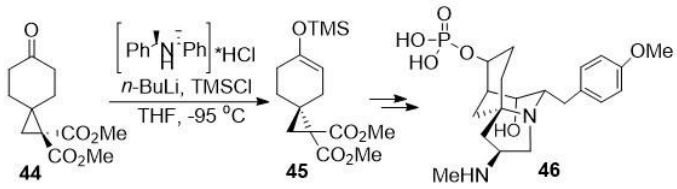
Schemat 18. Kluczowy etap w syntezie *epi*-(-)-reiswiginy A (**38**)
Scheme 18. Key step in synthesis of *epi*-(-)- reiswigin A (**38**)

Hodgson zaproponował skuteczne użycie chiralnego amidku litu do deprotonowania pochodnej tropinonu **39**. Reakcja ta jest jednym z dwóch kluczowych etapów syntezy związku **42**, wykorzystywanego dalej w syntezie alkaloidu (+)-ibogaminy (**43**, Schemat 19). Ibogamina ma działanie przeciwdrgawkowe oraz potencjalne zastosowanie jako nieuzależniający substytut przy leczeniu uzależnienia od narkotyków. Stereoselektywność reakcji zmierzono dopiero po reakcji eteru sililowego enolu **40** z NBS. Związek **41** otrzymano z 80% wydajnością oraz 80% ee [44].



Schemat 19. Synteza związku pośredniego **42** używanego w syntezie (+)-ibogaminy (**43**)
Scheme 19. Synthesis of intermediate **42** used in synthesis of (+)-ibogamine (**43**)

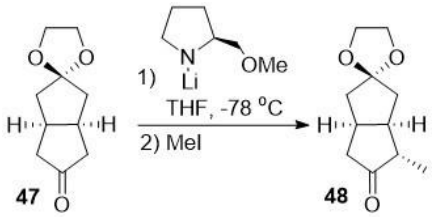
W pracy przedstawiającej całkowitą syntezę alkaloidu FR901483 (**46**), który jest środkiem obniżającym odporność, Kerr użył CAL do wprowadzenia centrum stereogenicznego na atom węgla w pozycji 4 w stosunku do grupy karbonylowej, w związku **44** (Schemat 20). Wysoce enancjoselektywne utworzenie **45** jest niezbędne do stereochemicznej kontroli wewnątrzcząsteczkowej anulacji imino-cyklopropanowej, która następuje w jednym z kolejnych etapów syntezy. W przeprowadzonej reakcji deprotonowania ketonu **44** otrzymano eter siliowy **45** z 98% wydajnością oraz 82% ee [45].



Schemat 20. Kluczowy etap w syntezie FR901483 (**46**)
Scheme 20. Key step in synthesis of FR901483 (**46**)

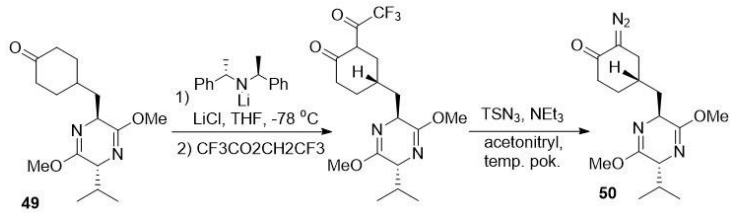
5.2. BEZPOŚREDNIE REAKCJE CHIRALNYCH/PROCHIRALNYCH ENOLANÓW Z ELEKTROFILAMI

Chociaż reakcja alkilowania enolanów jest jedną z częściej stosowanych metod tworzenia nowych wiązań C-C, wykorzystanie jej do wprowadzania chiralności do związku karbonylowego nie jest szeroko rozpowszechnione. Opisana przez Leonarda reakcja asymetrycznego deprotonowania **47** w połączeniu z następczym alkilowaniem za pomocą MeI dała produkt **48** charakteryzujący się jedynie 20% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 21), podczas gdy rezultat reakcji sililowania w warunkach WW został określony przez autorów jako lepszy, niestety bez podania szczegółów. Etap alkilowania został uznany za kluczowy dla stereochemii procesu [46].



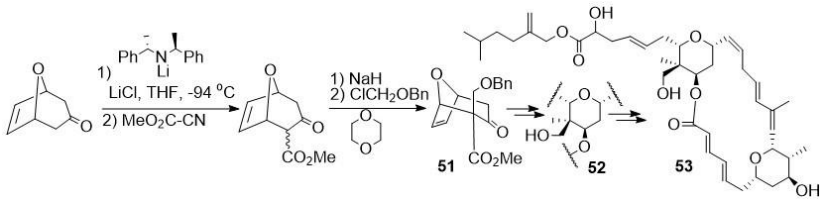
Schemat 21. Alkilowanie ketonu **47**
Scheme 21. Alkylation of ketone **47**

Wild kontynuując badania nad całkowitą syntezą chlorotetainy (**19**, Schemat 13), ponownie posłużył się reakcja asymetrycznego deprotonowania za pomocą CAL. Tym razem jednak zamiast sililowania enolu, przeprowadził reakcję *C*-acylowania **49** za pomocą trifluorooctanu 2,2,2-trifluoroetylu. Charakterystykę związków pośrednich przeprowadzono dopiero po kolejnej reakcji z azydkiem *p*-tosylowym. W wyniku tej reakcji otrzymano produkt **50** z 48% wydajnością oraz 80% de (Schemat 22) [47].



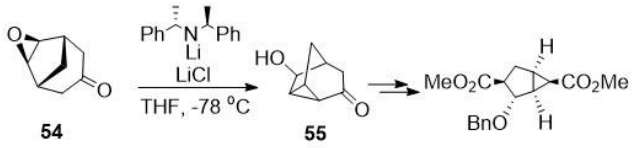
Schemat 22. Acylowanie **49** prowadzące do *β*-ketoestru i następcza reakcja z azydkiem *p*-toluenosulfonowym
Scheme 22. Acylation of **49** leading to *β*-ketoester and next step reaction with *p*-toluenesulfonium azide

Hoffmann, w trakcie badań nad syntezą fragmentu C(18)-C(24) **52** lasonolidu A (**53**), który wykazuje silna aktywność przeciwnowotworową wobec raka płuc, wykorzystał reakcję asymetrycznego deprotonowania oraz bezpośrednio po niej następującą reakcję powstałego nukleofila z odczynnikiem Mandera (cyjanomrówczanem metylu, który jest źródłem grupy metoksykarbonylowej) (Schemat 23). Nadmiar enancjomeryczny został zmierzony dla związku **51** i wyniósł 97%ee [48].



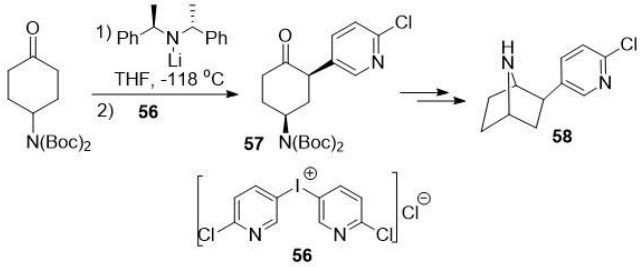
Schemat 23. Otrzymywanie fragmentu C(18)-C(24) **52** lasonolidu A (**53**)
Scheme 23. Obtaining C(18)-C(24) **52** fragment of Lasonolide A (**53**)

Do syntezy pochodnych bicyklo[3.1.0] heksanu, który jest często wykorzystywanym produktem pośrednim w otrzymywaniu związków aktywnych biologicznie, Abe wykorzystał CAL. Asymetryczne deprotonowanie *mezo*-epoksyketonu **54** poskutkowało kontrolowaną stereochemicznie reakcją transannularnego utworzenia wiązania C-C i powstaniem produktu **55** (Schemat 24) z 71% wydajnością oraz 88% ee [49].



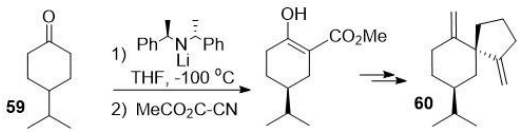
Schemat 24. Enancjoselektywna synteza pochodnych bicyklo[3.1.0] heksanu
Scheme 24. Enantioselective synthesis of bicyclo[3.1.0] hexane derivatives

W 2005 roku Aggrawal przedstawił wyniki badań nad enancjoselekywnym α-arylowaniem cykloheksanonu za pomocą diarylowych soli jodu, co następnie znalazło zastosowanie w syntezie (-)-epibatydyny (**58**), która wykazuje niemal 200 razy silniejsze działanie przeciwbólowe niż morfina. Kluczowy etap polega na kontroli stereochemii reakcji deprotonowania oraz kolejnej reakcji z elektrofilem, tu użytym w postaci soli **56** (Schemat 25). Reakcję tę przeprowadzono uzyskując dla produktu **57** nadmiar enancjomeryczny rzędu 94% ee [50].



Schemat 25. Enancjoselektywne α-arylowanie cykloheksanonu
Scheme 25. Enantioselective α-arylation of cyclohexanone

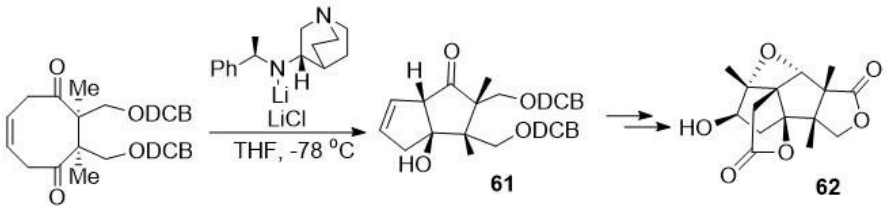
Grupa Renaud'a opracowała wysoce stereoselektywną syntezę (-)-erytrodienu (**60**), charakteryzującego się obecnością ugrupowania spiro oraz dwoma egzocyklicznymi grupami metylenowymi. Jednym z dwóch kluczowych etapów jest asymetryczne metoksykarbonylowanie. Przeprowadzono je z 82% wydajnością i wysokim stopniem indukcji asymetrycznej (94% ee), stosując asymetryczne deprotonowanie **59** za pomocą CAL, a następnie przeprowadzając reakcję na otrzymanym enolanie z odczynnikiem Mandera (Schemat 26) [51].



Schemat 26. Kluczowy etap w syntezie (-)-erytrodienu (**60**)
Scheme 26. Key step in synthesis of (-)-erythrodiene (**60**)

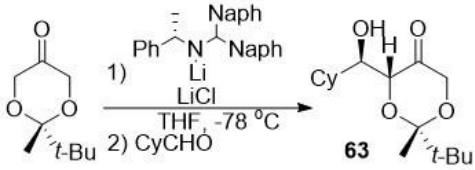
(+)-Merrilakton A (**62**) jest związkiem aktywnym w leczeniu neurodegeneracji związanej np. z chorobą Alzheimera. CAL mogą również być wykorzystane do rozróżnienia grup karbonylowych obecnych w symetrycznym diketonie [52] co wykorzystano do całkowitej syntezy **62**. Jednym z etapów ciągu syntetycznego jest enancjoselektywna transannularna reakcja aldolowa ośmioczłonowego *mezo*-

diketonu (Schemat 27). Produkt tej reakcji (**61**) otrzymano z 78% wydajnością oraz 65% ee [53].



Schemat 27. Synteza (+)-merrilaktonu A **62**
Scheme 27. Synthesis of (+)-Merrilactone A **62**

Majewski badał kontrolę stereochemii reakcji 1,3-dioksanonu z aldehydami oraz potencjalne wykorzystanie tych reakcji w syntezie pochodnych monosacharydów. Najlepszym wynikiem, przy użyciu CAL, było otrzymanie produktu **63** o wysokim nadmiarze enancjomerycznym (90% ee) oraz z 95% wydajnością (Schemat 28) [54].



Schemat 28. Stereokontrolowana reakcja aldolowa 1,3-dioksanonu
Scheme 28. Stereocontrolled aldol reaction of 1,3-dioxanone

UWAGI KOŃCOWE

Mimo, że obecnie jest znanych ponad sto chiralnych amidków litu, to ze względu na łatwą i tanią syntezę obu enancjomerów, w reakcjach wymagających asymetrycznego deprotonowania najczęściej stosowany jest *bis*-(α-metylbenzylo)amidek litu. Reakcję deprotonowania najczęściej prowadzi się w temperaturze –78 °C. Spotykane niekiedy obniżenie temperatury reakcji skutkuje podniesieniem stopnia indukcji asymetrycznej ale kosztem wydajności. Amidki litu, aby działały skutecznie, otrzymywane są *in situ* z chlorowodorku aminy oraz butylolitu. Daje to podwójną korzyść, ponieważ większość chiralnych amidków jest nietrwała, a chlorek litu należy do związków silnie higroskopijnych.

Chociaż zagadnienie zastosowania chiralnych amidków litu w syntezie wydaje się być dobrze rozpoznane, to nie są znane dokładne mechanizmy ani reguły pozwalająca przewidzieć stereochemiczny kurs reakcji. Jest on zależny zarówno od budowy CAL jak

i deprotonowanego związku. O tym, który enancjomer/diastereoizomer będzie tworzony preferencyjnie można się dowiedzieć jedynie *a posteriori* po przeprowadzeniu eksperymentu.

W ostatnich latach indukcja chiralności w enolanach i ich równoważnikach przeprowadzana jest za pomocą chiralnych kwasów Lewisa oraz związków metaloorganicznych, ponieważ w przeciwieństwie do CAL można ich używać w ilościach katalitycznych. Inną alternatywą dla reakcji wykorzystujących CAL, badaną również w naszym zespole, jest asymetryczne protonowanie prochiralnych enolanów [55]. Tę ostatnią reakcję można prowadzić w warunkach katalitycznych, jednakże jej przydatność jak na razie jest ograniczona do specyficznych substratów.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] J. McMurry, Chemia organiczna, t.4. Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa, 2013.
[2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic chemistry, Oxford University Press, USA, 2000.
[3] L.G. Wade, Organic chemistry, Pearson Prentice Hall, USA, 2006.
[4] O. Achmatowicz, B. Szechner, Podstawowa terminologia stereochemii, Warszawa, 1999.
[5] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, Tetrahedron Lett., 1980, **21**, 2521.
[6] J.K. Whitesell, S.W. Felman, J. Org. Chem., 1980, **45**, 755.
[7] N.S. Simpkins, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, **1**, 88.
[8] C.M. Cain, R.P.C. Cousins, G. Coumbarides, N.S. Simpkins, Tetrahedron, 1990, **46**, 523.
[9] P. J. Cox, N.S. Simpkins, Tetrahedron: Asymmetry, 1991, **2**, 1.
[10] R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, J. Am. Chem. Soc., 1986, **108**, 543.
[11] K. Koga, Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 1990, **48**, 463.
[12] K.W. Henderson, W.J. Kerr, Chem. Eur. J., 2001,**7**, 3431.
[13] J.D. Anderson, P. García García, D. Hayes, K.W. Henderson, W.J. Kerr, J.H. Moir, K.P. Fondekar, Tetrahedron Lett., 2001, **42**, 7111.
[14] K.W. Henderson, W.J. Kerr, J.H. Moir, Tetrahedron, 2002, **58**, 4573.
[15] M.J. Bassindale, J.J. Crawford, K.W. Henderson, W. J. Kerr, Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 4175.
[16] D. Vargová, I. Némethová, K. Plevová, R. Šebesta, ACS Catalysis, 2019, **9**, 3104.
[17] T. Honda, N. Kimura, M. Tsubuki, Tetrahedron: Asymmetry, 1993, **4**, 1475.
[18] M. Braun, B. Meyer, B.F. de Lacroix, Eur. J. Org. Chem., 2002, 1424.
[19] M. Majewski, G.-Z. Zheng, Synlett, 1991, **3**, 173.
[20] T. Honda, N. Kimura, Org. Lett., 2002, **4**, 4567.
[21] A. Gambacorta, D. Tofani, P. Lupattelli, A. Tafi, Tetrahedron Lett., 2002, **43**, 2195.
[22] R.E. Ireland, R.H. Mueller, A.K. Willard, J. Am. Chem. Soc., 1976, **98**, 2868.
[23] P. O'Brien, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998,1439.
[24] A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, Lithium Compounds in Organic Synthesis, Wiley-VCH, 2014.
[25] E.J. Corey, A.W. Gross, Tetrahedron Lett., 1984, **25**, 495.
[26] B.J. Bunn, N.S. Simpkins, Z. Spavold, M.J. Crimmin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, 1993, 3113.
[27] K. Koga, Pure & Appl. Chem., 1994, **66**, 1487.
[28] K. Sugasawa, M. Shindo, H. Noguchi, K. Koga, Tetrahedron Lett., 1996, **37**, 7377.
[29] M. Majewski, R. Lazny, P. Nowak, Tetrahedron Lett., 1995, **36**, 5465.
[30] M. Majewski, F. Wang, Tetrahedron, 2002, **58**, 4567.

[31] M. Majewski, A. Ulaczyk, F. Wang, Tetrahedron Lett. , 1999, **40**, 8755.
[32] M. Majewski, A. Ulaczyk-Lesanko, F. Wang, Can. J. Chem., 2006, **84**, 257.
[33] L. Ma, P. G. Williard, Tetrahedron: Asymm., 2006, **17**, 3021.
[34] O. Equey, A. Alexakis, Tetrahedron:Asymm., 2004, **15**, 1069.
[35] J. P. Tierney, A. Alexakis, P. Mangeney, Tetrahedron: Asymm. 1997, **8**, 1019.
[36] T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, Tetrahedron Lett., 1996, **37**, 8195.
[37] T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, Tetrahedron, 1997, **53**, 16987.
[38] H. Wild, L. Born, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991, **30**, 1685.
[39] A.B. Smith, E.G. Nolen, R. Shirai, F.R. Blase, M. Ohta, N. Chida, R.A. Hartz, D.M. Fitch, W.M. Clark, P.A. Sprengeler, J. Org. Chem., 1995, **60**, 7837.
[40] T. Honda, F. Ishikawa, K. Kanai, S. Sato, D. Kato, H. Tominaga, Heterocycles, 1996, **42**, 109.
[41] K.W. Hunt, P.A. Grieco, Organic Lett., 2002, **4**, 245.
[42] J.-C. Poupon, E. Demont, J. Prunet, J.-P. Férézou, J. Org. Chem., 2003, **68**, 4700.
[43] D.I. MaGee, D.E. Shannon, Can. J. Chem., 2004, **82**, 333.
[44] D.M. Hodgson, J.-M. Galano, Organic Lett., 2005, **7**, 2221.
[45] C.A. Carson, M.A. Kerr, Organic Lett., 2009, **11**, 777.
[46] J. Leonard, D. Ouali, S.K. Rahman, Tetrahedron Lett., 1990, **31**, 739.
[47] H. Wild, J. Org. Chem., 1994, **59**, 2748.
[48] M. Nowakowski, H.M.R. Hoffmann, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 1001.
[49] H. Abe, T. Tsujino, K. Araki, Y. Takeuchi, T. Harayama, Tetrahedron: Asymmetry, 2002, **13**, 1519.
[50] V.K. Aggarwal, B. Olofsson, Angew. Chem. Int. Ed., 2005, **44**, 5516.
[51] M. Lachia, F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, Organic Lett., 2005, **7**, 4103.
[52] B. Butler, T. Schultz, N.S. Simpkins, Chem. Commun., 2006, 3634.
[53] M. Inoue, N. Lee, S. Kasuya, T. Sato, M. Hirama, M. Moriyama, Y. Fukuyama, J. Org. Chem., 2007, **72**, 3065.
[54] M. Majewski, P. Nowak, J. Org. Chem., 2000, **65**, 5152.
[55] D. Łowicki, J. Watral, M. Jelecki, W. Bohusz, M. Kwit, Tetrahedron, 2021, **86**, 132085.

