

WIADOMOŚCI *chemiczne*



2018

(72)

11-12

(857-858)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

RADA REDAKCYJNA

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

KOMITET REDAKCYJNY

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

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN

e-mail: beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl

BARBARA LATKO (FINANSE)

e-mail: wchem@chem.uni.wroc.pl

KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

e-mail: kazimiera.lukjan@chem.uni.wroc.pl

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław

e-mail: wchem@chem.uni.wroc.pl

ADRES STRONY INTERNETOWEJ

<http://wiad.chem.uni.wroc.pl>

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2018

pISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

Przygotowanie do druku i druk:

Firma Wydawnicza K2, e-mail: k2@druk-k2.pl

WYBRANE WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE POLIKARBOKSYLANOWYCH ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH KOBALTU(II), NIKLU(II), MIEDZI(II) I OKSOWANADU(IV)

SELECTED PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF POLYCARBOXYLATE COBALT(II), NICKEL(II), COPPER(II) AND OXIDOVANADIUM(IV) COMPLEX COMPOUNDS

Agnieszka Piotrowska-Kirschling, Joanna Drzeżdżon*,
Lech Chmurzyński, Dagmara Jacewicz

Uniwersytet Gdańskiego, Wydział Chemii
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
*e-mail: joanna.drzezdzon@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Charakterystyka fizykochemiczna wybranych polikarboksylanowych związków kompleksowych

2. Kinetyka reakcji substytucji polikarboksylanowych związków kompleksowych miedzi(II)

 2.1. Kinetyka reakcji substytucji tiodioctanowego związku kompleksowego miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem w różnych rozpuszczalnikach

3. Właściwości antyoksydacyjne wybranych polikarboksylanowych związków kompleksowych

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Agnieszka Piotrowska-Kirschling jest studentką I roku studiów stacjonarnych II stopnia na kierunku Chemia, specjalność analityka i diagnostyka chemiczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Swoją pracę naukową wykonuje w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Pracowni Fizykochemii Związków Kompleksowych. Tematyka badawcza: synteza i badanie kinetyki reakcji substytucji polikarboksylanowych związków koordynacyjnych miedzi(II) z azotowymi heterocyklicznymi ligandami organicznymi w rozpuszczalnikach surfaktantowych metodą *stopped-flow*.



<https://orcid.org/0000-0002-3293-0814>

Dr Joanna Drzeżdżon jest pracownikiem Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań fizyko-chemicznych polikarboksylanowych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych jako potencjalnych antyoksydantów. Jest współautorką ponad 30 publikacji naukowych w czasopismach z listy filadelfijskiej.



<https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenku azotu(IV) i tlenku węgla(IV) w materiale biologicznym. Jej dorobek naukowy obejmuje 85 prac naukowych, z czego 70 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



<https://orcid.org/0000-0002-6266-5193>

Prof. dr hab. inż. Lech Chmurzyński ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej uzyskując tytuł zawodowy magistra inżyniera chemika (1978). Stopień doktora nauk chemicznych otrzymał na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (1986), a doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii UG (1994). W roku 2001 uzyskał tytuł profesora nauk chemicznych. Od 1978 roku związany jest z Wydziałem Matematyki, Fizyki i Chemii, a później (1992) Chemii UG. Od roku 2003 pracuje na stanowisku profesora zwyczajnego, pełniąc funkcję kierownika Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej (od 2006). Jego zainteresowania badawcze skupiają się na problematyce chemii środowisk niewodnych, oddziaływań kwasowo-zasadowych, chemii związków kompleksowych oraz chemii bionieorganicznej – w tym biosensorów molekularnych i ich zastosowań do oznaczania reaktywnych form azotu oraz tlenu w materiale biologicznym. Opublikował około 300 oryginalnych i przeglądowych prac naukowych. Jest współautorem ponad 300 prezentacji konferencyjnych, w tym wykładów na zaproszenie. Wypromował 12 doktorów, a z Jego inspiracji cztery osoby habilitowały się.



<https://orcid.org/0000-0003-2707-0255>

ABSTRACT

Cobalt(II), nickel(II), copper(II) and oxidovanadium(IV) cations are coordination centers in many polycarboxylate complexes [1-16]. A number of coordination compounds of transition metal ions with such ligands as polycarboxylate anions and heterocyclic organic ligands, e.g. 1,10-phenanthroline (phen) or 2,2'-bipyridine (bipy) have been examined for their biological properties [3-16]. Their selected structures and physicochemical properties have been described in the first chapter. The polycarboxylate coordination compounds of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and oxidovanadium(IV) have interesting antioxidant, antibacterial and antifungal activities. The antioxidant properties of polycarboxylate complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and VO(IV) with 4-picoline, 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine have been investigated towards the superoxide anion radical using the nitro blue tetrazolium chloride (NBT) test and the cyclic voltammetry (CV). Their antibacterial and antifungal activities have been tested against bacteria and fungus strains that are antagonistic to the human. The determined biological properties of the oxydiacetate Co(II), Ni(II), VO(IV) complexes with bipy/phen, the thiodiacetate VO(IV) and the iminodiacetate Cu(II) complexes have been compared with these of L-ascorbic acid, which is chemical compounds commonly used as the reference antioxidant substance. Consequently, the comparison of antioxidant properties of selected cobalt(II), nickel(II), copper(II) and oxidovanadium(IV) polycarboxylate compounds is described in this work (Section 3, Tab. 1-4). The kinetics of substitution reactions of selected copper(II) polycarboxylate complex compounds were monitored using the stopped-flow method in various reaction conditions (concentration of complex, temperature, solvent) (Rys. 5-6) [5, 6]. The obtained results of the kinetic studies of the substitution reactions of $[Cu(tda)]_n$ with 2,2'-bipyridine in aqueous surfactants solvents: sodium dodecyl sulfate (SDS_{aq}) and hexadecyl trimethyl-ammonium bromide ($CTAB_{aq}$) at 298.15 K (25 °C) are presented.

