

P R I K A Z I

Reviews Обозрения

Arh. hig. rada, 19 (1968) 67.

METODE ZA PRIPRAVU POLIAMINOPOLIKARBONSKIH KISELINA S POSEBNIM OSVRTOM NA OPTIČKI AKTIVNE KOMPLEKSONE

NEVENKA PAULIĆ i VL. SIMEON

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU, Zagreb

(Primljeno 29. XII 1967)

Prikazani su postupci za pripremu poliaminopolikarbonskih kiselina, pri čemu je posebna pažnja posvećena sintezi i resoluciji optički aktivnih supstancija toga tipa. Diskutirane su teorije o nastanku stereoselektivnosti u koordinativnim reakcijama.

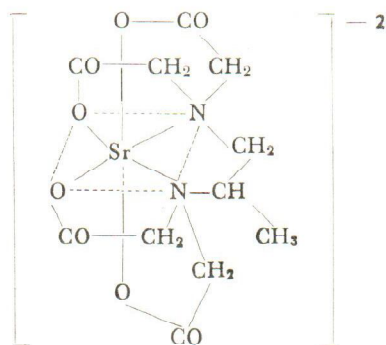
Posljednjih dvadesetak godina kelatogene supstancije iz reda poliaminopolikarbonskih kiselina veoma se često primjenjuju u terapiji otrovanja, dotično kontaminacije animalnog organizma raznim metalima. Ta se terapija pokazala veoma uspješnom za eliminaciju prijelaznih i teških metala, ali nažalost redovito podbacuje u slučajevima kontaminacije radioaktivnim izotopima zemnih alkalija. Razlozi za to lako su shvatljivi, i o njima je pisano drugdje (v. npr. ref. 1, 2). Središnji je problem pri tom sprečavanje skeletne apsorpcije dotično eliminacija ^{90}Sr . Za tu je svrhu iskušana većina otprije poznatih kelatogenih agensa, a taj je problem dao poticaja i radu na sintezi novih, do sada nepoznatih supstancija te vrsti.

Budući da se pokušaji oko nalaženja uspješnog dekontaminanta za ^{90}Sr i dalje intenzivno nastavljaju, a to je ujedno i jedan od zadataka ovog Instituta, željeli smo prikazati sustavno osnovne metode sinteze poliaminopolikarbonskih kiselina. Znatan broj novijih supstancija toga tipa posjeduje svojstvo optičke aktivnosti, a pored toga su metalni kompleksi EDTA i njezinih analoga u pravilu optički aktivni. Kako se istraživanja u svrhu nalaženja agensa selektivnog za stroncij osnivaju uglavnom na veoma detaljnom studiju stereokemije kelatogenih agensa i njihovih kompleksa, pitanja konfiguracije mogu biti veoma značajna i stoga im je u ovom prikazu dano značajno mjesto.

OPĆI POSTUPCI PRIPRAVE KOMPLEKSONA

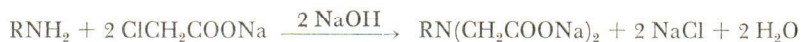
Aminopolikarbonske kiseline koje posjeduju karakterističnu skupinu $-N(CH_2COOH)_2$ nazvao je 1945. godine *Schwarzenbach* kompleksima. Najjednostavniji mogući komplekson je iminodioctena kiselina $HN(CH_2COOH)_2$, a svi ostali mogu se smatrati njezinim derivatima. Budući da su petero- i šesteročlani prstenovi energetski najpovoljniji, najstabilnije kelate tvore one supstancije koje mogu s ionima metala stvarati takve prstenove.

Prostorna građa takvih kompleksa može se vidjeti na primjeru 1,2-diaminopropan- $NNN'N'$ -tetraacetatostronciata(II), $[Sr(PDTA)]^{-2}$:



Valja napomenuti da sve valencijske crtice u gornjoj formuli ne označuju kovalenciju, jer je veza ligand-metal u kompleksima zemnih alkalijskih pretežno elektrostatskog karaktera (ioni zemnih alkalijskih posjeduju elektronsku konfiguraciju plemenitog plina: ns^2np^6). Konfiguracija kompleksa približno je oktaedarska.