Praca wpłynęła do Redakcji 6 kwietnia 2021 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE WYBRANYCH CYKLICZNYCH HORMONÓW PEPTYDOWYCH ORAZ ICH POCHODNYCH

COORDINATION PROPERTIES OF SELECTED CYCLIC PEPTIDE HORMONES AND THEIR ANALOGUES

Weronika Witak, Aleksandra Marciniak*

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław,
**e-mail: aleksandra.marciniak@umed.wroc.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Hormony peptydowe
2. Cykliczne hormony peptydowe
3. Metale a hormony
4. Oksytocyna i wazopresyna
   4.1. Właściwości koordynacyjne oksytocyny, wazopresyny i ich analogów
5. Hepcydyna
   5.1. Właściwości koordynacyjne hepcydyny i jej fragmentów
6. Somatostatyna
   6.1. Właściwości koordynacyjne analogów somatostatyny
7. Amylina
   7.1. Właściwości koordynacyjne amyliny
Uwagi końcowe
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Weronika Witak – w 2018 roku ukończyła studia na kierunku biotechnologia na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej. Od 2019 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Jej zainteresowania naukowe skupiają się na badaniu oddziaływań jonów metali z analogami strukturalnymi peptydów o znaczeniu biologicznym.

https://orcid.org/0000-0002-2585-4243

Dr inż. Aleksandra Marciniak – adiunkt w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej, na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W 2009 roku ukończyła studia na kierunku chemia na Politechnice Wrocławskiej. Od 2010 roku związana z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu, gdzie w 2016 roku otrzymała stopień doktora nauk farmaceutycznych. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badania oddziaływań peptydów o znaczeniu biologicznym oraz ich analogów z jonami metali oraz badania oddziaływań białek ze związkami o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym, ze szczególnym uwzględnieniem metod spektroskopowych.

https://orcid.org/0000-0003-2225-7897

ABSTRACT

Hormones are a heterogeneous, significant compounds, responsible for proper functioning of living organisms, produced by specialized cells, tissues and glands. Theirs main role is signals transmission to target tissues, responsible for the right working of the whole organism. Dysfunctions of the hormones homeostasis balance lead to disease states [1–3]. Recently, scientists have paid attention to role of the metal ions in the proper synthesis of these compounds and functioning of human body [4]. More and more scientific works explain the complicated roles of metals as beneficial factors that stimulate the conformation of peptides. Metal ions are responsible for biological properties and influence of hormones binding to appropriate receptors, but also adverse factors [4,5]. The search for an answer to the question about the metal – hormone relationship has led to the development of a new, interdisciplinary studies: metalloendocrinology, linking inorganic chemistry with endocrinology [4].

In this work, we present the literature data that relate to metal – peptide hormone interactions. We focused on cyclic hormones with a disulfide bridge and their analogues. In our review we have focused on selected natural cyclic peptide hormones: oxytocin, vasopressin, somatostatin, hepcidin and amylin. The studies on the coordination abilities showed that transition metal ions, such as copper(II), zinc(II) or nickel(II), form stable complexes with described peptides. Metal ions actively participate in many phenomena. They have played role in the formation of amylin aggregates in patients with type 2 diabetes [6]. The high ability to copper(II) by hepcidin may have an effect on its homeostasis [7]. Stable complexes of oxytocin and vasopressin facilitate binding with appropriate receptors for these peptides [8].

Keywords: peptide hormones, cyclic peptide, disulfide bridge, metal ions
Słowa kluczowe: hormony peptydowe, peptydy, wiązanie disulfidowe, jony metali

WPROWADZENIE

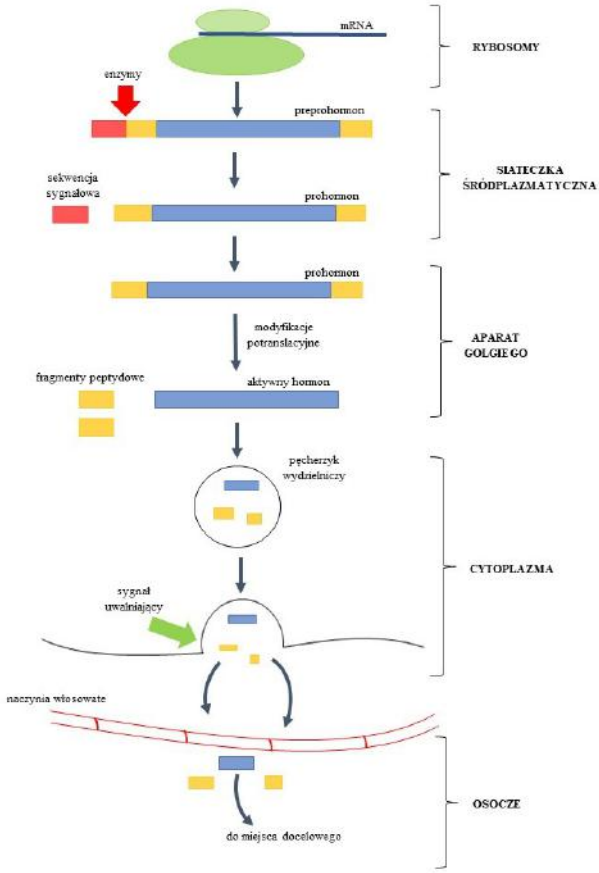
Układ hormonalny, jako jeden z najważniejszych w organizmie człowieka, składa się z szeregu gruczołów, takich jak: szyszynka, przysadka mózgowa, podwzgórze, tarczyca, przytarczyce, grasica, wątroba, nadnercza, trzustka, jajniki czy jądra, tkanek oraz wyspecjalizowanych komórek nabłonkowych, które wydzielają przekaźniki chemiczne do krwi lub płynów pozakomórkowych [1,2]. Cząsteczki te, zwane hormonami, odgrywają istotną rolę w organizmie – odpowiadają za regulację wielu procesów fizjologicznych takich jak: wzrost, metabolizm, rozmnażanie czy utrzymywanie homeostazy. Hormony produkowane są w niskich stężeniach i transportowane do komórek, gdzie wiążą się z odpowiednimi receptorami. Powszechnie wiadomo, że nie wszystkie hormony działają tylko w sposób endokrynny, czyli poprzez wysyłanie sygnałów do odległych komórek za pomocą układu krwionośnego. Znane są również substancje, które działają w pobliżu komórek wydzielających – parakrynnie lub inicjując sygnał bezpośrednio na komórkę je produkującą, czyli autokrynnie [3].

Klasyfikacja hormonów następuje między innymi w zależności od miejsca pochodzenia, czy wiązania z receptorem. Najbardziej powszechnym jest podział na trzy grupy: hormony steroidowe jako pochodne cholesterolu, hormony będące pochodnymi aminokwasów lub amin, które powstają na skutek modyfikacji tyrozyny lub tryptofanu oraz najliczniejsze, hormony peptydowe/białkowe [3]. W niniejszej pracy zostaną przybliżone zagadnienia dotyczące grupy hormonów peptydowych.

1. HORMONY PEPTYDOWE

Budowa hormonów peptydowych waha się w zakresie od trzech do kilkudziesięciu reszt aminokwasowych, połączonych wiązaniami amidowymi. Są one syntezowane z udziałem rybosomów w postaci długich nieaktywnych polipeptydów, zwanych preprohormonami, które w swojej budowie zawierają między innymi jedną lub kilka kopii właściwego hormonu, sekwencję sygnałową, która odpowiada za wysyłanie cząsteczki peptydu do siateczki śródplazmatycznej oraz dodatkowe łańcuchy aminokwasowe (Rysunek 1). Takie cząsteczki następnie kierowane są do siateczki śródplazmatycznej, gdzie po odcięciu sekwencji sygnałowej powstają nieaktywne prohormony, które kolejno w aparacie Golgiego są poddawane modyfikacjom potranslacyjnym. W wyniku tych działań produkowane zostają pęcherzyki wydzielnicze, zawierające aktywne hormony peptydowe, które magazynowane są w cytoplazmie komórek i uwalniane na skutek bodźców zewnętrznych na drodze egzocytozy [9,10]. Hormony peptydowe, ze względu na swój lipofobowy charakter, nie są zdolne do przenikania bezpośrednio przez błonę komórkową. Dlatego wytworzyły mechanizmy, dzięki którym aktywnie

wiążą się z powierzchniowymi receptorami błonowymi i swobodnie przechodzą do wnętrza komórki [3].



Rysunek 1. Schemat syntezy hormonów peptydowych w organizmie człowieka [3]
Figure 1. Scheme of synthesis of peptide hormones in human body [3]

Ich transport w organizmie odbywa się z udziałem płynu zewnątrzkomórkowego, dlatego hormony peptydowe charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, a okres półtrwania jest krótki i waha się w granicach kilku do kilkudziesięciu minut. W związku z tym, aby zapewnić organizmowi dostateczną ilość hormonów, ich wydzielanie musi przebiegać w sposób ciągły [3,11].

Hormony peptydowe są najliczniejszą spośród wszystkich grup hormonów. Różnią się między sobą budową, strukturą oraz miejscem występowania. Najpowszechniejszym miejscem ich wytwarzania jest przedni płat przysadki mózgowej, gdzie produkowane są związki kontrolujące metabolizm kilku innych gruczołów i narządów, w tym gonad – hormon folikulotropowy i hormon luteinizujący, gruczołów sutkowych – prolaktyna, nadnerczy – hormon adrenokortykotropowy, tarczycy – tyreotropina, wątroby – hormon wzrostu [3,10]. Hormony peptydowe syntezowane są również w tylnym płacie przysadki mózgowej – oksytocyna i wazopresyna, przez podwzgórze – związki kontrolujące wydzielanie hormonów przez przysadkę, np. tyreoliberyna, przez tarczycę – kalcytonina i przytarczyce – parathormon, serce – przedsionkowy peptyd natriuretyczny, wątrobę – angiotensyna, żołądek i jelito cienkie – gastryna, cholecystokinina i sekretyna, trzustkę – insulina, amylina, glukagon i somatostatyna oraz inne wyspecjalizowane komórki, czego przykładem może być synteza greliny czy leptyny [3,12,13].

2. CYKLICZNE HORMONY PEPTYDOWE

Wśród dotychczas poznanych hormonów peptydowych możemy wyróżnić zarówno krótkie oligopeptydy zbudowane od 3 do kilku reszt aminokwasowych, przykładem jest tyreoliberyna, oksytocyna czy wazopresyna, jak i bardzo złożone, zwierające powyżej 100 reszt aminokwasowych, takie jak hormon wzrostu, leptyna czy prolaktyna. Związki te różnią się między sobą nie tylko długością łańcuchów peptydowych, ale również strukturą. Większość ludzkich hormonów jest peptydami liniowymi, które są elastyczne i podlegają degradacji przez proteazy [14]. Jednak część z nich posiada sztywną budowę cykliczną, która zostaje uzyskana poprzez utworzenie mostka disulfidowego pomiędzy dwiema resztami cysteiny, co chroni związki przed degradacją enzymatyczną i niekorzystnymi warunkami środowiskowymi. Do cyklicznych hormonów peptydowych zaliczamy: oksytocynę, wazopresynę, somatostatynę, kalcytoninę, amylinę, hepcydynę, czy najbardziej znaną spośród hormonów insulinę [15,16].

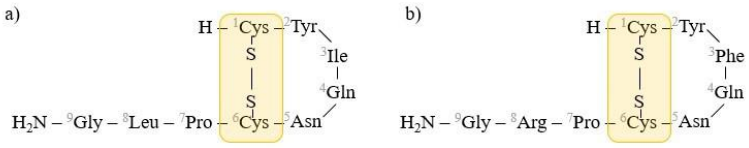
3. METALE A HORMONY

W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na rolę jonów metali w prawidłowej syntezie hormonów peptydowych oraz funkcjonowaniu całego układu dokrewnego. Liczne badania, poszukujące odpowiedzi na pytanie jaką rolę w organizmie odgrywa związek metal – hormon, spowodowały rozwój nowej, interdyscyplinarnej dziedziny nazwanej metaloendokrynologią [4].

Pierwsze zainteresowania wpływem metali na hormony narodziły się podczas badania czynników chemicznych, które zakłócają prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego i jego elementów, w tym produkowanych przez liczne gruczoły i komórki, cząsteczek sygnałowych zwanych hormonami. Badania te koncentrowały się przede wszystkim na metalach ciężkich, takich jak: kadm, ołów, arsen, rtęć [5]. Początkowo jony: cynku, selenu i miedzi, uznawane były za związki zaburzające działanie hormonów. Jednak przeprowadzenie wnikliwych doświadczeń biochemicznych dowiodło, że odgrywają one krytyczną rolę w regulowaniu szeregu procesów biologicznych, w tym działanie układu endokrynnego. Przypuszcza się, że jony metali wpływają na czynności hormonów peptydowych. Podczas syntezy tych związków jony metali wiążą się z DNA lub czynnikami transkrypcyjnymi i odpowiednio ułatwiają bądź hamują transkrypcję [4,17]. Metale mogą wiązać się bezpośrednio z hormonami po procesie translacji lub po wejściu do retikulum endoplazmatycznego, co wpływa na ich stabilność. Natomiast w aparacie Golgiego hormony peptydowe poddawane są modyfikacjom potranslacyjnym z udziałem licznej grupy peptydaz zależnych od jonów metali. Ponadto metale mogą również wpływać na konformację hormonów po wydzieleniu, stymulując bądź hamując ich aktywność biologiczną, a także odgrywają istotną rolę podczas wiązania ze swoistymi receptorami, co znacznie ułatwia interakcję typu hormon – receptor [4]. Te liczne oddziaływania typu metal – hormon stały się interesującym obiektem badawczym dla wielu grup, zajmujących się chemią bionieorganiczną. Badanie tworzenia stabilnych kompleksów jonów metali z hormonami peptydowymi, bądź ich fragmentami, pozwala na zgłębienie wiedzy odnośnie funkcjonowania układu hormonalnego na poziomie komórkowym, co w dalszym etapie umożliwia projektowanie nowych leków, bądź staje się efektywnym celem diagnostycznym.

4. OKSYTOCYNA I WAZOPRESYNA

Oksytocyna i wazopresyna są cyklicznymi nonapeptydami, które różnią się w swojej budowie tylko jedną resztą aminokwasową – w pozycji 8 oksytocyna posiada leucynę, a wazopresyna argininę (Rysunek 2).



Rysunek 2. Schematyczna struktura pierwszorzędowa: a) oksytocyny i b) wazopresyny [18, 19]
Figure 2. Schematic primary structure: a) oxytocin and b) vasopressin [18, 19]

Oba hormony produkowane są przez jądra przykomorowe i nadwzrokowe podwzgórza, a następnie przekazywane i magazynowane w tylnym płacie przysadki mózgowej [19]. Do najważniejszych funkcji oksytocyny należy przede wszystkim udział w skurczach macicy podczas porodu, jej obkurczanie po porodzie oraz pobudzanie laktacji [20]. W związku z tym znalazła ona powszechne zastosowanie jako środek przyśpieszający akcję porodową. Ponadto, nazywana potocznie hormonem miłości, zaangażowana jest w złożone zachowania socjalne oraz odpowiada za tworzenie więzi emocjonalnych pomiędzy dzieckiem a matką i wyzwala potrzebę bliskości między partnerami [21]. Oksytocyna nie jest klasycznym hormonem krążącym jedynie we krwi. Działa również jako neuroprzekaźnik i neuromodulator, poprzez swoiste receptory, których obecność wykazano między innymi w mózgu, rdzeniu kręgowym, jelitach czy nadnerczach [22].

Wazopresyna, strukturalnie podobna do oksytocyny, odpowiada w organizmie za resorpcję wody w kanalikach nerkowych. Drugą ważną jej funkcją jest zwężanie naczyń krwionośnych. Działanie antydiuretyczne wazopresyny skutkuje zagęszczeniem moczu, wzrostem ciśnienia tętniczego oraz zwiększeniem objętości krwi obwodowej [20]. Przypuszcza się, że hormon ten, podobnie jak oksytocyna, jest mediatorem w regulacji złożonego poznania i zachowań społecznych [19].

4.1. WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE OKSYTOCYNY, WAZOPRESYNY I ICH ANALOGÓW

Pierwsze doniesienia literaturowe, dotyczące właściwości koordynacyjnych oksytocyny i wazopresyny sięgają końca lat 80. i początku lat 90. ubiegłego stulecia. Udowodniono, że oksytocyna, wazopresyna i ich analogi tworzą stabilne kompleksy z jonami miedzi (II) [23, 24]. Finalnie w opisywanych układach powstawały formy kompleksowe, w których donorami jonu metalu były: aminowy atom azotu na N-końcu peptydu oraz trzy kolejne amidowe atomy azotu z wiązań peptydowych. Pomimo tego, że sposób koordynowania jonów miedzi (II) był tu podobny do tetraglicyny, to drugi i trzeci amidowy atom azotu rozpoczynały wiązanie w znacznie niższym pH, co skutkowało dużo większą stabilnością tych kompleksów. Powodem większej skuteczności było tu powstanie 20-członowego pierścienia, utworzonego na skutek związania jonu metalu oraz obecności mostka disulfidowego pomiędzy dwiema resztami cysteinylowymi. Udowodniono również, że dodanie reszty aminokwasowej na N-końcu cząsteczki wazopresyny (a dokładniej, wydłużenie łańcucha peptydowego o resztę alaniny) spowodowało, że właściwości koordynacyjne tego peptydu były bardziej zbliżone do tetraglicyny,

przez co utracona została tu zdolność do zwiększonej stabilności kompleksów typu 4N [24, 25].

W 1995 roku Danyi i współpracownicy analizowali właściwości koordynacyjne kolejnych analogów oksytocyny i wazopresyny względem jonów Cu(II) [25]. Autorzy postanowili dodać na N-końcu hormonów peptydowych dodatkowe reszty aminokwasowe, wydłużając tym samym łańcuch peptydowy. Innymi wprowadzanymi modyfikacjami było zastąpienie glutaminy i asparaginy odpowiednio kwasem glutaminowym lub asparaginowym. Tak skonstruowane cząsteczki zawierały dodatkowe donory dla jonów miedzi (II), w porównaniu z natywnymi związkami. Otrzymane wyniki badań potwierdziły wcześniejsze obserwacje, że jakakolwiek modyfikacja sekwencji peptydowej, zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz 20-członowego pierścienia, znacząco wpływa na konformację powstających form kompleksowych i skuteczność koordynowania jonu metalu. Zastąpienie glutaminy kwasem glutaminowym w 4-Glu-oksytocynie powodowało, że grupa karboksylowa tego aminokwasu brała udział w wiązaniu jonu metalu, co zwiększało stabilność kompleksu typu 2N o modelu koordynacyjnym $\{NH_2, N^-_{amid}\}$. Natomiast kompleks czteroazotowy tworzył się wtedy w nieco wyższym pH niż w przypadku niemodyfikowanej oksytocyny. Z kolei w przypadku 5-Asp-oksytocyny (w której asparagina została zastąpiona kwasem asparaginowym) nie obserwowano udziału grupy karboksylowej w koordynacji, jednakże zmiana ta znacząco wpływała na właściwości koordynacyjne, które w tym układzie były zbliżone do tetraglicyny. Ostatni z analizowanych peptydów z wydłużonym łańcuchem na N-końcu, GlyGlyGly-8-Lys-wazopresyna, wykazywał właściwości koordynacyjne zbliżone do 4-Glu-oksytocyny.