Keywords: polycarboxylate complexes, kinetics, stopped-flow method, antioxidant activity, cyclic voltammetry

Słowa kluczowe: polikarboksylanowe związki kompleksowe, kinetyka, metoda *stopped-flow*, właściwości antyoksydacyjne, woltamperometria cykliczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

bipy	- 2,2'-bipirydy
[Co(dipic)(4-pic)]	- dipikolinianowy kompleks kobaltu(II) z 4-pikoliną
[Co(oda)(bipy)(H ₂ O)].2,5H ₂ O	- diglikolanowy kompleks kobaltu(II) z 2,2'-bipirydylem
[Co(oda)(H ₂ O) ₂].H ₂ O	- diglikolanowy kompleks kobaltu(II)
[Co(oda)(phen)(H ₂ O)].2H ₂ O	- diglikolanowy kompleks kobaltu(II) z 1,10-fenantroliną
CTAB _{aq}	- wodny roztwór bromku cetyltrimetyloamoniowego
[Cu(dipic)(4-pic)] _n	- dipikolinianowy kompleks miedzi(II) z 4-pikoliną
[Cu(H-dipic) ₂] _n	- dipikolinianowy kompleks miedzi(II)
[Cu(ida)(H ₂ O) ₂]	- iminodiocantanowy kompleks miedzi(II)
[Cu(ida)(bipy)].4H ₂ O	- iminodiocantanowy kompleks miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem
[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)].H ₂ O	- iminodiocantanowy kompleks miedzi(II) z 1,10-fenantroliną
[Cu(oda)].0,5 H ₂ O	- diglikolanowy kompleks miedzi(II)
[Cu(oda)(bipy)(H ₂ O)].4H ₂ O	- diglikolanowy kompleks miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem
[Cu(oda)(phen)].3H ₂ O	- diglikolanowy kompleks miedzi(II) z 1,10-fenantroliną
[Cu(oda)(4-pic)(H ₂ O)].2H ₂ O	- diglikolanowy kompleks miedzi(II) z 4-pikoliną
[Cu(tda)] _n	- tiodiooctanowy kompleks miedzi(II)
[Cu(tda)(bipy)(H ₂ O)].4H ₂ O	- tiodiooctanowy kompleks miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem
[Cu(tda)(phen)].H ₂ tda	- diglikolanowy kompleks miedzi(II) z 1,10-fenantroliną
CV	- woltamperometria cykliczna
dipic	- anion dipikolinianowy
DMSO	- dimetylosulfotlenek
FTIR	- spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (spektroskopia fourierowska w obszarze podczerwieni)
H ₂ dipic	- kwaspirydyno-2,6-dikarboksylowy(dipikolinowy)
ida	- anion iminodiocantanowy
NBT	- błękit nitrotetrazoliowy

[Ni(dipic)(4-pic)]	- dipikolinianowy kompleks niklu(II) z 4-pikoliną
[Ni(oda)(bipy)(H ₂ O)]·2,5H ₂ O	- diglikolanowy kompleks niklu(II) z 2,2'-bipyrydylem
[Ni(oda)(H ₂ O) ₃]·1,5H ₂ O	- diglikolanowy kompleks niklu(II)
[Ni(oda)(phen)(H ₂ O)]·1,5H ₂ O	- diglikolanowy kompleks niklu(II) z 1,10-fenantroliną
oda	- anion diglikolanowy
phen	- 1,10-fenantrolina
ROS	- reaktywne formy tlenu
SDS _{aq}	- wodny roztwór dodecylosiarczanu(VI) sodu
SOD	- dysmutaza ponadtlenkowa
tda	- anion tiodiooctanowy
Triton X-100 _{aq}	- wodny roztwór izoaktylofenoksypoli- etoksy etanolu
[VO(oda)(bipy)]·2H ₂ O	- diglikolanowy kompleks oksowanadu(IV) z 2,2'-bipyrydylem
[VO(oda)(H ₂ O) ₂]	- diglikolanowy kompleks oksowanadu(IV)
[VO(oda)(phen)]·1,5H ₂ O	- diglikolanowy kompleks oksowanadu(IV) z 1,10-fenantroliną
[VO(tda)(bipy)]·1,5H ₂ O	- tiodiooctanowy kompleks oksowanadu(IV) z 2,2'-bipyrydylem
[VO(tda)(phen)]·1,5H ₂ O	- tiodiooctanowy kompleks oksowanadu(IV) z 1,10-fenantroliną
4-pic	- 4-pikolina

WPROWADZENIE

Jony metali przejściowych należących do bloku d układu okresowego tworzą wiele związków kompleksowych [1–16]. W literaturze znane są polikarboksylianowe związki kompleksowe kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz oksowanadu(IV) [3–16]. Wspomniane związki koordynacyjne zawierają w sferze koordynacji jony metali jako centrum koordynacji oraz aniony polikarboksylanowe takie, jak anion diglikolanowy (oda), dipikolinianowy (dipic), iminodiocstanowy (ida), anion tio-diocstanowy (tda) oraz organiczne ligandy heterocykliczne między innymi np.: 2,2'-bipyrydyn (bipy), 1,10-fenantrolinę (phen) czy 4-pikolinę (4-pic).

