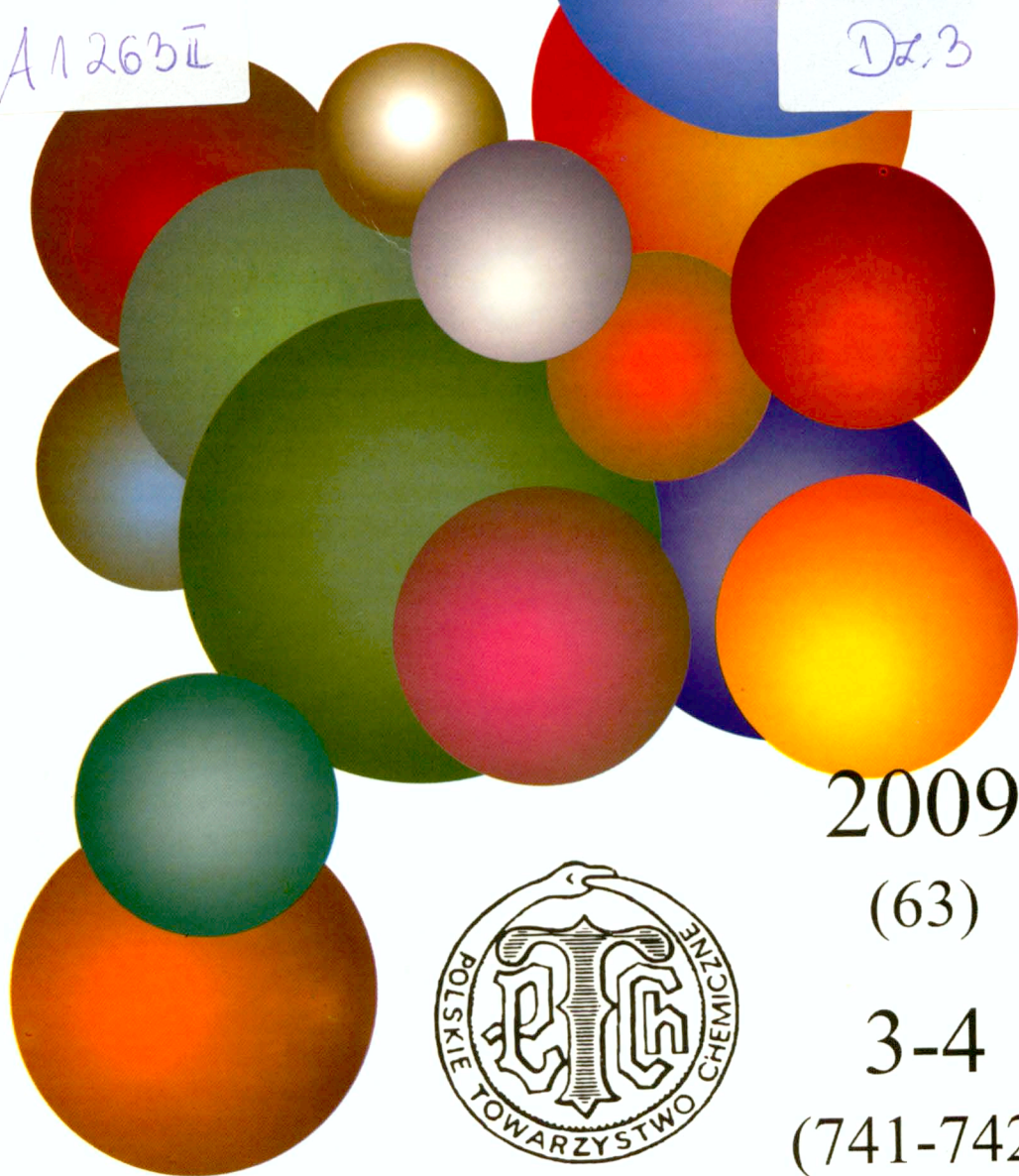


WIADOMOŚCI *chemiczne*

A1263II

Dz.3



2009

(63)

3-4

(741-742)



KOMPLEKSY TYTANU I CYRKONU Z LIGANDAMI N-, O-DONOROWYMI W POLIMERYZACJI I SYNTEZIE ENANCJOSELEKTYWNEJ

TITANIUM AND ZIRCONIUM COMPLEXES WITH N-, O-DONOR LIGANDS FOR POLYMERIZATION AND ENANTIOSELECTIVE

Katarzyna Krauz-Dziedzic, Jolanta Ejfler

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

Abstract

Wstęp

1. Kompleksy metali przejściowych IV grupy z ligandami aryloksanowymi
 - 1.1. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami aryloksanowymi
 - 1.1.1. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami monoaryloksanowymi
 - 1.1.2. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami bisaryloksanowymi
 - 1.1.3. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami trisaryloksanowymi
 - 1.2. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami imino-aryloksanowymi
 - 1.2.1. Budowa i synteza ligandów
 - 1.2.2. Budowa i synteza kompleksów
 - 1.3. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami amino-aryloksanowymi
 - 1.3.1. Budowa i synteza ligandów
 - 1.3.2. Budowa i synteza kompleksów
2. Zastosowanie kompleksów metali przejściowych IV grupy w katalizie
 - 2.1. Budowa i aktywność katalityczna aryloksanowych kompleksów tytanu i cyrkonu w polimeryzacji cyklicznych estrów
 - 2.2. Budowa i aktywność katalityczna aryloksanowych kompleksów tytanu i cyrkonu w polimeryzacji α -olefin
 - 2.3. Kataliza enancjoselektywna
 - 2.3.1. Kompleksy tytanu i cyrkonu jako katalizatory reakcji addycji acetyleny do aldehydu
 - 2.3.2. Kompleksy tytanu i cyrkonu jako katalizatory reakcji addycji trimetylosililocyjanku do benzaldehydu
 - 2.3.3. Kompleksy tytanu i cyrkonu jako katalizatory reakcji aldolowych

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Katarzyna Krauzy-Dziedzic ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w 2005 r. Bezpośrednio po nich rozpoczęła badania w ramach studiów doktoranckich pod opieką prof. dr. hab. Piotra Soboty. Zajmuje się syntezą i badaniami strukturalnymi kompleksów metali przejściowych i ich zastosowaniem w procesach polimeryzacji oraz syntezie asymetrycznej.



Dr Jolanta Ejfler jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W latach 1987–93 pod kierunkiem prof. Piotra Soboty, wykonała pracę doktorską pt. „Badania korelacji pomiędzy budową kompleksów tytanu a ich aktywnością katalityczną w polimeryzacji olefin”. Po uzyskaniu stopnia doktora została zatrudniona na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w zespole naukowym Aktywacji Małych Cząsteczek i Kinetyki.

Specjalność naukowa: chemia koordynacyjna i metaloorganiczna, kataliza homogeniczna, polimeryzacja laktydów.

ABSTRACT

Witnessed within the last decades rapid development of the chemistry of Group 4 metals can be ascribed to the interesting structural properties of such complexes, as well as to wide range of their industrial applications. Species of titanium and zirconium bonded to aryloxo ligands are very good fodder for asymmetric organic syntheses, are very often used as base compounds for material engineering and catalysts or initiators for different kind of polymerization processes, and also for production of biodegradable materials. A carefully chosen ligand plays a crucial role in construction of potential candidates for these applications.

Aryloxides form a big family of mono-, bis- and poliaryloxo ligands. They are very versatile since their structure and electronic properties are easily modified by changing of ring substitution patterns [10, 11], introducing of O, S, NR, Se, Te heterogroups [21] between aromatic rings [12–14], changing their numbers [15, 16] or even linking them by carbon chains [17, 18]. All those modifications can influence the structure and catalytic activity of formed complexes.

Apart from aryloxides, also amino- and iminoaryloxides form the second group of ligands successfully utilized in chemistry of Group 4 metals. Chemical properties of these ligands can be easily modified through changing aromatic rings by using substituents influencing electronic properties and steric demands. For example, nitrogen atom changed by introduction of a group containing additional centre of coordination results in obtaining tridentate ligand [43]. Mannich condensation is the main synthetic method for obtaining these compounds [47]. Usage of primary, secondary or tertiary amine, as well as a change in reaction stoichiometry or even a condition can lead to amine-aryloxide, amine-bisaryloxide or benzoxazine.

Syntheses of transition metal compounds with aryloxide or amine/iminoaryloxide species are generated by direct ligand reaction with a metal precursors MR_n , $M(OR)_n$, $M(NR_2)_n$, MCl_n ($R = \text{alkyl}$).

Monodentate aryloxo ligands have a tendency to form μ -bridges between metal centres, which result in formation of oligomeric compound $[M(OAr)_n]_m$. Reactions of bisaryloxo ligands $H_2(L_E^{tBu,Me})$ ($E = -, CH_2, C_2H_4$) with chosen titanium and zirconium precursors produce heteroleptic, monomeric and tetrahedral complexes [12, 19, 20]. Change of a bridging group between phenyl rings to C_2H_4 increases the size of chelating ring in formed complexes $[MX_2(L_{C_2H_4}^{tBu,Me})]$ [20, 35, 36] and at the same time decreases the inversion barrier which is the reason for relatively easy conformation changes in solutions.

Imine-aryloxide complexes of Group 4 metals have been known since 1960 [44], but mainly in last decade we can witness the rapid development of this group. Here, one of the most interesting species are complexes with tetradentate amino-bisaryloxo ligands. These compound can adapt a different symmetry which depends on a ligand structure, with additional electron pair donor D [10].

First literature reports on the use of titanium complexes in polymerization of cyclic esters are from 1958 [61]. Mono-, and bisaryloxide complexes were reported to act as initiators for that reaction but the highest activity was obtained when heteroleptic titanium compounds supported by tridentate ligand ($H_2L_{N-R}^{tBu}$) [48] were used.

Catalytic activity in lactide polymerization on titanium and zirconium complexes strongly depends on metal and aromatic rings substituents.

Transition metal complexes of Group 4 metals stabilized by aryloxo and imine/aminoaryloxo ligands play a very important role among relatively new non-metallocene catalysts for olefin polymerization. Monoaryloxide complexes are not effective in that process [66], titanium and zirconium species with bisaryloxo ligands, in which aromatic rings are linked by CH_2 are less effective in ethene [68, 69] polymerization when compared to cyclopentadienyls [70].

Zirconium and hafnium amine-bisaryloxides are highly effective in 1-hexene polymerization and structure of a ligand plays here a key role [15]. Additional donor of electron density is also an important factor influencing molecular mass and polymer tacticity. Imine-aryloxide species with bulky groups in *ortho*- or *NO_2*, *OMe* in *para*- positions are highly effective in polyethylene production.

In asymmetric syntheses titanium and zirconium species are used for different processes, for example enantioselective oxidation, reduction, nucleophilic addition, cycloaddition and many others [81–84].

Keywords: titanium, zirconium, aryloxide complexes, catalysts/initiators, lactide polymerization, enantioselective synthesis

Słowa kluczowe: tytan, cyrkon, kompleksy aryloksanowe, katalizatory/inicjatory, polimeryzacja laktydów, synteza enancjoselektywna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ar	– aryl
BINOL	– 1,1'-bi-2-naftol
ⁿ Bu	– <i>n</i> -butyl
^t Bu	– <i>tert</i> -butyl
ϵ -CL	– ϵ -kapolakton
D	– atom donorowy np. O, N, S
E	– łącznik alkilowy lub heteroatom
ee	– nadmiar enancjomeryczny (ang. <i>enantiomeric excess</i>)
I	– inicjator
KL	– kwas Lewisa
L	– ligand
L _n	– ligand stabilizujący
M	– metal
Me	– metyl
OR	– grupa alkilowa, grupa inicjująca
PDI	– indeks polidispersyjności (ang. <i>polydispersity index</i>)
Ph	– fenyl
PLA	– polilaktyd
ⁱ Pr	– <i>izo</i> -propyl
R	– alkil
ROP	– polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ang. <i>ring opening polymerization</i>)
THF	– tetrahydrofuran
X	– halogen

WSTĘP

Intensywny rozwój badań kompleksów metali przejściowych IV grupy układu okresowego związany jest zarówno z ich interesującą chemią strukturalną, jak i szerokim zastosowaniem przemysłowym. Związki tytanu i cyrkonu z ligandami aryloksanowymi wykorzystywane są w asymetrycznej syntezie organicznej jako katalizatory bądź inicjatory różnych procesów polimeryzacji oraz związki bazowe w inżynierii materiałowej. W ostatnich latach szczególną uwagę skupiono na zastosowaniu aryloksanowych kompleksów tytanu i cyrkonu w katalizie enancjoselektywnej oraz jako inicjatorów w syntezie nowych biodegradowalnych polimerów. Wiele gałęzi przemysłu, jak medycyna, informatyka czy kosmonautyka, szybki rozwój zawdzięcza nowym materiałom polimerowym.

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci do produkcji tworzyw sztucznych na bazie poliolefin wykorzystywano głównie katalizatory typu Zieglera-Natty, układy metalocenowe oraz nowe generacje katalizatorów zwanych postmetalocenowymi. Jednakże problemy techniczne i ekonomiczne związane ze składowaniem odpadów oraz ich recyklingiem wymusiły przyjęcie proekologicznego podejścia do problemu odpadów z tworzyw sztucznych [1, 2]. W związku z tym prowadzone są intensywne badania nad poszukiwaniem nowych biodegradowalnych materiałów polimerowych, otrzymywanych w oparciu o nowoczesne, przyjazne środowisku technologie [3, 4], alternatywne do tworzyw produkowanych w oparciu o surowce kopalne, np. ropę naftową [5]. Do grupy polimerów syntetycznych, które ulegają biologicznemu rozkładowi w warunkach przyjaznych dla naturalnego środowiska [6, 7], zaliczają się poliestry alifatyczne, w tym polilaktyd [8]. Znaczący postęp w badaniach nad otrzymywaniem polimerów biodegradowalnych zawdzięczamy zastosowaniu układów katalitycznych o dobrze zdefiniowanej budowie.

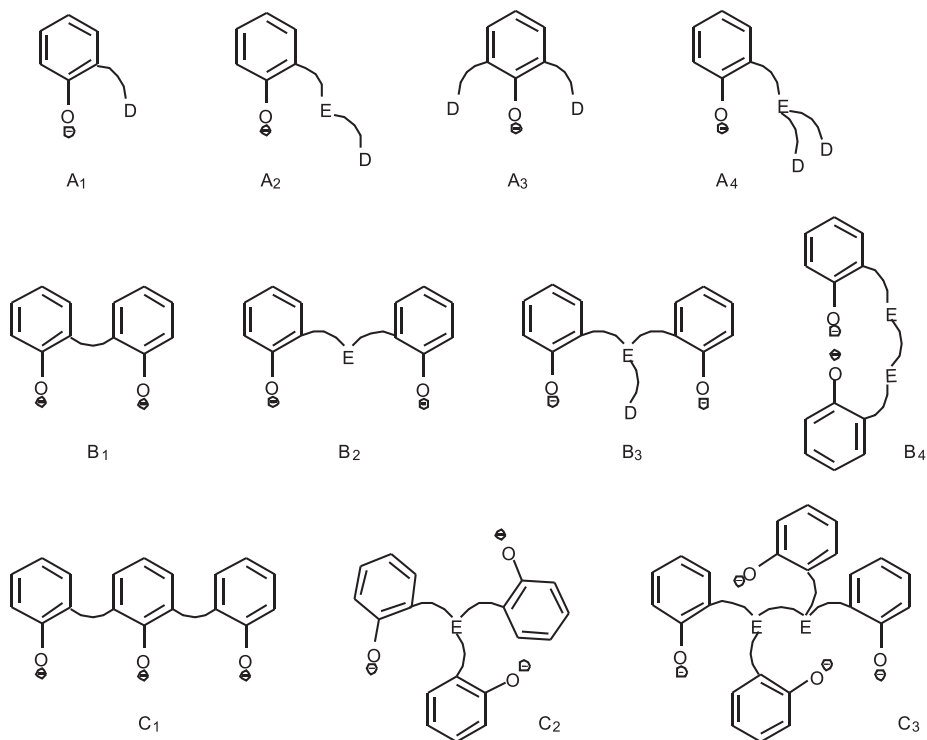
Kompleksy tytanu i cyrkonu z chiralnymi ligandami aryloksanowymi zajmują również szczególnie ważne miejsce w syntezie asymetrycznej, która stanowi istotny obszar współczesnej chemii organicznej. Kataliza asymetryczna odgrywa kluczową rolę w syntezie nowych związków biologicznie czynnych, w tym leków. Niezwykle ważne jest, aby substancje te były związkami optycznie czystymi. Ich synteza powinna być prowadzona w taki sposób, aby otrzymać planowany enancjomer ze znacznym nadmiarem enancjomerycznym ($> 90\%$ ee), co pozwala obniżyć koszty ich wytwarzania i uniknąć żmudnego procesu rozdzielania mieszaniny racemicznej. Synteza asymetryczna ma zatem kluczowe znaczenie dla przemysłu farmaceutycznego.

1. KOMPLEKSY METALI PRZEJŚCIOWYCH IV GRUPY STABILIZOWANE LIGANDAMI ARYLOKSANOWYMI

Od wielu lat obserwuje się stały wzrost zainteresowania aryloksanowymi kompleksami metali IV grupy układu okresowego. Atrakcyjność tych związków wynika

z ich ciekawej chemii strukturalnej, dużej reaktywności oraz szerokiej gamy zastosowań komercyjnych. Pierwsze badania nad syntezą i budową związków metali przejściowych z prostymi ligandami aryloksanowymi były prowadzone już w 1937 roku przez Funka i jego współpracowników [9]. Pomimo upływu czasu, tematyka ta jest nadal aktualna.

Kluczową rolę w projektowaniu budowy potencjalnych katalizatorów/inicjatorów procesów polimeryzacji odgrywa wybór odpowiedniego liganda. Geometria oraz właściwości elektronowe liganda umożliwiają otrzymanie kompleksów o dobrze zdefiniowanym składzie i strukturze. Ligandy aryloksanowe tworzą dużą rodzinę związków mono- (I), bis- (II) oraz poliaryloksanowych (III) (Rys. 1).



Rysunek 1. Przykłady ligandów aryloksanowych

(E – łącznik alkilowy lub heteroatom; D – atom donorowy, np. O, N, S)

Figure 1. Examples of aryloxo ligands (E – alkyl linker or heteroatom; D – donor atom for example O, N, S)

Dzięki obecności dodatkowych atomów E i D, najprostsze w swej budowie ligandy monoaryloksanowe mogą tworzyć układy bi- (A_1), tri- (A_2 , A_3) oraz tetradentne (A_4).

Drugą, niezwykle interesującą, grupę związków stanowią ligandy bisaryloksanowe (B). Ich budowa może być modyfikowana poprzez zmianę podstawników w pierścieniach aromatycznych [10, 11], wprowadzenie heteroatomów łączących

grupy aryloksanowe [12–14], zmianę liczby heteroatomów [15, 16] oraz łączenie heteroatomów łańcuchami węglowymi [17, 18]. Zmiany te mają decydujący wpływ na budowę i aktywność katalityczną powstających związków. Pierścienie aromatyczne w ligandach aryloksanowych mogą być połączone ze sobą bezpośrednio, za pomocą mostka metylenowego [19], etylenowego [20] bądź heteroatomu, takiego jak O, S, NR, Se, Te [21].

Synteza kompleksów metali przejściowych z ligandami aryloksanowymi polega na bezpośredniej reakcji pochodnych fenoli z prekursorem metalicznym MR_n , $M(OR)_n$, $M(NR_2)_n$, MCl_n ($R = \text{alkil}$).

1.1. KOMPLEKSY TYTANU I CYR KONU Z LIGANDAMI ARYLOKSANOWYMI

1.1.1. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami monoaryloksanowymi

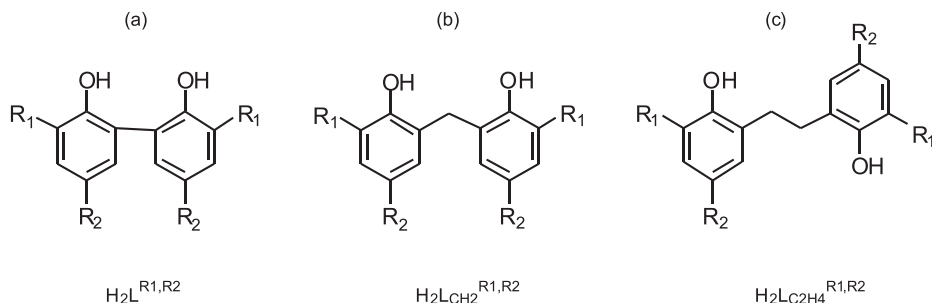
Jednokleszczowe ligandy aryloksanowe mają tendencję do tworzenia połączeń mostkowych pomiędzy centrami metalicznymi, co w konsekwencji prowadzi do powstania związków oligomerycznych $[M(OAr)_n]_m$. Koordynacyjne wysycenie centrów metalicznych kompleksów aryloksanowych można osiągnąć poprzez koordynację neutralnych ligandów (L), np. tetrahydrofuranu lub pirydyny. Metoda ta prowadzi do utworzenia kompleksów o ogólnym wzorze $[M(OAr)_x(L)_y]$. W Tabeli 1 podano wybrane przykłady monoaryloksanowych kompleksów tytanu i cyrkonu.

Tabela 1. Przykłady monoaryloksanowych kompleksów tytanu i cyrkonu
Table 1. Examples of titanium and zirconium monoaryloxide complexes

Związek	Ligand monoaryloksanowy (ArO-H)	Literatura
$[Ti(OPh)_2Cl_2]_2$ $[Ti(OPh)_4 \cdot PhOH]_2$		[22] [23], [24]
$[Ti(OAr)_2Cl_2]$ $[Zr(OAr)_2Cl_2(THF)]$		[22] [25]
$[Ti(OAr)_2(NMe_2)_2]$ $[Ti(OAr)Cl_3]$ $[Zr(OAr)_2(CH_2Ph)_2]$ $[Zr(OAr)_2(NHPh)_2]$		[26] [27] [28] [29]
$[Ti(OAr)Me_3]$ $[Ti(OAr)_2(CH_2Ph)_2]$ $[Ti(OAr)_3Cl]$		[30] [30] [31]
$[Ti(OAr)_2Cl_2]_2$		[32]

1.1.2. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami bisaryloksanowymi

Najprostsze w budowie ligandy bisaryloksanowe złożone są z dwóch pierścieni aromatycznych połączonych ze sobą w pozycji *orto*: (a) bezpośrednio $H_2(L^{R_1,R_2})$, (b) mostkiem metylenowym $H_2(L_{CH_2}^{R_1,R_2})$ bądź (c) etylenowym $H_2(L_{C_2H_4}^{R_1,R_2})$ (Rys. 2).



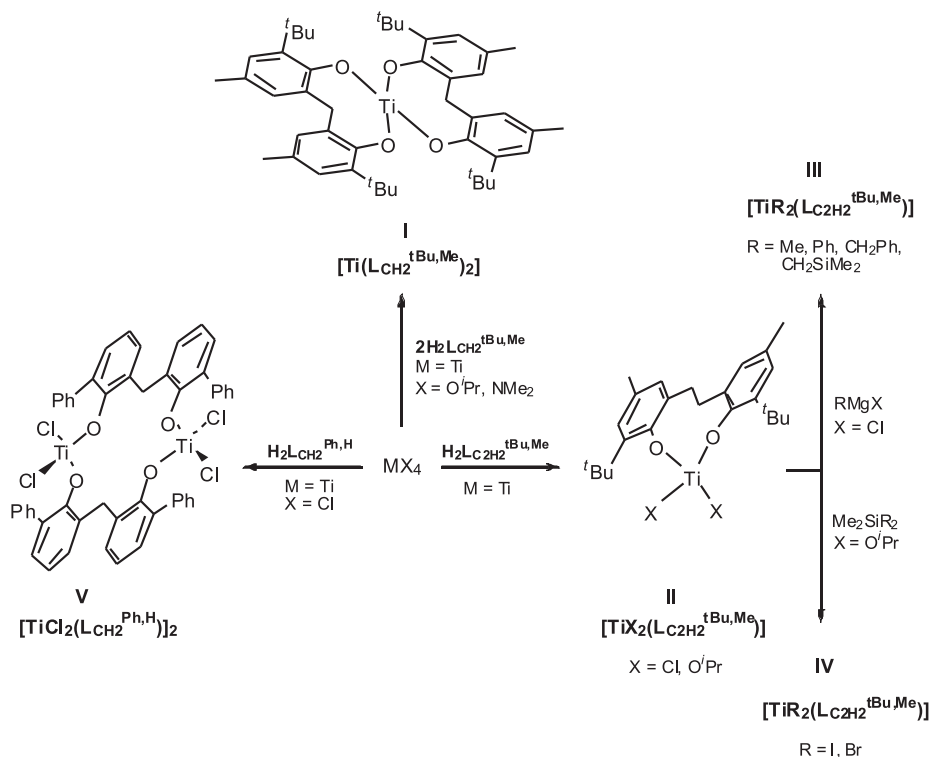
Rysunek 2. Ligandy bisaryloksanowe
Figure 2. Bisaryloxo ligands

W bezpośredniej reakcji liganda $H_2(L_E^{tBu,Me})$ ($E = -, CH_2, C_2H_4$) z odpowiednimi prekursorami tytanu i cyrkonu tworzą się heteroleptyczne, monomeryczne kompleksy o tetraedrycznej geometrii metalu (Schemat 1) [12, 19, 20]. Badania ¹H NMR kompleksów tytanu i cyrkonu z tymi ligandami wskazują na występowanie w roztworze zmian konformacji pierścieni chelatowych [34]. Zmiana łącznika grup fenolowych liganda na C₂H₄, zwiększa rozmiar pierścienia chelatowego kompleksów $[MX_2(L_{C_2H_4}^{tBu,Me})]$ (II) [20, 35, 36]. Wpływa to na obniżenie bariery inwersji oraz łatwość zmiany konformacji tych układów w roztworze. Reakcje alkilowania związków typu $[MX_2(L_E^{tBu,Me})]$ ($E = -, CH_2, C_2H_4$), takimi czynnikami alkilującymi jak LiR, MgR₂, ZnR₂, RMgX, prowadzą do utworzenia metaloorganicznych kompleksów o budowie monomerycznej, jak pokazano na Schemacie 1 (związek III i V) [37, 38].

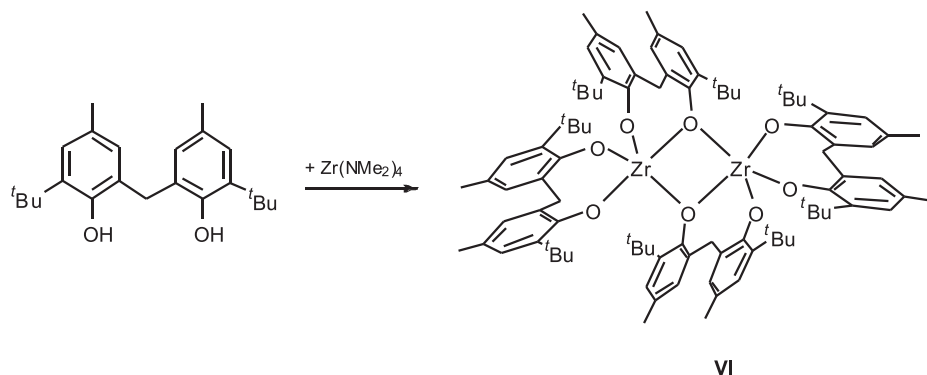
Ligandy bisaryloksanowe można modyfikować poprzez zmianę podstawników w pozycji *orto* pierścienia aromatycznego. Ligand $H_2(L_{CH_2}^{Ph,H})$, który w pozycjach *orto* posiada duże zawady steryczne w postaci grup fenyłowych, w reakcji z TiCl₄ tworzy heteroleptyczny dimeryczny kompleks (V). Badania rentgenograficzne wykazały, że tetraedryczne centra tytanowe w związku $[TiCl_2(L_{CH_2}^{Ph,H})]_2$ są połączone ze sobą poprzez dwa ligandy bisaryloksanowe (Schemat 1).

Homoleptyczny kompleks $[Ti(L_{CH_2}^{tBu,Me})_2]$ (I) można otrzymać w reakcji TiX₄ ($X = O'Pr, NMe_2$) z dwoma równoważnikami liganda [37, 39]. Badania struktury krystalicznej wykazały, że związek ten w ciele stałym jest monomerem, w którym rdzeń TiO₄ ma budowę pseudotetraedryczną. Reakcja Zr(NMe₂)₄ z tym samym ligandem bisaryloksanowym $H_2(L_{CH_2}^{tBu,Me})$ w stosunku molowym 1:2 również prowadzi do utworzenia homoleptycznego kompleksu, ale o budowie dimeru (VI) (Sche-

mat 2) [39]. W ciele stałym, w związku tym, skoordynowane są dwa atomy cyrkonu o liczbie koordynacji 5 połączone ze sobą za pomocą dwóch mostkujących aryloksy atomów tlenu liganda ($L_{CH_2}^{tBu,Me} \text{--} \text{O} \text{--}$).



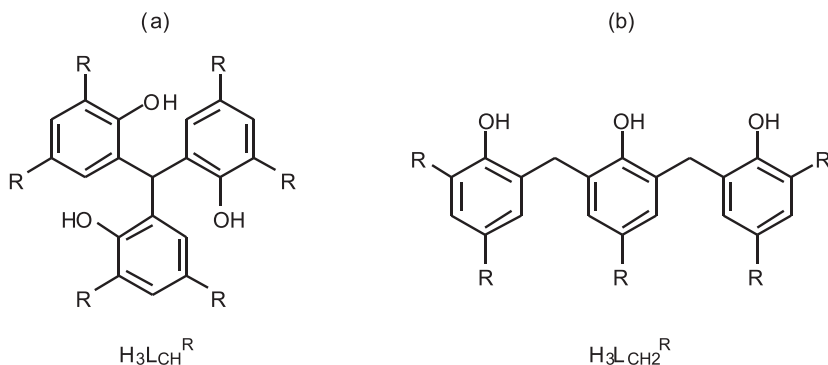
Schemat 1. Synteza kompleksów tytanu i cyrkonu z ligandami bisaryloksanowymi
 Scheme 1. Titanium and zirconium complexes with bisaryloxo ligands



Schemat 2. Synteza homoleptycznego kompleksu cyrkonu z ligandami bisaryloksanowymi
 Scheme 2. Synthesis of homoleptic zirconium complex with bisaryloxo ligands

1.1.3. Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami trisaryloksanowymi

Interesującą grupę związków poliaryloksanowych stanowią kompleksy metali przejściowych IV grupy stabilizowane ligandami trisaryloksanowymi. Pierścienie aromatyczne w trójdentnych ligandach aryloksanowych mogą być połączone ze sobą za pomocą grupy metinowej $H_3(L_{CH}^R)$ (a) lub mostków metylenowych $H_3(L_{CH_2}^R)$ (b) (Rys. 3).



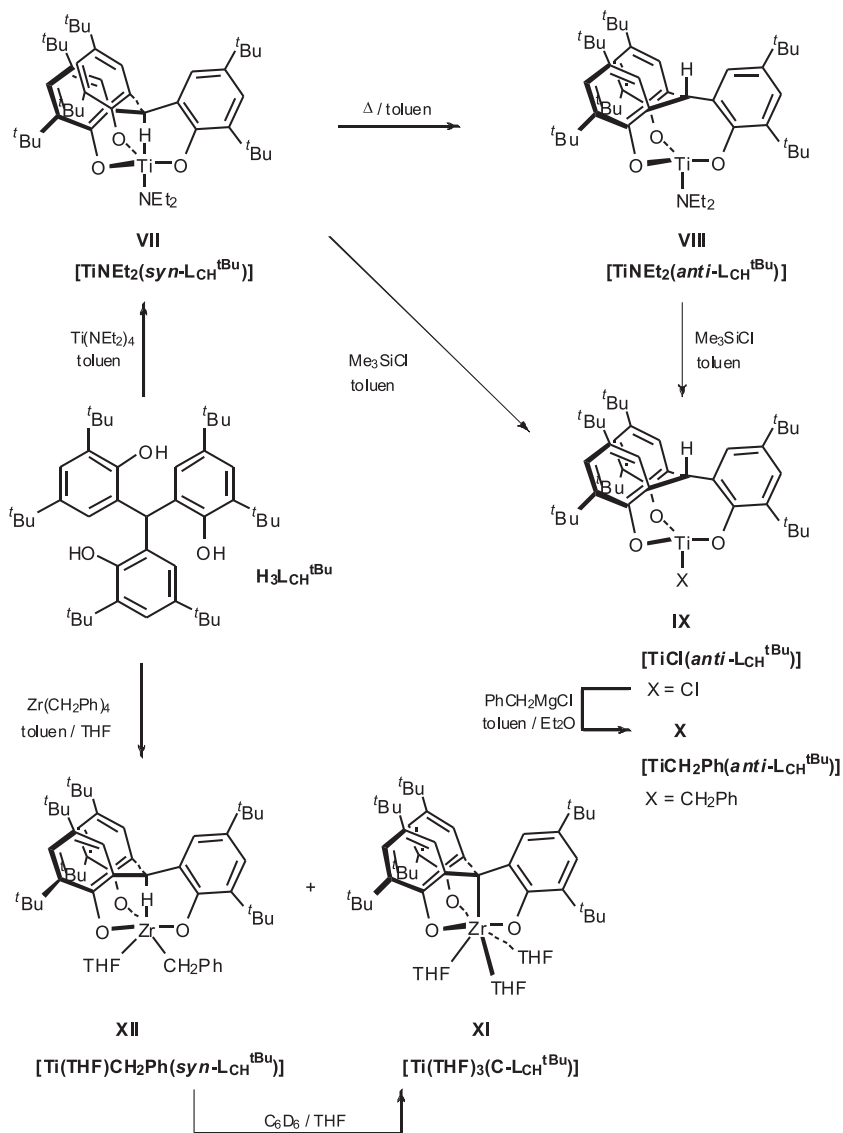
Rysunek 3. Ligandy trisaryloksanowe
Figure 3. Trisaryloxo ligands

W zależności od ustawienia protonu grupy metinowej, trójkleszczowy ligand $H_3(L_{CH}^R)$ (Rys. 3 (a)) może koordynować do metalu na dwa sposoby. W efekcie powstają kompleksy o konformacji *syn* lub *anti* (Schemat 3) [40].

Reakcja $Ti(NEt_2)_4$ z ligandem $H_3(L_{CH}^{tBu})$ zachodzi w temperaturze pokojowej, w toluenie (Schemat 3). Badania rentgenograficzne wykazały, że związek $[TiNEt_2(syn-L_{CH}^{tBu})]$ (VII) posiada budowę monomeryczną o symetrii C_{3v} . W podwyższonej temperaturze kompleks ten ulega konwersji prowadzącej do powstania izomeru (VIII). Reakcja $[TiNEt_2(syn-L_{CH}^{tBu})]$ (VII) oraz $[TiNEt_2(anti-L_{CH}^{tBu})]$ (VIII) z Me_3SiCl prowadzi do otrzymania chlorkowej pochodnej $[TiCl(anti-L_{CH}^{tBu})]$ (IX).

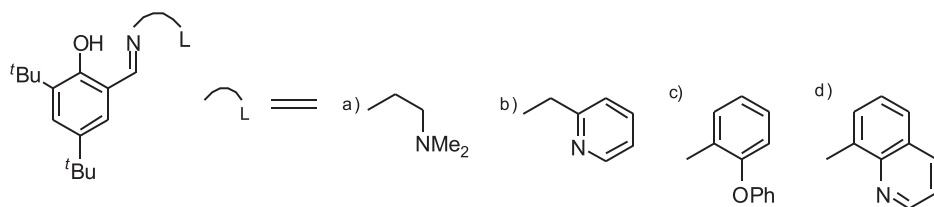
W reakcji syntezy trisaryloksanowego kompleksu cyrkonu powstaje mieszanina dwóch związków: $[Zr(THF)CH_2Ph(syn-L_{CH}^{tBu})]$ (XI) i $[Zr(THF)_3(C-L_{CH}^{tBu})]$ (XII). W roztworze C_6D_6/THF konformer *syn*-kompleksu cyrkonowego (XII) ulega wewnątrzcząsteczkowej metylacji, której sprzyja bliskie położenie protonu grupy metinowej liganda względem metalu (Schemat 3).

Drugim przykładem liganda trisaryloksanowego jest układ, w którym pierścienie aromatyczne połączone są ze sobą w pozycjach *orto* mostkami metylenowymi $H_3(L_{CH_2}^R)$ (Schemat 4 (b)) [41]. Wybór podstawników (R) w pierścieniach aromatycznych w tych ligandach ma istotny wpływ na budowę oraz rodzaj konformacji kompleksów tytanowych (Schemat 4).



Schemat 3. Synteza kompleksów Ti i Zr z ligandem H₃(L-CH^{tBu})
 Scheme 3. Synthesis of Ti and Zr complexes with H₃(L-CH^{tBu}) ligand

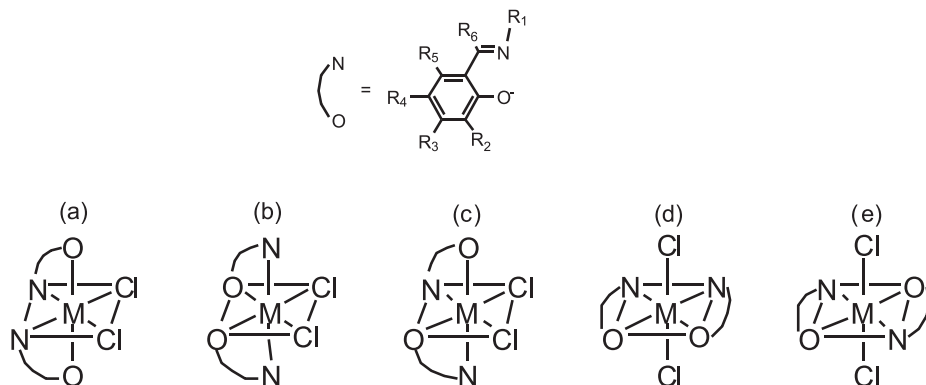
Reakcja TiCl₄ z ligandem zawierającym grupy metylowe w pozycjach *ortho* prowadzi do otrzymania kompleksu [Ti₂Cl₂(L-CH₂^{Me})₂] (**XIII**). W wyniku analogicznej reakcji z ligandem posiadającym podstawniki *tert*-butylowe tworzy się trudna do rozdzielenia i identyfikacji mieszanina produktów. Związek [Ti₂Cl₂(L-CH₂^{tBu})₂] (**XIV**) udało się otrzymać w reakcji liganda z [TiCl₄(THF)₂] [41, 42]. Analiza rentgenograficzna wykazała, że obydwa związki w ciele stałym są dimerami.



Rysunek 4. Trójfunkcyjne ligandy imino-aryloksanowe
Figure 4. Trifunctional imino-aryloxo ligands

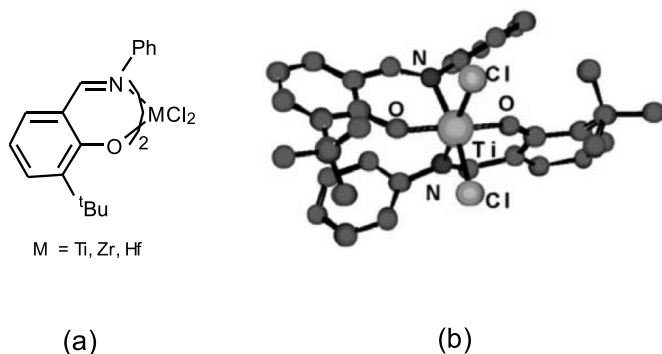
1.2.2. Synteza i budowa kompleksów

Imino-aryloksanowe kompleksy metali przejściowych IV grupy znane są już od roku 1960 [44], jednakże dopiero w ostatnim dziesięcioleciu nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania tą grupą związków. Synteza kompleksów tytanu i cyrkonu z zasadami Schifffa polega na bezpośredniej reakcji liganda z odpowiednim związkiem metalu MX_4 ($M = Ti, Zr$; $X = Cl, OR, NMe_2$) lub reakcji litowej pochodnej imino-aryloksanu z MCl_4 lub $[MCl_4(THF)_2]$. Teoretycznie kompleksy metali przejściowych IV grupy z dwukleszczowymi, niesymetrycznymi ligandami imino-aryloksanowymi mogą występować w formie pięciu izomerów, w zależności od sposobu koordynacji liganda do oktaedrycznego centrum metalu (Rys. 5).



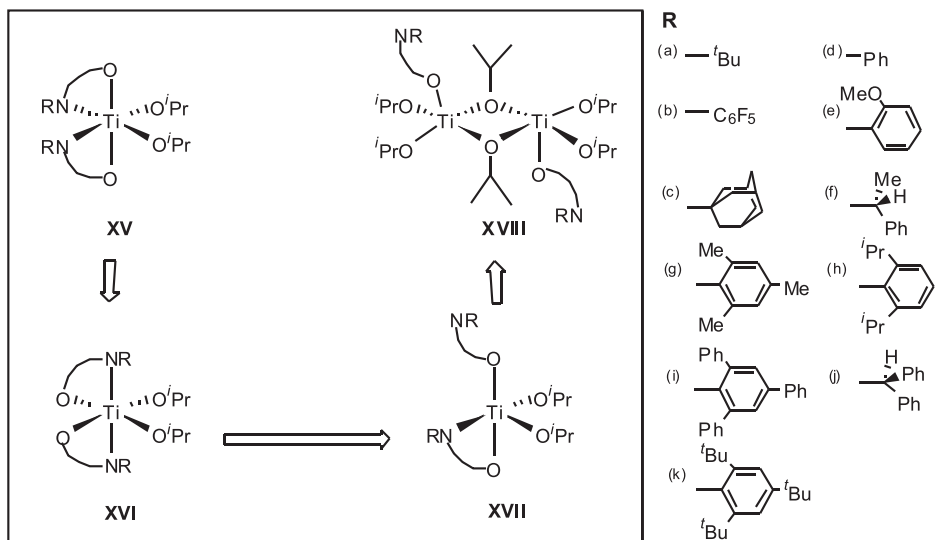
Rysunek 5. Izomery imino-aryloksanowych kompleksów o symetrii oktaedrycznej
Figure 5. Isomers of imino-aryloxo complexes with octahedral symmetry

Imino-aryloksanowe kompleksy posiadające duże podstawniki w pozycji *ortho* pierścienia aromatycznego występują w formie izomeru (a), czego przykładem są monomeryczne kompleksy Ti, Zr i Hf o symetrii C_2 (Rys. 6) [45].



Rysunek 6. (a) Ogólna budowa imino-aryloksanowych kompleksów Ti, Zr, Hf i (b) struktura krystaliczna kompleksu $[\text{TiCl}_2(\text{PhN}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_3\text{O}'\text{Bu})_2)]$
 Figure 6. (a) General structure of Ti, Zr, Hf imino-aryloxide complexes, (b) Crystal structure of $[\text{TiCl}_2(\text{PhN}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_3\text{O}'\text{Bu})_2)]$ complex

Sposób koordynacji ligandów imino-aryloksanowych do metalu jest ściśle uzależniony od wyboru podstawnika na atomie azotu liganda. W ostatnim czasie ukazała się praca M.F. Mahona, w której opisano scharakteryzowane rentgenograficznie kompleksy tytanu stabilizowane różnymi ligandami imino-aryloksanowymi [46]. Związki podzielono na cztery grupy w zależności od sposobu koordynacji liganda (O,N) do metalu: **(XV)** bis(η^2 -*trans*-O,O), **(XVI)** bis(η^2 -*trans*-N,N), **(XVII)** bis(η^2, η^1 -*trans*-O,O), **(XVIII)** mono(η^1) (Rys. 7).

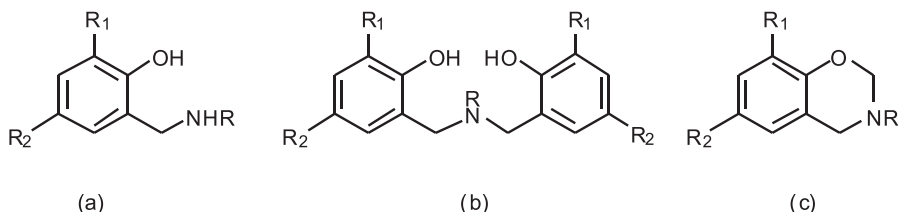


Rysunek 7. Typy struktur imino-aryloksanowych kompleksów tytanu
 Figure 7. Models of titanium imino-aryloxide complexes

1.3. KOMPLEKSY TYTANU I CYRKONU Z LIGANDAMI AMINO-ARYLOKSANOWYMI

1.3.1. Synteza i budowa ligandów

Podstawowa metoda syntezy związków amino-aryloksanowych oparta jest na znanej od początku XX wieku reakcji kondensacji Mannicha [47]. W zależności od rzędowości aminy, stechiometrii oraz warunków reakcji, można otrzymać związki amino-aryloksanowe, amino-bisaryloksanowe lub benzoksazyny (Rys. 8).

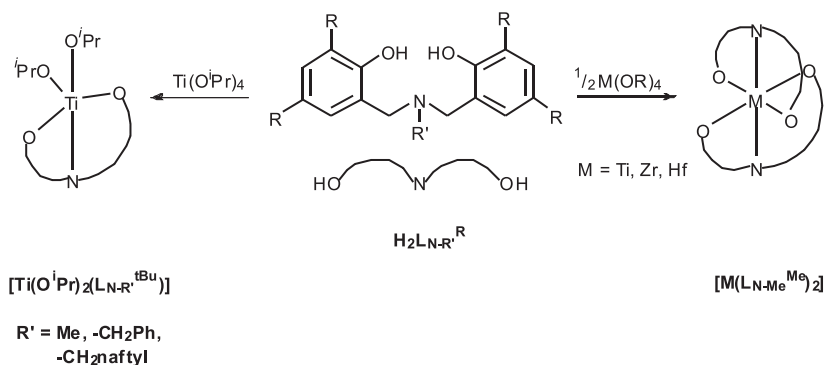


Rysunek 8. Przykłady produktów reakcji kondensacji Mannicha: (a) związek amino-aryloksanowy, (b) związek amino-bisaryloksanowy, (c) benzoksazyna

Figure 8. Examples of Mannich condensation reaction products: (a) aminoaryloxide compound, (b) amino-bisaryloxide compound, (c) benzoxazine

1.3.2. Synteza i budowa kompleksów

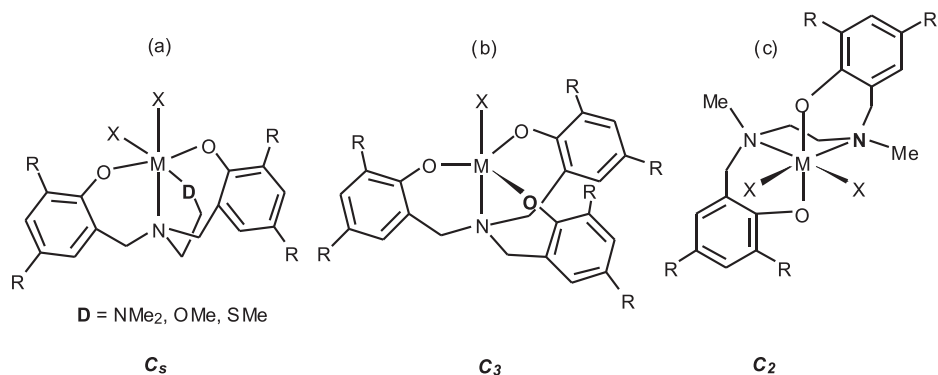
W bezpośredniej reakcji $M(OR)_4$ ($M = Ti, Zr, Hf$) z trójkleszczowymi, dwuujemnymi ligandami otrzymano homo- i heteroleptyczne kompleksy (Schemat 5) [48].



Schemat 5. Synteza kompleksów Ti, Zr i Hf z ligandami $H_2(L_{N-R'}^R)$
Scheme 5. Synthesis of Ti, Zr and Hf complexes with $H_2(L_{N-R'}^R)$

Heteroleptyczne kompleksy tworzą się jedynie w reakcji $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ z ligandami, które posiadają w pozycjach *orto* pierścieni fenolanowych duże podstawniki. Homoleptyczne kompleksy Ti, Zr oraz Hf udało się otrzymać w reakcji z dwoma równoważnikami liganda $\text{H}_2(\text{L}_{\text{N-Me}}^{\text{Me}})$.

Interesującą grupę związków stanowią kompleksy metali przejściowych IV grupy z czterokleszczowymi ligandami amino-bisaryloksanowymi. Związki te wykazują różną symetrię, w zależności od budowy liganda zawierającego dodatkowy donor pary elektronowej **D** (Rys. 9) [10].



Rysunek 9. Symetria kompleksów metali przejściowych IV grupy z czterokleszczowymi ligandami:

(a) amino-bisaryloksanowe, symetria C_s ; (b) amino-trisaryloksanowe, symetria C_3 ;

(c) di-amino-bisaryloksanowe, symetria C_2

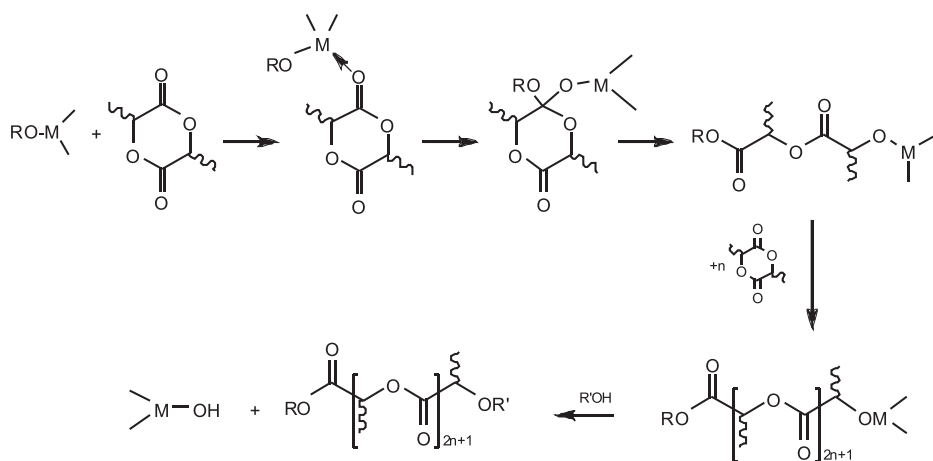
Figure 9. The symmetry of IV group metal complexes with tetradentate ligands: (a) amino-bisaryloxo, C_s symmetry, (b) amino-trisaryloxo, C_3 symmetry, (c) di-amino-bisaryloxo, C_2 symmetry

Monomeryczne kompleksy o symetrii C_s (Rys. 9 (a)) powstają w bezpośredniej reakcji związków tytanu, cyrkonu i hafnu z ligandem $\text{H}_2(\text{L}_{\text{N-D}}^{\text{R}})$ [11, 15, 49, 50]. Centrum metaliczne kompleksów powstałych w wyniku bezpośredniej reakcji $\text{Ti}(\text{OR})_4$ ($\text{R} = ^i\text{Pr}$, ^tBu) z ligandami amino-trisaryloksanowymi ma budowę monomeryczną o symetrii C_3 (Rys. 9 (b)) [51–53]. Aksjalnie skoordynowana grupa alkoholowa (OR) łatwo ulega substytucji w reakcjach z $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ lub Me_3SiOTf [54–56]. Pięciokoordynacyjne amino-trisaryloksanowe kompleksy cyrkonu i hafnu powstają jedynie w reakcji z ligandem zawierającym duże zawady steryczne w pierścieniach aromatycznych. W reakcji $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ oraz $\text{Zr}(\text{R})_4$ ($\text{R} = \text{NMe}_2$, CH_2Ph) z ligandem, w którym grupy aryloksanowe połączone są łącznikiem etylenodiaminowym, powstają oktaedryczne kompleksy o symetrii C_2 (Rys. 9 (c)) [57–59].

2. ZASTOSOWANIE KOMPLEKSÓW METALI PRZEJŚCIOWYCH IV GRUPY W KATALIZIE

2.1. BUDOWA I AKTYWNOŚĆ ARYLOKSANOWYCH KOMPLEKSÓW TYTANU I CYRKONU W POLIMERYZACJI CYKLICZNYCH ESTRÓW

Jednym z intensywnie rozwijanych zagadnień w dziedzinie chemii polimerów jest poszukiwanie nowych aktywnych i stereoselektywnych inicjatorów do syntezy biodegradowalnych polimerów. Na szczególną uwagę zasługują kompleksy metali typu „*single-site*” o ogólnej budowie $L_nM(OR)$ (L_n – ligand stabilizujący; M – metaliczne centrum; OR – grupa inicjująca) [60]. Zastosowanie homogenicznych inicjatorów „*single-site*” umożliwia kontrolę masy cząsteczkowej polimeru, współczynnika polidispersji (PDI) oraz taktyczności polimeru. Inicjatory typu „*single-site*” polimeryzują polilaktyd, zgodnie z mechanizmem koordynacyjnej insercji (Schemat 6).

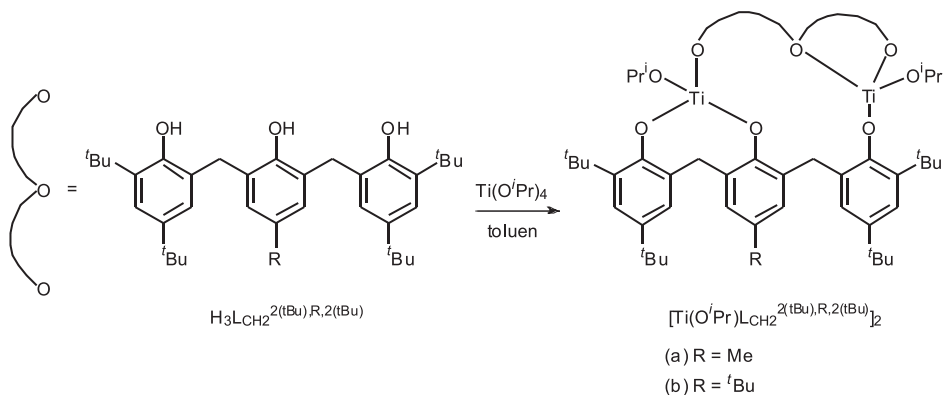


Schemat 6. Polimeryzacja (ROP) laktydów według mechanizmu koordynacyjnej insercji
Scheme 6. Polymerization (ROP) of lactides by coordination-insertion mechanisms

Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące zastosowania kompleksów tytanu w procesie polimeryzacji cyklicznych estrów pochodzą z 1958 roku [61]. Do tej pory mało jest przykładów homoleptycznych kompleksów tytanu z ligandami monoaryloksanowymi, które wykazywałyby aktywność jako inicjatory polimeryzacji laktydu lub ϵ -laktonu. Jednym z takich kompleksów jest $[Ti(OAr)_4]$, który polimeryzuje 300 cząsteczek ϵ -laktonu w temperaturze $100^\circ C$, z konwersją 99,8%, w ciągu 8 min. Po raz pierwszy użyto kompleksu tytanu z ligandem bisaryloksanowym, w którym pierścienie aromatyczne połączone są grupą CH_2 w polimeryzacji ϵ -laktonu [62]. Związek $[Ti(O^iPr)_2(L_{CH_2}^{tBu,Me})]$ polimeryzuje ϵ -lakton już w temperaturze

pokojujowej ($[\epsilon\text{-CL}]/[\text{I}] = 100$; PDI = 1,15; $t = 5$ h; konwersja 100%). Podobne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu kompleksu $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CH}_2^{\text{Ph,H}}})]$ (konwersja 100%; $t = 75$ h). W obu przypadkach na każdym centrum tytanowym rosną dwa łańcuchy polimeru z grupą końcową w postaci estru *izo*-propylowego. Efektywnymi inicjatorami procesu polimeryzacji laktydów są również bisaryloksanowe inicjatory tytanowe $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CHCH}_3^{\text{tBu,tBu}}})]$; $[\text{Ti}_2(\mu\text{-OEt})_2(\text{OEt})_2(\text{L}_{\text{CHCH}_3^{\text{tBu,tBu}}})_2]$ [63].

Związek $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CHCH}_3^{\text{tBu,tBu}}})]$ polimeryzuje *L*-laktyd ($[\text{L-LA}]/[\text{I}] = 100$) w temperaturze 70°C, z konwersją 98%, w czasie 1 h 12 min. W tych samych warunkach polimeryzacja z udziałem kompleksu $[\text{Ti}_2(\mu\text{-OEt})_2(\text{OEt})_2(\text{L}_{\text{CHCH}_3^{\text{tBu,tBu}}})_2]$ osiąga 90% konwersji w czasie 2,5 h. W obu przypadkach w wyniku polimeryzacji *rac*-LA powstaje polimer heterotaktyczny. Dimeryczne kompleksy tytanu z ligandami trisaryloksanowymi, przedstawione na Schemacie 7, są inicjatorami polimeryzacji *rac*-laktydu [64, 65]. Najlepsze wyniki uzyskano dla procesu prowadzonego w temperaturze 80°C, przy stosunku molowym $[\text{rac-LA}]/[\text{I}] = 100$. Zmiana podstawnika pierścienia aromatycznego liganda ma wpływ na szybkość przebiegu procesu polimeryzacji. Kompleks z podstawnikiem metylowym polimeryzuje *rac*-LA w czasie 6 min, z konwersją 89%, z kolei przy udziale kompleksu zawierającego grupy *tert*-butylowe powstaje polilaktyd po czasie dwukrotnie dłuższym, z konwersją 91%. W obu przypadkach wartość współczynnika polidispersji otrzymanych polimerów jest niska (1,05–1,06).



Schemat 7. Inicjatory z ligandem $\text{H}_3(\text{L}_{\text{CH}_2^{2(\text{tBu})\text{R},2(\text{tBu})}})$ do polimeryzacji laktydów:

(a) $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CH}_2^{2(\text{tBu})\text{Me},2(\text{tBu})}})]_2$ (XXVIII); (b) $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CH}_2^{2(\text{tBu})\text{tBu},2(\text{tBu})}})]_2$ (XXIX)

Scheme 7. Initiators with $\text{H}_3(\text{L}_{\text{CH}_2^{2(\text{tBu})\text{R},2(\text{tBu})}})$ ligand for polymerization of lactides

(a) $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CH}_2^{2(\text{tBu})\text{Me},2(\text{tBu})}})]_2$ (XXVIII); (b) $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{L}_{\text{CH}_2^{2(\text{tBu})\text{tBu},2(\text{tBu})}})]_2$ (XXIX)

Heteroleptyczne kompleksy tytanu stabilizowane trójkleszczowym ligandem ($\text{H}_2\text{L}_{\text{N-R}^{\text{tBu}}}$) są aktywne w procesie polimeryzacji ϵ -laktonu w temperaturze 20°C [48]. Polimery z wydajnością >99% i PDI = 1,08–1,24 otrzymano po czasie 24 h dla stosunku molowego $[\epsilon\text{-CL}]/[\text{I}] = 100$.

Amino-aryloksanowe kompleksy tytanu i cyrkonu przedstawione na Rysunku 9, w zależności od rodzaju metalu oraz podstawników pierścieni aromatycznych liganda, wykazują różną aktywność w procesie polimeryzacji laktydów. Polimeryzację prowadzono bez udziału rozpuszczalnika, w temperaturze 130°C, w stosunku molowym $[L-LA]/[I] = 300$ (Tabela 2) [10]. Sześciokoordynacyjne kompleksy tytanu o symetrii C_s $[Ti(O^iPr)_2(L_{N-NMe_2}^R)]$ i C_2 $[Ti(O^iPr)_2(L_{N-Et-N}^R)]$ wykazują zbliżoną aktywność, w zależności od rodzaju podstawnika **R** liganda. Aktywność w procesie polimeryzacji *L-LA* kompleksów z podstawnikami *tert*-butylowymi jest wyższa niż z chlorokowymi i wynosi odpowiednio 0,25–0,23 g mmol⁻¹ h⁻¹ (R = ^tBu) oraz 0,09–0,11 g mmol⁻¹ h⁻¹ (R = Cl).

Inicjatorami polimeryzacji laktydów są również kompleksy tytanu z amino-trisaryloksanowymi ligandami typu $H_3(L_{N-CH_2Ar}^R)$ (Rysunek 9 (b)). Najwyższą aktywność 1,10 g mmol⁻¹ h⁻¹ wykazuje związek $[Ti(O^iPr)L_{N-CH_2Ar}^{Cl}]$ posiadający podstawniki chlorokowe w pierścieniach aromatycznych liganda. Zmiana podstawników na grupy *tert*-butylowe powoduje znaczne obniżenie aktywności procesu do 0,38 g mmol⁻¹ h⁻¹.

Amino-aryloksanowe kompleksy cyrkonu polimeryzują *L-LA* w tych samych warunkach co przedstawione powyżej kompleksy tytanu. Proces polimeryzacji zachodzi z większą wydajnością [10]. W przeciwieństwie do układów tytanowych, oktaedryczne kompleksy cyrkonu z ligandami amino-bisaryloksanowymi oraz di-amino-bisaryloksanowymi, które zawierają chlorokowe podstawniki w pierścieniach aromatycznych, osiągają wyższą aktywność 32,4 g mmol⁻¹ h⁻¹.

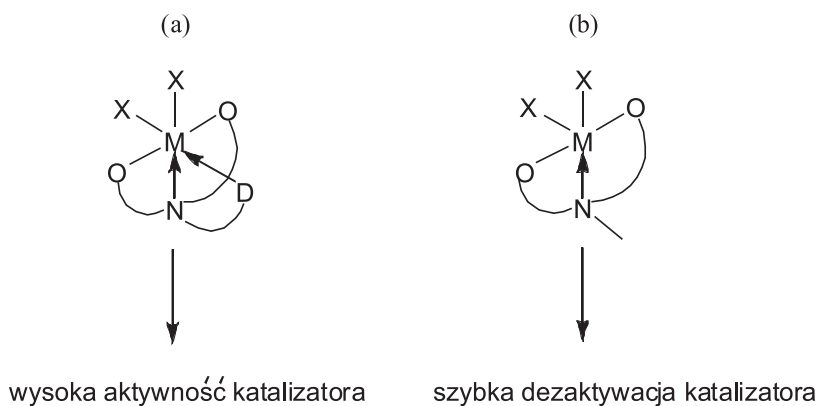
2.2. BUDOWA I AKTYWNOŚĆ ARYLOKSANOWYCH KOMPLEKSÓW TYTANU I CYRKONU W POLIMERYZACJI α -OLEFIN

Kompleksy metali przejściowych IV grupy stabilizowane ligandami aryloksanowymi, imino- oraz amino-aryloksanowymi zajmują szczególne miejsce wśród grupy nowych niemetalocenowych katalizatorów polimeryzacji olefin. Monoaryloksanowe kompleksy nie są efektywnymi katalizatorami procesu polimeryzacji olefin [66]. Jedynie polimeryzacja etenu i propenu, prowadzona przy udziale $[Ti(OAr)_2Me_2]B(C_6F_5)_3$, umożliwiła otrzymanie polimeru o PDI = 1,3–2,2 i aktywności katalitycznej (2–6 g mmol⁻¹ h⁻¹, 273 K, 1 bar, katalizator 0,089 mmol, $B(C_6F_5)_3$ 0,097 mmol, toluen) [67].

Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami bisaryloksanowymi, w których pierścienie aromatyczne połączone są ze sobą bezpośrednio lub za pomocą grupy CH₂, wykazują niższą aktywność w procesie polimeryzacji etenu [68, 69] niż katalizatory cyklopentadienyłowe [70]. Ligandy bisaryloksanowe posiadające łącznik etylenowy mają większy rozmiar pierścienia chelatowego. Dlatego kompleksy metali z tymi ligandami wykazują niższą barierę inwersji, w porównaniu do swych analogów z ligandami ośmioczłonowymi [20, 35, 36]. Kompleksy $[TiX_2(L_{C_2H_4}^{Bu,Me})]$ aktywne MAO są efektywnymi katalizatorami kopolimeryzacji etenu ze styrenem.

Tytanowe kompleksy z liganodem trisaryloksanowym ($L_{CH_2}^R$)³⁻ zostały użyte jako prekatalizatory reakcji polimeryzacji etenu, ale po aktywacji za pomocą MAO wykazały jednak niską aktywność katalityczną [42].

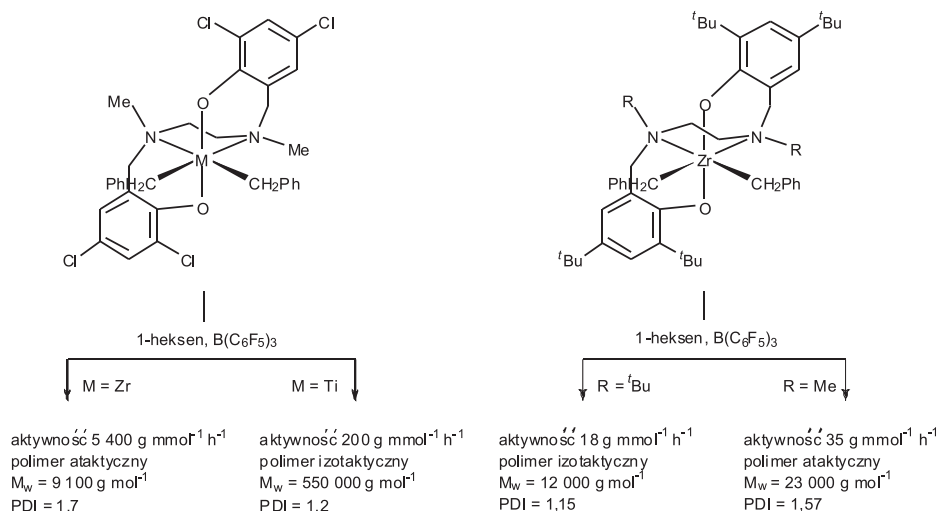
Badania prowadzone przez M. Kola i jego współpracowników [14, 71, 72] wykazały, że kompleksy cyrkonu i hafnu zawierające ligandy amino-bisaryloksanowe są bardzo efektywnymi katalizatorami procesu polimeryzacji 1-heksenu. Kluczową rolę odgrywa tutaj budowa liganda (Rys. 10) [15]. Znaczący wpływ na aktywność katalityczną oraz masę molową powstałego polimeru ma obecność dodatkowego donora gęstości elektronowej **D**. Przedstawione na Rysunku 10 (b) amino-bisaryloksanowe prekatalizatory, pozbawione dodatkowego donora, szybko ulegają dezaktywacji [72].



Rysunek 10. Wpływ budowy liganda na aktywność katalityczną procesu polimeryzacji 1-heksenu
Figure 10. The influence of ligand structure on catalytic activity in 1-hexene polymerization process

Oktaedryczne kompleksy metali przejściowych IV grupy z tetradentnymi ligandami amino-bisaryloksanowymi (Rys. 10 (a)) posiadają symetrię C_s [11, 49]. Ich aktywność katalityczna zależy od rodzaju metalu i maleje w szeregu $Zr > Hf \gg Ti$ [50]. Najwyższą aktywność w procesie polimeryzacji 1-heksenu, wynoszącą $50\,000\text{ g mmol}^{-1}\text{ h}^{-1}$, wykazują kompleksy $[Zr(CH_2Ph)_2(L_{N-OMe}^R)]$ aktywowane za pomocą $B(C_6H_5)_3$ [15]. Dla szeregu pochodnych cyrkonowych typu $[Zr(CH_2Ph)_2(L_{N-D}^R)]$ aktywność katalityczna w tym procesie zmienia się w zależności od rodzaju donora $D = OMe > NMe_2 > SMe > py > NEt_2$.

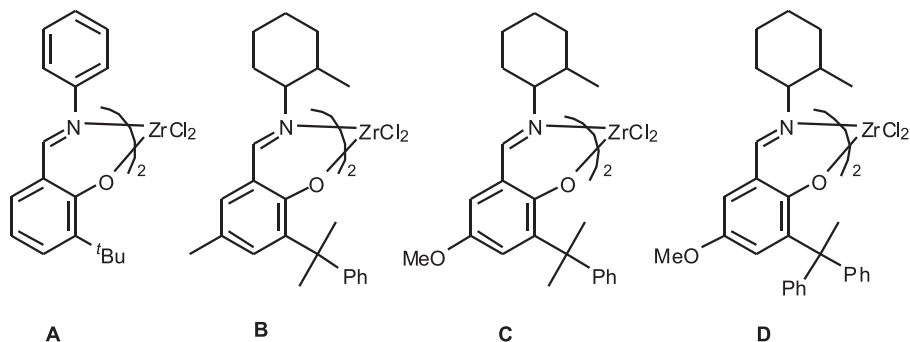
Kompleksy tytanu i cyrkonu z liganodem amino-aryloksanowym, w którym pierścienie aromatyczne połączone są za pomocą ugrupowania etylenodiaminowego $[M(CH_2Ph)_2(L_{N-Et-N}^R)]$, są katalizatorami homogenicznej polimeryzacji 1-heksenu [73]. W zależności od rodzaju metalu otrzymuje się polimery o różnych parametrach i taktyczności. Aktywacja za pomocą $B(C_6F_5)_3$ kompleksu $[Ti(CH_2Ph)_2(L_{N-Et-N}^{Cl})]$ prowadzi do otrzymania izotaktycznego polimeru o wysokiej masie cząsteczkowej. Użycie analogicznego kompleksu cyrkonu daje polimer ataktyczny o niższej masie cząsteczkowej (Rys. 11).