W 2003 roku Kleszczewski i współpracownicy opublikowali badania sugerujące, że związanie jonów miedzi (II) przez wazopresynę wzmacnia i modyfikuje aktywność skurczową hormonu [26]. Rola jonu metalu polega tu na ustabilizowaniu odpowiednich konformacji aromatycznych łańcuchów bocznych fenyloalaniny i tyrozyny, niezbędnych do oddziaływania z receptorem. Podobne obserwacje, dotyczące jonów metali i oksytocyny, opublikowano już w 1979 roku [27]. Z kolei w 2004 roku Liu i współpracownicy zbadali wpływ skoordynowania jonów Zn(II) przez oksytocynę na jej oddziaływanie z receptorami [28]. Wyniki pokazały, że konformacja oksytocyny znacząco zmienia się po związaniu z jonem metalu, co ułatwia oddziaływanie z receptorem. Potwierdziły to również dalsze eksperymenty z różnymi dwuwartościowymi jonami metali [8, 29].

Właściwości koordynacyjne analogów oksytocyny i wazopresyny zostały również opisane w pracach Justyny Brasuń i współpracowników [30–33]. Autorzy postanowili sprawdzić, jak na sposób koordynacji i efektywność wiązania jonów

metali wpłynie zastąpienie reszt cysteinylowych resztami histydylowymi. Tak zaprojektowane peptydy traciły strukturę cykliczną, ale dzięki wprowadzonej modyfikacji w cząsteczce pojawiały się dodatkowe donory dla jonów metali. Celem badań było określenie, czy możliwe jest powstawanie kompleksów, gdzie struktura cykliczna zostanie uzyskana dzięki związaniu jonu metalu. Pierwsza praca, opublikowana w 2008, prezentuje wyniki badań przeprowadzonych dla 1,6-His-wazopresyny [31]. Otrzymane wyniki pokazały, że w analizowanym układzie w zakresie pH fizjologicznego dominował kompleks, w którym jon miedzi (II) był koordynowany przez aminowy atom azotu z N-końca peptydu oraz dwa imidazolowe atomy azotu z reszt His. Zatem utworzona została tutaj oczekiwana makrochelatowa struktura cykliczna. Co więcej, okazało się, że wprowadzona modyfikacja znacząco wpłynęła na zwiększenie skuteczności koordynowania jonu metalu przez badany ligand, w porównaniu z niemodyfikowaną cząsteczką hormonu. W następnym kroku zbadano wpływ wprowadzenia dwóch reszt His zamiast Cys w cząsteczce oksytocyny [32]. Wyniki badań potencjometrycznych i spektroskopowych pokazały, że ligand ten również tworzy makrochelatowe kompleksy z dwoma imidazolowymi atomami azotu. Ponadto, przy pomocy technik spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), wyznaczono struktury 3D dla kompleksów histydylowych analogów obu hormonów peptydowych. Wyniki tych badań pokazały, że kompleksy te mają podobną strukturę przestrzenną do kompleksów miedzi z natywnymi hormonami.

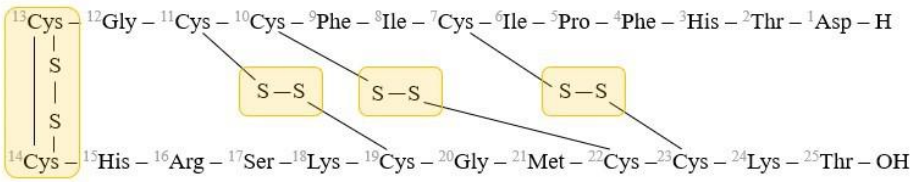
Przeprowadzono również analizę właściwości koordynacyjnych obu peptydów z jonami Zn(II) [33]. Podobnie jak w przypadku kompleksów z Cu(II), w analizowanych układach w fizjologicznym pH powstawały formy kompleksowe o modelu koordynacyjnym $\{NH_2, 2N_{Im}\}$. Zarówno jony miedzi, jak i jony cynku w wyżej opisywanych układach były, w całym analizowanym zakresie pH, skuteczniej wiązane przez histydylowy analog wazopresyny, niż przez pochodną oksytocyny. Prawdopodobną przyczyną tej sytuacji jest hydrofobowe oddziaływanie pierścieni aromatycznych tyrozyny i fenyloalaniny w cząsteczce 1,6-His-wazopresyny. W związku z tym, w ostatniej z prac z tej serii autorzy postanowili sprawdzić jak na właściwości koordynacyjne histydylowej pochodnej oksytocyny wpłynie zastąpienie Tyr przez Phe [30]. Otrzymane wyniki pokazały, że do pH około 7,5 zarówno peptydy z Tyr jak i Phe, cechują się podobną skutecznością koordynowania jonu miedzi. Powyżej tej wartości bardziej skuteczne stają się peptydy z fenyloalaniną w sekwencji.

Interesujące wyniki badań, dotyczące oksytocyny, przedstawili w swojej pracy z 2020 roku Mervinetsky i współpracownicy [34]. Autorzy zaprojektowali biosensor na bazie cząsteczki tego hormonu. Wykazuje on bardzo

wysoką czułość i selektywność względem jonów Zn(II). Może być stosowany do wykrywania jonów cynku w obecności jonów miedzi.

5. HEPCYDYNA

Hepcydyna jest hormonem peptydowym, produkowanym głównie w wątrobie, pełniącym rolę inhibitora ferroportyny. Została ona odkryta w 2000 roku, jako peptyd o silnym działaniu przeciwdrobnoustrojowym: przeciwgrzybiczym przeciwko *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, oraz *Aspergillus niger* i przeciwbakteryjnym przeciwko *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* oraz paciorkowcom grupy B [35]. Przeprowadzone badania dowiodły, że ekspresja tego związku wzrasta w momencie obciążenia organizmu żelazem, co sugerowało kluczową rolę hormonu w regulacji homeostazy tego metalu [36]. Dotychczas w ludzkim moczu scharakteryzowano 3 różne formy hepcydyny, różniące się długością N-końca peptydu. Dwie dominujące formy zbudowane są odpowiednio z 20 i 25 reszt aminokwasowych. Każda z nich ma w swojej strukturze 8 reszt cysteinylowych, połączonych wewnątrzcząsteczkowo mostkami disulfidowymi [37]. Sekwencję bioaktywnej 25-aminokwasowej formy hepcydyny przedstawiono na Rysunku 3.

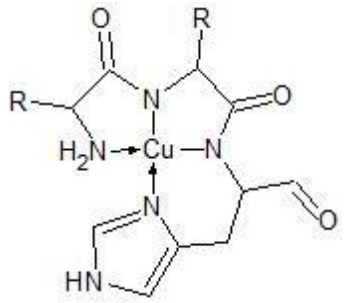


Rysunek 3. Struktura pierwszorzędowa bioaktywnej formy hepcydyny [35]
Figure 3. Primary structure of the bioactive form of hepcidin [35]

5.1. WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE HEPCYDYNY I JEJ FRAGMENTÓW

Bardzo atrakcyjna z koordynacyjnego punktu widzenia jest sekwencja N-końca hepcydyny-25: Asp–Thr–His, z resztą histydylową w pozycji trzeciej w łańcuchu peptydowym (Rysunek 3). Jest to tak zwany motyw ATCUN (z ang. amino-terminal Cu(II)- and Ni(II)-binding), będący efektywnym miejscem wiązania dla jonów Cu(II) i Ni(II), obecny na N-końcu wielu naturalnie występujących białek, np. albumin [38]. W bardzo stabilnym czteroazotowym kompleksie donorami dla jonu metalu są: aminowy atom azotu z grupy N-końca, imidazolowy

atom azotu z reszty histydylowej oraz dwa amidowe atomy azotu z wiązań peptydowych [39] (Rysunek 4).



Rysunek 4. Czteroazotowy kompleks z jonami miedzi (II) w motywie ATCUN
Figure 4. Complex with four nitrogen atoms with copper (II) ions in ATCUN motif

W 2005 roku Melino i współpracownicy wykazali, że N-koniec hepcydyny jest miejscem wiązania jonów metali, takich jak miedź (II) i nikiel (II) [40].

Kolejne badania dotyczące hepcydyny i jej właściwości koordynacyjnych względem jonów metali zostały przeprowadzone przez Farnaunda i współpracowników [41,42]. Za pomocą MALDI-MS i metod spektroskopowych: UV-Vis, CD i EPR, badano oddziaływanie tego związku z jonami żelaza (III). Udowodniono, że donorami dla jonu metalu są tu cztery atomy siarki, a powstający kompleks ma strukturę tetraedryczną.

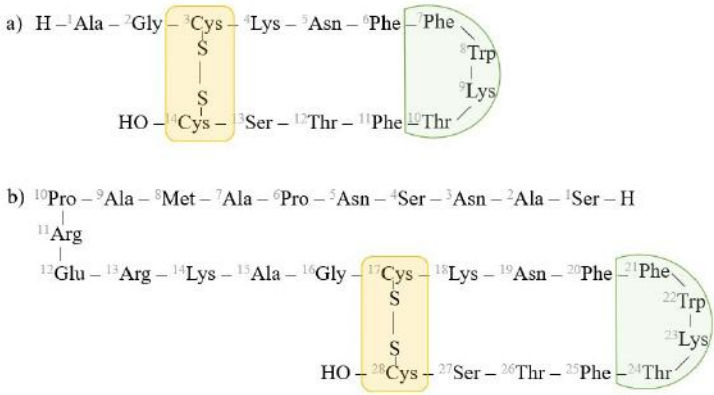
W 2010 roku Tselepis i współpracownicy postanowili uważniej przyjrzeć się właściwościom koordynacyjnym hepcydyny-25 [7]. Udowodnili oni, że hormon ten może tworzyć kompleksy z dwuwartościowymi jonami miedzi, niklu i cynku. Nie zaobserwowano jednak wiązania z jonami żelaza (III). Największe powinowactwo hepcydyna wykazywała względem Cu(II). W pracy tej udowodniono również, że zastąpienie reszty histydylowej w pozycji 3 oraz kwasu asparaginowego w pozycji 1 przez resztę alaniny zmniejszyło aktywność biologiczną badanego hormonu. Na podstawie otrzymanych wyników wysnuto wniosek, że wysoka zdolność do wiązania jonów miedzi przez hepcydynę, a co za tym idzie, prawdopodobne wiązanie tego pierwiastka również w warunkach *in vivo*, może mieć znaczący wpływ na homeostazę jonów żelaza i miedzi w organizmie.

W 2018 roku Płonka i współpracownicy przeanalizowali właściwości koordynacyjne heksapeptydu o sekwencji H–Asp–Thr–His–Phe–Pro–Ile–NH_2, będącego modelem fragmentu wiążącego jony miedzi (II) w cząsteczce hepcydyny [43]. Za pomocą metod spektroskopowych: UV-Vis i CD oraz miareczkowania potencjometrycznego, badacze udowodnili, że jest to najsilniej wiążący peptyd z dotychczas badanych. Analizowany N-końcowy fragment hepcydyny wyparł

całkowicie jony miedzi związane przez ludzką albuminę. W tym samym roku Abbas i współpracownicy analizowali oddziaływanie cząsteczki hepcydyny-25 z jonami miedzi (II) za pomocą metod LC-MS/MS i NMR [44]. Za pomocą techniki NMR wyznaczono struktury 3D powstających form kompleksowych. Potwierdzono powstawanie kompleksu, w którym jon metalu jest wiązany przez 4 atomy azotu: z N-końca peptydu, imidazolowy z reszty histydylowej oraz dwa amidowe z wiązań peptydowych. Co ciekawe, analiza próbek metodą MS w rożnych stosunkach hepcydyny do jonów miedzi pokazała, że możliwe jest również tworzenie się kompleksów z dwoma jonami metalu.

6. SOMATOSTATYNA

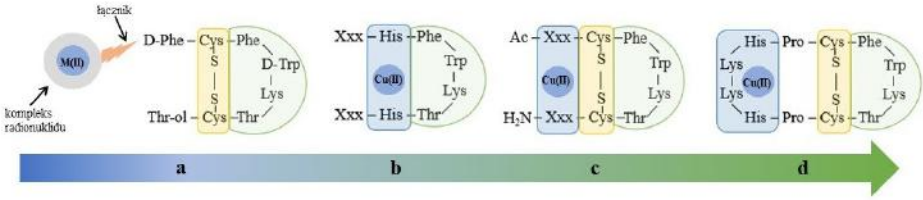
Somatostatyna, jako kolejny spośród cyklicznych hormonów peptydowych, występuje w dwóch bioaktywnych formach, odpowiednio zbudowanych z 14 i 28 reszt aminokwasowych (Rysunek 5). Jest neuropeptydem produkowanym przez komórki parakrynne, zlokalizowane między innymi w układzie nerwowym. Ich obecność zidentyfikowano także w przewodzie pokarmowym, płucach oraz trzustce [45]. Somatostatyna działa za pośrednictwem interakcji z jej specyficznymi receptorami (sstr), których dotychczas scharakteryzowano 5 podtypów i oznaczono sstr 1-5 [46]. Za aktywność biologiczną i oddziaływanie z właściwymi receptorami odpowiedzialne są 4 reszty aminokwasowe –Phe–Trp–Lys–Thr–, oznaczone na Rysunku 5 kolorem zielonym. Tworzą one strukturę β-zgięcia, dodatkowo stabilizowaną przez strukturę cykliczną peptydu, uzyskaną dzięki utworzeniu wiązania disulfidowego pomiędzy obiema resztami cysteiny [47]. W organizmie człowieka somatostatyna pełni funkcję neuroprzekaźnika, wpływa na proliferację komórek, bierze udział w regulacji układu immunologicznego, hamuje wydzielanie hormonu wzrostu i tyreotropiny, a w przewodzie pokarmowym jest inhibitorem insuliny i glukagonu [48]. Szerokie spektrum działania somatostatyny skłoniło naukowców do syntezy jej skutecznych analogów, które posiadają dłuższy czas połowicznego zaniku przy jednoczesnym zachowaniu fragmentów odpowiedzialnych za aktywność biologiczną natywnego hormonu. Syntetyczne pochodne somatostatyny: oktreotyd, lanreotyd i wapreotyd znalazły liczne zastosowanie w diagnostyce i terapii [49–51].



Rysunek 5. Schematyczna struktura pierwszorzędowa somatostatyny: a) 14 i b) 28 [48, 52]
Figure 5. Schematic primary structure of somatostatin: a) 14 and b) 28 [48, 52]

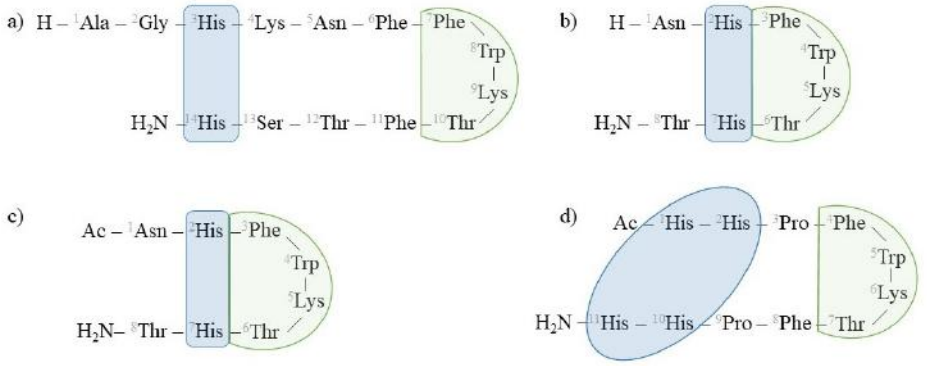
6.1. WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE ANALOGÓW SOMATOSTATYNY

Jak opisano w rozdziale dotyczącym właściwości koordynacyjnych oksytocyny i wazopresyny, atrakcyjne wydaje się być zastąpienie w sekwencji aminokwasowej reszt cysteiny resztami histydylowymi. W ten sposób podejmuje się próbę otrzymania cząsteczki o strukturze cyklicznej, uzyskanej na skutek jej kompleksowania przez jon metalu (a nie przez obecność mostka disulfidowego, jak w przypadku natywnych hormonów). Podejście to zostało również wykorzystane przy projektowaniu liniowych analogów somatostatyny (Rysunek 6b).



Rysunek 6. Koncepcja badań przeprowadzonych dla analogów somatostatyny z jonami miedzi (II). Kolorem zielonym zaznaczono fragment odpowiedzialny za interakcję z sstr, pomarańczowym – mostek disulfidowy pomiędzy resztami cysteiny, niebieskim – miejsce koordynowania jonu metalu (a: analogi SST używane w medycynie, b: badane liniowe analogi SST, c: badane cykliczne analogi SST, d: badany bicykliczny analog SST)
Figure 6. The concept of research carried out for somatostatin analogues with copper (II) ions. The green is the fragment responsible for interaction with the sstr, orange – the disulfide bridge between cysteine residues, the blue – the metal ion coordinating site (a: SST analogues used in medicine, b: studied SST linear analogues, c: studied SST cyclic analogues, d: studied bicyclic SST analogue)

Prowadzone badania opierały się na poszukiwaniu nowych analogów somatostatyny, w których jon metalu byłby połączony bezpośrednio z cząsteczką peptydu. Analogi somatostatyny obecnie stosowane w diagnostyce i terapii posiadają w swojej strukturze cząsteczkę peptydu, łącznik oraz skompleksowany radioaktywny jon metalu. Czynnikami chelatującymi są tu cząsteczki organiczne typu DOTA (kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekano-1,4,7,10-tetraoctowy), czy TETA (trietylenotetraamina) (Rysunek 6a).



Rysunek 7. Liniowe analogi somatostatyny: a) somatostatyny-14 z 2 resztami His zamiast Cys; b) z wolną grupą aminową; c) z acetylowaną grupą aminową; d) z 4 resztami His

Figure 7. Linear somatostatin analogues: a) somatostatin-14 with 2 His residues instead of Cys; b) with free amino group; c) with acetylated amino group; d) with 4 His residues

Zaprojektowano i przebadano cztery liniowe analogi somatostatyny (Rysunek 6b, 7). Pierwszym analizowanym peptydem była pochodna somatostyny-14 o sekwencji pokazanej na Rysunku 7a [53]. Modyfikacja wprowadzona do struktury analizowanego peptydu, w porównaniu do natywnego hormonu, polegała jedynie na zastąpieniu reszt cysteinylowych resztami His. Ligand zaprojektowany w ten sposób posiadał jedną z reszt histydylowych w 3 pozycji, podobnie jak wcześniej opisywany motyw ATCUN, obecny w ludzkiej albuminie, czy hepcydynie. Otrzymane wyniki pokazały, że to właśnie położenie tej reszty aminokwasowej determinowało właściwości koordynacyjne analizowanego peptydu. W układzie z nadmiarem liganda powstające formy kompleksowe były charakterystyczne dla peptydów z resztą His w trzeciej pozycji, a dominującym kompleksem była forma o modelu koordynacyjnym $\{NH_2, N_{Im}, 2N^-_{amid}\}$. W całym analizowanym zakresie pH nie obserwowano form kompleksowych o strukturze cyklicznej. Pomimo tego,

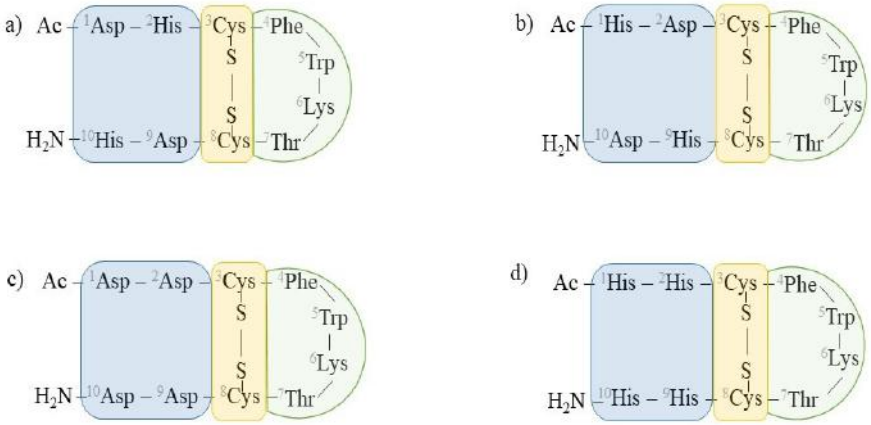
okazało się, że skuteczność wiązania jonów miedzi (II) przez opisywany liniowy analog somatostatyny jest większa niż przez histydylowy analog wazopresyny, czy prosty tripeptyd o sekwencji Gly–Gly–His. Ciekawy wynik dała również analiza zdolności koordynacyjnych liganda w obecności podwójnego nadmiaru jonów metalu. W analizowanym zakresie pH, pomiędzy 2,5 a 11, powstawały formy kompleksowe o różnej stechiometrii L:Cu(II), począwszy od 1:1, poprzez 2:3, a skończywszy na 1:2.