Polikarboksylianowe związki koordynacyjne kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz oksowanadu(IV) wykazują wiele ciekawych właściwości, między innymi właściwości antyoksydacyjne, antybakterialne i przeciwgrzybicze [2–16]. Jednocześnie związki kompleksowe miedzi(II) oraz cynku(II) o właściwościach antyoksydacyjnych są wykorzystywane w bioczujnikach (odmiana czujników elektrochemicznych) dysmutazy ponadtlenkowej SOD (ang. *Super Oxide Dismutase*) [2, 17–20]. Związki kompleksowe kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz oksowanadu(IV) posiadające właściwości antyoksydacyjne mogą kandydować do roli mimetyków dysmutazy ponadtlenkowej.

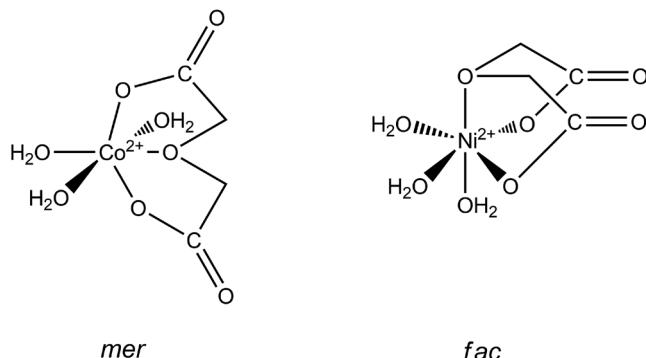
Związki powierzchniowo czynne silnie oddziałują z błoną komórkową oraz wpływają na właściwości fizykochemiczne związków kompleksowych jonów metali przejściowych, które występują w organizmie ludzkim. Z tego powodu badanie interakcji związków kompleksowych oraz surfaktantów jest bardzo istotne.

Celem przeprowadzonych badań była synteza i charakterystyka fizykochemiczna oraz strukturalna polikarboksylianowych związków kompleksowych kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz oksowanadu(IV). Następnie określono trwałość kinetyczną związków kompleksowych miedzi(II) w roztworach wodnych surfaktantów, w wodzie oraz w DMSO. Ponadto wyselekcyjnowano związkę kompleksową jonów metali przejściowych kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz oksowanadu(IV), które wykazują właściwości antyoksydacyjne wobec anionorodnika ponadtlenkowego.

1. CHARAKTERYSTYKA FIZYKOCHEMICZNA WYBRANYCH POLIKARBOKSYLANOWYCH ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH

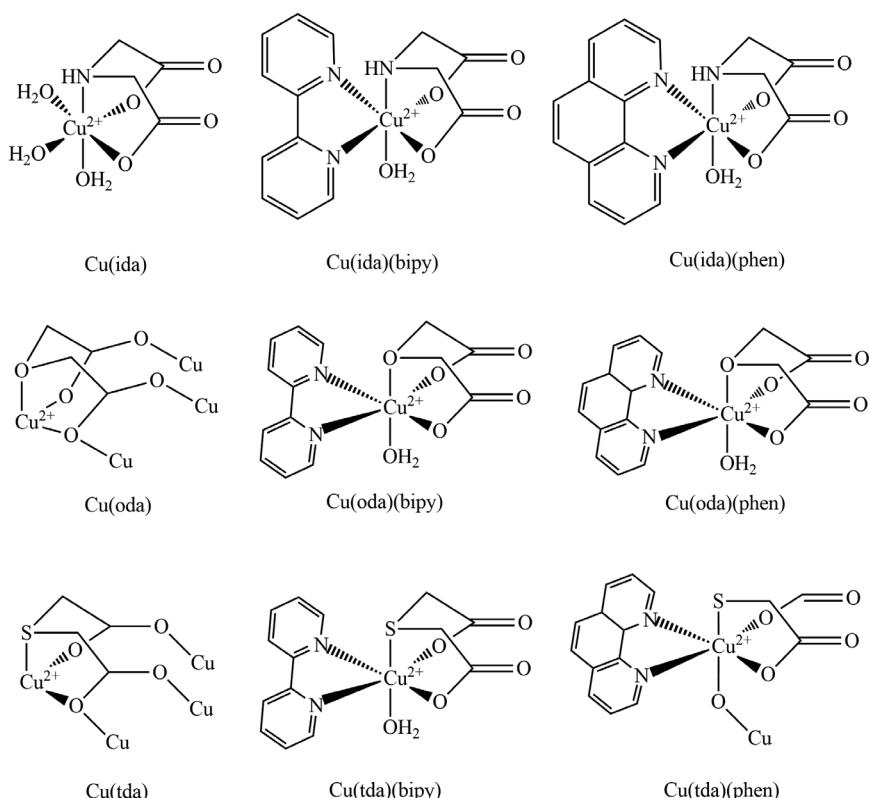
Diglikolanowe związki kompleksowe kobaltu(II) i niklu(II) posiadają geometrię oktaedryczną [3]. Jednakże występują one jako dwa różne konformery geometryczne różniące się rozłożeniem atomów donorowych liganda wokół jonu centralnego. W $[Co(oda)(H_2O)_2] \cdot H_2O$ ligand oda tworzy konformer *mer* o konfiguracji merydionalnej, natomiast w $[Ni(oda)(H_2O)_3] \cdot 1,5H_2O$ anion diglikolanowy tworzy konformer *fac* o konfiguracji facialnej (Rys. 1) [3]. Konformer *fac* charakteryzuje się konfiguracją dwóch jednakowych atomów donorowych w tej samej płaszczyźnie