U ovom radu bit će prikazani samo najvažniji postupci za sintezu poliaminopolikarbonskih kiselina koji se općenito upotrebljavaju u posljednje vrijeme.

Kondensacija amina s monohalogenkarbonskim kiselinama

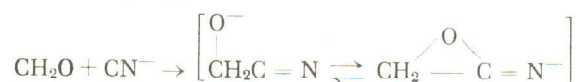
Tom metodom sintetizirali su 1949. godine *Schwarzenbach* i *Ackermann* (3) *trans*-1,2-diaminocikloheksan- $NNN'N'$ -tetraoctenu kiselinu (*trans*-CHDTA), a 1959. godine *Dwyer* i *Garvan* (4) 1,2-diaminopropan- $NNN'N'$ -tetraoctenu kiselinu (propilendiamintetractena kiselina - PDTA).

Reakcija amina s formaldehidom i cijanovodičnom kiselinom

Princip te sinteze jest ovaj:



Reakcija (a) upotrebljava se mnogo rjeđe zbog velikih količina cijanovodične kiseline kojima treba rukovati. Zbog toga se radije upotrebljava reakcija (b), ali i ona ima svojih nedostataka: amonijak koji se oslobađa može također reagirati s reaktantima stvarajući nusprodukte. Da bi se to spriječilo, on se uklanja primjenom reduciranog pritiska kod $\text{pH} = 11$. Studiranjem reakcijskog mehanizma došlo se do zaključka da je prvi stupanj (bez obzira na to da li se reakcija provodi u alkalnom ili u kiselom) stvaranje glikolonitrila:

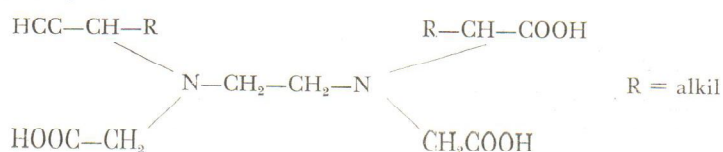


Daljnji je stupanj reakcija između glikolonitrila i amina, pri čemu se stvara aminopolikarbonska kiselina; u toj je fazi neophodno da se koncentracija nastalog glikolonitrila održava što nižom, kako bi se njegova hidroliza u glikolnu kiselinu svela na što manju mjeru. Taj reakcijski put proučavali su *Smith* (5), *Martell* i *Bersworth* (6) i *Ziemplak* (7).

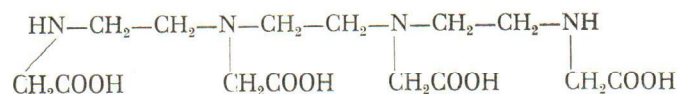
Kondensacija halogenalkana s aminokiselinama

U kombinaciji s karboksimetilacijom amina, ova je metoda korisna za sintezu C-supstituiranih etilendiamintetraoctenih kiselina kao što je to opisao *Aiken* (8).

Glavni nedostatak toga tipa sinteze jest taj da se reaktanti među sobom gotovo uopće ne miješaju, zbog čega reakcija traje i do 20 sati. Ta se smetnja može donekle ukloniti ako se upotrijebi otapalo u kojemu se obje komponente otapaju. Sintaza se izvodi na taj način da se dva mola natrijeve soli aminokiseline kondensiraju s diklor- ili dibrometanom. Dobiveni di-sekundarni amin podvrgne se karboksimetilaciji i dobije se kiselina tipa:



Druga je zanimljiva primjena te reakcije dobivanje polimernog analoga EDTA. Kondenzacijom dva mola etilendiamindioctene kiseline s dikloretanom dobije se spoj:

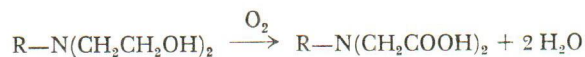


Terminalne NH- skupine mogu se i dalje kondenzirati i, teoretski, na kraju bi trebao nastati spoj tipa:



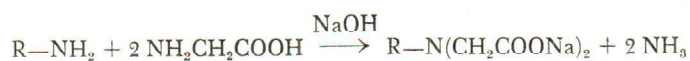
Oksidacija (poli)etanolamina

Taj se postupak zasniva na reakciji:



U reakciji ovoga tipa katkada je teško spriječiti oksidaciju aminoskupine koja je tu vrlo reaktivna. Ipak, uz povišeni tlak i što manju količinu vode, može se hidroliza aminoskupine svesti na minimum i tako izbjeći nuzreakcije. Etanolamin za tu reakciju priprema se iz etilenoksida i odgovarajuće količine amina odnosno poliamina.

Kondenzacija amina dotično poliamina sa dva ili više mola aminokiseline

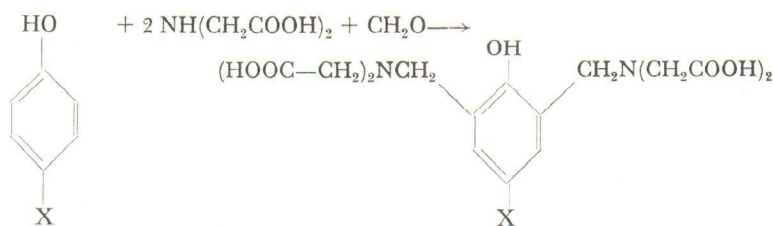


Ta reakcija treba da se provodi u vodenoj otopini. Zrak se uklanja provođenjem dušika kroz reakcijsku smjesu, čime se istovremeno odstranjuje i amonijak.

Ostale α -aminokiseline mogu također reagirati analogno, dajući pritom različite poliaminopolikarbonske kiseline.

Kondenzacija aromatskih spojeva s formaldehidom i iminodioctenom kiselinom

Ova se reakcija izvodi 1 do 4 sata na temperaturi 60 do 70 °C. Ako se pođe od p-fenola, dobiju se visoka iskorištenja (Schwarzenbach, 9).



gdje X može biti: $-\text{CH}_3$, $-\text{Cl}$ ili $-\text{SO}_3$.

Izolacija poliaminopolikarbonskih kiselina iz reakcijske smjese

U većini prethodno opisanih reakcija dobije se natrijeva sol dotične kiseline. Izolacija kiseline iz reakcijske smjese zahtijeva malo opsežniji komentar zbog poteškoća koje se javljaju u toj fazi sinteze. Uslijed svojega amfolitskog značaja spojevi ove skupine pokazuju često anomalno ponašanje što se tiče njihove topljivosti u vodi. To u nekim slučajevima omogućava izolaciju slobodne kiseline na laki način, dok se u drugima tu susreću velike teškoće.

EDTA i slični spojevi simetrične strukture praktički su netopljivi u vodi kod svoje izoelektričke tačke. Prema tome, ako su ovi spojevi čisti, mogu se relativno lako istaložiti iz reakcijske smjese jednostavnim podešavanjem pH. I ovdje se gdjekada nailazi na poteškoće, jer nije uvijek lako dobiti čistu natrijevu sol kompleksona. Tako npr. karboksimetilacijom poliamina nastaje velika količina natrijeva klorida, što povećava topljivost kompleksona kod izoelektričke tačke (usoljavanje). Osim toga, ako se radi o novom spoju, ne može se izoelektrička vrijednost pH znati unaprijed, jer još nisu poznate konstante disocijacije.

S druge strane, relativno nesimetrične ili supstituirane kiseline dobro se otapaju u vodi kod bilo kojega pH. U takvim slučajevima moraju se upotrijebiti tehnike za pripremu čistih uzoraka organskih kiselina koje su jako topljive u vodi. Katkad je moguće postići taloženje dodatkom nepolarnih otapala koja se miješaju s vodom (npr. metanol, etanol ili aceton), ali ima slučajeva kada je neophodno upotrijebiti anionske izmjenjivače. *Dwyer* i *Garvan* (4, 10) pokazali su da su optički aktivni oblici 1,2-PDTA i *trans*-CHDTA mnogo topljiviji u vodi nego racemični oblici, pa je njihova izolacija uspješno provedena tek uz upotrebu ionsko-izmjenjivačkih smola.