Rysunek 11. Di-amino-bisaryloksanowe katalizatory polimeryzacji 1-heksenu
 Figure 11. Di-amino-bisaryloxide catalysts for 1-hexene polymerization

Stereokontrola procesu polimeryzacji 1-heksenu z udziałem kompleksów [Zr(CH₂Ph)₂(L_{N-Et-N}^R)] zależy od rodzaju podstawników **R** w pierścieniach aromatycznych liganda. Polimer izotaktyczny otrzymuje się przy użyciu kompleksu [Zr(CH₂Ph)₂(L_{N-Et-N}^{tBu})] aktywowanego za pomocą B(C₆F₅)₃. Zamiana podstawników *tert*-butylowych liganda di-amino-bisaryloksanowego na grupy metylowe powoduje, że w tych samych warunkach procesu powstaje polimer ataktyczny (Rys. 11) [59, 73].

Kompleksy metali z ligandami imino-aryloksanowymi, które posiadają duże zawady steryczne w pozycji *orto* lub grupę (NO₂, OMe) w pozycji *para*, wykazują dużą aktywność w procesie otrzymywania wysokocząsteczkowego polietylenu. Podobne obserwacje zostały poczynione przez pracowników firmy *Mitsui Chemicals Inc.*, którzy w 1998 roku opatentowali zastosowanie bis-salicylidenoiminowych kompleksów metali przejściowych IV grupy w polimeryzacji α -olefin. Od tego czasu otrzymano szereg wysoko aktywnych katalizatorów opartych na imino-aryloksanowych kompleksach tytanu i cyrkonu. Związki cyrkonu przedstawione na Rysunku 12, aktywowane za pomocą MgCl₂/R_mAl(OR)_n lub MAO, charakteryzują się bardzo wysoką aktywnością [74–76].



Rysunek 12. Imino-aryloksanowe kompleksy cyrkonu
Figure 12. Zirconium imino-aryloxide complexes

Spośród wszystkich katalizatorów przedstawionych na Rysunku 12, kompleks **C** pozwala otrzymać polietylen z najwyższą wydajnością w obecności $\text{MgCl}_2/\text{R}_m\text{Al}(\text{OR})_n$ (14,55 g PE) lub MAO (13,14 g PE), jako kokatalizatora.

2.3. KATALIZA ENANCJOSELEKTYWNA

Pierwszy przykład reakcji, której produkt otrzymano z nadmiarem enancjomeycznym, pochodzi z 1904 roku. Jednakże dopiero na przestrzeni ostatnich trzech dekad dokonana się prawdziwa rewolucja naukowa w tej dziedzinie, której uwieńczeniem było przyznanie w 2001 roku Nagrody Nobla. Otrzymali ją profesorowie K.B. Sharpless [77], W.S. Knowles [78] i R. Noyori [79].

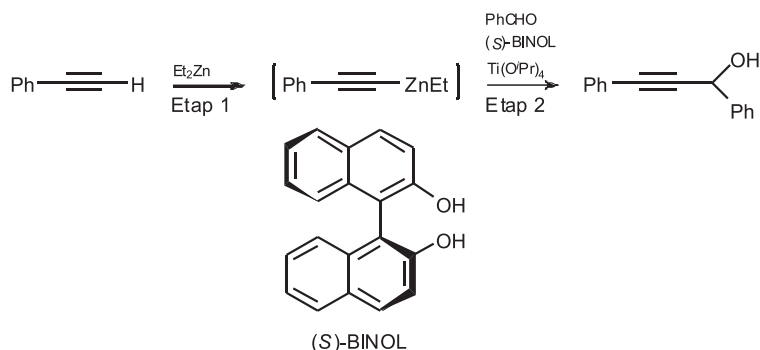
Katalizatorami są kompleksy jonów metali przejściowych (np. Pd, Rh, Ru, Ti, Zr) z chiralnymi ligandami organicznymi. W porównaniu do innych metali przejściowych, używanych w katalizie asymetrycznej, związki tytanu są tanie oraz wykazują niską toksyczność [80]. W syntezie asymetrycznej kompleksy tytanu są szeroko stosowane jako katalizatory różnych procesów, na przykład enancjoselektywnej reakcji utlenienia, redukcji, nukleofilowej addycji, cykloaddycji i wielu innych [81–84].

2.3.1. Kompleksy tytanu jako katalizatory reakcji addycji acetylenu do aldehydu

Enancjoselektywna addycja acetylenu do aldehydu jest przykładem reakcji, w której dochodzi do powstania nowego wiązania C-C. Produkt tej reakcji – drugorzędowy alkohol propargilowy, jest związkiem uczestniczącym w syntezach wielu ważnych chiralnych cząsteczek organicznych [85–87].

W 2002 roku L. Pu [88] i W.L. Chan [89] wykazali, że układ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$ (BINOL–1,1'-bi-2-naftol) jest wysoko enancjoselektywnym katalizatorem addycji

alkilocyneku do aromatycznych i alifatycznych α,β -nienasyconych aldehydów (Schemat 8).



Schemat 8. Reakcja addycji terminalnych acetylenów do aldehydów
Scheme 8. Addition reaction of terminal acetylenes to aldehydes

Enancjoselektywność reakcji w dużym stopniu zależy od rodzaju podstawnika **R** w pozycji *para* pierścienia aromatycznego benzaldehydu (Tabela 2) [90]. Produkt z najwyższym nadmiarem enancjomerycznym (ee = 98%) otrzymano w reakcji z udziałem benzaldehydu z podstawnikiem 2-naftyłowym (reakcja nr 5).

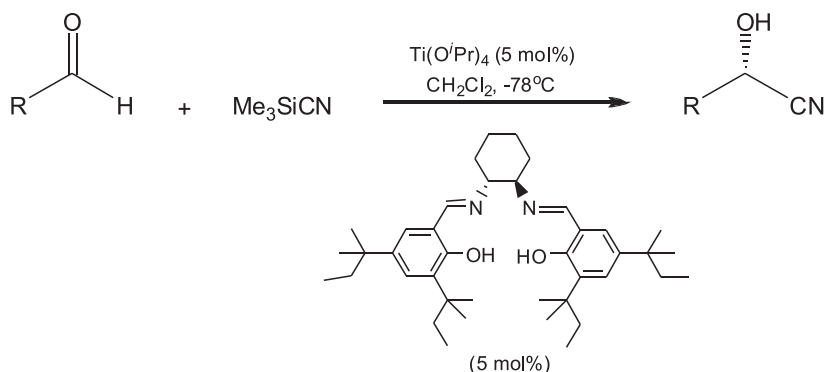
Tabela 2. Enancjoselektywna addycja feniloacetyleny do różnych aldehydów aromatycznych (feniloacetylen:Et₂Zn:Ti(OⁱPr)₄: (S)-BINOL:aldehyd = ^a2:2:0,5:0,2:1; ^b4:4:1:0,4:1)
Table 2. Enantioselective addition of phenylacetylene to different aromatic aldehydes (phenylacetylene:Et₂Zn:Ti(OⁱPr)₄:(S)-BINOL:aldehyde = ^a2:2:0,5:0,2:1; ^b4:4:1:0,4:1)

Nr	R	Wydajność [%]	ee [%]
1 ^a	Ph	77	96
2 ^b	4-MeC ₆ H ₄	93	97
3 ^a	4-ClC ₆ H ₄	81	92
4 ^a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	79	97
5 ^a	2-naftył	77	98

2.3.2. Kompleksy tytanu jako katalizatory reakcji addycji trimetylosililocyjanku do benzaldehydu

Synteza cyjanohydryn jest kolejnym przykładem reakcji tworzenia nowego wiązania C-C pomiędzy węglem grupy karbonylowej, a jonem cyjanowym [91]. W 1986

roku ukazała się praca M.T. Reetz, w której podano pierwszy przykład enancjoselektywnej addycji trimetylosililocyjanku do aldehydu z udziałem związku tytanu i BINOL-u [92]. Kolejne badania wykazały, że szczególnie użytecznymi ligandami w tej reakcji są związki salenowe [93, 94]. Najlepsze wyniki enancjoselektywnej reakcji addycji trimetylosililocyjanku do różnych aromatycznych aldehydów przedstawione w Tabeli 3 otrzymano z udziałem równomolowej ilości chiralnego liganda i $Ti(O^iPr)_4$ (Schemat 9) [95].



Schemat 9. Enancjoselektywna reakcja addycji trimetylosililocyjanku do aldehydu z udziałem $Ti(O^iPr)_4$ i liganda salenowego

Scheme 9. Enantioselective addition reaction of trimethylsilyl cyanide to aldehyde in the presence of $Ti(O^iPr)_4$ and salene ligand

Tabela 3. Wyniki enancjoselektywnej reakcji addycji trimetylosililocyjanku do aldehydu z udziałem $Ti(O^iPr)_4$ i liganda salenowego

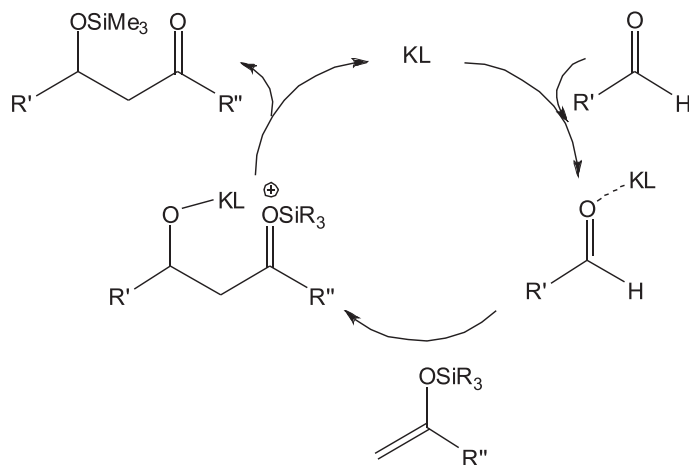
Table 3. Results of enantioselective addition of trimethylsilyl cyanide to aldehyde in the presence of $Ti(O^iPr)_4$ and salene ligand

Nr	R	Wydajność [%]	ee [%]
1	Ph	92	97
2	4-MeC ₆ H ₄	96	94
3	4-ClC ₆ H ₄	89	97
4	2-naftył	93	>97

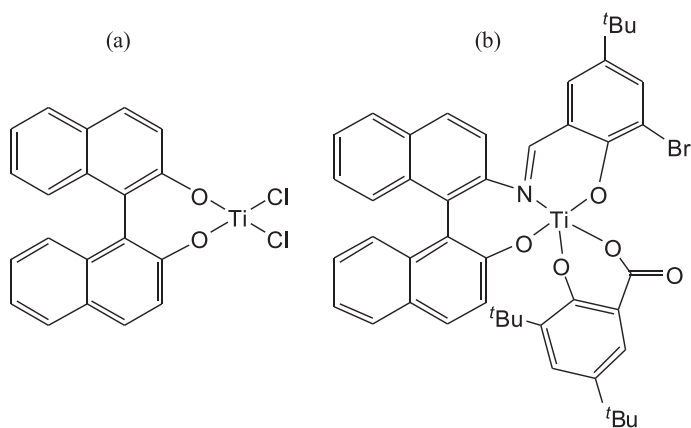
Efektywnymi katalizatorami syntezy enancjoselektywnej są również kompleksy tytanu(IV) z chiralnymi zasadami Schiffa, w szczególności z ligandami będącymi pochodnymi związku *cis*-1-amino-2-indanolu. Enancjoselektywność syntezy cyjanohydrin przewyższa wówczas 85% [96].

2.3.3. Kompleksy tytanu i cyrkonu jako katalizatory reakcji aldolowych

Standardowa reakcja aldolowa obejmuje addycję enolanu do ketonu lub aldehydu. Produktami kondensacji aldolowej są związki β -hydroksykarbonylowe. Asymetryczna reakcja aldolowa została odkryta w 1998 roku [97]. Katalizatory tych reakcji, które oparte są na związkach Ti, Zr, Sn, B i Cu wpływają na wysoką reaktywność oraz selektywność procesu [98]. Typowy cykl katalityczny reakcji aldolowej przedstawiony jest na Schemacie 10 [97].



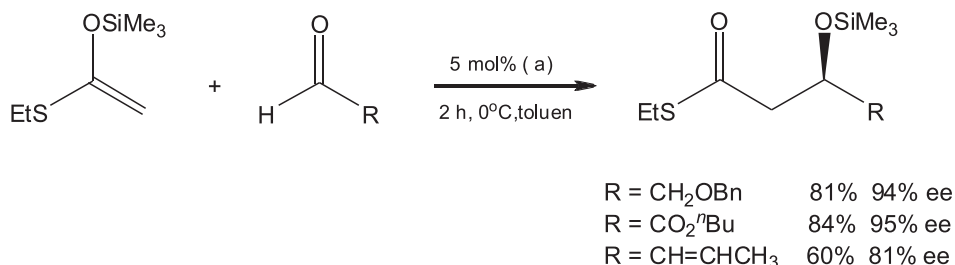
Schemat 10. Cykl katalityczny reakcji aldolowej eteru silanowo-enowego
Scheme 10. Catalytic cycle of silane ether aldol reaction



Rysunek 13. Tytanowe katalizatory reakcji aldolowej: (a) $[\text{TiCl}_2(\text{BINOL})]$, (b) $[\text{Ti}(\text{ammio-BINOL})]$
Figure 13. Titanium catalysts for aldol reaction: (a) $[\text{TiCl}_2(\text{BINOL})]$, (b) $[\text{Ti}(\text{ammio-BINOL})]$

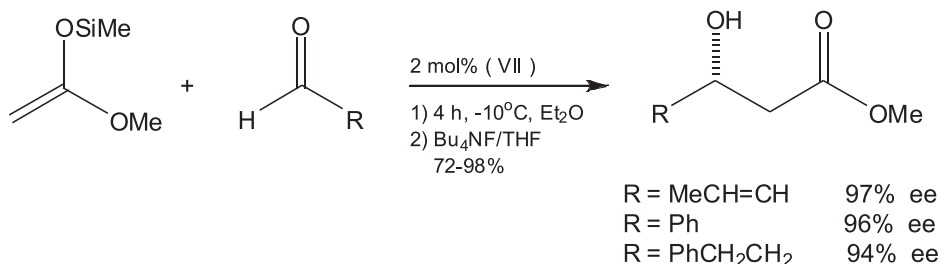
Rola kwasów Lewisa polega na aktywacji grupy karbonylowej. Kompleksy tytanu(IV) bardzo często pełnią funkcje kwasów Lewisa w katalitycznych reakcjach aldolowych. Szczególnie dobrą wydajność reakcji oraz wysoką enancjoselektywność uzyskuje się dzięki zastosowaniu układów katalitycznych [Ti]/BINOL (Rys. 13).

Kompleks $[\text{TiCl}_2(\text{BINOL})]$ katalizuje reakcje tioeterów silanowo-enowych z różnymi aldehydami (Schemat 11). Spośród trzech substratów karbonylowych, najlepsze wyniki reakcji uzyskano dla aldehydu z podstawnikiem CO_2Bu (84% i 95% ee). Nieco gorsze otrzymano dla substratów z grupami CH_2OBn (81% i 94% ee) i $\text{CH}=\text{CHCH}_3$ (60% i 81% ee).



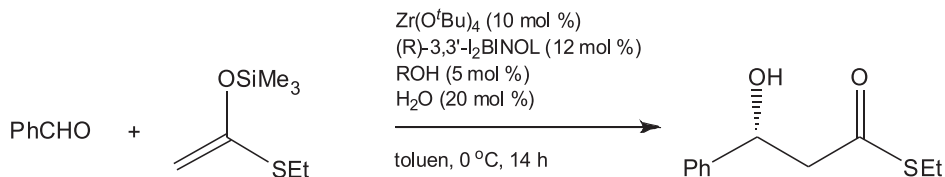
Schemat 11. Reakcja aldolowa katalizowana kompleksem $[\text{TiCl}_2(\text{BINOL})]$ (LIV)
Scheme 11. Aldol reaction catalysed by $[\text{TiCl}_2(\text{BINOL})]$ (LIV)

Znaczne polepszenie enancjoselektywności uzyskano używając jako katalizatora pochodnej kompleksu $[\text{Ti}(\text{amino-BINOL})]$ z ligandami salicylowymi (Schemat 12). Najefektywniej reakcja aldolowa zachodzi dla aldehydów zawierających grupy nienasycone (97% ee dla $\text{MeCH}=\text{CH}$).



Schemat 12. Reakcja aldolowa katalizowana kompleksem $[\text{Ti}(\text{amino-BINOL})]$ (LV)
Scheme 12. Aldol reaction catalysed by $[\text{Ti}(\text{amino-BINOL})]$ (LV)

Większość katalitycznych reakcji aldolowych wymaga niskiej temperatury i ściśle bezwodnych warunków syntezy. Alkoksy kompleksy cyrkonu, jako kwasy Lewisa, przygotowane z $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$, (R)-3,3'- I_2 -BINOL-u, alkoholu I-rzędowego i niewielkiej ilości wody, są doskonałymi katalizatorami reakcji aldolowych (Schemat 13).



Schemat 13. Reakcja aldolowa katalizowana kompleksem Zr(IV)
 Scheme 13. Aldol reaction catalysed by Zr(IV)

Katalizatory cyrkonowe, w odróżnieniu od kompleksów innych alkoksy metali, pozwalają przeprowadzać reakcje eterów silanowo-enowych z aldehydami w łagodniejszych warunkach, uzyskując dużą wydajność oraz wysoką diastereo- i enancjoselektywność. Wyraźny wpływ na przebieg reakcji aldolowej, katalizowanej przez chiralne kompleksy Zr(IV), ma stężenie alkoholu i obecność wody (Tabela 4).

Tabela 4. Wpływ alkoholu i wody na wydajność i parametr ee% asymetrycznej reakcji aldolowej katalizowanej przez chiralny kompleks cyrkonu(IV)

ROH [mol%]	H ₂ O [mol%]	Wydajność [%]	ee [%]
PrOH (50)	–	42	3
PrOH (50)	H ₂ O (20)	94	88
^t BuOH (50)	H ₂ O (20)	39	44
PhOH (50)	H ₂ O (20)	36	54
PhOH (50)	H ₂ O (20)	91	95

Zarówno rodzaj alkoholu użytego w reakcji, jak i jego stężenie bardzo silnie wpływają na wydajność procesu oraz jego enancjoselektywność. Najlepszym alkoholem, co wynika z tabeli, okazał się propanol użyty w stężeniu 50% molowych. Podwyższenie stężenia alkoholu do 80% molowych powoduje wzrost parametru ee, ale jednocześnie obniża nieco wydajność reakcji. Obecność niewielkiej ilości wody (około 20% molowych) jest niezbędna w procesie tworzenia się chiralnego katalizatora. Jej brak objawia się bardzo niską wydajnością i enancjoselektywnością (wydajność 42%, 3% ee dla 50% molowych PrOH) [98].

PODZIĘKOWANIE

Niniejsza praca została sfinansowana z grantu MNiSW nr N N204 4041 33.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 1078.
- [2] E. Dziki, J. Polaczek, *Tworzywa sztuczne i chemia*, 2002, **38**, 2.
- [3] *Biodegradable Plastics: North America, Europe, Asia, Market-Technology Report PO119*, New York, 2001.
- [4] D. Sęk, A. Włochowicz, *Chemia Polimerów i polimery biodegradowalne*, Wyd. Politechniki Łódzkiej, Filii w Bielsku-Białej, 1996.
- [5] B.J. O'Keefe, M.A. Hillmyer, W.B. Tolman, *Dalton Trans.*, 2001, 2215.
- [6] A. Duda, S. Penczek, *Polimery*, 2003, **48**, 1.
- [7] M. Mucha, *Polimery a ekologia*, Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej, Łódź, 2002.
- [8] Z. Hong, P.J. Dijkstra, J. Feijen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 11291.
- [9] H. Funk, W.Z. Baumann, *Anorg. Allg. Chem.*, 1937, **231**, 264.
- [10] S. Gendler, S. Segal, I. Goldberg, Z. Goldschmidt, M. Kol, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 4783.
- [11] E.Y. Tshuva, I. Goldberg, M. Kol, Z. Goldschmidt, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 4263.
- [12] Y. Takashima, Y. Nakayama, T. Hirao, H. Yasuda, A.J. Harada, *Organomet. Chem.*, 2004, **689**, 612.
- [13] S. Fokken, T.P. Spaniol, H.-C. Kang, W. Massa, J. Okuda, *Organometallics*, 1996, **15**, 5069.
- [14] E.Y. Tshuva, I. Goldberg, M. Kol, Z. Goldschmidt, *Organometallics*, 2001, **20**, 3017.
- [15] E.Y. Tshuva, S. Groysman, I. Goldberg, M. Kol, *Organometallics*, 2002, **21**, 662.
- [16] S. Groysman, E.Y. Tshuva, I. Goldberg, M. Kol, Z. Goldschmidt, M. Shuster, *Organometallics*, 2004, **23**, 5291.
- [17] J. Balsells, P.J. Carroll, P.J. Walsh, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 5568.
- [18] H. Ma, T.P. Spaniol, J. Okuda, *Inorg. Chem.*, 2008, **47**, 3328.
- [19] F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 145.
- [20] S. Fokken, T.P. Spaniol, J. Okuda, *Organometallics*, 1997, **16**, 4240.
- [21] A. Van der Linden, C.J. Schaverien, N. Meijboom, C. Ganter, A.G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 3008.
- [22] K. Watenpaugh, C.N. Coughlan, *Inorg. Chem.*, 1966, **5**, 1782.
- [23] G.W. Svetich, A.A. Voge, *Acta Cryst. B*, 1972, **28**, 1970.
- [24] G.W. Svetich, A.A. Voge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1971, 676.
- [25] H. Yasuda, Y. Nakayama, K. Takei, A. Nakamura, Y. Kai, N.J. Kanehisa, *Organomet. Chem.*, 1994, **105**, 4731.
- [26] T.W. Coffindaffer, W.M. Westler, I.P. Rothwell, *Inorg. Chem.*, 1985, **26**, 4565.
- [27] P. Aaltonen, J. Seppälä, L. Matilainen, M. Leskelä, *Macromolecules*, 1994, **27**, 3136.
- [28] S.L. Latesky, A.K. McMullen, I.P. Rothwell, J.C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 5981.
- [29] C.H. Zambrano, R.D. Profflet, J.E. Hill, P.E. Fanwick, I.P. Rothwell, *Polyhedron*, 1993, **12**, 689.
- [30] G. Thorn, Z.C. Etheridge, P.E. Fanwick, I.P. Rothwell, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **591**, 148.
- [31] A.J. Nielson, C. Shen, J.M. Waters, *Polyhedron*, 2006, **25**, 2039.
- [32] A.J. Nielson, C. Shen, P. Schwerdtfeger, J.M. Waters, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 1343.
- [33] V.M. Visciglio, P.E. Fanwick, I.P. Rothwell, *Inorg. Chim. Acta*, 1993, **211**, 203.
- [34] H. Kawaguchi, T. Matsuo, *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**, 4228.
- [35] J.W. Anthis, A.O. Larsen, P.S. White, M.R. Gagné, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **688**, 121.
- [36] J.W. Anthis, I. Filippov, D.E. Wigley, *Inorg. Chem.*, 2004, **43**, 716.
- [37] J. Okuda, S. Fokken, H.-C. Kang, W. Massa, *Chem. Ber.*, 1995, **128**, 221.
- [38] C. Floriani, F. Corazza, W. Lesueur, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1989, **28**, 66.
- [39] M.H. Chisholm, J.-H. Huang, J.C. Huffman, W.E. Streib, D. Tiedtke, *Polyhedron*, 1997, **16**, 2941.
- [40] F. Akagi, T. Matsuo, H. Kawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 11936.

- [41] T. Matsuo, H. Kawaguchi, *Chem. Lett.*, 2004, **33**, 640.
- [42] T. Matsuo, H. Kawaguchi, M. Sakai, *Dalton Trans.*, 2002, 2536.
- [43] P.A. Cameron, V.C. Gibson, C. Redshaw, J.A. Segal, M.D. Bruce, A.J.P. White, D.J. Williams, *Chem. Commun.*, 1999, 1883.
- [44] D.C. Bradley, M.B. Hursthouse, I.F. Rendall, *Chem. Commun.*, 1969, **12**, 672.
- [45] R. Furuyama, J. Saito, S. Ishii, H. Makio, M. Mitani, H. Tanaka, T. Fujita, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 4398.
- [46] A.L. Johnson, M.G. Davidson, M.D. Lunn, M.F. Mahon, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2006, 3088.
- [47] C. Mannich, W. Krosche, *Archiv der Pharmazie*, 1912, **250**, 647.
- [48] A.J. Chmura, M.G. Davidson, M.D. Jones, M.D. Lunn, M.F. Mahon, *Dalton Trans.*, 2006, 887.
- [49] E.Y. Tshuva, M. Versano, I. Goldberg, M. Kol, H. Weitman, Z. Goldschmidt, *Inorg. Chem. Commun.*, 1999, **2**, 371.
- [50] E.Y. Tshuva, I. Goldberg, M. Kol, Z. Goldschmidt, *Inorg. Chem. Commun.*, 2000, **3**, 611.
- [51] S.D. Bull, M.G. Davidson, A.L. Johnson, D.E.J.E. Robinson, M.F. Mahon, *Chem. Commun.*, 2003, 1750.
- [52] M. Kol, M. Shaims, I. Goldberg, Z. Goldschmidt, S. Alfi, E. Hayut-Salant, *Inorg. Chem. Commun.*, 2001, **4**, 177.
- [53] A.J. Chmura, M.G. Davidson, C.J. Frankis, M.D. Jones, M.D. Lunn, *Chem. Commun.*, 2008, 1293.
- [54] Y. Kim, J.G. Verkade, *Organometallics*, 2002, **21**, 2395.
- [55] V. Ugrinova, G.A. Ellis, N.S. Brown, *Chem. Commun.*, 2004, 468.
- [56] Y. Kim, G.K. Jnaneshwara, J.G. Verkade, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 1437.
- [57] A.J. Chmura, M.G. Davidson, M.D. Jones, M.D. Lunn, M.F. Mahon, A.F. Johnson, P. Khunkamchoo, S.L. Roberts, S.S.F. Wong, *Macromolecules*, 2006, **39**, 7250.
- [58] M. Shavit, D. Peri, C.M. Manna, J.S. Alexander, E.Y.J. Tshuva, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12098.
- [59] E.Y. Tshuva, I. Goldberg, M. Kol, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10706.
- [60] M.H. Chisholm, N.W. Eilerts, *Chem. Commun.*, 1996, 853.
- [61] Jr.H.K. Hall, A.K. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6409.
- [62] D. Takeuchi, T. Aida, T. Endo, *Macromolecules*, 2000, **33**, 725.
- [63] M. Kobyłka, *Kompleksy tytanu i cyrkonu jako prekursorzy materiałów ceramicznych i katalizatory polimeryzacji*, Praca Doktorska, Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, 2005.
- [64] W.O. Appiah, A.D. DeGreeff, G.L. Razidlo, S.J. Spessard, M. Pink, V.G.J. Young, G.E. Hofmeister, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 3656.
- [65] S.K. Russell, C.L. Gamble, K.J. Gibbins, K.C.S. Juhl, W.S. Mitchell, A.J. Tumas, G.E. Hofmeister, *Macromolecules*, 2005, **38**, 10336.
- [66] P. Aaltonen, J. Seppälä, L. Matilainen, M. Leskelä, *Macromolecules*, 1994, **27**, 3136.
- [67] M.G. Thorn, Z.C. Etheridge, P.E. Fanwick, I.P. Rothwell, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **591**, 148.
- [68] A. Van der Linden, C.J. Schaverien, N. Meijboom, C. Ganter, A.G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 3008.
- [69] F.G. Sernetz, R. Mulhaupt, S. Fokken, J. Okuda, *Macromolecules*, 1997, **30**, 1562.
- [70] G.J.P. Britovsek, V.C. Gibson, D.F. Wass, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 428.
- [71] I. Groysman, M. Goldberg, M. Kol, E. Geniyi, Z. Goldschmidt, *Organometallics*, 2003, **22**, 3031.
- [72] E.Y. Tshuva, M. Versano, I. Goldberg, M. Kol, H. Weitman, Z. Goldschmidt, *Chem. Commun.*, 2000, 379.
- [73] S. Segal, I. Goldberg, M. Kol, *Organometallics*, 2005, **24**, 200.
- [74] S. Matsui, M. Mitani, J. Saito, Y. Tohi, H. Makio, N. Matsukawa, Y. Takagi, K. Tsuru, M. Nitabaru, T. Nakano, H. Tanaka, N. Kashiwa, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 6847.
- [75] C.K. Gupta, A.K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.*, 2008, **252**, 1420.

- [76] Y. Nakayama, J. Saito, H. Bando, T. Fujita, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 7546.
- [77] K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2024.
- [78] W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1998.
- [79] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2008.
- [80] E. Bermudez, J.B. Mangum, B. Asghariam, B.A. Wong, E.E. Reverdy, D.B. Janszen, P.M. Hext, D.B. Warheit, J.I. Everitt, *Toxicol. Sci.*, 2002, **70**, 86.
- [81] M. Bottrill, P.D. Gavens, J.W. Kelland, J. McMeeking, *In Comprehensive Organometallic Chemistry*; vol. 3, Pergamon Press, Oxford, 1982.
- [82] M.T. Reetz, *In Organometallics in Synthesis: A Manual*; John Wiley & Sons, Chichester, Schlosser, 1994.
- [83] M. Bochmann, *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol. 4 Pergamon Press, Oxford, 1995.
- [84] K. Mikami, Y. Matsumoto, T. Shiono, *In Science of Synthesis*, vol. 2 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- [85] S. Niwa, K. Soai, *Perkin Trans.*, 1990, **1**, 937.
- [86] M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 1901.
- [87] Z. Li, V. Vpadyhay, A.Z. DeCamp, L. DiMichele, P. Reider, *Synthesis*, 1999, 1453.
- [88] D. Moore, L. Pu, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 1855.
- [89] G. Lu, X. Lin, W.L. Chan, A.S.C. Chan, *Chem. Commun.*, 2002, 172.
- [90] G. Gao, D. Moore, R.-G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4143.
- [91] R.J.H. Gregory, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 3649.
- [92] M.T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.*, 1986, 824.
- [93] P.G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 410.
- [94] T.R.J. Achard, L.A. Clutterbuck, M. North, *Synlett*, 2005, **33**, 1828.
- [95] S. Liang, X.R. Bu, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2702.
- [96] L.Z. Flores-Lopéz, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P.J. Walsh, *Organometallics*, 2000, **19**, 2153.
- [97] J.M. Williams, *J. Catalysis in Asymmetric Synthesis*, vol. 2, Sheffield Academic Press, England, 1999.
- [98] Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 3292.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 lutego 2009

WYKORZYSTANIE KOMPLEKSÓW PALLADU W SYNTEZIE ZWIĄZKÓW HETEROCYCLICZNYCH

PALLADIUM CATALYSED SYNTHESIS OF HETEROCYCLES

Anna Zawisza

*Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii, Zakład Chemii Węglowodanów
ul. Narutowicza 68, 90-136 Łódź*

Abstract

Wstęp

1. Addycja alkoholi do kompleksów η^3 -allilopalladowych
 - 1.1. Reakcje katalizowane kompleksami Pd(0)
 - 1.1.1. Cyklizacja alkoholi allilowych
 - 1.1.2. Cyklizacja octanów allilowych
 - 1.1.3. Cyklizacja węglanów allilowych
 - 1.1.4. Cyklizacja epoksydów winylowych
 - 1.1.5. Cyklizacja allenoli
 - 1.2. Reakcje katalizowane kompleksami Pd(II)
 - 1.2.1. Cyklizacja allilosilanów
 - 1.2.2. Cyklizacja allenów
 - 1.2.3. Cyklizacja dienów
2. Reakcje oksypalladowania wiązań C=C i C≡C
 - 2.1. Cyklizacja alkenoli i alkenodioli
 - 2.2. Cyklizacja kumulenów
 - 2.3. Cyklizacja alkinów

3. Inne reakcje

Piśmiennictwo cytowane



Dr Anna Zawisza, adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Uniwersytetu Łódzkiego, ukończyła studia chemiczne na Uniwersytecie Łódzkim w 1996 r. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 2001 r. za pracę nad reakcjami *S*-, *N*- i *O*-glikozylowania, wykonaną w Zakładzie Chemii Węglowodanów UŁ pod kierunkiem prof. B. Kryczki.

W 2002 r. odbyła staż naukowy w IChO PAN w Warszawie u prof. S. Jarosza, w latach 2004/2005 u prof. D. Sinou na Université Claude Bernard Lyon I, a w latach 2006/2007 u prof. J. Muzart na Université de Reims (Champagne-Ardenne) we Francji.

Dr Anna Zawisza jest stypendystką Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej w latach 2002 i 2004.

Zainteresowania badawcze: reakcje cyklizacji i izomeryzacji w warunkach katalizy kompleksami palladu, synteza asymetryczna.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds focus an attention for many reasons. Many of them are biologically active compounds, natural products, drugs, synthetic materials and practically useful chemicals [1–5]. Therefore, organic chemists have been making extensive efforts to produce these heterocyclic compounds by developing new and efficient synthetic transformations.

Among a variety of new synthetic transformations, transition-metal-catalyzed reactions are very attractive methodologies for synthesis of heterocyclic compounds, since they permit to construct complicated molecules directly from readily accessible starting materials under mild conditions. For this purpose palladium is one of the most widely used transition metals mainly due to the mild reaction conditions used, high yields, a tolerance of a large variety of functional groups, and high regio-, stereo- and enantioselectivity observed [6].

Pd⁰-catalyzed allylic alkylations and Pd^{II}-catalyzed oxidative cyclization of hydroxy(amino)alkene(alkyne)nucleophiles in the intermolecular mode have been particularly notable in this area due to their ability to elicit control in the aforementioned areas, often under very mild conditions.

Pd⁰-catalyzed intra- or intermolecular heteroannulation through allylic alkylation, the so-called Tsuji-Trost reaction, generally employs allylic acetates [9–14], carbonates [15–29] or vinyl epoxides [30–34] bearing a hydroxy or an amino group as the substrates. Allylsilanes have also been used as precursors of the η^3 -allyl intermediates, starting from PdCl₂ and CuCl₂, affording the corresponding THF and THP derivatives in quite good yields [38–40].

The Pd^{II}-catalyzed cyclization of alkenyl alcohols has led to cyclic enols by β -hydride elimination, or to oxygen heterocycles bearing a vinyl group through a β -hydroxy elimination, if the alkenol possesses an allyl alcohol moiety. Using this methodology a large variety of oxygen- or nitrogen-containing heterocycles have been obtained even in an asymmetric fashion [51–95].

Keywords: palladium catalysis, cyclization, heterocycles

Słowa kluczowe: kataliza, kompleksy palladu, cyklizacja, związki heterocykliczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac	–	acetyl
Ar	–	aryl
(<i>S,S</i>)-BDPP	–	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-bis(difenylofosfino)pentan
(<i>R</i>)-BINAP	–	(<i>R</i>)-(+)-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
Boc	–	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
<i>n</i> -Bu	–	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	–	<i>tert</i> -butyl
(<i>S,S</i>)-Chiraphos	–	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-(–)-bis(difenylofosfino)butan
dba	–	dibenzylidenoacetone
(<i>S,S</i>)-Diop	–	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- <i>O</i> -izopropylideno-2,3-dihydroksy-1,4-bis-(difenylofosfino)butan
DMA	–	dimetyloacetamid
DMF	–	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	–	dimetylosulfotlenek
dppb	–	difenylofosfinobutan
dppe	–	difenylofosfinoetan
Et	–	etyl
(<i>R,S</i>)-Josiphos	–	(<i>R</i>)-(–)-1-[(<i>S</i>)-2-(difenylofosfino)ferrocenylo]etylodicykloheksylofosfina
Me	–	metyl
(<i>S</i>)-MeOBIPHEP	–	(<i>S</i>)-(–)-2,2'-bis(difenylofosfino)-6,6'-dimetoksy-1,1'-bifenylo
NMDPP	–	(+)-(neometrylo)difenylofosfina
Nu	–	nukleofil
Ph	–	fenyl
<i>i</i> -Pr	–	izopropyl
TBDPS	–	<i>tert</i> -butyldifenylosilil
Tf	–	trifluorometanosulfonyl
THF	–	tetrahydrofuran
THP	–	tetrahydropiran
(<i>R,R</i>)-Trosc	–	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(+)-1,2-diaminocykloheksylo- <i>N,N'</i> -bis-(2'-difenylofosfinobenzoil)
Ts	–	tosyl

WSTĘP

Związki heterocykliczne stanowią największą grupę związków organicznych. Wiele z nich znajduje liczne zastosowania w technice, a także wykazuje aktywność biologiczną [1, 2].

Oksirany, takie jak tlenek etylenu czy tlenek propylenu, należą do najważniejszych produktów przemysłu chemicznego. Tlenek etylenu wykorzystywany jest głównie do wyrobu glikolu etylenowego, emulgatorów, żywic, plastyfikatorów, włókna i kauczuku syntetycznego. Tlenek propylenu stosuje się do wyrobu detergentów, cieczy hydraulicznych i smarów.

Niektóre związki heterocykliczne o średnich pierścieniach znajdują zastosowanie jako polarne, aprotonowe rozpuszczalniki. Są to zwłaszcza: tetrahydrofuran, piperydina, morfolina czy 1,4-dioksan [1, 3].

W wielu syntezach organicznych, heterocykliczne związki przejściowe stosuje się coraz częściej jako zabezpieczenia grup funkcyjnych, które łatwo się tworzą, a które po wypełnieniu przez nie zadania, można łatwo usunąć [4].

Liczne związki heterocykliczne wykazują aktywność biologiczną, silnie działają cytotoksycznie lub przeciwgrzybicznie. Wiele znanych antybiotyków zawiera w strukturze pierścienie heterocykliczne, takie jak oksiranowy w epoksydonie i azirydynowy w mitomycynach. Do najbardziej rozpowszechnionych leków zawierających średnie pierścienie heterocykliczne należą środki uspokajające, wśród nich barbiturany i 3-etylo-3-fenylopiperydo-2,6-dion (Glutethimid).

Pięciocłonowe pierścienie heterocykliczne są elementami cząstek biotyn (witaminy H) i kwasu askorbinowego (witamina C), a także hormonów, m.in. hormonu przysadki mózgowej TRN. Również benzodiazepiny, początkowo używane jako leki przeciw stanom lękowym, okazały się skuteczne jako środki uspokajające i przeciwkonwulsyjne, szczególnie diazepam i nitrazepam [1, 5].

Związki heterocykliczne tworzą także centra reakcyjne w wielu enzymach i koenzymach. Również czynnik odpowiedzialny za dziedziczność sprowadza się ostatecznie do szczególnej sekwencji połączonych z sobą sześciu pierścieni heterocyklicznych w długich łańcuchach kwasów nukleinowych [4].

Z wymienionych względów, chemicy organicy podejmują intensywne wysiłki w opracowaniu nowych skutecznych metod syntezy tej ważnej klasy związków.

Wśród licznych nowoczesnych metod otrzymywania układów heterocyklicznych, jednymi z bardziej atrakcyjnych okazały się reakcje katalizowane metalami przejściowymi.

Obecnie pallad jest prawdopodobnie najbardziej wszechstronnym i użytecznym metalem w syntezach, gdyż jego kompleksy katalizują liczne reakcje tworzenia wiązań węgiel–węgiel jak i węgiel–heteroatom w relatywnie łagodnych warunkach. Co więcej, kompleksy palladu używane są w katalitycznych ilościach i dają możliwość stosowania licznych grup funkcyjnych. Większość katalizowanych palladem reakcji zachodzi w sposób stereo- i regioselektywny, a także – co niezmiernie

ważne i szczególnie intensywnie rozwijane w ostatnim czasie – w sposób enancjoselektywny, z doskonałymi wydajnościami [6].

Kompleksy palladu występują na trzech stopniach utlenienia: Pd(0), Pd(II) i Pd(IV). Kompleksy Pd(0) zachowują się jak nukleofile i łatwo utleniają się, zazwyczaj do Pd(II). Kompleksy Pd(II) są to typowe elektrofile, rozpuszczalne w większości rozpuszczalników organicznych i stabilne na powietrzu, co powoduje, że są łatwe w przechowywaniu. Kompleksy Pd(IV) są stosowane niezmiernie rzadko i choć znanych jest ich kilka, to nie znajdują większego zastosowania praktycznego.

W niniejszym przeglądzie zostanie zaprezentowana synteza heterocykli, zachodząca poprzez cyklizację kompleksów π -(olefino)- i π -(alkino)palladowych.

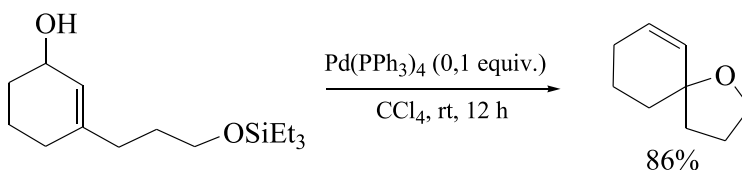
1. ADDYCJA ALKOHOLI DO KOMPLEKSÓW η^3 - ALLIOPALLADOWYCH

1.1. REAKCJE KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI Pd(0)

1.1.1. Cyklizacja alkoholi allilowych

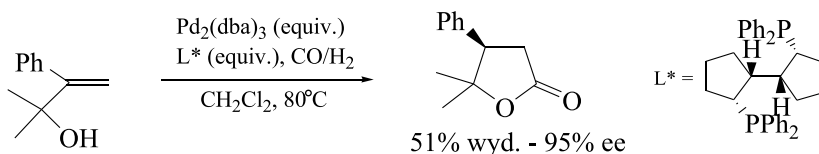
W literaturze chemicznej znajduje się niewiele przykładów syntezy związków heterocyklicznych z alkoholi allilowych w warunkach katalizy kompleksami Pd(0).

Niemniej jednak, liczne pierścienie furanowe, szczególnie spirotetrahydrofuranowe, były otrzymywane w reakcjach wewnątrzcząsteczkowych cyklizacji alkoholi allilowych, podstawionych w pozycji β łańcuchem trietylosiloksyalkilowym (Schemat 1) [7].



Schemat 1

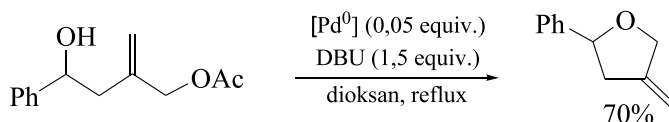
Asymetryczną cyklizację alkoholi allilowych do laktonów opisali Zhang i Cao (Schemat 2) [8]. Proces ten wymaga użycia $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ jako katalizatora oraz chiralnej 1,4-bisfosfiny i prowadzi do γ -butylolaktonów z dobrą wydajnością i wysoką enancjoselektywnością.



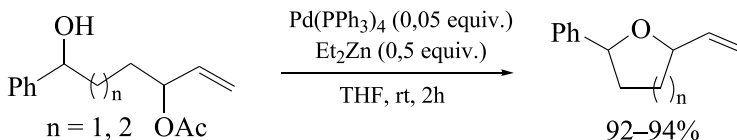
Schemat 2

1.1.2. Cyklizacja octanów allilowych

Liczne furanowe i piranowe pierścienie otrzymano poprzez wewnątrzcząsteczkową addycję grupy hydroksylowej do wytworzonych *in situ* η^3 -allilopalladowych kompleksów (Schemat 3 i 4) [9, 10]. Proces ten dla alkoholi trzeciorzędowych przebiega jednak z niskimi wydajnościami.



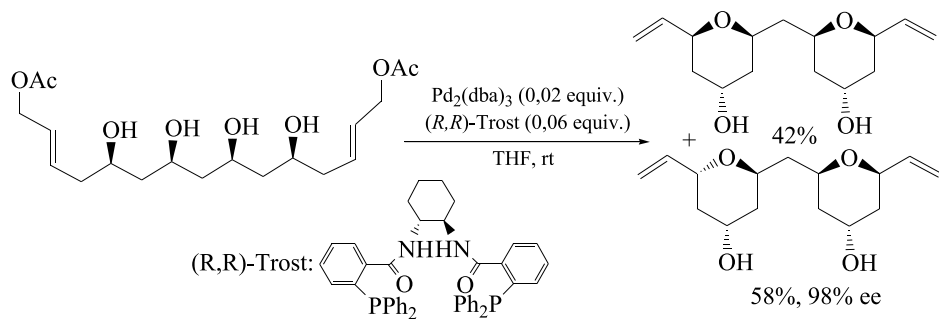
Schemat 3



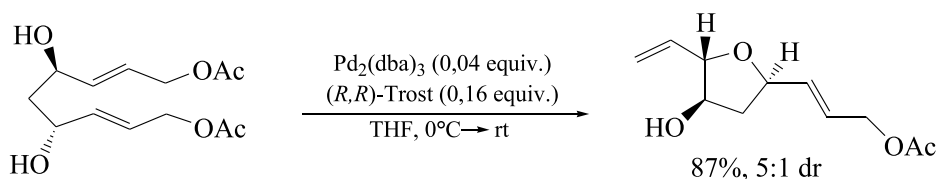
Schemat 4

Cyklizacje z udziałem octanów allilowych prowadzone były także w obecności chiralnych ligandów. Niską enancjoselektywność odnotowano w obecności ligandów, takich jak (*R*)-BINAP, (*S,S*)-Chiraphos, (*S,S*)-Diop czy (*S,S*)-BDPP [11], podczas gdy ligand Trosta prowadzi do bis-oksanów z nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 98% (Schemat 4) [12] oraz do tetrahydrofuranów (Schemat 6) czy bis-tetrahydrofuranów z nadmiarami powyżej 97% (Schemat 7) [13].

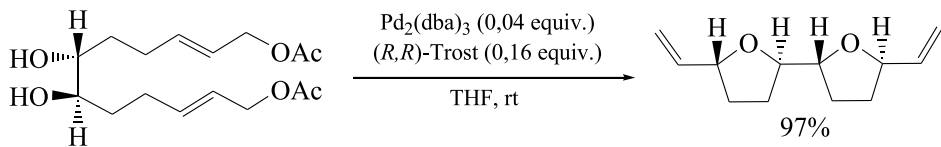
Z kolei Zacuto i Leighton przeprowadzili wysoce diastereoselektywną cyklizację octanu allilowego z udziałem $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i Et_3N w toluenie, a otrzymany produkt z powodzeniem wykorzystali do syntezy makrolidów (Schemat 8) [14].



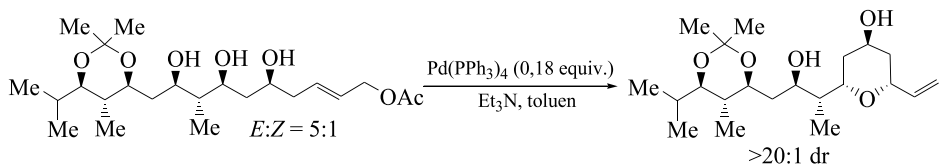
Schemat 5



Schemat 6



Schemat 7

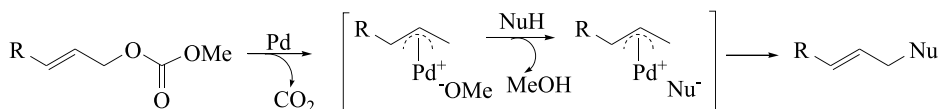


Schemat 8

1.1.3. Cyklizacja węglanów allilowych

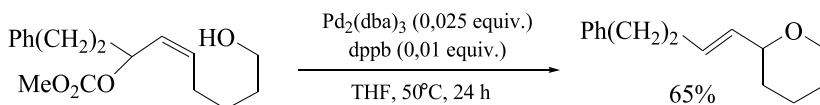
Węgłany allilu zajmują ważne miejsce w reakcjach katalizowanych kompleksami Pd(0), gdyż wykazują wysoką reaktywność, a co więcej – reakcje z ich udziałem mogą być prowadzone w neutralnych warunkach.

Mechanizm reakcji (Schemat 9) pokazuje, że oksydacyjna addycja węglanów allilowych zachodzi z dekarboksylacją i utworzeniem alkoholanu π -(allilowo)palladowego. Alkoholan ten jest wystarczająco zasadowy, aby oderwać proton od związku będącego potencjalnym nukleofilem. Tworzenie się alkoholanu *in situ*, który jest słabym nukleofilem, wyjaśnia, dlaczego reakcja alkilowania węglanami allilowymi może przebiegać bez konieczności dodawania zasad. Ponadto, powstawanie kompleksów π -(allilowo)palladowych z węglanów allilowych, pociągające za sobą dekarboksylację, jest nieodwracalne, podczas gdy tworzenie się kompleksów z octanów allilowych jest odwracalne.

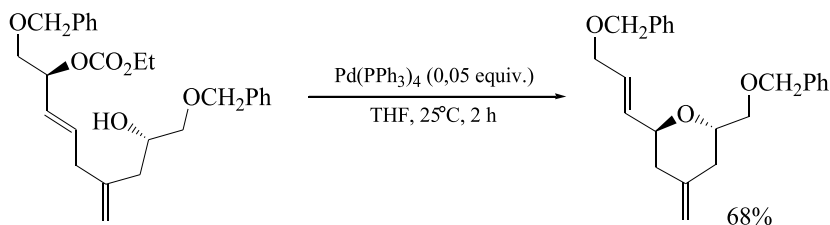


Schemat 9

W literaturze chemicznej ostatnich 15 lat znajdują się liczne przykłady wykorzystania węglanów allilowych w syntezie związków heterocyklicznych. Pierścienie tetrahydropiranolowe można łatwo otrzymać poprzez wewnątrzcząsteczkową addycję grupy hydroksylowej do *in situ* wytwarzanych kompleksów η^3 -allilopalladowych (Schemat 10, 11) [15–18].

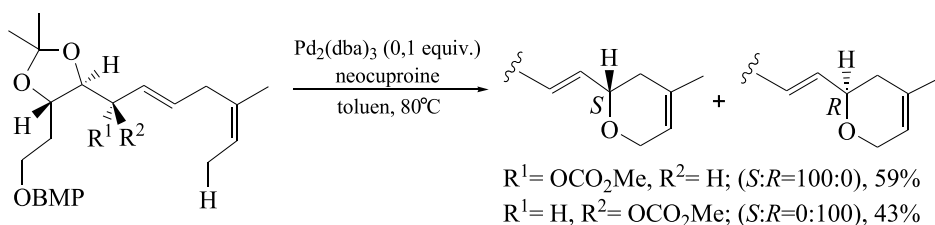


Schemat 10



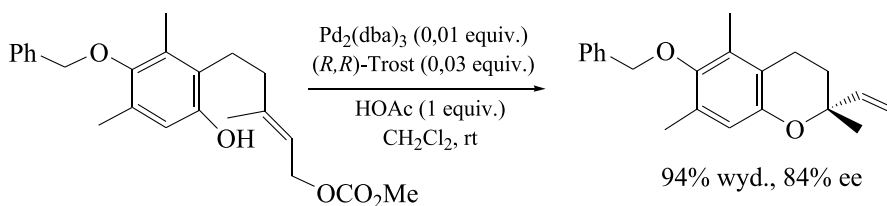
Schemat 11

W ostatnim czasie octany allilowe wykorzystał Uenishi [19] (Schemat 12) do budowy pierścienia heterocyklicznego w syntezie *(-)*-Laulimalide, nowego czynnika w terapii choroby nowotworowej.



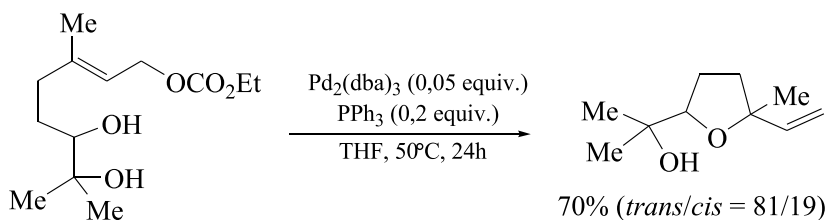
Schemat 12

Katalizowaną kompleksami Pd(0) reakcję asymetrycznego alkilowania allilowego (AAA) węglanów allilowych fenoli zastosował Trost i współpracownicy do tworzenia wiązania C–O w chiralnych chromanach (Schemat 13) [20, 21].



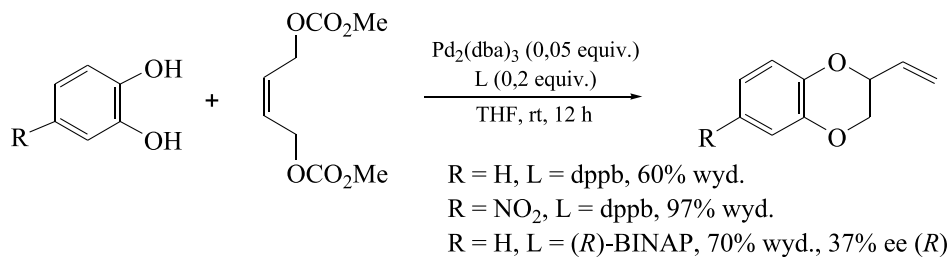
Schemat 13

Wiele syntez związków heterocyklicznych z użyciem węglanów allilowych przeprowadził zespół Sinou. Pierwsze prace dotyczyły cyklizacji odpowiednich hydroksywęglanów do 2,2,5-tri-podstawionych pochodnych tetrahydrofuranów (Schemat 14) [22].



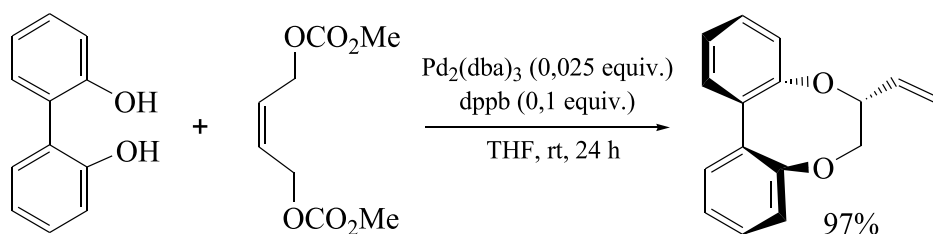
Schemat 14

Kolejne badania koncentrowały się na reakcjach różnorodnie podstawionych benzeno-1,2-dioli z 1,4-bis(metoksykarbonyloksy)but-2-enem. Reakcje te charakteryzują się dobrą wydajnością i umiarkowaną enancjoselektywnością (Schemat 15) [23].

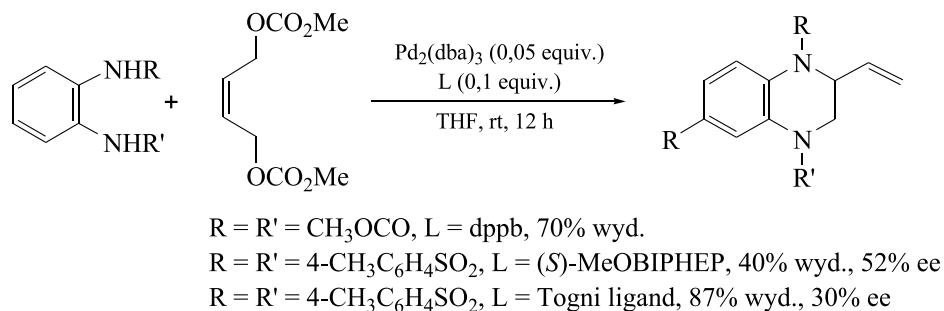


Schemat 15

Metodologia ta z powodzeniem została rozszerzona na 2,2'-difenol (Schemat 16) [24] oraz N,N -bis(arylosulfonyl)- o -fenylenodiaminy (Schemat 17) [25].

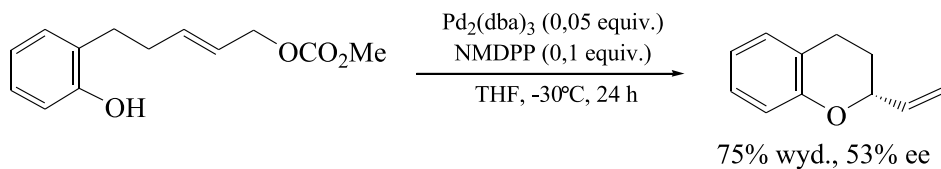


Schemat 16



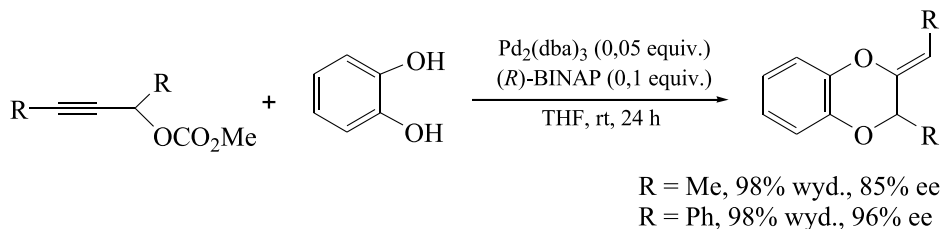
Schemat 17

Badania kontynuował Labrosse, otrzymując optycznie czynne 2-winylochromany z węglanów allilowych z wolną grupą hydroksylową (Schemat 18) [26].



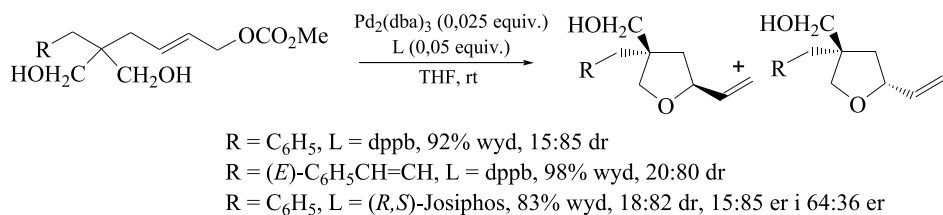
Schemat 18

Jeszcze lepsze rezultaty otrzymano poddając reakcji katechol z licznymi węglanami propargilowymi. Najlepszym chiralnym ligandem okazał się (*R*)-BINAP, dając produkty cyklizacji z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 19) [27, 28].



Schemat 19

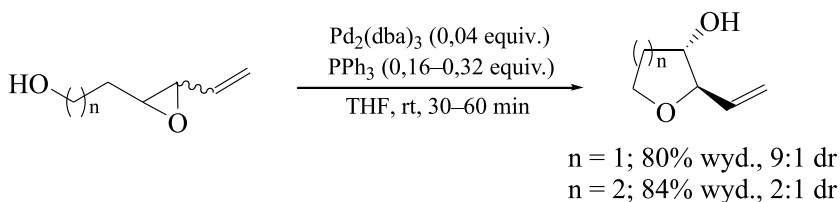
W ostatnim czasie syntezę heterocykli z użyciem węglanów allilowych przeprowadziła Zawisza (Schemat 20) [29]. Katalizowana kompleksami Pd(0) cyklizacja węglanów metylowych ω,ω -bis-(dihydroksymetylo)- α,β -nienasyconych alkoholi pozwala w łatwy i wysoce stereoselektywny sposób otrzymywać 3-alkilo-3-hydroksymetylo-5-winylotetrahydrofurany. Użycie chiralnych ligandów prowadzi do odpowiednich tetrahydrofuranowych pochodnych z umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi. Powyższą procedurę z powodzeniem rozszerzono na pochodne tetrahydropirany [29].



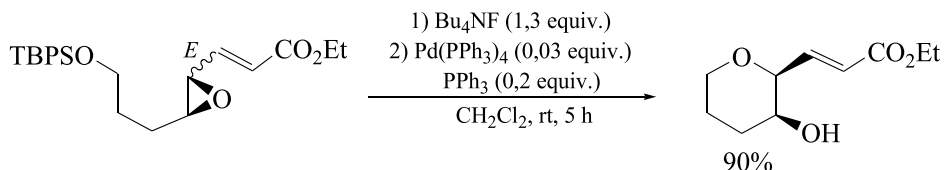
Schemat 20

1.1.4. Cyklizacja epoksydów winylowych

Wewnątrzcząsteczkowe cyklizacje epoksydów winylowych, z wolną lub zabezpieczoną grupą hydroksylową, skutecznie prowadzą do 2-winylo-3-hydroksytetrahydro(furanów)piranów (Schemat 21 i 22) [30–32].

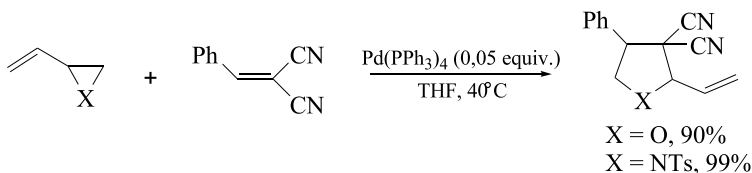


Schemat 21



Schemat 22

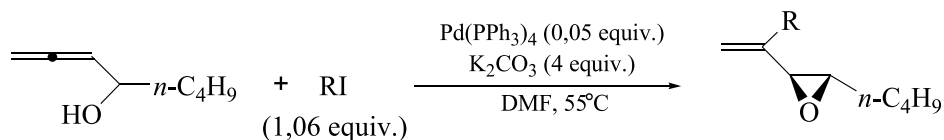
Inny przykład podaje grupa Yamamoto. Ich katalizowana palladem [3+2]-cykloaddycja oksiranów lub azirydyn do aktywowanych olefin daje 2-winylotetrahydrofuran lub pochodne pirolidyny w sposób regioselektywny (Schemat 23) [33, 34].



Schemat 23

1.1.5. Cyklizacja allenoli

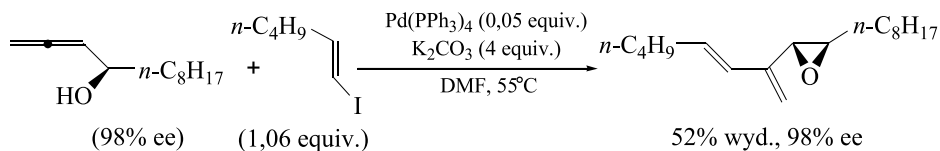
W przeciwieństwie do Tsuji i współpracowników, którzy syntezowali β -dipodstawione- α,β -nienasycone związki karbonylowe z 1,2-dieno-4-oli oraz halogenków arylowych bądź alkenowych [35], Ma ze współpracownikami, w podobnych warunkach, otrzymywał podstawione oksirany winylowe (Schemat 24) [36, 37].



$\text{R} = \text{Ph}$ (14h: 71%, 96:4 dr), $\text{R} = \text{PhCH}=\text{CH}$ (24h: 65%, 92:8 dr)

Schemat 24

Niezmiernie ważnym jest fakt, że optycznie czynne alkohole prowadzą do odpowiednich adduktów bez utraty chiralności (Schemat 25) [36, 37].

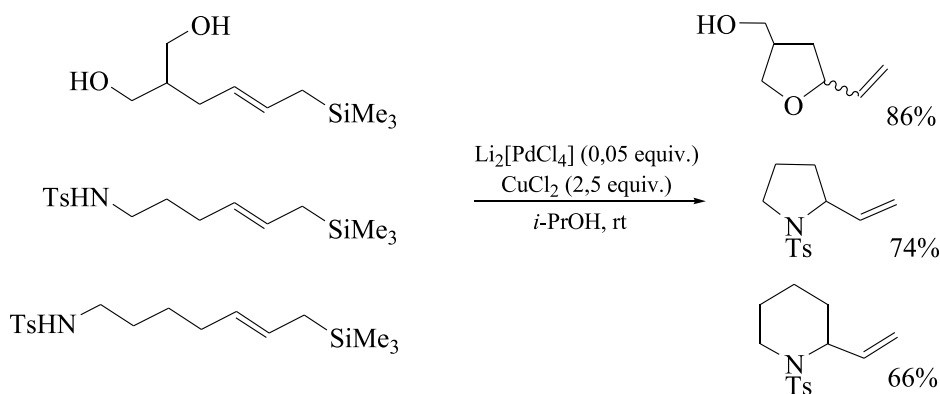


Schemat 25

1.2. REAKCJE KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI Pd(II)

1.2.1. Cyklizacja allilosilanów

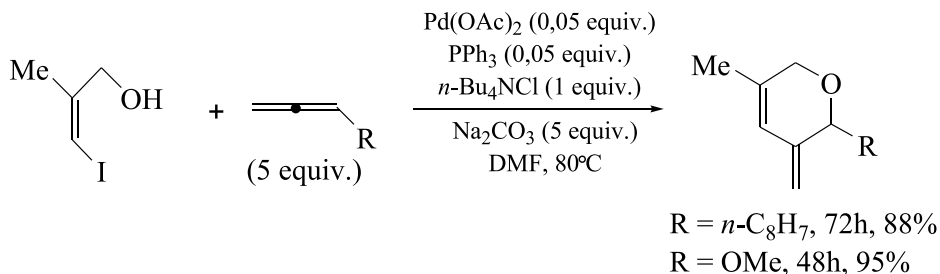
Allilosilany zawierające grupy hydroksylowe bądź tosyloamidowe łatwo ulegają katalizowanej kompleksami Pd(II) cyklizacji do odpowiednich pochodnych tetrahydrofuranu, piperidyny i pirolidyny (Schemat 26) [38]. Reakcje te zachodzą poprzez kompleks η^3 -allilopalladowy, a atak nukleofila na ten kompleks charakteryzuje się wysoką chemo- i regioselektywnością. Proces prowadzony jest w obecności CuCl_2 lub 2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinonu, które to spełniają podwójną rolę: jako czynniki utleniające, służące do regeneracji Pd(II)-katalizatora oraz jako substancje aktywujące kompleks η^3 -allilopalladowy względem ataku nukleofila [39, 40].



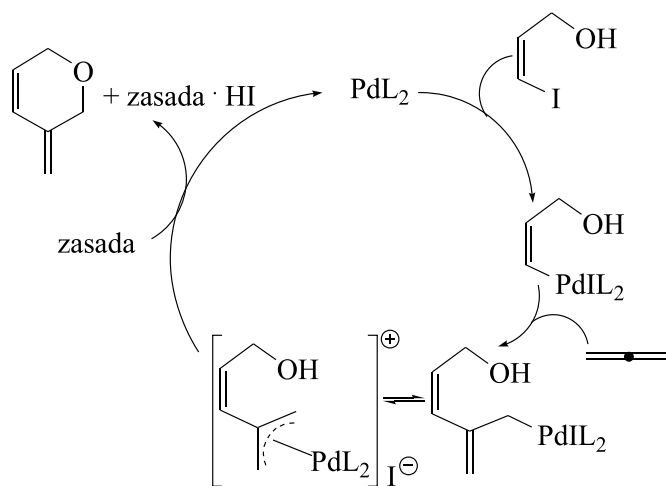
Schemat 26

1.2.2. Cyklizacja allenów

Cykloaddycja allenów do jodków winylowych zawierających grupę hydroksyalkilową prowadzi z dobrą wydajnością do pięcio-, sześcio- i siedmioczłonowych heterocykli (Schemat 27) [41–43]. Zachodzi ona poprzez kationowe kompleksy η^3 -allilopalladowe, z których powstają produkty finalne (Schemat 28).



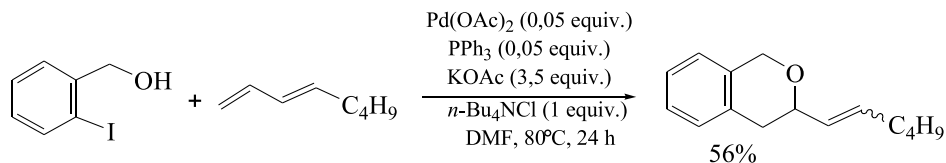
Schemat 27



Schemat 28

1.2.3. Cyklizacja dienów

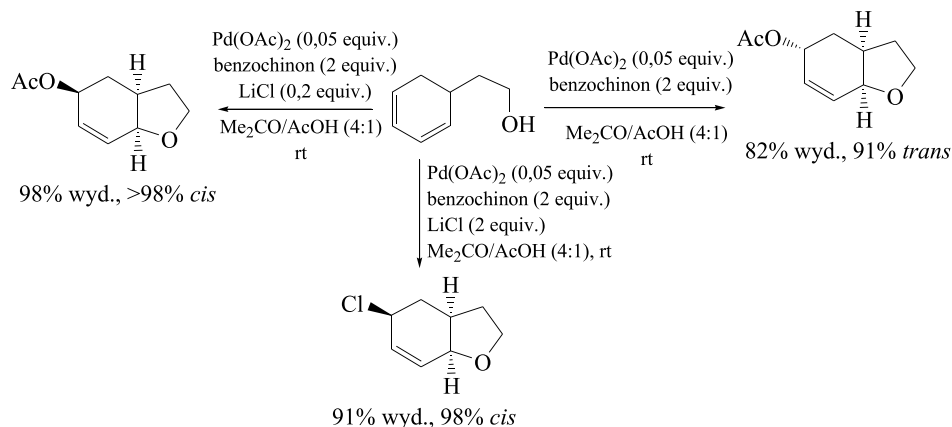
Heterocykle tlenowe zostały otrzymane w reakcji domino, obejmującej arylowanie Hecka 1,3-dienów, co prowadzi do powstania kompleksu η^3 -allilopalladowego, a następnie atak grupy hydroksylowej na ten kompleks, z utworzeniem cyklicznego produktu (Schemat 29) [44, 45].