oraz trzecim tym samym atomem donorowym pod płaszczyzną, tymczasem izomer *mer* posiada trzy jednakowe atomy donorowe w jednej płaszczyźnie [2].



Rysunek 1. Konformery diglikolanowych związków kompleksowych Co(II) i Ni(II)

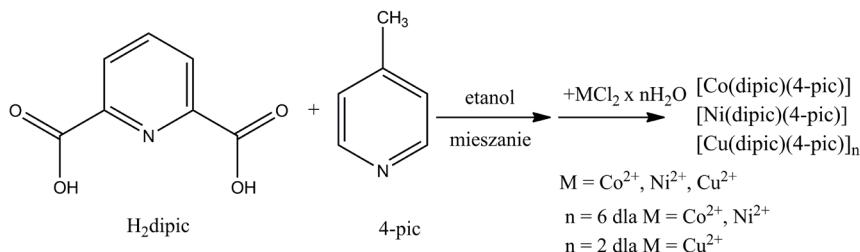
Figure 1. Coordination modes of Co(II) and Ni(II) oxydiacetate complexes



Rysunek 2. Wybrane polikarboksylanowe związki kompleksowe miedzi(II)

Figure 2. The selected polycarboxylate complexes of copper(II)

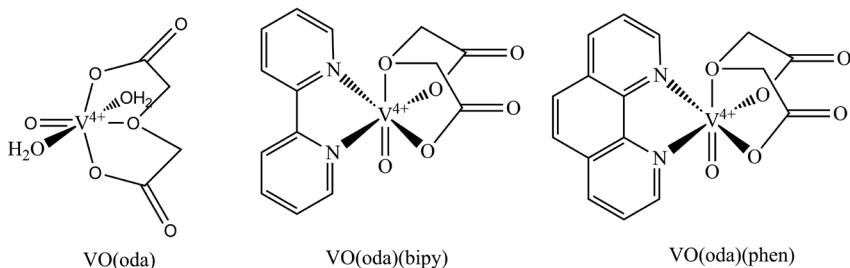
W literaturze znane są również dwurdzeniowe związki kompleksowe kobaltu(II), niklu(II) i miedzi(II) np. dipikolinianowe kompleksy z 4-pikoliną [Co(dipic)(4-pic)], [Ni(dipic)(4-pic)] oraz [Cu(dipic)(4-pic)]_n [7, 10]. Schemat syntezy tych związków koordynacyjnych przedstawiono na Rys. 3 [7]. Wyniki analizy FTIR zsyntezowanych powyższych kompleksów pokazują, że występujące na widmach wyraźne pasma w zakresie 1600–1650 cm⁻¹ oraz 1500–550 cm⁻¹ odpowiadają za występowanie w tych związkach kompleksowych drgań rozciągających asymetrycznych i symetrycznych wiązań C=O w grupach COO⁻ [7].



Rysunek 3. Schemat syntezy dipikolinianowych związków kompleksowych [Co(dipic)(4-pic)], [Ni(dipic)(4-pic)] oraz [Cu(dipic)(4-pic)]_n

Figure 3. The scheme of the synthetics procedure of the complexes: [Co(dipic)(4-pic)], [Ni(dipic)(4-pic)] and [Cu(dipic)(4-pic)]_n

Jon oksowanadu(IV) tworzy diglikolanowe i tiiodioctanowe związki kompleksowe z 2,2'-bipyrydylem i 1,10-fenantroliną. Związki koordynacyjne [VO(oda)
(H₂O)₂] (VO(oda)), [VO(oda)(bipy)]·2H₂O (VO(oda)(bipy)), [VO(oda)
(phen)]·1,5H₂O (VO(oda)(phen)) zostały przedstawione na Rysunku 4 [11, 12]. Widma IR zarejestrowane dla związków kompleksowych [VO(tda)(bipy)]·1,5H₂O i [VO(tda)(phen)]·1,5H₂O zawierały odpowiednio pasma o częstotliwościach 1601 i 1615 cm⁻¹, które odpowiadają asymetrycznym drganiom grup karboksylo- wych [12]. Ponadto pasma o częstotliwości 978 cm⁻¹ dla obu kompleksów: [VO(tda)
(bipy)]·1,5H₂O i [VO(tda)(phen)]·1,5H₂O można przypisać drganiom rozciągającym wiązania V=O [12, 13].