OPTIČKA AKTIVNOST KOMPLEKSNIH SPOJEVA

Uvjeti za optičku izomeriju kod kompleksnih spojeva jednaki su kao i za organske supstancije, tj. struktura molekule mora biti takva da ona ne posjeduje niti centra niti ravnine simetrije.

Optička aktivnost kompleksnih spojeva može se pojaviti zbog asimetrije centralnog atoma, ili zbog optički aktivnog liganda, ili pak zbog asimetrije same molekule kompleksa.

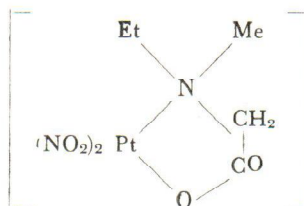
Primjer optički aktivnog kompleksa s asimetričnim centralnim atomom jest kloro-bromo-jodo-nitrito-ammin-piridin-platina(IV) koji je opisao *Geljman* (4).

Ligand može biti asimetričan stoga što sadržava asimetrični centar (to može biti asimetrični C, N ili S atom) ili pak zato što je sama molekula liganda asimetrična.

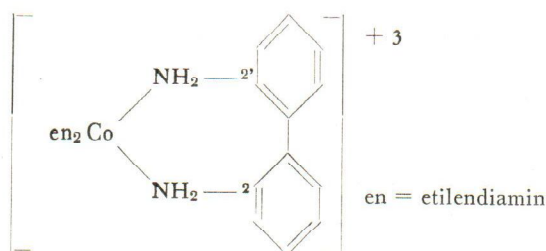
Kompleksi koji sadržavaju ligand s asimetričnim C-atomom veoma su česti (npr. kompleksi prirodnih aminokiselina).

Primjer za asimetrični sumpor u molekuli liganda opisao je *Mann* (12) na slučaju kompleksa tetrakloro(β, β' -diaminodietilsulfid) monohidroklorida platine (IV).

Ligand s asimetričnim dušikom opisao je *Kuebler* (13) na kompleksu kalijeva dinitro-(N-metil-N-etilglicin)-platinata:



McCullough (14) je opisao kompleksni ion bis(etilendiamin)-2,2'-diaminobifenilkobalt(III), gdje se pojavljuje optička aktivnost zbog tzv. bifenilne asimetrije u molekuli liganda:



Molekularna asimetrija pojavljuje se kod oktaedarskih i tetraedarskih kompleksa. Primjer za oktaedarski kompleks je etilendiamintetraacetat kobalt(III) ion koji su *Busch* i *Bailar* (15) uspjeli rastaviti u (+)- i (—)-oblik s pomoću strihnina.

Irving i *Gill* (16) opisali su tzv. »kvazitetraedarsku« konformaciju na primjeru kompleksa nikla sa supstituiranim formazanom, bis-(3-alkil-1,5-diaril formazan)-nikel(II). Dobivena vrijednost za $[M]_D^{20}$ iznosila je 49.3°.

STEREOSELEKTIVNOST U REAKCIJAMA
KOMPLEKSNIH SPOJEVA

Poznati su slučajevi da u koordinativnim reakcijama metala s optički aktivnim ligandima ne nastaju u pravilu sve teoretski moguće kompleksne vrste, nego pretežno jedna ili dvije. Takve se reakcije nazivaju stereoselektivnima, dotično stereospecifičnima.

Stereoselektivne reakcije događaju se i onda kada ligand nije optički aktivan, ali stvaranje kompleksa teče postupno:



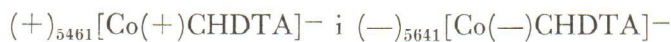
pri čemu produkt nižeg stupnja kompleksiteta bude optički aktivan.