Kolejne dwie badane pochodne somatostatyny, to peptydy liniowe krótsze od poprzedniego liganda, różniące się między sobą grupą N-końca: w jednym z nich grupa aminowa była wolna, w drugim zablokowana (acetylowana) [54] (Rysunek 7b,c). W obydwu analizowanych związkach zachowano fragment istotny biologicznie, odpowiedzialny za oddziaływanie natywnego hormonu z receptorami, zbudowany z czterech aminokwasów: Phe–Trp–Lys–Thr. Celem badań było poszukiwanie form kompleksowych, które na skutek skoordynowania jonu miedzi (II) przez obie reszty histydylowe, miałyby strukturę cykliczną. Analiza otrzymanych wyników pokazała, że obydwa peptydy tworzą tego typu kompleksy. W przypadku peptydu z wolną grupą N-końcową forma kompleksowa CuL o modelu koordynacyjnym $\{NH_2, 2N_{Im}, N^-_{amid}\}$ dominowała w badanym układzie w zakresie pH od 6 do 9. Jednakże modelowanie molekularne pokazało, że struktura przestrzenna fragmentu istotnego biologicznie jest tu odmienna niż dla peptydu z resztami cysteinylowymi i mostkiem disulfidowym pomiędzy nimi. W przypadku liganda z acetylowaną grupą na N-końcu peptydu pierwszą formą kompleksową, która powstawała w układzie był kompleks CuHL. Donorami dla jonu metalu były tu dwa imidazolowe atomy azotu. Zatem był to kompleks o strukturze cyklicznej, ale dominujący tylko w niskim zakresie pH, pomiędzy 5 a 6. Co ciekawe, struktura przestrzenna fragmentu odpowiedzialnego w natywnej cząsteczce za oddziaływanie z receptorami, wyznaczona za pomocą modelowania molekularnego, w przypadku tej formy jest bardzo zbliżona do jej cysteinylowego odpowiednika. Wraz ze wzrostem pH w koordynację jonu miedzi (II) angażowane były kolejno amidowe atomy azotu z wiązań peptydowych, co powodowało utratę struktury cyklicznej.

Ostatni z grupy ligandów liniowych posiadał w sekwencji cztery reszty histydyny [55] (Rysunek 7d). Ponadto aminokwasy te zostały oddzielone od pozostałych w łańcuchu peptydowym za pomocą dwóch prolin, działających jako tzw. "break point" [56]. Działanie to polega na blokowaniu koordynowania jonu miedzi (II) przez kolejne amidowe atomy azotu z łańcucha peptydowego. Formy kompleksowe, które powstawały w tym układzie wraz ze wzrostem pH, miały odpowiednio następujące modele koordynacyjne: $\{1N_{Im}\}$, $\{2N_{Im}\}$, $\{3N_{Im}\}$, $\{4N_{Im}\}$. Dla kompleksu, w którym w wiązanie jonu miedzi (II) są zaangażowane cztery

reszty histydylowe wykonano porównanie jego struktury przestrzennej z cysteinylowym analogiem. Jednakże ułożenie fragmentów cząsteczek, istotnych z biologicznego punktu widzenia, było odmienne dla porównywanych peptydów.

Drugą grupę badanych analogów somatostatyny stanowiły cztery peptydy cykliczne [57,58] (Rysunek 6c, 8). Każdy z nich miał w swojej strukturze po cztery reszty aminokwasowe zdolne do koordynowania jonu miedzi (II), His i Asp w różnych konfiguracjach. Wszystkie badane ligandy efektywnie koordynowały jony metalu. Jednakże najbardziej skuteczny był ten, który posiadał w strukturze cztery reszty histydylowe. Pozbawienie peptydu tych reszt i zastąpienie ich resztami kwasu asparaginowego znacząco wpłynęło na obniżenie efektywności wiązania jonu Cu(II) [58].



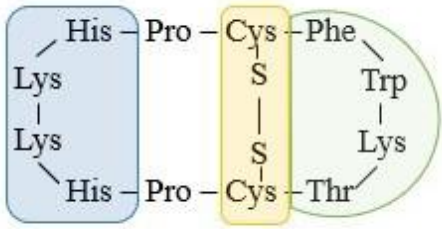
Rysunek 8. Cykliczne analogi somatostatyny: a) 1,9-Asp,2,10-His-SST i b) 1,9-His,2,10-Asp-SST, c) 1,2,9,10-Asp-SST, d) 1,2,9,10-His-SST

Figure 8. Cyclic somatostatin analogues: a) 1,9-Asp,2,10-His-SST i b) 1,9-His,2,10-Asp-SST, c) 1,2,9,10-Asp-SST, d) 1,2,9,10-His-SST

Ciekawe wyniki uzyskano w badaniu właściwości koordynacyjnych dwóch cyklicznych peptydów, różniących się jedynie położeniem reszt histydyny i kwasu asparaginowego (Rysunek 8a,b) [57]. Przeprowadzone badania pokazały, że niewielka modyfikacja w obrębie łańcucha peptydowego ma znaczący wpływ na skuteczność wiązania jonów miedzi (II). W całym analizowanym zakresie pH peptyd 1,9-His,2,10-Asp-SST okazał się być dużo bardziej efektywnym ligandem niż drugi z badanych analogów somatostatyny. Spowodowane jest to

prawdopodobnie tym, że 1,9-His,2,10-Asp-SST koordynuje jon metalu przez amidowe atomy azotu w niższym pH niż 1,9-Asp,2,10-His-SST, co znacząco podnosi jego skuteczność.

W roku 2020 ukazała się praca, opisująca właściwości koordynacyjne bicyklicznego analogu somatostatyny (Rysunek 6d, 9) [59]. Ligand został zaprojektowany w taki sposób, aby w cząsteczce znajdowały się dwa istotne fragmenty: cykliczny motyw z mostkiem disulfidowym, odpowiedzialny za interakcję z receptorami w natywnym peptydzie (zaznaczony na Rysunku 9 kolorem zielonym) oraz cykliczny fragment z resztami histydylowymi, będący miejscem wiązania jonu metalu (zaznaczony na Rysunku 9 kolorem niebieskim). Otrzymane wyniki pokazały, że tak skonstruowana cząsteczka efektywnie koordynuje jon miedzi (II). Co ciekawe, zaobserwowano tu niezwykle dużą stabilność form kompleksowych, w których jon metalu był koordynowany tylko przez imidazolowe atomy azotu, dużo większą w porównaniu z innymi ligandami opisanymi w literaturze, wiążącymi Cu(II) w taki sam sposób. Prawdopodobnym powodem zwiększonej stabilności imidazolowych kompleksów jest wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie części cyklicznej, gdzie skoordynowany jest jon metalu, z aromatycznymi aminokwasami z drugiego cyklu, istotnego z biologicznego punktu widzenia.

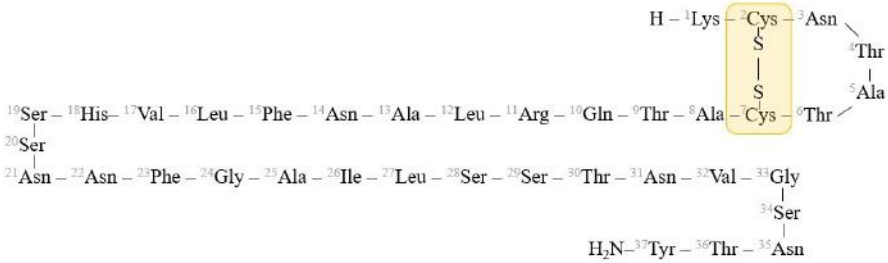


Rysunek 9. Bicykliczna pochodna somatostatyny
Figure 9. Bicyclic somatostatin analogues

Otrzymane wyniki przeprowadzonych badań pokazały, że odpowiednio modyfikując sekwencje analogów somatostatyny, można wpływać na skuteczność koordynowania jonu metalu, czy sposób jego związania. Taki sposób projektowania pochodnych tego hormonu peptydowego jest nietypowy, ale wyniki pokazują, że jon miedzi może tu być efektywnie wiązany bezpośrednio do łańcucha peptydowego. Ze względu na wiele doniesień literaturowych, pokazujących potencjalne zastosowanie radionuklidów miedzi w połączeniu z tą grupą związków i ich możliwości stosowania w diagnostyce i terapii [60], podejście to wydaje się być słuszne.

7. AMYLINA

Amylina jest hormonem neuroendokrynnym. Podobnie jak insulina, wydzielana jest przez komórki trzustki. Sekwencja składa się z 37 reszt aminokwasowych, z mostkiem disulfidowym pomiędzy resztami cysteinylowymi w pozycjach 2 i 7, a C-koniec peptydu zawiera grupę amidową (Rysunek 10). Za aktywność biologiczną hormonu odpowiada obecność grupy amidowej i wiązań disulfidowych. Amylina działa jak synergistyczny partner insuliny, ponieważ reguluje poziom glukozy poprzez tłumienie wydzielania glukagonu i insuliny, spowalniając tym samym opróżnianie żołądka i promując tłumienie apetytu poprzez interakcje z receptorami kalcytoniny [61]. Ponadto hormon ten wpływa na rozszerzanie naczyń krwionośnych, a poprzez hamowanie aktywności osteoklastów przeciwdziała rozwojowi osteoporozy [62].



Rysunek 10 Schematyczna struktura pierwszorzędowa ludzkiej amyliny [61]
Figure 10. Schematic primary structure of human amylin [61]

7.1. WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE AMYLINY

W ostatnich latach intensywnie badany jest wpływ jonów metali na agregację amyliny. Udowodniono bowiem, że hormon ten jest kluczowym składnikiem agregatów białkowych, pojawiających się u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 [6]. Obecność takich dwuwartościowych jonów metali jak cynk, miedź i żelazo wydaje się tu być kluczowa. Oddziaływanie amyliny z różnymi jonami metali oraz rolę tych oddziaływań doskonale podsumowali i opisali w pracy przeglądowej z 2019 roku Mariusz i Łukasz Jaremko wraz ze współpracownikami [63].

Oddziaływanie z jonami Zn(II) zarówno ludzkiej jak i szczurzej amyliny oraz jej agonisty – pramlintydu, stosowanego w leczeniu cukrzycy, opisano w pracach Rowińskiej Żyrek i współautorów [64,65]. Podjęto próbę wyjaśnienia wpływu jonów cynku na proces agregacji amyliny. W pracach tych autorzy postulują, iż miejscem wiązania jonu cynku (II) jest reszta histydylowa w pozycji 18 oraz grupa

lizyny z N-końca. Taki sposób koordynacji wymusza zgięcie cząsteczki między resztami 1 a 18. Pokazano również, że po związaniu jonów cynku dobrze rozpuszczalny peptyd agreguje po upływie czasu.

Li i współpracownicy badali oddziaływanie amyliny z jonami Cu(II) za pomocą spektrometrii masowej [66]. Ich badania pokazały, że obecność jonów tego metalu hamuje powstawanie dimerów peptydu i ogranicza tworzenie fibryli. Obecność jonów miedzi (II) powoduje, że cząsteczki peptydu uzyskują drugorzędową strukturę przestrzenną typu "spinki do włosów". Natomiast dimeryzacja wpływa na pojawienie się struktur o charakterze β-kartki. W pracy tej udowodniono również, że bez względu na stosunek molowy dodanych jonów miedzi (II) do liganda, tworzą się wyłącznie kompleksy o stechiometrii 1:1. W 2016 roku Carolina Sanchez-Lopez i współpracownicy za pomocą metod spektroskopowych UV-Vis, CD i EPR oraz metody NMR określili donory koordynujące jon miedzi (II) przez cząsteczkę ludzkiej amyliny [67]. Udowodnili, że jon Cu(II) jest tu wiązany przez imidazolowy atom azotu reszty His-18 oraz dwa amidowe atomy azotu, pochodzące z reszt Ser-19 i Ser-20. Czwartym donorem dla jonu metalu jest atom tlenu z Ser-20. Możliwe jest tu wiązanie zarówno przez O z grupy hydroksylowej łańcucha bocznego, jak i karbonylowy donor tlenowy. Wyniki pokazały, że pierwsza z możliwości jest bardziej prawdopodobna. Dodatkowo, atom tlenu grupy $CONH_2$ z reszty aminokwasowej Asn-22 może pełnić rolę donoru aksjalnego. W pracy tej ponownie udowodniono, że reszty aminokwasowe zaangażowane w koordynację jonu miedzi (II) są kluczowe w tworzeniu struktur typu β-kartki i włókien amyloidowych. Okazuje się również, że współwystępowanie różnych form kompleksowych powoduje wyższą barierę energetyczną dla tworzenia fibryli amyloidowych. Zatem z powyższego opisu wyraźnie widać, że obecność jonów miedzi (II) ma znaczący wpływ na powstawanie agregatów białkowych, jednakże zgoła odmienny od jonów cynku.

UWAGI KOŃCOWE

Mimo rosnącej wiedzy na temat hormonów peptydowych i ich roli w organizmie człowieka, pytanie o rolę metali w ich prawidłowym funkcjonowaniu pozostaje w dalszym ciągu otwarte. W związku z tym zgłębianie wiedzy na temat oddziaływań typu metal – hormon w ostatnich latach stało się niezwykle interesującym i popularnym przedmiotem badań wśród naukowców. Tworzenie stabilnych form kompleksowych przez natywne hormony, czy ich strukturalne analogi z jonami metali przejściowych, może w przyszłości zostać wykorzystane w aspekcie projektowania nowych leków, bądź efektywnych czynników diagnostycznych. Warto podkreślić tu ogromny wkład polskich naukowców na rozwój

tej dziedziny nauki. W niniejszej pracy wiele z zacytowanych artykułów naukowych jest autorstwa badaczy, pochodzących z Polski.

PODZIĘKOWANIE

Autorki serdecznie dziękują Profesor Justynie Brasuń za cenne wskazówki i uwagi.

Praca powstała w ramach zadania statutowego nr SUB.D080.19.029 (Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] W.W. de Herder, Endocr. Connect., 2014, **3**, R94.
[2] Tata Jamshed R., EMBO Rep., 2005, **6**, 490.
[3] D.U. Silverthorn, B.R. Johnson, W.C. Ober, C.W. Garrison, A.C. Silverthorn, Human Physiology An Integrated Approach Edition 6E, 2013.
[4] M.J. Stevenson, K.S. Uyeda, N.H.O. Harder, M.C. Heffern, Metallomics., 2019, **11**, 85.
[5] I. Iavicoli, L. Fontana, A. Bergamaschi, J. Toxicol. Environ. Heal.-Part B Crit. Rev. 2009, **12**, 206.
[6] A. Sinopoli, A. Magrì, D. Milardi, M. Pappalardo, P. Pucci, A. Flagiello, J.J. Titman, V.G. Nicoletti, G. Caruso, G. Pappalardo, G. Grasso, Metallomics., 2014, **6**, 1841
[7] C. Tselepis, S.J. Ford, A.T. McKie, W. Vogel, H. Zoller, R.J. Simpson, J. Diaz Castro, T.H. Iqbal, D.G. Ward, Biochem. J., 2010, **427**, 289.
[8] X. Xu, W. Yu, Z. Huang, Z. Lin, J. Phys. Chem. B., 2010, **114**, 1417.
[9] O. Mirabeau, E. Perlas, C. Severini, E. Audero, O. Gascuel, R. Possenti, E. Birney, N. Rosenthal, C. Gross, Genome Res., 2007, **17**, 320.
[10] G. Palade, Science, 1975, **189**, 347.
[11] A.E. Pontiroli, Adv. Drug Deliv. Rev., 1998, **29**, 81.
[12] Y. Date, M. Kojima, H. Hosoda, A. Sawaguchi, M.S. Mondal, T. Suganuma, S. Matsukura, K. Kangawa, M. Nakazato, Endocrinology, 2000, **141**, 4255.
[13] Y. Zhang, K.Y. Guo, P.A. Diaz, M. Heo, R.L. Leibel, Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 2002, **282**, R226.
[14] V.J. Hruby, Biopolymers., 2016, **106**, 884.
[15] S.H. Joo, Biomol. Ther., 2012, **20**, 19.
[16] S. Hess, O. Ovadia, D.E. Shalev, H. Senderovich, B. Qadri, T. Yehezkel, Y. Salitra, T. Sheynis, R. Jelinek, C. Gilon, A. Hoffman, J. Med. Chem., 2007, **50**, 6201.
[17] S.A. Lambert, A. Jolma, L.F. Campitelli, P.K. Das, Y. Yin, M. Albu, X. Chen, J. Taipale, T.R. Hughes, M.T. Weirauch, Cell., 2018, **175**, 598.
[18] R. Acher, J. Chauvet, Biochim. Biophys. Acta, 1953, **12**, 487.
[19] M.J. Brownstein, J.T. Russel, H. Gainer, Science, 1980, 207, 373.
[20] C.W. Gruber, Exp. Physiol., 2014, **99.1**, 55.
[21] R. Feldman, I. Gordon, O. Zagoory-Sharon, Developmental Science, 2011, **14**, 752.
[22] R. Ivell, T. Kimura, D. Müller, K. Augustin, N. Abend, R. Bathgate, R. Telgmann, M. Balvers, G. Tillmann, A.R. Fuchs, Exp. Physiol., 2001, **86.2**, 289.
[23] W. Bal, H. Kozlowski, B. Lammek, K. Rolka, L.D. Pettit, J. Inorg. Biochem., 1992, **45**, 193.
[24] H. Kozlowski, B. Radomska, G. Kupryszewski, B. Lammek, C. Livera, L.D. Pettit, S. Pyburn, J. Chem. Soc., Dalt. Trans., 1989, 173.