Rysunek 4. Polikarboksyłanowe związki kompleksowe oksowanadu(IV): VO(oda), VO(oda)(bipy) oraz VO(oda)(phen)

Figure 4. The polycarboxylate complexes of oxidovanadium(IV): VO(oda), VO(oda)(bipy) and VO(oda)(phen)

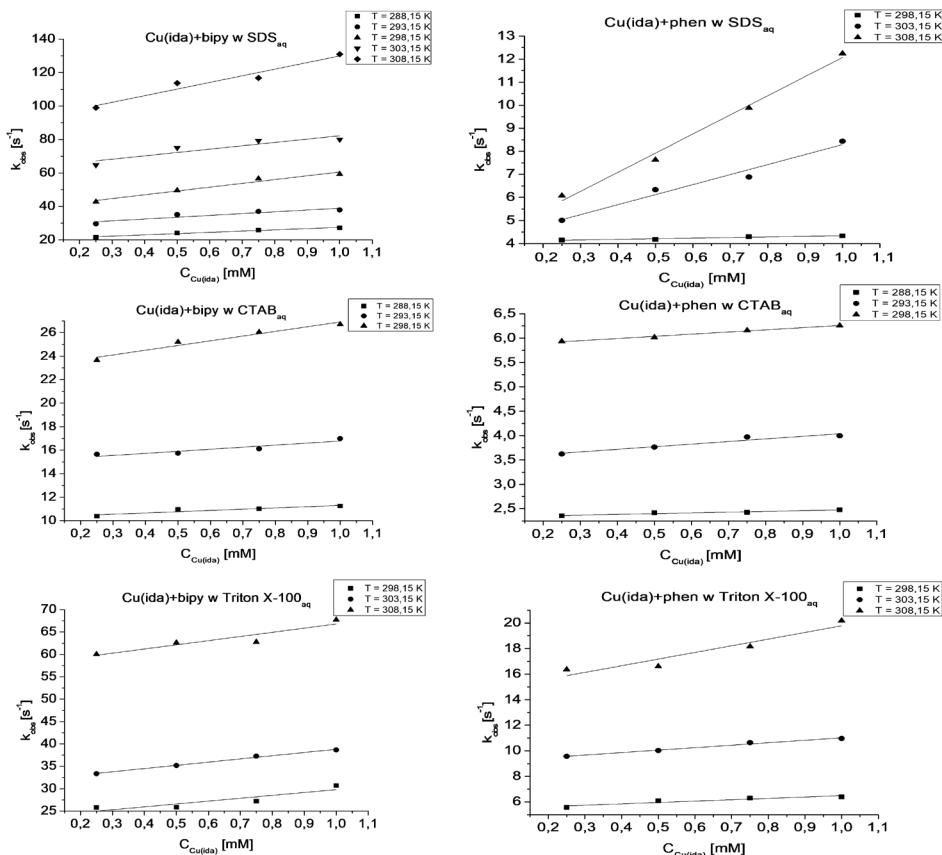
2. KINETYKA REAKCJI SUBSTYTUCJI WYBRANYCH POLIKARBOKSYLANOWYCH ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH MIEDZI(II)

Kinetykę reakcji substytucji polikarboksylanowych związków kompleksowych miedzi(II) – iminodioctanowych: $[\text{Cu(ida)}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (Cu(ida)), $[\text{Cu(ida)}(\text{bipy})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Cu(ida)}(\text{bipy})$), $[\text{Cu(ida)}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{Cu(ida)}(\text{phen})$) [6] oraz diglikolanowych: $[\text{Cu(oda)}]\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (Cu(oda)), $[\text{Cu(oda)}(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Cu(oda)}(\text{bipy})$), $[\text{Cu(oda)}(\text{phen})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Cu(oda)}(\text{phen})$) [5] monitorowano spektrofotometrycznie metodą zatrzymanego przepływu (ang. *stopped-flow*) z wykorzystaniem zestawu pomiarowego SX 18 MV – R firmy Applied Photophysics [5, 6]. Metody przepływowe stosuje się w celu badania kinetyki reakcji, których czas połowiecznej przemiany zawiera się w przedziale od 0,001 (jednej tysięcznej części sekundy) do 10 sekund. Możliwe jest to dzięki szybkiemu mieszanemu reagentów i jednoczesnym pomiarze zmiany stężenia substratów i produktów.

W celu monitorowania kinetyki reakcji należy najpierw zarejestrować widma UV dla syntezowanych związków kompleksowych, liganda oraz mieszaniny kompleksów z ligandami w stosunku objętościowym 1 : 1 [ml] a następnie wyznaczyć długość fali elektromagnetycznej, przy której będą monitorowane zmiany absorbancji w trakcie trwania reakcji chemicznej. Stosunek objętościowy reagentów wynosił 1 : 1 dla wszystkich wykonywanych pomiarów, ale stosunek molowy zmieniał się w zależności od stężenia związku kompleksowego, który ulegał reakcji substytucji. W trakcie badań kinetyki reakcji utrzymywano nadmiar molowy kompleksu względem liganda. Roztwory reagentów wprowadza się do dwóch strzykawek pomiarowych: A i B, następnie popychacz pneumatyczny kieruje takie same objętości roztworów do mieszalnika, w którym są one mieszane ze sobą w czasie 10^{-3} s. W ten sposób uzyskuje się roztwór badany, który kolejno przepływa przez celkę pomiarową i w dalszej kolejności trafia do strzykawki powrotnej. Napełnienie się strzykawki powrotnej powoduje uderzenie tłoka o mikro-wyłącznik uruchamiający pomiar z jednoczesnym zatrzymaniem przepływu roztworu. Mieszanina poreakcyjna ze strzykawki powrotnej usuwana jest z układu pomiarowego przez rurkę odpływową do zlewki.