Uzmimo primjer kompleksa $M(AA)_3$, gdje je AA optički aktivan bidentatni ligand. Kompleks se teoretski može pojaviti u 8 oblika: Dddd, Dddl, Ddll, Dlll, Llll, Llld, Lldd, Lddd. Međutim, pokazalo se da se od nabrojanih teoretski mogućih izomera često mogu izolirati samo dva, i to: Dlll i Lddd ili Dddd i Llll. (D- i L- u ovom slučaju označavaju rotaciju cijelog kompleksa, a d- i l- rotaciju samog liganda).

Tako su na primjer *Corey* i *Bailar* (17) pokazali da je kompleks $D-[Co(d-pn)_3]^{+3}$ mnogo stabilniji nego kompleks $D-[Co(l-pn)_3]^{+3}$, gdje »pn« označuje propilendiamin. Isto tako su *Dwyer* i *Garvan* (10) dokazali stereospecifičnost na primjeru kobaltova(III) kompleksa s CHDTA. Oni su dobili izomere:



a na modelima su pokazali da je nemoguće dobiti izomere:



zbog fiksirane stereokemije cikloheksanskog prstena.

Valja napomenuti da je srazmjerno mali broj radova načinjen s ciljem da se studira pojava stereoselektivnosti u otopini. Prvi rad te vrsti jesu pokusi *Fronaëusa* (18) s tartaratima bakra. Zatim slijedi rad *Rebertusa* (19) s ornitinatokompleksima bakra, cinka i nikla; *Benetta* (20) s asparaginatima bakra, zatim rad o kelatima dvovalentnih iona nekih metala s alaninom i fenilalaninom koji su objavili *Simeon* i *Weber* (21) te rad *Ritsme*, *Wiegërsa* i *Jellineka* (22). Ni u jednom od tih radova, osim prvoga, nije primijećena stereoselektivnost u otopini.

Općenito, pojava stereoselektivnosti može se tumačiti većom termodinamičkom stabilnosti određenih stereoizomera, ili pak kristalizacijskom selektivnošću. Navedeni primjeri iz literature (10, 17) upućuju na po-

stojanje stereoselektivnosti uslijed različite stabilnosti pojedinih izomernih kompleksnih vrsta, što se i teorijski može predvidjeti na temelju konformacijske analize. Pitanje je da li su tehnike mjerenja konstanta stabilnosti u otopini dovoljno osjetljive za otkrivanje srazmjerno malih razlika u toplinskom sadržaju između pojedinih izomera, pa navedeni radovi (18, 19, 20, 21, 22) ne daju – u strogom smislu – dokaz za nepostojanje stereoselektivnosti u studiranim sistemima. Radu *Fronauesa* (18) pak ima zamjerki s metodološke strane: autor je *tacite* pretpostavio da se tartarat-ion koordinira na bakar(II) samo preko karboksilne skupine, što nije u skladu s rezultatima drugih autora, a nije ni *a priori* jako vjerojatno. Osim toga, on se nije obazirao na postojanje protoniranih i eventualno polimeriziranih kompleksnih vrsta u sistemu bakar-tartarat. Stoga je pitanje stereoselektivnosti u otopini još uvijek gotovo sasvim nenačeto.

PRIPRAVA OPTIČKI AKTIVNIH KOMPLEKSONA

Metode za odvajanje enantiomera iz racemata opće su poznate, i ovdje će biti samo spomenute radi potpunosti. Najvažnije metode su ove: mehanička separacija, biokemijske metode, kemijske metode, taloženje cijepanjem i specifična adsorpcija na optički aktivnim adsorbensima kao što su škrob i kvarc. Najčešće se upotrebljava kemijska metoda prevođenja racemata u diastereoizomere, a ovi se jedan od drugoga odvajaju frakcioniranom kristalizacijom, frakcioniranim taloženjem, ekstrakcijom ili kromatografski.

U slučaju da sinteza kompleksa polazi od diamina, dotično poliamina, moguća su dva načina da se dode do optički aktivnog kompleksa: (1) cijepanje racemičnog amina i njegova dalja obradba, i (2) cijepanje racemičnog kompleksa.