Schemat 29

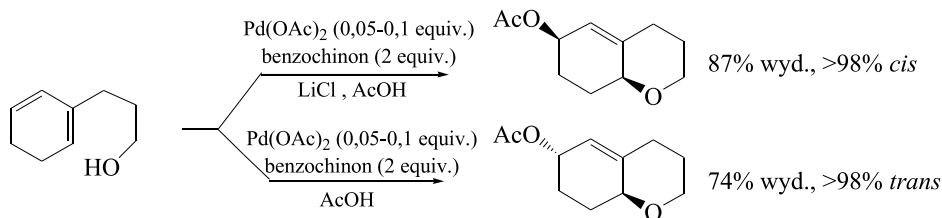
Znane są również, katalizowane kompleksami Pd(II), wewnątrzcząsteczkowe addycje grupy hydroksylowej lub tosyloamidowej do sprzężonych dienów, prowadzące do heterocyklicznych produktów, zawierających różnorodne podstawniki. Warunki reakcji mają tutaj niezmiernie ważny wpływ na naturę, stereo- i regioselektywność wprowadzanych podstawników, jak również mnogość powstających produktów.

Bäckvall i Andersson otrzymali z wysoką stereoselektywnością podstawione chlorem lub grupą acetoksy pięcioczłonowe heterocykle tlenowe (Schemat 30) [46].



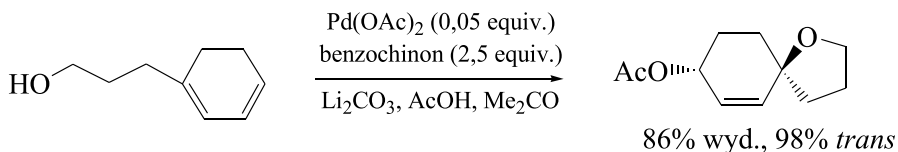
Schemat 30

W podobny sposób, stereoselektywnie, otrzymano odpowiednie 6-członowe pierścienie acetoksyeterów z wyjściowego dienolu (Schemat 31) [47]. W tym przypadku, podobnie jak w reakcjach przedstawionych na Schemacie 30, wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji ma obecność LiCl lub jego brak.



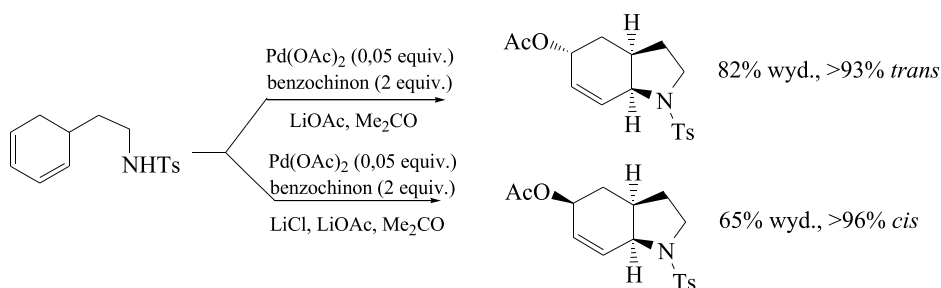
Schemat 31

Taki typ cyklizacji może także prowadzić do spirocyklicznych eterowych produktów jak na Schemacie 32 (Schemat 32) [48, 49].



Schemat 32

Grupa Bäckvalla przeprowadziła katalizowaną kompleksami Pd(II) wewnątrzcząsteczkową 1,4-addycję 1,3-dienów zawierających funkcję azotową. Reakcja aminodienu z katalitycznymi ilościami Pd(OAc)₂, w obecności LiCl, kwasu octowego i benzochinonu jako reutleniacza, prowadzi do cyklicznego produktu z dobrą wydajnością (Schemat 33) [50]. Stereochemia tego procesu, podobnie jak w wcześniejszych przykładach, jest kontrolowana obecnością lub brakiem LiCl.



Schemat 33

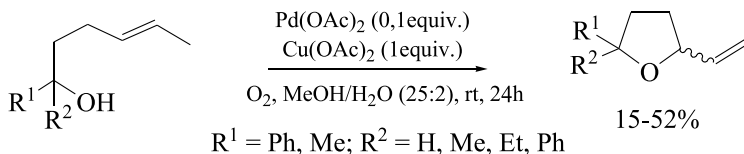
2. REAKCJE OKSYPALLADOWANIA WIĄZAŃ C=C I C≡C

2.1. CYKLIZACJA ALKENOLI I ALKENODIOLI

Liczne tlenowe i azotowe heterocykle otrzymano poprzez katalizowaną Pd(II) wewnątrzcząsteczkową reakcję alkoholi posiadających wiązanie olefinowe w pozycji 4,5 lub 5,6 [51, 52]. Cyklizacja ta rozpoczyna się atakiem nukleofila tlenowego bądź azotowego na Pd^{II}-olefinowy kompleks, prowadzący do utworzenia kompleksu η¹-alkilopalladowego, z którego poprzez β-H eliminację powstaje produkt finalny.

Pierwszą cyklizację alkoholi γ,δ-nienasyconych przeprowadzono w 1976 roku, otrzymując 2-winylotetrahydrofurany w obecności katalitycznych ilości Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂ oraz O₂ jako reutleniacza w mieszaninie MeOH/H₂O (Schemat 34) [53].

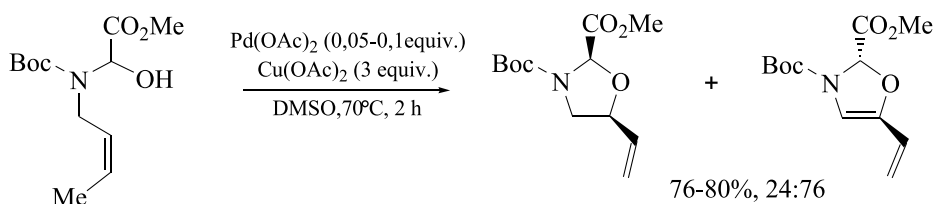
W takich warunkach reakcyjnych, tetrahydrofurany otrzymano z umiarkowanymi wydajnościami w postaci mieszaniny diastereoizomerów.



Schemat 34

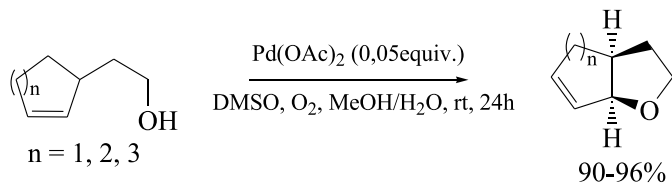
To, czy proces zachodzi poprzez cyklizację *exo* czy *endo*, zależy od podstawników w pozycji δ alkoholu. Obecność dwóch grup metylowych w tej pozycji prowadzi do produktu *endo*, czyli 6-członowego pierścienia. Kiedy podstawnikiem jest jedna grupa etylowa, otrzymuje się 5-członowe pierścienie produktu *exo*.

Podobna procedura została zastosowana przez Hiemstra, który cyklizacji poddawał karbaminiany allilowe, zawierające grupę hydroksylową (Schemat 35) [54]. Cyklizacja 5-*exo* zachodzi z dobrą wydajnością w obecności Pd(OAc)_2 , jako katalizatora, i w nadmiarze Cu(OAc)_2 , jako reutleniacza. Nie obserwuje się powstawania produktów w reakcji katalizowanej PdCl_2 [55].



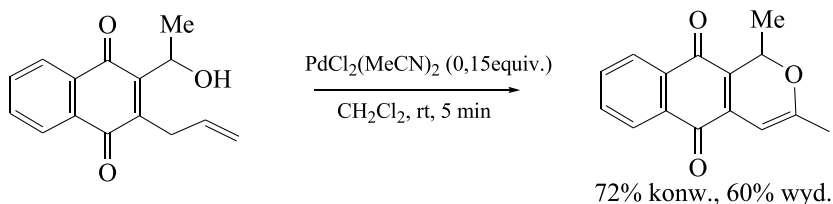
Schemat 35

Katalizowana kompleksami Pd(II) wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja cyklicznych alkenoli, prowadzona w obecności tlenu jako reutleniacza, okazała się dobrą drogą otrzymywania bicyklicznych eterów olefinowych (Schemat 36) [56].



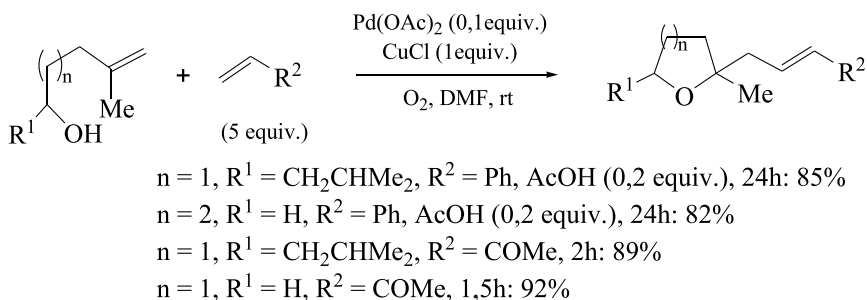
Schemat 36

Zaskakujący wynik uzyskał Giles ze współpracownikami, gdyż prowadzona przez niego, katalizowana kompleksami Pd(II) cyklizacja 2-allilo-3-(1-hydroksyetylo)-1,4-naftochinonów (Schemat 37), zachodziła bez użycia reoksydantów [57, 58].



Schemat 37

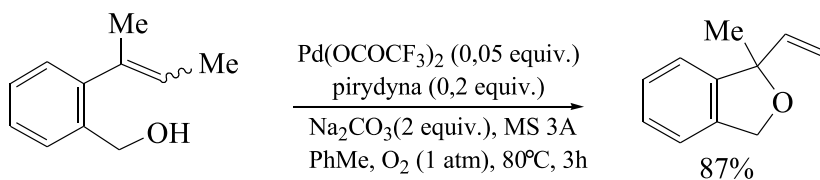
Dla alkenoli posiadających terminalne wiązanie podwójne oraz podstawnik w pozycji 2 alkenu, utworzony w trakcie reakcji kompleks η^1 -alkilopalladowy, nie ulega β -H eliminacji, ale może być wychwytywany przez alken, co prowadzi do przedłużenia łańcucha, jak pokazuje to Schemat 38. Reakcje 5-hydroksy-1-alkenów i 6-hydroksy-1-alkenów z katalitycznymi ilościami Pd(OAc)₂ i CuCl/O₂ jako reutleniaczem, dają odpowiednie tetrahydrofurany i tetrahydropirany [59].



Schemat 38

Nie obserwuje się przebiegu reakcji, kiedy jako reutleniacz stosuje się benzochinon lub CuCl₂-O₂, zamiast CuCl.

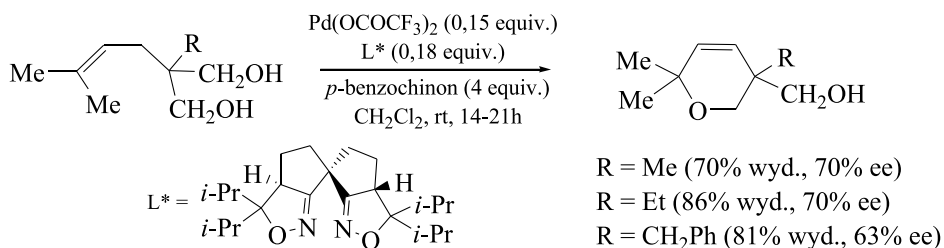
Cyklizacja może zachodzić także w warunkach zasadowych, przy użyciu Pd(OCOCF₃)₂/pirydyny jako katalizatora, w toluenie, w obecności tlenu (Schemat 39) [60].



Schemat 39

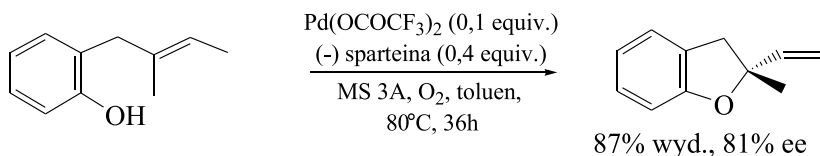
Proponuje się, że addycja grupy hydroksylowej do alkenu aktywowanego przez η^2 -koordynację do Pd, daje jon oksoniowy, który jest deprotonowany przez zasadę, a następnie w wyniku β -H eliminacji powstaje HPdX oraz wolny heterocykl.

Sasai ze współpracownikami także używał $\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2$ jako katalizatora, prowadząc w neutralnych warunkach enancjoselektywną 6-*endo* cyklizację alkoholi alkenylowych w obecności chiralnego liganda i benzochinonu jako reutleniaacza (Schemat 40) [61].



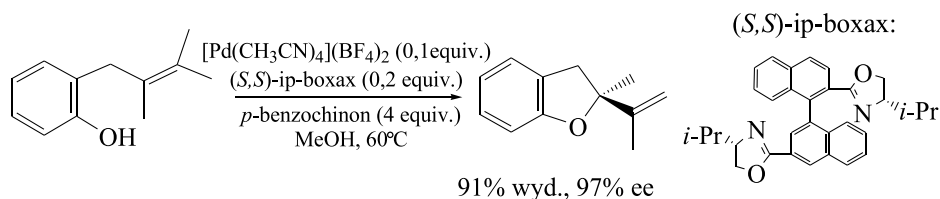
Schemat 40

Enancjokontrolowaną syntezą heterocykli z *o*-allilofenoli zajmowały się dwa inne zespoły badawcze. Grupa Stoltza prowadziła cyklizację w obecności $\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2$ i pirydyny, jako katalizatora w atmosferze O_2 , jako jedynego stechiometrycznego utleniacza (Schemat 41) [62].



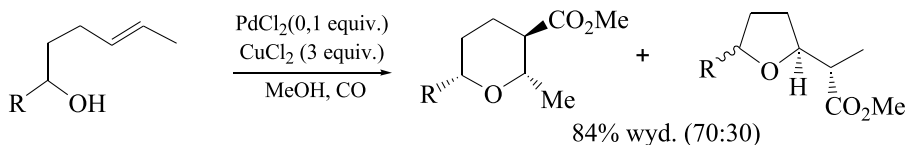
Schemat 41

Z kolei grupa Uozumi stosowała 3,3-dipodstawione ligandy boxax, które wykazują wysoką enancjoselektywność w Pd^{II} -katalizowanej cyklizacji typu Wackera *o*-allilofenoli (Schemat 42) [63].

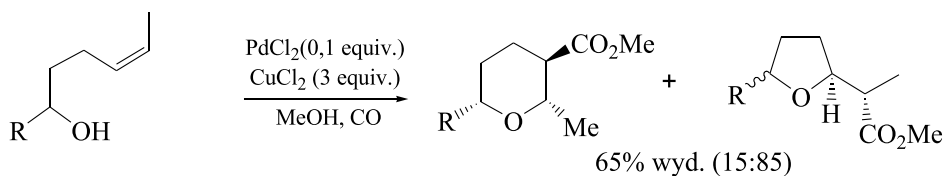


Schemat 42

Oksydacyjne palladowanie hydroksyalkenów i późniejsza reakcja karbonylowania okazały się bardzo użyteczną drogą syntezy licznych cyklicznych eterów. Sammelhack ze współpracownikami badał wpływ geometrii alkenu na selektywność tworzenia tetrahydropirany czy tetrahydrofuranów. W obecności katalitycznych ilości PdCl_2 i stechiometrycznych ilości CuCl_2 w metanolu, w temperaturze pokojowej, w atmosferze CO (1,1 atm), izomer *E* daje w przewodzie 6-członowy pierścień tetrahydropiranu, podczas gdy izomer *Z* prowadzi do 5-członowego pierścienia tetrahydrofuranu (Schemat 43 i 44) [64, 65].

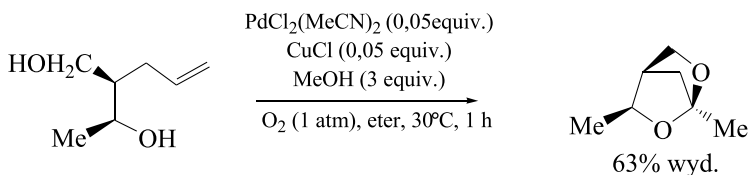


Schemat 43



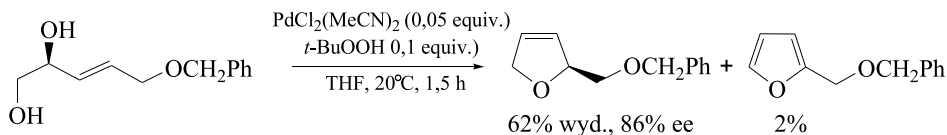
Schemat 44

Wewnątrzcząsteczkowe reakcje alkenodioli najczęściej prowadzone są w obecności stechiometrycznych ilości CuCl_2 lub katalitycznych ilości tej soli i O_2 . Na Schemacie 44 przedstawiono dwie wewnątrzcząsteczkowe alkoksylacje (Schemat 45) [66].



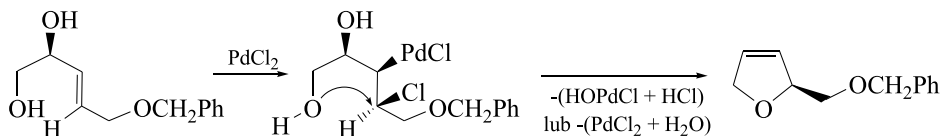
Schemat 45

Optycznie czynne dihydrofurany i niewielkie ilości furanów otrzymano jako główne produkty reakcji zachodzącej przez *5-endo-trig* cyklizację homochiralnych 3-eno-1,2-dioli (Schemat 46) [67].



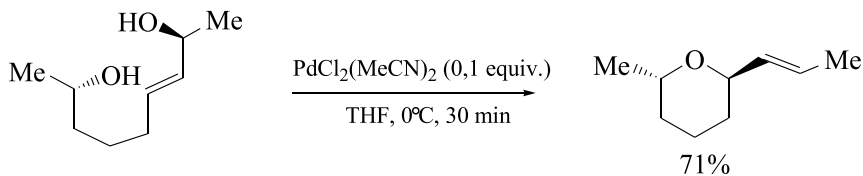
Schemat 46

W rzeczywistości, mamy tutaj raczej do czynienia z reakcją typu Wackera, gdzie powstawanie dihydrofuranów zachodzi poprzez chloropalladowanie podwójnego wiązania, a następnie substytucję nukleofilową powstałego chlorku alkilowego (Schemat 47).

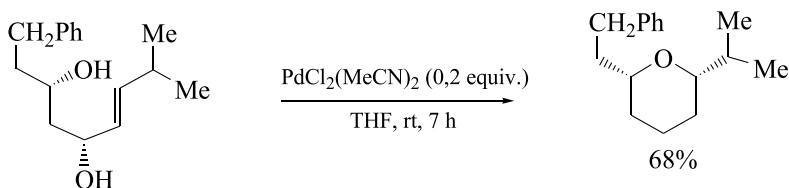


Schemat 47

W identyczny sposób można wyjaśnić opisane przez Uenishi stereospecyficzne tworzenie tetrahydro- i 3,6-dihydro[2H]pironów poprzez wewnątrzcząsteczkowe oksypalladowanie homochiralnych 2-eno-1,7-oli i 4-eno-1,3-oli (Schemat 48 i 49) [68, 69].



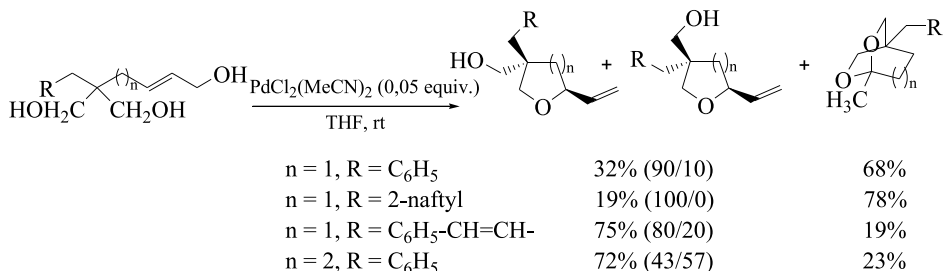
Schemat 48



Schemat 49

W ostatnim czasie syntezą heterocykli z alkenodioli zajmowała się Zawisza (Schemat 50). Katalizowana kompleksami Pd(II) cyklizacja bis-hydroksy alkoholi allilowych daje z ilościową wydajnością mieszaninę (3-alkilo-5-winylotetrahydro-

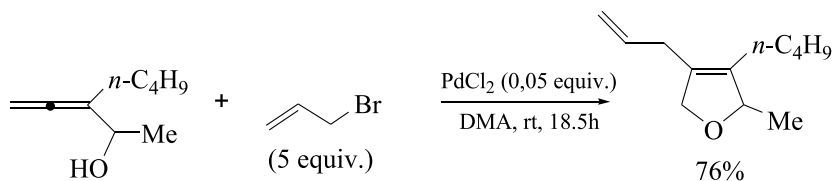
furan-3-ylo)metanoli i 4-alkilo-1-metylo-2,6-dioksabicyklo[2.2.2]oktanu (Schemat 50) [70].



Schemat 50

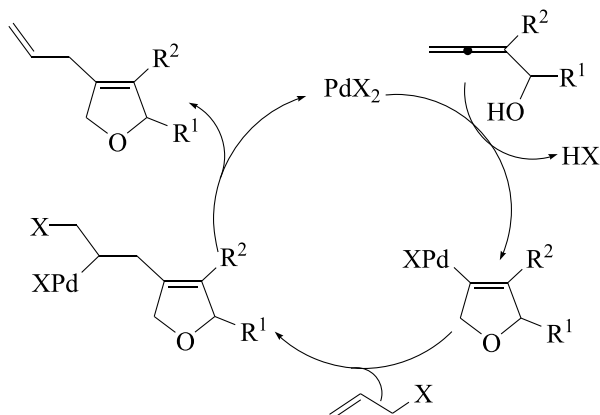
2.2. CYKLIZACJA KUMULENÓW

W przeciwieństwie do katalizowanej kompleksami Pd(0) reakcji 1,2-dieno-4-oli z halogenkami aryłowymi bądź winylowymi, prowadzącej do β -dipodstawionych- α,β -nienasyconych związków karbonylowych [35], bądź podstawionych oksiranów winylowych [36, 37], reakcje z halogenkami allilowymi, katalizowane Pd(II) dają 4-(2-alkenylo)-2,5-dihydrofurany (Schemat 51) [37, 71, 72].



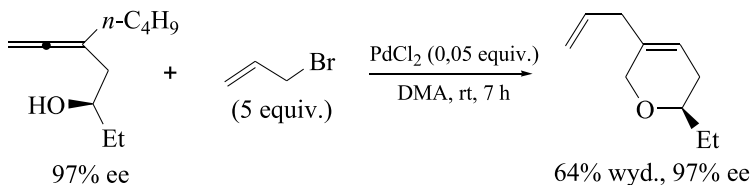
Schemat 51

Powyższa reakcja zachodzi poprzez oksypalladowanie części allenowej i następującą po nim reakcją typu Hecka oraz regeneracją Pd^{II}-katalizatora zachodzącą poprzez β -halogeno eliminację (Schemat 52).



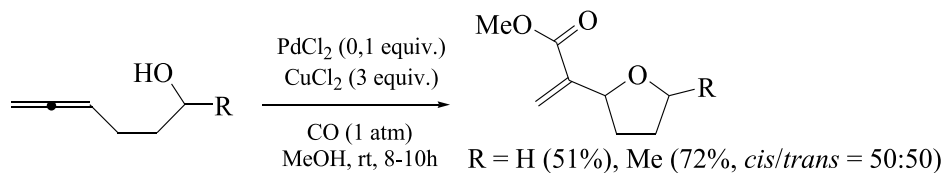
Schemat 52

Co ważne, nie zaobserwowano racemizacji w tego typu reakcjach, prowadzonych na optycznie czynnych substratach (Schemat 53) [73].



Schemat 53

Reakcja tworzenia heterocyklu z allenoli zachodzi także bez udziału halogenków, ale za to w atmosferze CO w metanolu. Również tutaj kluczowym etapem reakcji jest oksypalladowanie allenu (Schemat 54) [74, 75].

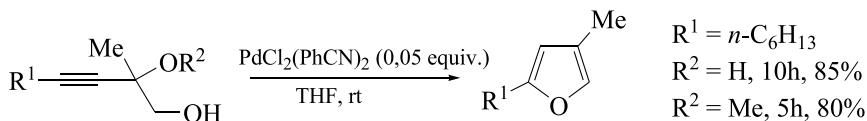


Schemat 54

2.3. CYKLIZACJA ALKINÓW

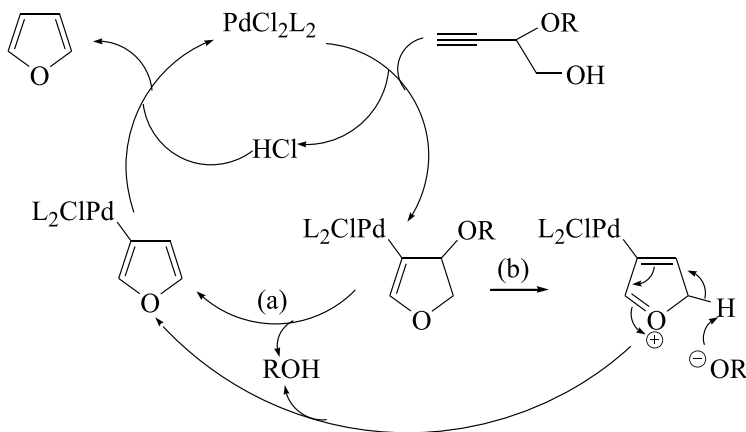
Katalizowana Pd(II) cyklizacja alkinów, zawierających nukleofil tlenowy lub azotowy, okazała się bardzo użyteczną metodą syntezy licznych heterocykli.

Jedną z pierwszych cyklizacji tego typu opisał Utimoto, poddając takiej reakcji alkinole i otrzymując z dobrą wydajnością furany (Schemat 55) [76, 77].



Schemat 55

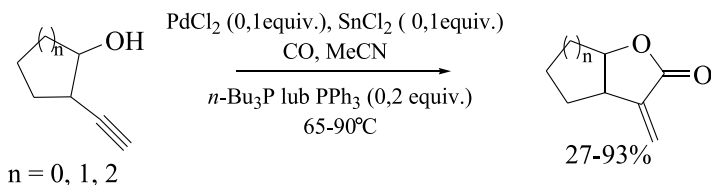
Podobnymi syntezami zajmowały się inne grupy badawcze, otrzymując z bardzo dobrymi wydajnościami odpowiednie furany [78–81], a zaproponowany przez Utimoto mechanizm przedstawia poniższy cykl katalityczny (Schemat 56) [77].



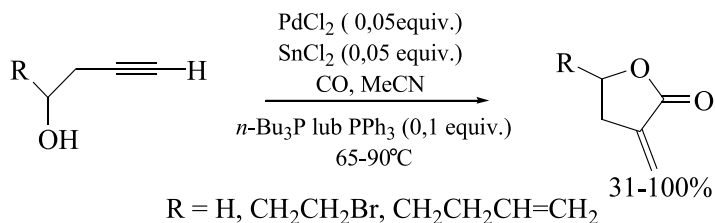
Schemat 56

Utimoto nie podaje jednak wyjaśnienia, w jaki sposób dochodzi do eliminacji ROH, natomiast Muzart [82] sugeruje, że proces ten jest możliwy poprzez utworzony jon oksoniowy (droga b).

Katalizowana Pd(II) cyklizacja cyklicznych i acyklicznych 3-alkinoli, w obecności CO, okazała się bardzo użyteczną drogą syntezy dla α -metyleno- γ -butyrolaktonów (Schemat 57 i 58) [83–85].

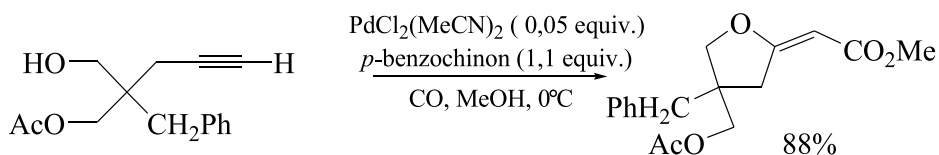


Schemat 57



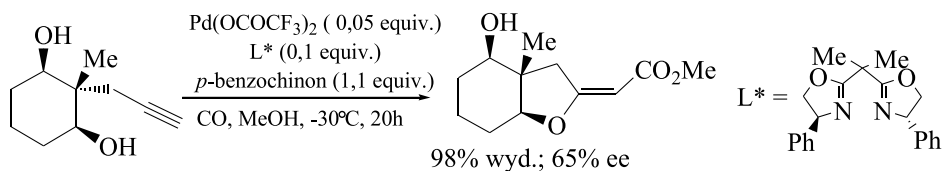
Schemat 58

Wprowadzając inne warunki dla reakcji karbonylowania, Kato ze współpracownikami opisali wydajną syntezę β -alkoksyakrylanów. Najlepsze rezultaty otrzymano, używając jako katalizatora $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2/p$ -benzochinon w metanolu w temperaturze 0°C, w atmosferze CO (Schemat 59) [86].



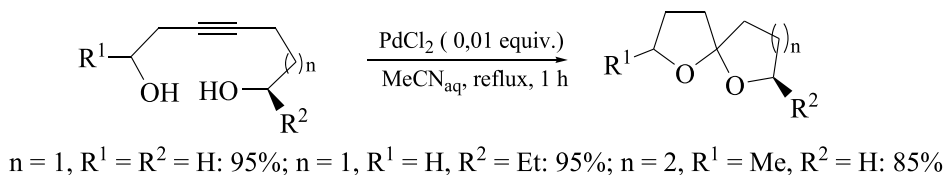
Schemat 59

Dodatkowo, ten japoński zespół przeprowadził asymetryczną cyklizację-alkoksykarbonylację cyklicznego alkinodiolu w obecności chiralnej bisoksazoliny (Schemat 60) [87].



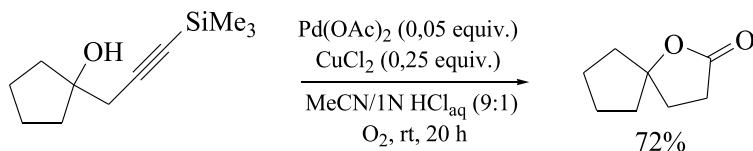
Schemat 60

Sukcesywna, wewnątrzcząsteczkowa addycja dwóch grup hydroksylowych do wewnętrznego wiązania potrójnego daje spirocykliczne acetale z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 61) [76]. Co ważne, chiralne centrum pozostaje nienaruszone podczas tego procesu.



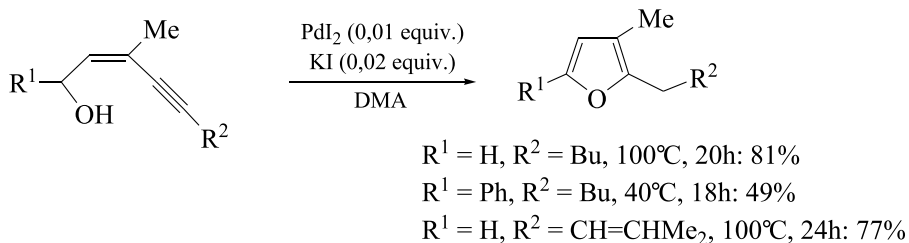
Schemat 61

W syntezie heterocykli, Compain ze współpracownikami z powodzeniem wykorzystywali 4-trimetylosililo-3-alkino-1-ole. Reakcje te prowadzono w środowisku wodnym w obecności $CuCl_2/O_2$, jako reutleniacza (Schemat 62) [88, 89].

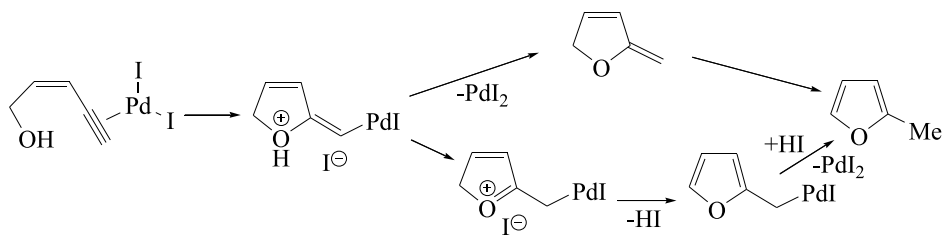


Schemat 62

Gabriele ze współpracownikami jako katalizatora w syntezie furanów, zachodzącej poprzez cykloizomeryzację (*Z*)-2-en-4-yn-1-oli, używali K_2PdI_4 (Schemat 63). Autorzy ci sugerują *anti-exo-dig* wewnątrzcząsteczkowy atak grupy hydroksylowej na wiązanie potrójne skoordynowane z Pd(II), prowadzące do utworzenia oksoniowego intermediatu (Schemat 64) [90, 91].

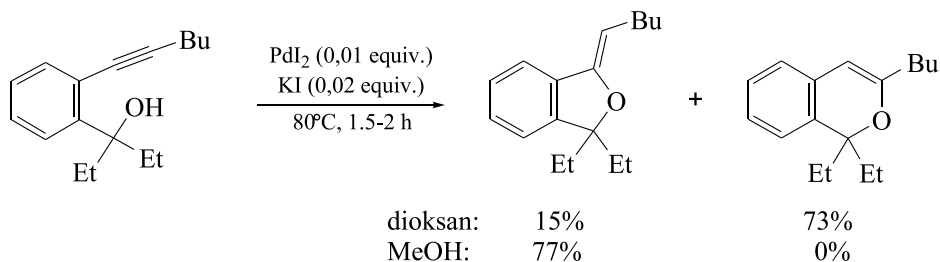


Schemat 63



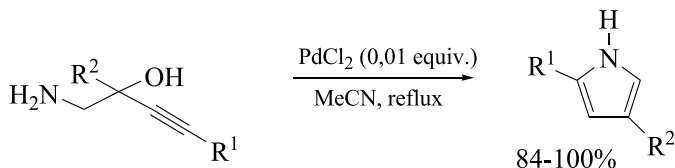
Schemat 64

Procedura z użyciem PdI₂/KI została użyta przez grupę włoskich badaczy także do cykloizomeryzacji 2-alkinylobenzylo alkoholi i, co interesujące, ten sam substrat może selektywnie prowadzić do 1,3-dihydroizobenzofuranu (cyklizacja 5-*exo-dig*) lub do 1*H*-izochromenu (cyklizacja 6-*endo-dig*), w zależności od polarności rozpuszczalnika (Schemat 65) [92].



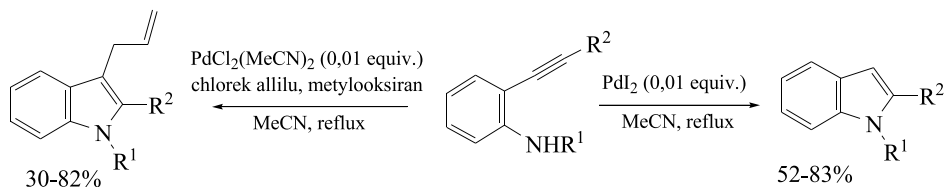
Schemat 65

W literaturze chemicznej znaleźć można także wiele przykładów cyklizacji alkinów zawierających nukleofil azotowy. Pierwszy przykład katalizowanej kompleksami Pd(II) addycji azotu do potrójnego wiązania podał Utimoto (Schemat 66) [93]. Reakcje 1-amino-3-alkino-2-oli z katalitycznymi ilościami PdCl₂ dają pirole z doskonałymi wydajnościami.



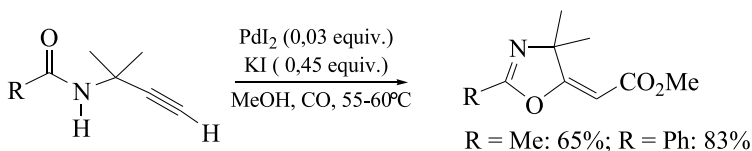
Schemat 66

Bardzo użyteczną cyklizację 2-(1-alkinylo)anilin do indoli opisał Utimoto (Schemat 67) [94]. Reakcja prowadzona w obecności katalitycznych ilości PdCl₂ daje z dobrymi wydajnościami indole, a prowadzona w obecności chlorku allilu i metyloksiranu jako czynnika wiążącego proton, prowadzi do 3-allilo-2-alkilindoli.



Schemat 67

Niedawno prop-2-ynyloamidy zostały wykorzystane w katalizowanej związkami palladu karbonylocyklizacji (Schemat 68) [95]. Wychodząc z *N*-(1,1-dimetyloprop-2-ynylo)amidów zespół Gabriele w obecności katalitycznych ilości PdI₂, KI w MeOH w atmosferze CO otrzymał z dobrymi wydajnościami oksazolinę. Produkt tej reakcji posiada konfigurację *E* i powstaje na drodze *exo*-cyklizacji.

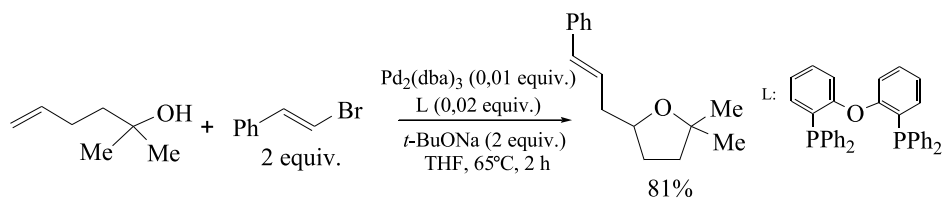


Schemat 68

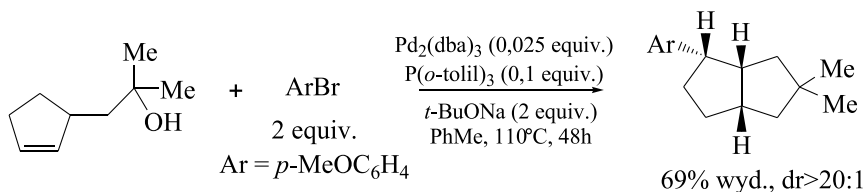
Analogiczna cyklizacja acetylenowych diamidów prowadzi do bis-oksazolin [95].

3. INNE REAKCJE

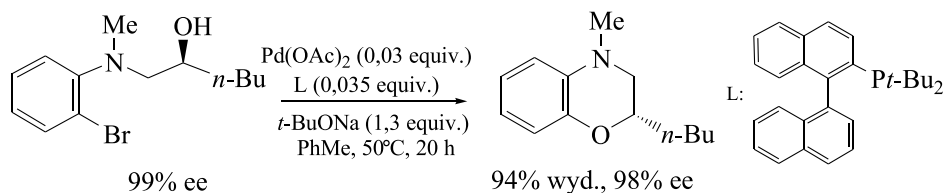
Larock ze współpracownikami prowadził badania nad reakcjami pent-4-eno-1-oli z jodkami fenylowymi, otrzymując z dobrymi wydajnościami odpowiednie addukty Hecka [96]. Zespół Wolfa przeprowadził natomiast syntezę teteahydrofuranów z bromków winylowych lub arylowych z pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowymi 5-hydroksyalkenami (Schemat 69 i 70) [97, 98].



Schemat 69

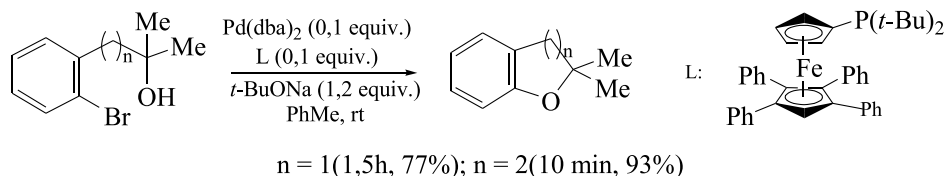


Schemat 70



Schemat 74

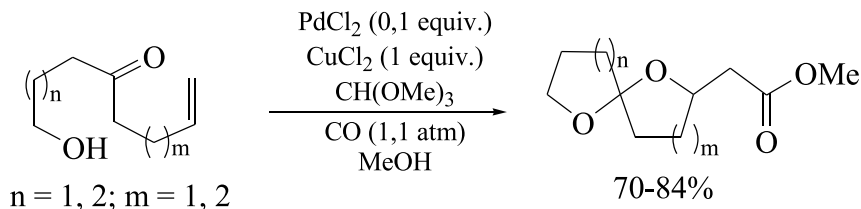
W warunkach Buchwalda, heterocykle tlenowe były zazwyczaj otrzymywane w wysokiej temperaturze, w obecności dużych ilości katalizatora i raczej z pierwszo- niż drugorzędowych alkoholi [102, 103]. Jednak wewnątrzcząsteczkowa heterocyklizacja może być także efektywna z alkoholi trzeciorzędowych [104, 106, 107] i, jak donosi Hartwig ze współpracownikami, nawet w temperaturze pokojowej (Schemat 75) [100].



Schemat 75

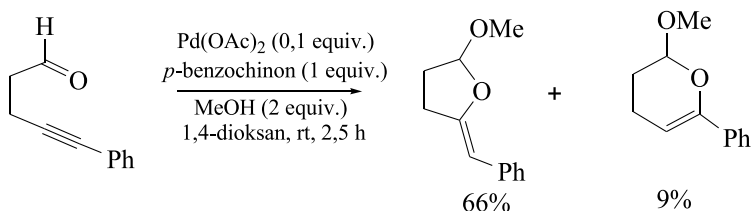
Heterocykle tlenowe otrzymywano także z dobrymi wydajnościami w reakcjach alkoholi z aldehydami i ketonami.

Yadav ze współpracownikami wyizolował spiroacetale w reakcji domino hydroksylenonów, zachodzących poprzez: (I) wewnątrzcząsteczkową addycję grupy hydroksylowej do grupy karbonylowej, co prowadzi do utworzenia hemiketalu, (II) oksypalladowanie podwójnego wiązania przez hemiketal, (III) insercję tlenu węgla do wiązania C–Pd, (IV) metoksylicję acylopalladu (Schemat 76) [108].



Schemat 76

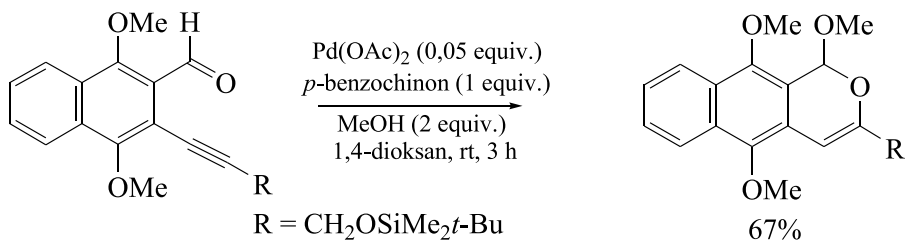
Yamamoto ze współpracownikami syntezował cykliczne alkenylowe etery w katalizowanych $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ reakcjach acetylenowych aldehydów z MeOH, EtOH oraz *i*-PrOH (Schemat 77) [109].



Schemat 77

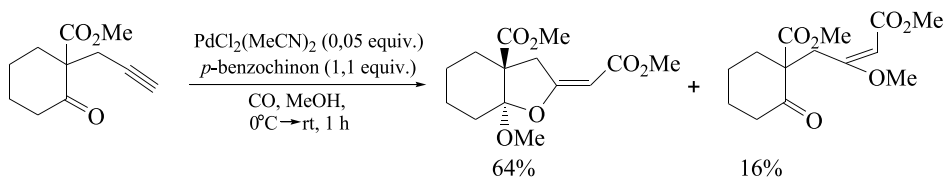
Duży wzrost wydajności tej reakcji w obecności 1 równoważnika benzochinonu, który został odzyskany z 83% wydajnością, sugeruje, że chinon ten zachowuje się raczej jak ligand, a nie jak czynnik utleniający. Zamiana Pd(OAc)_2 na PdCl_2 daje niską konwersję i tylko śladowe ilości cyklicznego eteru. Użycie kompleksów Pd(0) okazało się zupełnie nieefektywne.

Opisana heterocyklizacja została wykorzystana do syntezy produktów 6-członowych, znajdujących zastosowanie w syntezie potencjalnych czynników antyrakowych (Schemat 78) [110].

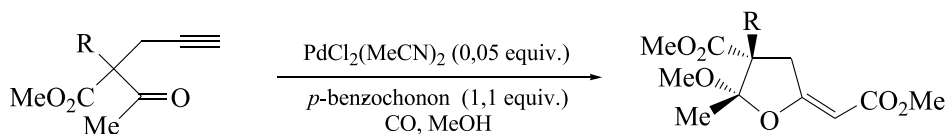


Schemat 78

Następnie tę wewnątrzcząsteczkową reakcję alkohol/karbonyl-alkin zespół Kato (Schemat 79 i 80) [111] przeprowadził w atmosferze tlenku węgla, z powodzeniem otrzymując cykliczne acetale.



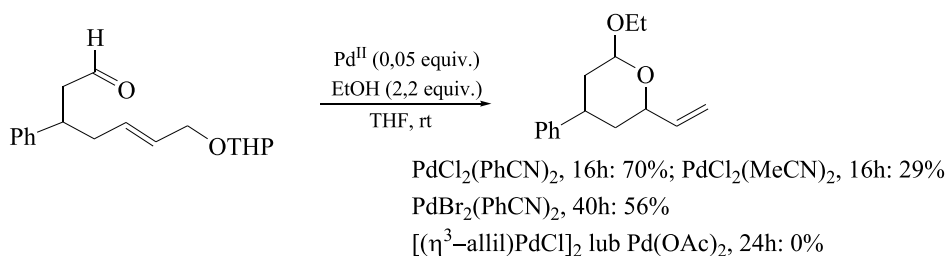
Schemat 79



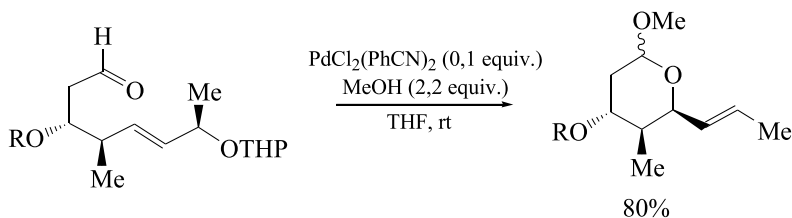
R = Me: 82%, jeden diastereoizomer; R = H: 51%, 3:1 dr

Schemat 80

Hirai ze współpracownikami przedstawił kaskadowe reakcje, zilustrowane na schematach poniżej, do otrzymywania 2-alkenylotetrahydropiranów w obecności dihalogenku palladu jako katalizatora (Schemat 81 i 82) [112, 113].

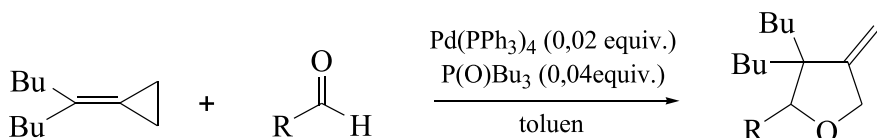


Schemat 81



Schemat 82

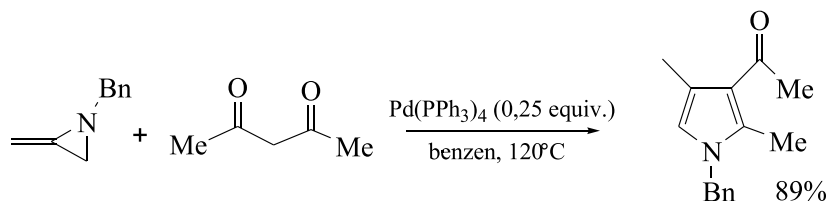
Aldehydy były także stosowane jako substraty w katalizowanej palladem hetero-[3+2]-cykloaddycji z alkilidenocyklopropanami, prowadząc do 3-metylenotetrahydrofuranów z dobrymi wydajnościami (Schemat 83) [114].



R = 2-furyl: 75%; R = 2-thienyl: 64%

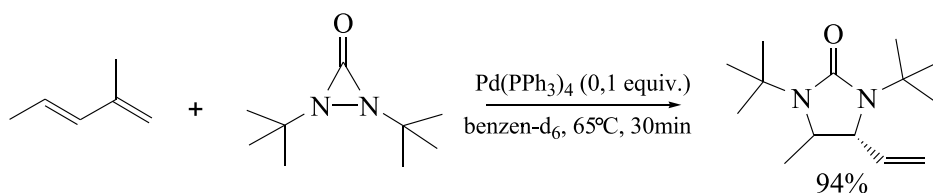
Schemat 83

Niedawno została opublikowana katalizowana palladem reakcja 1,3-diketonów z metylenoazirydami, prowadząca do odpowiednich 1,2,3,4-tetrapodstawionych piroli z wydajnościami od dobrych do wysokich (Schemat 84) [115].



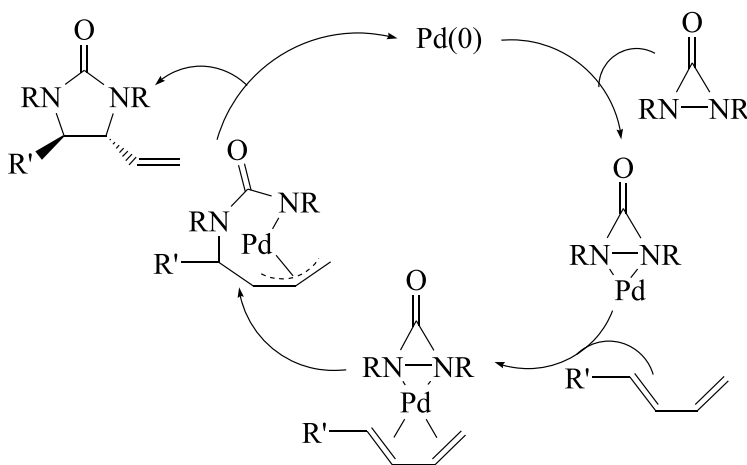
Schemat 84

Ciekawą metodę syntezy heterocykli azotowych przedstawił Shi ze współpracownikami. Jest to katalizowana Pd(0) reakcja diaminowania sprzężonych dienów (Schemat 85) [116].



Schemat 85

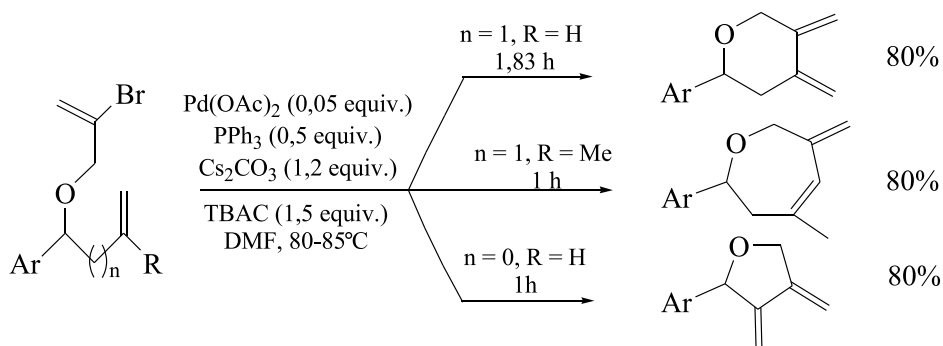
Mechanizm tej regio- i stereoselektywnej reakcji przedstawia schemat poniżej (Schemat 86).



Schemat 86

W pierwszym etapie następuje insercja Pd do wiązania N–N diazirydynonu z utworzeniem 4-członowego palladowego związku pośredniego. Po koordynacji do dienu powstaje kompleks π -(allilowo)palladowy, który po redukującej eliminacji prowadzi do oczekiwanego produktu z równoczesną regeneracją katalizatora.

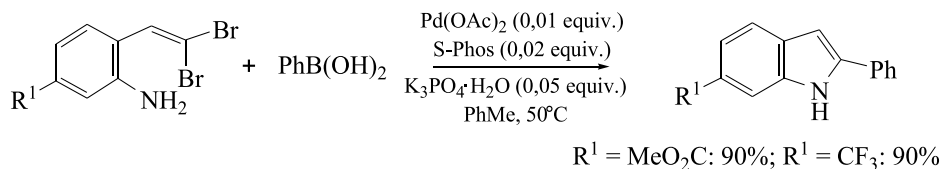
Kolejną ciekawą propozycją syntezy 2-arylopodstawionych tetrahydropirany, tetrahydrofuranów i oksepanowych pochodnych poprzez katalizowaną palladem wewnątrzcząsteczkową cyklizację przedstawił Ray. Otrzymywane w ten sposób heterocykle, posiadające egzocykliczne wiązania podwójne przy sąsiadujących atomach węgla, mogą służyć jako potencjalne dieny w reakcjach cykloaddycji (Schemat 87) [117].



Schemat 87

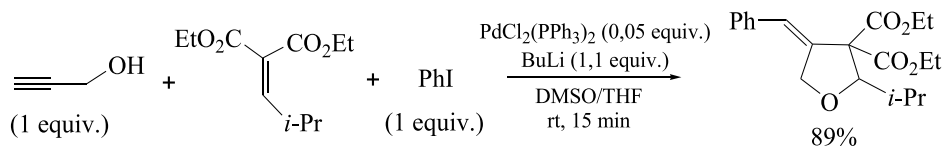
Wysoce efektywną metodę syntezy indoli, przy użyciu pochodnych *gem*-dihalowinyloaniliny i reagentów organoborowych, przedstawił Lautens.

Ten katalizowany palladem proces obejmuje wewnątrzcząsteczkową reakcję aminowania oraz międzycząsteczkowe sprzężenie Suzuki (Schemat 88) [118].



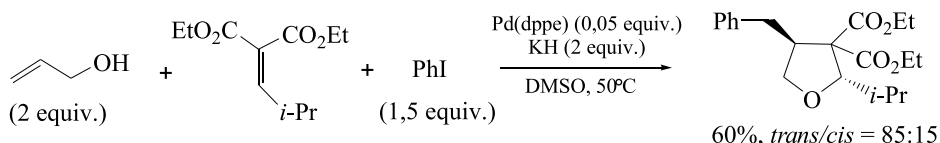
Schemat 88

Jako ostatnie, zostaną zaprezentowane reakcje trójskładnikowe. Pierwsza z nich, zaprezentowana przez zespół Balmea, wymagała użycia alkoholu propargilowego, akceptorów Michaela, halogenków arylowych (lub 1-alkenylowych) oraz stechiometrycznych ilości zasady i prowadziła z bardzo dobrymi wydajnościami do 3-arylideno (lub 3-alkenylideno)tetrahydrofuranów (Schemat 89) [119–121].



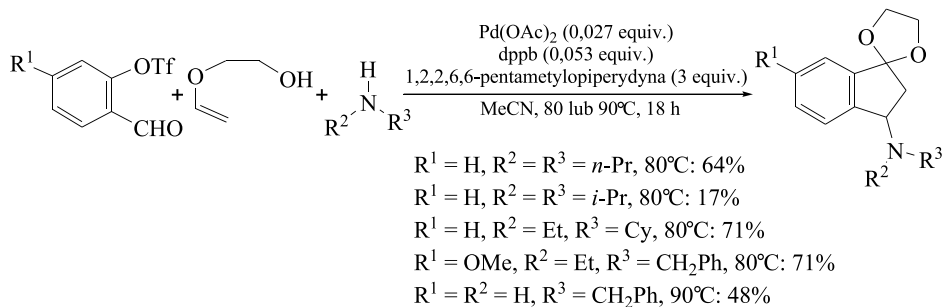
Schemat 89

Podobną strategię zastosował Lu ze współpracownikami, używając alkoholu allilowego zamiast propargilowego (Schemat 90) [122–124].



Schemat 90

Inny 3-składnikowy proces cyklizacji 3-aminoindan-1-onów z triflatów aldehydu salicylowego, eteru winylowego glikolu etylenowego i α -fenylobenzyloaminy (lub innych drugorzędowych amin) został opisany przez Hallberga (Schemat 91) [125].



Schemat 91

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Młochowski, *Chemia związków heterocyklicznych*, PWN Warszawa 1994.
- [2] A. Katrizky, Ch. Ramsden, E. Scriven, R. Taylor, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier 2008.
- [3] S.R. Hartshorn, S.S. Thind, *Heterocyclic Compounds as Additives w Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, tom 1, s. 393, Pergamon Press, Oxford 1984.
- [4] R.T. Morrison, R.N. Boyd, *Chemia organiczna*, PWN, Warszawa 1990, s. 213.

- [5] J.K. Landquist, *Application as Pharmaceuticals w Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, tom 1, s. 269, Pergamon Press, Oxford 1984.
- [6] G. Zeni, R.C. Larock, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2285.
- [7] S.A. Stanton, S.W. Felman, C.S. Parkhurst, S.A. Godleski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 1964.
- [8] P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 7708.
- [9] H. Kim, C. Lee, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4369.
- [10] B.M. Trost, P.J. Bonk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 1778.
- [11] C. Fournier-Ngüefack, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Res. (S)*, 1998, 105. (M) 1998, 614.
- [12] L. Jiang, S.D. Burke, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3411.
- [13] S.D. Burke, L. Jiang, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1953.
- [14] M.J. Zacuto, J.L. Leighton, *Organic Lett.*, 2005, **7**, 5525.
- [15] C. Fournier-Ngüefack, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron* 1997, **53**, 4353.
- [16] E. Keinan, K.K. Seth, R. Lamed, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 3474.
- [17] A.B. Smith, M. Ohta, W.M. Clark, J.W. Leahy, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 3033.
- [18] E.C. Hansen, D. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7151.
- [19] J. Uenishi, M. Ohmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2756.
- [20] B.M. Trost, H.C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 9276.
- [21] B.M. Trost, H.C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 11966.
- [22] C. Fournier-Ngüefack, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 4353.
- [23] M. Massacret, P. Lhoste, R. Lakhmiri, T. Parella, D. Sinou, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2665
- [24] A. Zawisza, L. Toupet, D. Sinou, *Lett. Org. Chem.*, 2006, **3**, 861.
- [25] M. Massacret, P. Lhoste, D. Sinou, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 129.
- [26] J.-R. Labrosse, C. Poncet, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron: Asymm.*, 1999, **10**, 1069.
- [27] J.-R. Labrosse, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 9025; *Org. Lett.*, 2000, **2**, 527; *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 6634.
- [28] C. Danez, J.-R. Labrosse, C. Poncet, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 557.
- [29] A. Zawisza, B. Fen t, D. Sinou, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 2296.
- [30] B.M. Trost, A. Tenaglia, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2927.
- [31] T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4747.
- [32] J.E. Harvey, S.A. Raw, R.J.K. Taylor, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2611.
- [33] J.-G. Shim, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 3067.
- [34] K. Aoyagi, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 5977.
- [35] I. Shimizu, T. Sugiura, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 537.
- [36] S. Ma, S. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 7943.
- [37] S. Ma, *Acc. Chem. Res.*, 2003, **36**, 701.
- [38] I. Mascári, K.L. Szabó, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 4097.
- [39] J.-E. Bäckvall, A. Gogoll, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2243.
- [40] A. Grennberg, J.-E. Bäckvall, A. Gogoll, *Organometallics*, 1993, **12**, 1790.
- [41] R.C. Larock, J.M. Zenner, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 482.
- [42] R.C. Larock, Y. He, W.W. Leong, X. Han, M.D. Refvik, J.M. Zenner, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 2154.
- [43] R.C. Larock, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 111.
- [44] R.C. Larock, N. Berrios-Pe a, K. Narayanan, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3447.
- [45] A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3815.
- [46] J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6374.
- [47] E.B. Koreleva, J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5397.
- [48] K. Itami, A. Pallmgren, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1223.
- [49] J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2274.

- [50] J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3683.
- [51] A. Heumann, K.-J. Jens, M. Réglie, K.D., [w:] Karlin, Ed.; *Progress in inorganic chemistry*, Wiley, New York, 1994; Vol. 42, ss. 483–576.
- [52] G. Zeni, R.C. Larock, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2285.
- [53] T. Hosokawa, M. Hirata, S.-I. Murahashi, A. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **17**, 1821.
- [54] R.A.T.M. Van Benthem, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6083.
- [55] H. Hiemstra, R.A.T.M. Van Benthem, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1994, **103**, 559.
- [56] M. Rönn, J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7749.
- [57] R.G.F. Giles, I.R. Green, C.P. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4871.
- [58] R.G.F. Giles, I.R. Green, C.P. Taylor, *Arkivoc*, 2001, **7**, 166.
- [59] M.F. Semmelhack, W.R. Epa, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 7205.
- [60] R.M. Trend, Y.K. Ramtohl, E.M. Ferreira, B.M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 2892.
- [61] M.A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 2907.
- [62] R.M. Trend, Y.K. Ramtohl, B.M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 17778.
- [63] Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1620.
- [64] M.F. Semmelhack, C. Bodurow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1496.
- [65] M.F. Semmelhack, C. Bodurow, M. Baum, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 3171.
- [66] T. Hosokawa, F. Nakajima, S. Iwasa, S.-I. Murahashi, *Chem. Lett.*, 1990, 1387.
- [67] S. Saito, T. Hara, N. Takahashi, M. Hirai, T. Moriwake, *Synlett*, 1992, 237.
- [68] J. Uenishi, M. Ohmi, A. Ueda, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1299.
- [69] N. Kawai, J.-M. Lagrange, M. Ohmi, J. Uenishi, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4530.
- [70] A. Zawisza, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3271.
- [71] S. Ma, W. Gao, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 8933.
- [72] S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 6104.
- [73] D. Xu, Z. Lu, Z. Li, S. Ma, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 11879.
- [74] R.D. Walkup, G. Park, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 1023; *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5505; *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1597.
- [75] B.B. Snider, F. He, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5453.
- [76] K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.*, 1983, **55**, 1845.
- [77] Y. Wakabayashi, Y. Fukada, H. Shiragami, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron* 1985, **41**, 3655.
- [78] S. Galaj, Y. Guichon, Y.L. Pascal, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C*, 1979, **288**, 541.
- [79] F.L. Qing, W.-Z. Gao, J. Ying, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 2003.
- [80] M. Riediker, J.K. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 5842.
- [81] M.M. Gleason, F.E. Mc Donald, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 6432.
- [82] J. Muzart, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 5955.
- [83] T.F. Murray, E.G. Samsel, V. Varma, J.R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 7520.
- [84] T.F. Murray, J.R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 4107.
- [85] J.R. Norton, K.E. Shenton, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **16**, 51.
- [86] K. Kato, A. Nishimura, H. Akita, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4203.
- [87] K. Kato, A. Nishimura, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 643.
- [88] P. Compain, J.-M. Vat le, J. Goré, *Synlett*, 1994, 943.
- [89] P. Compain, J. Goré, J.-M. Vat le, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4059.
- [90] G. Gabriele, G. Salerno, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997, 1083.
- [91] G. Gabriele, G. Salerno, E. Lauria, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7687.
- [92] G. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, R. Pitelli, *Tetrahedron* 2003, **59**, 6251.
- [93] K. Utimoto, M. Hiroshi, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 4277.
- [94] K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1799.
- [95] A. Bacchi, M. Costa, B. Gabriele, G. Pelizzi, G. Salerno, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4450.

- [96] R.C. Larock, W.-Y. Leung, S. Stolz-Dunn, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6629.
- [97] J.P. Wolfe, M.A. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 1620.
- [98] M.B. Hay, A.R. Hardin, J.P. Wolfe, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 3099.
- [99] P. Liu, L. Huang, Y. Lu, M. Dilmeghani, J. Baum, T. Xiang, J. Adams, A. Tasker, R. Larsen, M.M. Faul, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 2307.
- [100] Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10718.
- [101] N. Kataoka, Q. Shelby, J.P. Stambuli, J.F. Hartwig, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 5553.
- [102] K.E. Torraca, S.-I. Kuwabe, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 12907.
- [103] S.-I. Kuwabe, K.E. Torraca, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12202.
- [104] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 2004, **214**, 57.
- [105] J. Chae, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 33336.
- [106] G. Mann, C. Incarvito, A.L. Rheingold, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 3224.
- [107] M. Palucki, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 10333.
- [108] J.S. Yadav, E.S. Rao, C.S. Rao, B.M. Choudary, *J. Mol. Catal.*, 1989, **49**, L61.
- [109] N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 764.
- [110] S. Mondal, T. Nogami, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9496.
- [111] K. Kato, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 4915.
- [112] M. Miyazawa, Y. Hirose, M. Narantsetseg, H. Yokoyama, S. Yamaguchi, Y. Hirai, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 2883.
- [113] M. Miyazawa, M. Narantsetseg, H. Yokoyama, S. Yamaguchi, Y. Hirai, *Heterocycles* 2004, **63**, 1017.
- [114] I. Nakamura, B.H. Oh, S. Saito, Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **41**, 1298.
- [115] K.K.A.D.S. Kathirarachchi, A.I. Siriwardana, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 2267.
- [116] H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 762.
- [117] S. Samanta, H. Mohapatra, R. Jana, J.K. Ray, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 7153.
- [118] Y.-Q. Fang, M. Lautens, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 538.
- [119] M. Bottex, M. Cavicchioli, B. Hartmann, N. Monteiro, G. Balme, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 175.
- [120] S. Garçon, S. Vassiliou, M. Cavicchioli, B. Hartmann, N. Monteiro, G. Balme, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4069.
- [121] T. Lomberget, E. Bossharth, D. Bouyssi, N. Monteiro, G. Balme, *Synthesis*, 2004, 2407.
- [122] G. Liu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **44**, 467.
- [123] M. Doe, T. Shibue, H. Haraguchi, Y. Morimoto, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1765.
- [124] M. Cavicchioli, E. Sixdenier, A. Derrey, D. Bouyssi, G. Balme, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1763.
- [125] A. Arefalk, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 938.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 stycznia 2009

**SITA MOLEKULARNE MODYFIKOWANE
METALAMI PRZEJŚCIOWYMI
JAKO KATALIZATORY UTLENIANIA
WĘGLOWODORÓW**

TRANSITION METALS MODIFIED MOLECULAR
SIEVES AS CATALYSTS FOR HYDROCARBONS
OXIDATION

**Krystyna Nowińska, Agnieszka Held,
Jolanta Kowalska**

*Uniwersytet im. A. Mickiewicza, Wydział Chemii,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
e-mail: krysnow@amu.edu.pl*

Abstract

Wstęp

1. Hydroksylacja związków aromatycznych
 - 1.1. Struktura aktywnego kompleksu żelaza
 - 1.2. Rozkład tlenu diazotu na kompleksach żelaza immobilizowanych w matrycach sit molekularnych
 - 1.3. Rola centrów kwasowych
2. Utleniające odwodornienie lekkich parafin
3. Epoksydacja propenu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Prof. dr hab. Krystyna Nowińska ukończyła studia chemiczne na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Poznańskiego (obecnie Uniwersytet im. A. Mickiewicza). Doktorat obroniła w 1970, stopień dr hab. uzyskała w roku 1985, natomiast tytuł profesora chemii w r. 2003. Jej główne zainteresowania naukowe obejmują problemy katalizy heterogenicznej, w szczególności, procesy utleniania węglowodorów na modyfikowanych heteropolizwiązkach oraz na redoksowych sitach molekularnych. Te ostatnie katalizatory stosowane są w obecności tlenu diazotu jako łagodnego utleniacza.



Dr Agnieszka Held urodziła się w 1975 roku w Błaszach. W roku 1999 ukończyła studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pracę doktorską zatytułowaną „Zeolity modyfikowane metalami przejściowymi jako katalizatory utleniania węglowodorów” obroniła w 2003 roku. Aktualnie jest adiunktem na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie zajmuje się badaniami nad procesem utleniania węglowodorów alifatycznych w obecności modyfikowanych sit molekularnych.



Jolanta Kowalska urodziła się w 1981 roku w Jarocinie. W roku 2005 ukończyła studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W tym też roku rozpoczęła tam studia doktoranckie. Prowadzone przez nią badania dotyczą procesu utleniania odwodornienia lekkich parafin na zeolitach modyfikowanych metalami przejściowymi, w obecności tlenu diazotu jako utleniacza.