[25] P. Danyi, K. Várnagy, I. Sóvágó, I. Schön, D. Sanna, G. Micera, J. Inorg. Biochem., 1995, **60**, 69.
[26] T. Kleszczewski, B. Modzelewska, W. Bal, M. Sipowicz, A. Kostrzewska, Contraception., 2003, **67**, 477.
[27] A.F. Pearlmutter, M.S. Soloff, J. Biol. Chem., 1979, **254**, 3899.
[28] D. Liu, A.B. Seuthe, O.T. Ehrler, X. Zhang, T. Wyttenbach, J.F. Hsu, M.T. Bowers, J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 2024
[29] T. Wyttenbach, D. Liu, M.T. Bowers, J. Am. Chem. Soc., 2008, **130**, 5993.
[30] A. Kotynia, Z. Czyznikowska, M. Cebrat, Ł. Jaremko, O. Gładysz, M. Jaremko, A. Marciniak, J. Brasuń, Inorganica Chim. Acta., 2013, **396**, 40.
[31] J. Brasuń, M. Cebrat, A. Sochacka, O. Gładysz, J. Świątek-Kozłowska, Dalt. Trans. 2008, 4978.
[32] J. Brasuń, M. Cebrat, Ł. Jaremko, M. Jaremko, G. Ilc, O. Gładysz, I. Zhukov, Dalt. Trans., 2009, 4853.
[33] J. Brasuń, M. Cebrat, M. Jaremko, Ł. Jaremko, O. Gładysz, I. Zhukov, J. Inorg. Biochem., 2009, **103**, 1033.
[34] E. Mervinetsky, I. Alshanski, K.K. Tadi, M. Hurevich, S. Yitzchaik, A. Dianat, J. Buchwald, R. Gutierrez, G. Cuniberti, G. Cuniberti, G. Cuniberti, J. Mater. Chem. B., 2019, **8**, 155.
[35] C.H. Park, E. V. Valore, A.J. Waring, T. Ganz, J. Biol. Chem., 2001, **276**, 7806.
[36] G. Nicolas, M. Bennoun, I. Devaux, C. Beaumont, B. Grandchamp, A. Kahn, S. Vaulont, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2001, **98**, 8780.
[37] H.N. Hunter, D. Bruce Fulton, T. Ganz, H.J. Vogel, J. Biol. Chem., 2002, **277**, 37597.
[38] C. Harford, B. Sarkar, Acc. Chem. Res., 1997, **30**, 123.
[39] H. Kozłowski, W. Bal, M. Dyba, T. Kowalik-Jankowska, Coord. Chem. Rev., 1999, **184**, 319.
[40] S. Melino, L. Garlando, M. Patamia, M. Paci, R. Petruzzelli, J. Pept. Res., 2005, **66**, 65.
[41] S. Farnaud, C. Rapisarda, T. Bui, A. Drake, R. Cammack, R.W. Evans, Biochem. J., 2008, **413**, 553.
[42] S. Farnaud, A. Patel, R.W. Evans, Biometals., 2006, **19,** 527.
[43] D. Płonka, W. Bal, Inorganica Chim. Acta., 2018, **472**, 76.
[44] I.M. Abbas, M. Vranic, H. Hoffmann, A.H. El-Khatib, M. Montes-Bayón, H.M. Möller, M.G. Weller, Int. J. Mol. Sci., 2018, **19**, 2271.
[45] O. Keskin, S. Yalcin, Onco. Targets. Ther., 2013, **6**, 471.
[46] R. Panetta, M.T. Greenwood, A. Warszynska, L.L. Demchyshyn, R. Day, H.B. Niznik, C.B. Srikant, Y.C. Patel, Mol. Pharmacol. 1994, **45**, 417.
[47] A.G. Harris, Gut 1994, **35**, S1.
[48] M.A. Sheridan, J.D. Kittilson, B.J. Slagter, Am. Zool., 2000, **40**, 269.
[49] S. Massironi, D. Conte, R.E. Rossi, Scand. J. Gastroenterol., 2016, **51**, 513.
[50] M. E. Caplin, M. Pavel, J. B. Ćwikła, A. T. Phan, M. Raderer, E. Sedláčková, G. Cadiot, E. M. Wolin, J. Capdevila, L. Wall, G. Rindi, A. Langley, S. Martinez, J. Blumberg, P. Ruszniewski, N. Engl. J. Med., 2014, **371**, 224.
[51] C. Barthomeuf, H. Pourrat, A. Pourrat, H. Ibrahim, P. E. Cottier, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1994, **71**, 161.
[52] L. Pradayrol, H. Jörnvall, V. Mutt, A. Ribet, FEBS Lett., 1980, **109**, 55.
[53] A. Marchewka, Z. Czyznikowska, M. Cebrat, J. Brasuń, Polyhedron., 2012, **42**, 236.
[54] A. Marciniak, M. Cebrat, Z. Czyznikowska, J. Brasuń, J. Inorg. Biochem., 2012, **117**, 10.
[55] A. Marciniak, Z. Czyznikowska, M. Cebrat, A. Kotynia, J. Brasuń, Inorganica Chim. Acta. 2014, **416**, 57.
[56] L.D. Pettit, I. Steel, G. Formicka-Kozlowska, T. Tatarowski, M. Bataille, J. Chem. Soc. Dalt. Trans., 1985, 535.
[57] A. Marciniak, M. Cebrat, J. Brasuń, Int. J. Pept. Res. Ther., 2017, **23**, 135.

[58] A. Marciniak, A. Kotynia, M. Cebrat, J. Brasuń, Int. J. Pept. Res. Ther., 2019, **26**, 969.
[59] A. Marciniak, W. Witak, A. Pieniężna, J. Brasun, Chem. Biodivers., 2020, **17**, e2000307.
[60] A. Marciniak, J. Brasuń, J. Radioanal. Nucl. Chem., 2017, **313**, 279.
[61] Y. Kiriyama, H. Nochi, Cells, 2018, **7**, 95.
[62] J. Cornish, K.E. Callon, G.J.S. Cooper, I.R. Reid, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, **207**, 133.
[63] M. Alghrably, I. Czaban, Ł. Jaremko, M. Jaremko, J. Inorg. Biochem., 2019, **191**, 69.
[64] M. Rowinska-Żyrek, Wiad. Chem., 2018, **72**, 469.
[65] M. Rowińska-Zyrek, Dalt. Trans., 2016, **45**, 8099.
[66] H. Li, E. Ha, R.P. Donaldson, A.M. Jeremic, A. Vertes, Anal. Chem. 2015, **87**, 9829.
[67] C. Sánchez-López, R. Cortés-Mejía, M.C. Miotto, A. Binolfi, C.O. Fernández, J.M. del Campo, L. Quintanar, Inorg. Chem., 2016, **55**, 10727.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 lipca 2020 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

DZIAŁANIE CZYNNIKÓW MECHANICZNYCH ORAZ TERMICZNYCH NA MORFOLOGIĘ WŁOSÓW LUDZKICH I ZWIERZĘCYCH

EFFECT OF MECHANICAL AND THERMAL FACTORS ON THE STRUCTURE OF HUMAN AND ANIMAL HAIR

Magda Dobosz*, Beata Kalska – Szostko

Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku,
Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok, Polska
**e-mail: m.dobosz@uwb.edu.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Metoda
2. Charakterystyka wyjściowych włosów ludzkich i zwierzęcych
3. Charakterystyka włosów ludzkich oraz zwierzęcych poddanych działaniu czynników termicznych
   3.1. Wymrażanie włosów – działanie temperatury ujemnej
   3.2. Wygrzewanie włosów – działanie podwyższonej temperatury
4. Charakterystyka włosów ludzkich i zwierzęcych poddanych działaniu czynników mechanicznych
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Mgr Magda Dobosz - absolwentka Wydziału Chemii na Uniwersytecie w Białymstoku, specjalność: Chemia Kryminalistyczna i Sądowa. W roku 2019 obroniła pracę magisterską z zakresu badań wpływu czynników zewnętrznych na strukturę i budowę włosów ludzkich i zwierzęcych. Obecnie doktorantka w Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych na Uniwersytecie w Białymstoku w zakresie nauk chemicznych.

https://orcid.org/0000-0002-3263-6826

Dr hab. Beata Kalska – Szostko – adiunkt na Wydziale Chemii na Uniwersytecie w Białymstoku. Zainteresowania zawodowe związane są z otrzymywaniem i charakteryzacją nanomateriałów o cechach magnetycznych. Kierownik Centrum Syntezy i Analizy BioNanoTechno UwB - gdzie zajmuje się badanami strukturalnymi i technikami obrazowania.

https://orcid.org/0000-0002-6353-243X

ABSTRACT

The main purpose of the presented study was to investigate and compare the influence of mechanical and thermal factors on the morphology of human and animal hair. Several factors that may occur during criminal offenses were selected for testing including cutting by a scalpel or scissors, damaging by a hammer; and high, or low-temperature thermal treatment (heating for 1h, or 24 hours at elevated temperatures 100°C, 200°C, and 300°C, as well as freezing for 24 hours at -20°C, or for 10 minutes in liquid nitrogen (-197°C)). The impact of selected mechanical and temperature factors on human and animal hair was made mainly on the basis of Scanning Electron Microscopy (SEM). Moreover, the elemental composition of the hair was investigated and analyzed using an EDX (Energy - Dispersive X-ray) spectrometry. Performed tests show the degree of human hair degradation depending on the examined factor and time.

Keywords: energy-dispersive X-ray spectroscopy, hair tests, forensic chemistry, scanning electron microscopy

Słowa kluczowe: badania włosów, chemia kryminalistyczna, skaningowa mikroskopia elektronowa, spektroskopia rentgenowska z dyspersją energii

WPROWADZENIE

Materiały pochodzące z organizmów żywych w badaniach kryminalistycznych nazywane są materiałami biologicznymi. Wśród nich wyróżnia się trzy grupy śladów biologicznych: tkanki (krew, skóra i naskórek, włosy, paznokcie, fragmenty mięśni, kości), wydzieliny (ślina, pot, nasienie) oraz wydaliny (mocz, kał, wymiociny, smółka płodowa). Są one kluczowym źródłem informacji dla techników kryminalistycznych umożliwiającym zrekonstruowanie zdarzenia, ze względu na prawdopodobieństwo pozostawienia śladu biologicznego przez wszystkich uczestników zajścia. Włosy jako jeden z materiałów biologicznych związane są z obecnością osoby w najbliższym otoczeniu miejsca, w którym zostały one znalezione [1-2]. Ważnym zadaniem eksperta jest ustalenie czy włos jest nienaruszony, czy podlegał działaniu czynników zewnętrznych, w wyniku których zaszły w jego morfologii zmiany. Można wyróżnić cztery podstawowe rodzaje uszkodzeń: natury biologicznej, mechaniczne, fizyczne i chemiczne. Uszkodzenia biologiczne zwane inaczej naturalnymi, spowodowane są działaniem na włosy np.: warunków atmosferycznych (słońca, wiatru, mrozu, deszczu), wody (słodkiej, słonej), procesów gnilnych, itp. Do uszkodzeń mechanicznych dochodzi między innymi podczas: czesania, mycia, drapania, zaplatania, ocierania, cięcia lub/i podczas przestępstw, w których doszło do przemocy fizycznej, czyli do szarpania lub wyrwania włosów. Uszkodzenia termiczne, to między innymi zastosowanie zbyt wysokiej temperatury podczas zabiegów kosmetycznych, np.: suszenia, prostowania bądź intencjonalne podpalenie lub zamrożenie włosów związane najczęściej z przestępstwami kryminalistycznymi [3-5]. Uszkodzenia chemiczne to m.in. złe postepowanie z chemią fryzjerską (farby, rozjaśniacze), zażywanie leków lub używek, specjalne destruktywne potraktowanie włosów substancjami chemicznymi itp. Działanie wybranych substancji chemicznych na włosy ludzkie zostało opisane w artykule [6]. Standardowo znaleziony na danym miejscu przestępstwa włos poddawany jest analizie w celu ustalenia jego źródła, czy jest to włos ludzki, czy zwierzęcy, z jakiej rasy, płci, części ciała pochodzi, jaki ma kolor, czy jest naturalny lub farbowany oraz w jaki sposób wypadł – samoistnie, poprzez wyrwanie, odcięcie, itp. [2, 5].

Wszystkie te informacje można uzyskać poprzez porównanie próbki ze znaną budową anatomiczną oraz mikroskopową włosów ludzkich i zwierzęcych pochodzących od różnych osobników. W ogólności włosy złożone są z dość podobnych do siebie łuskowato układających się komórek. Włosy wyrastające z głowy składają się z trzech głównych części: korzenia – części tkwiącej w skórze i sięgającej w głąb tkanki; trzonu/łodygi – części wyrastającej ponad skórę; końca wolnego – części szczytowej, niekiedy ostro zakończone, niespotykanej w innych rodzajach włosów np. pachowych [7-8]. Włosy składają się z licznych związków organicznych i nieorganicznych, dzięki czemu w zdrowym włosie możemy znaleźć takie pierwiastki jak: węgiel (C), tlen (O), azot (N), wodór (H), siarkę (S) oraz wapń (Ca), magnez (Mg), żelazo (Fe), miedź (Cu),

mangan (Mn) i cynk (Zn). Natomiast podstawowym organicznym budulcem włosów jest: białko - keratyna zawierająca aminokwasy: alifatyczne, aromatyczne oraz heterocykliczne. Keratyna w trzonie włosa tworzy długie włókna, które ściśle się ze sobą wiążą poprzez zastąpienie grup S-H wiązaniami S-S oraz poprzez chemiczne krzyżowe łącznie się z innymi białkami. Wynikiem tego jest twardość włosów oraz ich stabilność. Kolejnym ważnym związkiem jest melanina, pigment, który w głównym stopniu odpowiada za barwę włosów. Pozostałymi związkami obecnymi we włosach są materiały lipidowe pochodzące z sebum oraz gruczołów apokrynowych. Składają się one z wolnych kwasów tłuszczowych, mono, di- i trójglicerydów, estrów woskowych, węglowodorów i alkoholi [9-12]. Stężenie występujących związków we włosach zależy od płci, koloru włosów, wieku jak również pory roku, stylu życia, stosowanych kosmetyków i spożywanych produktów [13,14].

W niniejszej pracy wykorzystano metodę skaningowej mikroskopii elektronowej sprzężonej z analizą pierwiastkową SEM/EDX (Scanning Electron Microscopy/ Dispersive X-ray Spectroscopy) ze względu na możliwość jednoczesnego obrazowania (poznanie morfologii) i analizy składu chemicznego próbki. Celem badań było sprawdzenie wpływu uszkodzeń mechanicznych oraz działania wysokiej lub niskiej temperatury na morfologię włosów (ludzkich i zwierzęcych), a także poznanie ich składu.

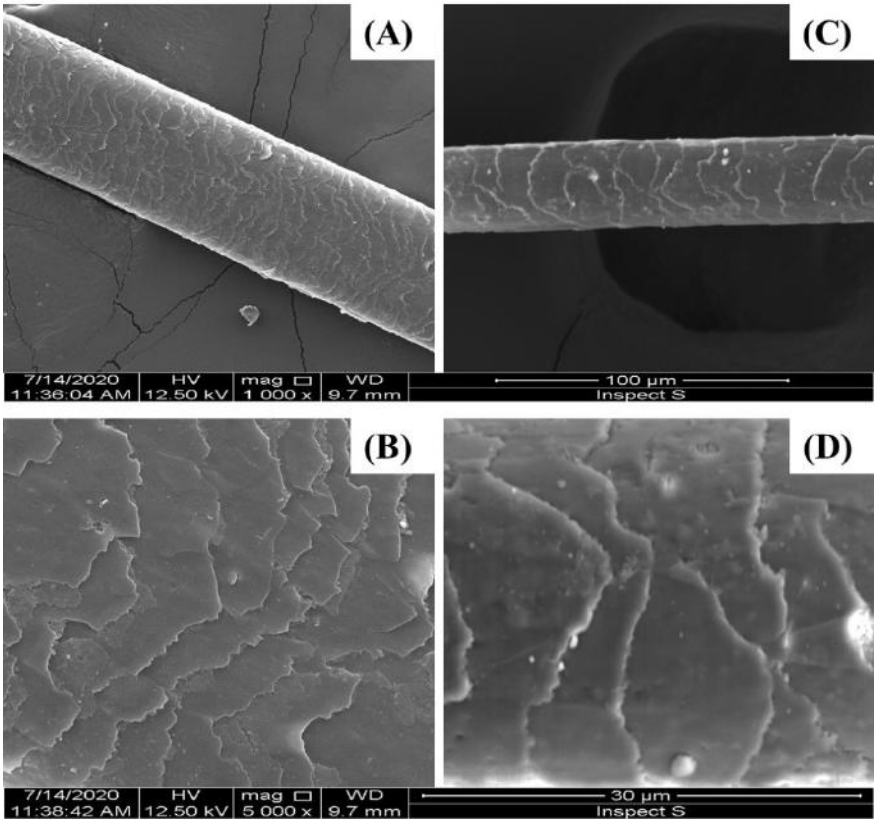
1. METODA

W celu poznania efektów mechanicznych uszkodzeń, włosy poddano działaniu różnych typów narzędzi i porównano je z nienaruszoną morfologią. Wykorzystano do tego: młotek – jako narzędzie tępokrawędziste, skalpel – narzędzie ostre oraz lekko stępione nożyczki – narzędzie pośrednie. Innym istotnym czynnikiem zewnętrznym mającym wpływ na morfologię włosów była zróżnicowana temperatura. W tym celu przechowywano włosy w zamrażarce przez 24 h w temperaturze -20°C, zalano na 10 minut ciekłym azotem (-197°C), a także ogrzewano w piecu w: 100°C, 200°C oraz 300°C przez okres 1 h lub 24 godziny. Do analizy pozyskano włosy: 23 letniej kobiety – rasy słowiańskiej o naturalnie brązowym kolorze oraz psa rasy York.

Przygotowane próbki wraz z materiałem referencyjnym zobrazowano za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego (INSPEC S50). W tym celu włosy umieszczono na taśmie węglowej przyklejonej do aluminiowych stolików przeznaczonych do preparatyki materiałów SEM. Dodatkowo materiał poddany analizie pokrywano cienką (5 nm) warstwą złota (Au) uzyskaną za pomocą napylarki (LEICA EM ACE200). Takie postępowanie powodowało lepsze warunki obrazowania, co wpływało na odpowiednią jakość zdjęć.

2. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWYCH WŁOSÓW LUDZKICH I ZWIERZĘCYCH

Otrzymane wyniki SEM i EDX przedstawiono w seriach zależnych od rodzaju użytego czynnika (temperaturowy, mechaniczny) oraz czasu trwania eksperymentu. Poszczególne analizy porównano z materiałem odniesienia, zaprezentowanym na Rys. 1.



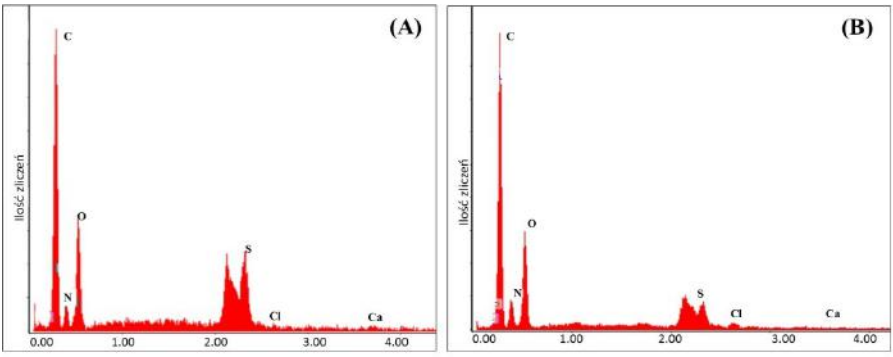
Rysunek 1. Zdjęcie SEM referencyjnych włosów (A, B) ludzkich oraz (C, D) zwierzęcych w powiększeniu odpowiednio: (A, C) – 1000x, (B, D) – 5000x

Figure 1. SEM photo of reference hair: (A, B) human and (C, D) animal magnification: (A, C) - 1000x, (B, D) - 5000x

Zdjęcia SEM przedstawione na rysunku (Rys. 1) to włosy ludzkie oraz zwierzęce (psie) odpowiednio w małym (A, C) – 1000X i większym (B, D) – 5000X powiększeniu. Obrazy przedstawiające mniejsze powiększenie (A, C) umożliwiają ocenę formy włosów na większej powierzchni oraz potwierdzenie ich jednorodności. Zbliżenia (B, D) uwidaczniają szczegóły ułożenia i stopień

postrzępienia łusek włosa. Można zauważyć, że włosy ludzkie charakteryzują się znacznie gęstszym ich upakowaniem, w porównaniu do włosów zwierzęcych (psich). Zróżnicowanie to jest ewidentne, gdyż w tym samym polu widzenia znajduje się znacznie więcej łusek na zdjęciu (B) w porównaniu do (D). W obu przypadkach kolejne warstwy ściśle przylegają do rdzenia, pomimo że ich krawędzie są silnie postrzępione. Świadczy to o dobrej kondycji włosów [8, 10]

W celu poznania składu pierwiastkowego włosów referencyjnych, wykonano analizę pierwiastkową EDX. Wyniki przedstawiono na Rys. 2 oraz w Tabeli 1.