Ako se pođe od racemičnog diamina, primjenjuje se metoda cijepanja racemičnih baza s pomoću optički aktivnih kiselina, kao što su na primjer: (+)-vinska, (—)-bademova i (+)-kamfor-10-sulfonska kiselina. Tom metodom dobiju se diastereoizomerne soli (+)- (—)-oblika baze s optički aktivnom kiselinom. Smjesa diastereoizomera, koji su na taj način nastali, može se odvojiti fizikalnim metodama. Najčešće se upotrebljava metoda frakcionirane kristalizacije. Soli, pošto su odvojene, prevode se hidrolizom u čiste(+)- i (—)-enantiomere, a ovi se dalje pogodnim reakcijama prevode u kompleksone.

Drugi način jest taj da se priredi racemični kompleksone (koji je po svojem karakteru aminopolikarbonska kiselina) i zatim se pripravi sol s pogodnom optički aktivnom bazom. Upotrebljavaju se (—)-brucin,

(—)-strijhinin, (—)-kinin i (—)-cinchonin. Smjesa diastereoizomera odvaja se frakcioniranom kristalizacijom, i na taj način dobiju se čisti (+)- i (—)-oblici kompleksona.

Tako se može postupati kada kompleksom ima samo 2 enantiomerna oblika. Ima li ih više, metode su znatno složenije.

Ferrone (23) je pokušao resoluciju *trans*-CHDTA služeći se optički aktivnim feniletilaminom, kamforsulfonskom kiselinom i kininom. Ujedno je pokušao prirediti optički aktivnu kiselinu sintezom iz aktivnog *trans*-1,2-diaminocikloheksana, ali nije uspio.

Dwyer i *Garvan* (4) radili su na preparaciji propilendiamin-NNN'N'-tetraoctene kiseline (PDTA) i uspjeli su prirediti racemični i optički aktivan oblik polazeći od racemičnog i optički aktivnog propilendiamina. PDTA je bila priređena metodom kondensacije diamina s kloroocetnom kiselinom. Dobiveni izomeri dali su vrijednost $[\alpha]_D^{25} = \pm 47^\circ$.

Čisti enantiomeri PDTA dobiveni su također iz njezina Co(III) kompleksa koji je bio odvojen pomoću aktivne *cis*-dinitrobis(etilendiamin)-kobaltove(III) soli, $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{NO}_2)_2]^+$.

Irving i *Weber* (24) na sličan su način uspjeli prirediti racemičnu i (+)-PDTA, dobivši za posljednji oblik također specifičnu skretnju $[\alpha]_D^{25} = + 47^\circ$.

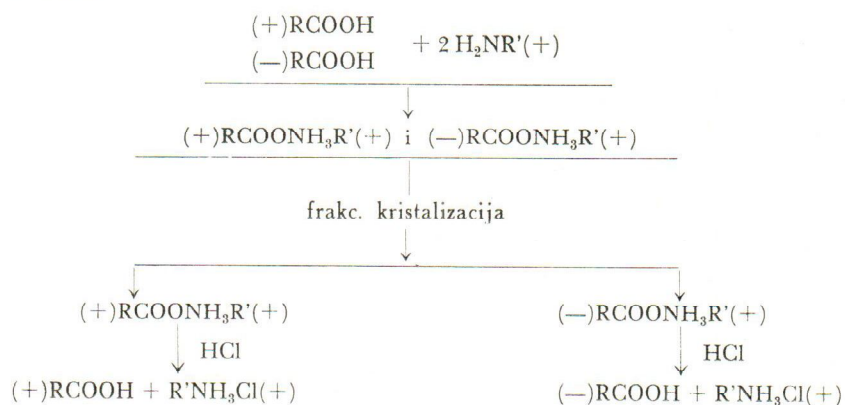
Dwyer i *Garvan* (10) nastavili su rad na cijepanju CHDTA, koje nije uspjelo *Ferroneu*. Njima također nije uspjelo cijepanje kiseline s cinchoninom, ali su primjenom metode s Co(III) kompleksom dobili dobre rezultate. Primijenili su sličnu metodu kao i u svom radu s PDTA. Najprije su priredili kompleks Co(III) s CHDTA, a zatim ga odvojili s aktivnom dinitro-bis(etilendiamin)kobaltovom(III) soli, $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{NO}_2)_2]^+$. Aktivnu kiselinu odvojili su iz kompleksa na isti način kao i optički aktivne oblike CHDTA. Specifična skretnja dobivenih izomera CHDTA bila je $[\alpha]_D^{25} = \pm 53^\circ$. Ujedno su dali tumačenje za *Ferroneov* neuspjeh, jer se pokazalo da su optički aktivni oblici kiseline – za razliku od racemičnog – dobro topivi u vodi, pa je zbog toga bilo nemoguće istaložiti aktivnu kiselinu zakiseljavanjem reakcijske smjese. Ovdje valja napomenuti da *Ferroneovi* pokušaji s kamforsulfonskom kiselinom nisu mogli uspjeti već i stoga što nije osobito vjerojatno da bi taj spoj na neki način stupio u interakciju s CHDTA.