Na podstawie widm UV określono odpowiednią długość fali elektromagnetycznej, przy której występuje największa różnica absorbancji pomiędzy absorbcją substratu a absorbcją produktu końcowego, następnie monitorowano reakcje substytucji kompleksu Cu(ida) , Cu(oda) i Cu(tda) z bipy oraz phen w różnych temperaturach przy stałym stężeniu liganda bipy/phen równym 0,05 mM oraz przy zmiennym stężeniu kompleksu polikarboksylanowego miedzi(II). Pomiary kinetyczne przeprowadzono w różnych rozpuszczalnikach – Cu(ida) z bipy/phen w wodzie i w roztworach wodnych trzech typów rozpuszczalników surfaktantowych – anionowym dodecylosiarczanie(VI) sodu (SDS_{aq}), kationowym bromku cetyltrimetyloamoniowym (CTAB_{aq}) i niejonowym izoaktylofenoksy-polietoksy etanolu ($\text{Triton X-100}_{\text{aq}}$). Wybrano tego typu rozpuszczalniki, aby zbadać wpływ struktury

surfaktanta na kinetykę badanych reakcji substytucji. Dodatkowo, badania kinetyki Cu(oda) z bipy/phen przeprowadzono w wodzie oraz dimetylosulfotlenku DMSO w celu porównania wpływu rozpuszczalnika polarnego protonowego i aprotonowego na wartości obserwowlanych stałych szybkości reakcji.



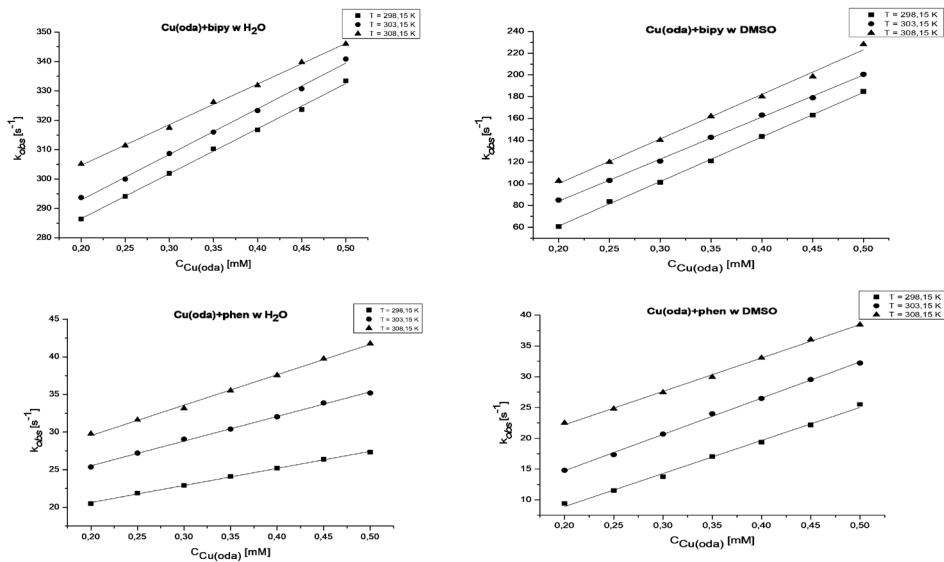
Rysunek 5. Wartości obserwowlanych stałych szybkości k_{obs} reakcji substytucji w 3 temperaturach (293,15; 298,15; 303,15 K) w funkcji stężenia Cu(ida) w SDS_{aq} , $CTAB_{aq}$ i $Triton X-100_{aq}$ [6]

Figure 5. The values of the observed rate constants k_{obs} for the substitution reaction at three temperatures (293.15; 298.15; 303.15 K) as a function of the Cu(ida) concentration in SDS_{aq} , $CTAB_{aq}$ and $Triton X-100_{aq}$ [6]

Na podstawie otrzymanych wyników monitorowania kinetyki reakcji substytucji *N*-heterocyklicznymi ligandami organicznymi (bipy oraz phen) w iminodiocianowych związkach kompleksowych miedzi(II) w anionowym SDS_{aq} , kationowym $CTAB_{aq}$ i niejonowym rozpuszczalniku surfaktantowym $Triton X-100_{aq}$, stwierdzono że wartość obserwowlanej stałej szybkości reakcji k_{obs} wzrasta wraz ze wzrostem stężenia kompleksu Cu(ida) oraz wraz z temperaturą (Rys. 5) [6]. Jest to zgodne z teorią kompleksu aktywnego. Zależność ta jest najbardziej widoczna w przypadku anionowego rozpuszczalnika surfaktantowego SDS_{aq} , ponieważ obserwuje się naj-

większe nachylenie prostej zależności k_{obs} od stężenia kompleksu Cu(ida). Dodatkowo, reakcja podstawienia liganda bipy była reakcją szybszą niż reakcja podstawienia liganda phen, co może być spowodowane słabszą zasadowością cząsteczki bipy niż phen. Anion iminodiocianowy wykazuje właściwości zasadowe ze względu na obecność donorowego atomu azotu, przez co może łatwiej i zarazem szybciej reagować z mniej zasadową cząsteczką bipy w porównaniu do phen, która jest bardziej zasadowa niż bipy. Podsumowując szybkość reakcji substytucji Cu(ida) z bipy/phen maleje w szeregu: Cu(ida) z bipy > Cu(ida) z phen we wszystkich zastosowanych rozpuszczalnikach oraz Cu(ida) z bipy w: SDS_{aq} > Triton X-100_{aq} > H₂O > CTAB_{aq} i Cu(ida) z phen w: Triton X-100_{aq} > CTAB_{aq} > H₂O > SDS_{aq}.