Rysunek 2. Widmo EDX referencyjnych włosów: (A) ludzkich, (B) zwierzęcych
Figure 2. The EDX spectrum of reference hair: (A) human, (B) animal

Tabela 1. Skład pierwiastkowy referencyjnych włosów (A) ludzkich oraz (B) zwierzęcych (ilościowa analiza EDX)
Table 1. Elemental composition of reference hair: (A) human, (B) animal (quantitative EDX analysis)

Pierwiastek	**% Wagowy ± 0,5%**	
	Włosy ludzkie	**Włosy zwierzece**
C	46,2	57,8
N	18,0	13,0
O	29,6	24,6
S	3,6	3,5
Ca	1,8	0
Na	0	0,5
Cl	0,7	0,5

Jakościowe i ilościowe analizy pierwiastkowe (EDX) przedstawione na powyższym rysunku (Rys. 2) oraz w Tabeli 1 odpowiednio potwierdzają, iż skład obu typu włosów jest zbliżony. W większości (powyżej 95% całości) budują je cztery podstawowe pierwiastki tj.: węgiel (C), azot (N), tlen (O), siarka (S), co potwierdzają doniesienia literaturowe na temat składu związków organicznych wchodzących w strukturę włosów [5]. Ponadto stwierdzono również śladowe ilości (nieprzekraczające 1,8% wagowego) wapnia (Ca), chloru (Cl) oraz sodu (Na) które nie są standardowo identyfikowanymi pierwiastkami.

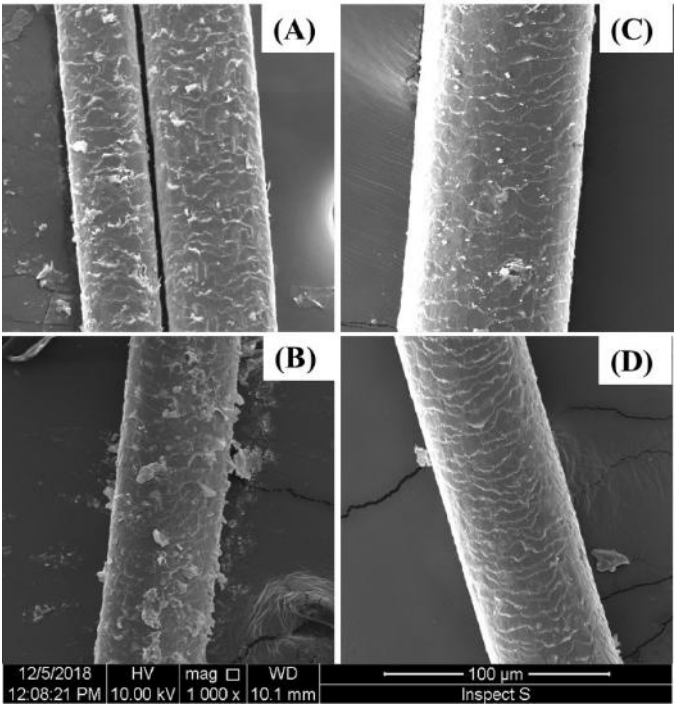
Analiza jakościowa i ilościowa włosów nienaruszonych/ referencyjnych/wyjściowych posłużyła do stworzenia wzorca dla próbek modyfikowanych czynnikami temperaturowymi oraz mechanicznymi.

3. CHARAKTERYSTYKA WŁOSÓW LUDZKICH ORAZ ZWIERZĘCYCH PODDANYCH DZIAŁANIU CZYNNIKÓW TERMICZNYCH

3.1. WYMRAŻANIE WŁOSÓW – DZIAŁANIE TEMPERATURY UJEMNEJ

Próbki przygotowane z włosów ludzkich oraz zwierzęcych poddano działaniu ujemnej temperatury, co umożliwiło obserwację wpływu tego czynnika zewnętrznego, który można zaliczyć do naturalnych. W tym celu włosy wymrożono przez 24 godziny w zamrażarce (w temp. -20°C). Dla porównania do wymrożenia użyto również ciekłego azotu (-197°C), czas działania 10 min. Efekt eksperymentów przeprowadzonych na włosach przedstawiono na Rys. 3.

Obrazy (A, C) na Rys. 3 przedstawiają włosy poddane działaniu przez 24 godziny umiarkowanej temperatury ujemnej (-20°C). Wymrażanie w tych warunkach spowodowało rozpoczęcie procesu odwarstwiania łusek od rdzenia, co uwidocznia się ich odstawaniem (białe plamy), a zatem zwiększeniem nierówności krawędzi włosów [15]. Zdjęcia (B, D) natomiast przedstawiają efekt krótkotrwałego (10 minutowego) działania ciekłego azotu. Widać tu, że nawet tak krótki czas przebywania próbek w ekstremalnie niskiej temperaturze (-197°C) negatywnie wpływa, szczególnie na włosy ludzkie, powodując znaczne odwarstwianie się łusek na całej długości włosa. Na włosach zwierzęcych zmiany morfologiczne nie są tak wyraźnie widoczne, jak w poprzednim przypadku. Ubytki w powierzchni i strzępienie krawędzi są mniej intensywne. Eksperyment ten pokazuje zatem, że działanie niskich temperatur spowodowało znacznie większe zmiany na włosach ludzkich w porównaniu do zwierzęcych (poddanych tym samym testom). Można zatem stwierdzić, że włosy ludzkie są bardziej podatne na degradację wywołaną działaniem niskiej temperatury.

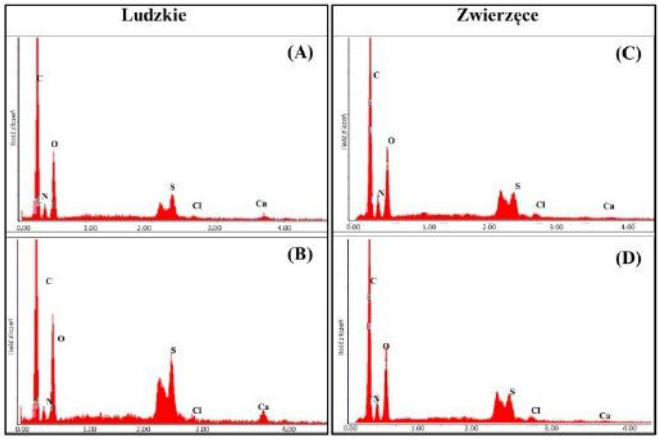


Rysunek 3. Zdjęcia SEM odpowiednio włosów (A, B) ludzkich, (C, D) zwierzęcych, poddanych działaniu temperatury: (A, C) -20 °C przez okres 24 godzin, (B, D) 10 minutowe wymrażanie ciekłym azotem

Figure 3. SEM photos of hair (A, B) human, (C, D) animal, subjected to temperature (A, C) -20°C for 24 hours, (B, D) 10 minutes liquid nitrogen, respectively

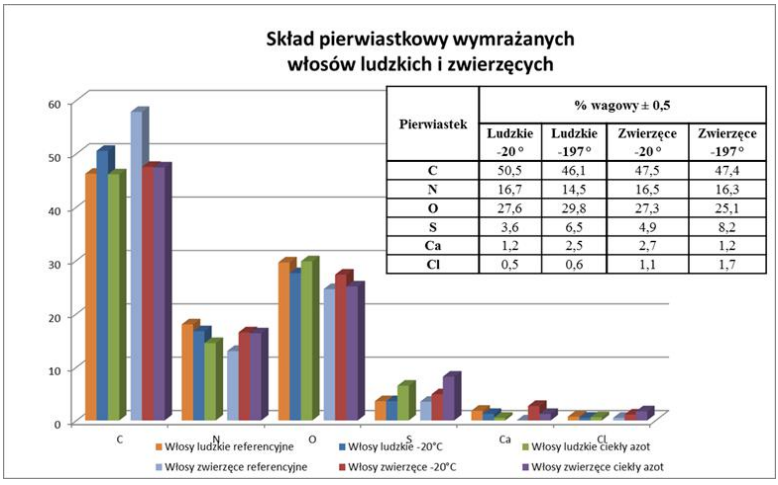
Ilościowe zmiany w składzie pierwiastkowym, zachodzące w obu typach próbek poddanych działaniu ujemnej temperatury przedstawiono na widmach EDX (Rys. 4). Zestawienie zidentyfikowanych pierwiastków wraz z ich udziałem procentowym zobrazowano na wykresie (Rys. 5).

Na rysunku (Rys. 5) zestawiono w kolumnach wyniki, ilościowego udziału procentowego pierwiastków w zależności od sposobu wymrażania (parami: włosy ludzkie oraz zwierzęce, odpowiednio: temperatura -20°C i -197°C) wraz z próbką referencyjną, co umożliwiło porównanie wpływu tych warunków na obecność pierwiastków. Taki sposób analizy pozwala wyciągnąć następujące wnioski: w porównaniu do składu referencyjnego oba typy włosów zmieniają swoje kompozycje. Różnią się one jednak tylko wzajemną relacją podstawowych pierwiastków. Jedyna zbieżna zależność dotyczy wymrażania obu typów włosów w ciekłym azocie, co powoduje dwukrotny wzrost zawartości siarki w stosunku do włosów niewymrażanych. Skład włosów nie jest bardzo wrażliwy na temperatury ujemne.



Rysunek 4. Widma EDX przedstawiające zmiany składu odpowiednio włosów (A, B) ludzkich, (C, D) zwierzęcych, poddanych działaniu temperatury: (A, C) -20 °C przez okres 24 godzin, (B, D) 10 minutowe wymrażanie ciekłym azotem

Figure 4. EDX spectra representing changes in the chemical composition of hair (A, B) human, (C, D) animal, subjected to temperature (A, C) -20°C for 24 hours, (B, D) 10 minutes of liquid nitrogen, respectively



Pierwiastek	% wagowy ± 0,5			
	Ludzkie -20 °	Ludzkie -197 °	Zwierzęce -20 °	Zwierzęce -197 °
C	50,5	46,1	47,5	47,4
N	16,7	14,5	16,5	16,3
O	27,6	29,8	27,3	25,1
S	3,6	6,5	4,9	8,2
Ca	1,2	2,5	2,7	1,2
Cl	0,5	0,6	1,1	1,7

Rysunek 5. Wykres przedstawiający ilościowy skład pierwiastkowy włosów ludzkich i zwierzęcych wymrażanych w -20°C przez 24 godziny oraz przez 10 minut w ciekłym azocie (-197°C)

Figure 5. Graphical presentation of the elemental composition of human and animal hair subjected to temperature -20°C for 24 hours and 10 minutes of liquid nitrogen (-197°C)

We włosach ludzkich poziom węgla (C) wzrasta o 4% wagowe, natomiast poziom azotu (N), i tlenu (O) maleje o maksymalnie 2% po wymrażaniu w temperaturze -20°C. Włosy zwierzęce natomiast wykazują odwrotną zależność.

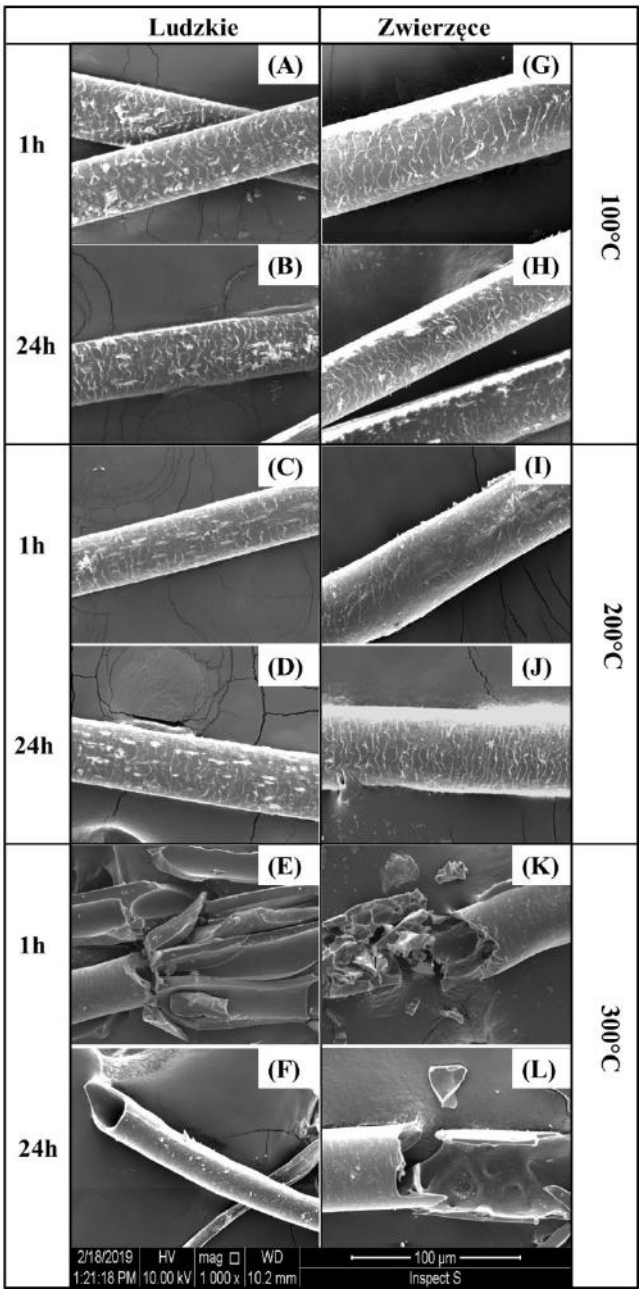
Tutaj drastycznie maleje zawartość węgla (C), bo o około 10% wagowych, bez względu na temperaturę, a wzrasta ilość azotu (N) i tlenu (O) w stosunku do próbki referencyjnej.

3.2. WYGRZEWANIE WŁOSÓW – DZIAŁANIE PODWYŻSZONEJ TEMPERATURY

W badaniach imitujących naturalne czynniki zewnętrzne, prócz działania niskiej temperatury, konieczne jest również sprawdzenie, co dzieje się wtedy, gdy zadziałamy podwyższoną temperaturą na włosy. Zaplanowano zatem serię eksperymentów, w których takie warunki zostały stworzone (temperatura: 100°C, 200°C, 300°C, czas 1 h, 24 h) i wybrano do badań te same dwie serie włosów (ludzkie i zwierzęce), które testowano obniżoną temperaturą.

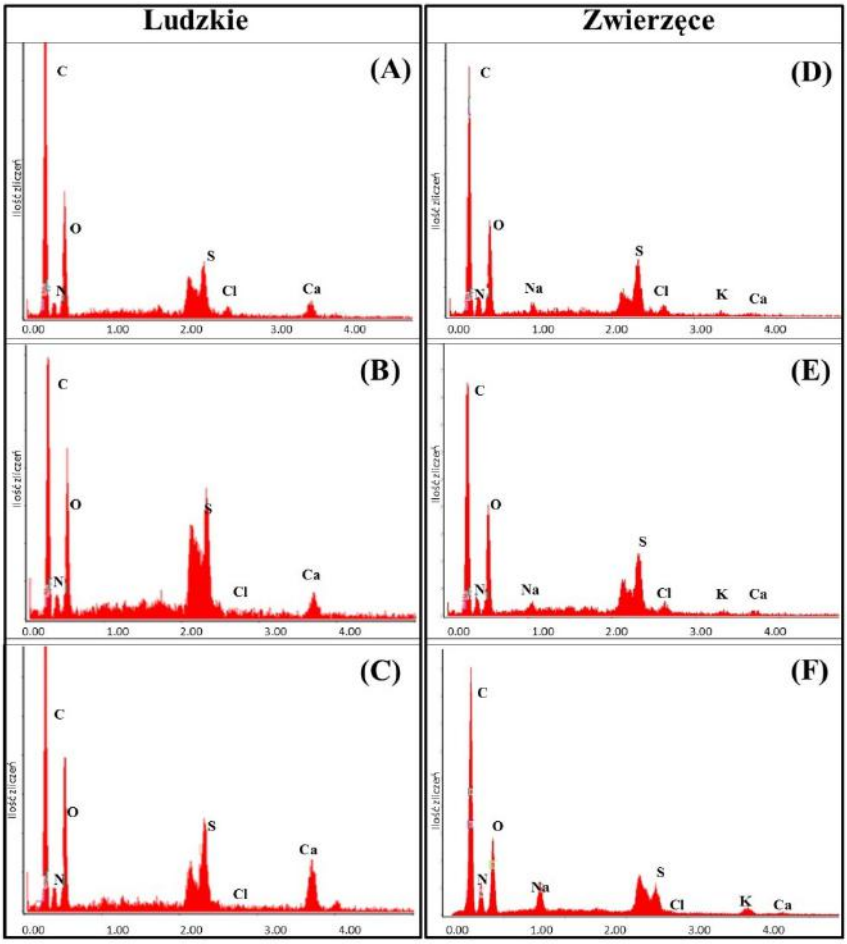
Przedstawione na rysunku (Rys. 6) zdjęcia SEM uwidaczniają kolejne etapy procesu degradacji termicznej materii organicznej, zależnej odpowiednio od czasu trwania eksperymentu (1 h lub 24 h) i temperatury wygrzewania (100°C, 200°C, 300°C). Występujące na obiektach jaśniejsze plamy (A-J) świadczą o zachodzących nieodwracalnych zmianach w morfologii włosów [11]. Do temperatury maksymalnie 200°C zachowana jest jednak pierwotna forma łusek. Zadziałanie tą samą temperaturą (100°C lub 200°C) przez 24 h powoduje bardziej zauważalne uszkodzenia struktury włosów nie tylko na powierzchni, ale również wewnątrz. Objawia się to nieregularną zmianą ich średnicy. Podwyższenie temperatury do 200°C i wydłużenie czasu do 24 h skutkuje zaawansowanymi zmianami formy wyjściowych obiektów, co szczególnie jest widoczne na zdjęciu (D, J). Kształt i regularność łusek są zachowane, ale ewidentne jest rozdęcie włosów [16], będące symptomem zachodzących nieodwracalnych zmian organicznych związków chemicznych wchodzących w skład włosów. Zdjęcia (E, F, K, L) przedstawiają zmiany wywołane działaniem temperatury 300°C. Widać, że już po godzinie trwania eksperymentu materia organiczna ulega degradacji. Tak bardzo wzrosło ciśnienie wewnątrz włosów, że spowodowało ich rozsadzenie [16]. W przypadku obu typów włosów, zauważalny jest zanik elastycznych wewnętrznych włókien widocznych na przecięciach włosów, co skutkuje powstaniem pustki. Zmiany te doprowadzają do złamania i kruszenia włosów już po delikatnym ich dotknięciu.

Na Rys. 7 przedstawiono przykładowe widma EDX zarejestrowane dla włosów ludzkich (A-C) i zwierzęcych (D-F) wygrzewanych przez 24 godziny w temperaturach 100°C, 200°C, 300°C. Ilościowe zestawienie wyników zaprezentowano na wykresach (Rys. 8), gdzie wskazano zależność temperaturową i czasową zidentyfikowanych pierwiastków odpowiednio we włosach: (A) ludzkich, (B) zwierzęcych.