ABSTRACT

The development of a one-stage procedure for hydrocarbons oxidation to produce oxygen bearing products is still a challenging task for chemical technology. In the presented paper, the recent achievements in heterogeneous oxidation of benzene to phenol and propene to propylene oxide, as well as an oxidative functionalization of light paraffins have been demonstrated. The successful use of molecular sieves modified with transition metal cations as catalysts for oxidation reactions, performed in the presence of nitrous oxide as an oxidant has been shown.

One-stage benzene to phenol hydroxylation was developed and commercialised on the base of iron modified high silica zeolites as catalysts and N_2O as an oxidant. However, structure of the active iron complex and mechanism of the oxidation reaction are still under debate. The most important ideas are presented in the paper.

Panov and co-workers [5, 10, 29] underline the role of binuclear iron complex accommodated on ion-exchangeable centres in zeolite channels which easily undergo autoreduction at high temperature and subsequent reoxidation as a result of contact with N_2O . Ryder and Bell [35, 36] indicate $(FeO_2)^+$ complex as responsible for benzene hydroxylation, while Hensen and co-workers [37, 38] claim, that not only iron but also aluminium cation is involved in active centre leading to formation of Fe-O-Al complex.

Oxidation of light paraffins over N_2O/Fe -ZSM-5 system results in oxydehydrogenation of alkanes and formation of olefins [68, 72, 80]. The possible mechanisms of N_2O decomposition in the presence of alkanes and ODH products, developed in the literature [58, 80–82], are presented.

Propylene epoxidation, performed over transition metal cations (iron, vanadium and mixed system) modified molecular sieves, is also presented. Mainly all-silica mesoporous molecular sieves [91, 93, 94] and amorphous silica [7, 95, 96] characterised with very low acidity, show suitable properties as matrices for accommodation of transition metal cations.

Keywords: benzene hydroxylation, light paraffins oxydehydrogenation, propene epoxidation, nitrous oxide, molecular sieves, transition metal cations

Słowa kluczowe: hydroksylacja benzenu, utleniające odwodornienie lekkich parafin, epoksydacja propenu, tlenek diazotu, sita molekularne, kationy metali przejściowych

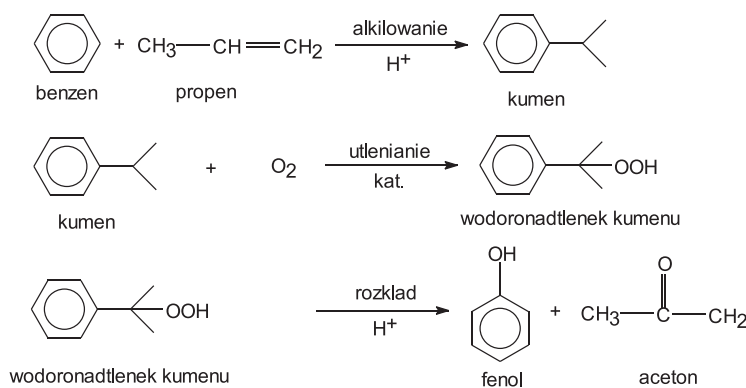
WSTĘP

Współczesna technologia chemiczna, w znacznej części bazuje na wykorzystaniu procesów utleniania. Udział tych procesów w wytwarzaniu docelowych wyrobów chemicznych lub związków przejściowych rośnie i np. w roku 2001 już ponad 60% tych produktów syntezowano, stosując procesy utleniania do przynajmniej jednego etapu [1]. Jednym z najważniejszych zadań przemysłu chemicznego jest funkcjonalizowanie węglowodorów na drodze częściowego utleniania. W szczególności łagodne utlenianie związków aromatycznych do odpowiednich hydroksy związków (jedno-, dwu- i wielofenoli), utlenianie lekkich alkanów, w celu otrzymania alkoholi, aldehydów lub kwasów, jak również produkcja olefin, stanowiących monomery do wytwarzania materiałów polimerowych jest obiektem zainteresowań zarówno laboratoriów badawczych, jak i przemysłu chemicznego. Dalsze łagodne przetwarzanie olefin, między innymi do epoksy związków, w warunkach katalizy heterogenicznej, w układzie: gazowe substraty – stały katalizator jest szczególnie w ostatnim okresie obiektem wzrastającego zainteresowania. W katalitycznym utlenianiu węglowodorów stosowane są głównie układy tlenkowe, zawierające jeden lub więcej tlenków metali przejściowych, rzadziej natomiast wiąże się procesy utleniania z udziałem katalizatorów zeolitowych.

Katalizatory zeolitowe, które od kilkudziesięciu lat zdominowały przemysł petrochemiczny, w tym głównie procesy przetwarzania ropy naftowej do paliw, w ostatnich 15 latach poszerzyły zakres swoich zastosowań o katalizowanie procesów utleniania. W literaturze naukowej funkcjonuje pojęcie sit redoksowych [2, 3]. Pojęcie sit redoksowych obejmuje już znaczną grupę sit molekularnych, w tym również zeolitów, zawierających w swoim składzie jony metali przejściowych albo wbudowane do struktury, albo też umieszczone w postaci różnego typu kompleksów w komorach lub kanałach tychże sit molekularnych. Odkrycie wyjątkowych zdolności katalizowania procesu bezpośredniego utleniania benzenu do fenolu, w obecności N_2O jako utleniacza, dokonane najpierw przez Iwamoto [4] i rozwinięte z wykorzystaniem wysokokrzemowych zeolitów ZSM-5 przez grupę prof. Panowa [5], otworzyło nowe możliwości zastosowań tych najczęściej w przemyśle używanych katalizatorów na procesy utleniania węglowodorów. Istotne znaczenie w realizacji procesów utleniania węglowodorów, prowadzonych w obecności sit molekularnych modyfikowanych metalami przejściowymi, ma zastosowanie utleniacza, jakim jest tlenek diazotu. Rozkład tlenu diazotu na kompleksach metali przejściowych generuje formy tlenowe, które wchodzi w reakcje z węglowodorami tworząc grupy hydroksylowe (utlenianie benzenu do fenolu) [5], lub oddziałują z atomami wodoru z cząsteczki węglowodoru tworząc wodę oraz generując podwójne wiązanie [6]. Tlenek diazotu okazał się również skutecznym łagodnym utleniaczem lekkich olefin do epoksy związków [7], które stanowią półprodukty dla przemysłu chemicznego wytwarzającego między innymi polimery, glikole, barwniki i detergenty.

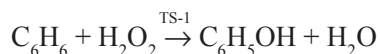
1. HYDROKSYLACJA ZWIĄZKÓW AROMATYCZNYCH

Badania nad opracowaniem jednoetapowego procesu hydroksylacji związków aromatycznych, w szczególności benzenu, mają już stuletnią historię, gdyż produkcję fenolu z benzenu podjęto na początku XX wieku. W okresie tych 100 lat technologia wytwarzania fenolu zmieniała się kilkakrotnie i były to zmiany bardzo radykalne. Obecnie dominującą metodą produkcji fenolu na świecie jest metoda kumenowa. Jest to technologia przewyższająca zarówno wydajnością, jak i niższą odpadowością poprzednio stosowane, wieloetapowe metody: sulfonacyjną oraz opartą na hydrolizie chlorobenzenu. Metoda kumenowa, oparta na utleniającym przetwarzaniu benzenu, jest jednak nadal technologią 3-etapową (Schemat 1).



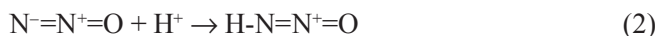
Schemat 1. Produkcja fenolu metodą kumenową
Scheme 1. Synthesis of phenol by cumene method

Pozornie prosta reakcja bezpośredniego utleniania benzenu do fenolu, polegająca na wbudowaniu jednego atomu tlenu do wiązania C-H, okazała się niezwykle trudna w realizacji. Pierwsze informacje o bezpośrednim utlenianiu benzenu do fenolu zostały ogłoszone pod koniec lat 80. XX wieku. Nowa metoda otrzymywania fenolu oparta była na wykorzystaniu wysokokrzemowych zeolitów, modyfikowanych metalami przejściowymi, jako katalizatorów procesu utleniania prowadzonego w fazie ciekłej, w obecności wody utlenionej jako utleniacza [8]. Katalizatorem, który okazał się aktywny w bezpośrednim utlenianiu benzenu do fenolu, a także w dalszym utlenianiu fenolu do dihydroksybenzenów, był modyfikowany palladem tytanosilikalit (TS-1) o strukturze MFI. TS-1 wykazywał zdolność katalizowania reakcji hydroksylacji związków aromatycznych w obecności nadtlenu wodoru jako utleniacza [8], zgodnie z następującą reakcją:



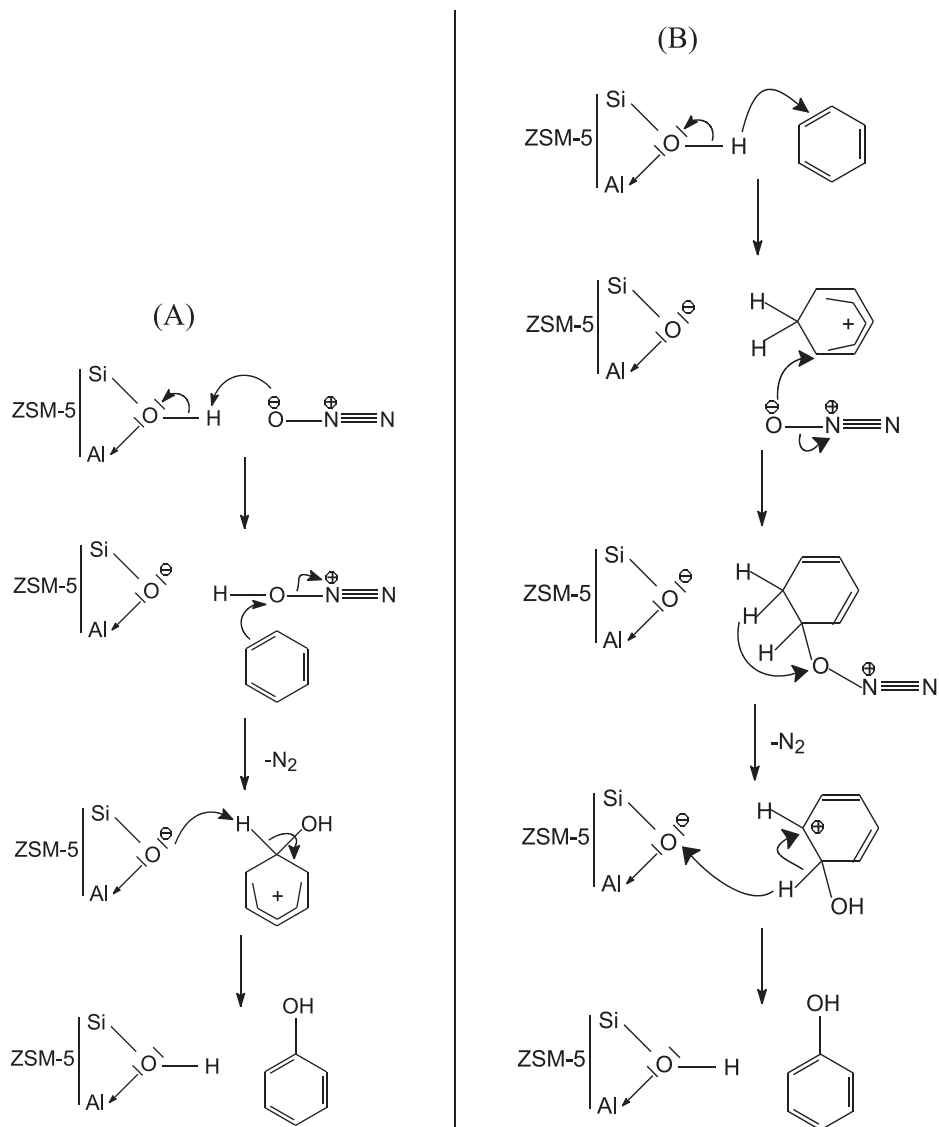
Ten bardzo atrakcyjny proces bezpośredniego utleniania benzenu do fenolu nie został jednak wykorzystany przez przemysł, ponieważ wydajność fenolu była zbyt niska, a ponadto, niemal jednocześnie, pojawiła się kolejna propozycja bezpośredniej hydroksylacji benzenu w fazie gazowej tlenkiem diazotu, w obecności wysokokrzemowego zeolitu ZSM-5 [9]. Nowy proces charakteryzował się blisko 100% selektywnością do fenolu oraz bardzo dobrą wydajnością, a biorąc pod uwagę dogodne warunki prowadzenia procesu oraz łatwość rozdzielania produktów od nieprzereagowanych substratów (układ gaz–ciało stałe), nowy proces stał się niemal natychmiast obiektem zainteresowania przemysłu chemicznego. Hydroksylacja benzenu do fenolu w obecności układu $N_2O/Fe-ZSM-5$ została wdrożona do praktyki przemysłowej w roku 2000 przez firmę SOLUTIA (proces AlphOx [5, 10]). Optymalizacja składu katalizatora oraz warunków prowadzenia procesu pozwoliły uzyskać bardzo wysoką wydajność fenolu, jednakże wciąż toczy się dyskusja nad mechanizmem tej reakcji oraz nad strukturą centrum aktywnego.

W początkowym okresie badań katalityczną aktywność wysokokrzemowych zeolitów w reakcji hydroksylacji benzenu wiązano z obecnością centrów kwasowych. W proponowanych mechanizmach wskazywano na możliwość oddziaływania obydwu reagentów (benzenu i N_2O) z centrami kwasowymi, obecnymi w katalizatorze zeolitym. Ono [11] i Tirel [12], badając mechanizm hydroksylacji benzenu na katalizatorze H-Al-ZSM5, przedstawili propozycję, zgodnie z którą centra kwasowe Brønsteda biorą udział w aktywacji cząsteczki tlenu diazotu. Z uwagi na strukturę elektronową cząsteczki N_2O istnieje możliwość oddziaływania protonu z obydwoma terminalnymi atomami: tlenem lub azotem, zgodnie z równaniami reakcji:



Na podstawie rozważań teoretycznych [13] stwierdzono, że bardziej prawdopodobna jest protonizacja atomu tlenu, która prowadzi do powstania kationorodnika OH^+ . W kolejnym etapie następuje elektrofilowy atak powstałego kationorodnika OH^+ na pierścień aromatyczny, w wyniku którego tlen z tlenu diazotu zostaje wbudowany do cząsteczki organicznej z utworzeniem grupy OH [14, 15]. Adsorpcja N_2O opisywana była w szeregu prac, w których prezentowano dowody przemawiające zarówno za adsorpcją tego związku poprzez tlen [16, 17], jak i poprzez azot [18, 19]. Na adsorpcję N_2O na powierzchni katalizatora poprzez atom azotu wskazuje położenie odpowiednich pasm (2282 i 2226 cm^{-1} przypisywanych drganiom wiązania N-N oraz 1344 i 1308 cm^{-1} odpowiadających drganiom N-O) w widmie IR tlenu diazotu adsorbowanego na Fe-ZSM-5 [18]. Wniosek ten poparty został także obliczeniami DFT dla układu $N_2O/Fe-ZSM-5$. Tirel [12] rozwijając wcześniejszy model przyjął, że aktywacji na centrach kwasowych może ulegać nie tylko cząsteczka utleniacza (N_2O) (Schemat 2A), ale również cząsteczka benzenu (Schemat

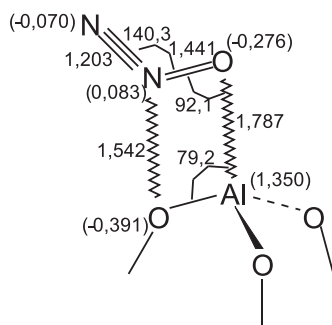
2B). Schemat 2 przedstawia proponowane mechanizmy aktywacji N_2O (A) oraz benzenu (B) z udziałem centrów kwasowych Brønsteda, w wyniku których, zachodzi hydroksylacja benzenu.



Schemat 2. Mechanizm aktywacji N_2O (A) i benzenu (B) z udziałem centrów kwasowych Brønsteda [12]
 Scheme 2. N_2O (A) and benzene (B) activation over Brønsted acidic centers [12]

Inny mechanizm hydroksylacji benzenu zaproponowali Burch i Howitt [20] twierdząc, że protonowe centra kwasowe oddziałują bezpośrednio z cząsteczką benzenu tworząc jon karbonyowy, który następnie reaguje z N_2O .

W dalszych badaniach nad wyjaśnieniem mechanizmu reakcji hydroksylacji benzenu rozważano także udział kwasowych centrów Lewisa, a głównie pozasieciowych, koordynacyjnie niewysyconych jonów glinu. Kustov i in. [21], jak również Motz i in. [22] przedstawili zależność pomiędzy ilością centrów kwasowych Lewisa i aktywnością w reakcji bezpośredniego utleniania benzenu do fenolu (ang. *benzene to phenol*, BTOP). Cytowani autorzy twierdzili, że w wyniku aktywacji termicznej lub wysokotemperaturowej obróbki parą wodną, część jonów glinu, obecnych w strukturze zeolitu, opuszcza sieć tworząc pozasieciowe jony glinu (ang. *extra framework alumina*, EFA), które są odpowiedzialne za proces utleniania benzenu. Kustov [21] przedstawił prawdopodobny schemat adsorpcji N_2O na miejscu kwasowym Lewisa (Al^{3+}), w wyniku której, tworzy się centrum utleniające (Schemat 3).



Schemat 3. Struktura kompleksu N_2O adsorbowanego na centrum kwasowym Lewisa [21]
Scheme 3. Structure of N_2O complex generated over Lewis acid center [21]

Badania prowadzone w grupie Panowa [5, 23], nie podważające roli centrów kwasowych w procesach adsorpcji reagentów wykazały, że rzeczywistym źródłem aktywności utleniającej zeolitów ZSM-5 są nie centra kwasowe, lecz jony żelaza zlokalizowane w kanałach zeolitów wysokokrzemowych. Już nawet śladowe ilości żelaza wprowadzone do struktury zeolitu podczas procedury syntezy, a następnie uwolnione ze struktury podczas wysokotemperaturowej aktywacji i zlokalizowane w kanałach zeolitów, wykazują znaczną aktywność utleniającą. Pozasieciowe jony żelaza, umieszczone w kanałach zeolitu ZSM-5, tworzą kompleksy, w których jon żelaza otoczony jest ligandami tlenkowymi tworzącymi zdefektowaną koordynację tetra- lub oktaedryczną. Kompleksy te mają zdolność rozkładania tlenku diazotu i katalizowania procesu hydroksylacji benzenu [23].

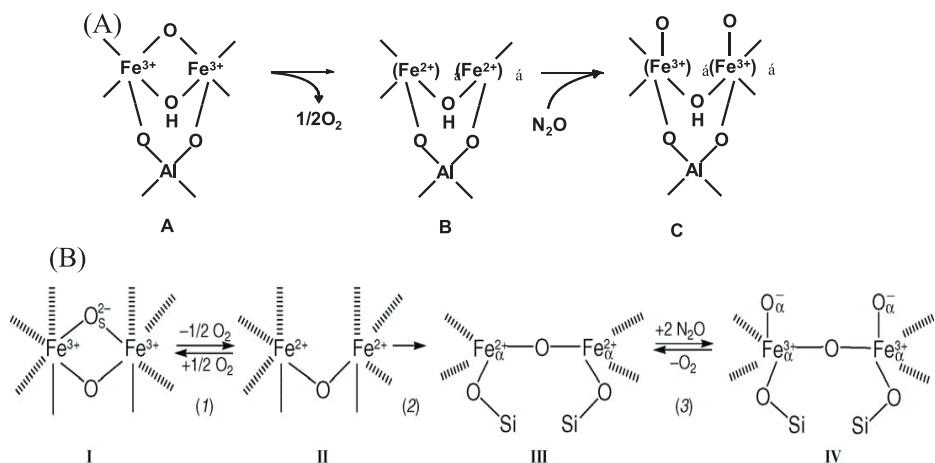
Początkowe badania nad hydroksylacją benzenu prowadzono na kompleksach żelaza zlokalizowanych w matrycach zeolitów wysokokrzemowych o strukturze MFI. Podjęto także próby wygenerowania aktywnych kompleksów żelaza w porach

innych nośników nieorganicznych, w tym także zeolitów o strukturze innej niż MFI. Badania Pirutko i in. [24] oraz prace Wichterlowej i in. [25], a także wyniki innych autorów [26] wykazały, że kompleksy żelaza, aktywne w reakcji hydroksylacji benzenu, mogą być generowane jedynie w matrycach zeolitów ZSM-5, ZSM-11 oraz zeolitu Beta. Zastosowanie innych matryc zeolitowych (mordenit, dealuminowany mordenit, fojazyt), a także glinokrzemianu amorficznego oraz mezoporowatego MCM-41 nie pozwalało uzyskać kompleksów żelaza, aktywnych w hydroksylacji benzenu. Obliczenia kwantowo-mechaniczne przeprowadzone przez Rungsisirakun i in. [27] wykazały, że różnica w energii oddziaływania pomiędzy cząsteczką benzenu i strukturą matrycy zeolitowej (autorzy przeprowadzili obliczenia dla trzech matryc: H-ZSM-5, H-BEA i H-FAU) jest efektem zarówno kwasowości matrycy, jak i ograniczeń geometrycznych. Biorąc pod uwagę średnicę porów analizowanych matryc (H-ZSM-5 – 540 nm; H-BEA – 640 nm oraz H-FAU – 740 nm – wejście do komory oraz 1250 nm – średnica komory), wpływ matrycy wynikający z oddziaływań van der Waalsa będzie najsilniejszy w przypadku H-ZSM-5. Wyliczona energia adsorpcji benzenu w trzech matrycach wynosiła $-18,96$ kcal/mol, $-16,34$ kcal/mol i $-15,18$ kcal/mol dla H-ZSM-5, H-BEA i H-FAU, odpowiednio. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że adsorpcja reagentów, proces kluczowy dla katalizy, zależy nie tylko od obecności i mocy centrów kwasowych, które zwykle są centrami adsorpcji, ale również od struktury i rozmiarów przestrzeni wewnętrznych matrycy zeolitowej, w której te centra są umieszczone. Matryca zeolitowa jest zatem istotnym czynnikiem wpływającym na generowanie aktywnych centrów żelaza oraz na ich strukturę. Wyjaśnienie struktury aktywnego kompleksu żelaza jest problemem kluczowym dla zrozumienia mechanizmu utleniania benzenu do fenolu w obecności układu $N_2O/Fe-ZSM-5$.

1.1. STRUKTURA AKTYWNEGO KOMPLEKSU ŻELAZA

Wyjątkowa aktywność katalityczna kompleksów żelaza generowanych w matrycy zeolitów ZSM-5, którą wykazują one w szeregu reakcji utleniania (hydroksylacja benzenu do fenolu, utleniające odwodornienie lekkich parafin, epoksydacja propenu do tlenku propylenu), a także w reakcji rozkładu N_2O , inspirowała szereg grup badawczych do intensywnych badań nad ich strukturą.

Strukturę kompleksu żelaza odpowiedzialnego za hydroksylację benzenu zaproponowali Parmon i in. [10]. W oparciu o wyniki badań uzyskanych metodą spektroskopii Mössbauera przedstawili oni strukturę kompleksu aktywnego, jako dwucentrowego układu zawierającego dwa sąsiadujące jony żelaza. Kompleks ten, zdaniem cytowanych autorów, zakotwiczony jest na miejscu kationowym w kanale zeolitów ZSM-5. Zgodnie z sugestiami Starokona [28], kompleks żelaza zawiera dwa jony Fe(II), które zachowują się jak izolowane centra (Schemat 4).

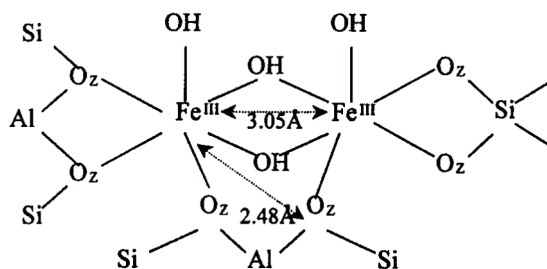


Schemat 4. Propozycje mechanizmów generowania α -miejsc w układzie $N_2O/Fe-ZSM-5$ publikowane kolejno przez grupę Panova [28, 29]; α -tlen jako (A) monoatomowa, neutralna forma tlenu oraz (B) monoatomowa, ujemnie naładowana forma tlenu

Scheme 4. α -oxygen formation in $N_2O/Fe-ZSM-5$ system presented by Panov group [28, 29]; α -oxygen as (A) monoatomic, neutral oxygen species and (B) monoatomic, negatively charged oxygen species

Centra te, w wyniku reakcji z N_2O , są zdolne przyłączać niezależnie po jednym atomie tlenu, który określany jest jako tlen α . Początkowo cytowani autorzy sugerowali, że α tlen jest tlenem monoatomowym, nieposiadającym ładunku (Schemat 4 a) [29]. Szczegółowa analiza wykazała jednak, że α tlen posiada ładunek ujemny, a zatem formą tlenu, który wbudowuje się do cząsteczki benzenu – tworząc fenol, jest O^- (Schemat 4 b) [28].

Marturano i in. [30] zaproponowali jako centrum aktywne dwucentrowy kompleks żelaza(III) o innej strukturze. Na podstawie pomiarów EXAFS, a także opierając się dodatkowo na wynikach badań technikami EPR, FT-IR i TPR, cytowani autorzy przeprowadzili obliczenia odległości międzyatomowych (Fe-Fe oraz Fe-O) i zaproponowali powierzchniowe centrum aktywne, zawierające dwa jony żelaza(III) o strukturze analogicznej do struktury monooksygenazy metanowej [31]. Również Panow w swoich wcześniejszych pracach [32] sugerował, że w wyniku rozkładu N_2O na układzie Fe-ZSM-5 następuje tworzenie formy tlenu O^{2-} , mostkującej obydwa jony żelaza uczestniczące w tworzeniu kompleksu aktywnego, analogicznie jak to ma miejsce w monooksygenazie metanowej (Schemat 5). Jednakże późniejsze badania nie potwierdziły udziału tego rodzaju centrów w procesach utleniania węglowodorów zachodzących na katalizatorze Fe-ZSM-5.



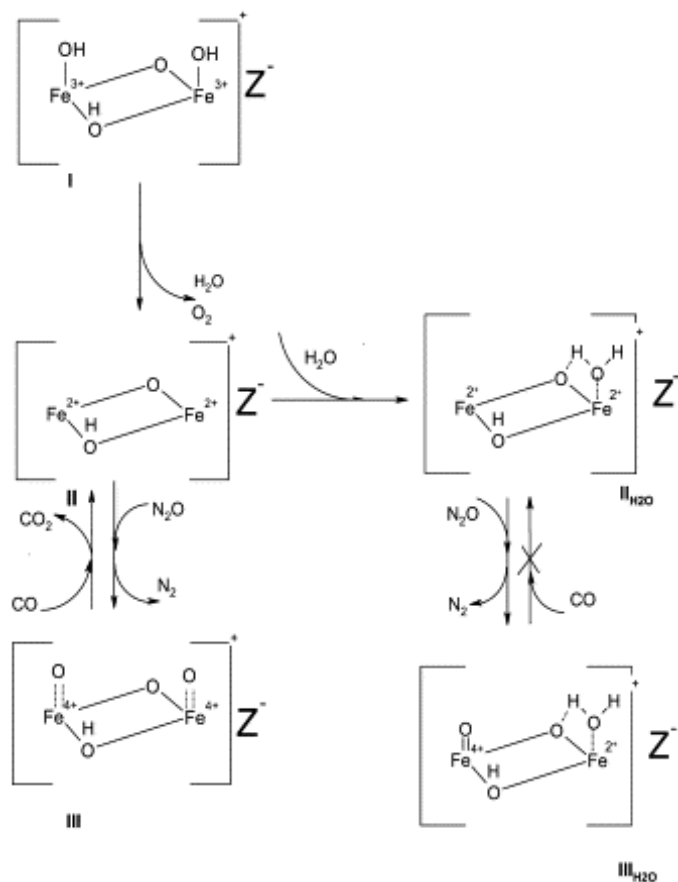
Schemat 5. Binuklearny kompleks żelaza (analogiczny do monooksygenazy metanowej), generowany w układzie Fe-ZSM-5, zaproponowany przez Marturano i współpracowników [30]
 Scheme 5. Structure of binuclear iron center (similar to monooxygenase (MMOH)) in Fe-ZSM-5 system, suggested by Marturano and co-workers [30]

Przyjęcie modelu kompleksu dwucentrowego zakłada określoną dyspersję jonów żelaza. Badania spektroskopowe (UV-Vis i EPR) [33, 34] zeolitów ZSM-5 modyfikowanych jonami żelaza wykazały, że kationy żelaza w matrycy zeolitowej występują w postaci kompleksów izolowanych, binuklearnych, oligonuklearnych oraz klasterów tlenkowych. Cytowani autorzy [30, 33, 34] stwierdzili, że dyspersja żelaza zależy zarówno od zastosowanej matrycy zeolitowej ZSM-5 (stosunek Si/Al, synteza w obecności lub nieobecności templatu), jak i od metody wprowadzania żelaza do układu (wprowadzanie do struktury, wymiana jonowa, CVD lub impregnacja), a także od warunków kalcynacji. Zatem, w zależności od historii badanego układu Fe-ZSM-5, jony żelaza mogą tworzyć układy izolowane, dimeryczne, oligomery i klaster tlenkowe w różnych proporcjach ilościowych.

Koncepcja budowy centrum aktywnego, oparta na obliczeniach kwantowo-mechanicznych przeprowadzonych przez Rydera i in. [35] zakładała, że kompleks żelaza wytworzony w kanałach matrycy zeolitu ZSM-5 zawiera zarówno jony Fe(II), jak i Fe(III), które występują w otoczeniach tetraedrycznym i oktaedrycznym o różnym stopniu zdeformowania. Cytowani autorzy, na podstawie obliczeń metodą DFT, przeprowadzili ocenę możliwych dróg utleniania benzenu tlenkiem diazotu, przyjmując jako centra aktywne dwa różne otoczenia żelaza: $(\text{FeO}_2)^+$ i $(\text{FeO})^+$. Forma centrów aktywnych została wybrana na podstawie wcześniejszych badań nad rozkładem tlenku diazotu [36]. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano, że szybkość utleniania benzenu jest znacznie większa na izolowanym kompleksie typu $(\text{FeO}_2)^+$, niż na $(\text{FeO})^+$. Na tej podstawie przyjęto, że kompleks $(\text{FeO}_2)^+$ jest głównie odpowiedzialny za reakcję hydroksylacji benzenu.

Hensen i in. [37, 38], na podstawie badań spektroskopowych (UV-Vis, EPR, ²⁷Al NMR oraz FT-IR) zaproponowali odmienną strukturę kompleksu odpowiedzialnego za hydroksylację benzenu. Przyjęli oni, że za aktywność w badanej reakcji odpowiedzialne są nie czysto żelazowo tlenkowe kompleksy, lecz pozasieciowe kompleksy Fe-O-Al, zlokalizowane w kanałach zeolitów o strukturze MFI. Strukturę kompleksu aktywnego uzyskuje się po aktywacji hydrotermalnej w mieszaninie pary wodnej i powietrza, w temperaturze 973 K. Obróbka taka pozwala uzyskać właści-

ciwą dystrybucję obydwu modyfikatorów. Również Roy i in. [39] na podstawie badań spektroskopowych wnioskują, że aktywne jony żelaza są zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie pozasieciowych jonów glinu, stanowiących centrum kwasowe Lewisa. Badacze kwestionują natomiast udział w budowie centrów aktywnych dimerycznych lub oligomerycznych kompleksów żelaza. Cytowani wyżej autorzy [37–39], rozważając wartościowości jonów żelaza uczestniczących w strukturze kompleksu aktywnego, nie wykluczają, że obok Fe^{2+} i Fe^{3+} może pojawić się również jon Fe^{4+} jako składnik kompleksu przejściowego. Jednakże późniejsze badania, przeprowadzone metodą RIXS (ang. *resonant inelastic X-ray scattering*) [40], wykazały nieobecność jonów Fe (IV) w układzie Fe-ZSM-5 i potwierdziły w ten sposób wyniki uzyskane wcześniej metodą spektroskopii Mössbauera [29], zgodnie z którymi w budowie kompleksu uczestniczą jony Fe^{2+} i Fe^{3+} . Szczególna rola przypisywana jest jonom żelaza(II) jako miejscom adsorpcji i rozkładu utleniacza.



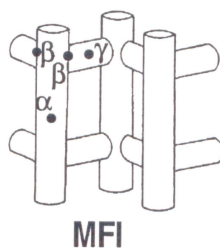
Schemat 6. Binuklearny kompleks żelaza w kanałach zeolitów o strukturze MFI proponowany przez Kiwi-Minsker i współpracowników [41]. Efekty oddziaływania z N_2O oraz z parą wodną
Scheme 6. Binuclear iron complex in the channels of zeolite of MFI structure suggested by Kiwi-Minsker and co-workers [41]. Effects of interaction with N_2O and water

Kiwi-Minsker i in. [41] zaproponowali strukturę aktywnego centrum żelaza w postaci dimerycznego układu zawierającego dwa jony żelaza(II), kompensującego jeden ładunek sieci zeolitu. Zgodnie z proponowanym mechanizmem, rozkład N_2O , z równoczesną adsorpcją tlenu na centrum Fe^{2+} prowadzi do utworzenia grupy ferrylowej i pojawienia się żelaza(IV). Jednakże, jak wykazano w pracy [40], brak jest potwierdzenia obecności jonów Fe^{4+} w układzie Fe-ZSM-5. Niemniej, wciąż pojawiają się sugestie wskazujące na przejściowe tworzenie się Fe^{4+} w wyniku adsorpcji tlenu na Fe^{2+} (Schemat 6).

Obecność jonów żelaza(II) w układzie jest wynikiem autoredukcji żelaza(III), która zachodzi podczas obróbki w podwyższonej temperaturze zgodnie z przedstawionym równaniem reakcji:



Stechiometria reakcji sugeruje, że tlenkowe klasterki, zlokalizowane w matrycy zeolitowej, powinny ulegać łatwiej autoredukcji niż izolowane lub dimeryczne kompleksy żelaza. Wyniki badań nad autoredukcją jonów żelaza w matrycy zeolitowej, prowadzone przez różne grupy badawcze, są często całkowicie różne. Pirngruber i in. w jednej z ostatnich prac wykazali [42], że autoredukcja Fe^{3+} do Fe^{2+} zachodzi łatwiej dla izolowanych jonów żelaza, niż dla większych klasterów, co tłumaczą niską wartością stałej Madelunga dla małych kompleksów, a zatem małą stabilnością wyższych stopni utlenienia. Odmienne wyniki uzyskali cytowani wcześniej autorzy [35], którzy stwierdzali, że podatność układu Fe-ZSM-5 na redukcję wzrasta w miarę wzrostu stosunku Fe/Al, czyli ze wzrostem zawartości żelaza, które prowadzi do tworzenia większych aglomeratów typu tlenkowego. Wichterlová i in. [43], badając dystrybucję jonów kobaltu w przestrzeniach wewnętrznych zeolitów MFI, BEA oraz FER, wykazali na podstawie widm IR, że podatność kationów na redukcję zależy od ich lokalizacji (miejsca α lub β w kanale zeolitu – Schemat 7). Kationy zajmujące miejsca β są bardziej podatne na autoredukcję niż znajdujące się w miejscach α . Natomiast dystrybucja kationów do miejsc α i β zależy od stosunku Fe/Al, jak również od metody wprowadzania modyfikatora oraz warunków obróbki termicznej.



Schemat 7. Miejsca lokalizacji jonów metali przejściowych wprowadzonych do kanałów zeolitów o strukturze MFI, wg Wichterlovej i współpracowników [43]

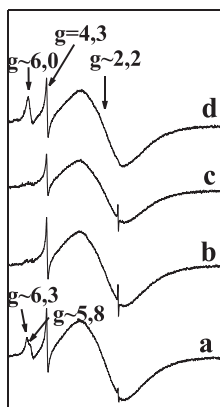
Scheme 7. Positions of transition metal ions located in the channels of zeolite of MFI structure, according to Wichterlová and co-workers [43]

Kontakt zredukowanej formy katalizatora z tlenkiem diazotu powoduje reutlenienie żelaza(II) do żelaza(III) oraz wytworzenie monoatomowej formy tlenu O^- , zgodnie z równaniem reakcji:



Cząsteczka tlenu diazotu jest zdolna utlenić dwa jony Fe(II) do Fe(III), tworząc jednocześnie dwuwujemny jon tlenu O^{2-} . Niektórzy autorzy [42, 44] postulowali zatem tworzenie mostkowych form powierzchniowych typu $Fe^{3+}-O^{2-}-Fe^{3+}$. Jednakże powstawanie takich powierzchniowych form tlenu nie pozwalałoby wyjaśnić wyjątkowej aktywności utleniającej układu $N_2O/Fe-ZSM-5$, ponieważ jon O^{2-} jest mało reaktywny.

Badania koordynacji jonów żelaza(III) jak również podatności żelaza(III) obecnego w Fe-ZSM-5 na redukcję oraz na reutlenienie różnymi utleniaczami (tlenem lub tlenkiem diazotu) były prowadzone z wykorzystaniem spektroskopii EPR. Widma EPR rejestrowane dla próbek Fe-ZSM-5 wykazały obecność kilku sygnałów pochodzących od jonów żelaza(III) występujących w różnym otoczeniu [45]. Szeroki intensywny sygnał charakteryzowany wartością współczynnika $g = \sim 2,1$, rejestrowany w temperaturze pokojowej, który prawie zanika, jeśli widmo zapisywane jest w temperaturze 77 K, przypisywany jest ugrupowaniom Fe-O-Fe obecnym w fazie tlenkowej. Sygnał ten pojawia się na większości modyfikowanych żelazem zeolitów ZSM-5, z wyjątkiem tych, zawierających bardzo niskie ilości modyfikatora. Słaby i szeroki sygnał o wartości $g = \sim 2,3$ wiązany jest z obecnością ugrupowań żelaza w fazie tlenkowej, charakteryzujących się właściwościami super paramagnetycznymi [46]. Sygnał ten obserwowany jest zazwyczaj, jeśli widmo rejestrowane jest w 77 K, dzięki temu, że w niskiej temperaturze pomiaru, maskujący go, intensywny sygnał $g = \sim 2,1$ prawie zanika. W niskim zakresie pola magnetycznego obserwowany jest silny sygnał o $g = \sim 4,3$ oraz słabsze sygnały z $g = \sim 6$ oraz $g = \sim 8$, a nawet dla wartości współczynnika $g = \sim 9$. Sygnały te związane są z obecnością żelaza(III) w koordynacji tetraedrycznej o różnym stopniu zdeformowania. Badania z wykorzystaniem spektroskopii EPR wykazały, że w wyniku ewakuacji w temperaturze do 450°C, intensywność niskopolewego sygnału żelaza(III) ($g = \sim 4,3$) obniżała się, natomiast sygnał o wartości współczynnika $g = \sim 6$ znikał całkowicie. Obserwowane zmiany przypisano redukcji żelaza(III) do żelaza(II). Niektórzy autorzy sugerują, że te zmiany w obrazie spektroskopowym są spowodowane dehydroksylacją układu i wynikającą z tego zmianą otoczenia kationów żelaza. Ewakuacja w podwyższonej temperaturze praktycznie nie wpływała na intensywność sygnału o $g = \sim 2$. Kontakt ewakuowanej próbki z tlenem w podwyższonej temperaturze częściowo przywracał intensywność, ale tylko sygnału o wartości współczynnika $g = 4,3$. Reutlenienie tlenkiem diazotu powodowało dalszy wzrost intensywności sygnału o $g = \sim 4,3$ oraz przywrócenie początkowej intensywności sygnału o $g = \sim 6$ (Rys. 1) [47].



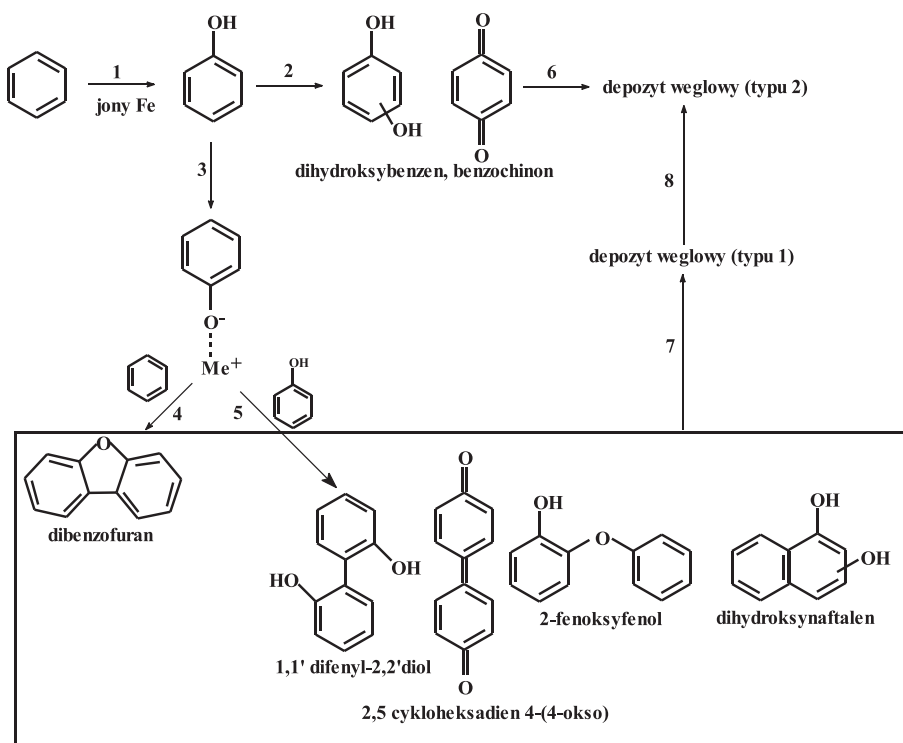
Rysunek 1. Widmo EPR zeolitu Fe-ZSM-5 (Si/Al = 50) (widma rejestrowane w temp. pokojowej) po ewakuacji: a) w 473 K; b) w 673 K; po adsorpcji N_2O : c) w temperaturze pokojowej; d) w 673 K

Figure 1. EPR spectra of Fe-ZSM-5 (Si/Al = 50) (recorded at RT); after evacuation: a) at 473 K; b) at 673 K; after contact with N_2O : c) at RT; d) at 673 K

Wyniki te wskazują, że część żelaza(II) obecnego w kompleksach zlokalizowanych w matrycy zeolitowej może być reutleniona tylko w wyniku oddziaływania z N_2O i wydaje się prawdopodobne, że ta część kompleksów żelaza jest odpowiedzialna za aktywność katalityczną. Powyższe wyniki wskazują także, że zmiana obrazu spektroskopowego Fe-ZSM-5, który był rejestrowany po ewakuacji w $450^\circ C$, jest spowodowana redukcją żelaza(III) do żelaza(II), natomiast dehydroksylacja próbki ma mniejsze znaczenie. Podobne wyniki badań opisali Berrier i in. [48], którzy analizując proces redukcji katalizatora Fe-ZSM-5 i jego reutlenienia tlenem lub tlenkiem diazotu wykazali, że żelazo(III), odpowiedzialne za obecność sygnału EPR charakteryzowanego współczynnikiem rozszczepienia spektroskopowego $g \sim 6$, jest generowane wyłącznie w wyniku kontaktu zredukowanej próbki z N_2O . Reutlenienie tlenem nie prowadziło do wytworzenia kompleksu żelaza(III) odpowiedzialnego za obecność tego sygnału. Cytowani autorzy, w oparciu o pracę Wichterlovej i in. [49], sugerują, że kompleksy żelaza charakteryzowane czynnikiem $g \sim 5$ i $\sim 5,6$ są zlokalizowane w pozycjach β , znajdujących się w intersekcjach kanałów o przekrojach kołowych i sinusoidalnych. Kompleksy żelaza(III) o wartości $g = 4,3$ są zlokalizowane w miejscach γ (w kanałach sinusoidalnych) natomiast te o $g \sim 2$ znajdują się w miejscach α , w kanałach prostych (Schemat 7). Wichterlová i in. sugerują [43], że obróbka termiczna zeolitu ZSM-5 modyfikowanego jonami metali przejściowych, zlokalizowanych w pozycjach pozasięciowych, powoduje przechodzenie jonów z pozycji α do pozycji β . Kompleksy żelaza zlokalizowane w pozycjach β wydają się być odpowiedzialne za aktywność w reakcji utleniania benzenu do fenolu. Taka transformacja może zatem tłumaczyć wzrost aktywności katalizatora Fe-ZSM-5 poddanego obróbce termicznej w temperaturze $973\text{--}1173\text{ K}$.

O przydatności zeolitów modyfikowanych kationami żelaza w roli katalizatorów hydroksylacji benzenu decyduje nie tylko struktura matrycy zeolitowej oraz

ilość wprowadzonego żelaza, lecz również wielkość krystalitów matrycy zeolitowej. Najwyższe aktywności i selektywności w reakcji hydroksylacji benzenu zanotowano dla drobnokrystalicznych matryc o krystalitach rzędu $1\ \mu\text{m}$. Użycie matrycy zeolitowej o dużych krystalitach, rzędu $10\ \mu\text{m}$ lub większych, prowadziło do otrzymania katalizatorów ulegających bardzo szybkiej dezaktywacji [50]. Utworzony fenol dyfundując wzdłuż kanałów dużych krystalitów oddziaływał z centrami kwasowymi, ulegając adsorpcji, polimeryzacji i tworząc w końcu depozyt węglowy, który zamykał kanały zeolitów. W konsekwencji następował szybki spadek aktywności. Perathoner i in. [51] zaproponowali mechanizm tworzenia depozytu koksowego jako efekt kolejnych przemian utworzonego fenolu (Schemat 8).



Schemat 8. Kolejne przemiany fenolu (utworzonego na drodze hydroksylacji benzenu) prowadzące do tworzenia prekursorów depozytu węglowego

Scheme 8. Transformation of phenol (formed as a result of benzene hydroxylation) leading to the formation of coke deposit

Jak wynika z przytoczonego, z konieczności niepełnego przeglądu literatury dotyczącej hydroksylacji benzenu do fenolu, w obecności układu $\text{N}_2\text{O}/\text{Fe-ZSM-5}$, wciąż istnieją bardzo różne poglądy zarówno na strukturę aktywnego centrum żelaza, jak również na źródło aktywności utleniającej katalizatorów zeolitowych, jako że wciąż pojawiają się prace przedstawiające argumenty wskazujące na dominującą

lub przynajmniej ważną rolę centrów kwasowych Lewisa, którymi niekoniecznie muszą być kationy żelaza.

1.2. ROZKŁAD TLENKU DIAZOTU NA KOMPLEKSACH ŻELAZA IMMOBILIZOWANYCH W MATRYCACH SIT MOLEKULARNYCH

Utleniająca aktywność modyfikowanych jonami żelaza zeolitów ZSM-5, w obecności N_2O jako utleniacza, uwarunkowana jest oddziaływaniem centrów aktywnych katalizatora z tlenkiem diazotu. Pierwszym etapem procesu utleniania jest adsorpcja N_2O na centrum aktywnym i kolejno rozkład N_2O z wytworzeniem reaktywnego tlenu. Nie znaczy to jednak, że układy aktywne w rozkładzie N_2O wykazują jednocześnie wysoką aktywność w procesach utleniania węglowodorów.

Reakcja rozkładu tlenku diazotu, jej prawdopodobny mechanizm oraz centra odpowiedzialne za rozkład były obiektem wielu badań [38, 52–54]. Hensen i in. [38], a także Hansen i in. [52–54] badali korelację pomiędzy szybkością utleniania benzenu do fenolu oraz szybkością rozkładu N_2O , w zależności od ilości żelaza obecnego w zeolicie. Wykazali, że szybkość tworzenia fenolu rośnie gwałtownie w zakresie niskich stężeń żelaza (do 0,1%), podczas gdy badana jednocześnie aktywność w rozkładzie N_2O dla tych zawartości żelaza wzrasta minimalnie [38]. Dalszy wzrost zawartości żelaza w układzie powoduje znaczny wzrost szybkości w rozkładzie N_2O (o rząd wielkości), podczas gdy aktywność w tworzeniu fenolu zmienia się nieznacznie. Autorzy podkreślają, że tylko kompleksy żelaza zdolne do rozkładu N_2O w niskiej temperaturze uczestniczą w utlenianiu benzenu. Natomiast tlen wytworzony w wyniku szybkiego rozkładu N_2O , zachodzącego w wysokiej temperaturze, nie uczestniczy w utlenianiu benzenu. Potwierdzeniem tego wniosku były badania aktywności katalitycznej przeprowadzone dla katalizatorów Fe-ZSM-5, przygotowanych na różnych matrycach (Si/Al od 12 do 100, aktywowanych w temp. 873–1173 K, modyfikowanych na drodze wymiany jonowej z roztworu wodnego lub poprzez wymianę w ciele stałym, zawierających od 0,6 do 4,5% wag. żelaza) [55, 56] w reakcjach rozkładu N_2O oraz w utlenianiu benzenu do fenolu. Próbkki zawierające znaczne ilości żelaza wykazywały wysoką aktywność w rozkładzie tlenku diazotu i niewielką wydajność fenolu.

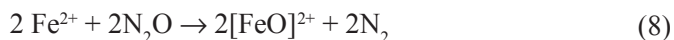
Badania mechanizmu rozkładu N_2O , mimo bardzo obszernej literatury, nie doprowadziły do jednoznacznej odpowiedzi, który z etapów rozkładu jest najwolniejszy i limituje szybkość całego procesu. Hansen i in. [53,54] przeprowadzili obszerną analizę reakcji rozkładu N_2O , na kompleksie żelaza mono- i binuklearnym, w oparciu o obliczenia DFT oraz teorię stanu przejściowego. Stwierdzili, że etapem limitującym szybkość reakcji rozkładu N_2O jest dysocjacja tlenku diazotu, a nie desorpcja tlenu, oraz że rozkład zachodzi praktycznie według tego samego mechanizmu na izolowanych oraz binulearnych kompleksach żelaza. Obecność pary wodnej w układzie powoduje zablokowanie centrów aktywnych w rozkładzie N_2O i zatrucie aktywności katalizatorów. Odmienne punkty widzenia prezentują Roy

i in. [57], którzy na podstawie szczegółowej analizy zmian aktywności na dobrze scharakteryzowanych układach Fe-ZSM-5 przedstawili argumenty wskazujące, że całkowita szybkość rozkładu N_2O jest limitowana szybkością desorpcji tlenu, a nie reakcją dysocjacji N_2O . Ci sami autorzy [42] nie wykluczają jednak możliwości występowania dwóch mechanizmów rozkładu N_2O . Zgodnie z ich sugestią, rozkład N_2O na izolowanych kompleksach żelaza może zachodzić z adsorpcją dwóch atomów tlenu na jednym jonie żelaza, co prowadzi do szybkiej desorpcji tlenu. W takim przypadku szybkość reakcji jest limitowana szybkością dysocjacji tlenku diazotu. Jeśli dwa atomy tlenu są adsorbowane na dwóch rozseparowanych jonach żelaza, wówczas desorpcja cząsteczki tlenu musi być poprzedzona migracją i rekombinacją atomów tlenu. W takim przypadku desorpcja tlenu jest etapem limitującym szybkość rozkładu N_2O . Pierwszy z proponowanych mechanizmów można opisać następującymi równaniami [42]:



podczas gdy mechanizm migracyjno rekombinacyjny można przedstawić następująco [42, 44]:

szybka dysocjacja N_2O z depozycją jednego atomu tlenu na kompleksie żelaza:



oraz:

powolna rekombinacja tlenu:



Mimo dopuszczenia możliwości występowania obydwu mechanizmów, cytowani autorzy [42] podkreślają, że mobilność tlenu powierzchniowego ma dominujący wpływ na rozkład tlenku diazotu. Jednakże jeśli w środowisku reakcji pojawi się reduktor typu benzen, metan lub inne węglowodory, wówczas mechanizm reakcji prowadzącej do rozkładu N_2O może ulec istotnej zmianie. Pérez-Ramírez i in. [58] postulowali, że adsorpcja N_2O na izolowanych centrach żelaza prowadzi do generowania form tlenu adsorbowanego, który szczególnie w niskiej temperaturze, łatwo reaguje z reduktorami typu CO lub propan, co prowadzi do desorpcji tlenu. Jeśli reakcja redukcji zachodzi w wyższej temperaturze (873 K), zdaniem cytowanych autorów, raczej tlen adsorbowany na oligonuklearnych formach kompleksów żelaza bierze udział w oddziaływaniu z reduktorami.

1.3. ROLA CENTRÓW KWASOWYCH

Rola centrów kwasowych w procesach utleniania węglowodorów jest dyskutowana w wielu pracach [1, 59–61].

Powierzchnia stałych tlenków, zawierających kationy metali przejściowych, które stosowane są jako katalizatory procesów utleniania, charakteryzuje się obecnością centrów kwasowych zarówno Lewisa (koordynacyjnie niewysyczone, powierzchniowe jony metali), jak i Brønsteda (powierzchniowe grupy hydroksylowe). Centra utleniające i kwasowo-zasadowe nie są względem siebie niezależne. Powierzchniowe kationy metali przejściowych stanowią centra kwasowe Lewisa, ale są także centrami utleniającymi. Powierzchniowe jony tlenkowe, będące centrami zasadowymi Lewisa, ulegają wbudowaniu do cząsteczki organicznej, prowadząc do redukcji powierzchniowych kationów metali przejściowych. Powierzchniowe centra kwasowe stanowią centra adsorpcji kompleksów przejściowych lub też mogą być odpowiedzialne za silną adsorpcję prowadzącą do całkowitego spalania. Zatem rola centrów kwasowych w reakcjach utleniania nie może być pominięta, zarówno podczas badań mechanizmu, jak i w trakcie optymalizacji parametrów katalizatora.

Mechanizm hydroksylacji benzenu w obecności zeolitów wysokokrzemowych był początkowo wiązany głównie z obecnością centrów kwasowych, najpierw Brønsteda [11, 12] potem również Lewisa [21, 22]. Odkrycie kompleksów żelaza, jako odpowiedzialnych za aktywność układu N_2O/Fe -ZSM-5 w reakcji utleniania węglowodorów, nie zakończyło dyskusji nad rolą centrów kwasowych w tych procesach. Już wczesne prace Dubkova i in. [29] wskazywały zdecydowanie, że miejsca kationowe w zeolicie ZSM-5 stanowią miejsca zakotwiczenia aktywnych kompleksów żelaza i warunkują aktywność w reakcji hydroksylacji benzenu. Schematy 4 i 5 prezentują lokalizację α kompleksu żelaza (wg Starokona [28]) oraz dimerycznego kompleksu, analogicznego do monooksygenazy metanowej (wg Marturano [30]). Obydwa kompleksy zakotwiczone są w miejscach kationowych zeolitu. Rungsisirakun i in. [27] badając adsorpcję benzenu w matrycach zeolitowych podkreślali, że dla adsorpcji reagenta organicznego ważna jest zarówno liczba i moc centrów kwasowych, jak i geometria kanałów zeolitów stanowiących matrycę kompleksów aktywnych.

Na istotną rolę obecności centrów kwasowych Brønsteda, obok aktywnych α kompleksów żelaza, w procesie utleniania benzenu do fenolu, wskazywał Notté [61]. Wykazał on, że w katalizatorze zeolitowym znajduje się pewna optymalna ilość kwasowych centrów protonowych, przy której obserwuje się maksymalną wydajność fenolu. Natomiast aktywne α kompleksy powinny być zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie sieciowych jonów glinu, będących miejscem generowania centrów protonowych. Również Berlier i in. [62], na podstawie widm IR adsorbowanego NO, postulują, że w reakcji utleniania benzenu do fenolu uczestniczą kompleksy zawierające izolowany jon żelaza(II), zlokalizowane w sąsiedztwie sieciowego jonu Al^{3+} . Cytowani autorzy wskazują na rolę dystrybucji pozasieciowych jonów żelaza w tworzeniu centrów aktywnych podkreślając, że centrum aktywne stanowią izolowane, wysoce niewysyczone jony żelaza(II). Obecność jonów glinu

sprzyja dystrybucji jonów żelaza i zapobiega tworzeniu dużych klastrów żelaza. Stąd zawierające glin struktury MFI są korzystniejsze dla tworzenia aktywnych centrów żelaza. Wniosek ten jest zgodny z sugestiami Pirutko i in., którzy badając rolę matrycy zeolitowych zawierających jony glinu, boru lub galu w strukturze [63] wykazali korzystny wpływ matrycy glinokrzemianowej.

Liczne prace wskazują na znaczenie centrów kwasowych w generowaniu kompleksów żelaza w matrycy zeolitów wysokokrzemowych oraz w stymulowaniu ich utleniającej aktywności. Z drugiej jednak strony, wszystkie badane katalizatory ulegały dezaktywacji w czasie reakcji. Przyczyną obserwowanej dezaktywacji jest tworzenie depozytu węglowego na centrach kwasowych [64–66]. Meloni i in. [65, 66] badali skład depozytu koksowego i stwierdzili, że głównymi składnikami są wielopierścieniowe pochodne fenolu. Zatem źródłem tworzenia substancji koksowych jest powstały fenol, który ulega dalszej hydroksylacji i polimeryzacji, tworząc związki nielotne, częściowo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych. Autorzy wykazali, że związki tworzące depozyt węglowy kumulują się przy wejściu do kanałów zeolitowych blokując dostęp do centrów aktywnych.

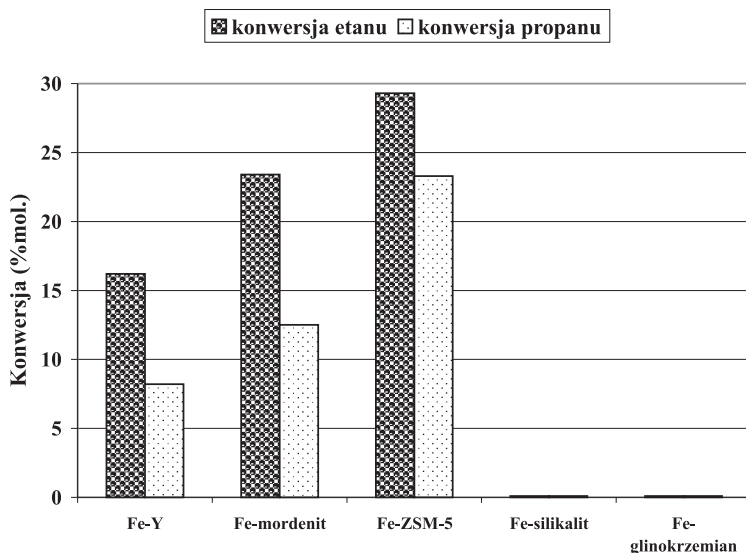
Meloni i in. [65, 66] zakwestionowali pozytywną rolę centrów kwasowych, jako wspomagających reakcję hydroksylacji benzenu, poprzez dostarczenie miejsc, w których generowane są kompleksy aktywne. Postawili tezę, że aktywne kompleksy żelaza mogą być generowane w matrycy o strukturze MFI nieposiadającej ładunku, takiej jak np. czysto krzemowy silikalit. Natomiast brak miejsc kationowych, ich zdaniem, wpływa korzystnie eliminując reakcje spalania oraz tworzenie koksu. Jednakże przygotowanie katalizatorów, opisane w innej pracy, polegające na impregnacji silikalitu solami żelaza [50], a następnie prażenie w temperaturze 873 K, nie doprowadziło do utworzenia miejsc aktywnych w reakcji hydroksylacji benzenu. Natomiast inkorporacja jonów Fe^{3+} do struktury silikalitu poprzez traktowanie matrycy silikalitu parami FeCl_3 prowadziła do utworzenia centrów zdolnych katalizować hydroksylację benzenu. Wprowadzenie do struktury silikalitu jonów żelaza(III) generowało ładunek sieci na skutek podstawienia krzemu jonem żelaza(III). Tym samym pojawiały się centra o charakterze kwasowym. Wydaje się zatem, że nie kwestionując odpowiedzialności centrów kwasowych za powstający depozyt koksowy i stopniową dezaktywację katalizatora, obecność ładunku sieci zeolitu warunkuje zakotwiczenie w matrycy zeolitowej aktywnych centrów żelaza. Ponadto, zgodnie z wynikami badań Notte i in. [61], jak również Rungsirisakun i in. [27], centra kwasowe są niezbędne jako miejsca adsorpcji reagentów. Trudno natomiast oczekiwać bezpośredniej korelacji pomiędzy aktywnością w reakcji utlenienia oraz liczbą lub mocą tych centrów.

2. UTLENIAJĄCE ODWODORNIECIE LEKKICH PARAFIN

Sukces układu $N_2O/Fe-ZSM-5$, który w krótkim czasie znalazł zastosowanie w przemysłowym procesie jednoetapowej produkcji fenolu, stał się inspiracją dla poszukiwania dalszych możliwości wykorzystania jego niezwykłych właściwości do katalizowania również innych, trudnych procesów utleniania. Do takich procesów należy utleniająca funkcjonalizacja lekkich parafin. Można było oczekiwać, że katalizator $Fe-ZSM-5$ będzie zdolny aktywować krótkie alkanany. Łagodne utlenianie etanu, propanu, a w szczególności metanu do odpowiednich alkoholi, aldehydów i kwasów otworzyłoby drogę prostej i czystej produkcji tych związków. Sobolev i in. [67] badając oddziaływanie metanu z tlenkiem diazotu w kuwecie próżniowej stwierdzili, że na powierzchni katalizatora $Fe-ZSM-5$, już w temperaturze pokojowej tworzy się metanol, który jest efektem utleniania metanu. Produkt można było wyseparować na drodze ekstrakcji. Badania podjęte nad utlenianiem etanu i propanu (w reaktorze przepływowym, w temperaturze od 573 do 723 K) wykazały, że w obecności układu $N_2O/Fe-ZSM-5$ alkanany ulegają utlenieniu, lecz ich utleniająca przemiana zachodzi odmiennie niż ma to miejsce w przypadku benzenu. Głównym kierunkiem reakcji utleniania liniowych alkanów w obecności układu $N_2O/Fe-ZSM-5$ jest utleniające odwodornienie do odpowiednich olefin [68], natomiast związki tlenowe występują w produktach reakcji w nieznacznych ilościach. Zatem, jeśli przyjąć, że zgodnie z sugestiami Panowa [9], w wyniku rozkładu N_2O na $Fe-ZSM-5$ tworzy się tlen α , którego główną cechą jest zdolność wbudowywania się do cząsteczki benzenu, to albo oddziałuje on inaczej z węglowodorami liniowymi, albo też w reakcji bierze udział inna forma tlenu, która również tworzy się w wyniku rozkładu N_2O .

Wcześniejsze badania nad rozkładem tlenku diazotu w obecności stałych katalizatorów (redukowalnych tlenków metali przejściowych, jak również tlenków nieredukowalnych) wykazały, że N_2O rozkłada się z wytworzeniem monoatomowego tlenu O^- . Lundsford i Aika [69, 70] w swoich pracach podkreślali, że tlen O^- jest niezbędny w procesie utleniającego odwodornienia alkanów do alkenów, wiążąc dwa atomy wodoru z wytworzeniem cząsteczki wody. Zatem, istotnym etapem reakcji utleniania, które zachodzą z udziałem tlenku diazotu (zarówno hydroksylacji benzenu, jak i utleniania alkanów) jest rozkład N_2O i utworzenie aktywnej formy tlenu. Tlenek diazotu ulega rozkładowi w obecności stałych katalizatorów, wśród których należy wymienić metale [71] (naniesione na nośniki oraz bezośnikowe), tlenki metali przejściowych, a także zeolity i inne układy tlenkowe [72–74]. Jedną z głównych form tlenu, który tworzy się podczas rozkładu tlenku diazotu, jest jonorodnik O^- [69, 70]. Biorąc pod uwagę odkrycie Panowa należałoby przyjąć, że w wyniku rozkładu N_2O , który zachodzi na kompleksach żelaza zlokalizowanych w matrycy zeolitowej, tworzą się przynajmniej dwie formy tlenu: omawiany w poprzednim rozdziale tlen α , który jest monoatomowym tlenem posiadającym ładunek ujemny, oraz jonorodnik tlenowy O^- . Różnice pomiędzy dwoma aktywnymi formami tlenu (tlenem α oraz tlenem O^-) sprowadzają się przede wszystkim do ich

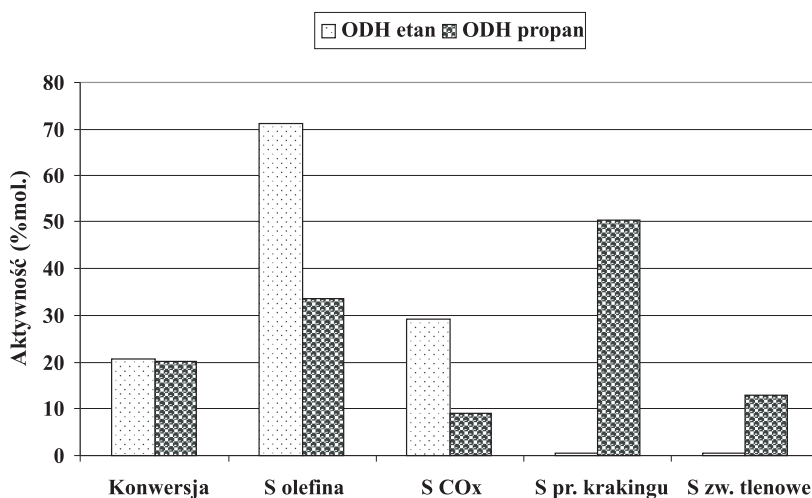
odmiennej reaktywności w stosunku do różnych reagentów. Tlen α ma zdolność do wbudowywania się do cząsteczki organicznej z wytworzeniem grupy OH, podczas gdy O^- wiąże atomy wodoru wyrwane z cząsteczki organicznej, tworząc cząsteczkę wody i umożliwiając utworzenie podwójnego wiązania w cząsteczce węglowodoru. Jest to różnica istotna, ale nie jedyna. Aktywność w reakcji hydroksylacji benzenu do fenolu, w obecności tlenku diazotu jako utleniacza, obserwowano jedynie na katalizatorach przygotowanych z wykorzystaniem matryc zeolitowych o określonej strukturze (Fe-ZSM-5, Fe-ZSM-11 oraz Fe-Beta [24–27, 43]). Inne matryce zeolitowe, jak również nośniki tlenkowe [26] nie stwarzały warunków sprzyjających generowaniu kompleksów żelaza zdolnych rozkładać N_2O z wytworzeniem α tleny, a więc aktywnych w reakcji hydroksylacji benzenu. Natomiast utleniające odwodornienie etanu i propanu zachodziło nie tylko w obecności Fe-ZSM-5 (choć kompleksy wytworzone w matrycy MFI były zdecydowanie najbardziej aktywne), ale również na innych zeolitach modyfikowanych kationami żelaza (Fe-mordenit i Fe-fojazyt) [72]. Wprowadzenie jonów żelaza oraz tlenkowo podobnych ugrupowań wanadowych do matryc mezoporowatych także pozwalało na utworzenie kompleksów zdolnych katalizować utleniające odwodornienie propanu do propenu [73–75], jak również utleniające odwodornienie etylobenzenu do styrenu [76], w obecności tlenku diazotu jako utleniacza. Z kolei próby zastosowania jako matrycy neutralnego silikalitu lub amorficznego glinokrzemianu lub krzemionki nie doprowadziły do wygenerowania kompleksów aktywnych w reakcji utleniającego odwodornienia (Rys. 2).



Rysunek 2 Wpływ struktury nośnika na aktywność kompleksów żelaza w reakcjach utleniającego odwodornienia etanu i propanu

Figure 2. The activity of iron complexes, accommodated in matrices of different structure, in oxidative dehydrogenation of ethane and propane

Badania nad utlenianiem alkanów o różnej długości łańcucha (C_1 , C_2 i C_3), w obecności $N_2O/Fe-ZSM-5$, wykazały, że efekt katalityczny w znacznym stopniu zależy od struktury utlenianego związku. Metan w znikomym stopniu ulegał przemianom utleniającym w obecności $N_2O/Fe-ZSM-5$, w temperaturze do 723 K, podczas gdy wydajność etenu, powstającego w wyniku utleniającego odwodornienia etanu przekraczała 25% w temp. 673 K, a jedynym produktem ubocznym był CO_2 [72] (Rys. 3). Utleniające odwodornienie propanu ma bardziej skomplikowany przebieg. Oprócz produktu głównego, którym jest propen, otrzymywany zwykle z wydajnością rzędu 15%, znaczący udział mają produkty krakingu oraz CO_x (Rys. 3). Podczas utleniania propanu pojawiają się również, co prawda w niewielkich ilościach, związki zawierające tlen [72, 77]. Zatem istotny wpływ na konwersję reagenta oraz na dystrybucję produktów ma natura utlenianego związku.