Wartość obserwowań stałych szybkości reakcji substytucji dwóch cząsteczek wody na bipy oraz phen w diglikolanowych związkach kompleksowych miedzi(II) w wodzie i DMSO zależnie od zastosowanego rozpuszczalnika dla Cu(oda) z bipy wzrastała w szeregu następująco: DMSO < H₂O (Rys. 6) [5]. Dodatkowo, w przypadku wody jako rozpuszczalnika, reakcja Cu(oda) z bipy zachodzi około 5-krotnie szybciej niż w DMSO. Jednakże obserwowań stała szybkości reakcji Cu(oda) z phen zależnie od środowiska reakcji wzrastała w szeregu kolejno: DMSO < H₂O [5]. Dodatkowo w przypadku roztworu wodnego reakcja Cu(oda) z bipy zachodzi około 2-krotnie szybciej niż w DMSO.



Rysunek 6. Wartości obserwowań stałych szybkości k_{obs} reakcji substytucji w 3 temperaturach (293,15; 298,15; 303,15 K) w funkcji stężenia Cu(oda) w wodzie i DMSO [5]

Figure 6. The values of the observed rate constants k_{obs} for the substitution reaction at three temperatures (293.15; 298.15; 303.15 K) as a function of the Cu(oda) concentration in water and DMSO [5]

Na podstawie uzyskanych wyników ustalono rzad badanych reakcji z wykorzystaniem metody badania całkowych równań szybkości oraz wyznaczono para-

metry aktywacyjne reakcji tworzenia zsyntezowanych trójskładnikowych związków kompleksowych Cu(oda)(bipy), Cu(oda)(phen), Cu(tda)(bipy) i Cu(tda)(phen) w danych rozpuszczalnikach [5, 6]. Wykonane badania umożliwiły określenie wpływu rodzaju użytego rozpuszczalnika na szybkość badanych reakcji. Szybkość reakcji maleje w szeregu: Cu(ida) z bipy > Cu(ida) z phen we wszystkich zastosowanych rozpuszczalnikach oraz Cu(ida) z bipy w: $\text{SDS}_{\text{aq}} > \text{Triton X-100}_{\text{aq}} > \text{H}_2\text{O} > \text{CTAB}_{\text{aq}}$ i Cu(ida) z phen w: $\text{Triton X-100}_{\text{aq}} > \text{CTAB}_{\text{aq}} > \text{H}_2\text{O} > \text{SDS}_{\text{aq}}$ oraz reakcja Cu(oda) z bipy w wodzie jest reakcją 5-krotnie szybszą niż w DMSO, natomiast Cu(oda) z phen w wodzie jest reakcją 2-krotnie szybszą niż w wodzie.

2.1. KINETYKA REAKCJI SUBSTYTUCJI TIODIOCTANOWEGO ZWIĄZKU KOMPLEKSOWEGO MIEDZI(II) Z 2,2'-BIPIRYDYLEM W RÓŻNYCH ROZPUSZCZALNIKACH

Kinetykę reakcji podstawienia tiiodioctanowych związków kompleksowych miedzi(II) z bipy i phen zbadano przy zastosowaniu metody *stopped-flow* [5]. Wartości obserwowalnych stałych szybkości dla reakcji kompleksu Cu(tda) z 0,05 mM bipy w temperaturze 298,15 K (25°C) zestawiono w Tabeli 1. Otrzymane wyniki badań kinetyki reakcji substytucji Cu(tda) z bipy przedstawiono poniżej. Kinetykę badanych reakcji monitorowano dla stężeń Cu(tda): 0,20; 0,25; 0,30; 0,35; i 0,40 mM w SDS_{aq} oraz CTAB_{aq} . Dla porównania wyniki te zestawiono z wynikami już opublikowanymi w literaturze dla wody i DMSO [5].