Paulić, *Fleš* i *Simeon* (25) na način koji je prikazan u tablici 1 uspjeli su resolvirati 1,2-diaminociklopentan-NNN'N'-tetraoctenu kiselinu (1,2-CPDTA), što bi ujedno bio dokaz za *trans*-konfiguraciju toga spoja.

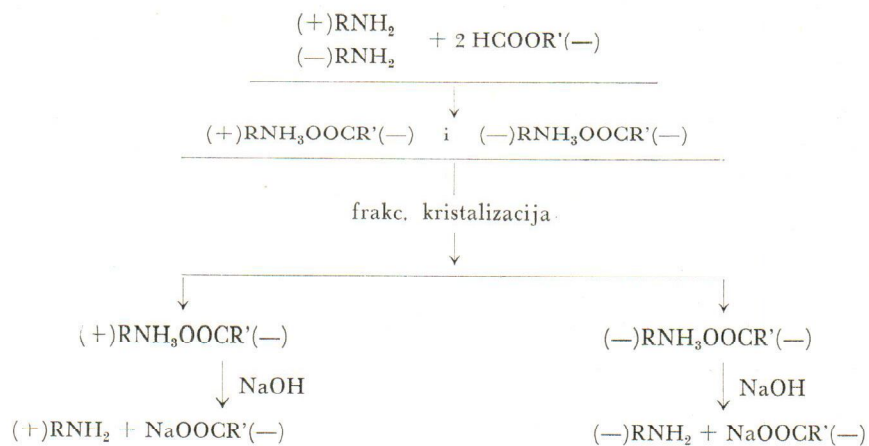
Tablica 1

Shema za odvajanje racemata

I. Za kiseline



II. Za baze:



Literatura

1. Ujvodić, S.: Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 1965.
2. Kostial, K., Ujvodić, S., Maljković, T.: Djelovanje nekih kompleksa na metabolizam radioaktivnog stroncija, Arh. hig. rada, 18 (1967) 111.
3. Schwarzenbach, G., Ackermann, H.: Komplexe XVII. Die Diaminocyclohexan-N,N'-tetraessigsäure als Komplexbildner für Erdalkalien, Helv. Chim. Acta, 32 (1949) 1682.