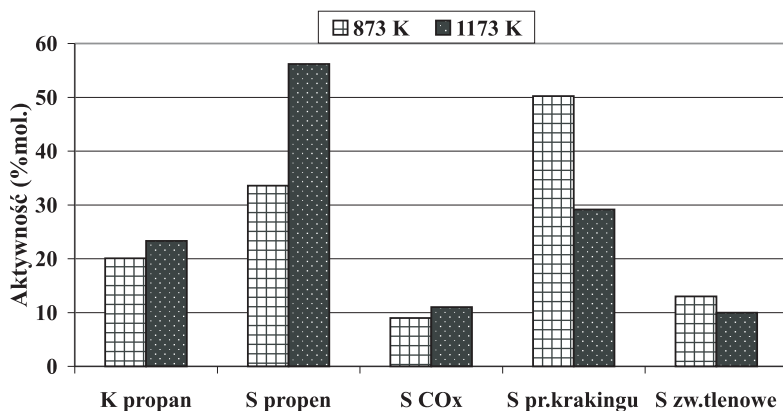


Rysunek 3. Wpływ długości łańcucha utlenianego węglowodoru na efekt utleniającego odwodornienia (konwersję węglowodoru oraz dystrybucję produktów)

Figure 3. Influence of hydrocarbons nature on their oxidative transformation (oxidative conversion and products distribution)

Porównanie rozkładu produktów uzyskanych w wyniku utleniającego odwodornienia etanu i propanu, w obecności układu $N_2O/Fe-ZSM-5$, wskazuje, że niewielkie różnice w budowie cząsteczki etanu i propanu prowadzą do znaczących różnic w produktach utleniania. Heracleous i in. [78] badając proces utleniającej dehydrogenacji etanu i propanu na mieszanych układach tlenkowych wykazali, że szybkość procesu ODH dla propanu jest kilkakrotnie wyższa niż dla etanu. Tę różnicę w szybkości reakcji ODH cytowani autorzy częściowo tłumaczą różnicą energii wiązań C-H w obydwu węglowodorach. Etan zawiera wodór związany z pierwszorzędowymi atomami węgla, a energia wiązania C-H wynosi 420 kJ/mol, podczas gdy propan posiada dodatkowo dwa słabsze wiązania C-H o energii 405 kJ/mol,

wynikające z obecności węgla drugorzędowego. Jednakże energie aktywacji dla procesów utleniania obydwu związków nie różnią się tak znacznie, aby mogły one w pełni tłumaczyć obserwowane różnice w szybkości utleniania. Zdaniem cytowanych autorów, różnice szybkości reakcji wynikają głównie z wyższej stabilności związku przejściowego, tworzącego się podczas utleniania etanu, którym jest, jak wskazuje analiza widm IR, układ zawierający grupę etoksy. Analogiczny związek przejściowy, tworzący się podczas utleniania propanu, charakteryzuje się niższą stabilnością, co może być przyczyną łatwiejszego rozrywania wiązań C-C, a w konsekwencji, w zależności od obecnych na powierzchni centrów aktywnych, może prowadzić do całkowitego spalania lub do krakingu. Za proces krakingu odpowiedzialne są centra kwasowe Brønsteda, których koncentracja w zeolitach Fe-ZSM-5 jest zależna od parametrów matrycy zeolitowej (stosunek Si/Al), jak również od ilości wprowadzonego modyfikatora i od temperatury obróbki termicznej katalizatora. Jak wykazano w pracy [79], konwersja propanu w obecności katalizatora Fe-ZSM-5 prażonego w 873 i 1173 K różni się niewiele, natomiast znacząco zmienia się rozkład produktów (Rys. 4).

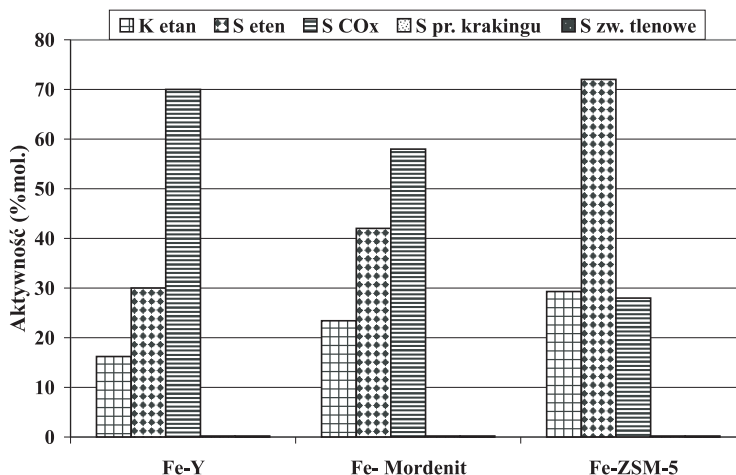


Rysunek 4. Efekt temperatury prażenia (873 i 1173 K) katalizatorów Fe-ZSM-5 na ich aktywność i selektywność w reakcji ODH propanu

Figure 4. Effect of calcination temperature (873 and 1173 K) on activity and selectivity of Fe-ZSM-5 catalyst for propane oxydehydrogenation

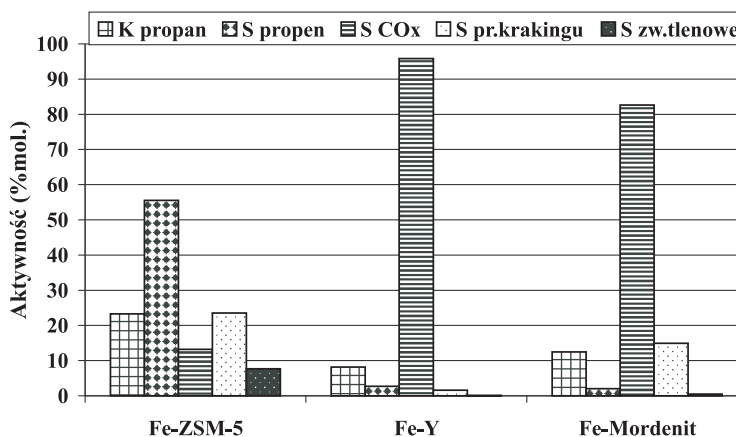
Ze wzrostem temperatury obróbki termicznej (873 i 1173 K) selektywność do propenu rośnie kosztem produktów krakingu, natomiast udział pozostałych produktów (CO_2 i związków tlenowych) zmienia się nieznacznie. Aktywność i szczególnie selektywność do poszczególnych produktów zależy bardzo wyraźnie od natury matrycy [72], w której kompleksy żelaza są generowane (Rys. 5 i 6). Znaczący wpływ ma również struktura reagenta. Najwyższą selektywność do olefiny notowano na katalizatorze Fe-ZSM-5, przy czym utlenianie etanu prowadziło do otrzymania znaczących ilości etenu na wszystkich stosowanych matrycach zeolitowych modyfiko-

wanych kationami żelaza (Fe-MFI, Fe-mordenit i Fe-Y) (Rys. 5), natomiast utlenianie propanu w obecności katalizatorów Fe-Y oraz Fe-mordenit powodowało głównie całkowite spalanie (selektywność do CO_2 wynosiła odpowiednio 96 i 83%) (Rys. 6). Selektwność do propenu na tych katalizatorach nie przekraczała 3%.



Rysunek 5. Wpływ matrycy zeolitowej na konwersję etanu oraz selektywność do produktów utleniającego odwodornienia, w obecności katalizatorów Fe-matryca zeolitowa

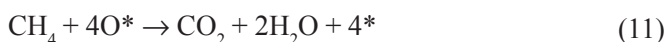
Figure 5. Ethane conversion and selectivity towards different ODH products over iron modified zeolites of different structure



Rysunek 6. Wpływ matrycy zeolitowej na konwersję propanu oraz selektywność do produktów utleniającego odwodornienia w obecności katalizatorów Fe-zeolit

Figure 6. Propane conversion and selectivity towards different ODH products over iron modified zeolites of different structure

Podobnie jak w punkcie 1.2, w którym omawiana była reakcja hydroksylacji benzenu, również w reakcji utleniającego odwodornienia, zachodzącej z udziałem tlenku diazotu, ważną rolę odgrywa rozkład N_2O oraz wytworzenie aktywnego tlenu. Utleniane związki organiczne: benzen lub węglowodory parafinowe, odmiennie oddziałują z aktywnym tlenem adsorbowanym na centrum zawierającym żelazo. W procesie hydroksylacji benzenu, w obecności układu $N_2O/Fe-ZSM-5$, całkowite utlenianie zachodzi w niewielkim stopniu (selektywność do fenolu jest bliska 100%, a selektywność do CO_2 jest bardzo niska), co wskazuje, że benzen nie jest dobrym reduktorem tlenku diazotu, a reakcją dominującą jest wbudowywanie tlenu do cząsteczki organicznej. Zatem proces rozkładu N_2O można rozważać jako praktycznie niezależny od ciśnienia parcjalnego reagenta organicznego. Natomiast, jeśli rozkład N_2O zachodzi w obecności propanu oraz tworzącego się propenu, to obydwa te reagenty mogą redukować tlenek diazotu z wytworzeniem CO lub CO_2 i wody. Tworzący się tlenek węgla może działać również jak reduktor tlenku diazotu. Zatem rozkład N_2O w tych warunkach zachodzić może jako proces rozkładu lub redukcji. Wykazano, że obydwa te procesy zachodzą na różnych centrach aktywnych. Pérez-Ramírez i in. [58] stwierdzili, że izolowane kompleksy żelaza stanowią centra odpowiedzialne za redukcję N_2O z udziałem propanu lub CO , natomiast rozkład tlenku diazotu zachodzi głównie na większych klastrach typu oligomerów. Ci sami autorzy [80–83] badając formy adsorbowanego tlenu generowane na katalizatorze $Fe-MFI$, stosowanym do redukcji tlenku diazotu obecnego w gazach przemysłowych, wykazali, że w wyniku rozkładu N_2O najpierw tworzy się aktywna, monoatomowa forma tlenu, adsorbowana na centrum aktywnym (oznaczanym w reakcjach 10–17 jako *), która łatwo reaguje z reduktorami organicznymi (propanem lub metanem) wytwarzając CO_2 i wodę.



Natomiast reakcja rozkładu N_2O opisywana jest równaniami 10 i 12 lub 10 i 13



Rozważając skutki desorpcji tlenu, która następuje jako efekt dimeryzacji dwóch atomów tlenu, adsorbowanych na różnych miejscach aktywnych (zgodnie z reakcją 13) postulowano, że etapem limitującym szybkość procesu rozkładu jest desorpcja tlenu z powierzchni katalizatora, a nie dysocjacja tlenku diazotu (reakcja 10). Stwierdzono ponadto, że zgodnie z wynikami badań eksperymentalnych, desorpcja tlenu

w procesie rozkładu N_2O zachodzi według dwóch różnych mechanizmów opisujących szybkie lub powolne usuwanie tlenu z powierzchni. Analizując reakcje (10) i (12) oraz (10) i (13) można przyjąć, że desorpcja może zachodzić wg mechanizmu Eleya-Rideala (reakcja 12) i powinna to być reakcja szybka, albo wg Langmuira-Hinshelwooda (reakcja 13) i wtedy byłby to proces wolniejszy. Pirngruber i in. [84] w oparciu o wyniki własnych badań, a także odnosząc się do pracy Mula i in. [85] wykazali, że zarówno szybka, jak i wolna desorpcja tlenu zachodzi zgodnie z reakcją (13). Powolna desorpcja tlenu jest efektem dimeryzacji tlenu monoatomowego, która jest poprzedzona migracją tlenu z odległych centrów adsorpcji. Natomiast szybka desorpcja tlenu jest wynikiem rekombinacji dwóch atomów tlenu adsorbowanych w bezpośrednim sąsiedztwie. Kondratenko i Pérez-Ramírez [86] badając czas życia aktywnego tlenu adsorbowanego na powierzchni Fe-ZSM-5 stwierdzili, że konwersja propanu wprowadzanego na powierzchnię Fe-ZSM-5 zmodyfikowaną wcześniej tlenkiem diazotu obniża się w miarę opóźniania impulsu propanu w stosunku do czasu wprowadzenia N_2O . Wynik ten wskazuje, że w efekcie wprowadzenia N_2O na powierzchnię, na centrach aktywnych tworzy się aktywny tlen, który jest zdolny reagować z wprowadzonym propanem, utleniając go do propenu lub dalej do tlenków węgla. Pod nieobecność węglowodoru, aktywny monoatomowy tlen oddziałuje z sąsiednim monoatomowym tlenem, tworząc nieaktywny tlen cząsteczkowy, który ulega desorpcji, zgodnie z reakcją 13.

Badania charakteru oddziaływań N_2O z powierzchnią katalizatora Fe-ZSM-5, prowadzone przez Bulusheva i in. [87] za pomocą spektroskopii w podczerwieni, wykazały, że wśród produktów rozkładu N_2O , obecny jest również tlenek azotu NO, co sugeruje, że możliwa jest także inna droga reakcji rozkładu tlenku diazotu. Cytowani autorzy proponują następujące reakcje, jako prawdopodobną drogę rozkładu N_2O , z pośrednim tworzeniem tlenku azotu NO:



Adsorpcja tlenku diazotu i jego kolejny, szybki rozkład, któremu towarzyszy adsorpcja monoatomowego tlenu, zachodzi na centrach aktywnych zawierających jony żelaza(II). Autorzy sugerują, że tworzenie NO (zgodnie z reakcją 15) ma miejsce również na centrach zawierających jony żelaza, ale są to inne centra niż te odpowiedzialne za adsorpcję i rozkład tlenku diazotu. Wnioski takie zostały wyciągnięte na podstawie badań adsorpcji NO na katalizatorze Fe-ZSM-5, którego powierzchnia

została wcześniej pokryta adsorbowanym tlenem. Wcześniejsze badania Péreza-Ramíreza i in. [85, 88] wykazały, że niewielka ilość NO katalizuje rozkład N_2O . Katalityczny efekt obecności NO występuje głównie na katalizatorach zawierających oligomeryczne kompleksy żelaza. Taki katalizator pozwala na utworzenie adsorbowanego tlenu oraz NO w bezpośrednim sąsiedztwie, co stwarza warunki dla zachodzenia reakcji (16).

Katalizatory zawierające kationy żelaza w matrycy zeolitowej i stosowane w reakcji utleniającego odwodornienia lekkich alkanów wykazywały spadek aktywności z czasem reakcji [89, 90]. Powodem dezaktywacji jest pokrywanie centrów aktywnych depozytem węglowym. Tworzenie depozytu węglowego zachodzi na protonowych centrach kwasowych, których obecność na katalizatorach Fe-ZSM-5 była wykazywana w szeregu prac [68, 90]. Usuwanie depozytu węglowego poprzez wypalanie koksu nie prowadziło do pełnej regeneracji katalizatora, który użyty w kolejnych procesach znacznie szybciej ulegał ponownej dezaktywacji. Proces regeneracji nie powodował zmian matrycy zeolitowej, natomiast prowadził do redystrybucji kationów żelaza. Przedłużona obróbka termiczna oraz kontakt z parą wodną, tworzącą się w wyniku wypalania koksu, powodowały migrację kationów żelaza i wzrost wielkości klasterów, prowadząc nawet do tworzenia układów tlenkowych, co powodowało zmniejszenie liczby centrów aktywnych i nieodwracalne obniżenie aktywności.

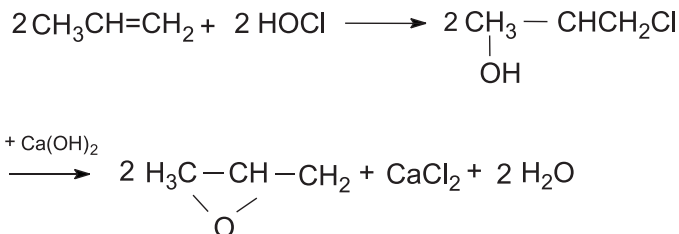
Przedstawione opinie wskazują, że mimo wielu badań i obszernej literatury naukowej, brak jest jednoznacznego i nie budzącego wątpliwości opisu mechanizmu reakcji utleniającego odwodornienia alkanów, zachodzącej na katalizatorze Fe-ZSM-5 w obecności N_2O .

3. EPOKSYDACJA PROPENU

Epoksytlenki są cyklicznymi eterami, zawierającymi trójczłonowy, silnie naprężony pierścień, wysoce niestabilny energetycznie. Tlenki organiczne są ważnymi półproduktami, stosowanymi jako monomery dla procesów polimeryzacji, jak również w produkcji żywic epoksydowych. Tlenek etylenu (EO, oksiran) oraz tlenek propylenu (PO, metylooksiran) są surowcami do produkcji odpowiednich glikoli. Epoksytlenki służą także do wytwarzania detergentów oraz rozpuszczalników organicznych (dioksan), a także są stosowane jako środki dezynfekujące sprzęt medyczny. Ponadto warto wspomnieć, że PO jest reagentem wyjściowym w procesie wytwarzania poliuretanów, które głównie w postaci pianek poliuretanowych znajdują zastosowanie w przemyśle meblarskim oraz samochodowym.

Pomimo olbrzymiego zapotrzebowania na epoksytlenki, znaczna ich ilość jest wciąż jeszcze produkowana metodą chlorhydrynową, trudną do akceptowania ze względu na znaczną ilość wytwarzanych odpadów (Schemat 9). Produkcję tlenku etylenu zmodernizowano przez zastosowanie stałego katalizatora srebrowego jeszcze w pierwszej połowie ubiegłego wieku (1936 rok), jednakże katalizator Ag/Al_2O_3 ,

zastosowany w utlenianiu propenu do tlenku propylenu, nie okazał się wystarczająco aktywny.



Schemat 9. Otrzymywanie tlenku propylenu metodą chlorhydrynową
Scheme 9. Propylene oxide production by chlorhydrine method

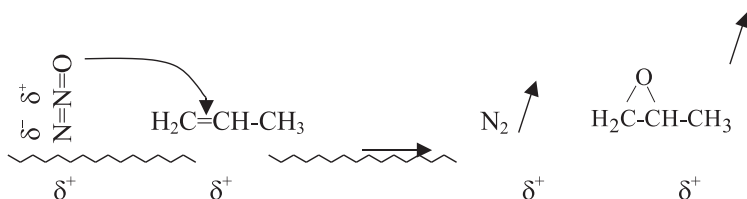
Czyste technologie produkcji PO, oparte na wykorzystaniu wody utlenionej, rozwijane są w dwóch kierunkach. Pierwszy polega na utlenianiu propenu nadtlakiem wodoru w fazie ciekłej, w obecności tytanosilikalitu. Drugi kierunek bazuje na wykorzystaniu wody utlenionej produkowanej *in situ*, w układzie heterogenicznym zawierającym reagenty gazowe (wodór i tlen oraz propen), w obecności stałych katalizatorów, którymi są metale szlachetne naniesione na nośniki. Tworzenie wody utlenionej *in situ* zachodzi z równoczesnym utlenianiem propenu do epoksydu. Technologie te zostały opracowane w ciągu ostatnich 20 lat, a uruchomienie produkcji przemysłowej spodziewane jest w latach 2008–2010.

Zastosowanie wody utlenionej jako utleniacza zrewolucjonizowało technologię produkcji tlenku propylenu. Jednakże synteza *in situ* wody utlenionej z tlenu i wodoru stwarza realne zagrożenie eksplozją, stąd kontynuowane są poszukiwania innej, czystej technologii produkcji tlenku propylenu.

Nowy kierunek badań nad syntezą epoksytlenków, szczególnie tlenku propylenu, rozwinął się w oparciu o wykorzystanie redoksowych sit molekularnych jako katalizatorów utleniania olefin z zastosowaniem tlenku diazotu jako utleniacza. Jednakże wysoka kwasowość katalizatora Fe-MFI, znanego ze swej aktywności w obecności tlenku diazotu, nie pozwalała na jego skuteczne wykorzystanie w epoksydacji propenu, z uwagi na łatwość izomeryzacji produktu (PO) w obecności centrów kwasowych [91]. Stąd głównymi produktami reakcji utleniania propenu w obecności układu $\text{N}_2\text{O}/\text{Fe-MFI}$ były aldehyd propionowy, alkohol allylowy i aceton, a także produkty dalszego utleniania, takie jak kwas propionowy i akroleina. Korzystną modyfikacją układu Fe-MFI było dotowanie katalizatora chlorkiem potasu, co podwyższało znacząco selektywność do PO, wpływając nieznacznie na konwersję propenu. Wpływ stosowanego modyfikatora tłumaczono nie tylko obniżeniem kwasowości katalizatora, ale także zmianą dystrybucji żelaza w układzie oraz stabilizującym wpływem metali alkalicznych na strukturę aktywnego kompleksu.

Duma i Hönicke wykazali [7], że skutecznym katalizatorem epoksydacji propenu w obecności tlenku diazotu jako utleniacza jest układ zawierający kationy żelaza

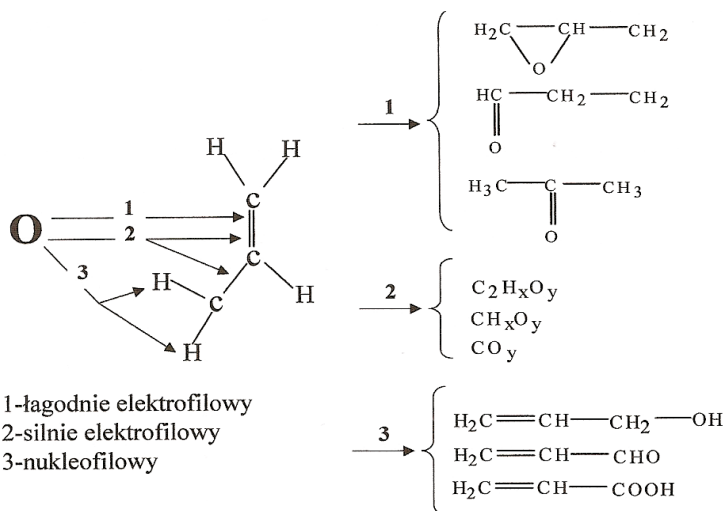
osadzone na krzemionce. Cytowani autorzy sugerują, że transformacja grupy winylowej, prowadząca do utworzenia pierścienia epoksydowego, wymaga obecności słabo elektrofilowych form tlenu. Takie właśnie formy adsorbowanego tlenu tworzą się w wyniku oddziaływania N_2O z powierzchnią katalizatora. Zgodnie z sugestiami Dumy i Hönicke [7], w reakcji utleniania propenu utleniacz N_2O powinien być adsorbowany na centrum aktywnym (poprzez atom azotu) nie ulegając dysocjacji (Schemat 10).



Schemat 10. Utlenianie propenu do tlenku propylenu jako efekt oddziaływania propenu z tlenkiem diazotu adsorbowanym na katalizatorze poprzez atom azotu [7]

Scheme 10. Propene to propylene oxide oxidation as a result of interaction of propene with N_2O , weakly adsorbed on catalyst [7]

Sugestie autorów oparte są na założeniu, że reaktywny tlen adsorbowany na centrach zawierających żelazo powoduje agresywne utlenianie reagenta. Natomiast spolaryzowana cząsteczka adsorbowanego N_2O reagując z propenem z fazy gazowej (wg mechanizmu Eleya–Readela) prowadzi do wytworzenia epoksy grupy, zgodnie z proponowanym przez autorów schematem (Schemat 11).



Schemat 11 Wpływ różnych form tlenu adsorbowanego na powierzchni katalizatora na kierunki utleniającego przetwarzania propenu

Scheme 11 Effect of different oxygen species generated over catalyst surface on oxidative transformation of propene

Autorzy [7] podkreślają, że w szeregu tlenkowych połączeń metali przejściowych, przedstawionym w pracy [92], kationy żelaza należą do najmniej aktywnych w rozkładzie tlenku diazotu, co ich zdaniem sprzyja łagodnemu utlenianiu propenu. Również w omawianych wcześniej reakcjach (hydroksylacji benzenu i utleniającego odwodornienia lekkich parafin) zaobserwowano odwrotną korelację pomiędzy aktywnością w reakcjach łagodnego utleniania oraz aktywnością w rozkładzie tlenku diazotu [55, 56].

Zhang i in. [91] wykazali, że centra żelaza, aktywne w reakcji epoksydacji, lokowane są wewnątrz porów katalizatora. Zatem średnica porów znacząco wpływa na aktywność katalizatorów. Zbyt wąskie pory, zamykane są składnikami aktywnymi lub przynajmniej utrudniają dyfuzję, natomiast zbyt szerokie nie pozwalają na wystarczający kontakt reagentów z centrami aktywnymi. Najkorzystniej na aktywność katalizatora powinny wpływać pory średniej wielkości, jednak autorzy nie definiują bliżej rozmiarów.

Czysto krzemionkowe mezoporowate sita molekularne typu MCM-41 lub SBA-15 [91, 93, 94], które charakteryzują się niską kwasowością oraz możliwością regulowania średnicy porów poprzez stosowanie odpowiednich templatów, zostały użyte jako matryce dla przygotowania katalizatorów epoksydacji propenu. Zhang i in. [91] stwierdzili, że zarówno Fe-ZSM-5, jak i Fe-MCM-41 katalizują głównie allylowe utlenianie propenu do akroleiny i alkoholu allylowego i dopiero modyfikacja próbek chlorkiem potasu przesunęła reakcję w kierunku tworzenia tlenku propylenu. Autorzy podkreślają wpływ dyspersji jonów żelaza na konwersję propenu. Układy zawierające mononuklearne kompleksy żelaza wykazują wyższą aktywność utleniającą niż te, w których wytworzyły się klastery tlenkowopodobne. Aktywność wszystkich badanych układów wyraźnie wzrastała po modyfikacji kationami metali alkalicznych [91, 93–95]. Kationy metali alkalicznych zdecydowanie wpływają na przebieg procesu utleniania propenu, ograniczając utlenianie allylowe i zwiększając udział PO w produktach, nawet do blisko 80%. Autorzy szeregu prac podkreślają, że modyfikacja układu zawierającego kationy żelaza na matrycach krzemionkowych sit molekularnych (również krzemionki amorficznej) kationami metali alkalicznych jest niezbędna do wygenerowania aktywności w reakcji epoksydacji. Wpływ kationów alkalicznych jest niewątpliwy, jednak Thömmes i in. [96, 97] wykazali na podstawie badań kinetycznych, że w pierwszym etapie utleniania propenu dominuje utlenianie winylowe, prowadzące do utworzenia PO. Produkty uboczne, takie jak aldehyd propionowy i aceton, są wynikiem izomeryzacji utworzonego PO, natomiast alkohol allylowy i akroleina tworzą się w wyniku dalszych jego przemian. Zatem rola modyfikatora alkalicznego sprowadzałaby się do ograniczenia procesu izomeryzacji. Również efektem dalszych przemian pierwotnego produktu, czyli PO, jest tworzenie związków o wyższej masie cząsteczkowej, które są prekursorami depozytu węglowego. Depozyt węglowy jest odpowiedzialny za spadek aktywności w czasie reakcji.

Rozważając rezultaty modyfikacji różnymi kationami alkalicznymi stwierdzono, że istotny wpływ na aktywność katalityczną ma wielkość promienia jonowego kationu (najkorzystniejszy efekt obserwowano wprowadzając kationy Na, K i Rb [98]). Nie bez znaczenia jest również anion towarzyszący wprowadzanemu kationowi alkalicznemu. Wprowadzenie chlorków [91, 93] i siarczanów [98] w znaczący sposób podwyższało zarówno konwersję propenu, jak i selektywność do PO. Stosowanie innych niż chlorkowe anionów chlorowcowych (bromki, fluorki, jodki [93]) powodowało wręcz obniżenie ilości wytwarzanego PO. Również modyfikacja octanami, azotanami lub węglanami metali alkalicznych prowadziła do wzrostu selektywności w kierunku PO, natomiast konwersja propenu nie zmieniała się lub nawet spadała, w porównaniu do niemodyfikowanego Fe-SBA-15 [93].

Horváth i in. [99], oprócz katalizatorów zawierających kationy żelaza na różnych matrycach krzemionkowych, testowali także katalityczną aktywność kationów innych metali przejściowych, takich jak Co, Ni, a także Cu i Au. Stwierdzili oni, że jedynie katalizatory zawierające żelazo, kobalt i nikiel zdolne są utleniać propen do PO. Kationy miedziowe w matrycy krzemionkowej katalizowały wyłącznie całkowite spalanie, podczas gdy złoto naniesione na nośnik krzemionkowy nie wykazywało aktywności utleniającej w obecności N_2O jako utleniacza.

Held i Florczak [100] w roli katalizatorów utleniania propenu do PO w obecności N_2O zastosowali związki wanadu, immobilizowane w kanałach krzemionkowych sit mezoporowatych. Tlenkowe kompleksy wanadu, osadzone na tlenku glinu, były pierwszymi katalizatorami zastosowanymi w reakcji heterogenicznego utleniania benzenu do fenolu tlenkiem diazotu przez Iwamoto i in. [4]. Katalizatory wanadowe osadzone na różnych matrycach krzemionkowych, $VO_x/SBA-3(MCM-41, SiO_2)$, wykazywały wyższą konwersję propenu jak również wyższą selektywność do PO, w porównaniu do katalizatorów zawierających kompleksy żelaza na matrycach krzemionkowych. Cytowani autorzy stwierdzili ponadto, że mieszane układy zawierające kationy żelaza i wanadu pozwalają uzyskać wyraźnie wyższą wydajność PO. Widma EPR mieszanych układów wskazują na oddziaływanie pomiędzy modyfikatorami, brak jednak na razie wyjaśnienia, na czym to oddziaływanie polega. Znaczący wpływ na aktywność katalizatorów wanadowych ma charakter stosowanego prekursora wanadowego. Podobnie jak podczas modyfikacji układów $FeO_x/(SBA-15$ lub $SiO_2)$ kationami metali alkalicznych, obecność anionu siarczanowego podwyższała aktywność. Yang i in. [94] sugerują, że zarówno kationy metali alkalicznych (w szczególności Rb, K i Cs), jak i niektóre aniony (chlorkowy i siarczanowy) korzystnie wpływają na dystrybucję jonów żelaza. Ponadto jony alkaliczne modyfikują kwasowość układu, ograniczając dalsze przemiany tlenku propylenu.

PODSUMOWANIE

W przedstawionej pracy zaprezentowano różne kierunki badań nad zastosowaniem układu N_2O -sita molekularne modyfikowane metalami przejściowymi, w szczególności N_2O/Fe -ZSM-5, w ważnych procesach utleniania węglowodorów. Odkrycie wyjątkowych właściwości układu N_2O/Fe -ZSM-5 pozwoliło na opracowanie jednej z najczystszych technologii produkcji fenolu, opartej na bezpośrednim utlenianiu benzenu. Proces technologiczny został wdrożony w czasie krótszym niż 20 lat, licząc od pierwszych doniesień literaturowych. Jednakże mechanizm tego procesu oraz rola poszczególnych składników układu, w poszczególnych etapach reakcji utleniania, wciąż budzą wątpliwości i stymulują dalsze badania. Podejmowane są także, z dobrym skutkiem, próby zastosowania wspomnianego układu N_2O/Fe -ZSM-5 w reakcji utleniającego odwodornienia lekkich parafin do odpowiednich olefin. Jednakże ten proces daleki jest jeszcze od przemysłowych rozwiązań. Badania nad ODH lekkich parafin na układzie Fe -ZSM-5 doprowadziły do zaproponowania opisu struktur powierzchniowych kompleksów żelaza oraz do wyjaśnienia ich roli w procesie utleniającego odwodornienia węglowodorów. W pracy przedstawiono także badania nad wpływem kinetyki rozkładu N_2O na możliwość uczestniczenia powstającego tlenku w procesach utleniania. Redoksove sita molekularne zawierające jony metali przejściowych wykazują również aktywność w reakcji utleniania propenu do epoksy tlenku propylenu. Matryce mezoporowate modyfikowane kationami żelaza, wanadu, a także mieszane układy wanadowo-żelazowe, wraz z tlenkiem diazotu w roli utleniacza, pozwalały uzyskać wydajność tlenku propylenu bliską 10%.

W pracy przedstawiono trzy grupy procesów utleniania, które zachodzą w obecności redoksowych sit molekularnych stosowanych wraz z tlenkiem diazotu pełniącym rolę utleniacza.

PODZIĘKOWANIE

Praca finansowana częściowo w ramach projektów: Grant Nr N N204 246335 oraz Grant Nr N N204 272533.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Centi, F. Cavani, F. Trifirò, *Selective Oxidation by Heterogeneous Catalysis*, Kluwer Academic, New York, 2001.
- [2] R. Raja, G. Sankar, J.M. Thomas, *J. Amer. Chem. Sci.*, 1999, **121**, 11926.
- [3] R.F. Parton, F. Thibault-Starzyk, R.A. Reyniers, P.J. Grobet, P.A. Jacobs, C.P. Bezoukhanova, W. Sun, Y. Wu, *J. Mol. Catal.*, 1995, **97**, 183.
- [4] M. Iwamoto, K. Matsukami, S. Kagawa, *J. Phys. Chem.*, 1983, **87**, 903.
- [5] G.I. Panov, *CATTECH*, 2000, **4**, 18.
- [6] M.A. Bañares, *Catal. Today*, 1999, **51**, 319.

- [7] V. Duma, D. Hönicke, *J. Catal.*, 2000, **191**, 93.
- [8] T. Tatsumi, K. Yuasa, H. Tominaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1446.
- [9] G.I. Panov, G.A. Scheveleva, A.S. Kharitonov, V.N. Romannikov, L.A. Vostrikova, *Appl. Catal. A: General*, 1992, **82**, 31.
- [10] V.N. Parmon, G.I. Panov, A. Uriatre, A.S. Noskov, *Catal. Today*, 2005, **100**, 115.
- [11] Y. Ono, K. Tohmori, S. Suzuki, K. Nakashiro, E. Suzuki, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1988, **41**, 75.
- [12] P.J. Tirel, M.H. Gubelmann, J.M. Popa, *Extended abstract for the „9th International Zeolite Conference”*, Montreal, Kanada, 5–10 czerwiec 1992.
- [13] C.R. Coan, A.D. King, Jr., *J. Amer. Chem. Sci.*, 1971, **93**, 1857.
- [14] M. Häfele, A. Reitzmann, D. Roppelt, G. Emig, *Appl. Catal. A: General*, 1997, **150**, 153.
- [15] M. Häfele, A. Reitzmann, D. Roppelt, G. Emig, *Petrochemie*, 1996, **112**, 512.
- [16] T.M. Miller, V.H. Grassian, *Catal. Lett.*, 1997, **46**, 213.
- [17] W. Piskorz, F. Zasada, P. Stelmachowski, A. Kotarba, Z. Sojka, *Catal. Today*, 2008, **137**, 418.
- [18] B.R. Wood, J.A. Reimer, A.T. Bell, *J. Catal.*, 2002, **209**, 151.
- [19] A. Heyden, B. Peters, A.T. Bell, F.J. Keil, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 1857.
- [20] R. Burch, C. Howitt, *Appl. Catal. A: General*, 1993, **103**, 135.
- [21] L.M. Kustov, A.L. Tarasov, V.I. Bogdan, A.A. Tyrlov, J.W. Fulmer, *Catal. Today*, 2000, **61**, 123.
- [22] J.L. Motz, H. Heinichen, W.F. Hölderich, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 1998, **136**, 175.
- [23] V.I. Sobolev, A.S. Kharitonov, Ye. A. Paukshstis, G.I. Panov, *J. Mol. Catal.*, 1993, **84**, 117.
- [24] L.V. Pirutko, K.A. Dubkov, L.P. Solovyeva, G.I. Panov, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 1996, **58**, 105.
- [25] B. Wichterlová, B. Dědeček, Z. Sobalik, *Catalysis by Unique Metal Ion Structure in Solid Matrices – From Science to Application*, G. Centi, B. Wichterlová, A.T. Bell Eds, Kluwer, Dordrecht 2001, 31.
- [26] V. Zholobenko, *Mendeleev Commun.*, 1993, 28.
- [27] R. Rungsirisakun, B. Jansang, P. Pantu, J. Limtrakul, *J. Mol. Structure*, 2005, **733**, 239.
- [28] E.V. Starokon, K.A. Dubkov, L.V. Pirutko, G. I. Panov, *Topics Catal.*, 2003, **23**, 137.
- [29] K.A. Dubkov, N.S. Ovanesyan, A.A. Shteinman, E.V. Starokon, G.I. Panov, *J. Catal.*, 2002, **207**, 341.
- [30] P. Marturano, L. Drozdová, A. Kogelbauer, R. Prins, *J. Catal.*, 2000, **192**, 236.
- [31] B.J. Wallar, J.D. Lipscomb, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 2625.
- [32] G.I. Panov, A.K. Uriatre, M.A. Rodkin, V.I. Sobolev, *Catal. Today*, 1998, **42**, 365.
- [33] A. Ribera, I.W.C.E. Arends, S. De Vries, J. Pérez-Ramírez, R.A. Sheldon, *J. Catal.*, 2000, **195**, 287.
- [34] I. Yuranov, D.A. Bulushev, A. Renken, L. Kiwi-Minsker, *J. Catal.*, 2004, **227**, 138.
- [35] J.A. Ryder, A.K. Chakraborty, A.T. Bell, *J. Catal.*, 2003, **220**, 84.
- [36] J.A. Ryder, A.K. Chakraborty, A.T. Bell, *J. Phys. Chem. B*, 2002, **106**, 7059.
- [37] E.J.M. Hensen, Q. Zhu, R.A.J. Janssen, P.C.M.M. Magusin, P.J. Kooyman, R.A. Van Santen, *J. Catal.*, 2005, **233**, 123.
- [38] E.J.M. Hensen, Q. Zhu, R.A. Van Santen, *J. Catal.*, 2005, **233**, 136.
- [39] P.K. Roy, R. Prins, G.D. Pirngruber, *Appl. Catal. B: Environmental*, 2008, **80**, 226.
- [40] G.D. Pirngruber, J.-D. Grunwaldt, P.K. Roy, J.A. van Bokhoven, O. Safonova, P. Glatzel, *Catal. Today*, 2007, **126**, 127.
- [41] L. Kiwi-Minsker, D.A. Bulushev, A. Renken, *J. Catal.*, 2003, **219**, 273.
- [42] G.D. Pirngruber, P.K. Roy, R. Prins, *J. Catal.*, 2007, **246**, 147.
- [43] B. Wichterlová, Z. Sobalik, J. Dědeček, *Appl. Catal. B: Environmental*, 2003, **41**, 97.
- [44] P.K. Roy, G.D. Pirngruber, *J. Catal.*, 2004, **227**, 164.
- [45] H.-Y. Chen, El-M. El-Malki, X. Wang, R.A. van Santen, W.M.H. Sachtler, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2000, **162**, 159.
- [46] P. Kubánek, B. Wichterlová, Z. Sobalik, *J. Catal.*, 2002, **211**, 109.

- [47] A. Wąclaw-Held, K. Nowińska, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 2005, **158**, 877.
- [48] E. Berrier, O. Ovsister, E.V. Kondratenko, M. Schwidder, W. Grünert, A. Brückner, *J. Catal.*, 2007, **249**, 67.
- [49] B. Wichterlová, J. Dědeček, Z. Sobalik, *Proceedings of the 12th International Zeolite Conference*, 1999, vol. II, Mater. Res. Soc. Warrendale, PA, 941.
- [50] S. Kowalak, K. Nowińska, M. Świącicka, M. Sopa, A. Jankowska, G. Emig, E. Klemm, A. Reitzmann, *Proceedings of the 12th International Zeolite Conference*, Baltimore, 1999, 2847.
- [51] S. Perathoner, F. Pino, G. Centi, G. Giordano, A. Katovic, J.B. Nagy, *Topics Catal.*, 2003, **23**, 125.
- [52] N. Hansen, A. Heyden, A.T. Bell, F.J. Keil, *J. Catal.*, 2007, **248**, 213.
- [53] N. Hansen, A. Heyden, A.T. Bell, F.J. Keil, *J. Phys. Chem. C*, 2007, **111**, 2092.
- [54] A. Heyden, N. Hansen, A.T. Bell, F.J. Keil, *J. Phys. Chem. B*, 2007, **110**, 17096.
- [55] A. Wąclaw, K. Nowińska, W. Schwieger, A. Zielińska, *Catal. Today*, 2004, **90**, 21.
- [56] A. Wąclaw, K. Nowińska, W. Schwieger, *Appl. Catal. A: General*, 2004, **270**, 151.
- [57] P.K. Roy, R. Prins, G.D. Pirngruber, *Appl. Catal. B: Environmental*, 2008, **80**, 226.
- [58] J. Perez-Ramirez, F. Kapteijn, A. Brückner, *J. Catal.*, 2003, **218**, 234.
- [59] J.C. Védrine, *Topics Catal.*, 2002, **21**, 97.
- [60] G. Busca, E. Finocchio, G. Ramis, G. Ricchiardi, *Catal. Today*, 1996, **32**, 133.
- [61] P.P. Notté, *Topics Catal.*, 2000, **13**, 387.
- [62] G. Berlier, A. Zecchina, G. Spoto, G. Ricchiardi, S. Bordiga, C. Lamberti, *J. Catal.*, 2003, **215**, 264.
- [63] L.V. Pirutko, V.S. Chernyayevsky, A.K. Uriatre, G.I. Panov, *Appl. Catal. A: General*, 2002, **227**, 143.
- [64] D.P. Ivanov, V.I. Sobolev, G.I. Panov, *Appl. Catal. A: General*, 2003, **241**, 113.
- [65] D. Meloni, R. Monaci, V. Solinas, G. Berlier, S. Bordiga, I. Rossetti, C. Olova, L. Forni, *J. Catal.*, 2003, **214**, 169.
- [66] E. Selli, I. Rossetti, D. Meloni, F. Sini, L. Forni *Appl. Catal. A: General*, 2004, **262**, 131.
- [67] V.I. Sobolev, K.A. Dubkov, O. V. Panna, G. I. Panov, *Catal. Today*, 1995, **24**, 251.
- [68] K. Nowińska, A. Wąclaw, A. Izbińska, *Appl. Catal. A: General*, 2003, **243**, 225.
- [69] K.-I. Aika, J.H. Lundsford, *J. Phys. Chem.*, 1977, **81**, 1393.
- [70] K.-I. Aika, J.H. Lundsford, *J. Phys. Chem.*, 1978, **82**, 1794.
- [71] V.A. Sadykov, S.N. Pavlova, N.F. Saputina, I.A. Zolotarskii, N.A. Pakhomov, E.M. Moroz, V.A. Kuzmin, A. V. Kalinkin, *Catal. Today*, 2000, **61**, 93.
- [72] A. Held, J. Kowalska, K. Nowińska, *Appl. Catal. B: Environmental*, 2006, **64**, 201.
- [73] J. Kowalska, A. Held, K. Nowińska, *Pol. J. Env. Stud.*, w druku.
- [74] M. S. Kumar, J. Pérez-Ramírez, M. N. Debbagh, B. Smarsly, U. Bentrup, A. Brückner, *Appl. Catal. B: Environmental*, 2006, **62**, 244.
- [75] E.V. Kondratenko, M. Cherian, M. Baerns, D. Su, R. Schlögl, X. Wang, I.E. Wachs, *J. Catal.*, 2005, **234**, 131.
- [76] P. Kuśtrowski, Y. Segura, L. Chmielarz, J. Surman, R. Dziembaj, P. Cool, E. Vansant, *Catal. Today*, 2006, **114**, 307.
- [77] R. Bulánek, B. Wichterlová, K. Novoveska, V. Kreibich, *Appl. Catal. A: General*, 2004, **264**, 13.
- [78] E. Heracleous, M. Machli, A.A. Lemonidou, I. Vasalos, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2005, **232**, 29.
- [79] A. Held, J. Kowalska, A. Tuchorska, K. Nowińska, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 2007, **170**, 1267.
- [80] J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.*, 2004, **227**, 512.
- [81] E. . Kondratenko, J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal. B: Environmental*, 2006, **64**, 35.
- [82] E.V. Kondratenko, J. Pérez-Ramírez, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 22586.
- [83] J. Pérez-Ramírez, E.V. Kondratenko, M. Naoufal Debbagh, *J. Catal.*, 2005, **233**, 442.
- [84] G.D. Pirngruber, M. Luechinger, P.K. Roy, A. Cecchetto, P. Smirniotis, *J. Catal.*, 2004, **224**, 429.

- [85] G. Mul, J. Pérez-Ramírez, F. Kapteijn, J.A. Moulijn, *Catal. Lett.*, 2001, **77**, 7.
- [86] E.V. Kondratenko, J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal. A: General*, 2004, **267**, 181.
- [87] D.A. Bulushev, L. Kiwi-Minsker, A. Renken, *J. Catal.*, 2004, **222**, 389.
- [88] J. Pérez-Ramírez, F. Kapteijn, G. Mul, J.A. Moulijn, *J. Catal.*, 2002, **208**, 211.
- [89] J. Pérez-Ramírez, A. Gallardo-Llamas, *J. Catal.*, 2004, **223**, 382.
- [90] O. Sánchez-Galofré, Y. Segura, J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.*, 2007, **249**, 123.
- [91] Q. Zhang, Q. Guo, X. Wang, T. Shishido, Y. Wang, *J. Catal.*, 2006, **239**, 105.
- [92] F. Kapteijn, J. Rodríguez-Mirasol, J.A. Moulijn, *Appl. Catal. B: Environmental*, 1999, **9**, 25.
- [93] X. Wang, Q. Zhang, S. Yang, Y. Wang, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 23500.
- [94] S. Yang, W. Zhu, Q. Zhang, Y. Wang, *J. Catal.*, 2008, **254**, 251.
- [95] E. Ananieva, A. Reitzmann, *Chem. Eng. Sci.*, 2004, **89**, 5509.
- [96] T. Thömmes, S. Zürcher, A. Wix, A. Reitzmann, B. Kraushaar-Czarnetzki, *Appl. Catal. A: General*, 2007, **318**, 160.
- [97] T. Thömmes, A. Reitzmann, B. Kraushaar-Czarnetzki, *Chem. Eng. Sci.*, 2008, **63**, 5304.
- [98] B. Moens, H. De Winne, S. Corthals, H. Poelman, R. De Gryse, V. Meynen, P. Cool, B.F. Sels, P.A. Jacobs, *J. Catal.*, 2007, **247**, 86.
- [99] B. Horváth, M. Hronec, R. Glaum, *Topics Catal.*, 2007, **46**, 129.
- [100] A. Held, P. Florczak, *Catal. Today* (2008), doi:10.1016/j.cattod.2008.07.030.

Praca wpłynęła do Redakcji 9 lutego 2009

POLIAKRYLANOWE KLEJE SAMOPRZYLEPNE SIECIOWANE DUALNIE

DUAL CROSS-LINKABLE ACRYLIC PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVES (PSA)

Zbigniew Czech, Agnieszka Butwin

*Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie,
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej,
ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin*

Abstract

Wstęp

1. Sieciowanie klejów samoprzylepnych
2. Sieciowanie promieniowaniem ultrafioletowym (UV)
3. Sieciowanie termiczne
4. Produkcja bezrozpuszczalnych samoprzylepnych klejów poliakrylanowych sieciowanych UV oraz termicznie

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. inż. Zbigniew Czech, prof. ZUT, w 1976 r. ukończył Wydział Chemii Politechniki Szczecińskiej, w 1981 r. uzyskał tytuł doktora, a w 2005 r. tytuł doktora habilitowanego na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Szczecińskiej. Od 2006 r. jest profesorem Politechniki Szczecińskiej, obecnie Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Specjalność: kleje i materiały samoprzylepne.



Mgr inż. Agnieszka Butwin- w 2007 r. ukończyła Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Szczecińskiej. Obecnie jest słuchaczką Studiów Doktoranckich (II rok) na Zachodniopomorskim Uniwersytecie Technologicznym w Szczecinie. Tematyka prowadzonych badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej obejmuje samoprzylepne kleje poliakrylanowe, w szczególności kleje strukturalne.

ABSTRACT

Pressure-sensitive adhesives (PSA) are organic materials based on self-adhesive polymers with adhesion and cohesion properties and used to bond surfaces [1]. Three properties which are useful in characterizing the nature of PSA are tack (initial adhesion), peel adhesion (adhesion) and shear strength (cohesion). Scientific interest in UV-curable system developed in the 1940s, when the first patent was granted for unsaturated polyester styrene inks that polymerize readily under UV exposure [2]. Ultraviolet (UV) cross-linking technology is well established in the market and allows the manufacturing of a wide range of various photoreactive UV-cross-linkable pressure-sensitive adhesives (PSA). Industrial applications of UV cross-linkable acrylic PSA have grown tremendously over the last 10 years. The balance between adhesive and cohesive strengths within the cross-linked layers is very important for the performance of UV-cross-linkable PSA. Dual cross-linking (UV and thermal) enables manufacturing of acrylic PSA layers with different adhesion-cohesion properties and offers opportunities to develop novel products in form of self-adhesive tapes with innovative features. UV radiation is used to induce cross-linking of the photoreactive acrylic PSA formulations containing suitable prepolymers, oligomers, unsaturated multifunctional monomers and conventional or unsaturated photoinitiators. Discussed herein is a new generation of photoreactive acrylic PSA that uses this dual (UV and thermal) cross-linking system. These dual cross-linkable acrylic PSA containing incorporated photoreactivity and thermal reactive cross-linking agents are characterized by excellent adhesive and cohesive performance and can be used for production of a wide range of self-adhesive materials.

Keywords: dual cross-linking (UV and thermal), acrylic, pressure-sensitive adhesives (PSA)

Słowa kluczowe: sieciowanie dualne (UV oraz termiczne), poliakrylany, kleje samoprzylepne (PSA)

WSTĘP

Poliakrylanowe kleje samoprzylepne po raz pierwszy pojawiły się na rynku amerykańskim ok. 1932 r., kiedy to przyznano pierwszy patent dotyczący ich wytwarzania [1]. Wraz z pojawieniem się klejów poliakrylanowych, nastąpił na początku lat 50. gwałtowny postęp w chemii i technologii klejów samoprzylepnych. W 1960 r. wyprodukowano poliakrylanowe kleje samoprzylepne o podwyższonej kohezji i zwiększonej odporności na warunki zewnętrzne, które zawierały substancje sieciujące. Ze względu jednak na zaostrenie przepisów regulujących ochronę środowiska oraz z powodu wzrostu cen rozpuszczalników organicznych, zwiększyła się produkcja dyspersji wodnych, a także zaczęto poszukiwania nowych metod wytwarzania samoprzylepnych klejów bezrozpuszczalnikowych. Na początku lat 80. XX wieku firma 3M opracowała technologię syntezy klejów samoprzylepnych polegającą na jednoczesnym prowadzeniu polimeryzacji z monomerów akrylanowych i sieciowaniu przy zastosowaniu promieniowania UV. Kilka lat później firmy 3M, Beierdorf, BASF oraz Lohman opatentowały metodę otrzymywania klejów samoprzylepnych, sieciowanych promieniowaniem UV lub wiązką elektronów, o podwyższonej kohezji [2].

1. SIECIOWANIE KLEJÓW SAMOPRZYLEPNYCH

Fizykochemiczne i mechaniczne właściwości klejów samoprzylepnych, takie jak adhezja, kohezja i kleistość, zależą w dużej mierze od rodzaju oraz ilości zastosowanego środka sieciującego, a także od użytej metody sieciowania. Proces sieciowania klejów samoprzylepnych ma na celu zwiększenie kohezji kleju, która obok adhezji i kleistości decyduje o przeznaczeniu gotowego produktu samoprzylepnego i uważana jest za istotne kryterium decydujące o zastosowaniu klejów samoprzylepnych [3]. Kohezja klejów samoprzylepnych po usieciowaniu zwiększa się, a adhezja i *tack* ulegają zmniejszeniu. Wiadomo, że nieusieciowany lub usieciowany wyłącznie kosztem wiązań wodorowych polimer, używany jako klej samoprzylepny, nie posiada wystarczającej wytrzymałości termiczno-mechanicznej i dlatego nie może być zastosowany jako klej samoprzylepny.

W technologii klejów samoprzylepnych powszechnie stosowane są następujące związki i metody sieciowania [4]:

- sole metali z kwasami organicznymi, np. tytaniany, cyrkoniany;
- chelaty metali, np.: acetyloacetonian żelaza, acetyloacetonian glinu;
- żywice aminowe;
- wielofunkcyjne monomery, np. akrylan 1,4-butanodiolu, eter allilowinyłowy;
- wielofunkcyjne izocyjaniany, np. diizocyjanian toluenu, diizocyjanian heksametylenu;

- wielofunkcyjne propylenoiminy, pochodne 2-metyloazyrydyny;
- promieniowanie UV;
- strumień elektronów.

2. SIECIOWANIE PROMIENIOWANIEM ULTRAFIOLETOWYM (UV)

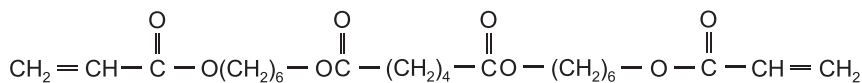
Podstawową zasadą sieciowania klejów za pomocą promieniowania ultrafioletowego jest konwersja promieniowania UV w energię chemiczną. Sieciowanie polimerów za pomocą promieniowania ultrafioletowego może zachodzić według mechanizmu rodnikowego lub kationowego. W przypadku gdy proces sieciowania zachodzi według mechanizmu rodnikowego, polimeryzację wiązań nienasyconych obecnych w łańcuchu polimeru wywołują cząsteczki zwane wolnymi rodnikami, które powstają na skutek rozpadu ich prekursorów, tj. najczęściej ketonów aromatycznych. Warunkiem koniecznym do zapoczątkowania reakcji sieciowania według mechanizmu rodnikowego jest więc obecność odpowiednich fotoinicjatorów. Sieciowanie rodnikowe jest najbardziej rozpowszechnionym sposobem sieciowania UV.

Sieciowanie polimerów według mechanizmu kationowego polega na otwarciu pierścieni epoksydowych lub reakcjach grup winyloeterowych obecnych w łańcuchu polimeru.

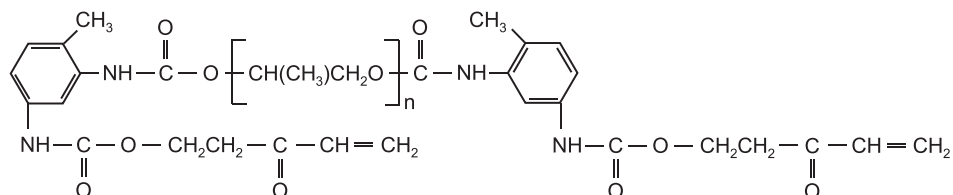
Typowe kleje przeznaczone do sieciowania za pomocą UV zawierają następujące składniki:

- 1) fotoreaktywny polimer
- 2) fotoinicjatory
- 3) fotoreaktywne prepolimery, fotoreaktywne oligomery lub rozcieńczalniki reaktywne, które mają zdolność nie tylko regulacji lepkości kompozycji, ale także ze względu na obecność w ich cząsteczkach wiązań nienasyconych przyczyniają się w procesie sieciowania do powstania dodatkowych sieci (wiązań wewnątrzcząsteczkowych w polimerze). Jako fotoreaktywne rozcieńczalniki stosowane są różnorodne monomery wielofunkcyjne, jak np. wielofunkcyjne akrylany, uretanoakrylany lub poliestroakrylany (Rys. 1).

Sieciowanie poliakrylanowych klejów samoprzylepnych promieniowaniem ultrafioletowym, zachodzące według mechanizmu rodnikowego, polega najpierw na wywołaniu rodnikowej reakcji łańcuchowej, która w konsekwencji prowadzi do usieciowania kleju. Zapoczątkowanie rodnikowej reakcji łańcuchowej możliwe jest przez rozpad fotolityczny inicjatora wprowadzonego do układu samoprzylepnego. Sieciowanie ultrafioletem następuje po nałożeniu kleju samoprzylepnego na materiał dehezyjny i dodatkowo po usunięciu rozpuszczalnika w kanale suszącym, w przypadku klejów rozpuszczalnikowych. Do procesu sieciowania używa się promieniowania ultrafioletowego w zakresie długości fali od 300 do 400 nm, emitowanego przez typowe lampy ultrafioletowe (lampy rtęciowe nisko-, średnio- lub wysokociśnieniowe, o mocy pomiędzy 80 a 300 W/cm).



Poliestroakrylan



Uretanoakrylan

Rysunek 1. Przykłady rozcieńczalników reaktywnych
 Figure 1. Examples of reactive diluents

Kluczowe znaczenie w procesie sieciowania promieniowaniem ultrafioletowym odgrywa fotoinicjator. Od rodzaju i stężenia fotoinicjatora zależy szybkość polimeryzacji i stopień usieciowania kompozycji polimerowej, a w konsekwencji także podstawowe właściwości usieciowanych klejów.

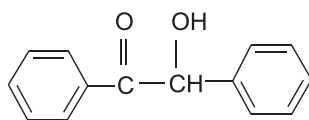
Fotoinicjator może być więc wbudowany w strukturę polimeru w trakcie reakcji polimeryzacji, wprowadzony osobno do struktury polimeru w wyniku reakcji z odpowiednimi grupami funkcyjnymi obecnymi w polimerze lub też może być dodany bezpośrednio do kompozycji polimerowej.

Zdolne do reakcji polimeryzacji fotoinicjatory są najczęściej ciałami stałymi. Dobry fotoinicjator powinien charakteryzować się znakomitą rozpuszczalnością w monomerach wyjściowych, wysoką reaktywnością podczas procesu polimeryzacji oraz nie powinien powodować powstawania produktów ubocznych podczas sieciowania promieniowaniem UV. Typowe konwencjonalne fotoinicjatory niestety tworzą w trakcie rozkładu fotolitycznego produkty uboczne o charakterystycznym, nieprzyjemnym zapachu. Najważniejszą jednak cechą fotoinicjatorów jest efektywność inicjowania reakcji, co oznacza, że dobry fotoinicjator powinien wykazywać wysoką absorpcję w zakresie emisji promieniowania UV, w celu rozszczepienia na aktywne rodniki o najwyższej możliwej wydajności kwantowej, a powstałe stany wzbudzone powinny wykazywać krótki czas istnienia, aby nie nastąpiło wygaszenie przez atomy tlenu lub cząsteczki monomerów.

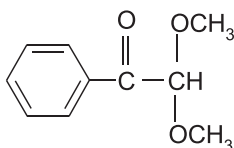
W zależności od mechanizmu rozpadu fotoinicjatora, pod wpływem promieniowania UV można je sklasyfikować w następujące grupy:

- Fotoinicjatory konwencjonalne pierwszego rodzaju, α -fotodysocjujące, w których rodniki tworzą się w wyniku rozpadu wzbudzonej cząsteczki

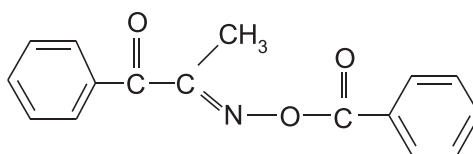
w stanie tripletowym, ale nie dochodzi do rozpadu pierwotnie powstałych rodników (np. benzoina, dimetoksyacetofenon, acylooksymoester lub benzoioketale) (Rys. 2).



Benzoina



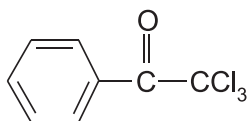
Dimetoksyacetofenon



Acylooksymoester

Rysunek 2. Przykłady fotoinicjatorów I rodzaju
Figure 2. Examples of type I photoinitiators

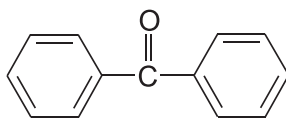
- Fotoinicjatory konwencjonalne pierwszego rodzaju, β -fotodysocjujące, w których pierwotnie tworzące się rodniki, w wyniku rozpadu wzbudzonej cząsteczki, w stanie tripletowym mogą ulegać dalszemu rozpadowi fotolitycznemu (np. halogenoketon) (Rys. 3).



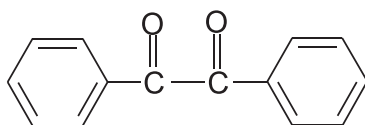
Halogenoketon

Rysunek 3. Fotoinicjator konwencjonalny I rodzaju, β -dysocjujący
Figure 3. β -cleavage of type I photoinitiators

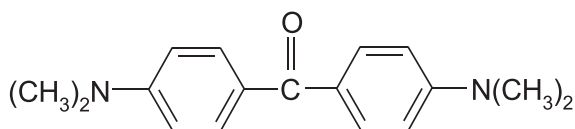
- Fotoinicjatory drugiego rodzaju, które ulegają rozpadowi na wolne rodniki w wyniku międzycząsteczkowego przeniesienia atomu wodoru z koinicjatora (np. aminy) na wzbudzoną cząsteczkę inicjatora w stanie tripletowym, a rodnikiem inicjującym jest rodnik powstały z koinicjatora (np. benzofenon, dibenzoil, tioksantan, antrachinon lub keton Michlera) [5] (Rys. 4).



Benzofenon



Dibenzoil



Keton Michlera

Rysunek 4. Przykłady fotoinicjatorów II rodzaju

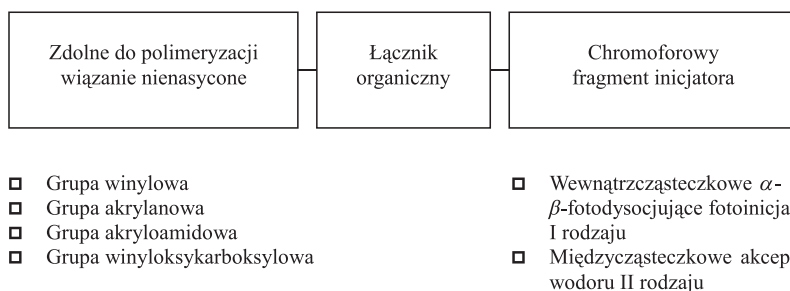
Figure 4. Examples of type II hydrogen atom abstracting photoinitiators

Ze względu na wady konwencjonalnych fotoinicjatorów, m.in. na tworzenie w trakcie rozkładu fotolitycznego produktów ubocznych, oraz coraz większe zapotrzebowanie na fotoreaktywne kleje samoprzylepne, zaczęto produkować nowe i modyfikować znane już fotoinicjatory. Zaletą nowych fotoinicjatorów jest to, że w porównaniu z konwencjonalnymi fotoinicjatorami, pozwalają na sieciowanie w atmosferze otoczenia, w obecności tlenu, bez konieczności użycia gazu obojętnego, co zdecydowanie obniża koszty produkcji materiałów samoprzylepnych.

Do nowej klasy efektywnych nienasyconych fotoinicjatorów, zdolnych do reakcji polimeryzacji należą:

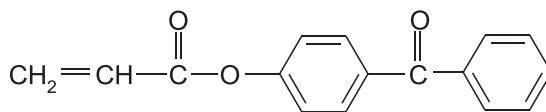
- fotoinicjatory zawierające grupy akrylanowe,
- fotoreaktywne pochodne akryloamidu,
- fotoinicjatory z grupami winylooksykarbonylowymi,
- fotoinicjatory zawierające grupy winylowe.

Na Rysunku 5 przedstawiono budowę nowej klasy nienasyconych fotoinicjatorów.



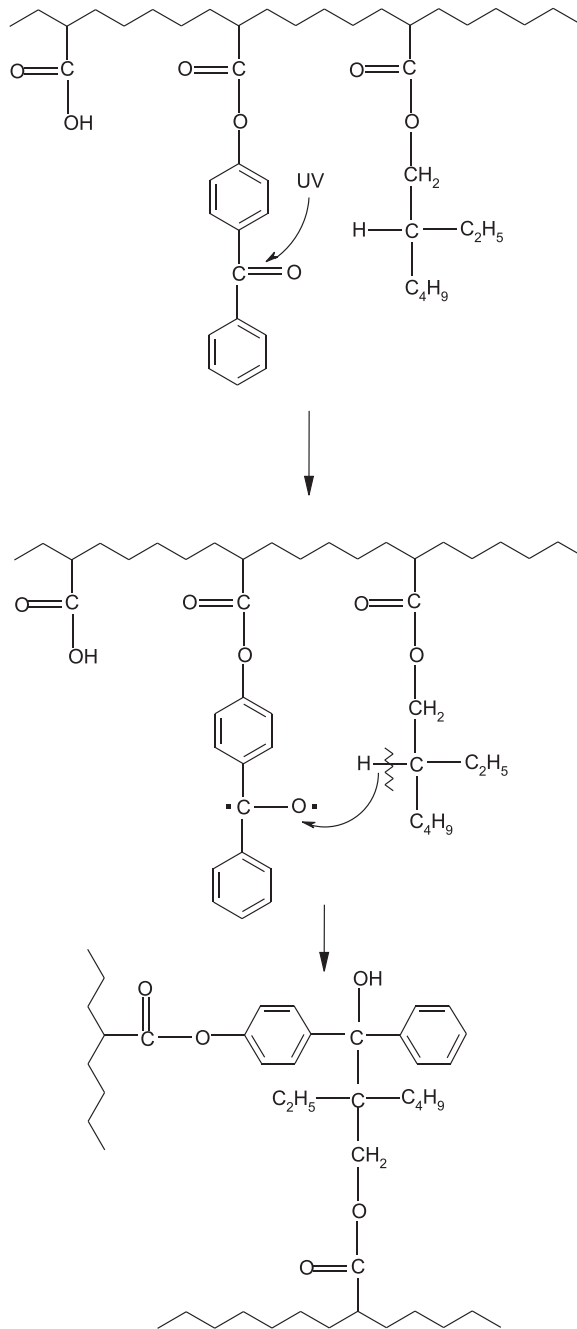
Rysunek 5. Schemat ideowy fotoinicjatora zdolnego do kopolimeryzacji
Figure 5. Schematic diagram of unsaturated photoinitiators suitable for polymerization

Na reaktywność fotoinicjatora nienasyconego wpływa rodzaj łącznika organicznego oraz rodzaj podstawników. W zależności od budowy przestrzennej chromoforowych części fotoinicjatora, zmienia się jego reaktywność w międzycząsteczkowej reakcji sieciowania. Spośród nienasyconych fotoinicjatorów drugiego rodzaju zawierających grupy akrylanowe najczęściej stosowany jest 4-akryloilooksybenzofenon (ABP) (Rys. 6), który jest międzycząsteczkowym akceptorem wodoru.



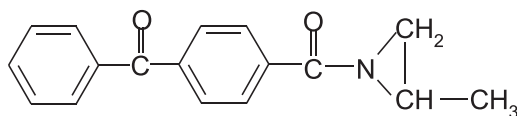
Rysunek 6. 4-akryloilooksybenzofenon (ABP)
Figure 6. 4-acryloyloxy benzophenone (ABP)

Wzbudzenie wewnątrzcząsteczkowej struktury fotoinicjatora na skutek zaabsorbowania promieni UV powoduje reakcję tej wzbudzonej cząsteczki ABP z sąsiednimi trzeciorzędowymi atomami węgla bocznych łańcuchów polimeru i, w efekcie, powoduje eliminację atomu wodoru. Sieciowanie promieniowaniem UV poliakrylanowych klejów samoprzylepnych w obecności ABP przebiega wg mechanizmu przedstawionego na Rys. 7.

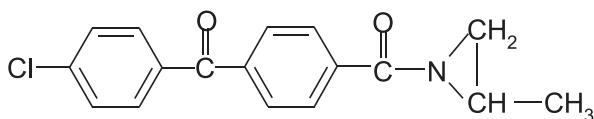


Rysunek 7. Sיעiowanie UV kleju poliakrylanowego na bazie akrylanu 2-etyloheksylu i kwasu akrylowego
 Figure 7. Cross-linking reaction of polyacrylate pressure-sensitive adhesive based on 2-ethylhexylacrylate and acrylic acid

Innym rodzajem fotoinicjatorów są fotoinicjatory addycyjne (Rys. 8), w których cząsteczka fotoinicjatora zawiera grupę reaktywną zdolną do reakcji addycji lub reakcji innego typu z grupami karboksylowymi albo hydroksylowymi obecnymi w łańcuchu polimeru, oraz grupę chromoforową tak, jak w przypadku fotoinicjatorów tradycyjnych.