Rysunek 6. Zdjęcia SEM włosów odpowiednio: (A-F) ludzkich, (G-L) zwierzęcych, poddanych działaniu temperatury: (A, B, G, H) 100 °C, (C, D, I, J) 200 °C, (E, F, K, L) 300 °C przez (A, C, E, G, I, L) 1 godzinę, (B, D, F, H, J, L) 24 godziny

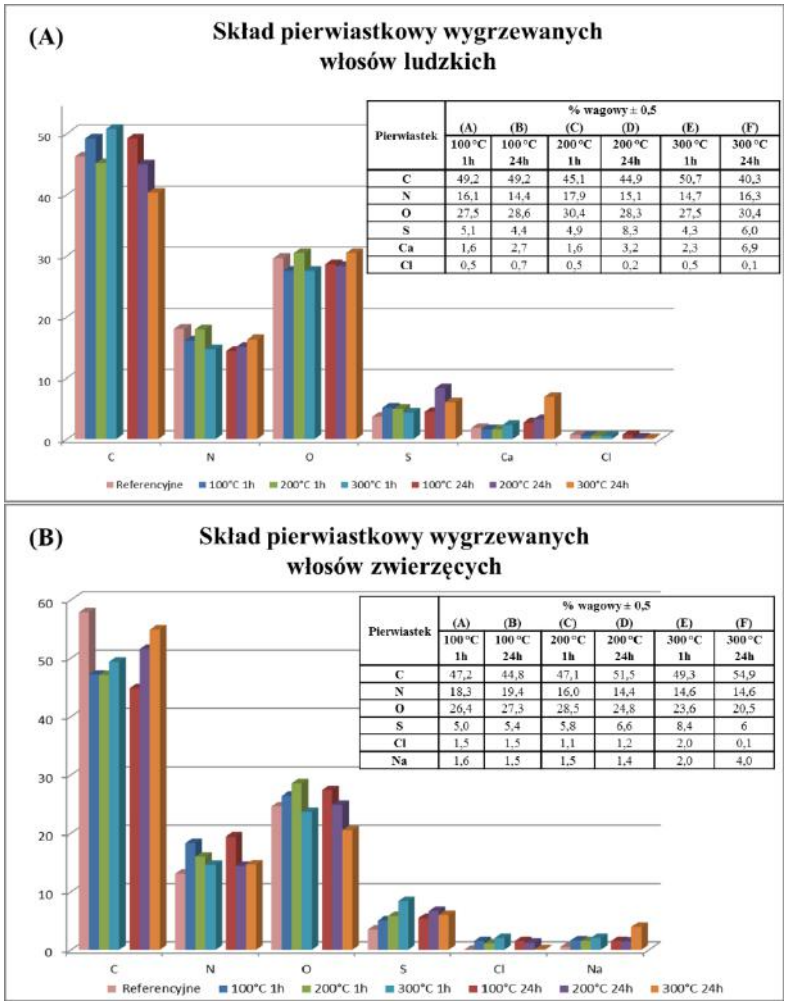
Figure 6. SEM images of: (A-F) human and (G-L) animal hair subjected to temperature: (A, B, G, H) 100°C, (C, D, I, J) 200°C, (E, F, K, L) 300°C for (A, C, E, G, I, L) 1 hour and (B, D, F, H, J, L) 24 hours, respectively



Rysunek 7. Widma EDX przedstawiające zmiany składu włosów odpowiednio: (A-C) ludzkich, (D-F) zwierzęcych powstające w wyniku ogrzewania w: (A, D) 100 °C, (B, E) 200 °C, (C, F) 300 °C przez 24 godziny

Figure 7. EDX spectra representing changes in the chemical composition of: (A-C) human, (D-F) animal hair resulting from temperature (A, D) 100°C, (B, E) 200°C, (C, F) 300°C for 24 hours, respectively

Na podstawie wykresów A i B (Rys. 8) można stwierdzić, że składy obu typów włosów zależne są od temperatury wygrzewania oraz czasu trwania eksperymentu. Na tendencje zmian mają wpływ oba czynniki. Obserwuje się ponadto, że o ile włosy są stosunkowo stabilne, biorąc pod uwagę skład przy krótkotrwałym wygrzewaniu, to znacznie bardziej zmieniają się podczas długotrwałego działania podwyższonej temperatury.



Pierwiastek	% wagowy ± 0,5 (A) 100 °C 1h	(B) 100 °C 24h	(C) 200 °C 1h	(D) 200 °C 24h	(E) 300 °C 1h	(F) 300 °C 24h
C	49,2	49,2	45,1	44,9	50,7	40,3
N	16,1	14,4	17,9	15,1	14,7	16,3
O	27,5	28,6	30,4	28,3	27,5	30,4
S	5,1	4,4	4,9	8,3	4,3	6,0
Ca	1,6	2,7	1,6	3,2	2,3	6,9
Cl	0,5	0,7	0,5	0,2	0,5	0,1

Pierwiastek	% wagowy ± 0,5 (A) 100 °C 1h	(B) 100 °C 24h	(C) 200 °C 1h	(D) 200 °C 24h	(E) 300 °C 1h	(F) 300 °C 24h
C	47,2	44,8	47,1	51,5	49,3	54,9
N	18,3	19,4	16,0	14,4	14,6	14,6
O	26,4	27,3	28,5	24,8	23,6	20,5
S	5,0	5,4	5,8	6,6	8,4	6
Cl	1,5	1,5	1,1	1,2	2,0	0,1
Na	1,6	1,5	1,5	1,4	2,0	4,0

Rysunek 8. Wykres przedstawiający skład pierwiastkowy włosów (A) ludzkich i (B) zwierzęcych poddanych działaniu podwyższonej temperatury.

Figure 8. Graphical presentation the elemental composition of (A) human and (B) animal hair resulting from heat treatment.

Porównanie składów pierwiastkowych wygrzewanych włosów (Rys. 8) z wyjściowymi (Tabela 1) można, również podsumować następująco: włosy ludzkie są mniej wrażliwe na ten czynnik w porównaniu do włosów zwierzęcych.

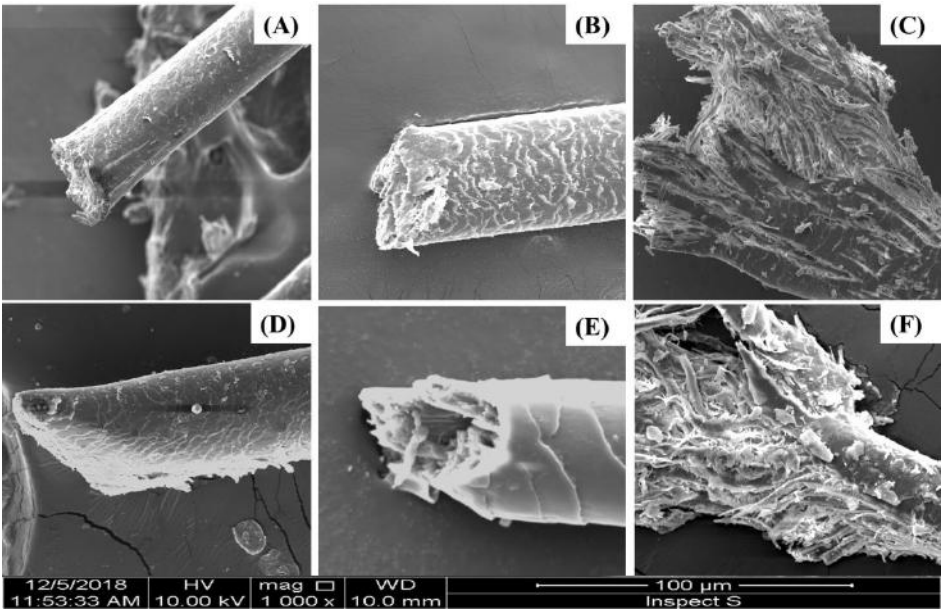
Ilość węgla, która we włosach ludzkich krótkotrwale wygrzewanych w temperaturze 100-300°C wzrasta maksymalnie 3-4%, powyżej składu wyjściowego, znacząco maleje natomiast po 24 godzinnym działaniu temp. 300°C (o około 6%). Włosy zwierzęce wykazują odwrotną tendencję zmian. Średnia zawartość węgla jest niższa od referencyjnej przeciętnie o około 12% (wygrzewanie

krótkotrwałe). Wygrzewanie długotrwałe wpływa znacznie bardziej na wahania ilości węgla, po pierwotnym spadku o ponad 14%, w stosunku wartości referencyjnej, następuje stopniowy jego wzrost do poziomu niewiele mniejszego niż 5% poniżej pierwotnej wartości. Wahania zawartości azotu oraz tlenu podobnie zachowują się wraz z temperaturą. W serii włosów ludzkich widoczny jest w większości niewielki (maksymalnie 4%) spadek ilości tych pierwiastków. W próbkach zwierzęcych natomiast, w obu przypadkach, obserwowany jest wzrost zawartości N i C w odniesieniu do próbki referencyjnej. Natomiast w obu seriach próbek ilość siarki wzrasta niemalże dwukrotnie, co również obserwowano w testach niskotemperaturowych.

Porównując efekty uszkodzeń oraz wyniki analiz pierwiastkowych, można stwierdzić, że wygrzewanie przyczynia się do niedotlenienia komórek, a tym samym do uszkodzenia białek i lipidów zawartych we włosach. Skorelowane jest to ze spadkiem ilości węgla i azotu oraz zwiększającą się zawartością siarki i wapnia [17-18]. Spadek zwartości C i N jest wynikiem degradacji m.in. białka keratynowego i uwolnienia do otoczenia związków nieorganicznych oraz gazów w postaci np. NO_2, NO_3, CO_2, CO, C, NH_3 SCS, SCO [11, 19-22]. Natomiast obserwowany wzrost siarki to przyczyna wnikania grup budulcowych materii w wiązania dwusiarczkowe cystyny. Zwiększona ilość wapnia (tylko włosy ludzkie) wynika z procesu spalania oraz zwęglania struktury włosów [11, 23]. Przyczyną degradacji na powierzchni włosów wygrzewanych jest wystąpienie rozkładu cystyny w procesie denaturacji termicznej, co objawia się m.in. postrzępionym naskórkiem lub złamaną łuską [19, 24].

4. CHARAKTERYSTYKA WŁOSÓW LUDZKICH PODDANYCH DZIAŁANIU CZYNNIKÓW MECHANICZNYCH

W celu odtworzenia działania czynników mechanicznych zaplanowano doświadczenia, na dwóch seriach próbek włosów (ludzkich i zwierzęcych). W tym celu włosy referencyjne oraz potraktowane niską (-20°C, -197°C) i wysoką (100°C, 200°C i 300°C) temperaturą poddano: cieciu skalpelem, nożyczkami oraz uderzeniu młotkiem. Wyniki przedstawiające zmianę morfologii włosów wywołanych tymi czynnikami zestawiono na Rys. 9 - 12.



Rysunek 9. Zdjęcia SEM włosów: (A-C) ludzkich, (D-F) zwierzęcych poddanych (A, D) cięciu skalpelem, (B, E) cięciu nożyczkami, (C, F) uderzeniu młotkiem

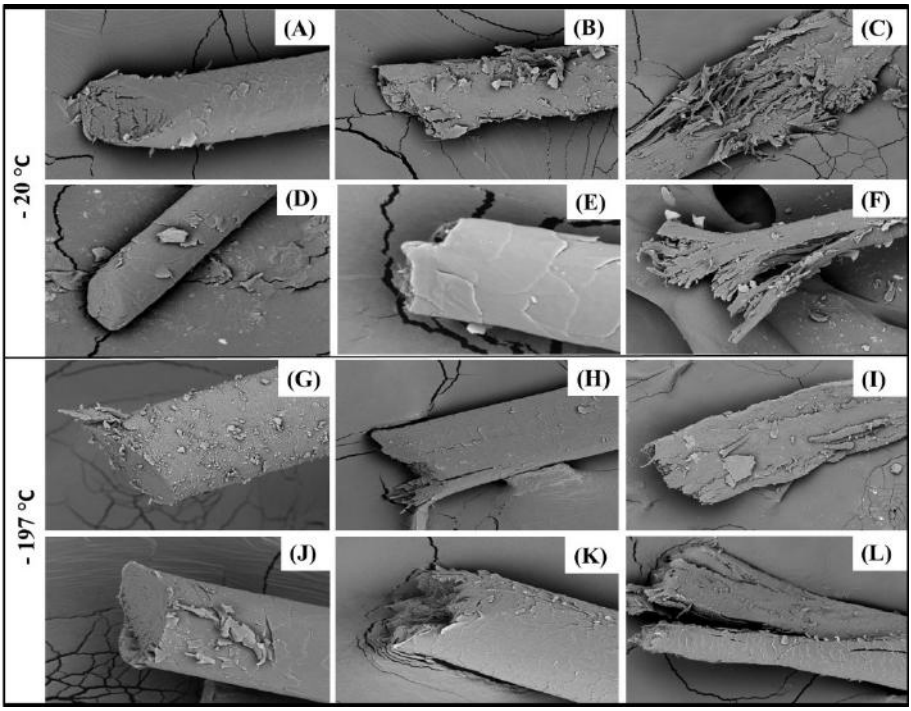
Figure 9. SEM images of hair: (A-C) human, (D-F) animal subjected to (A, D) a scalpel, (B, E) a scissors, (C, F) a hammer, respectively

Rys. 9 (A, D) przedstawia obrazy krawędzi włosów przeciętych skalpelem, który zaliczany jest do narzędzi ostrych. Czynność ta doprowadziła do uzyskania gładkiego brzegu włosa. Widoczne są tylko nieliczne postrzępienia włókien w ich wnętrzu. Skalpel pozostawił charakterystyczne skośne przecięcie w stosunku do osi włosa.

Rys. 9 (B, E) pokazuje efekt wykonania cięcia stępionymi nożyczkami, które możemy zaliczyć do narzędzi średnio-ostrych. W tym przypadku, na przekroju widoczne są wyraźnie postrzępione krawędzie z licznymi rozgniecionymi włóknami.

Rys. 9 (C, F) przestawia morfologię włosów po uderzeniu młotkiem, który zaliczany jest do narzędzi tępokrawędzistych. Czynność ta doprowadziła do zmiażdżenia, postrzępienia i rozerwania ciągłej krawędzi włosów. Widoczne są tu liczne poszarpane włókna przypominające „frędzle".

Wygląd przecięcia i powstałych w ten sposób nienaturalnych krawędzi pozwala na identyfikację sposobu działania czynnika mechanicznego na włosy. Zaobserwowane różnice w wyglądzie przecięć umożliwiają również, za pomocą badań porównawczych, na wskazanie właściciela włosa. W szczególności wtedy, kiedy są to różne gatunkowo osobniki [11, 15].



Rysunek 10. Zdjęcia SEM włosów: (A-C, G-I) ludzkich, (D-F, J-L) zwierzęcych, poddanych działaniu niskiej temperatury oraz: (A, D, G, J) skalpelem, (B, E, H, K) nożyczkami, (C, F, I, L) uderzeniu młotkiem

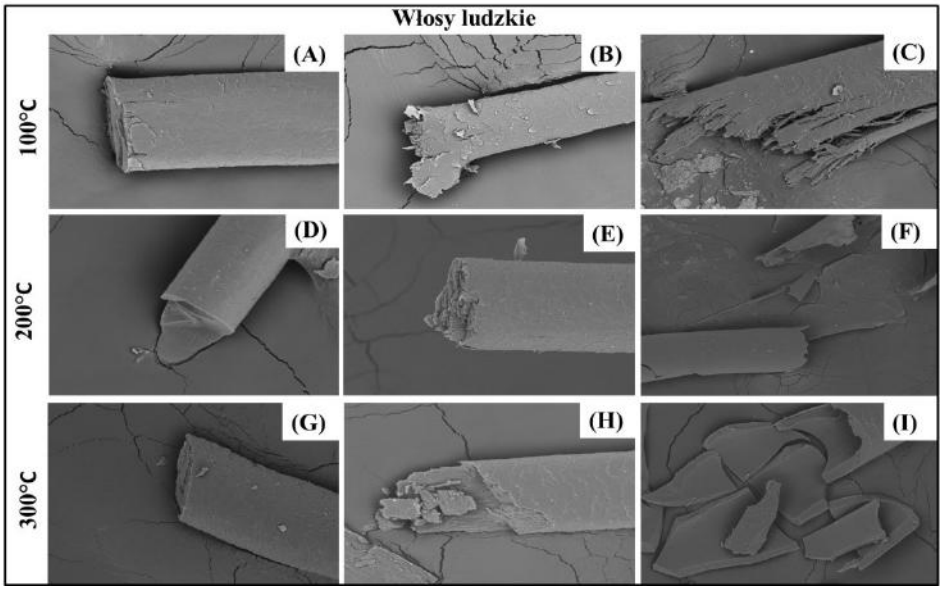
Figure 10. SEM images of hair: (A-C, G-I) human, (D-F, J-L) animal subjected to low temperature and then subjected to: (A, D, G, J) a scalpel, (B, E, H, K) a scissors, (C, F, I, L) a hammer, respectively

Na Rys. 10 (A-L) przedstawiono morfologię włosów, które przed działaniem czynników mechanicznych poddano niskiej temperaturze (wymrażaniu w -20°C oraz -197°C). Tak przygotowane włosy przecięto skalpelem (A, D, G, J) lub nożyczkami (B, E, H, K) oraz zmiażdżono młotkiem (C, F, I, L).

W przypadku włosów ciętych skalpelem (A, D, G, J) oraz nożyczkami (B, E, H, K) wygląd przecięć jest bardzo zbliżony do wyjściowych (Rys. 9). Skalpel pozostawił ukośne gładkie przecięcie krawędzi. Natomiast cięcie nożyczkami doprowadziło do postrzępienia krawędzi włosów.

Dużo wyraźniejszy jest wpływ pierwotnych czynników zewnętrznych na efekt uderzenia włosów młotkiem, co przedstawiają obrazy (C, F, I, L). Tu widoczna jest różnica pomiędzy zdjęciami (C, F), a obrazami (I, L), czyli wpływem bardziej ujemnej temperatury. W pierwszym przypadku uderzenie młotkiem doprowadziło do postrzępienia, zmiażdżenia oraz rozerwania krawędzi włosów, podobnie jak w zobrazowanych włosach pierwotnych, bez względu na ich pochodzenie

(Rys. 9 (C, F)). W drugim przypadku, widoczny jest efekt działania ciekłego azotu. Po zamrożeniu włosy stały się bardziej elastyczne, przez co mocniejsze i mniej kruche. Uderzenie spowodowało jedynie zmiażdżenie (spłaszczenie) pierwotnej formy włosów ludzkich lub naderwanie krawędzi, w przypadku włosów zwierzęcych (psich).



Rysunek 11. Zdjęcia SEM włosów ludzkich, poddanych działaniu wysokiej temperatury oraz cięciu: (A, D, G) skalpelem, (B, E, H) nożyczkami, (C, F, I) uderzeniu młotkiem

Figure 11. SEM images of human hair, subjected to high temperature and then to: (A, D, G) a scalpel, (B, E, H) a scissors, (C, F, I) a hammer, respectively

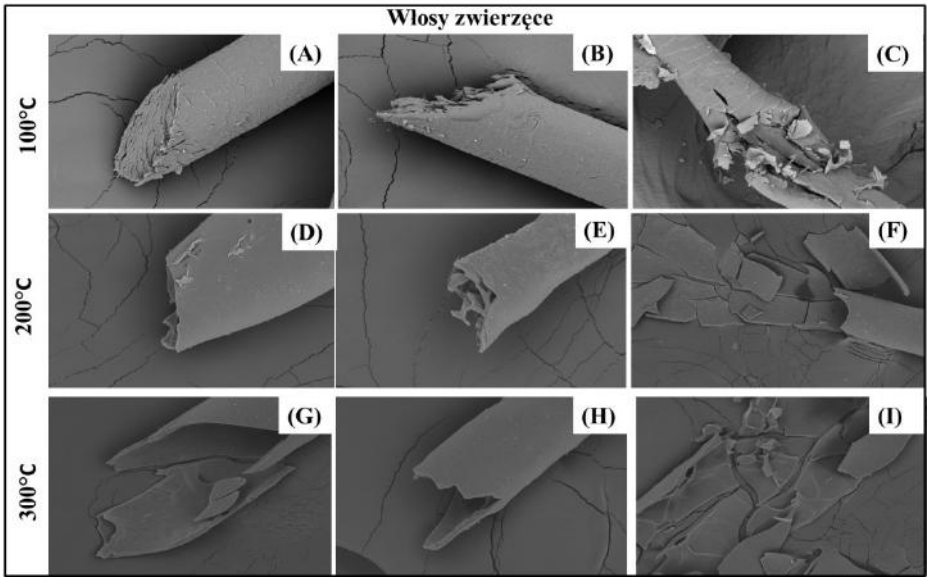
Na Rys. 11 zestawiono obrazy włosów ludzkich, początkowo wygrzewanych przez 24 godziny w temperaturze 100°C, 200°C lub 300°C, a następnie poddanych doświadczeniom imitującym czynniki mechaniczne, tak jak omawiano wcześniej.