4. *Dwyer, F. P., Garvan, F. L.*: The Preparation of 1,2-Propylenediaminetetraacetic Acid and its Resolution through the Cobalt (III) Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, *81* (1959) 2955.
5. *Smith, R., Bullock, J. L., Bersworth, F. C., Martell, A. E.*: Carboxymethylation of Amines. I. Preparation of Ethylenediaminetetraacetic Acid, *J. Org. Chem.*, *14* (1949) 355.
6. *Martell, A. E., Bersworth, F. C.*: Carboxymethylation of Amines. II. Triglycine, *J. Org. Chem.*, *15* (1950) 46.
7. *Ziembak, L. W.*: Carboxymethylation of Amines. III. Preparation of Substituted Glycines, *J. Org. Chem.*, *15* (1950) 255.
8. *Aiken, J. K.*: Production and Organic Chemistry of Chelating Agents, *Chemistry and Industry*, London, 1956, p. 1334.
9. *Schwarzenbach, G., Anderegg, G., Sallman, R.*: Komplexe XXIII. Der Phenolatsauerstoff als Koordinationspartner, *Helv. Chim. Acta*, *35* (1952) 1785.
10. *Dwyer, F. P., Garvan, F. L.*: Stereospecific Influences in Metal Complexes Containing Optically Active Ligands. Part V. Absolute Stereospecificity in Metal Complexes of Optically Active Polyaminocarboxylic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, *83* (1961) 2610.
11. *Geljman, A. D., Essen, L. N.*: Doklady Akad. Nauk SSSR, *75* (1950) 693, cit. prema: *Dwyer, F. P., Mellor, D. P.*: Chelating Agents and Metal Chelates, Academic Press, New York 1964.
12. *Mann, F. C.*: The Constitution of Complex Metallic Salts, *J. Chem. Soc.*, 1930, 1745.
13. *Kuebler, J. R. Jr., Bailar, J. C. Jr.*: The Stereoisomerism of Complex Inorganic Compounds. XIV. Studies Upon the Stereochemistry of Saturated Tervalent Nitrogen Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, *74* (1952) 3535.
14. *Mc Collough, F. Jr., Bailar, J. C. Jr.*: The Stereochemistry of Complex Inorganic Compounds. XIX. The Resolution of Bis-Ethylenediamine(2,2'-diaminobiphenyl) Co (III) Chloride, *J. Am. Chem. Soc.*, *78* (1956) 714.
15. *Busch, D. H., Bailar, J. C. Jr.*: The Stereochemistry of Complex Inorganic Compounds. XVII. The Stereochemistry of Hexadentate Ethylenediaminetetraacetic Acid Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, *75* (1953) 4574.
16. *Irving, H., Gill, J. B.*: Diamagnetism in a Quasi-tetrahedral Nickel (II) Complex, *Proc. Chem. Soc.*, London 1958, 168.
17. *Corey, E. J., Bailar, J. C. Jr.*: The Stereochemistry of Complex Inorganic Compounds. XXII. Stereospecific Effects in Complex Ions, *J. Am. Chem. Soc.*, *81* (1959) 2620.
18. *Fronaeus, S.*: Komplexsystem hos Koppar, Diss., Lund 1948.
19. *Rebertus, R. E.*: Diss. Univ. Ill., 1954, cit. prema *Chaberek, S., Martell, A. E.*, Organic Sequestering Agents.
20. *Benett, W. E.*: Formation Constants of Metal Complexes Containing Optically Active Ligands, *J. Am. Chem. Soc.*, *81* (1959) 246.
21. *Simeon, Ul., Weber, O. A.*: Chelation of Some Bivalent Ions with Alanine and Phenylalanine, *Croat. Chem. Acta*, *38* (1966) 168.
22. *Ritsma, J. H., Wieggers, G. A., Jellinek, F.*: Stability Constants of Nickel (II), Cobalt (II) and Copper (II) Complexes of Some Optically Active and Racemic Amino Acids, *Rec. trav. Chim. Pays-Bas*, *84* (1965) 1577.
23. *Ferrone, B. A.*: Ph. D. Thesis, Univ. of Ill., Urbana.
24. *Irving, H., Weber, O. A.* - neobjavljeni rad.
25. Rad u toku.

Summary

METHODS OF SYNTHESIS OF
POLYAMINOPOLYCARBOXYLIC ACIDS WITH SPECIAL
RESPECT TO OPTICALLY ACTIVE COMPLEXONES

The methods of the synthesis of polyaminopolycarboxylic acids have been critically reviewed, special attention being paid to the optically active substances of this kind. Theories about the origin of stereoselectivity in co-ordination reactions have been discussed.

*Institute for Medical Research,
incorporating the
Institute of Industrial Hygiene, Zagreb*

*Received for publication
December 29, 1967*