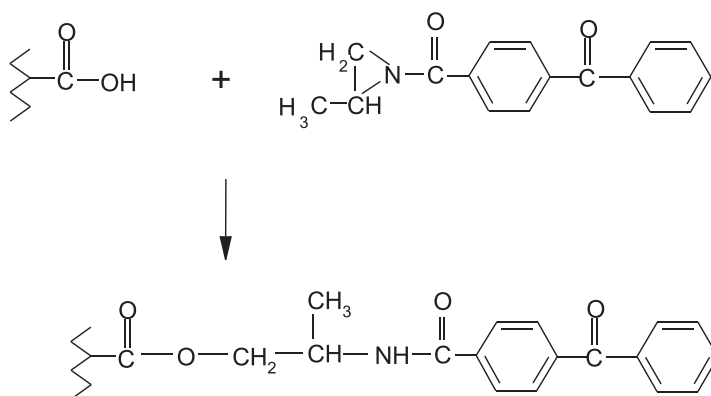
4-propylenoiminokarbonylobenzofenon (PCB)



4-chloro-4'-propylenoiminokarbonylobenzofenon (CIPCB)

Rysunek 8. Fotoinicjatory addycyjne
Figure 8. Photoinitiators tending to addition

Reakcję pomiędzy grupą karboksylową polimeru a grupą propylenoiminową fotoinicjatora addycyjnego przedstawiono poniżej (Rys. 9).

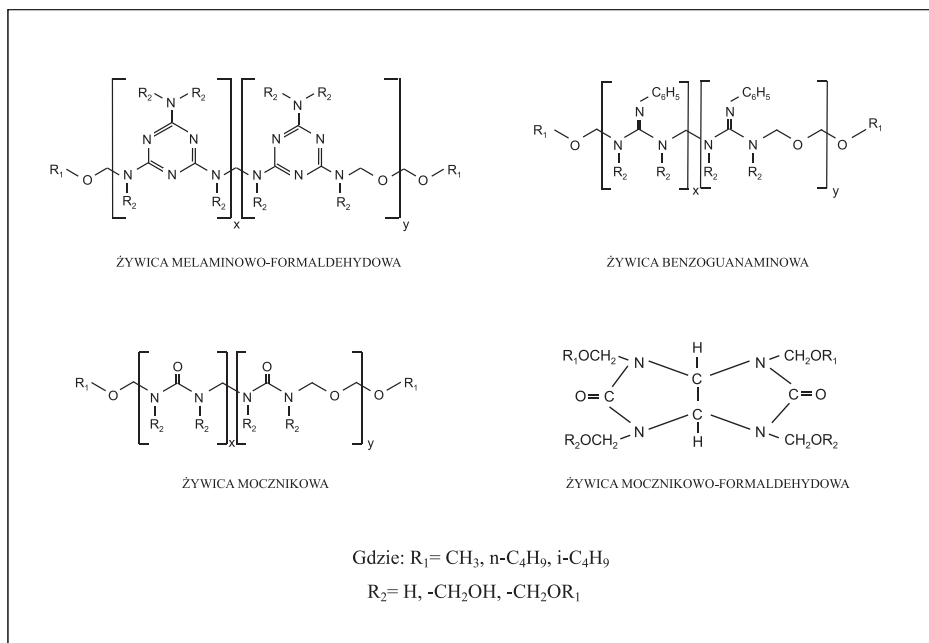


Rysunek 9. Reakcja sieciowania polimeru zawierającego grupy karboksylowe z fotoinicjatorem addycyjnym
Figure 9. Cross-linking reaction of polymer containing carboxyl groups with photoinitiator tending to addition reaction

3. SIECIOWANIE TERMICZNE

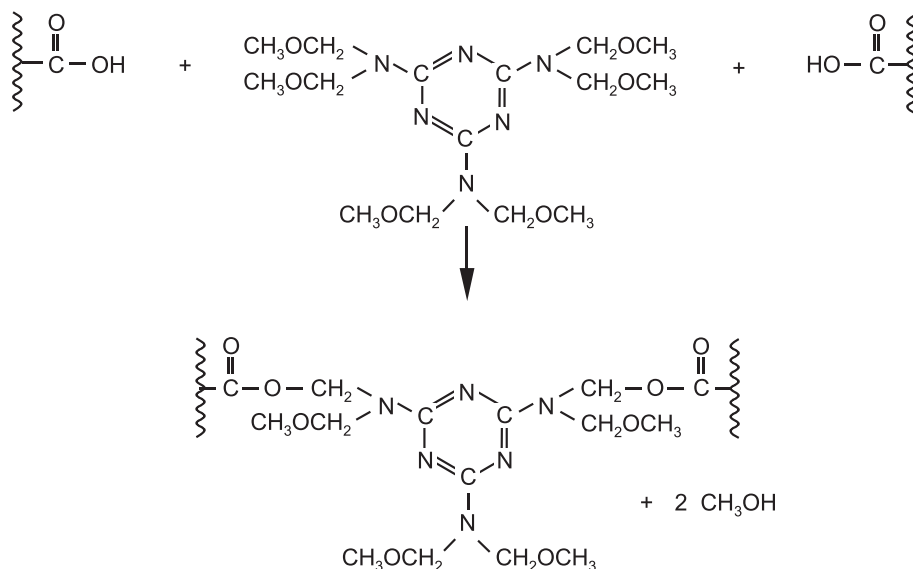
Sieciowanie termiczne klejów samoprzylepnych polega na tworzeniu się wewnątrzcząsteczkowych wiązań w łańcuchu polimerów oraz pomiędzy nimi, prowadzących do powstania wewnątrzcząsteczkowych sieci w kompozycji, na drodze reakcji grup końcowych (grup funkcyjnych) wybranego związku (lub związków) sieciującego z grupami funkcyjnymi lub wiązaniami nienasyconymi polimeru przeznaczanego na klej samoprzylepny, pod wpływem wysokiej temperatury (od 100 do 160°C). Szczególną rolę odgrywają tutaj reaktywne termicznie żywice aminowe. Powstają one przez kondensację amin lub amidów z aldehydami (formaldehydem, furfurałem itp.). Najważniejszymi z nich są żywice mocznikowe (np. mocznikowo-formaldehydowe), żywice tiomocznikowe (np. tiomocznikowo-formaldehydowe), żywice melaminowe (np. melaminowo-formaldehydowe) i żywice anilinowe (np. anilinowo-formaldehydowe). Same żywice aminowe służą do wytwarzania przezroczystych, przeświecających lub barwionych na żywe kolory wyrobów z tworzyw sztucznych, a często do wyrobu zastawy stołowej, artykułów galanteryjnych i artykułów elektrycznych. Znajdują także zastosowanie jako kleje i klejonki włókiennicze. Ze względu na obecność reaktywnych grup końcowych w żywicach aminowych, są one wyjątkowo dobrymi związkami sieciującymi przeznaczonymi do sieciowania różnego typu klejów w podwyższonej temperaturze. Umożliwiają kontrolowanie reakcji sieciowania i precyzyjną regulację stopnia usieciowania kompozycji klejowej, w zależności od jej przeznaczenia. Właściwości sieciujące żywic aminowych w temperaturze pokojowej są bardzo ograniczone (praktycznie zerowe), wzrastają eksponentalnie około temperatury 100°C. Żywice aminowe są stosowane do sieciowania termicznego samoprzylepnych klejów, otrzymywanych jako dyspersje wodne, kleje rozpuszczalnikowe i bezrozpuszczalnikowe. Reagują z grupami karboksylowymi, hydroksylowymi lub amidowymi obecnymi w łańcuchu poliakrylanów. Większość komercyjnych żywic aminowych reaguje w zakresie temperatur od 120 do 125°C. Dodatek katalizatora powoduje obniżenie temperatury nawet do 95–105°C. W przypadku rozpuszczalnikowych klejów poliakrylanowych, reakcje sieciowania za pomocą żywic aminowych zachodzą w temperaturze od 105 do 150°C, a proces sieciowania przebiega już podczas suszenia warstwy samoprzylepnej w kanale suszącym. Jeśli chodzi o poliakrylanowe kleje bezrozpuszczalnikowe, to sieciowanie za pomocą żywic aminowych zachodzi pod lampą UV, jednocześnie z fotosieciowaniem za pomocą promieniowania UV, na skutek podwyższonej temperatury [6, 7].

Żywice aminowe stosowane do termicznego sieciowania klejów mogą być sklasyfikowane w 4 główne grupy: żywice melaminowo-formaldehydowe, żywice benzo-guanaminowe, żywice mocznikowe, żywice mocznikowo-formaldehydowe (Rys. 10).



Rysunek 10. Żywice aminowe
 Figure 10. Amine resins

Użycie żywic aminowych do sieciowania klejów poliakrylanowych wymaga dodatkowego zastosowania katalizatorów. W przypadku żywic aminowych z grupami alkoksylowymi, niska wartość liczby hydroksylowej zapewnia już dostateczną szybkość reakcji sieciowania tak, że nie potrzeba dodatkowego katalizatora. W reakcji sieciowania za pomocą żywic aminowych rolę katalizatora spełniają silne kwasy organiczne, jak np. kwas *p*-toluenosulfonowy lub kwas dodecylobenzenosulfonowy. Żywice aminowe, w których podstawnikiem R są grupy: metylowa, etylowa, butylowa lub izobutylova, są katalizowane wyłącznie jonami wodorowymi. Najbardziej efektywnym katalizatorem do tego typu żywic jest kwas sulfonowy. Wszystkie reakcje sieciowania żywicami aminowymi są katalizowane kwasami. Na Rysunku 11 przedstawiono przykładową reakcję sieciowania samoprzylepnego kleju poliakrylanowego, zawierającego grupy karboksylowe z żywicą melaminowo-formaldehydową [8, 9].



Rysunek 11. Reakcja sieciowania polimeru zawierającego grupy karboksylowe z żywicą melaminowo-formaldehydową

Figure 11. Cross-linking of acrylic PSA containing carboxylic groups with an amino resin Cymel 303 based on hexamethoxymethyl melamine

4. PRODUKCJA BEZROZPUSZCZALNIKOWYCH SAMOPRZYLEPNYCH KLEJÓW POLIAKRYLANOWYCH SIECIOWANYCH UV ORAZ TERMICZNIE

Mimo że sposób dualnego sieciowania poliakrylanowych klejów samoprzylepnych dotyczy zarówno klejów rozpuszczalnikowych, jak i bezrozpuszczalnikowych, szczególną uwagę należy poświęcić klejom bezrozpuszczalnikowym, jako najbardziej przyjaznym dla środowiska naturalnego.

Samoprzylepne kleje bezrozpuszczalnikowe sieciowane dualnie są jednymi z najbardziej poszukiwanych produktów wśród materiałów klejących, nie tylko ze względu na wyeliminowanie drogiego i szkodliwego dla środowiska rozpuszczalników organicznych, lecz również ze względu na dogodny sposób sieciowania dualnego (UV i termicznie), który również ogranicza użycie w procesie produkcyjnym wielu szkodliwych związków chemicznych. Zastosowanie do wstępnego sieciowania kleju samoprzylepnego promieniowania UV pozwala na wyeliminowanie np. toksycznych izocyjanianów.

Wytwarzanie bezrozpuszczalnikowych samoprzylepnych klejów poliakrylanowych (Tab. 1) przebiega w następujących etapach:

1. Otrzymanie rozpuszczalnikowego samoprzylepnego kleju poliakrylanowego na drodze polimeryzacji rodnikowej w rozpuszczalniku organicznym

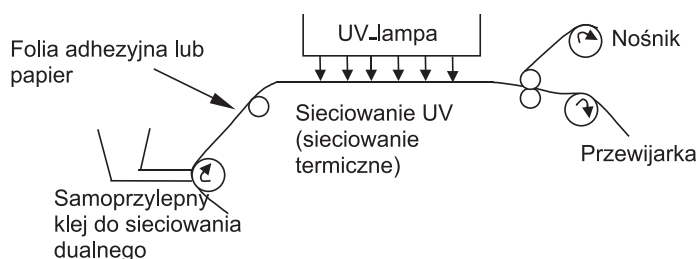
(np. metyloetyloketonie, octanie etylu lub acetonie), w obecności inicjatora polimeryzacji wolnorodnikowej (AIBN- 2,2'-azobis(izobutyronitryl)) z dodatkiem fotoinicjatora (ABP-akryloilooksybenzofenon)

Tabela 1. Przykładowy skład kompozycji polimerowej do otrzymywania bezrozpuszczalnikowego poliakrylanowego kleju samoprzylepnego

Table 1. Example of materials used in manufacturing of solvent-free acrylic PSA

Skład PSA	Rodzaj	Ilość [% wag.]
MONOMERY	Akrylan 2-etyloheksylu	94,4
	Kwas akrylowy	5,0
FOTOINICJATOR	ABP	0,5
INICJATOR POLIMERYZACJI WOLNORODNIKOWEJ	AIBN	0,1
ZWIĄZEK SIECIUJĄCY ŻYWICA AMINOWA	Żywica melaminowo-formaldehydowa (Cymel 303)	1,0 w stosunku do masy polimeru

2. Dodatek rozcieńczalnika reaktywnego, w celu regulacji lepkości otrzymanego bezrozpuszczalnikowego kleju poliakrylanowego;
3. Mieszanie bezrozpuszczalnikowej kompozycji klejowej ze związkiem sieciującym termicznie, tj. żywicą aminową;
4. Powlekanie na folii poliestrowej, papierze silikonowym lub innym nośniku, filmów klejowych o grubości od 30 do 150 g/m²;
5. Sieciowanie otrzymanych fotoreaktywnych bezrozpuszczalnikowych klejów samoprzylepnych promieniowaniem ultrafioletowym za pomocą lampy UV lub lasera oraz termicznie, ciepłem wydzielanym przez lampę UV (Rys. 12).



Rysunek 12. Sieciowanie UV i termiczne bezrozpuszczalnikowych klejów po powleczeniu na nośnik

Figure 12. UV- and thermal cross-linking of a solvent-free acrylic after coating on the carrier

Bezrozpuszczalnikowe kleje samoprzylepne, sieciowane dualnie, nie są jeszcze dostępne na rynku, stanowią pewną nowość wśród różnego typu materiałów klejących. Przedstawiona metoda produkcji bezrozpuszczalnikowych klejów samoprzylepnych jest mniej czasochłonna, w porównaniu z innymi technologiami wytwa-

rzania klejów samoprzylepnych. Pozwala ona również na swobodną regulację lepkości kompozycji klejowej, a tym samym na powlekanie filmów klejowych o zróżnicowanej grubości, w zależności od przeznaczenia produktu. Natomiast możliwość regulacji dawki związku sieciującego termicznie, dawki promieniowania i czasu naświetlania promieniowaniem UV, a także temperatury sieciowania zapewnia w pełni kontrolowanie procesu i otrzymanie produktu o wyznaczonej wytrzymałości wewnętrznej (kohezji), która w efekcie determinuje jego zastosowanie.

Bezropuszczalnikowe poliakrylanowe kleje samoprzylepne sieciowane dualnie, charakteryzują się doskonałymi właściwościami użytkowymi, bardzo wysoką przyczepnością (adhezją) i kleistością, wysoką wytrzymałością wewnętrzną (kohezją), dużą odpornością na działanie wody i rozpuszczalników, a także dobrą żywotnością podczas prawidłowego użytkowania.

PODSUMOWANIE

Poliakrylanowe kleje samoprzylepne, sieciowane dualnie, mogą być z powodzeniem stosowane do wytwarzania szerokiej gamy materiałów samoprzylepnych, takich jak: samoprzylepne taśmy maskujące lub pakowe, etykiety samoprzylepne, plastry, taśmy izolacyjne, taśmy montażowe czy powłoki dekoracyjne.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Our Story So Far: Notes from the First 75 Years of 3M Company, New York, USA, 1977, 70.
- [2] Z. Czech, „*Vernetzung von Haftklebstoffen auf Polyacrylatbasis*”, Wydawnictwo Uczelniane Politechniki Szczecińskiej, Szczecin, 1999.
- [3] Zosel A., Int. J. Adhes. Adhes 4, 1998, **18**, 268.
- [4] Ooka M., Ozawa H., Progr. Org. Coat., 1994, **23**, 325.
- [5] Coralles T., Catalina F., Peinado C., Allen N.S., „Free radical macrophotoinitiators: an overview on recent advances”, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 2003, **159**, 103.
- [6] Czech Z., Linder E., EP 0 413 301 (1990).
- [7] Czech Z., Linder E., DE 39 26 897 (1990).
- [8] Milker R., Czech Z., „UV and thermally crosslinkable solvent-free acrylic PSA systems“, Pressure-sensitive Tape Council. TECH XXVIII Technical Seminar Proceedings, 4–6 May 2005, Baltimore, Maryland, 2005, 239.
- [9] Singh W., Chang L., Anderson L., Donovan S., WO 040825, (1996).

Praca wpłynęła do Redakcji 4 lutego 2009

INDUKOWANE HIPOKSJĄ, SELEKTYWNE DZIAŁANIE ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH KOBALTU(III) NA KOMÓRKI NOWOTWOROWE

BIOREDUCTIVE ACTIVATION OF COBALT(III) COMPLEXES IN TUMOR HYPOXIA

Marta Sobiesiak^a, Elżbieta Budzisz^{a,b}

^a *Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej,
Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz*

^b *Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych, Katedra Kosmetologii,
Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Właściwości chemiczne związków kompleksowych kobaltu(III)
2. Mechanizm aktywacji związków kompleksowych kobaltu(III) w komórkach nowotworowych
3. Aktywność biologiczna związków kompleksowych kobaltu(III)
4. Związki kompleksowe kobaltu(III) aktywowane hipoksją; 4.1. Związki kompleksowe kobaltu(III) z iperytami azotowymi; 4.1.1. Związki kompleksowe kobaltu(III) z jednopodstawionymi iperytami azotowymi; 4.1.2. Związki kompleksowe kobaltu(III) z dwukleszczowymi iperytami azotowymi; 4.1.3. *Bis*-tropolonowe pochodne dwukleszczowych iperytowych kompleksów kobaltu(III); 4.1.4. Związki kompleksowe kobaltu(III) z trójkleszczowymi iperytami azotowymi; 4.1.5. Anionowe pochodne kompleksów kobaltu(III) z iperytami azotowymi; 4.2. Związki kompleksowe kobaltu(III) z innymi środkami o właściwościach alkilujących DNA; 4.3. Związki kompleksowe kobaltu(III) z alifatycznymi czterokleszczowymi zasadami Schiffa; 4.4. Związki kompleksowe kobaltu(III) z inhibitorami metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz ukończyła studia na Wydziale Mat.-Fiz.-Chem. Uniwersytetu Łódzkiego. Po skończeniu studiów rozpoczęła pracę w Instytucie Podstawowych Nauk Chemicznych na Wydziale Farmaceutycznym w Łodzi, w zespole prof. dr hab. Krzysztofa Kostki. W 1991 roku obroniła pracę doktorską, a w 2004 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych. Od 1 października 2005 roku jest kierownikiem Zakładu Chemii Surowców Kosmetycznych Katedry Kosmetologii na Wydziale Farmaceutycznym w Łodzi oraz kierownikiem Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy. Jest współautorem kilkunastu prac dotyczących syntezy i aktywności przeciwnowotworowej pochodnych chromonu, flawonu i kumaryny oraz ich kompleksów z wybranymi metalami. Obecnie zajmuje się syntezą kompleksów metali z pochodnymi chromonu o aktywności przeciwtleniającej.

Mgr Marta Sobiesiak ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, w 2003 roku. Tematem jej pracy dyplomowej było „Porównanie zastosowania technik ekstrakcyjnych SPME, SHS oraz termicznej desorpcji w izolowaniu terpenów z ziół i przypraw”. Od września 2004 roku jest asystentem w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu. Rozpoczęła tu pracę nad syntezą związków kompleksowych wybranych metali, w szczególności kobaltu z *N-N*-donorowymi ligandami.

ABSTRACT

Metal-based therapeutics have played an important role in modifying the pharmacological properties of known/new drugs [2, 60]. Both cobalt(II) and cobalt(III) complexes have been investigated for their antiviral, antifungal, antibacterial and antitumor properties [13–24]. Cobalt(III) compounds have been explored for their biological activity since 50' of XX century and they are still being examined especially for their anticancer properties. Oncological diseases are still actual and very important problem. The new mechanism of drug action has been researched. Development of tumor-selective cytotoxic agents, which would strongly injure tumor cells but affect as little as possible the normal tissues and organs having no side effect on a patient's organism, plays a key role [25]. The search for selective anticancer drugs (tumor-activated prodrugs; TAP) led to compounds that can exploit the characteristic, unique microenvironment of tumor cells, such as selective enzyme expression, low extracellular pH and hypoxia. Tumor hypoxia provides a basis for the selective targeting of solid tumor [3]. This property has been explored for reduction by endogenous enzymes or radiation for quinones, *N*-oxides and nitroaromatics. Complexes of nitrogen-based ligands with many transition metals such as cobalt have been investigated as potential hypoxia activated prodrugs. Such complexes are very stable in the low-spin Co(III) oxidation state. They have reduction potentials in the appropriate range to undergo reduction by cellular reductases, but this is inhibited in oxygenated cells, apparently by competition for cellular reductants between the Co(III) complex and oxygen [4].

Cobalt(III) plays "passive" role in the complexes, but it chaperones and delivers cytotoxic ligand, which is deactivated when coordinated to the metal centre. In hypoxic regions of reduction to cobalt(II), the anticancer agent would be released from less stable Co(II) complex and thereby activated in their sites of action. Many studies have described developments and prospect for cobalt(III) – based pharmaceuticals for their red-ox properties as promising antitumor agents – hypoxia activated prodrugs [2]. Structure, enhanced reactivity with potential biological targets upon reduction, correlations between electrochemical parameters and anticancer activity in hypoxic tumor cells have been presented for cobalt complexes of nitrogen mustards or Schiff bases. Moreover Co(III) complexes of azahydroxy-CBI toxins show selective toxicity following irradiation under hypoxic but not aerobic conditions as potential hypoxia-selective cytotoxins.

Keywords: cobalt(III) complexes, antitumor effect, hypoxia drug activation

Słowa kluczowe: związki kompleksowe kobaltu(III), właściwości przeciwnowotworowe, aktywacja leku pod wpływem niedotlenienia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

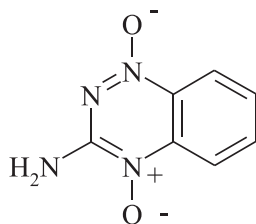
TAP	– proleki aktywowane w komórkach guza (ang. <i>tumor-activated prodrugs</i>)
TPZ	– tirapazmina
PaO_2	– ciśnienie cząstkowe tlenu
bpy	– 2,2'-bipirydyna
CTC-96	– doxovir
COX	– cyklooksygenaza
acac	– acetyloacetoniany
trop	– tropolany
Macac	– acetyloacetoniany metylu
IC_{50}	– stężenie badanego związku hamujące proliferację komórek o 50% (ang. <i>inhibition concentration</i>)
RAP	– prolek aktywowany promieniowaniem (ang. <i>radiation activated prodrug</i>)
8-HQ	– 8-hydroksychinolina
P-450	– cytochrom P-450
ROS	– reaktywne formy tlenowe (ang. <i>reactive oxygen species</i>)
MDA	– dialdehyd malonowy
GSH	– zredukowany glutation
GST	– S-transferaza glutationowa
MMPs	– metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. <i>matrix metalloproteinases</i>)
BB-2516	– marimastat

WSTĘP

Proste jony metali, takich jak sodu, potasu czy wapnia oraz kompleksy kationów metali grup przejściowych z biomolekułami są niezbędne w wielu ważnych procesach życiowych. Biorą one udział w procesie oddychania, przemianie materii, przekazywaniu bodźców nerwowych, skurczu mięśni. Są również katalizatorami reakcji enzymatycznych istotnych szlaków metabolicznych, a także chronią organizm przed czynnikami toksycznymi i mutagennymi [1]. Do organizmu człowieka dostają się wraz z pożywieniem lub wprowadza się je w celach diagnostycznych i terapeutycznych, np. jako leki. Szczególnym zainteresowaniem, ze względu na potencjalne możliwości wykorzystania w medycynie, cieszą się kationy metali grup przejściowych (bloku d) [2–4]. Znane jest zastosowanie soli galu(III), przeciwnowotworowych właściwości Pt(II), przeciwrheumatycznych związków złota (auranorfin) czy radioaktywnych preparatów technetu (kardiolit) do uzyskiwania obrazu serca [1]. Przedmiotem szerokich badań była cisplatyna, lek wprowadzony do leczenia w 1978 roku. Niestety, z uwagi na poważne skutki uboczne towarzyszące terapii z zastosowaniem tego leku, od wielu lat prowadzi się poszukiwania nowych leków kompleksowych z zastosowaniem innych niż platyna jonów.

Poszukiwania nowych leków lub nowych mechanizmów działania zwróciły uwagę naukowców na możliwość zastosowania kompleksów innych metali, zwłaszcza metali przejściowych, takich jak złoto, żelazo, ruten [2, 5–12]. Szeroko omawiane jest działanie przeciwwirusowe, przeciwgrybiczne, przeciwbakteryjne i antynowotworowe związków kompleksowych kobaltu(II) i kobaltu(III) [13–24]. Niezwykle aktualnym zagadnieniem jest poszukiwanie czynników cytostatycznych selektywnie działających na wybrane typy nowotworów – silnie uszkadzających komórki guza i jak najslabiej oddziałujących na zdrowe organy i tkanki [25]. Selektywna aktywacja leku polega na wykorzystaniu charakterystycznych tylko dla guza cech środowiska, odróżniających go od zdrowych tkanek. Specyficzne cechy mikrofizjologii guza, które determinują w nim bieg procesów, to m.in. zmniejszenie wewnątrzkomórkowego pH – podniesienie kwasowości, obecność specyficznych antygenów i enzymów, wadliwy (upośledzony) obieg krwi i, co jest z tym związane, spadek natlenienia guza i w konsekwencji – hipoksja [4, 26].

Wyjaśnienie tych specyficznych cech mikrofizjologii guza i opracowanie dróg ich kontroli przyczyniło się do badania i rozwoju preparatów antynowotworowych, które mogły wykazywać cytotoksyczny efekt tylko w środowisku typowym dla komórek nowotworowych, takim jak hipoksja [27, 28]. Wykorzystanie tych warunków było już wcześniej badane dla chinonów oraz aromatycznych i alifatycznych *N*-tlenków [4]. Tirapazmina (TPZ) (Rys. 1), należąca do wspomnianych aromatycznych *N*-tlenków, w 2006 r. została dopuszczona do III fazy badań klinicznych przeciw rakowi głowy, szyi i postępującego raka szyjki macicy [29, 30].



Rysunek 1. Tirapazmina
Figure 1. Tirapazmine

Bardzo interesujące, chociaż nie do końca jeszcze zbadane, są skomplikowane zasady działania odpowiedzialne za celowaną wybiórczość kompleksów metali. Na uwagę zasługują kompleksy kobaltu(III) łatwo ulegające reakcji red-oks, które w fizjologicznych warunkach niedotlenienia ulegają odwracalnej redukcji, wykrzystując tym samym efekt niedotlenienia „*tumor hypoxia*” komórek nowotworowych towarzyszący zwykle guzom litym. Hipoksja, określana jako zmniejszenie ciśnienia cząstkowego tlenu PaO_2 poniżej poziomu krytycznego (0,1% O_2), wpływa na wzrost i proliferację guza, niestabilność genetyczną, angiogenezę i apoptozę [31–33]. Niedotlenowanie guzów zmniejsza utrwalenie uszkodzeń DNA wywołanych przez promieniowanie jonizujące, obniżając skuteczność radioterapii [33, 34]. Hipoksja zmniejsza też tempo podziałów komórki powodując oporność na chemioterapeutyki (które działają skuteczniej na komórki szybko dzielące się) i modyfikując naczynia kapilarne w pobliżu guza [30, 35].

W pracy tej dokonano przeglądu aktualnej literatury dotyczącej rodzaju stosowanych ligandów oraz warunków dla selektywnej aktywacji związków kompleksowych kobaltu(III) pod wpływem redukcji wywołanej hipoksją, charakterystyczną dla komórek nowotworowych.

1. WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH KOBALTU(III)

Kobalt należy do 9 grupy układu okresowego pierwiastków i posiada konfigurację elektronową $[Ar]3d^74s^2$. Jego dostępne stopnie utlenienia to +2, +3, +4 oraz +5. Co(II) tworzy wysokospinowe paramagnetyczne d^7 nietrwałe związki kompleksowe. Co(III) natomiast jest stosunkowo nietrwały w prostych związkach, ale tworzy bardzo liczne trwałe, niskospinowe d^6 kompleksy, zwłaszcza z udziałem atomów donorowych (takich jak N), wytwarzających silne pole ligandów. Kobalt(II) może tworzyć zarówno kompleksy oktaedryczne o konfiguracji $[(t_{2g})^5(e_g)^2]$, np. $[Co(H_2O)_6]^{2+}$, oraz $[(t_{2g})^6(e_g)^1]$, kompleksy tetraedryczne $[(t_{2g})^3(e_g)^4]$ lub płaskie kwadratowe. Kobalt(III) tworzy tylko kompleksy oktaedryczne o konfiguracji $[(t_{2g})^6]$, np. $[Co(CN)_6]^{3-}$ lub $[(t_{2g})^4(e_g)^2]$ $[CoF_6]^{3-}$. Kobalt(II) w kompleksach amoniakalnych, podobnie zresztą jak w innych kompleksach, wykazuje wyraźną tendencję do przejś-

cia w kobalt(III). W zależności od środowiska i rodzaju ligandów, zmienia się potencjał redukcyjny, jak również stabilność związków kompleksowych (Tab. 1) [36].

Tabela. 1. Potencjał redukcji dla związków kobaltu w zależności od wprowadzonego liganda
Table. 1. Reduction potential in dependance of the type of ligand for cobalt compounds

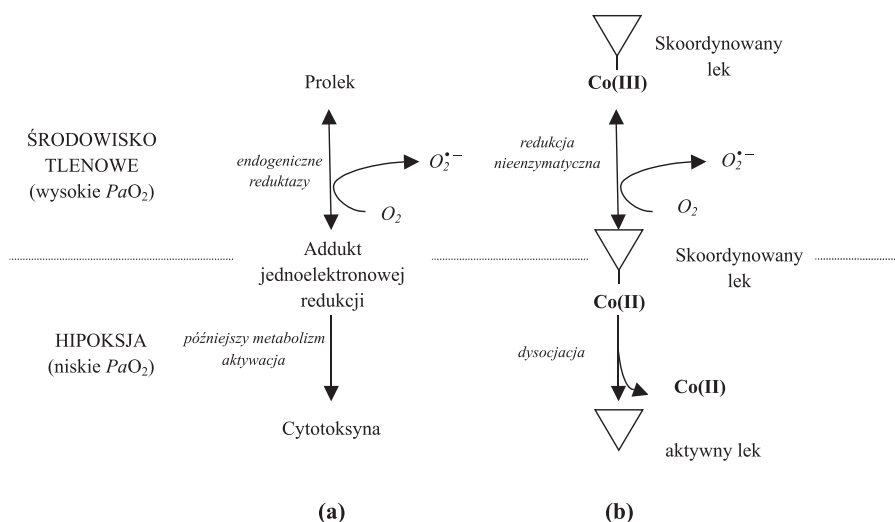
Zmiana stopnia utlenienia	E^0 [V]
$\text{Co}^{3+}(\text{aq}) + e^- \leftrightarrow \text{Co}^{2+}$	+1,92
$[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+} + e^- \leftrightarrow [\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$	+0,11
$[\text{Co}(\text{bpy})_3]^{3+} + e^- \leftrightarrow [\text{Co}(\text{bpy})_3]^{2+}$	+0,31
$[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+} + e^- \leftrightarrow [\text{Co}(\text{en})_3]^{2+}$	-0,26
$[\text{Co}(\text{CN})_6]^{3-} + \text{H}_2\text{O} + e^- \leftrightarrow [\text{Co}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{3-} + [\text{CN}]^-$	-0,83

Obecne zainteresowanie jonami kobaltu wchodzącymi w skład projektowanych leków wynika m.in. z jego dostępnych stanów utlenienia II, III, oraz dużych różnic w trwałości termodynamicznej między nimi. Zdolność jonów kobaltu do koordynacji ligandów mocnego i średniego pola pozwala na syntezę związków kompleksowych z różnymi ligandami i o różnych właściwościach fizykochemicznych. Wprowadzanie różnorodnych ligandów pozwala na kontrolę potencjału redukcyjnego Co(III)/Co(II), całkowitego ładunku, rozpuszczalności, hydro- i lipofilowości otrzymanych związków. To z kolei ma istotny wpływ na farmakokinetykę, biodystrybucję i biotransformację związków kompleksowych – potencjalnych leków. Idealny prolek aktywowany hipoksją powinien odznaczać się odpowiednim potencjałem redukcyjnym – bliskim lub niższym od -300 mV, co wynika z wysoce redukcyjnego -298 mV środowiska cytoplazmatycznego w komórkach eukariotycznych [37].

2. MECHANIZM AKTYWACJI ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH KOBALTU(III) W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

Mechanizm przeciwnowotworowego działania kompleksów kobaltu(III) nie jest do końca poznany. Wydaje się, że istotny wpływ ma tu zmiana w trwałości związków na różnym stopniu utlenienia, potencjał elektrochemiczny reakcji redoks oraz aktywność przeciwnowotworowa samego liganda. Główna zasada projektowania proleków w połączeniu z kobaltem polega na wykorzystaniu występowania obojętnego, stabilnego stanu Co(III) i nietrwałego Co(II). Jon Co(III) odgrywa rolę towarzyszącą „*chaperone*” bioaktywnemu czynnikowi. Aktywność liganda zostaje dezaktywowana przez połączenie go z jonem kobaltu(III). W czasie redukcji kompleksu kobaltu(III) do labilnego kobaltu(II) czynnik cytotoksyczny jest uwalniany i tym samym aktywowany [37]. Prolek, który ma być aktywowany w środowisku o obniżonej zawartości tlenu, musi posiadać nieaktywny stan uaktywniany dopiero przez

jednoelektronową redukcję, co zapewnia selektywność. W normalnie natlenionym środowisku prolek może być zredukowany i aktywowany, ale bardzo szybko następuje ponowne utlenienie do poprzedniej postaci. W środowisku niedotlenienia reutlenie jest powolne i produktem jest aktywowany lek (Rys. 2). Istnieje jednak jeszcze sporo rozbieżności w proponowanym mechanizmie selektywnej aktywacji i mało jest poznany proces redukcji w normalnych i niedotlenionych tkankach. Mechanizm działania związków kobaltu(III), w którym jon metalu odgrywa rolę pośredniczącą w dostarczeniu aktywnego liganda, różni się od mechanizmu działania związków cisplatyny, w których aktywna jest część kompleksu związana z jonem metalu, a nie sam ligand. Jak przedstawiono na Rysunku 2a, prolek w obecności tlenu tworzy związek pośredni, który w tych warunkach powraca do poprzedniej postaci pod wpływem działania reduktaz. Przy zmniejszonej zawartości tlenu pośredni produkt ulega przekształceniu w aktywną cytotoksynę. Kompleks Co(III), zredukowany w nietrwały kompleks Co(II), może być ponownie utleniony do nieaktywnego kompleksu w warunkach tlenowych. W warunkach hipoksji z labilnego kompleksu Co(II) uwalniany jest cytotoksyczny ligand jako aktywny lek (Rys. 2b) [37].



Rysunek 2. Proponowany mechanizm aktywacji proleku
Figure 2. Proposed mechanism of prodrug activation

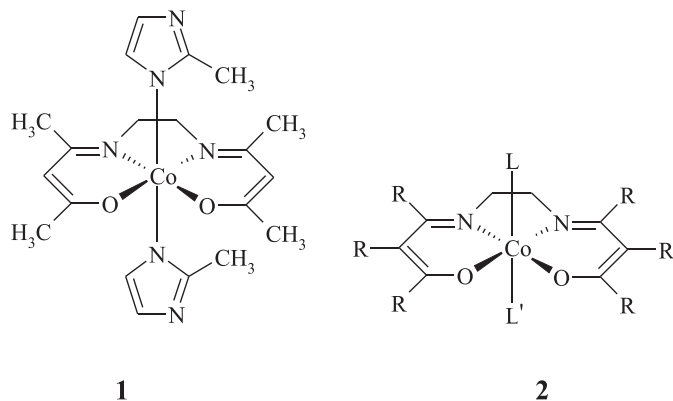
3. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH KOBALTU(III)

Pierwsze badania aktywności biologicznej kompleksów kobaltu prowadzone były już w latach 50. Dwyer i in. sprawdzali toksyczność izomerów optycznych $[Co(en)_3](NO_3)_3$. Nie stwierdzono jednak żadnych różnic w aktywności izomerów, chociaż takie różnice były obserwowane dla jonów innych metali. Ten sam zespół

badał również właściwości zarówno kationowych, jak i anionowych kompleksów kobaltu, wykazując ich kurraropodobną aktywność w blokowaniu aktywności nerwowo-mięśniowej [37].

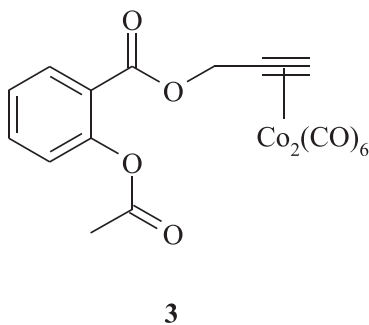
Związki kobaltu(III) były również testowane pod kątem ich właściwości przeciwbakteryjnych. Kompleksy kobaltu(III) z pirydyno-amidowymi dwudonorowymi i tridentnymi ligandami, zsyntetyzowane i badane przez zespół A. Mishura, odznaczały się znaczną aktywnością przeciwbakteryjną na komórki *Pseudomonas*, *E. Coli* i *Shigella flexneri*, *Klebsiella planticola* [38]. Badano również właściwości przeciw-wirusowe związków kompleksowych kobaltu(III). Jako typowobójczy dla wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HVS-1) zarejestrowano kompleks CTC-96 (**1**) (DOXOVIR) (Rys. 3). Grupa CTC kompleksów kobaltu była przedmiotem zainteresowania Dori i in..

Ogólna struktura tych związków związana jest ze skoordynowanymi w pozycji ekwatorialnej zasadami Schiffa i pochodnymi pirydyny w położeniu aksjalnym (**2**) (Rys. 3). Stwierdzono aktywność tych związków przeciw zapaleniu stawów typu-II, indukowanego kolagenem. CTC-96 wykazał aktywność przeciw wirusowi nabłonkowego zapalenia rogówki, wirusowi opryszczki i adenowirusowi wywołującemu zapalenie spojówek i rogówki. Badania *in vitro* wskazały, że kompleksy te mogą selektywnie niszczyć strukturę i funkcje fragmentu – „palca cynkowego”, prawdopodobnie przez kowalencyjne wiązanie do reszt histydynowych [39]. Zwrócono uwagę na selektywne hamowanie ludzkich α -trombin przez ich kowalencyjne wiązanie i koordynację do aktywnych miejsc histydyny po utracie aksjalnych ligandów, co w rezultacie prowadzi do inaktywacji enzymu. Takeuchi i współpracownicy badali kompleksy metali Co(III) z zasadami Schiffa [$\text{Co}(\text{acacen})(\text{NH}_3)_2$]⁺ potwierdzając, że są one nieodwracalnymi inhibitorami termolizyny przy milimolowych stężeniach, a także hamują ludzką α -trombinę. Aktywność termolizyny i α -trombiny może zatem być blokowana przez wbudowanie odwracalnego inhibitora do miejsca aktywnego przez addycję kompleksu kobaltu(III) [37].



Rysunek 3. Struktura CTC-96 (**1**), CTC (**2**)
 Figure 3. Structure of CTC-96 (**1**), CTC (**2**)

Wiele uwagi poświęcono również metaloorganicznym związkom Co(III) o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych. Przebadano cytotoksyczność oraz lipofilowość serii pochodnych kwasu acetylosalicylowego Co-ASS, modyfikowanych poprzez zmianę ich alkilowych ligandów [40]. Większość przebadanych składników wykazała wysoką aktywność przeciwnowotworową w badaniach na liniach komórkowych raka piersi. Natomiast w stosunku do linii białaczki i chłoniaka obserwowano mniejszą efektywność, w przeciwieństwie do wcześniej przebadanych kompleksów karbonarowych i tiosemikarbazonowych [41]. Wybrane pochodne Co-ASS (**3**) (Rys. 4) badane były pod kątem możliwości hamowania reduktazy glutationowej i cyklooksygenazy (COX), wiązania do receptorów estrogenowych i indukcji procesów apoptozy. Większość z nich okazała się potencjalnymi inhibitorami cyklooksygenazy (COX-1, COX-2), która to inhibicja odgrywa prawdopodobnie kluczową rolę w sposobie działania leku. Cytotoksyczność testowanych związków nie była skorelowana z ich lipofilowością [42].



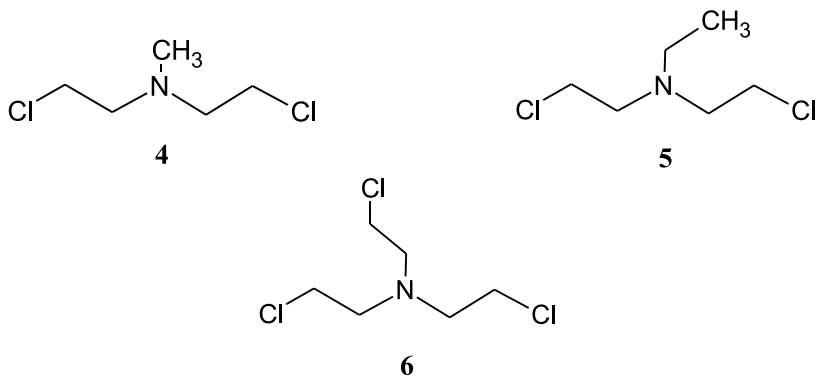
Rysunek 4. Struktura [2-aceto-(2-propynylo)benzoato]heksakarbonylodikobaltu, Co-AAS
Figure 4. Structure of [2-acetoxy-(2-propynyl)benzoate]hexacarbonyl-dicobalt, Co-AAS

4. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE KOBALTU(III) AKTYWOWANE HIPOKSJĄ

4.1. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE KOBALTU(III) Z IPERYTAMI AZOTOWMI

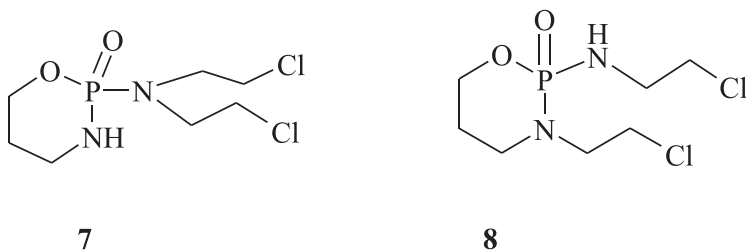
Iperyt azotowy (chlormetyna, mechloretamina, HN-2 (**4**)) oraz jego analogi HN-1 (**5**) i HN-3 (**6**) (Rys. 5) to związki macierzyste dla całej grupy cytostatyków o właściwościach alkilujących [43]. HN-2 był pierwszym lekiem przeciwnowotworowym stosowanym już w latach 40. Jednak ze względu na bardzo wysoką cytotoksyczność i działanie miejscowo drażniące, zaprzestano jego podawania.

Do niedawna stosowano mniej toksyczne i lepiej tolerowane popularniejsze pochodne iperytu azotowego, takie jak: cyklofosfamid (**7**) i ifosfamid (**8**) (Rys. 6), np. w leczeniu ziarnicy złośliwej [44].



Rysunek 5. Struktura iperytu azotowego: *bis*(2-chloroetylo)metyloamina (4), *bis*(2-chloroetylo)etyloamina (5), *tris*(2-chloroetylo)amina (6)

Figure 5. Structure of nitrogen mustard: *bis*(2-chloroethyl)methylamine (4), *bis*(2-chloroethyl)ethylamine (5), *tris*(2-chloroethyl)amine (6)



Rysunek 6. Struktura cyklofosfamidu (7), ifosfamidu (8)
Figure 6. Structure of cyclophosphamide (7), iphosphamide (8)

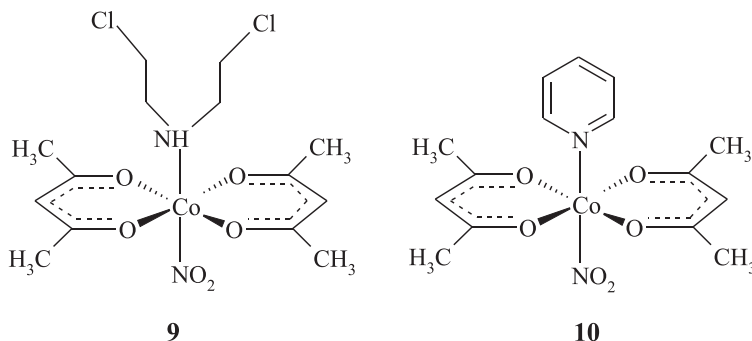
Związki iperytowe (iperyty azotowe) z jonami kobaltu(III) wiążą się poprzez zaangażowanie w wiązanie koordynacyjne wolnej pary na atomie azotu. Kompleksy kobaltu(III) są stabilne termodynamicznie, dzięki czemu przyłączone do nich ligandy stają się nieaktywne. W warunkach hipoksji następuje redukcja związków do kompleksów kobaltu(II), które są bardziej labilne i cytotoksyczne; iperytowa część kompleksu może zostać uwolniona. Związki kompleksowe metali z alifatycznymi iperytami zaproponowano jako nową klasę cytotoksyn działających selektywnie na komórki w stanie hipoksji [45].

4.1.1. Związki kompleksowe kobaltu(III) z jednopodstawionymi iperytami azotowymi

Teicher i współpracownicy badali kompleksy Co(III) z ligandami nitrowymi i aminowymi, w celu potwierdzenia ich właściwości zwiększających wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące [46]. Podjęli również próbę dodawania frag-

mentów alkilujących, takich jak iperyty azotowe, dla zwiększenia ich promienioczułości i aktywności przeciwnowotworowej.

W celu sprawdzenia aktywności części iperytowej, zsyntezowano kompleks kobaltu(III) *trans*-[Co(acac)₂(NO₂)(bca)] (**9**) Co-bca (Co-bis(2-chloroetylo)amina) oraz, dla porównania, kompleks Co(III) z nieaktywnym ligandem pirydynowym *trans*-[Co(acac)₂(NO₂)(py)] (**10**) Co-py (Co-pirydyna) (Rys. 7).



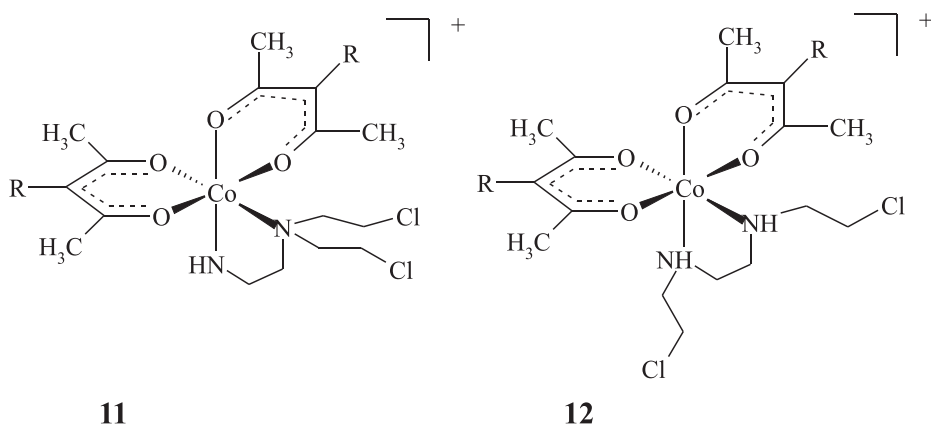
Rysunek 7. Struktura *trans*-[Co(acac)₂(NO₂)(bca)] (**9**) Co-bca, *trans*-[Co(acac)₂(NO₂)(py)] (**10**) Co-py
Figure 7. Structure of *trans*-[Co(acac)₂(NO₂)(bca)] (**9**) Co-bca, *trans*-[Co(acac)₂(NO₂)(py)] (**10**) Co-py

Struktury obu związków są podobne, ale ligand pirydynowy nie posiada właściwości alkilujących. Badania cytotoksyczności przeprowadzone *in vitro* na mysich liniach komórkowych raka sutka EMT6 wykazały, że kompleks Co-bca jest bardziej cytotoksyczny niż analogiczny kompleks Co-py. Oba kompleksy wykazywały większą aktywność w normalnie natlenionych komórkach niż w komórkach niedotlenionych, natomiast sam ligand iperytowy takich różnic nie wykazywał. W badaniach *in vitro* na komórkach niedotlenionych kompleks **9** okazał się skutecznym związkiem promienioczułym. Kompleks Co-bca działał także na odporne na bca linie komórkowe ludzkiego raka płaskonabłonkowego SCC-25/HN2. Stwierdzono, że obojętny kompleks **9** może być transportowany do komórki poprzez bierną dyfuzję, a bca do komórki przenoszony jest przez system transportujący cholinę, więc oporność komórek może być wywołana przez zredukowaną ekspresję transporterów. Kompleks ten wykazywał również aktywność w szerokim zakresie dawki przeciw mysim komórkom L1210 (białaczki) i FSaIIc (włóknakiomiesaka). Związek **9** został wybrany przez autorów do dalszych pogłębionych badań [46].

4.1.2. Związki kompleksowe kobaltu(III) z dwukleszczowymi iperytami azotowymi

Ware i in. zsyntezowali serię kompleksów Co(III) z dwudonorowymi bisalkilującymi ligandami *N,N*-bis(2-chloroetylo)etylenodiaminą (dce) (**11**) i *N,N*-bis(2-chlo-

roetylo)etylenodiaminą (bce) (**12**) oraz pomocniczymi ligandami acetyloacetonowymi (acac) (Rys. 8), aby ocenić ich cytotoksyczność w badaniu *in vitro* na fibroblast jajnika chomika chińskiego AA8 i komórki UV4 pozbawione mechanizmów naprawczych DNA w warunkach tlenowych i obniżonego poziomu tlenu [47]. Przez zmianę podstawników ligandów (acac) wykazano możliwość dopasowania potencjałów redukcji związków kompleksowych do wymaganych dla selektywnego działania na komórki niedotlenione. Kompleksy Co(III) zawierające alkilujące ligandy były bardziej cytotoksyczne niż wykorzystane dla porównania ligandy nie posiadające właściwości alkilujących *N,N*-etyloetylenodiamina (dce) i *N,N*-etyloetylenodiamina (bee). Cytotoksyczność kompleksów w obu seriach była podobna do aktywności ich wolnych ligandów. Niesymetryczny ligand (dce) i jego kompleksy wykazywały większą cytotoksyczność niż odpowiadające im (bce). Kompleksy (dce) wykazały również większą selektywność w komórkach niedotlenionych. Wyniki mogą wskazywać na wąski zakres akceptowanego potencjału redukcji z optimum przypadającym dla analogu metylowego, dla którego $E_{1/2} = -305$ mV. Związek ten wykazuje selektywne działanie na komórki nowotworowe (cytotoksyczność w niedotlenionych komórkach linii AA8 i EMT6 20-krotnie większa niż w komórkach zdrowych) [47].



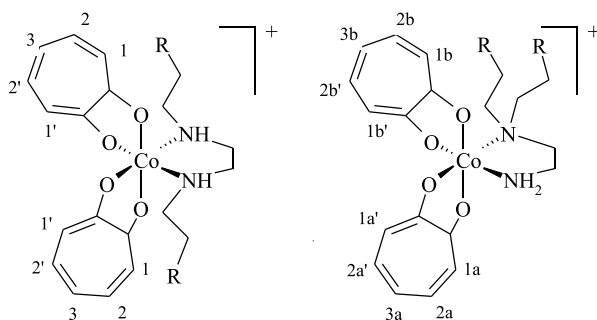
Rysunek 8. Struktura związku kompleksowego kobaltu(III) z (dce) (**11**)

(R=H, Me, Et, Pr) i (bce) (R=H, Me, Et, Pr, Cl) (**12**)

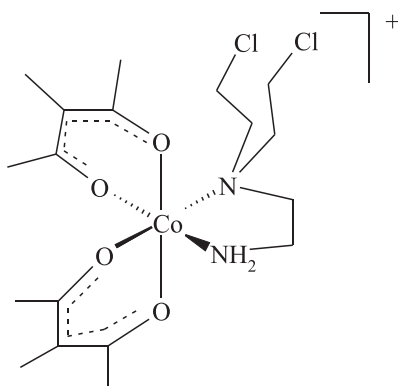
Figure 8. Structure of cobalt(III) complex (dce) (**11**) (R=H, Me, Et, Pr) and (bce) (R=H, Me, Et, Pr, Cl) (**12**)

4.1.3. Bis-tropolonowe pochodne dwukleszczowych iperytowych kompleksów kobaltu(III)

Dla polepszenia stabilności metabolicznej i selektywności działania kompleksów próbowano wprowadzać również inne ligandy. Otrzymano serię (podobnych do $[\text{Co}(\text{acac})_2\text{L}]^+$) bis-tropolonowych kompleksów o ogólnym wzorze $[\text{Co}(\text{trop})_2(\text{L})]^+$, (L = bee (**13**), bce (**14**), dee (**15**), dce (**16**)) (Rys. 9).

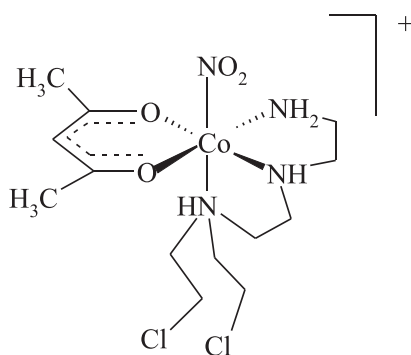
**13** L=bee, R= H**15** L=dee, R= H**14** L=bce, R= Cl**16** L=dce, R= ClRysunek 9. Struktury bis-tropolonowych kompleksów kobaltu(III) (**13–16**)Figure 9. Structures of bis-tropolonato cobalt(III) complexes (**13–16**)

Tropolonowe kompleksy wykazały znacznie wyższe potencjały redukcji niż ich acetoacetonowe odpowiedniki, co sugerowałoby łatwiejszą redukcję w komórce, a tym samym uwalnianie ligandów. Cytotoksyczność tych związków badana na komórkach linii AA8 (fibroblasty chomika chińskiego) i komórkach linii UV4 (pozbawionych jednego z mechanizmów naprawczych DNA), jest podobna do cytotoksyczności wolnych ligandów iperytowych. Zależność tę obserwowano zarówno dla warunków beztlenowych, jak i tlenowych. Kompleksy te nie wykazały w próbach klonogenicznych na komórkach selektywności działania w miejscach hipoksji, w przeciwieństwie do związku $[\text{Co}(\text{Macac})_2(\text{DCE})]^+$ (**17**) (Rys. 10) [48].

**17**Rysunek 10. Struktura 3-metylowego (dce) kompleksu kobaltu(III) (**17**)Figure 10. Structure of 3-methyl (dce) cobalt(III) complex (**17**)

4.1.4. Związki kompleksowe kobaltu(III) z trójkleszczowymi iperytami azotowymi

Otrzymano związek kompleksowy kobaltu(III) z tridentnym iperytem azotowym *N,N*-bis(2-chloroetylo)dietylenotriaminą (dcd) (**18**) (Rys. 11), w celu porównania jego aktywności z dwudonorowymi ligandami na dwóch liniach komórkowych AA8 (fibroblast jajnika chomika chińskiego) i UV4. Tridentne dcd okazały się znacznie mniej cytotoksyczne niż użyte wcześniej dce. W warunkach niedoboru tlenu w badaniach *in vitro* nie zaobserwowano polepszenia selektywności, pomimo większej stabilności metabolicznej, właściwej dla trójkleszczowych podstawników [49].

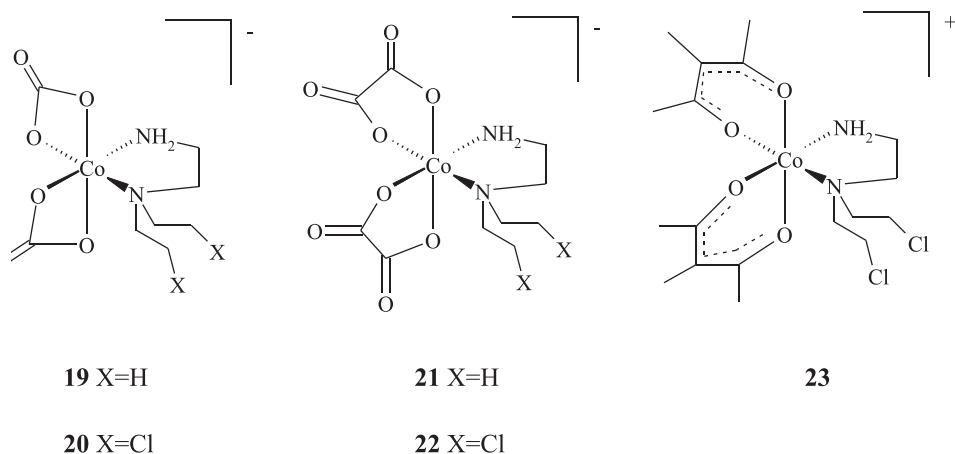


18

Rysunek 11. Struktura związku kompleksowego $mer\text{-}[\text{Co}(\text{dcd})(\text{acac})(\text{NO}_2)]^+$ (**18**)
 Figure 11. Structure of $mer\text{-}[\text{Co}(\text{dcd})(\text{acac})(\text{NO}_2)]^+$ (**18**)

4.1.5. Anionowe pochodne kompleksów kobaltu(III) z iperytami azotowymi

Omówione wcześniej związki kompleksowe występowały w formie kationów. Craig i in. podjęli próbę sprawdzenia aktywności form anionowych. Zsyntezowali karboksylowe $[\text{Co}(\text{CO}_3)_2(\text{L})]^-$ (L = dee (**19**), dce (**20**)) i szczawianowe $[\text{Co}(\text{ox})_2(\text{L})]^-$ (L = dee (**21**), dce (**22**)) (Rys. 12) kompleksy kobaltu(III) zawierające dwukleszczowe dialkylujące ligandy iperytowe [50]. Oba kompleksy iperytowe **20** i **22** miały niższą cytotoksyczność, w porównaniu ze względną wartością IC_{50} dla linii AA8, niż wolne ligandy dce. Autorzy tłumaczą to deaktywacją ligandów musztardowych podczas wiązania z Co(III). Ligandy dee i ich kompleksy **21** i **22** nie wykazywały aktywności ($\text{IC}_{50} > 1 \text{ mM}$). Wszystkie badane związki wykazały znacznie mniejszą toksyczność niż ich metyloacetonowy odpowiednik **23**.



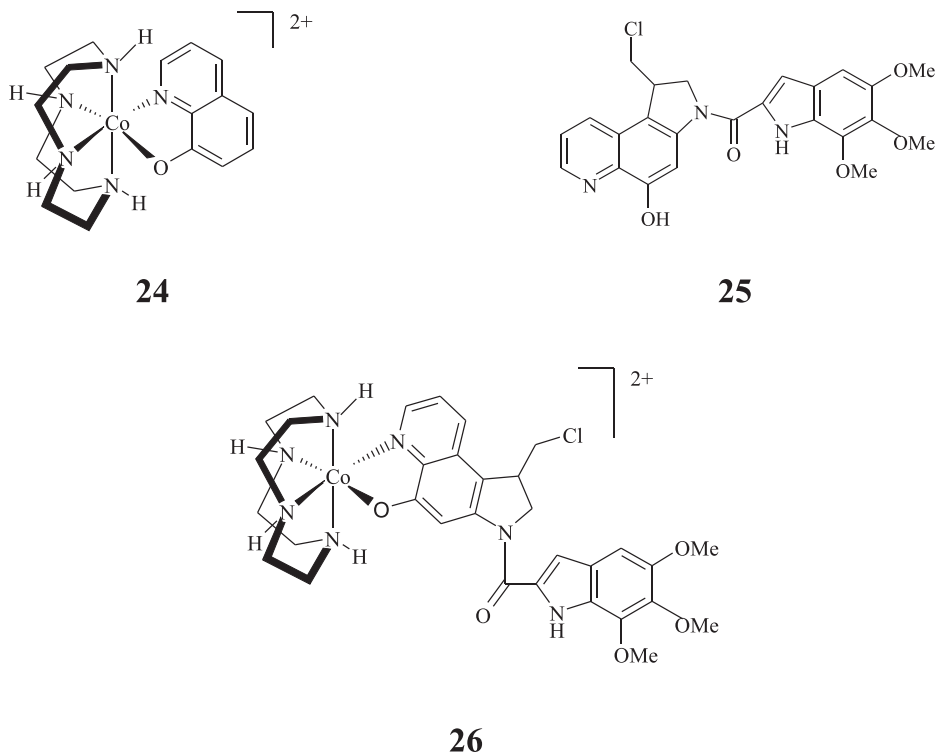
Rysunek 12. Struktura anionowych (karboksylowej i szczawianowej) form związku kompleksowego kobaltu(III) i $[\text{Co}(\text{meacac})_2(\text{dce})]^+$ (**23**)

Figure 12. Structure of anionic (carboxylato and oxalato) cobalt(III) complexes and $[\text{Co}(\text{meacac})_2(\text{dce})]^+$ (**23**)

4.2. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE KOBALTU(III) Z INNYMI ŚRODKAMI O WŁAŚCIWOŚCIACH ALKILUJĄCYCH DNA

Do aktywacji proleku może być wykorzystana redukcja metaboliczna w miejscu hipoksji guza, ale możliwa jest również redukcja pod wpływem promieniowania jonizującego. Ahn i in. pokazali, że kompleksy Co(III) zawierające 8-HQ (8-hydroksychinolinę) i cykliczne ligandy (**24**) uwalniają w napromieniowanym roztworze 8-HQ z dużą wydajnością. Czynnikiem redukującym prowadzącym do aktywacji proleku, wg autorów, są uwodnione formy elektronowe pochodzące z radiolizy wody (e_{aq}^-), o stosunkowo długim czasie trwania w warunkach niedotlenienia [51]. Zbadano też analogi tych kompleksów zawierające azachlorometylobenzoindol (azaCBI) (**25**), będące potencjalnymi środkami alkilującymi DNA (**25** zawiera te same miejsce chelatowania metalu co 8-HQ), które oznaczano przez uwolnienie ich w radiolitycznej lub enzymatycznej redukcji [52]. Pokazano, że kompleks $[\text{Co}(\text{III})\text{-(cyklen)(azaCBI)}]^{2+}$ (**26**) (Rys. 13) jest stosunkowo stabilny w pożywce i znacznie mniej cytotoksyczny niż wolny ligand azaCBI, jak również wykazuje zdolność do redukcji pod wpływem promieniowania jonizującego w warunkach hipoksji w klinicznie tolerowanych dawkach. Uwolnienie **25** z **26** było także obserwowane dla kultur komórkowych ludzkiego raka jelita grubego HT29 bez promieniowania w warunkach niedotlenienia, z jego późniejszą przemianą do *O*-glukuronidu. Nadmierna ekspresja genu ludzkiego reduktazy cytochromu P-450 w komórkach A549 nie zwiększyła tempa metabolicznej redukcji **26**. Wynik ten sugeruje, że związek nie jest substratem dla tego enzymu. W ten sposób kompleks Co(III) **26** jest obiecującym prolekiem, który może zostać aktywowany i zdolny do uwolnienia silnej cytotoksyny w czasie redukcji przez promieniowanie jonizujące lub w komórkach w stanie hipok-

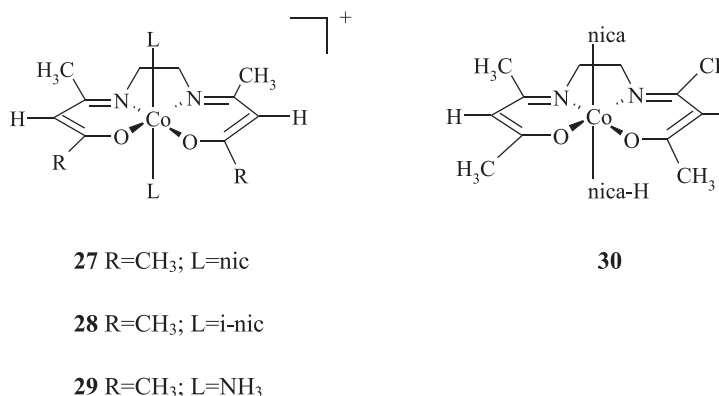
sji. Aktywowane promieniowaniem proleki (ang. *radiation activated prodrugs*, RAPs) mogą teoretycznie posiadać liczne zalety, w porównaniu z aktywowanymi enzymatycznie. Jeśli możliwe byłoby zaprojektowanie proleku aktywowanego tylko przez promieniowanie, a nie przez reduktazy, możliwe byłoby użycie przestrzennego celowania radioterapii i zawężenia aktywacji do guza, a w ten sposób unikanie toksyczności w umiarkowanie (fizjologicznie) niedotlenionych normalnych tkankach, takich jak np. siatkówka oka [51].



Rysunek 13. Struktura Co(III)(cyklen)(8-HQ) (**24**), (azaCBI) (**25**) i [Co(III)(cyklen)(azaCBI)]²⁺ (**26**)
 Figure 13. Structure of Co(III)(cyclen)(8-HQ) (**24**), (azaCBI) (**25**) and [Co(III)(cyclen)(azaCBI)]²⁺ (**26**)

4.3. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE KOBALTU(III) Z ALIFATYCZNYMI CZTEROKLESZCZOWYMI ZASADAMI SCHIFFA

Jako potencjalne leki przeciwnowotworowe były też otrzymywane i badane kompleksy kobaltu(III) z czteropodstawionymi alifatycznymi zasadami Schiffa, zawierające w pozycji aksjalnej składniki witaminy PP i jej analogów, w tym amid kwasu nikotynowego (nic) (**27**), izonikotyamid (i-nic) (**28**), amoniak (**29**) lub kwas nikotynowy (nica) (**30**) (Rys. 14). Wpływ kompleksów na wzrost guza badany był przez zespół Osińskiego w eksperymentach na przeszczepianych mysich guzach, w szczególności raka gruczołowego sutka Ca755, czerniaka B16 i raka płuca [53].



Rysunek 14. Struktura związku kompleksowego kobaltu(III) [Co(acac)₂en]L₂⁺

Figure 14. Structure of cobalt(III) complex [Co(acac)₂en]L₂⁺

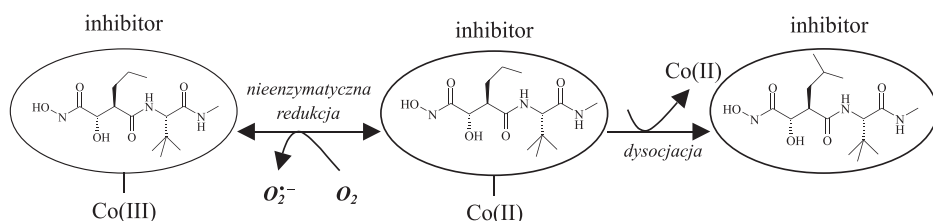
Przyczyną zainteresowania tymi związkami była hipoteza selektywnej redukcji w guzach kompleksów kobaltu(III) inicjująca katalityczne utlenianie i powstawanie reaktywnych form tlenowych ROS. Efekty przeciwnowotworowe sprawdzano kontrolując zawartość dialdehydu malonowego MDA, który jest ostatnim produktem peroksydacji lipidów i znacznikiem jego aktywności oraz kontrolując zawartość zredukowanego glutationu GSH i aktywność *S*-transferazy glutationowej GST zarówno w tkance guza, jak i niektórych zdrowych tkankach. Uzyskane wyniki potwierdziły, że kompleksy kobaltu, o których mowa, są selektywnie redukowane w tkance guza, w ten sposób zapoczątkowują peroksydację lipidów. Godne uwagi okazały się również eksperymenty sprawdzające niszczenie DNA w komórkach guza, w szczególności rozszczepienie dwuniciowego DNA [54]. Wszystkie kompleksy wykazywały raczej wysoką aktywność przeciwnowotworową, zwłaszcza efekt antyprzerzutowy. Kompleks **27** ujawnił efekt antymetastatyczny silniejszy niż np. platydiam czy cyklofosfamid. Związek kompleksowy Co(III) z amidem kwasu nikotynowego **27** wskazany został przez badaczy do dalszych badań przedklinicznych.