Przecięcia skalpelem zebrano za zdjęciach (A, D, G). Widać, że bez względu na historię temperaturową rezultatem jest gładki niepostrzępiony brzeg włosa.

Włosy przecięte nożyczkami, bez względu na zastosowaną temperaturę (B, E, H), mają poszarpaną krawędź przekroju.

Rys. 11 (C, F, I) przedstawia obrazy włosów uderzonych młotkiem. W tym przypadku ewidentna jest różnica pomiędzy włosami wygrzewanymi w 100°C, a tymi poddanymi działaniu 200°C lub 300°C. Temperatura 100°C nie zmieniła włosów na tyle, żeby nie doszło do postrzępienia oraz rozerwania włókien włosów, tak jak jest to obserwowane w przypadku włosów pierwotnych (Rys. 9). Temperatury 200°C i 300°C zmieniły natomiast strukturę wewnętrzną włosów, tak

znacznie, że uderzenie młotkiem powoduje ich zmiażdżenie i rozerwanie na kawałki (warstwowo 200°C, a całkowicie 300°C), powstaje w nich pustka.



Rysunek 12. Zdjęcia SEM włosów zwierzęcych, poddanych działaniu wysokiej temperatury oraz cięciu: (A, D, G) skalpelem, (B, E, H) nożyczkami, (C, F, I) uderzeniu młotkiem

Figure 12. SEM images of animal hair, subjected to high temperature and then to: (A, D, G) a scalpel, (B, E, H) a scissors, (C, F, I) a hammer, respectively

Na Rys. 12 zebrano analogiczną serię do Rys. 11 dotyczącą włosów psich, gdzie poddano je działaniu wysokich temperatur (100°C, 200°C lub 300°C) przed zadziałaniem czynnikami mechanicznymi.

Zdjęcia A, D, G (Rys. 12) przedstawiają wygrzane włosy zwierzęce przecięte skalpelem. Widoczna jest wyraźna różnica pomiędzy nimi, na włosach wygrzanych w 100°C skalpel pozostawił ukośne przecięcie z nielicznymi postrzępieniami, co jest podobne do włosów pierwotnych. Istotne różnice widoczne są jednak już w przypadku włosów ogrzewanych w 200°C, tu cięcie ujawnia zmiany w strukturze wewnętrznej, która staje się bardziej porowata. Włosy wygrzewane w 300°C ulegają całkowitej destrukcji po cięciu.

Rys. 12 (B, E, H) to obrazy wykonane dla włosów przeciętych nożyczkami. Przecięcia włosów wygrzewanych w temperaturze 100°C charakteryzują się poszarpaną krawędzią przecięcia z licznymi włókami, analogicznie do zdjęć na Rys. 9 i 11. Włosy wygrzewane w 200°C to obraz (E). Krawędź tego przecięcia jest bardzo nierówna, co jest spowodowane obecnością pustych przestrzeni wewnątrz

włosów wywołanych degradacją materii organicznych w temp 200°C. Przecięcie włosów poddanych działaniu temp. 300°C ujawnia całkowicie pusty środek włosa oraz bardzo nierówną krawędź.

Włosy uderzone młotkiem zestawiono na zdjęciach C, F, I (Rys. 12). Działanie tego czynnika na wygrzewanych włosach zwierzęcych wskazuje na zmiany mechaniczne włosów zachodzące pod wpływem wysokich temperatur. W przypadku włosów poddanych temperaturze 100°C - efektem uderzenia jest częściowe zmiażdżenie oraz rozerwanie włókien. Natomiast włosy poddane eksperymentowi, po wygrzewaniu w temperaturze 200°C oraz 300°C, uległy całkowitemu zniszczeniu i rozpadowi na małe kawałki. Widoczny jest całkowity zanik elastycznych włókien wewnętrznych.

Podobnej serii eksperymentów poddano włosy wygrzewane w wysokich temperaturach przez 1 godzinę. Efekty wpływu temperatury nie są tak drastyczne, jak po czasie 24 godzin. Jednak potwierdzają, że włosy zwierzęce są mniej odporne na działanie wysokiej temperatury, w porównaniu do włosów ludzkich, co ujawnia się w zmianie ich charakterystyki mechanicznej.

UWAGI KOŃCOWE

a) Działanie niskiej temperatury

Morfologia włosów poddanych działaniu -20°C oraz ciekłego azotu (-197°C) wykazuje liczne wymrożenia łusek, co skutkuje odstawaniem ich od rdzenia. Składy pierwiastkowe włosów wyjściowych oraz podanych eksperymentowi tylko nieznacznie się różnią, co oznacza, że odtworzone warunki nie mają większego wpływu na skład pierwiastkowy włosów.

b) Działanie wysokiej temperatury

Ogrzewanie włosów w podwyższonej temperaturze przez okres 1 godziny i 24 godzin pokazuje ich trwałość temperaturową. Stosowanie temperatury 100°C oraz 200°C (niezależnie od czasu działania) może powodować powstawanie na powierzchni włosów jaśniejszych plam, zmianę ich średnicy oraz niewielkie rozdęcia. Jednak, w tym zakresie temperaturowym, w każdym przypadku łuski są wyraźne zachowane. Inaczej wyglądają włosy po zadziałaniu temperaturą 300°C. Wtedy ewidentnie dochodzi do trwałego uszkodzenia wewnętrznej struktury włosów. Powstają pęcherzyki powietrza w ich wnętrzu, które doprowadzają do rozsadzenia poprzedzonego zanikiem włókien. Włosy stają się kruche i łamliwe nawet przy lekkim dotknięciu. Analiza ilościowa składu pierwiastkowego wygrzewanych włosów ludzkich i zwierzęcych pozwala stwierdzić, że wysoka temperatura ma wyraźniejszy wpływ na zawartość pierwiastków w obu rodzajach włosów.

Wykazano, iż temperaturowe czynniki skutkują odmiennymi zmianami składu włosów w zależności od pochodzenia (ludzkie czy zwierzęce), co może być spowodowane częściową adaptacją ludzi do warunków życia.

c) Działanie czynników mechanicznych

Poddanie włosów działaniu czynników zewnętrznych takich jak: cięcie i uderzenie, pozwoliło ustalić, jaki ślad pozostawia każdy rodzaj narzędzi. Zależne jest to od jego typu i ostrości. Skalpel jako narzędzie ostre pozostawia gładkie przecięcie, z nielicznymi postrzępieniami. Nożyczki, które są średnio-ostre pozostawiają wyraźnie rozgałęzione krawędzie z pogniecionymi włóknami. Natomiast uszkodzenia wykonane narzędziem tępokrawędzistym, typu młotek, powoduje zmiażdżenie i rozerwanie włosów, co przejawia się ich poszarpaniem, a nawet całkowitą degradacją.

Powstałe we włosach zmiany są łatwe do zidentyfikowania, ale zależą również od rodzaju włosów (ich pochodzenia).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] I. Bogusz, M. Bogusz, Technika Kryminalistyczna, ślady biologiczne, Centrum Szkolenia Policji, Legionowo, 2013.
[2] M. Goc, J. Moszyński, Ślady kryminalistyczne - Ujawnianie, zabezpieczanie, wykorzystanie, Warszawa, 2007.
[3] W.D. Douglas, Forensic Science Communications, 2000, **5** [archives.fbi.gov 15.10.2020].
[4] M.M. Houck, Forenic Sci Rev., 2005, **17,** 51.
[5] K. Steck-Flynn, Forensic Science, Trace & DNA, 2013 [crimeandclues.com 15.10.2020].
[6] M. Dobosz, B. Kalska – Szostko, Wiadomości Chemiczne, **74**, 2020, 453.
[7] A. Bochenek, M. Reicher, Anatomia człowieka V, PZWL, Warszawa, 2008.
[8] B. Bhushan, Nanomechanical, and Nano Tribological Studies, 2010.
[9] P. Staroń, M. Banach, Z. Kowalski, Chemik, 2011, **65**, 1019.
[10] N. Chen, B. Bhushan, J. Microsc., 2005, **220.2,** 96.
[11] R. Włodarczyk, Historia, teraźniejszość i perspektywy kryminalistycznych badań włosów ludzkich, Wyższa Szkoła Policyjna, Szczytno, 2007.
[12] R.D.C. Comis – Wagner, P.K. Kiyohara, M. Silveira, I. Joekes, J. Microsc., 2017, **226**, 54.
[13] F.I. Abdulrahman, J.C. Akan, Z.M. Chellube, M. Waziri, World Environment 2012, **2**, 81.
[14] S. Robertson, News Medical Life Sciences, 2019.
[15] K. Świech; Prokuratura I Prawo, 2012, **10,** 133.
[16] E. Pangerl, K. Igowsky, JASTEE, 2015, **6,** 17.
[17] P. Hallegot, R. Peteranderl, C. Lechene, J. Invest. Dermatol., 2004, **122**, 381.
[18] A. Coroaba, A.E. Chririac, L. Sacarescu, T. Pinteala, B. Minea, S.A. Ibanescu, M. Pertea, A. Moraru, I. Esanu, S. Maier, A. Chiriac, M. Pinteala, PeerJ, 2020, **8**.
[19] C. Popescu, C. Gummer, J. Coset. Sci., 2016, **38**, 433.
[20] C.R.R.D. Lima, L.D.B. Machado, M.V.R. I Velasco, in., J Therm Anal Calorim, 2018, **132**, 1429.
[21] M. Brebu, L. Spiridon, J. Anal. Appl. Pyrolysis, 2011, **91**, 288.
[22] R. Rigoletto, G. Zhang, T. Gilecce, L. Foltls, i in., JCS, 2011, **62**, 265.
[23] F.J. Wortmann, G. Wortmann, J. Marsh, K. Meinert, *J.* Struct. Biol., 2012, **177**, 533.

[24] C.E. Cruz, C. Costa, A.C. Gomes, T. Matama, P.A. Cavaco, Cosmetics, 2016, **3**.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 grudnia 2020 r.

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

INFORMACJE

MECENASI WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH

Hydrolab to polska firma z ponad 20-letnim doświadczeniem na rynku. Jesteśmy dobrze zorganizowanym, nowocześnie zarządzanym przedsiębiorstwem.

Produkujemy laboratoryjne demineralizatory, zaprojektowane zgodnie z wytycznymi polskich i europejskich norm, wykorzystując najnowsze technologie oczyszczania wody.

Jesteśmy w stanie zaplanować całą gospodarkę wodną w laboratorium, z pełną dokumentacją kwalifikacyjną.

Hydrolab aktualnie posiada w swojej ofercie ponad sto modeli urządzeń do oczyszczania wody.

Selwa jest firmą założoną przez dobrze znanych Państwu ludzi, działających w branży sprzętu laboratoryjnego i aparatury naukowo-badawczej produkowanej przez światowych liderów.

Głównym celem firmy jest zapewnienie Państwu profesjonalnego doradztwa w zakresie doboru aparatury, optymalizacji konfiguracji i wykorzystania dokładnie zgodnie z Państwa potrzebami.

Nasze ponad 15-sto letnie doświadczenie w tej branży pozwala dopasować naszą ofertę dokładnie do Państwa potrzeb.

Świadczymy również jako jedna z niewielu firm na rynku, kompletne rozwiązania łącznie z wdrożeniem metod pod konkretne Państwa wymagania. Sprzęt przez nas sprzedany będzie, po skończeniu wdrożenia, gotowy do pracy bez konieczności wykonywania dodatkowych działań z Państwa strony i poświęcania Waszego cennego czasu.

Z naszymi partnerami zawarliśmy umowy na zasadach wyłączności i uprawniające nas do sprzedaży, serwisowania a przede wszystkim wsparcia technicznego i aplikacyjnego oferowanego sprzętu na terenie Polski.

Oferowana przez naszą firmę aparatura posiada certyfikaty zgodności CE, spełnia warunki GLP oraz GMP i jest wytwarzana przez producentów, którzy mają wdrożone systemy zarządzania jakością ISO 9000.

Rejestracja na Zjazd PTChem rozpoczęta, zapraszamy!

Szanowni Państwo,

Ze względu na panującą pandemię 63. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego został przesunięty o rok i odbędzie się w dniach 13-16 września 2021 roku. Mimo zaawansowanych przygotowań musieliśmy porzucić myśl o zorganizowaniu tradycyjnego Zjazdu PTChem w Łodzi i podjąć zupełnie nowe wyzwanie jakim jest organizacja Zjazdu hybrydowego. Mamy nadzieję, że ta forma spotkania pozwoli na dzielenie się najnowszymi osiągnięciami naukowymi w jeszcze szerszym gronie niż dotychczas. Czerpiąc z tradycji i dorobku poprzednich zjazdów, zaprosiliśmy do wygłoszenia wykładów plenarnych laureatów medali i wyróżnień PTChem. Ponieważ w roku ubiegłym Zjazd się nie odbył, będziemy gościć podwójną liczbę laureatów, wykłady plenarne wygłoszą laureaci z 2019 oraz z 2020 roku. Wykłady te odbędą się stacjonarnie na Wydziale Filologicznym UŁ z udziałem wyłącznie wykładowców, Prezydium Zarządu Głównego PTChem oraz Komitetu Organizacyjnego Zjazdu.

Obrady w 15 sekcjach naukowych (w tym Forum Młodych), prowadzone przez najlepszych polskich uczonych, będą stanowić esencję organizowanego Zjazdu. Wydarzenie to pozwoli nie tylko zapoznać się z aktualnymi osiągnięciami naukowymi w dziedzinie chemii i nauk pokrewnych, ale również zdobyć nowe doświadczenia związane z przepływem myśli naukowej, z wykorzystaniem nowych technologii. Ta część Zjazdu wraz z sesją plakatową będą realizowane on-line i dostępne dla wszystkich uczestników Zjazdu.

W 2020 roku minęło 100 lat od założenia Oddziału Łódzkiego PTChem, dlatego nie zabraknie w trakcie Zjazdu uroczystości jubileuszowych, podkreślających osiągnięcia środowiska chemicznego w Łodzi. Pragniemy także przybliżyć Państwu nasze miasto poprzez wydarzenia kulturalne on-line.

Gorąco zapraszamy do udziału w 63. Zjeździe Naukowym PTChem, mamy nadzieję, że obecne trudności otworzą nasze środowisko na nowe sposoby komunikacji i wymiany myśli naukowej, a także zachęcą Państwa do odwiedzenia w przyszłości Łodzi - miasta, które skrywa wiele tajemnic.

Informujemy, że rozpoczęła się rejestracja na 63. Zjazd PTChem, dostępna na stronie internetowej Zjazdu: https://zjazd.ptchem.pl/. **Zapraszamy do udziału!**

Komitet Organizacyjny

Międzynarodowe Sympozjum QUO VADIS Life Sciences

Szanowni Państwo,

W imieniu Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk oraz Europejskich Towarzystw Chemicznych (EuChemS) serdecznie zapraszamy na **Międzynarodowe Sympozjum *QUO VADIS Life Sciences*,** które odbędzie się, w trybie hybrydowym, w dniach **23-27 czerwca 2021 w Opolu.** To naukowe spotkanie to wspólna inicjatywa łącząca w jedno wydarzenie XII Polską Konferencję Chromatograficzną (PKChrom 2021), XIII Międzynarodową Konferencji Naukową „Chromatografia Jonowa i Techniki Pokrewne 2021" (IC 2021) oraz II Międzynarodową Konferencję Analizy Jonów. (ICIA2021). Wszystkie te konferencje stanowią kontynuację wieloletniej tradycji spotkań naukowców z krajowych i zagranicznych ośrodków naukowych, których celem jest prezentacja nowych

kierunków rozwoju i najnowszych osiągnięć oraz interesujących aplikacji z obszaru różnorodnych procedur analitycznych, w tym szczególnie metod chromatograficznych, elektroforetycznych, spektrometrii mas i technik pokrewnych stosowanych w różnych dziedzinach nauki, w szczególności w naukach medycznych, farmaceutycznych, toksykologii, chemii żywności, chemii sądowej, biotechnologii, naukach o środowisku, a także chemometrii.

Konferencja będzie się odbywała w trybie hybrydowym: na kampusie Uniwersytetu Opolskiego oraz wirtualnie w sieci. Wszystkie szczegóły odnośnie aktualnej listy zaproszonych prelegentów oraz formularz rejestracyjny znajdują się na stronie konferencji **http://opoleconference2021.wch.uni.opole.pl/**.

Termin nadsyłania streszczeń mija 10 maja 2021.

Serdecznie Zapraszamy!

11th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy

11th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS 11) to międzynarodowa konferencja na temat spektroskopii oscylacyjnej, która odbędzie się online w dniach 23-26 sierpnia 2021 r. Głównym organizatorem tego wydarzenia jest po raz pierwszy ośrodek polski, Uniwersytet Jagielloński. Współorganizatorem ICAVS 11 jest międzynarodowe towarzystwo spektroskopii klinicznej - The International Society for Clinical Spectroscopy - CLIRSPEC. Najważniejsze informacje na temat konferencji są dostępne na stronie: **https://www.icavs.org/gb/**

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.

Dodatkowa 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 przygotowana publikacje (redagowana na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informacje 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 stronę 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. Tytul 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 zgoda 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 czynność 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 przesyłać pocztą elektroniczną na adres: *czasopisma@ptchem.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”

WIADOMOŚCI chemiczne 2021, **75**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

SPIS TREŚCI

Jacek WOJACZYŃSKI: 70. Urodziny Profesora Lechosława Latosa-Grażyńskiego 489
Jacek WOJACZYŃSKI, Anna BERLICKA, Natasza SPRUTTA: 30 lat zespołu chemii porfiryn i metaloporfiryn 497
Jacek WOJACZYŃSKI: Polscy badacze chemii porfiryn. I. Pionierzy 533
Jacek WOJACZYŃSKI: Polscy badacze chemii porfiryn. II. Od połowy XX wieku do czasów współczesnych 553
Marcin STĘPIEŃ: Donorowo-akceptorowe struktury oligopirolowe: projektowanie, synteza, właściwości 593
Jerzy LISOWSKI: Kompleksy metali dużych makrocykli iminowych i aminowych 603
Jacek WALUK: Izomery porfiryny: podobieństwa i różnice 631
Piotr KUŚ, Hubert HELLWIG: Cykliczne tia- i oksatiaetery o prostej budowie chemicznej 653
Jerzy WICHA: Hormony steroidowe, leki przeciwzapalne, pigułki antykoncepcyjne. Związki i ludzie. Notatki historyczne (części I i II) 677
Wojciech GROCHALA: Gwałtowne reakcje redoksowe - okiełznane 755
Magdalena PIWOŃSKA: Chiralne amidki litu – właściwości i wybrane zastosowania syntetyczne 771
Weronika WITAK, Aleksandra MARCINIAK: Właściwości koordynacyjne wybranych cyklicznych hormonów peptydowych oraz ich pochodnych 799
Magda DOBOSZ, Beata KALSKA-SZOSTKO: Działanie czynników mechanicznych oraz termicznych na morfologię włosów ludzkich i zwierzęcych 823
Informacje 845

ZESZYT 7-8 BĘDZIE DEDYKOWANY PROFESOROWI BOGUSŁAWOWI BUSZEWSKIEMU