4.4. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE KOBALTU(III) Z INHIBITORAMI METALOPROTEINAZ MACIERZY ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ (MMPS)

Od lat trwają intensywne prace badawcze mające na celu wprowadzenie do terapii leków hamujących angiogenezę. Kluczową rolę w angiogenezie odgrywają **MMPS** (ang. *matrix metalloproteinases*) – grupa enzymów proteolitycznych – endopeptydaz zależnych od cynku – pełniąca rolę katalityczną i strukturalną w cząsteczce. Podstawową funkcją MMPs jest przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej. Wśród wielu innych czynników, to one odgrywają istotną rolę w rozwoju nowotworów poprzez pobudzanie wzrostu komórek raka, migrację, inwazję, tworzenie przerzutów i nowych naczyń krwionośnych [55]. MMPs mogą być hamowane naturalnymi

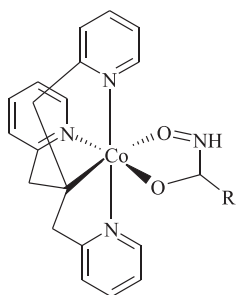
tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz (ang. *tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP) czy α 2-makroglobuliną, pozaustrojowymi inhibitorami, jak antybiotyki z grupy tetracyklin (*doxycyklina*, *oksytetracyklina*, *minocyklina*) czy inhibitory syntetyczne (*batimastat* BB-94) i (*marimastat* BB-2516) [56]. Związki chelatowe, takie jak niektóre antybiotyki, związki tiolowe, karboksyalkilowe, hydroksamatowe i fosfonamidy, blokują aktywację proMMPs przez wytwarzanie wiązań chelatowych z aktywnym centrum zawierającym Zn^{2+} [57]. Uwagę zwrócono na związki hydroksamatowe, do których należą inhibitory syntetyczne, będące w fazie prób klinicznych w leczeniu m.in. raka płuca, jelita grubego, jajnika, prostaty oraz trzustki [58, 59].

Zgodnie z proponowanym wcześniej mechanizmem aktywacji bioredukcyjnej, użyto również Co(III) do deaktywacji i przenoszenia inhibitorów metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (Rys. 15) [60].

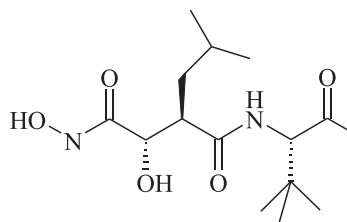


Rysunek 15. Proponowany mechanizm selektywnej aktywacji BB-2516
Figure 15. Proposed mechanism of hypoxia selectivity of BB-2516

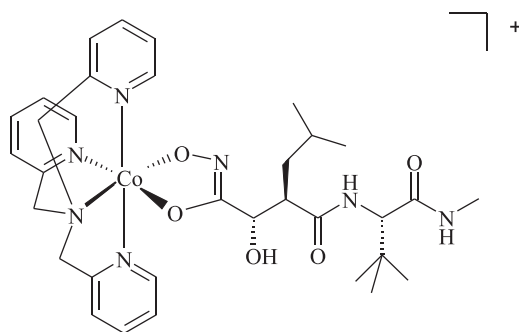
Failes i jego zespół w celu otrzymania stabilnych kompleksów z Co(III) użyli odpowiedniego do wiązania form hydroksamowych potrójnego czterokleszczowego liganda *tris*(2-metylopirydylo)aminy (tpa). Zbadano strukturę i właściwości elektrochemiczne Co(III)-tpa (**31**) z prostymi kwasami hydroksamowymi: acetylohydroksamowym (aha), propionohydroksamowym (pha) i benzohydroksamowym (bha), jako modelami inhibitorów metaloproteinazy [60]. Analiza elektrochemiczna wykazała nieodwracalną redukcję kompleksów z katodowym pikiem niskich potencjałów -834 mV (aha) < -789 mV (pha) < -770 mV (bha) względem Ag/AgCl wskazujące na zdolność kompleksów Co(III) do redukcji do labilnego kompleksu Co(II) i uwolnienia inhibitora. Związki kompleksowe Co(III) z inhibitorami MMPs powinny wykazywać podobne właściwości. W kolejnych badaniach skoordynowano Co(III) z marimastatem (**32**). Badania *in vivo* na mysich komórkach raka sutka 4T1.2 wykazały, że stosowanie kompleksu Co(III)-marimastat (**33**) (Rys. 16) jest 2–3 razy bardziej skuteczne w inhibicji guza niż użycie samego marimastatu [61].



31



32



33

Rysunek 16. Struktura Co-tpa (**31**), marimastatu (**32**) i $[\text{Co}(\text{mmst})\text{tpa}]\text{ClO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**33**)
 Figure 16. Structure of Co-tpa (**31**), marimastat (**32**) and $[\text{Co}(\text{mmst})\text{tpa}]\text{ClO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**33**)

PODSUMOWANIE

Rozwój chemii związków koordynacyjnych, selektywnych w stosunku do komórek w stanie hipoksji, jest ostatnio intensywnie rozwijaną strategią w badaniach naukowych dotyczących związków przeciwnowotworowych [62]. Mechanizm działania tego typu związków nie jest do końca dobrze rozpoznany, ale wiemy, że jest on inny niż mechanizm działania leków będących analogami cisplatyny. Jak wynika z przeglądu literatury, w przypadku związków kompleksowych kobaltu(III) mających zastosowanie w aktywowanej hipoksją selektywnej terapii nowotworowej, istotną rolę odgrywają parametry kinetyczne i biologiczne, wartości potencjałów elektrochemicznych, struktura liganda, a tym samym jego aktywność biologiczna i trwałość związków kompleksowych. W niniejszej pracy omówiono szereg kompleksów kobaltu(III) z iperytami azotowymi, sugerując decydujący wpływ ich poten-

cjału redukcji na selektywność aktywacji. Pomimo otrzymania związków o potencjalach mieszczących się w optymalnym zakresie, nie zawsze obserwowano poprawę selektywności ich działania. Często mimo pożądaney selektywności, odznaczały się one również zbyt wysoką cytotoksycznością w stosunku do komórek zdrowych. Proponowane próby poprawiania stabilności tych związków poprzez syntezę dwu- czy trójkleszczowych kompleksów iperytowych oraz wprowadzanie dodatkowych ligandów często nie poprawiają ich właściwości selektywnych. Interesujące wydaje się zastosowanie jonu Co(III) do dostarczenia aktywnego leku, jak przytoczony marimastat, do komórek nowotworowych, zwiększające efekt jego działania.

Wiadomości na temat potencjałów redukcyjnych nowych proleków w układach biologicznych dostarczają cennych informacji o możliwości wykorzystania ich jako substancji, które mogą działać wybiórczo na komórki nowotworowe oraz pozwalają na zrozumienie procesów bioredukcji związku w komórce. Możliwość redukcji w warunkach fizjologicznych, a następnie uwolnienie substancji czynnej wydaje się kluczowym problemem w przypadku związków kobaltu(III). Podsumowując, wiedza na temat cytotoksyczności zastosowanych ligandów, potencjałów elektrochemicznych kompleksów kobaltu(III), a także sposoby ich kontroli oraz monitorowania miejsca uwolnienia [63, 64], dostarczają dodatkowych informacji na temat możliwości zachowania się związku w komórce. Dane zebrane w niniejszym artykule wskazują, że kompleksy kobaltu(III) mogą okazać się interesującą grupą nowych leków.

PODZIĘKOWANIE

Praca wykonana w ramach realizacji badań statutowych, projekt nr 503-3066-2, finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi oraz *Collegium Medicum* w Bydgoszczy.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Galanski, V.B. Arion, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.*, 2003, **9**, 2078.
- [2] T.W. Hambley, *Dalton Trans.*, 2007, 4929.
- [3] W.A. Denny, Ph.D., *Cancer Invest.*, 2004, **22**, 604.
- [4] W.A. Denny, *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, **36**, 577.
- [5] S. Baluja, A. Solanki, N. Kachhadia, *J. Iran. Chem. Soc.*, 2006, **3**, 312.
- [6] G. Cerchiaro, A.M. Costa Ferreira, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2006, **17**, 1473.
- [7] A.R. Timerbaev, C.G. Hartinger, S.S. Aleksenko, B.K. Keppler, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 2224.
- [8] M.L. Childers, J. Cho, C.A.S. Regino, M.W. Brechbiel, A.G. DiPasquale, A.L. Rheingold, S.V. Torti, F.M. Torti, R.P. Planalp, *J. Inorg. Biochem.* 2008, **102**, 150.
- [9] A. Shrivastav, N.K. Singha, S.M. Singh, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, **10**, 887.
- [10] M. Groessla, Ch.G. Hartinger, K. Połec- Pawlak, M. Jarosz, P.J. Dyson, B.K. Keppler, *Chem. Biodiv.*, 2008, **5**, 1609.

- [11] Ch.G. Hartinger, M.A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessl, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P.J. Dyson, B.K. Keppler, *Chem. Biodiv.*, 2008, **5**, 2140.
- [12] A. Casini, Ch. Hartinger, Ch. Gabbiani, E. Mini, P.J. Dyson, B.K. Keppler, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.* 2008, **102**, 564.
- [13] I. Yilmaz, A. Cukurovali, *Trans. Met. Chem.*, 2003, **28**, 399.
- [14] X. Zhong, J. Yi, J. Sun, H.L. Wei, W.S. Liu, K.B. Yu, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 1090.
- [15] S.O. Podunavac-Kuzmanovic, D.M. Cvetkovic, G.S. Cetkovic, *APTEFF*, 2004, **35**, 231.
- [16] M.S. Yadave, S.A. Patil, *Trans. Met. Chem.*, 1997, **22**, 220.
- [17] V.H. Arali, V.K. Revankar, V.B. Mahale, *Trans. Met. Chem.*, 1993, **18**, 158.
- [18] F. Liang, P. Wang, X. Zhou, T. Li, Z. Li, H. Lin, D. Gao, C. Zheng, Ch. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 1901.
- [19] J. Lv, T. Liu, S. Cai, X. Wang, L. Liu, Y. Wang, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 1888.
- [20] R.K. Agarwal, S. Prasad, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 2005, **3**, 271.
- [21] G.W. Walker, R.J. Gene, A.M. Sargeson, C.A. Behm, *Dalton Trans.*, 2003, 2992.
- [22] F. Bisceglie, M. Baldini, M. Belicchi-Ferrari, E. Buluggiu, M. Careri, G. Pelosi, S. Pinelli, P. Tarasconi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, **42**, 627.
- [23] M. Belicchi-Ferrari, F. Bisceglie, C. Casoli, S. Durot, I. Morgerstern-Badarau, G. Pelosi, E. Pilloti, S. Pinelli, P. Tarasconi, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 1671.
- [24] M. Belicchi-Ferrari, F. Bisceglie, G. Pelosi, P. Tarasconi, R. Albertin, A. Bonati, P. Lunghi, S. Pinelli, *J. Inorg. Biochem.*, 2001, **83**, 169.
- [25] J.M. Brown, *Cancer Res.*, 1999, **59**, 5863.
- [26] G.U. Dachs, G.M. Tozer, *Eur. J. Cancer*, 2000, **36**, 1649.
- [27] Ch. Blancher, A.L. Harris, *Cancer Met. Rev.*, 1998, **17**, 187.
- [28] S. Kizaka-Kondoh, M. Inoue, H. Harada, M. Hiraoka, *Cancer Sci.*, 2003, **94**, 1021.
- [29] A. Covens, J. Blessing, D. Bender, R. Mannel, M. Morgan, *Gynecol. Oncol.*, 2006, **100**, 586.
- [30] J.M. Brown, *Cancer Biol. Ther.*, 2002, **1**, 453.
- [31] M. Höckel, P. Vaupel, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001, **93**, 266.
- [32] M. Stoner, B. Saville, M. Wormke, D. Dean, R. Burghardt, S. Safe, *Mol. Endocrinol.*, 2002, **16**, 2231.
- [33] G.L. Semenza, *Cancer Met. Rev.*, 2007, **26**, 223.
- [34] B.J. Moeller, R.A. Richardson, M.W. Dewhirst, *Cancer Met. Rev.*, 2007, **26**, 241.
- [35] J.M. Brown, *Mol. Med. Today*, 2000, **6**, 157.
- [36] C.E. Housecroft, A.G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*, Pearson Education Limited, England 2001, pp. 515.
- [37] M.D. Hall, T.W. Failes, N. Yamamoto, T.W. Hambley, *Dalton Trans.*, 2007, 3983.
- [38] A. Mishra, N.K. Kaushik, A.K. Verma, R. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, **43**, 2189.
- [39] J.B. Delehanty, J.E. Bongard, Dz.C. Thach, D.A. Knight, T.E. Hickeya, E.L. Changa, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 830.
- [40] T. Takeuchi, A. Böttcher, C.M. Quezada, T.J. Meade, H.B. Gray, *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, **7**, 815.
- [41] I.H. Hall, C.B. Lackey, T.D. Kistler, R.W. Durham, E.M. Jouad, M. Khan, X.D. Thanh, S. Djebbar-Sid, O. Benali-Baitich, G.M. Bouet, *Pharmazie*, 2000, **55**, 937.
- [42] I. Ott, K. Schmidt, B. Kircher, P. Schumacher, T. Wiglenda, R. Gust, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 622.
- [43] J. Cummings, A. MacLellan, J.F. Smyth, *Anal. Chem.*, 1991, **63**, 1514.
- [44] I.D. González, R.S. Saez, E.M. Rodilla, E.L. Ygesy, F.L. Toledano, *Alergol. Inmunol. Clin.*, 2000, **15**, 161.
- [45] B.A. Teicher, J.L. Jacobs, K.N. Cathcart, M.J. Abrams, J.F. Vollano, D.H. Picker, *Radiat. Res.*,

- 1987, **109**, 36.
- [46] B. Teicher, M. Abrams, K. Rosbe, T. Herman, *Cancer Res.*, 1990, **50**, 6971.
- [47] D.C. Ware, B.D. Palmer, W.R. Wilson, W.A. Denny, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 1839.
- [48] D.C. Ware, H.R. Palmer, P.J. Brothers, C.E. Rickard, W.R. Wilson, W.A. Denny, *J. Inorg. Biochem.*, 1997, **68**, 215.
- [49] D.C. Ware, P.J. Brothers, G.R. Clark, W.A. Denny, B.D. Palmer, W.R. Wilson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 925.
- [50] P.R. Craig, P.J. Brothers, G.R. Clark, W.R. Wilson, W.A. Denny, D.C. Ware, *Dalton Trans.*, 2004, 611.
- [51] G.-O. Ahn, D.C. Ware, W.R. Wilson, *Radiat. Res.*, 2004, **162**, 315.
- [52] G.-O. Ahn, K.J. Botting, A.V. Patterson, D.C. Ware, M. Tercel, R. Wilson, *Biochem. Pharmacol.*, 2006, **71**, 1683.
- [53] S.P. Osinsky, I. Ya. Levitin, A.L. Sigán, L.N. Bubnovskaya, I.I. Ganusevich, L. Campanella, P. Wardmand, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2003, **52**, 2636.
- [54] S. Osiński, I. Levitin, L. Bubnovskaya, A. Sigán, I. Ganusevich, A. Kovelskaya, N. Valkovskaya, L. Campanella, P. Wardman, *Exp. Oncol.*, 2004, **26**, 140.
- [55] T.W. Failes, T.W. Hambley, *Dalton Trans.*, 2006, 1895.
- [56] K. Kołomecki, *Onkol. Pol.*, 2000, **3**, 163.
- [57] I. Śliwowska, Z. Kopeczyński, *Współ. Onkol.*, 2005, **9**, 327.
- [58] T.W. Failes, T.W. Hambley, *J. Inorg. Biochem.*, 2007, **101**, 396.
- [59] W. Failes, C. Cullinane, C.I. Diakos, N. Yamamoto, J.G. Lyons, T.W. Hambley, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 2974.
- [60] T.W. Hambley, *Science*, 2007, **318**, 1392.
- [61] I.I. Ganusevich, A.P. Burlaka, E.P. Sidorik, I.Ya. Levitin, A.L. Sigán, S.P. Osinsky, *Exp. Oncol.*, 2007, **29**, 203.
- [62] E. Reisner, V.B. Arion, B.K. Keppler, A.J.L. Pombeiro, *Inorg. Chim. Acta* 2008, **361**, 1569.
- [63] P.D. Bonnitcha, M.D. Hall, C.K. Underwood, G.J. Foran, M. Zhang, P.J. Beale, T.W. Hambley, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 963.
- [64] N. Yamamoto, S. Danos, P.D. Bonnitcha, T.W. Failes, E.J. New, T.W. Hambley, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2008, **13**, 861.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 stycznia 2009

**KWAS MYKOFENOLOWY I JEGO ANALOGI.
SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA**

MYCOPHENOLIC ACID (MPA) AND ITS ANALOGUES.
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

**Magdalena Małachowska¹, Grzegorz Cholewiński¹,
Krystyna Dzierzbicka¹, Anna Wardowska²,
Piotr Trzonkowski²**

¹ *Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska,
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk*

² *Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii,
Akademia Medyczna w Gdańsku,
ul. Dębinki 1, 80-210 Gdańsk*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Kwas mykofenolowy (MPA) i jego pochodna MMF
2. Synteza MPA i jego pochodnej MMF
3. Oddziaływania MPA z dehydrogenazą inozyno-5'-monofosforanu (IMPDH)
4. Analogi MPA – zależność struktura–aktywność (SAR)
 - 4.1. Modyfikacje pierścienia laktonowego i aromatycznego w cząsteczce MPA
 - 4.2. Pochodne MPA typu fenoli i inne
 - 4.3. Modyfikacje łańcucha bocznego w cząsteczce MPA

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr inż. Magdalena Malachowska w roku 2005 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Chemia i Technologia Związków Biologicznie Czynnych. W październiku 2008 roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej w Katedrze Chemii Organicznej, pod kierunkiem dr hab. inż. Krystyny Dzierzbickiej. W latach 2006–2008 pracowała zawodowo, początkowo w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej w Kędzierzynie-Koźlu, następnie w firmie „Oliva” Sp. z o.o. w Gdyni.



Dr inż. Grzegorz Cholewiński w roku 2000 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Lekka Synteza Organiczna. W 2006 roku obronił pracę doktorską, w latach 2007–2008 odbył staż podoktorski na Uniwersytecie w Leuven (Belgia), w zespole naukowym profesora Wima Dehaena. Obecnie pracuje w Katedrze Chemii Organicznej PG nad syntezą związków o potencjalnym działaniu immunosupresyjnym.



Dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka w roku 1985 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej w specjalności Chemia i Technologia Organiczna. W tym samym roku podjęła pracę w Katedrze Chemii Organicznej PG, gdzie pracuje do chwili obecnej. W 1994 roku obroniła pracę doktorską, a w 2005 r. otrzymała tytuł doktora habilitowanego nauk chemicznych. Jest współautorem kilkunastu prac dotyczących syntezy i projektowania koniugatów muramylopeptydów i desmuramylopeptydów ze związkami o stwierdzonej lub domniemanej aktywności biologicznej, pochodnych akrydyny, akrydonu, batrachiny, antrachinonów i tuftsyny. Obecnie zajmuje się syntezą inhibitorów angiogenezy oraz związków immunosupresyjnych.

Dr hab. med. Piotr Trzonkowski – aktywnie zajmuje się immunologią od 1997 roku. Specjalizacja: główna – immunologia, dodatkowe – histologia, transplantologia. Obecne zainteresowania naukowe dotyczą roli komórek regulatorowych w odporności i możliwości ich zastosowania w terapii immunosupresyjnej po przeszczepach allogenicznym i w chorobach autoimmunologicznych. Prowadzi badania nad wykorzystaniem nowych związków immunosupresyjnych w terapii po przeszczepach narządowych. Zajmuje się też opisem funkcjonowania układu immunologicznego osób przewlekle hemodializowanych oraz po przeszczepie allogenicznym nerki oraz zaburzeń działania układu immunologicznego osób starszych.

Mgr Anna Wardowska w roku 2005 ukończyła studia na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej w Gdańsku. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku, pod kierunkiem prof. Andrzeja Myśliwskiego, dr hab. inż. Krystyny Dzierzbickiej i dr hab. Piotra Trzonkowskiego. Obecnie zajmuje się badaniem właściwości immunomodulacyjnych połączeń muramyłodipeptydu (MDP) z pochodnymi tuftsyny i retro-tuftsyny.

ABSTRACT

Mycophenolic acid (MPA) **1** (Fig. 1) is one of the most substituted phthalides. Its chemical structure incorporates a highly functionalized, hexasubstituted benzene ring [3, 4]. This compound is one of the oldest known antibiotics [1, 2]. MPA is the most potent uncompetitive inhibitor of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH). This enzyme catalyzes a rate – limiting step in the *de novo* biosynthesis of purine nucleotides [13]. Mycophenolic acid as an IMPDH inhibitor functions as antifungal, antiviral, antibacterial and immunosuppressive agent [5–11]. Its derivatives: mycophenolate mofetil (MMF; CellCept[®], Roche AG) and mycophenolate sodium (MPS; Myfortic[®], Novartis Pharma AG) are used in combination with corticosteroids and calcineurin inhibitors (cyclosporine A or tacrolimus) for the treatment and prophylaxis of organ rejection in solid organ transplants. The metabolic lability of mycophenolic acid and severe side effects in clinical treatment are the main reasons for the development of new synthetic pathways of its derivatives [14].

This paper reviews the most important approaches in mycophenolic acid synthesis and its derivatives and displays structure-reactivity relationships of these compounds. Synthesis of mycophenolic acid as one of the highest substituted phthalide is described [23–35]. The most common synthetic approach in preparation of highly substituted benzenes is by using benzene ring constructions with five or six required substituents [28–30]. First of these methods [25] is based on construction of the pentasubstituted resorcinol derivative via thermal addition of the alkynyl ether to the cyclobutenone (Scheme 3). The synthetic strategy of the second method [28, 30] is depicted in Scheme 4 and the key step of this approach involves reaction between **16** and **17**. Alternative approach to total mycophenolic acid synthesis is preparation of its intermediates [31]. Mycophenolic acid derivatives were divided into five groups, according to their chemical structure. For each of them synthetic pathway was shown and structure-biological activity relationships were described [40]. It has been found that replacement of the mycophenolic acid lactone ring with other cyclic groups resulted in loss of potency. A phenolic hydroxyl group and the aromatic methyl substituent were found to be essential for high activity. Replacement of the methoxy group with ethyl, vinyl or methyl resulted in compounds with higher activity than mycophenolic acid itself [41]. It has also been discovered that substitution with small alkyl groups in the α position to the carboxylic group results in enhanced potency [46]. Furthermore monocyclic and indol derivatives were obtained and the carboxamide derivative was selected for screening against prostate cancer [54]. Also new monocyclic analogues were obtained but they did not show any anticancer activity [55]. There have been synthesized several analogues of mycophenolic adenine dinucleotide [50–52] or mycophenolic adenine methylene-*bis*(sulfonamide)s [53] which showed inhibitory activity against IMPDH. Recently, a series of novel IMPDH inhibitors based on a methoxy-(5-oxazolyl)-phenyl (MOP) moiety have been designed [56].

Keywords: mycophenolic acid, MPA, synthesis, MPA analogues, biological activity

Słowa kluczowe: kwas mykofenolowy, MPA, synteza, analogi MPA, aktywność biologiczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Arg	– arginina
Asn	– asparagina
Asp	– kwas asparaginowy
BTMA	– dichlorojodan benzylotrimetyloamoniowy
<i>m</i> -CPBA	– kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Cys	– cysteina
DCC	– <i>N,N</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DMAD	– acetylenodikarboksylan dimetylu
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
Gln	– glutamina
Gly	– glicyna
LDA	– diizopropylamidek litu
Me	– metyl
NAD	– dinukleotydy nikotynamidoadeninowy
NMP	– <i>N</i> -metylopirolidon
Piv	– piwaloil
SEM-Cl	– chlorek 2-(trimetylosililo)-etoksymetylowy
Ser	– seryna
THF	– tetrahydrofuran
Thr	– treonina

WPROWADZENIE

We współczesnym świecie rozwój medycyny umożliwił transplantacje różnych narządów, jako metodę terapii nieuleczalnych chorób. Nie udało się jednak wykluczyć zjawiska odrzutu przeszczepu, które jest jednym z głównych czynników ograniczających długoterminowe sukcesy w transplantologii. Podstawowym sposobem zapobiegania zjawisku odrzucania po przeszczepie jest leczenie z wykorzystaniem różnych substancji immunosupresyjnych. Zastosowanie do leczenia kortykosteroidów (KS) (najstarsza grupa leków: prednizon, prednizolon, metylprednizolon), inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna A, FK-506 takrolimus), rapamycyny (sirolimus) i jego analogu (everolimus), nowej generacji przeciwciał monoklonalnych oraz leków antyproliferacyjnych (azatiopryna (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF; CellCept[®], Roche AG), soli sodowej kwasu mykofenolowego (MPS; Myfortic[®], Novartis Pharma AG)) stworzyło transplantologom możliwości wyboru sposobu leczenia, które zwykle polega na łączeniu leków o odmiennych mechanizmach działania immunosupresyjnego. Jednak w dalszym ciągu, wraz z rozwojem transplantologii, poszukuje się nowych skutecznych immunosupresantów, które nie tylko mają zapobiegać odrzucaniu przeszczepu, ale również są pozbawione niekorzystnych działań ubocznych.

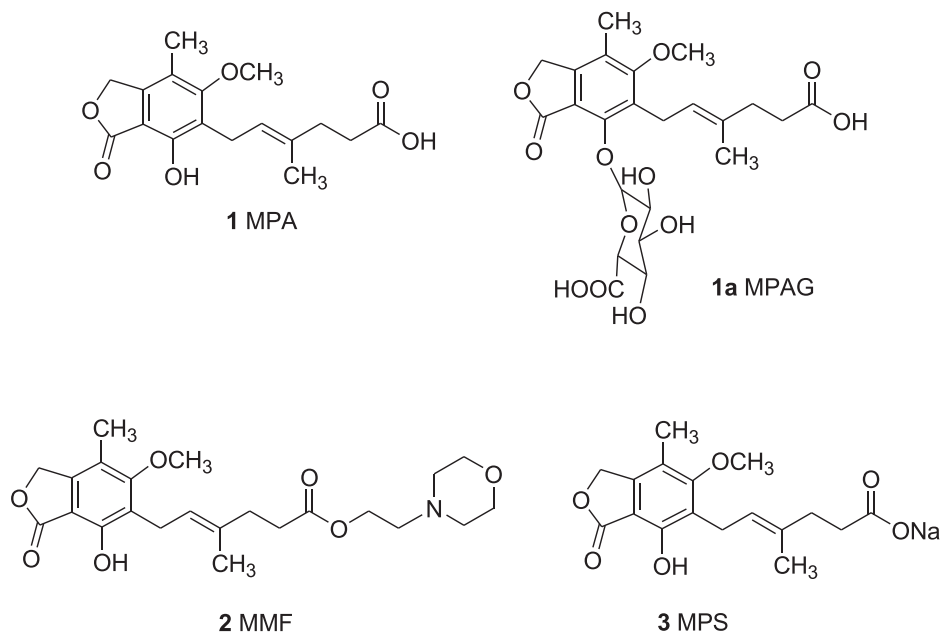
Autorzy tego artykułu rozpoczęli badania nad poszukiwaniem nowych potencjalnych leków immunosupresyjnych, opartych na strukturze kwasu mykofenolowego (MPA).

1. KWAS MYKOFENOLOWY (MPA) I JEGO POCHODNA MMF

Kwas mykofenolowy (MPA) **1** (Rys. 1), odkryty w 1896 roku przez Gosio, jest naturalnym produktem fermentacji pleśni z rodzaju *Penicillium* [1, 2]. Związek ten jest jednym z najwcześniej poznanych antybiotyków [1]. Jego struktura, podana przez Clutterbucka [3] oraz Raistricka [4], zawiera układ ftalidowy, w którym pierścień aromatyczny podstawiony jest grupą hydroksylową, metylową, metoksyłową oraz sześciowęglowym łańcuchem z wiązaniem podwójnym o konfiguracji *trans* i wolną grupą karboksylową.

Właściwości biologiczne kwasu mykofenolowego były badane od wczesnych lat 70. ubiegłego wieku, początkowo jako potencjalny lek przeciwko łuszczycy. Obecnie wiadomo, że wykazuje on właściwości nie tylko przeciwbakteryjne i immunosupresyjne, ale również przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe [5–11]. Kwas mykofenolowy jest niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozyno-5'-monofosforanu (IMPDH), enzymu katalizującego kluczowy etap w cyklu reakcji prowadzących do syntezy nukleozydów guanozynowych *de novo*. Enzym ten odgrywa ważną rolę w powstawaniu DNA w komórkach, szczególnie w limfocytach, które uczestniczą w odrzucaniu przeszczepionych narządów. IMPDH występuje w postaci dwóch izoform: typu I oraz typu II. Kwas mykofenolowy jest silnym

inhibitorem izoformy typu II tego enzymu, który występuje głównie w komórkach nowotworowych. Jednakże nie wykazuje on właściwości przeciwnowotworowych *in vivo*, ponieważ ulega w tych warunkach przemianie w nieaktywny metabolit MPAG **1a** (Rys. 1) [12, 13].



Rysunek 1. Struktura kwasu mykofenolowego (MPA) **1** i jego nieaktywnego glukuronidowego metabolitu (MPAG) **1a**, mykofenolanu mofetylu (MMF) **2** oraz soli sodowej kwasu mykofenolowego (MPS) **3**
 Figure 1. Structure of mycophenolic acid (MPA) **1** and its inactive glucuronide metabolite (MPAG) **1a**, mycophenolate mofetil (MMF) **2** and mycophenolate sodium (MPS) **3**

Pomimo swojej skuteczności działania, kwas mykofenolowy wykazuje szereg efektów ubocznych. Dlatego też terapia z jego udziałem jest uciążliwa dla pacjentów. Powoduje on dolegliwości ze strony układu pokarmowego, moczowo-płciowego, krwionośnego oraz nerwowego. Stwierdzono również zwiększoną zapadalność na infekcje wirusowe, bakteryjne oraz występowanie objawów grypopodobnych [14]. Pojawiły się także doniesienia o jego potencjalnych właściwościach rakotwórczych. Jednak późniejsze badania Epinette i in. [15] nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie MPA.

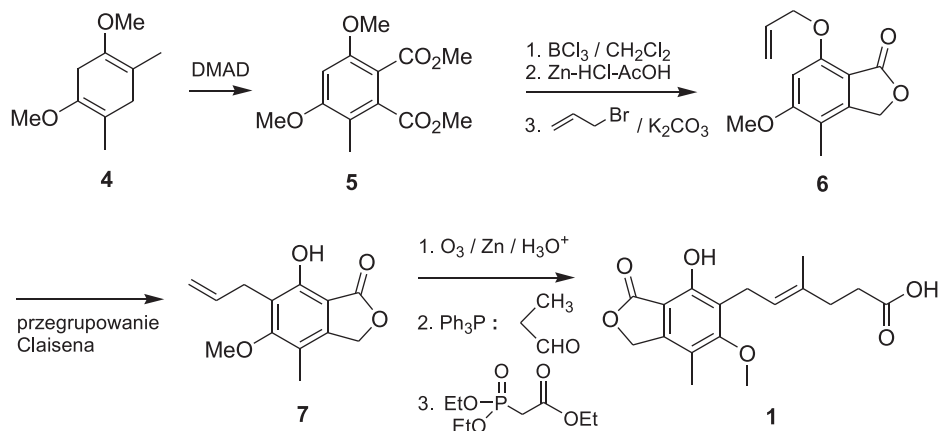
W terapii najczęściej stosuje się kwas mykofenolowy w postaci jego estru 2-morfolinoetylowego (mykofenolan mofetylu, MMF; CellCept[®], Roche AG) **2** (Rys. 1) [2, 10, 11, 16]. MPA charakteryzuje się biodostępnością w granicach 72%, podawanie go w formie estru pozwala na zwiększenie tego parametru do 94%. Jest to związane z wchłanianiem w układzie pokarmowym i efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, gdzie dochodzi do destryfikacji MMF do MPA.

Mykofenolan mofetylu (MMF) został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) jako lek immunosupresyjny z grupy antymetabolitów. Stosowany jest w profilaktyce odrzucania przeszczepów po transplantacji takich organów, jak nerki, wątroba i serce. Hamuje on syntezę puryn, namnażanie się limfocytów B i T, przeciwciał IgG, osłabia reakcje autoimmunologiczne oraz powstrzymuje reakcje zapalne [10, 16]. Dlatego też zalecany jest również do stosowania w leczeniu łuszczycy stawów i skóry. Dodatkowo MMF wywiera hamujący wpływ na glikozylację cząsteczek adhezyjnych limfocytów, zmniejszając w ten sposób rekrutację limfocytów i monocytów do miejsca zapalenia oraz obniża produkcję cytokin przez zahamowanie ekspansji klonalnej [17, 18]. MMF hamuje IMPDH poprzez blokowanie miejsca wiążącego dla kofaktora (NAD/H₂O), znajdującego się w bliskim sąsiedztwie miejsca aktywnego enzymu [19, 20].

Wstępne badania kliniczne na pacjentach po przeszczepie serca czy nerki wykazały, że MMF jest dobrze tolerowany i bardziej skuteczny niż inne nieswoiste immunosupresanty (np. AZA – azatiopryna) [21]. Po podaniu doustnym ulega on hydrolicy w jelitach do formy aktywnej kwasu mykofenolowego. Terapia z zastosowaniem MMF nie eliminuje większości skutków ubocznych związanych ze stosowaniem MPA, w szczególności występujących często dolegliwości ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, biegunka). Pewne polepszenie w tym względzie można otrzymać, zastępując ester 2-morfolinoetylowy solą sodową kwasu mykofenolowego (MPS; Myfortic[®], Novartis Pharma AG) **3** (Rys. 1) [1, 2, 20, 22], zaakceptowaną do stosowania przez FDA w lutym 2004 roku. Obecnie MPS znajduje się w III fazie badań klinicznych na pacjentach po przeszczepie nerki i wykazuje porównywalną skuteczność do MMF. Okazało się, że zarówno MMF, jak i MPS nie działają nefrotoksycznie, nie powodują nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy.

2. SYNTEZA MPA I JEGO POCHODNEJ MMF

Z uwagi na cenne właściwości biologiczne kwasu mykofenolowego i jego pochodnej MMF oraz wysoką cenę, przystąpiono do opracowania dogodnych metod ich otrzymywania [23–35]. Pierwszą przeprowadzoną z powodzeniem syntezę MPA dokonali Birch i Wright [25] (Schemat 1). Przebiega ona w kilku etapach. Kluczowe z nich obejmują cykloaddycję dienu **4** z DMAD prowadzącą do aromatycznego estru **5** w reakcji Aldera-Rickerta. Wprowadzenie do pierścienia szóstego podstawnika aromatycznego oraz otrzymanie pochodnej fenolu **7** uzyskano na drodze przegrupowania Claisena ftalidu **6**. Podobną drogę syntezy zaproponował Patterson [26].

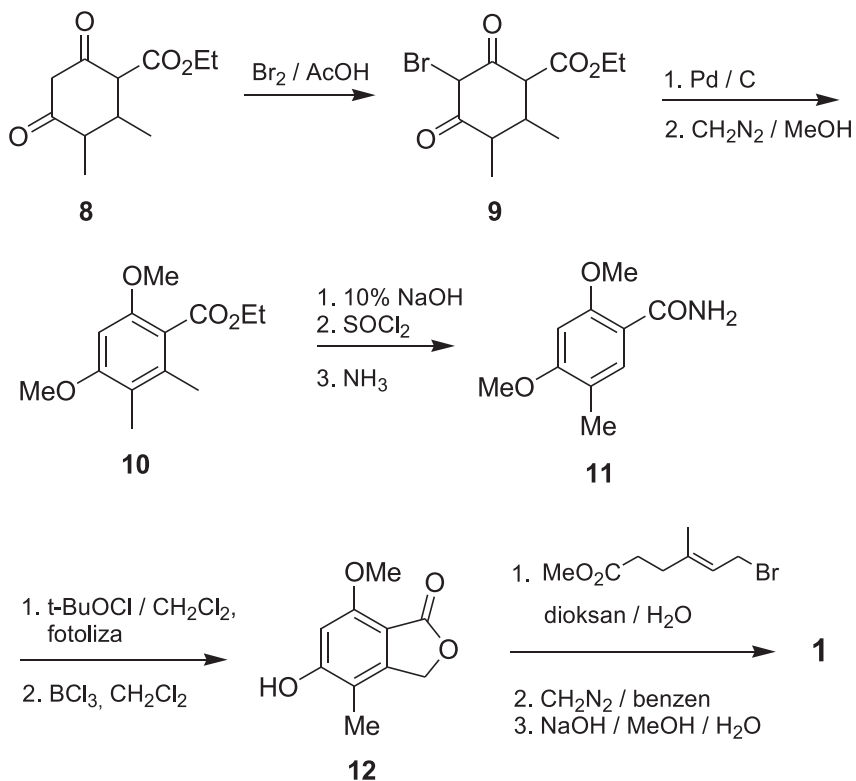


Schemat 1. Synteza MPA opisana przez Bircha i Wrighta [25]
 Scheme 1. Synthesis of MPA described by Birch and Wright [25]

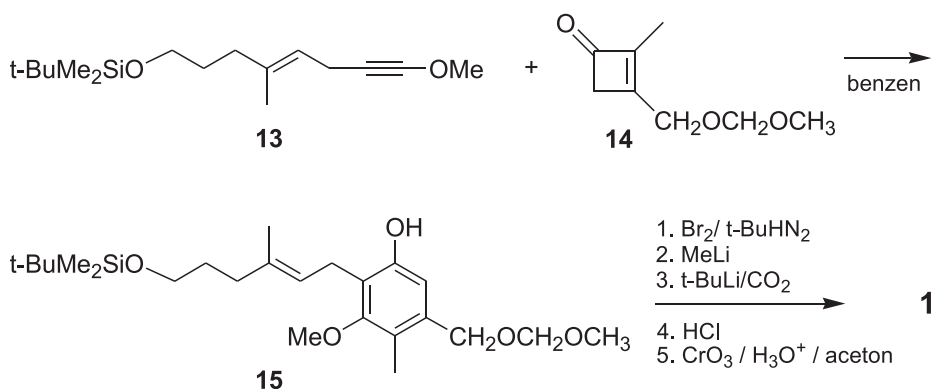
W syntezie opisanej przez Canonica i in. [27] (Schemat 2), w kluczowym etapie aromatyzacji ulega cykloheksadienon **9**, w wyniku czego otrzymuje się ester **10**, który przeprowadza się w amid **11** i poddaje reakcji fotolizy oraz selektywnej demetylacji za pomocą BCl_3 , otrzymując ftalid **12**. Wprowadzenie łańcucha bocznego i selektywna metylacja w pozycji C5 oraz hydroliza estru pozwala otrzymać kwas mykofenolowy **1**.

Inną drogę syntezy opisał Danheiser i in. [28]. Polega ona na cykloaddycji alkenyloвого eteru **13** oraz pochodnej cyklobutenonu **14**, zachodzącej przez cztery następujące po sobie reakcje pericykliczne, dając fenol **15** (Schemat 3). Przeprowadzone następnie kolejno bromowanie w pozycji *orto*, karboksylacja oraz utlenianie daje MPA **1**.

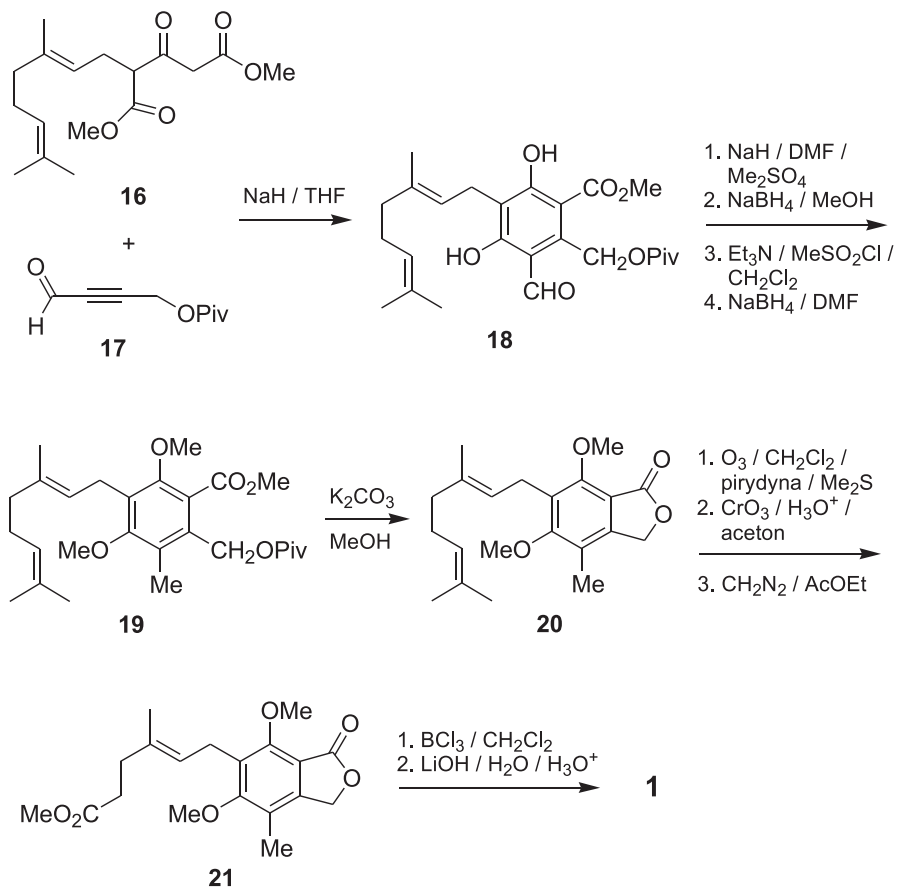
Innym przykładem syntezy kwasu mykofenolowego jest cykl reakcji zaproponowany przez Covarrubias-Zuñiga i in. [29–31] (Schemat 4). Pozwala on na wprowadzenie w jednym etapie do pierścienia aromatycznego sześciu podstawników i prowadzi do otrzymania związku **18**. Kluczowymi etapami są reakcje addycji Michaela oraz następująca po nich wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja Dieckmanna z udziałem związku **16** oraz **17**. Metylowanie pochodnej **18** za pomocą Me_2SO_4 , następnie redukcja NaBH_4 grupy formylowej i reakcja z MeSO_2Cl prowadzi do związku **19**. Reakcja **19** z katalityczną ilością K_2CO_3 w metanolu daje ftalid **20**, poddawany następnie ozonolizie, utlenianiu i estryfikacji za pomocą diazometanu i otrzymuje się ester metylowy **21**. Po selektywnej demetylacji oraz hydrolizie powstaje MPA **1**.



Schemat 2. Synteza MPA opisana przez Canonica i in. [27]
 Scheme 2. Synthesis of MPA described by Canonica et al. [27]

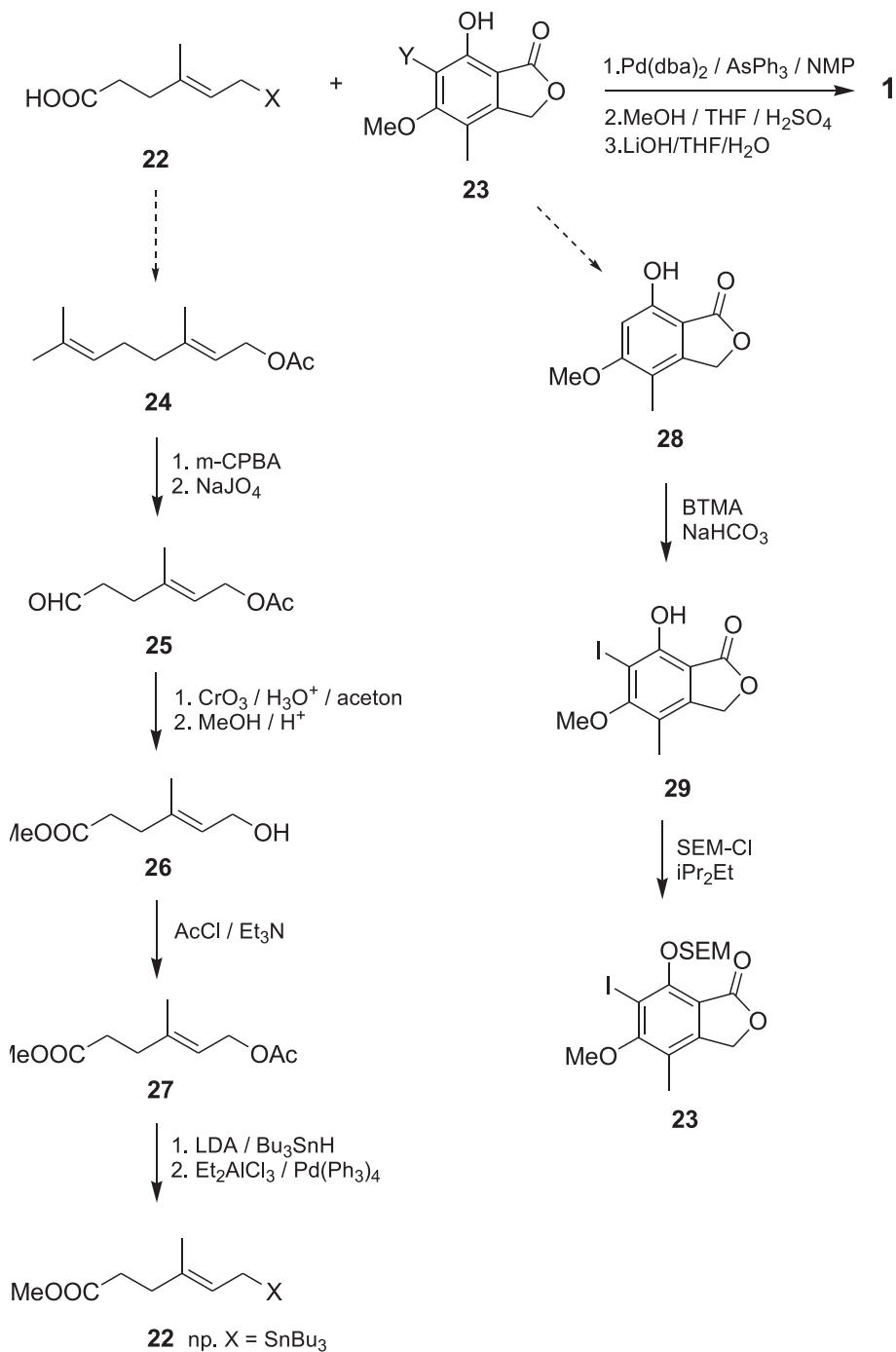


Schemat 3. Synteza MPA opisana przez Danheisera i in. [28]
 Scheme 3. Synthesis of MPA described by Danheiser et al. [28]



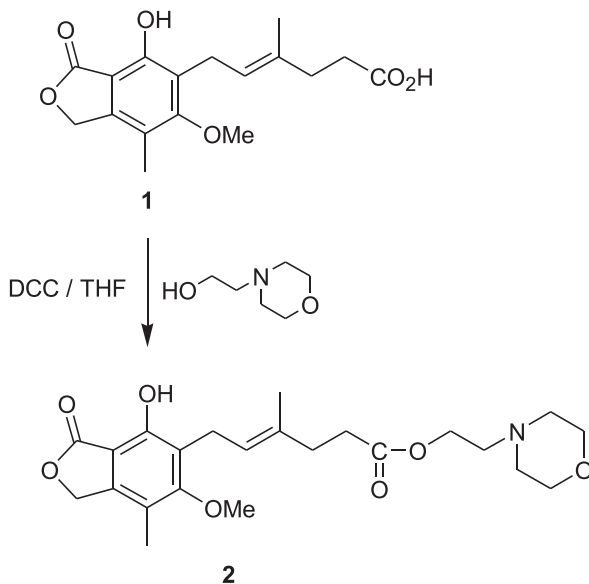
Schemat 4. Synteza MPA opisana przez Covarrubias-Zuñiga i in. [29–31]
 Scheme 4. Synthesis of MPA described by Covarrubias-Zuñiga et al. [29–31]

Plé i in. [32] opisali metodę polegającą na otrzymaniu w pierwszej kolejności związków **22** oraz zawierającego pierścień ftalidowy **23** i następnie połączeniu ze sobą obu otrzymanych półproduktów (Schemat 5).



Schemat 5. Synteza MPA opisana przez Plé i in. [32]
 Scheme 5. Synthesis of MPA described by Plé et al. [32]

Jedną z najbardziej aktywnych pochodnych MPA, stosowanych w klinice po przeszczepach narządowych, jest mykofenolan mofetylu (MMF) **2** (Rys. 1). Najczęściej otrzymuje się go w reakcji bezpośredniej estryfikacji kwasu mykofenolowego [33, 34], np. z 4-(2-hydroksyetylo)-morfoliną, w obecności DCC jako odczynnika sprzęgającego (Schemat 6) [35].



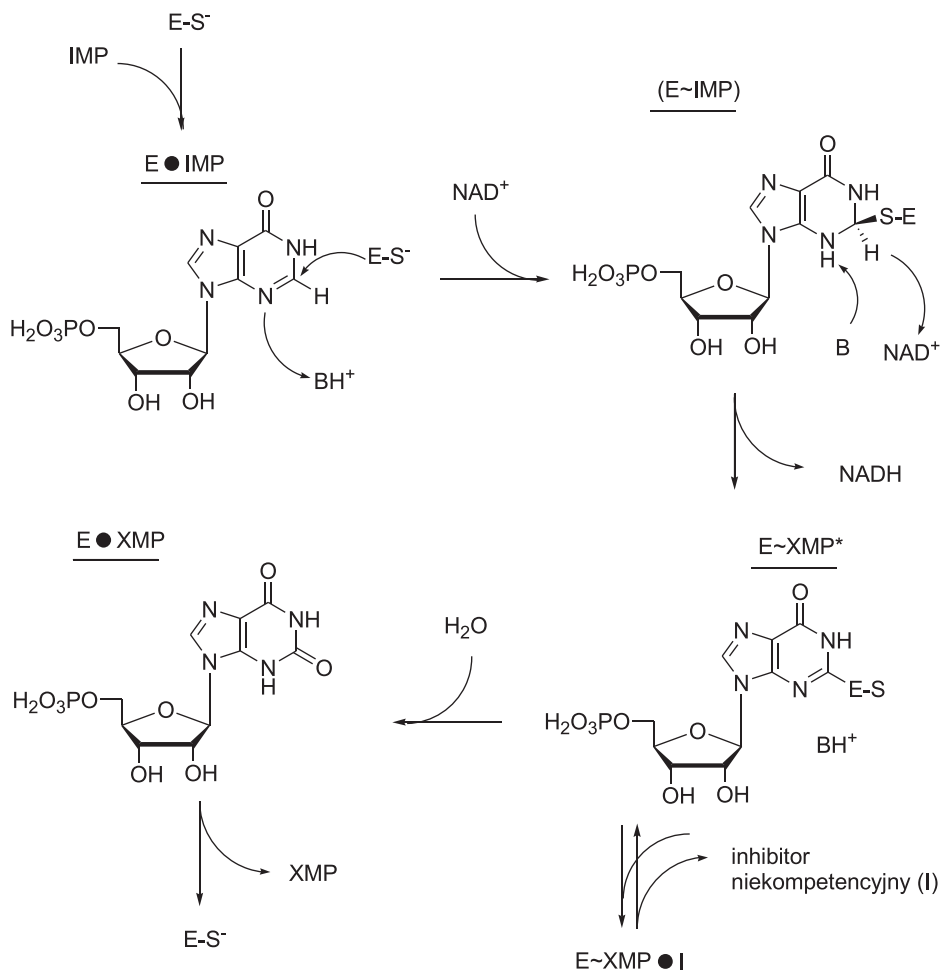
Schemat 6. Synteza MMF [35]
Scheme 6. Synthesis of MMF [35]

3. ODDZIAŁYWANIA MPA Z DEHYDROGENAZĄ INOZYNO-5'-MONOFOSFORANU (IMPDH)

Jak już wspomniano wcześniej, kwas mykofenolowy jest odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozyno-5'-monofosforanu (IMPDH), która katalizuje reakcję pokazaną na Rysunku 2 [1, 36–38].

W pierwszym etapie tej reakcji następuje atak nukleofilowy na C-2 pierścienia purynowego przez aktywowaną resztę Cys. Jest on poprzedzony przeniesieniem protonu na NAD^+ (forma utleniona NAD). Po uwolnieniu NADH (forma zredukowana NAD^+), utleniony 5'-monofosforan ksantyny (XMP*) może być „pułapkowany” przez niekompetencyjny inhibitor, np. kwas mykofenolowy. W strukturze IMPDH można wyróżnić dwa miejsca wiązania substratów. Jedno z nich służy do wiązania NAD^+ , drugie natomiast do przyłączania 5'-monofosforanu ksantyny (XMP), w tym także miejscu przyłącza się kwas mykofenolowy. Struktura centrum aktywnego IMPDH z XMP została podana z uwzględnieniem przyłączonego do niego kwasu mykofenolowego.

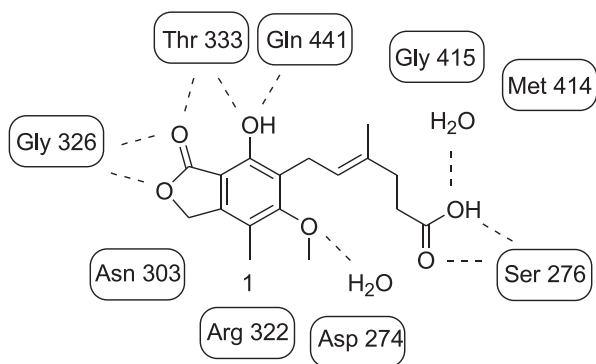
lowego [36]. Dla kompleksów zawierających 5'-monofosforan inozyny (IMP) zamiast XMP struktura pozostaje bez zmian, obserwuje się te same oddziaływania niekwalencyjne.



Rysunek 2. Przebieg reakcji katalizowanej przez IMPDH [36]
 Figure 2. Course of the reaction catalyzed by IMPDH [36]

Budowa kompleksu MPA-IMPDH (Rys. 3) ukazuje szereg oddziaływań pomiędzy tymi związkami. Jej analiza wykazała ułożenie jednej strony bicyklicznego układu MPA w kierunku hipoksantynowego pierścienia XMP, natomiast druga strona MPA odpowiedzialna jest za szereg oddziaływań z IMPDH [36]. Sześciowęglowy łańcuch boczny MPA, wraz z podstawnikami: metylowym oraz metoksyłowym pierścienia aromatycznego, tworzy wiązania *van der Waals*a z łańcuchami bocznymi kilku aminokwasów (Asp 274, Ser 276, Asn 303, Arg 322, Gln 441). Kolejnym typem

oddziaływań widocznych pomiędzy IMPDH a MPA są wiązania wodorowe. Występują one pomiędzy atomami tlenu pierścienia laktonowego MPA a wodorem amidowym Gly 326 oraz łańcuchem bocznym Thr 333. Istotną rolę w aktywności biologicznej MPA odgrywa także grupa hydroksylowa pierścienia fenolowego. Tworzy ona wiązania wodorowe z Thr 333 oraz Gln 441. Ponadto konfiguracja *trans* wiązania podwójnego w łańcuchu bocznym MPA umożliwia tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy atomami tlenu grupy karboksylowej MPA a wodorem amidowym oraz grupą hydroksylową łańcucha bocznego Ser 276.



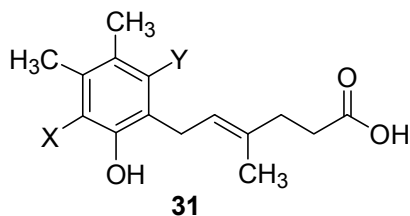
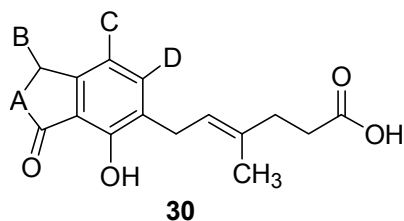
Rysunek 3. Oddziaływania MPA z IMPDH [36]
Figure 3. Interactions of MPA with IMPDH [36]

4. ANALOGI MPA – ZALEŻNOŚĆ STRUKTURA–AKTYWNOŚĆ (SAR)

Poszukiwanie nowych analogów kwasu mykofenolowego związane jest z potrzebą wyeliminowania szeregu skutków ubocznych terapii z jego udziałem oraz otrzymania bardziej skutecznych inhibitorów IMPDH, odpornych na glukuronidację *in vivo* [1, 12, 13, 39]. Badania zależności struktura–aktywność (SAR) analogów MPA wykazały, że zarówno obecność fenolowej grupy, jak i aromatycznej grupy metylowej mają zasadnicze znaczenie dla aktywności biologicznej tego związku [40].

4.1. MODYFIKACJE PIERŚCIENIA LAKTONOWEGO I AROMATYCZNEGO W CZĄSTECZCE MPA

Otrzymano wiele pochodnych, w których pierścień laktonowy zastąpiono innym pierścieniem lub takie, w których aromatyczna grupa 6-metoksylova oraz 7-metylowa została zastąpiona innym podstawnikiem **30** (Rys. 4) [40].



- np. **a.** A = S; B = H; C = CH₃; D = OCH₃
b. A = NH; B = H; C = CH₃; D = OCH₃
c. A = CH₂; B = H; C = CH₃; D = OCH₃
d. A = O; B = H; C = CH₃; D = OH
e. A = OCH₂; B = H; C = CH₃; D = OCH₃
f. A = NCH₃; B = H; C = CH₃; D = OCH₃
g. A = O; B = H; C = CH₃; D = OCH₂CH₃
h. A = O; B = H; C = CH₃; D = H
i. A = O; B = H; C = CH₃; D = CH=CH₂
j. A = O; B = H; C = CH₃; D = CH₂CH₃
k. A = O; B = H; C = CH₃; D = CH₃
l. A = O; B = H; C = CH₃; D = cyklopropyl
m. A = O; B = H; C = CH₃; D = C₆H₅
n. A = O; B = H; C = CH₃; D = CN
o. A = O; B = H; C = H; D = OCH₃
p. A = O; B = H; C = CH₂CH₃; D = OCH₃
r. A = O; B = H; C = Br; D = OCH₃
s. A = O; B = H; C = OCH₃; D = OCH₃
t. A = O; B = H; C = CN; D = OCH₃

- np. **a.** X = H; Y = OCH₃
b. X = CH₃; Y = OCH₃
c. X = F; Y = OCH₃
d. X = Cl; Y = OCH₃
e. X = Br; Y = OCH₃
f. X = NO₂; Y = OCH₃
g. X = Cl; Y = CH₃
h. X = CN; Y = OCH₃
i. X = OCH₃; Y = OCH₃
j. X = H; Y = CH₃

Rysunek 4. Analogi MPA ze zmodyfikowanym pierścieniem laktonowym i aromatycznym **30** oraz analogi typu fenoli **31** [40]

Figure 4. Analogues of MPA with modified lactone and aromatic ring **30** [40] and analogues bearing structure of phenols **31**

Wszystkie bicykliczne analogi kwasu mykofenolowego wykazywały mniejszą zdolność do hamowania IMPDH, w porównaniu z MPA. Zastąpienie tlenu pierścienia laktonowego atomem siarki **30a** lub grupą metylenową **30c** powodowało spadek zdolności inhibicyjnych 5–10-krotnie w stosunku do MPA. Natomiast zastąpienie atomu tlenu większą grupą, np. NCH₃ **30f** prowadzi do otrzymania pochodnej 400-krotnie mniej aktywnej od pochodnej z grupą NH **30b** w tej pozycji, co wynika prawdopodobnie z większej objętości grupy NCH₃ i w związku z tym mniejszej możliwości dotarcia do centrum aktywnego enzymu. Powiększenie pierścienia laktonowego o jedną grupę metylenową powoduje 25-krotny spadek aktywności. Podstawienie jednego z atomów wodoru w pierścieniu laktonowym grupą metylową również powoduje znaczący spadek aktywności [40].

Bardziej obiecujące pochodne otrzymano w wyniku różnych modyfikacji pozycji 6 pierścienia aromatycznego. Zastąpienie grupy metoksylowej: winylową **30i**, ety-

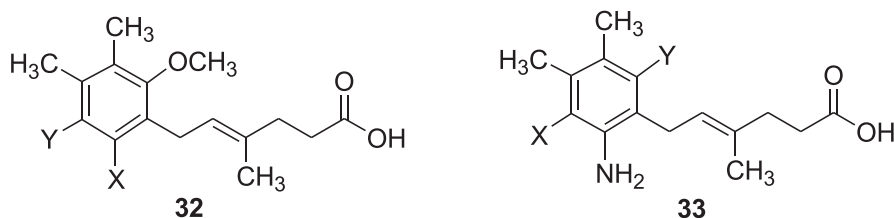
lową **30j** lub metylową **30k** daje pochodne bardziej aktywne niż kwas mykofenolowy. Natomiast zastąpienie grupy metoksylowej grupami: etoksyłową **30g**, cyklopropylową **30l**, fenylową **30m** czy atomem wodoru **30h**, powoduje obniżenie aktywności [41–43]. Zadawalające efekty uzyskano w przypadku podstawienia grupy metoksylowej w pozycji 6 grupą etylową **30j**. Związek taki okazał się 2–4-krotnie bardziej aktywny zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, niż kwas mykofenolowy. Pochodna zawierająca grupę metylową w tym miejscu okazała się mniej aktywna *in vitro*, natomiast wykazywała porównywalną aktywność *in vivo*. Wysoka aktywność pochodnych etylowych w pozycji 6 sugeruje, że podstawniki z tego położenia w pierścieniu aromatycznym nie oddziałują z IMPDH za pomocą wiązań wodorowych. Wpływają one prawdopodobnie na orientację przestrzenną łańcucha bocznego. Natomiast mniejsza aktywność pochodnej z grupą cyjankową **30n** w pozycji 6 może być spowodowana niewystarczającą polarnością tego położenia oraz redukcją gęstości elektronowej karbonylowej grupy pierścienia laktonowego. Wykazano także, że obecność grupy metylowej w pozycji 7 jest konieczna dla zachowania aktywności MPA. Zastąpienie tej grupy większą (etyłową, metoksyłową) lub mniejszą (wodorem) powoduje 10–50-krotny spadek aktywności. Grupy elektroakceptorowe w pozycji 7 prowadzą do utraty aktywności biologicznej pochodnych.

4.2. POCHODNE MPA TYPU FENOLI I INNE

Analogi o budowie fenoli **31** (Rys. 4) w przeważającej większości zawierały w aromatycznym pierścieniu podstawnik metylowy oraz metoksylowy. Dzięki temu było możliwe zbadanie wpływu braku pierścienia laktonowego, bez wprowadzania dodatkowych innych zmian w cząsteczce. Przy projektowaniu pochodnych **31** kierowano się zasadą, aby wprowadzane podstawniki, zastępujące pierścień laktonowy, nie były w porównaniu z nim większe. Otrzymano wiele pochodnych różniących się podstawnikiem sąsiadującym z grupą fenolową [40]. Niepodstawiony w pozycji *orto* fenol wykazywał niską aktywność. Wprowadzenie w tę pozycję podstawnika metylowego powodowało 60-krotny wzrost aktywności względem pochodnej niepodstawionej. Natomiast obecność atomu chloru w tej pozycji powoduje znaczący wzrost aktywności (70% aktywności MPA). Podstawnik znajdujący się w pozycji *orto* powinien działać jako akceptor wiązań wodorowych oraz posiadać optymalną wielkość. Pochodne, w których grupa metoksylowa została zastąpiona grupą metylową, wykazywały 2–10 razy mniejszą aktywność niż pochodne z grupą metoksyłową w tej pozycji. Natomiast zastąpienie grupy metoksylowej grupą metylową w MPA nie wpływa na aktywność tego związku [40].

Wpływ podstawników na aktywność biologiczną pochodnych o budowie **32** (Rys. 5) był znacznie mniejszy, niż w przypadku fenoli. Zastąpienie grupy hydroksylowej pierścienia aromatycznego atomem wodoru powoduje 3–20-krotny spadek aktywności w zależności od sąsiadującego z grupą hydroksylową podstawnika. Duże objętościowo podstawniki w pozycji Y, takie jak grupa metoksylowa, metylotiolowa

oraz mniejsze, np. atom wodoru czy fluor, nie były korzystne. Wszystkie tego typu analogi odznaczały się niską aktywnością biologiczną. Otrzymano również pochodne **33** (Rys. 5) zawierające grupę aminową w miejscu grupy hydroksylowej, które okazały się około 30 razy mniej aktywne niż odpowiadające im fenole. Zastąpienie grupy hydroksylowej grupą aminową w kwasie mykofenolowym również powoduje spadek aktywności biologicznej tego związku [44].



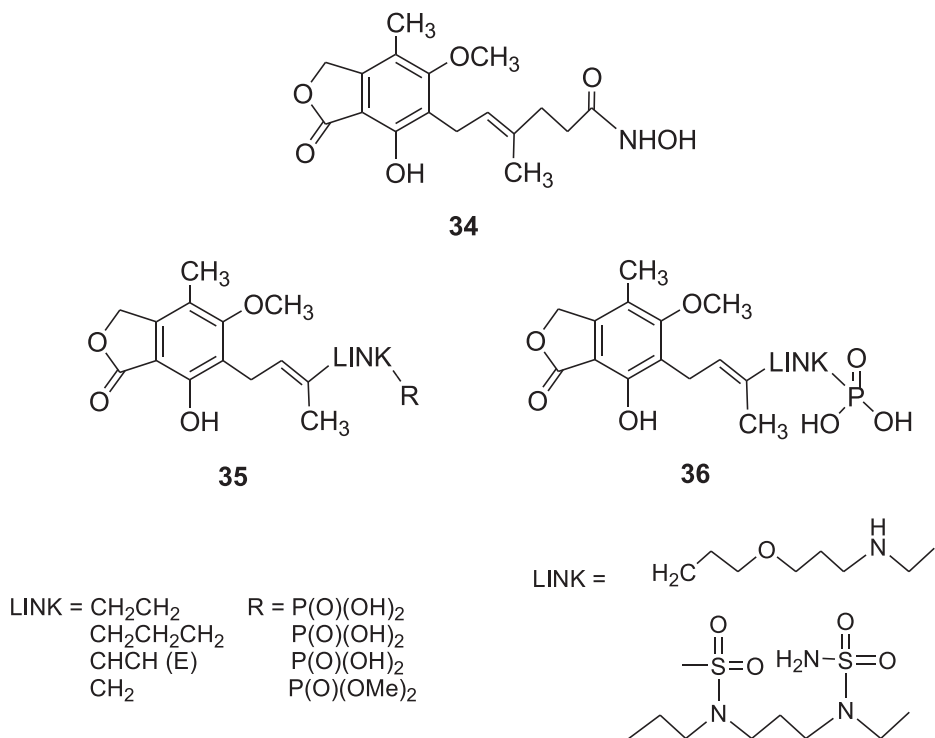
- np. **a.** X = H; Y = Cl np. **a.** X = H; Y = CH₃
b. X = H; Y = Br **b.** X = Br; Y = CH₃
c. X = H; Y = NO₂ **c.** X = Br; Y = OCH₃
d. X = H; Y = NH₂ **d.** X = CN; Y = OCH₃
e. X = H; Y = OH **e.** X = NO₂; Y = OCH₃
f. X = H; Y = OCH₃ **f.** X = Cl; Y = OCH₃
g. X = H; Y = SCH₃
h. X = F; Y = F
i. X = NO₂; Y = OCH₃
j. X = H; Y = CN
k. X = Cl; Y = F
l. X = Cl; Y = CN

Rysunek 5. Analogi typu **32** oraz monocyklicznych amin **33** [40]
 Figure 5. Analogues of non-phenols **32** and monocyklicznych amin **33** [40]

4.3. MODYFIKACJE ŁAŃCUCHA BOCZNEGO W CZĄSTECZCE MPA

Modyfikacje w łańcuchu bocznym MPA polegały nie tylko na otrzymaniu pochodnych z estryfikowaną grupą karboksylową MPA, głównie estrów metylowych czy 2-morfolinoetylowego (MMF) **2** oraz zastąpienie grupy karboksylowej resztą kwasu hydroksamowego (MAHA) **34** (Rys. 6) [45], inhibitora zarówno IMPDH, jak i deacetylazy histonowej (HDAC), ale także pozycji α , w stosunku do grupy karboksylowej [46–48]. Podstawienie atomu wodoru w pozycji α małymi grupami alkilowymi prowadzi do pochodnych o większej aktywności niż MPA. Przykładem takiego związku jest kwas (*S*)- α -metylofenolowy. Otrzymano szereg pochodnych, w których wiązanie podwójne o konfiguracji *trans* zostało zastąpione różnymi grupami. Wszystkie tego typu modyfikacje prowadziły do znaczącego spadku aktywności albo wręcz całkowitej jej utraty. Wynika z tego, że konfiguracja *trans* wiązania podwójnego

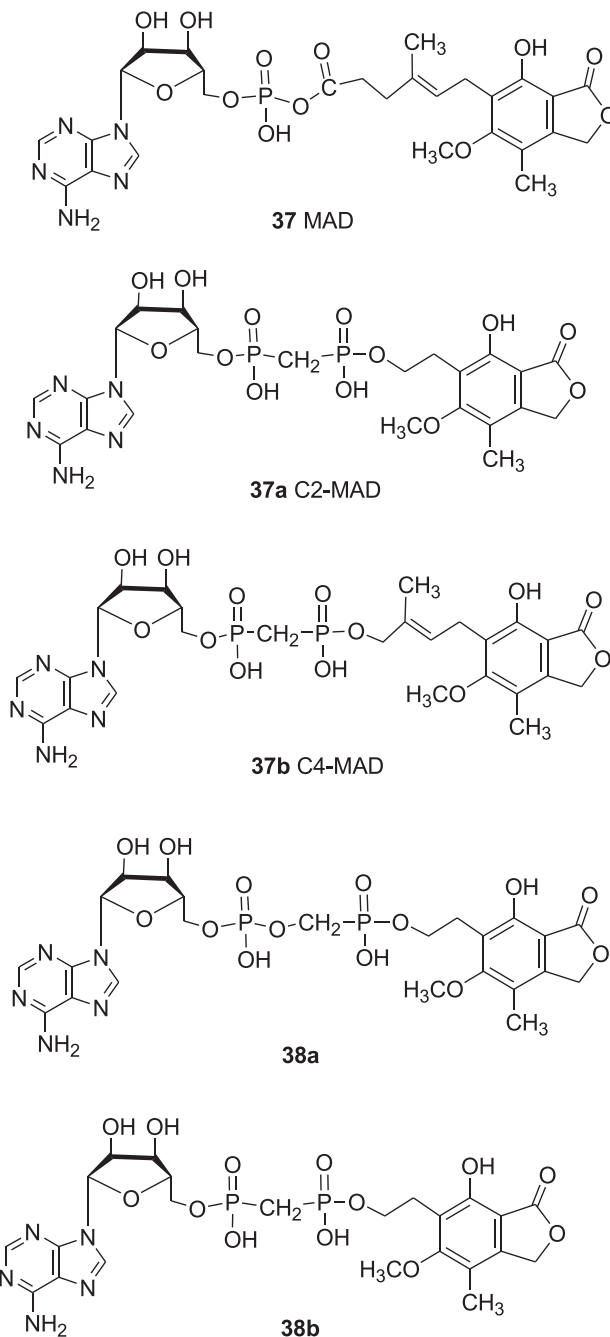
jest niezbędna dla zapewnienia optymalnych oddziaływań wolnej grupy karboksylowej MPA z IMPDH, a konkretnie: z grupą hydroksylową Ser 276 (Rys. 3). Otrzymano także analogi, w których grupę karboksylową zastąpiono resztą kwasu orto-fosforowego **35** i **36** (Rys. 6) [49]. Takie pochodne wykazywały 9-krotnie mniejszą aktywność, w porównaniu z MPA, wynikającą z dłuższego o ponad 20% wiązania C-P oraz P-O, w stosunku do wiązania C-C oraz C-O, różnic w strukturze grupy karboksylowej i fosforanowej oraz obecności dodatkowego ładunku na reszcie fosforanowej [49]. Analogi te różniły się ilością atomów węgla w łańcuchu bocznym i wykazywały zbliżone do siebie aktywności. Wprowadzenie do łańcucha bocznego heteroatomu powodowało spadek aktywności.



Rysunek 6. Analogi MPA ze zmodyfikowanym łańcuchem bocznym **34–36** [42, 48, 49]

Figure 6. MPA analogues possessing modified side chain **34–36** [42, 48, 49]

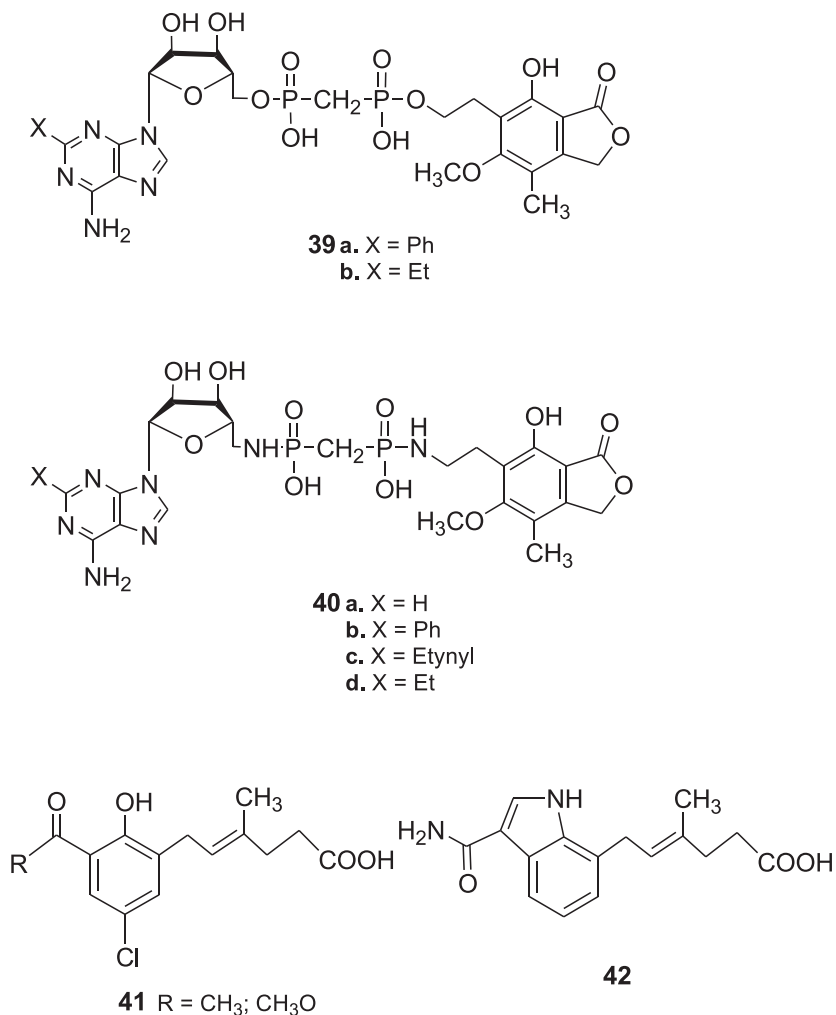
Innym przykładem pochodnych fosforanowych MPA są mykofenolowoadenino-*bis*(fosforanowe) analogi (MAD) **37** (Rys. 7). Przypominają one budową NAD, ale nie posiadają zdolności przenoszenia wodoru, wykazują natomiast właściwości inhibicyjne względem IMPDH (C2-MAD **37a** i C4-MAD **37b**). C2-MAD **37a** okazał się również interesujący jako potencjalny czynnik przeciw ludzkiej białaczce [50].



Rysunek 7. Analogi mykofenolowoadenino-*bis*(fosforanowe) (MAD) **37** [50], zawierające połączenia (P-O-C-P) **38a** oraz (P-C-O-P) **38b** [51]

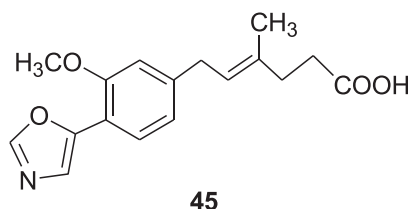
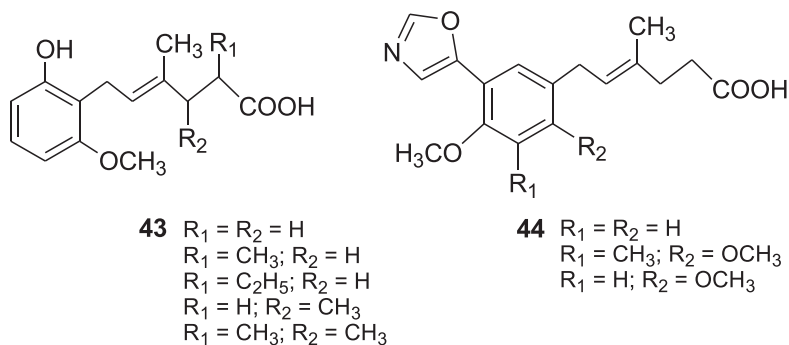
Figure 7. Mycophenolic adenine *bis*(phosphonate) analogues (MAD) **37** [50] and analogues containing moieties: (P-O-C-P) **38a** or (P-C-O-P) **38b** [51]

Obecność monofosforanu adenozy (AMP) w łańcuchu bocznym MPA, podobnie jak ujemnie naładowanej reszty fosforanowej, daje większą odporność otrzymanych pochodnych na glukuronidyzację. Analogi, w których metylenobis(fosforanowa) reszta (P-C-P) została zastąpiona metylenofosfosforanową grupą (P-O-C-P) **38a** lub (P-C-O-P) **38b** (Rys. 7) [51] czy zawierające w pozycji 2 adeniny grupę fenyłową **39a** bądź etylową **39b** (Rys. 8) [52], okazały się również silnymi inhibitorami dehydrogenazy IMP. W 2008 roku Chen i in. [53] otrzymali mykofenolowo-adenino-metyleno(sulfonamidowe) analogi (MPBS) **40** (Rys. 8) także o silnej inhibitorowej aktywności przeciw ludzkiej IMPDH.



Rysunek 8. Analogi podstawione w pozycji 2 adeniny grupą fenyłową **39a** bądź etylową **39b** [52] oraz mykofenolowoadeninometyleno(sulfonamidowe) (MPBS) **40** [53]

Figure 8. Analogues substituted at position 2 of adenine with phenyl **39a** or ethyl **39b** group [52] and mycophenolic adenine methylene(sulfonamide)s (MPBS) **40** [53]



Rysunek 8. Ciąg dalszy
 Figure 8. Continuation

PODSUMOWANIE

Kwas mykofenolowy został odkryty ponad 100 lat temu i nadal pozostaje atrakcyjnym celem badań biologicznych. Z uwagi na bardzo dużą tendencję do ulegania glukuronidacji *in vivo*, ograniczone są jego możliwości zastosowań jako potencjalnego chemoterapeutyku. Otrzymane dotychczas analogi m.in. zawierające różne cykliczne ugrupowania **30**, monocykliczne fenole **31** i niefenolowe analogi **32** oraz monocykliczne aminy **33** (Rys. 4) [40], poza nielicznymi wyjątkami, odznaczają się gorszymi właściwościami farmakologicznymi niż sam kwas mykofenolowy. Wykazano, że dla zachowania biologicznej aktywności MPA niezbędna jest obecność w cząsteczce fenolowej grupy hydroksylowej oraz aromatycznej grupy metylowej. Zastąpienie w pierścieniu aromatycznym grupy metoksylowej etylową lub winylową prowadzi do silniejszych inhibitorów IMPDH w porównaniu z MPA, a zastąpienie laktonowego pierścienia innym cyklicznym fragmentem powoduje utratę aktywności [40]. Kwas mykofenolowy był testowany klinicznie w różnych typach nowotworów, jednak bez znaczących sukcesów. Główną przyczyną niepowodzeń było tworzenie się koniugatów z kwasem glukuronowym, co utrudniało utrzymanie odpowiedniego stężenia leku dla wykazania aktywności przeciwnowotworowej. Dlatego też zsyntetyzowano m.in. monocykliczne **41** oraz indolowe analogi, z których karboksamidowa pochodna **42** została wyselekcjonowana do badań przeciw nowotwo-

rowi prostaty [54], otrzymano także nowe monocykliczne analogi **43**, jednak bez znaczącej aktywności przeciwnowotworowej (Rys. 8) [55]. Ostatnio opisano analogi, w których benzofuranonową część MPA zastąpiono grupą metoksy-(5-oksazolilo)-fenyłową (MOP) **44** i **45** (Rys. 8) [56]. Wykazują one umiarkowaną aktywność przeciw ludzkiej IMPDH i słabą aktywność przeciw białaczce ludzkiej K562. Zaobserwowano natomiast wzrost ich aktywności komórkowej, przypuszczalnie dlatego, że nie są podatne na glukuronidyzację. Badania są kontynuowane.

Synteza dalszych pochodnych kwasu mykofenolowego jest konieczna i pożądana, ponieważ daje nadzieję na odkrycie bardziej skutecznych oraz bezpieczniejszych leków immunosupresyjnych.

PODZIĘKOWANIE

Praca powstała w ramach badań statutowych Politechniki Gdańskiej (DS 014668 t.008).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Bentley, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 3801.
- [2] Merck Index., 2006, **14**, 1094.
- [3] P.W. Clutterbuck, H. Raistrick, *Biochem. J.*, 1933, **27**, 654.
- [4] J.H. Birkinshaw, H. Raistrick, D.J. Ross, *Biochem. J.*, 1952, **50**, 630.
- [5] E.P. Abraham, *Biochem. J.*, 1945, **39**, 398.
- [6] T. Noto, M. Sawada, K. Ando, K.J. Koyama, *J. Antibiot.*, 1969, **22**, 165.
- [7] J.A. Gallagher, C.M. Quinn, P.A. Whittaker, *Biochem. Soc. Trans.*, 1987, **15**, 290.
- [8] R.H. William, D.H. Lively, D.C. De Long, J.C. Cline, M.J. Sweeney, G.A. Poore, S.H. Larsen, *J. Antibiot.*, 1968, **21**, 463.
- [9] C. Alfieri, A.C. Alison, E. Kieff, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1994, **38**, 126.
- [10] Merck Manual., 2006, 18, 1779 (Wydanie Trzecie Polskie).
- [11] F.A. Elbarbry, A.S. Shoker, *Clin. Biochem.*, 2007, **40**, 752.
- [12] J.C. Wu, *Perspect. Drug Discovery Des.*, 1994, **2**, 185.
- [13] C. Papageorgiu, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2001, **1**.
- [14] J. Lintrup, P. Hyltoft-Petersen, S. Knudtzon, N.I. Nissen, *Cancer Chemother. Rep-Part I*, 1972, **56**, 229.
- [15] W.W. Epinette, C.M. Parker, E.L. Jones, M.C. Greist, *J. Am. Dermatol.*, 1987, **17**, 962.
- [16] J. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska, *Leki Współczesnej Terapii*, 2001, s. 421.
- [17] K.M. David, J.A. Morris, B.J. Steffen, K.S. Chi-Burris, V.P. Gotz, R.D. Gorgon, *Clin. Transplant.*, 2005, **19**, 279.
- [18] S.R. Lederer, N. Friedrich, B. Banas, G. Welser, E.D. Albert, T. Sitter, *Clin. Transplant.*, 2005, **19**, 168.
- [19] C.C. Baan, A.H. Balk, I.C. van Riemsdijk, P.J. Vamtrimpont, A.P. Maat, H.G. Niesters, P.E. Zondervan, T. van Gelder, W. Weimar, *Transplantation*, 2003, **75**, 1704.
- [20] B. Kaplan, *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, **22**, 2355.

- [21] R.D. Ensley, M.R. Bristow, S.L. Olsen, D.O. Taylor, E.H. Hammond, J.B. O'Connell, D. Dunn, L. Osburn, K.W. Jones, R.S. Kauffman, *Transplantation*, 1993, **56**, 75.
- [22] M. Sandor, S. Csaba, Patent EP 1908756, 2008.
- [23] S. Anindya, S. Shrikumar, K.A. Prakash, S. Pampapayhy, T.S. Pradeep, Patent WO 0164931, 2003.
- [24] K. Vilmos, C. Zoltan, Patent WO 2005105768, 2007.
- [25] A.J. Birch, J.J. Wright, *Aust. J. Chem.*, 1969, **22**, 2635.
- [26] J.W. Patterson, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 4789.
- [27] L. Canonica, B. Rindone, E. Santaniello, C. Scolastico, *Tetrahedron*, 1972, **28**, 4395.
- [28] R.L. Danheiser, S.K. Gee, J.J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 806.
- [29] A. Covarrubias-Zúñiga, A. González-Lucas, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2881.
- [30] A. Covarrubias-Zúñiga, J. Diaz-Dominguez, J.S. Olguin-Urbe, *Synth. Commun.*, 2001, **31**, 1373.
- [31] A. Covarrubias-Zúñiga, A. González-Lucas, M.M. Dominguez, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 1989.
- [32] P.A. Plé, A. Hamon, G. Jones, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 3395.
- [33] M. Abdurrazzaque, K. Rudolf, Patent US 2008300404, 2008.
- [34] P. De, R. Mattheus, V.B. De Erik, T. Neeraj, G.B. Nana, Patent WO 2009003878, 2009.
- [35] R.B. Wagner, H.D. Zook, *Synthetic Organic Chemistry*, 1956, 479–532.
- [36] M.D. Sintchak, E. Nimmesgern, *Immunopharmacol.*, 2000, **47**, 163.
- [37] M.D. Sintchak, M.A. Fleming, O. Futer, S.A. Raybuck, S.P. Chambers, P.R. Caron, M.A. Murcko, K.P. Wilson, *Cell*, 1996, **85**, 921.
- [38] L. Chen, R. Petrelli, K. Felczak, G. Gao, L. Bonnac, J.S. Yu, E.M. Bennett, K.W. Pankiewicz, *Curr. Med. Chem.*, 2008, **15**, 650.
- [39] E.B. Sjogven, World Patent WO 22535, 1995.
- [40] P.H. Nelson, S.F. Carr, B.H. Devens, E.M. Eugui, F. Franco, C. Gonzalez, R.C. Havley, D.G. Loughhead, D.J. Milan, E. Papp, J.W. Patterson, S. Rouhafza, E.B. Sjogren, D.B. Smith, R.A. Stephenson, F.X. Talamas, A.-N. Waltos, R.J. Weikert, J.C. Wu, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 4181.
- [41] D.F. Jones, S.D. Mills, *J. Med. Chem.*, 1971, **14**, 305.
- [42] M.J. Sweeney, K. Gerzon, P.N. Harris, R.E. Holmes, G.A. Poore, R.H. Williams, *Cancer Res.*, 1972, **32**, 1795.
- [43] J.W. Patterson, D. Morgans JR, D.B. Smith, F.X. Talamas, D.R. Artis, A. Cervantes, T.R. Elworthy, M. Fernandez, F. Franco, R.C. Hawley, T. Lara, D.G. Loughhead, P.H. Nelson, E.B. Sjogren, A. Trejo, A.M. Waltos, R.J. Weikert, Patent US 5444072, 2000.
- [44] Y.S. Or, L. Liu, B. Lane, G. Hsieh, D. Sweeney, K.W. Mollison, J.R. Luly, *Division of Medicinal Chemistry Society*, Washington, DC, 1994, p. 112.
- [45] L. Chen, D. Wilson, H.N. Jayaram, K.W. Pankiewicz, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 6685.
- [46] J.C. Rohloff, J.O. Gardner, R.W. Towne, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7803.
- [47] M. Fernández-Zertuche, R. Robledo-Perez, M.E. Meza-Aviña, M. Ordonez-Palacios, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 3777.
- [48] W.J. Watkins, J.M. Chen, A. Cho, L. Chong, N. Collins, M. Fardis, W. Huang, M. Hung, T. Kirschberg, W.A. Lee, X. Liu, W. Thomas, X. Xu, A. Zeynalzadegan, J. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 3479.
- [49] D.R. Artis, T.R. Elworthy, R.C. Hawley, D.G. Loughhead, D.J. Morgans JR, P.H. Nelson, J.W. Patterson JR, J.C. Rohloff, E.B. Sjogren, D.B. Smith, A.M. Waltos, R.J. Weikert, A.C. Garcia, M.F. Zertuche, F.F. Andrade, M.T.L. Hernandez, F.X.T. Murra, T.A.T. Martion, Patent WO 9522538, 1995.
- [50] K.W. Pankiewicz, K.B. Lesiak-Watanabe, K.A. Watanabe, S.E. Patterson, H.N. Jayaram, J.A. Yalowitz, M.D. Miller, M. Seidman, A. Majumdar, G. Prehna, B.M. Goldstein, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 703.

- [51] D. Rejman, M. Olesiak, L. Chen, S.E. Petterson, D. Wilson, H.M. Jayaram, L. Hedstrom, K.W. Pankiewicz, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 5018.
- [52] L. Chen, G. Gao, K. Felczak, L. Bonnac, S.E. Petterson, D. Wilson, E.M. Bennett, H.M. Jayaram, L. Hedstrom, K.W. Pankiewicz, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5743.
- [53] L. Chen, R. Petrelli, M. Olesiak, D.J. Wilson, N.P. Labello, K.W. Pankiewicz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 7462.
- [54] G. Lai, W.K. Anderson, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 2583.
- [55] M.E. Meza-Aviña, M. Ordoñez, M. Fernández-Zertuche, L. Rodriguez-Fragoso, J. Reyes-Esparza, A.A.M. de los Rios-Corsino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 6521.
- [56] L. Chen, D.J. Wilson, N.P. Labello, H.M. Jayaram, K.W. Pankiewicz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 9340.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 stycznia 2009

FELIETON NAUKOWY



**OKRUCHY. X.
JAN POTOCKI O POWSTAWANIU UKŁADÓW
ŻYWYCH**

Ignacy Z. Siemion

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



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 23 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 8 książek, 275 prac oryginalnych i ponad 120 artykułów przeglądowych oraz dotyczących

historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”. Obecnie opiekun Gabinetu Historii Chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.



Foto 1. Jan Potocki

Jan Potocki (1761–1815), (Fot. 1) zwany Krajczycem (jego ojciec, Józef, miał tytuł krajczego koronnego), to jedna z najtęższych głów polskiego Oświecenia. Niestrudzony podróżnik, spenetrował liczne kraje Europy, Północnej Afryki i Azji. Historyk i geograf starożytności, przez całe swe życie dociekał początków historii ludów słowiańskich. Pisał wyłącznie po francusku; język polski znał słabo. Były jednak lata, gdy żywo uczestniczył w życiu politycznym kraju. Był m.in. posłem na Sejm Wielki i organizował wydawanie druków patriotycznych. Ale umiał również dostosować się do zmian okoliczności i piastował wysokie urzędy na dworze carów. Zdołał sławę jako pierwszy polski aeronauta. W 1790 roku dokonał lotu balonem nad Warszawą. Zgrozę współ-

czesnych wzbudziła nagła samobójcza śmierć Krajczyca.

Był człowiekiem gruntownie wykształconym. Jego szerokie zainteresowania sięgały też nauk przyrodniczych. Znana jest jego fascynacja matematyką; zostało po nim wiele zeszytów wypełnionych różnymi obliczeniami. Sporo śladów jego przyrodniczych zainteresowań napotkać można na stronicach jego „Podróży” [1]. W „Podróży” podróżując przez Stepy Astrachańskie wspominał: „będąc w wieku, kiedy umysł chciałby wchłonąć całą wiedzę na raz, w tym szczęśliwym wieku, kiedy człowiek pełen jest zapału i energii, pragnąłem przeczytać w ciągu jednego roku wszystkie książki z zakresu historii naturalnej” [2]. Bawił wówczas w Bolonii i w tamtejszym Instytucie znalazł, ku swojej radości, potrzebne mu książki, ułożone w należytym porządku.

Jego wiedza przyrodnicza musiała być znaczna. Przebywając w Cesarstwie Marokańskim jednał sobie przychylność tamtejszego rabina, objaśniając mu kilka doświadczeń z elektryczności i tłumacząc zasadę działania piorunochronu. Kiedy zaś znacznie później uczestniczył, jako kierownik sekcji naukowej, w poselstwie rosyjskim do Chin, oficjalnie wchodził w jego skład jako nadzorca maszyny galwanicznej. W trakcie długotrwałej podróży poselstwo opuściła większość towarzyszących mu uczonych. Wtedy sam prowadził dalej obserwacje astronomiczne. Zbierał dane o użytkowych i leczniczych roślinach wykorzystywanych w Mongolii. Interesowało go poznanie medycyny tybetańskiej, szeroko tam rozpowszechnionej. „Ustaliśmy – zanotował nawet – również budowę gór Mongolii, dotychczas zupełnie nieznaną” [3].

W swoich notatkach z podróży nie dokonywał, jak sam zauważa, selekcji i systematyzacji materiału. Był zdania, że to czytelnik ma dokonać systematyzacji, według własnej manieri, to jest „systemu Cronstedta lub Walleriusa”. Odwołanie

się do nazwisk tych dwóch wybitnych uczonych szwedzkich świadczy, że Potockiemu nie obce były współczesne mu systemy klasyfikacji mineralogicznej.

Potocki interesował się też i chemią. Latem 1789 roku dwukrotnie pożyczał z biblioteki króla Stanisława Augusta „Dictionnaire de chimie” Piotra Macquera [4]. Było to podstawowe kompendium chemii epoki przedlavoisierowskiej.

Ta ogólnoprzyrodnicza erudycja Potockiego odbiła się na stronicach jego wielkiej powieści, która nie przestaje zadziwiać świata, „Rękopisu znalezionego w Saragossie”. W księdze tej o niezwyklej fabule zawarł pisarz niemało swych filozoficznych i społecznych poglądów, wysycając ją elementami ideologii wolnomularskiej. W naszym szkicu chcemy zwrócić uwagę na, jak dotąd chyba niezauważone, poglądy Potockiego na pochodzenie i powstawanie układów żywych. Jak się wydaje, cechuje je znaczna oryginalność oraz, co przede wszystkim warto podkreślić, nieoczekiwane nawiązanie do naszych już czasów. Poglądy te wkłada Potocki w usta jednej z drugoplanowych postaci powieści, uczonego Hiszpana, Hervas, który poświęcił życie pisaniu ogromnej, stutomowej encyklopedii. Każdy jej tom traktował o jednej dyscyplinie naukowej. Między innymi chemii poświęcił tom 37. Dwa następne traktowały o „błędnych naukach”, które wyrosły z chemii, o alchemii i filozofii hermetycznej. Zakwalifikowanie przez Potockiego alchemii do „błędnych nauk” warte jest tu specjalnej uwagi. Napisane już dzieło zjadły Hervasowi szczury. Po otrząśnięciu się z dłuższego załamania odtworzył dzieło, ale wydawca uznał je za zbyt długie i zalecił skrócenie do 25 tomów. To ostatecznie załamało Hervas. Zgnębiony, oddał się medytacjom i ich właśnie wynikiem była koncepcja pochodzenia życia, przedstawiona przez Potockiego.

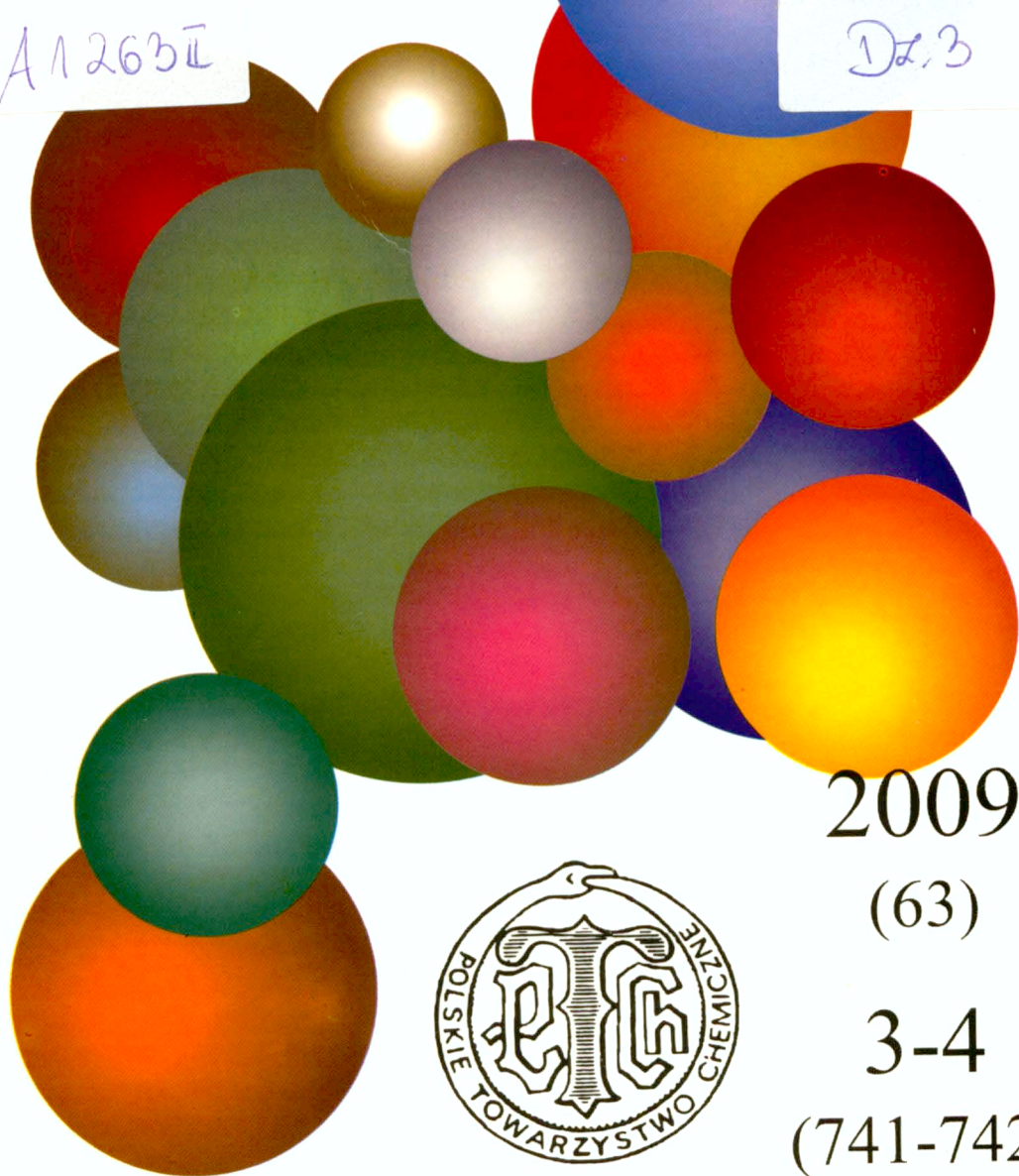
Hervas uważał więc, że Przyroda obdarzona jest samoistną energią i dla swego istnienia nie potrzebuje Stwórcy. Tym poglądem Potocki nawiązywał wyraźnie do filozofii Holbacha i francuskich Encyklopedystów. „Co się tyczy Człowieka i zwierząt – czytamy dalej – przyznawał początek ich bytu rodzącemu kwasowi, który powodując fermentację materii nadaje jej stałe kształty, tak samo prawie, jak kwasy krystalizują zasady alkaliczne i ziemne w podobne do siebie wieloboki. Uważał materię gąbczaste, wytwarzane przez wilgotne drzewo, za ogniwo łączące krystalizację skamielin z rozradzaniem się roślin i zwierząt i wykazujące, jeżeli nie tożsamość tych procesów, to przynajmniej ich nader ściśle podobieństwo. Hervas, pełen nauki, poparł swój fałszywy system sofistycznymi dowodami, zmierzającymi do obłąkania umysłu. Tak na przykład znajdował, że muły, które wywodzą się od dwóch gatunków zwierząt, mogą być porównane do soli powstałych z pomieszanych zasad, których krystalizacja nie jest klarowna. Reakcja niektórych minerałów, pieniących się w zetknięciu z kwasami, zdawała mu się przypominać fermentację roślin śluzowych; tę ostatnią uważał za początek życia, które dla braku przyjaznych okoliczności nie mogło bardziej się rozwinąć.

Hervas zauważył, że kryształy podczas tworzenia się osiadają w najbardziej oświetlonych częściach naczynia, a z trudnością ścinają się w ciemni. Ponieważ zaś światło sprzyja również i roślinności, poczytał też fluid świetlny za jeden z elemen-

WIADOMOŚCI *chemiczne*

A1263II

Dz.3



2009

(63)

3-4

(741-742)



tów, z których składa się kwas uniwersalny, ożywiający przyrodę. Widział także, że światło po pewnym czasie czerwieni papier błękitny, i to był jeszcze jeden powód, że uznał światło za kwas.

Hervas wiedział, że w wysokiej szerokości geograficznej, około biegunów, krew w braku dostatecznego ciepła jest wystawiona na alkalizowanie się i że dla zaradzenia temu stanowi trzeba spożywać kwasy. Z tego wniósł, że skoro kwas może w pewnych wypadkach zastąpić ciepło, to powinno ono być rodzajem kwasu lub przynajmniej jednym z elementów kwasu uniwersalnego.

Hervas wiedział, że grzmoty kwaszą wino i powodują jego fermentację. Czytał w Sanchuniatonie, że na początku świata gwałtowne grzmoty ożywiły istoty przeznaczone do życia i nieszczęśliwy nasz uczonec nie lękał się oprzeć na tej pogańskiej kosmogonii, by dowieść, że materia piorunu „mogła być wprawić w działanie kwas rodzący, nieskończenie rozmaity, ale niezmienny w odtwarzaniu tych samych kształtów” [5].

Mówiliśmy już, że poglądy Potockiego zdradzają bliskie powinowactwo do poglądów rozwijanych przez francuskich Encyklopedystów, a zwłaszcza Holbacha. W „Systemie przyrody” Holbacha nie znajdziemy jednak czegoś podobnego do koncepcji powstawania układów żywych Hervasa-Potockiego. Sam Potocki, w przypisie do tekstu powieści, informuje, że jego „kwas rodzący”, czyli uniwersalny, przypomina uniwersalny kwas Paracelsusa. Ale poglądy Paracelsusa na powstawanie organizmów żywych nie nawiązują przecież do kwasu uniwersalnego. U niego układy żywe powstawać mają w procesie rozkładu, gnicia organizmów martwych. „Gnicie – pisze – ma tak wielkie działanie, że niszczy starą naturę rzeczy i wszystkim nadaje nową” [6]. Można więc przypuszczać, że powołanie się na Paracelsusa było u Potockiego rodzajem kamuflażu, ubezpieczenia się od posądzenia o ateizm, co przecież Potockiemu w jego czasach zarzucano. Hervas – mówił jakby czytelnikowi – przemawia tu na własny rachunek, przywołując odległe w czasie myśli dawnych myślicieli. Podobne natomiast, do tych wyrażanych przez Paracelsusa, myśli, znaleźć możemy właśnie u Holbacha. „Fermentacja i gnicie – mówi on – wytwarzają bezsprzecznie istoty żyjące” [7]. Ale równocześnie znajdujemy u niego myśli przypominające hipotezę panspermii, którą przecież podzielał nawet Crick. „Przyroda – pisze Holbach – pełna jest wędrujących zarodków, z których jedne rozwijają się, podczas gdy inne czekają, aż ruch umieści je w kręgach, w praciach, w warunkach, koniecznych do ich rozwoju” [8]. Inna sprawa, że idea istnienia „kwasu uniwersalnego”, nośnika własności kwasowych substancji kwaśnych, była w wieku XVIII szeroko rozpowszechniona. Różni autorzy różnie ten kwas nazywali. Był to więc: *acidum primigenium*, *acidum primum*, *primordiale universale*, *catholicum*, *acidum pingue* wreszcie [9]. Ale ten kwas uniwersalny chemików XVIII-wiecznych był dla nich nośnikiem własności kwasowych kwasów mineralnych, a nie inicjatorem zjawisk życiowych.

Jak do koncepcji „kwasu rodzącego” mógł dojść Potocki? Prawdopodobnie zaważyła na tym rozwijana przezeń analogia pomiędzy krystalizacją soli a powstawaniem zorganizowanego w szczególny sposób układu ożywionego. Początkiem

układów krystalicznych były, według Potockiego, kwasy. Dzięki ich działaniu powstawały krystalizujące w regularnych układach sole. Podobnie więc układy żywe tworzyć się muszą, przypuszczał, pod wpływem specjalnego kwasu rodzącego. W tym miejscu musimy rozważyć jeszcze jedną okoliczność. Zastanowić się nad tym, czy przekład polski francuskiego oryginału powieści oddaje prawidłowo myśli autora. Rzut oka na tekst oryginału przekonuje jednak, że jakichś przeinaczeń w tekście polskim nie ma. „Kwas rodzący” to w oryginale „*l'acide générateur*”, a równoznaczny z nim „kwas uniwersalny” to „*l'acide universel*”. Jak pisze Potocki, jest on nieskończenie rozmaity, a jednak reprodukuje zawsze takie same postacie organizmów. To jakby przecucie, że każdy gatunek żywy ma właściwy dlań „kwas rodzący”, który w obrębie gatunku reprodukuje takie same indywidua gatunkowe. Tak chyba należy odczytać francuski zwrot: „*l'acide générateur, infiniment varié, mais constant dans la reproduction des m mes formes*”. Dla dzisiejszego czytelnika narzuca się tu wyraźna analogia do współczesnych nam kwasów deoksyrybonukleinowych. Ale analogia taka idzie na pewno za daleko, jest nadinterpretacją myśli Potockiego. Jak się wydaje, myśl jego krążyła w obrębie domysłu, że powstanie regularnej swoiście organizacji ustroju żywego jest podobne do procesu krystalizacji soli w regularnych układach przestrzennych. Ale jego „kwas rodzący” istotnie jest nośnikiem (zarodkiem?) organizacji ustrojowej i pod tym względem przypominać nam musi kwas nukleinowy. Być może dokładne odczytanie „Dykcjonarza” Macquera, które to dzieło, jak widzieliśmy, Potocki znał, pozwoliłoby lepiej oświetlić drogę myśli Potockiego. Macquer traktuje tam m.in. kwestię „kwasu uniwersalnego”.

Ta analogia, krystalizacji soli nieorganicznych i tworzenia zorganizowanych układów żywych, trwała w myśli europejskiej przez cały wiek XIX. „Drugi zaś dowód – argumentował nasz lekarz i myśliciel, W. Szokalski – z jakim występują materialści, jest taki, że skoro pod działaniem samych sił fizycznych tworzy się kryształ, to dlaczegóżby nie mógł się utworzyć organiczny zarodek i następnie rozwijać się według formy przyjętej przy pierwszym zbiegu materyi” [10]. Szokalski nie podzielał zresztą tego poglądu, ale to już inna sprawa.

W naszych już czasach tę wielką paralelę nieorganicznego porządku w kryształach i przestrzennego zorganizowania istot żywych rozwijał wielki fizyk, Erwin Schrödinger (1887–1961) (Fot. 2). W roku 1944 wydał on dziełko pod tytułem „What is life?”, w którym wykorzystując dane dobrze już wtedy rozwiniętej genetyki rozważał sprawy rozwoju organizmu żywego jako procesu przekazywania informacji zawartej w materiale genetycznym. Z książką tą zetknąłem się jeszcze we wczesnych pięćdziesiątych latach, na studiach. W latach czterdziestych wyszedł przekład rosyjski dziełka. Kilka lat później byłoby to już zapewne niemożliwe: potępienie tak zwanej genetyki formalnej zaczęło obowiązywać. Fakt, że czytałem te książkę (nie pamiętam zresztą, jak i skąd ją dostałem) zauważyła jedna z moich koleżanek, inteligentna i dobra zresztą dziewczyna. – *Ty poczemu – zaniepokoiła się – etu machistskiju knigu czitajesz?* „Machistskiju” – od nazwiska Macha, fizyka i filozofa austriackiego. Bo Mach był wtedy potępiany za subiektywny idealizm i inne ideolo-



Foto 2. Erwin Schrödinger

giczne grzechy. W polskim przekładzie dziełko to wyszło dopiero w roku 1998, w wydawnictwie Prószyńskiego.

Schrödinger pisał swoją książkę na kilka lat przed odkryciem Watsona i Cricka, w tak nieoczekiwany sposób wyjaśniającego tajemnicę mechanizmu molekularnego dziedziczości. Ale też w czasie, kiedy istnienie genów, jako nośników cech, było już w nauce powszechnie akceptowane. Schrödinger uważał, że „najważniejszą część komórki – włókno chromosomowe – nazwać można kryształem aperiodycznym” [11]. W ten sposób wyrażał swoje przekonanie o bardzo wysokim molekularnym uporządkowaniu materiału dziedziczości. Te „aperiodyczne kryształy” są „materialnym nośnikiem życia”. „Małe cząsteczki – pisał

w rozdziale „Aperiodyczne ciało stałe” – traktować można jako „zarodki” ciał stałych. Istnieją, jak się wydaje, dwa sposoby rozbudowywania ich w coraz większe układy. Jednym jest powielanie tej samej struktury we wszystkich trzech kierunkach. Tak dzieje się w rosnących kryształach. Z chwilą, gdy ustalona zostanie budowa komórki elementarnej, dalszy rozrost kryształu nie ma teoretycznie granic. Drugim sposobem jest rozbudowa agregatu, nie oparta na nudnej, okresowej powtarzalności. Tak dzieje się w przypadku coraz bardziej skomplikowanych cząsteczek substancji organicznych, w których każdy atom czy grupa atomów odgrywa indywidualną rolę (inaczej niż w przypadku struktury periodycznej). W tym przypadku, możemy mówić o aperiodycznym ciele stałym lub kryształcie i sformułować hipotezę, iż gen, a może całe włókno chromosomowe jest aperiodycznym ciałem stałym. (...) Niejednokrotnie zadawano sobie pytanie, jak to możliwe, by w tak mikroskopijnej ilości substancji, jaką jest jądro komórki, zakodowany był scenariusz całego przyszłego rozwoju organizmu. Dobrze uporządkowany układ atomów, wystarczająco wytrzymały, by zachować to uporządkowanie, wydaje się jedyną dającą się pomyśleć materialną strukturą, umożliwiającą przemiany izomeryczne, i to strukturą wystarczająco pojemną, aby w niewielkiej objętości zawierała sformułowany system „determinacji” [12].

Zawarty w materiale genetycznym plan miałby, według Schrödingera, równocześnie „zawierać wielce skomplikowany plan rozwoju organizmu, jak i dostarczać środków jego realizacji”. „Zadziwiająca zdolność organizmu – konkluduje dalej Schrödinger – do utrzymania wewnętrznego porządku i niepopadania w atomowy bezwład, zdolność „sycenia się” uporządkowaniem przychylnego otoczenia wydaje się związana z obecnością „aperiodycznych ciał stałych”, to jest cząsteczek chromosomu będących – ze względu na rolę, jaką pełnią w nich poszczególne atomy i rodniki – najlepiej uporządkowanymi strukturami atomowymi, jakie w ogóle znamy,

lepiej nawet niż zwykle kryształy o budowie periodycznej. Krótko mówiąc, przekonujemy się, że istniejący porządek odznacza się zdolnością do samozachowania i do powodowania zdarzeń uporządkowanych” [13].

Życie, jak chce Schrödinger, jest więc „porządkiem, wynikającym z porządku”.

Wypowiedź Schrödingera dzieli od omawianej na wstępie wypowiedzi Hervasa-Potockiego 150 lat. Nie są one oczywiście tożsame. Zupełnie inny jest kontekst, w jakim powstawały. A jednak obie łączy przecież nić odległego podobieństwa. To podobieństwo, wskazujące na przenikanie myśli naszych poprzedników w głąb naszej teraźniejszości, wydało mi się tak ciekawe, że nie mogłem odmówić sobie przyjemności jego tutaj prezentacji.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Potocki, *Podróże*, Warszawa 1959.
- [2] J. Potocki, *Podróż przez Stepy Astrachańskie i na Kaukaz*; [w:] *Podróże*, Warszawa 1959 s. 299.
- [3] J. Potocki, *Podróże*, Warszawa 1959, s. 445.
- [4] F. Rosset, D. Triaire, *Jan Potocki. Biografia*, Warszawa 2006, s. 152.
- [5] J. Potocki, *Rękopis znaleziony w Saragossie*, Czytelnik, Warszawa 1956, s. 459.
- [6] Paracelsus, *Ueber die Natur der Dinge*, [w:] *Der Himmel der Philosophen*, Jena 1988, s. 136.
- [7] P.W. D’Holbach, *System przyrody*, T. 1, PWN, Warszawa 1957, s. 417.
- [8] P.W. D’Holbach, *System przyrody*, T.1, PWN, Warszawa 1957, s. 83.
- [9] Patrz: H. Kopp, *Geschichte der Chemie*, T. 3, Braunschweig 1845, ss. 16.
- [10] W. Szokalski, *Początek i rozwój umysłowości w przyrodzie*, Warszawa 1885, s. 12.
- [11] E. Schrödinger, *Czym jest życie? Fizyczne aspekty życia komórki*, Warszawa 1998, s. 17.
- [12] E. Schrödinger, *Czym jest życie? Fizyczne aspekty życia komórki*, Warszawa 1998, s. 75–76.
- [13] E. Schrödinger, *Czym jest życie? Fizyczne aspekty życia komórki*, Warszawa 1998, s. 94.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 lutego 2009

NOWE WYDAWNICTWA



B. Marciniak, Edytor tomu, *Hydrosilylation. A Comprehensive Review on Recent Advances*. Springer, 2009, XXIV, stron 408, oprawa twarda. Seria: Advances in Silicon Science, vol. 1, edytor serii J. Matyjaszewski.

Hydrosylilowanie polega na addycji wodorosilanów do wiązań wielokrotnych, która jest katalizowana związkami metali przejściowych i umożliwia otrzymanie w stosunkowo prosty sposób wielu wartościowych pochodnych. Przełomową datą w historii badań reakcji hydrosylilowania olefin było odkrycie w 1957 r. katalitycznych właściwości kwasu heksafluoroplatynowego. Od tego momentu hydrosylilowanie znalazło szerokie zastosowanie w syntezie związków krzemu o zastosowaniach w syntezie organicznej i otrzymywaniu nowych materiałów. Ważnym centrum rozwoju tej chemii był Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu, gdzie prof. Bogdan Marciniak wraz z zespołem realizuje szeroki i ambitny program badawczy dotyczący syntezy nowych związków krzemu, także z wykorzystaniem reakcji hydrosylilowania.

W 1992 r. ukazała się książka „*Comprehensive Handbook on Hydrosilylation*” pod redakcją prof. B. Marciniaka, określona przez jednego z recenzentów „biblią hydrosylilowania”. Dokonano w niej przeglądu stanu badań do roku 1990. Ogromny postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w obszarze reakcji związków krzemu, wymusił konieczność przedstawienia aktualnego stanu wiedzy i w efekcie powstała monografia „*Hydrosilylation. A Comprehensive Review on Recent Advances*”, która w opinii prof. J.H. Harroda może stać się „Nowym testamentem” hydrosylilowania.

Monografia jest złożona z dwóch głównych części, z których pierwsza obejmuje sześć rozdziałów, a druga cztery. Każdy z rozdziałów jest zakończony spisem literatury liczącym średnio ok. 250 pozycji. Jest to bardzo rzetelny przegląd najnowszych wyników, z czytelnymi ilustracjami i kompetentnym omówieniem.

W części pierwszej przedstawiono wszystkie aspekty reakcji hydrosylilowania wiązań C=C i C≡C. Pierwszy rozdział prezentuje katalizatory reakcji hydrosylilowania, homogeniczne i immobilizowane oraz mechanizmy ich działania. Dalej omówiono wpływ struktury katalizatora i warunków prowadzenia reakcji na wydajność i selektywność reakcji. Warto zauważyć, że hydrosylilowanie alkinów jest obecnie najlepszą metodą stereo- i regioselektywnej syntezy alkenylosilanów, kluczowych surowców syntezy organicznej, w trakcie której grupy sililowe są przetwarzane w inne grupy funkcyjne. Zastosowanie w reakcji hydrosylilowania chiralnych katalizatorów umożliwia syntezę określonych izomerów optycznych alkil- i allilosilanów.

Część druga monografii przedstawia praktyczne zastosowania procesu hydrosylilowania w syntezie silikonów poprzez funkcjonalizację oligo- i polisiloksanów z wiązaniem Si-H, a także jego przydatność do otrzymywania gum silikonowych i polimerów. Na szczególną uwagę zasługują materiały, które mogą

być stosowane w optoelektronice, a także funkcjonalizowane dendrymery i materiały kompozytowe. W tych procesach znalazły zastosowanie przede wszystkim katalizatory platynowe, głównie katalizator Karstedta.

W części trzeciej omówiono reakcję hydrosililowania wiązań nienasyconych C-heteroatom, m.in. w związkach karbonylowych, iminach i nitylach, katalizowane przez związki cynku, miedzi, rodu, rutenu, irydu i tytanu.

Ogromny materiał zawarty w tej monografii został logicznie rozplanowany, bardzo dobrze i jasno omówiony. Powstała książka przydatna zarówno naukowcom, jak i chemikom pracującym w przemyśle, w obszarach związanych z wykorzystaniem związków krzemu w syntezie polimerów i nowych materiałów, także hybrydowych. Z całym przekonaniem można tę książkę polecić także studentom specjalizującym się w zakresie katalizy i chemii metaloorganicznej.

Anna M. Trzeciak

Marek Wasielewski, Wiktor Dawydow, *Bezpieczeństwo w pracowni chemicznej*. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 2008. Wyd. I, format B5, str. 370, oprawa miękka, lakierowana, cena 48,- zł.

Książka Marka Wasilewskiego i Wiktora Dawidowa wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa w laboratorium chemicznym i może być wartościową pozycją na rynku podręczników szkolnych i akademickich, pomimo kilku uchybień. Należy podkreślić, iż lekturę tej książki można zalecić zarówno chemikom, jak również osobom, które wykształcenia w tym kierunku nie mają.

W pierwszych pięciu rozdziałach, spośród jedenastu, opisano przepisy prawne, zasady bezpiecznej pracy w szkolnym laboratorium chemicznym, niebezpieczne reakcje chemiczne, wybuchy i niewybuchy materiałów, ryzyko użycia niektórych substancji oraz zasady udzielania pierwszej pomocy. Dalszą część książki poświęcono bardziej aspektom dydaktycznym, które wiążą się z bezpieczeństwem w laboratorium chemicznym, różnym ciekawostkom, grom i zabawom, a także przedstawiono pytania i zadania testowe.

Zdaniem recenzentów książka jest zbyt „przegadana” i zajmuje sporą objętość 370 stron, co może stanowić jej pewien mankament, zwłaszcza dla czytelników z kręgów akademickich. Chociaż należy przyznać, że lekki popularyzatorski styl książki, okraszony licznymi historyjkami, anegdotami i opisami zdarzeń nadaje lekturze swoistego uroku. Wydaje się, że osobne wydanie pozycji analogicznej, w której autorzy „odchudziliby” zawartość, ograniczając się do treści merytorycznych z ewentualnym rozszerzeniem i wprowadzeniem w aktualne przepisy prawne, mogłoby przysporzyć książce czytelników z akademickiego grona wydziałów chemicznych i pokrewnych.

Autorzy adresują książkę głównie do nauczycieli, a zatem omówienie przepisów prawnych, obowiązujących zasad bezpiecznej pracy oraz propozycji zarządzania chemikaliami i prewencji wypadkowej wydaje się zbyt ogólnikowe.

Uchybieniem jest zamieszczony na str. 196 dość niebezpieczny i nieaktualny już sposób udzielania pierwszej pomocy przy oparzeniach kwasami bądź zasadami. Autorzy polecają użycie środka neutralizującego, podczas gdy według obowiązujących (od dawna) zaleceń, nie należy stosować chemicznych środków neutralizujących. Użycie bowiem środków neutralizujących powoduje dodatkowe oparzenie chemiczne oraz termiczne uszkodzonej już tkanki. Brak jest odniesień do nowoczesnych środków pochłaniających chemikalia stosowanych w laboratoriach chemicznych. Zdaniem recenzentów, uchybienia te nie dyskwalifikują książki, w zestawieniu z jej dość licznymi walorami, zwłaszcza instruktażowymi, a dotyczącymi bezpiecznych zachowań i postępowań w laboratorium chemicznym oraz dobrej praktyki laboratoryjnej.

Bardzo cennym uzupełnieniem książki jest większość dodatków zamieszczonych na stronach 305–351, a zwłaszcza dodatki XIII (wykaz substancji niekompatybilnych), XIV (zasady neutralizacji

substancji), XVII (niebezpieczne reakcje chemiczne) oraz XVIII (wykaz połączeń, które tworzą niebezpieczne nadtlutki).

Książkę można polecić zarówno nauczycielom, jak również pracownikom laboratoriów chemicznych, nie tylko w celu przypomnienia wiadomości, ale i pogłębienia wiedzy w oparciu o literaturę cytowaną.

Jolanta Ejfler, Witold Rybak

John Timbrell, *Paradoks trucizn. Substancje chemiczne przyjazne i wrogie*. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 2008. Wyd. I, str. 336, oprawa miękka, lakierowana.

Wydawnictwa Naukowo-Techniczne w 2008 roku wydało tłumaczenie książki Johna Timbrella, profesora toksykologii biochemicznej na Wydziale Farmacji w King's College w Londynie, pt. „*The Poison Paradox: Chemicals as Friends and Foes*” (Oxford University Press, 2005). Z angielskiego książkę przetłumaczył zespół w składzie: Z. Witkiewicz, R. Łakomy i R. Kubica. Tłumaczenie jest staranne, w dobrej polszczyźnie, co czyni książkę zrozumiałą dla czytelnika i ciekawą. Książka jest dobrą lekturą nie tylko dla chemików, ale również dla osób nie posiadających wykształcenia chemicznego. Myślą przewodnią tekstu jest zasada Paracelsusa podkreślająca znaczenie dawki związku chemicznego, sposobu jej podania oraz okoliczności ekspozycji na substancję chemiczną.

Książka podzielona jest na 12 rozdziałów. W pierwszych dwóch rozdziałach Autor przedstawia toksykologię jako naukę, definiuje pojęcie trucizny, omawia w sposób zwięzły procesy metabolizmu toksyny od jej wnikięcia do organizmu aż po jej wydalenie. W tej części książki omówiono również czynniki wpływające na toksyczność związków chemicznych oraz jej skutki fizjologiczne, w tym: teratogenezę, mutagenozę i kancerogenezę.

W kolejnych rozdziałach Autor przedstawia toksyczne i terapeutyczne działanie najczęściej stosowanych leków, zwracając uwagę Czytelnika na bezpieczne sposoby ich używania. Przedmiotem rozważań są również pestycydy, substancje chemiczne zanieczyszczające środowisko (dioksyny, ołów, glin) oraz substancje chemiczne stworzone przez naturę, ale wykazujące toksyczne działanie w odpowiedniej dawce. Uwagę Autora zwracają przemysłowe związki chemiczne, trucizny domowe oraz dodatki do żywności, w tym toksyczne jej składniki i zanieczyszczenia. Książkę kończy rozdział, w którym Autor omawia ocenę bezpieczeństwa i ryzyka chemicznego. Uzupełnieniem treści są dwa niewielkie dodatki. Jest to cytowana literatura oraz słowniczek, które tłumaczą stosowaną w książce terminologię i zwroty.

Warto zwrócić uwagę na nieprawidłowe używanie pojęcia czynnika chelatującego. Na stronie 222 użyto go w stosunku do cyjanków. Czynnikiem chelatującym jest najczęściej kojarzony z ligandami wielodonorowymi wiążącymi (chelatującymi) jony metali.

Książka jest ciekawa, zawiera cytaty z doniesień prasowych opisujące przypadki zatruc różnymi substancjami, więc czyta się ją z wielkim zainteresowaniem. Myślę, że jest dobrą lekturą dla wszystkich zainteresowanych substancjami chemicznymi wykazującymi właściwości i pożyteczne, i toksyczne zależności, przede wszystkim od podanej dawki.

Teresa Kowalik-Jankowska

INFORMACJE

INFORMACJA REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

1. Redakcja „Wiadomości Chemiczne” w porozumieniu z Radą Redakcyjną kontynuuje inicjatywę podjętą na konferencji Dziekanów Wydziałów Chemicznych, która odbyła się w lutym 2009 roku w Poznaniu.

Zgodnie z tą inicjatywą poszczególne ośrodki chemiczne (przede wszystkim uczelniane) w Polsce mogą publikować w zeszytach „Wiadomości Chemiczne” informacje o swojej działalności.

Redakcja bardzo dziękuje za dotychczasowe wsparcie i jednocześnie informuje, że w 2008 roku pozytywnie na apel Redakcji odpowiedziały niżej wymienione ośrodki chemiczne:

1.	Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej w Gliwicach
2.	Wydział Inż. i Techn. Chem. Politechniki Krakowskiej w Krakowie
3.	Wydział Chemii Politechniki Wrocławskiej we Wrocławiu
4.	Wydział Technologii Chemicznej, Politechnika Poznańska
5.	Instytut Niskich Temp. i Badań Strukturalnych, PAN Wrocław
6.	Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
7.	Wydział Chemiczny Politechniki Łódzkiej
8.	Wydział Chemii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
9.	Zakład Działalności Pomocniczej PAN, Wrocław
10.	Rektor Politechniki Rzeszowskiej

2.

UWAGA!!**ZMIANA CENY PRENUMERATY NA ROK 2009***

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2009 r. wynosi **150 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz **60 zł** dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

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

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2009 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

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

PTCh Warszawa, ul. Freta 16
Millennium BIG BG SA
NRB 57 1160 2202 0000 0000 2720 2458

* Prenumeratorzy, którzy wpłacili kwotę niższą od obowiązującej w 2009 roku, proszeni są o dopłatę



Politechnika Wroclawska

Studia Doktoranckie na Wydziale Chemicznym

Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej ogłasza nabór na czteroletnie stacjonarne **STUDIA DOKTORANCKIE** w roku akademickim 2009/2010, w następujących dyscyplinach:

- BIOTECHNOLOGIA
- CHEMIA
- INŻYNIERIA CHEMICZNA
- TECHNOLOGIA CHEMICZNA, w tym INŻYNIERIA MATERIAŁOWA

Warunkami przyjęcia na studia są ukończone studia wyższe II stopnia i pozytywny wynik postępowania kwalifikacyjnego.

Zgłoszenia wraz z wymaganymi dokumentami należy składać w Dziale Nauczania Politechniki Wrocławskiej (Wybrzeże Wyspiańskiego 27, budynek A1, pokój 153) w dniach od 5 do 29 maja bieżącego roku.

Przewidywany termin rozmów kwalifikacyjnych: 17 - 19 czerwca.

Kandydaci zakwalifikowani na studia, którzy uzyskają wysoką lokatę w postępowaniu rekrutacyjnym, mogą otrzymać stypendium doktoranckie. Ponadto, zgodnie z Regulaminem Studiów Doktoranckich, doktoranci mogą ubiegać się o stypendia socjalne i naukowe.

Dodatkowe informacje, w tym o potencjalnych promotorach, znajdują się na stronach internetowych Studium Doktoranckiego Politechniki Wrocławskiej (<http://www.doktoranei.pwr.wroc.pl>) i Wydziału Chemicznego (<http://www.ch.pwr.wroc.pl>).



**The Fifth International Symposium on
Two-Dimensional Correlation Spectroscopy**

5-7 August 2009, Wrocław, Poland

www.2dcos5.stud.wchuwr.pl

The symposium will cover all aspects of two-dimensional correlation spectroscopy ranging from theory to applications in various fields.

The scientific program will consist of invited lectures and contributed papers presented as posters.

A short course given by Profs. Y. Ozaki and I. Noda will be offered in conjunction with the symposium on 4th of August 2009.

The symposium venue will be the Faculty of Chemistry, University of Wrocław (F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław).

Contact:

Miroslaw Czarnecki

mcza@wchuwr.pl

phone: +48 71 3757238

Bogusława Czarnik-Matusiewicz

bc@wchuwr.pl

phone: +48 71 3757293

fax: +48 71 3282348



European Conference on Molecular Magnetism ECMM Wrocław 4-7 October 2009

<http://ecmm.stud.wchuwr.pl>

Topic

This Conference on Molecular Magnetism is planned as the main European forum for presentation and discussion of research results in all aspects related to molecular magnetism. It is an initiative created in the framework of the European Network of Excellence MAGMANet and now is being continued by European Institute of Molecular Magnetism EIMM involving leading laboratories from 10 countries, but open to any researchers active in this field and particularly to those willing to join this Institute. All aspects of molecular magnetism, from the materials preparation, physical characterization and theory, will be considered and among them the following main topics:

- > Molecular nanomagnets
- > Switchable magnetic materials and optical magnets
- > Photo-induced magnetism
- > Conducting magnets
- > Molecular routes to nanostructured magnets
- > Modelling and theory
- > Materials processing
- > Devices and applications
- > New Materials
- > Instrumentation

Organizing Committee

International Advisory Committee

Dante Gatteschi (Chairman, INFM)
Motoo Araioka (INM)
Manuel Almeida (INM)
Vukob Anđrić (SR)
Jean-Pierre Bucher (CNRS DS)
Peter Day (RGS)
Silvio Decurtis (INM/RN)
Tassilo Mallin (CNRS)
Fernando Palacios (IA)
Ante Powl (UNIKAR)
Jon Keeby (SOSNUNNY)
Jaume Veciana (CSIC)

International Scientific Committee

Eugenio Coronado Wroble (Chairman, UVEG)
Azeddine Bouzoukou (CNRS DS)
Fernando Luis (IA)
Angel Almon (IA)
Roberto Sessoli (INFM)
Richard Wippeny (IMAN)

Local Organizing Committee

Jerzy Mrozinski (Chairman, UNIWROC)
Alina Bielko (UNIWROC)
Krzysztof Kozłowski (UNIWROC)
Dariusz Kowalewski (IMAN)
Julia Kruk (UNIWROC)
Monika Noharika (UNIWROC)
Katarzyna Sekulicka (IIMG)
Krzysztof Szuski (UNIWROC)
Wrocław Wroclaw (UNIWROC)

Deadlines

- > Early registration: Until June 30, 2009
- > Late registration: After June 30, 2009 and until July 20, 2009
- > Abstract submission to be considered as an oral presentation: June 30, 2009
- > Late abstract submission: July 15, 2009

Contact

Prof.dr hab. Jerzy Mrozinski
Faculty of Chemistry, University of Wrocław
F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław, Poland
e-mail: jmroz@wchuwr.pl

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

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Od substancji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk, cena 18 zł.

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

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I, cena 17,50 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II, cena 17,50 zł.

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

REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły przeglądowe, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i wcześniej niedrukowane w innych czasopismach. Prace raz opublikowane w „Wiadomościach Chemicznych”, bez zgody Redakcji, nie mogą być wydane gdzie indziej.

Treść artykułów powinna odpowiadać aktualnemu stanowi wiedzy i uwzględniać najnowsze osiągnięcia z dziedziny, której artykuł dotyczy.

„Wiadomości Chemiczne” nie przyjmują do druku oryginalnych prac własnych. W wyjątkowych przypadkach mogą zostać wydane prace przeglądowe dotyczące dorobku własnego autora (np. nowo mianowanego profesora lub laureata ważnej nagrody) albo prace podsumujące dorobek Instytutu, Wydziału itp. Zamiar złożenia takiego artykułu do druku powinien być jednak wcześniej uzgodniony z Redakcją.

Ponadto w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są prace, będące z założenia dłuższymi artykułami przeglądowymi lub monografiami poświęconymi ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby dla „Wiadomości Chemicznych” taki artykuł napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją i przesłać pocztą elektroniczną (**e-mail: wchem@wchuwr.pl**) lub zwykłą informację zawierającą tytuł przygotowywanej publikacji oraz przybliżoną liczbę stron, tabel i rysunków itp.

W ramach nowej serii wydawniczej „WCh” pod nazwą „Habilitatione” mogą być publikowane prace habilitacyjne z szeroko pojmowanego obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku bliskotematycznych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie (również w kolorach) obydwu tych wariantów. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa lub w przypadku specjalnych wymagań Autorów, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z Autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

Prace należy przysyłać do Redakcji pocztą elektroniczną (**e-mail: wchem@wchuwr.pl**) oraz **równoległe** – pocztą zwykłą (na adres: Redaktor Naczelny/Sekretarz Redakcji „Wiadomości Chemicznych”; ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław), dwa egzemplarze jednostronnego wydruku komputerowego publikacji z dołączoną płytą CD, zawierającą tekst, tabele i ilustracje.

Tekst powinien być przygotowany w edytorze **Word** lub innym kompatybilnym z MS Office. Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać nadmiaru szczegółów, odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które powinno uwzględniać najnowsze prace z dziedziny, której dotyczy artykuł.

Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron, wliczając wykaz piśmiennictwa w przypadku krótkiego przeglądu, lub 100 stron, w przypadku monografii przeznaczonej do druku w Bibliotece „Wiadomości Chemicznych”. Strona powinna zawierać **1800** znaków (razem ze spacjami), co przy interlinii 1,5 oznacza 30 wierszy po 60 znaków oraz margines z prawej strony ok. 5 cm.

Na pierwszej stronie, pod tytułem polskim, należy umieścić tytuł w języku angielskim, nazwisko(a) i adres autora(ów) oraz spis rozdziałów. Dalej powinno się znaleźć obszerne streszczenie pracy w języku angielskim (do 2700 znaków, z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście) oraz wykaz słów kluczowych, osobno w języku polskim i osobno w angielskim. Redakcja prosi o przysyłanie tekstów angielskich adjustowanych.

Na oddzielnej karcie prosimy dołączyć krótką (do 150 wyrazów) **notkę biograficzną**, zawierającą tytuły naukowe i miejsca pracy oraz inne informacje wg uznania Autora/Autorów, w tym aktualne zdjęcie. Nadesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Rysunki (mogą być kolorowe, ale trzeba się liczyć z dopłatą do druku) w formie wydruku należy przysłać w dwóch egzemplarzach. Muszą mieć odpowiednią formę graficzną, by w razie potrzeby nadawały się do reprodukcji. Na odwrocie należy wpisać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku – ten sam, który w odpowiednim miejscu został wpisany w manuskrypcie. Na osobnej stronie dołączyć podpisy pod rysunki w języku polskim i angielskim. Osobno należy dołą-

czyć ponadto jeden komplet wzorów i schematów, narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji. W wersji elektronicznej rysunki czarno-białe należy zapisać w formacie .doc, .cdr, .jpg, .tif, .pdf, natomiast rysunki kolorowe – w formacie .jpg lub .tif. Rozdzielczość rysunków ≥ 300 dpi. Każdy z rysunków zapisać w oddzielnym pliku.

Tabele należy ponumerować cyframi arabskimi, a ich tytuły w języku polskim i angielskim zapisać nad tabelami.

Piśmiennictwo należy zestawić w kolejności cytowania w tekście: powinno ono zawierać kolejno inicjały imion i nazwisko, skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, tom podkreślony i numer pierwszej strony cytowanej pracy, przykład: J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473. Wykaz skrótów ważniejszych czasopism chemicznych jest podany w „Wiadomościach Chemicznych”, 1989, **43**, 979. Jeśli część piśmiennictwa zebrana jest w monografiach lub innych wydawnictwach, nie należy podawać szczegółowo wykazu tego piśmiennictwa, lecz cytować odnośne wydawnictwo.

O **przyjęciu** pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny. Przed podjęciem decyzji wszystkie prace są przesyłane recenzentom. Artykuły niezakwalifikowane do druku Redakcja zwraca, zachowując kopię maszynopisu.

Autorzy zobowiązani są do wykonania jednej korekty tekstu.

Autorzy wydrukowanych prac otrzymują bezpłatnie 20 odbitek.

Redakcja
„Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Katarzyna KRAUZY-DZIEDZIC, Jolanta EJFLER: Kompleksy tytanu i cyrkonu z ligandami N-, O-donorowymi w polimeryzacji i syntezie enancjoselektywnej	163
Anna ZAWISZA: Wykorzystanie kompleksów palladu w syntezie związków heterocyklicznych	193
Krystyna NOWIŃSKA, Agnieszka HELD, Jolanta KOWALSKA: Sita molekularne modyfikowane metalami przejściowymi jako katalizatory utleniania węglowodorów . . .	233
Zbigniew CZECH, Agnieszka BUTWIN: Poliakrylanowe kleje samoprzylepne sieciowane dualnie	269
Marta SOBIESIAK, Elżbieta BUDZISZ: Indukowane hipoksją, selektywne działanie związków kompleksowych kobaltu(III) na komórki nowotworowe	285
Magdalena MAŁACHOWSKA, Grzegorz CHOLEWIŃSKI, Krystyna DZIERZBICKA, Anna WARDOWSKA, Piotr TRZONKOWSKI: Kwas mykofenolowy i jego analogi. Synteza i aktywność biologiczna	309
Felieton Naukowy	
Ignacy Z. SIEMION: Okruchy. X. Jan Potocki o powstawaniu układów żywych . . .	333
Nowe wydawnictwa	341
Informacje	345

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Robert PAŹIK, Wiesław STREK, Karol NITICH: Synteza, właściwości optyczne i elektryczne nanokrystalicznych materiałów BaTiO₃ domieszkowanych jonami ziem rzadkich
- Magdalena OLESIAK, Andrzej OKRUSZEK: Zastosowanie cyklicznych 5-członowych odczynników fosforylujących oraz fosfitylujących w chemicznej syntezie biofosforanów
- Witold GŁADKOWSKI: Zastosowanie biotransformacji w syntezie optycznie czynnych laktonów
- Piotr NOWICKI, Helena WACHOWSKA: Węgłe aktywne jako materiał elektrodowy dla kondensatorów elektrochemicznych
- Andrzej MIANOWSKI: Wodór, metanol czy paliwa płynne z węgla i wody – w najbliższej perspektywie

Jubileusze – Sylwetki uczonych – Prezentacje

Maria CYFERT, Barbara LATKO: Jubileusz 90-lecia urodzin prof. Marii Wrońskiej

Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMION: Okruchy. XI.