Tabela 1. Wartości obserwowalnych stałych szybkości reakcji substytucji Cu(tda) z bipy zależnie od stężenia i środowiska reakcji ($C_{\text{bipy}} = 0,05 \text{ mM}; T = 298,15 \text{ K}$)

Table 1. Concentration and reaction medium dependences of rate constants k_{obs} (\pm standard derivation) of the substitution of Cu(tda) with bipy ($C_{\text{bipy}} = 0.05 \text{ mM}; T = 298.15 \text{ K}$)

Stężenie Cu(tda) [mM]	$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$ w wodzie	$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$ w DMSO	$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$ w SDS_{aq}	$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$ w CTAB_{aq}
0,20	$299,41 \pm 0,01$ [5]	$71,97 \pm 0,01$ [5]	$30,38 \pm 0,48$	$17,77 \pm 0,06$
0,25	$302,80 \pm 0,01$ [5]	$91,81 \pm 0,01$ [5]	$33,61 \pm 0,45$	$18,82 \pm 0,04$
0,30	$305,83 \pm 0,01$ [5]	$112,63 \pm 0,01$ [5]	$38,87 \pm 0,44$	$20,00 \pm 0,03$
0,35	$309,30 \pm 0,01$ [5]	$134,55 \pm 0,01$ [5]	$49,17 \pm 0,47$	$21,17 \pm 0,04$
0,40	$312,81 \pm 0,01$ [5]	$153,85 \pm 0,01$ [5]	$59,70 \pm 0,47$	$22,16 \pm 0,04$

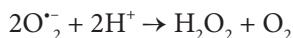
Wartości stałych szybkości reakcji wzrastają wraz ze stężeniem kompleksu Cu(tda). Zależnie od środowiska reakcji szybkość reakcji Cu(tda) z bipy w temperaturze 298,15 K (25°C) wzrasta w szeregu: $\text{CTAB}_{\text{aq}} < \text{SDS}_{\text{aq}} < \text{DMSO} < \text{woda}$. W danych warunkach pomiarowych obecność micelli oraz zmiana środowiska reakcji na mniej polarne niż woda zmniejsza szybkość reakcji substytucji Cu(tda) z bipy. Donorowe atomy siarki liganda są słabiej solwatowane w rozpuszczalni-

kach surfaktantowych: SDS_{aq} i CTAB_{aq} oraz DMSO niż w wodzie, w konsekwencji czego słabsza solwatacja kompleksów zwiększa szybkość reakcji substytucji.

3. WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE WYBRANYCH POLIKARBOKSYLANOWYCH ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH

Pierwiastkiem niezbędnym do życia wielu organizmów, w tym człowieka, jest tlen [17]. Cząsteczka tlenu posiada dwa niesparowane elektrony w stanie trypletowym, w konsekwencji czego podczas jego redukcji wytwarzane są w organizmie reaktywne formy tlenu ROS (ang. *Reactive Oxygen Species*) [10, 17–20]. W wyniku jego czteroelektronowej redukcji powstaje rodnik hydroksylowy, dwuelektronowej redukcji powstaje nadtlenek wodoru, natomiast w wyniku jednoelektronowej redukcji powstaje anionorodnik ponadtlenkowy.

Pod wpływem większego niż fizjologiczne stężenie ROS w komórkach, komórki organizmu mogą ulec uszkodzeniu. Antyoksydanty mogą zapobiegać inicjacji łańcucha reakcyjnego, w wyniku którego powstają ROS. Powszechnie znanym enzymem antyoksydacyjnym jest dysmutaza ponadtlenkowa SOD (ang. *Superoxide Dismutase*). SOD katalizuje reakcję dysproporcjonowania/dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego zgodnie z poniższym równaniem reakcji (Rys. 7) [10, 17–20]. Reakcja dysproporcjonowania zachodzi na wskutek interakcji anionorodnika ponadtlenkowego z jonami metali obecnymi w centrum aktywnym enzymu SOD [20].



Rysunek 7. Reakcja dysproporcjonowania anionorodnika ponadtlenkowego

Figure 7. The reaction of the disproportionation of the superoxide anion radical

Współcześnie badacze poszukują małocząsteczkowych związków, które potencjalnie mogłyby pełnić rolę mimetyków SOD, ale wykazywałyby lepsze właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne w porównaniu do obecnie znanych mimetyków SOD stosowanych w przypadku niedoboru SOD w organizmie ludzkim, np. kompleksy metaloporfirynowe Mn(II) [19].

Wykazano, że związki koordynacyjne z ligandami: ida, oda, tda oraz bipy, phen, 4-pic zawierające w swojej sferze koordynacyjnej jony kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) oraz oksowanadu(IV) posiadają aktywność przeciwtułniającą wobec anionorodnika ponadtlenkowego [2–4, 6–12, 16, 18].

Właściwości antyoksydacyjne związków kompleksowych wobec anionorodnika ponadtlenkowego zazwyczaj określa się wykorzystując metodę redukcji błękitu nitrotetrazoliowego (NBT) w pH fizjologicznym (pH = 7,4). Wynik testu NBT przedstawia się za pomocą parametru IC₅₀, który wyraża wartość stężenia antyoksy-

dantu, która powoduje usunięcie 50% ilości rodnika obecnego w roztworze pomiarowym.

Wyznaczone wartości IC_{50} dla wybranych polikarboksylianowych kompleksów miedzi(II): $[Cu(dipic)(4-pic)]_n$ ($Cu(dipic)$), $[Cu(oda)(4-pic)(H_2O)] \cdot 2H_2O$ ($Cu(oda)(4-pic)$), $[Cu(oda)(bipy)(H_2O)] \cdot 4H_2O$ ($Cu(oda)(bipy)$), $[Cu(ida)(phen)(H_2O)] \cdot H_2O$ ($Cu(ida)(phen)$) i enzymu natywnego SOD zestawiono w Tabeli 2 [6–9, 15].

Tabela 2. Zestawienie wartości IC_{50} dla związków kompleksowych miedzi(II) i enzymu natywnego

Table 2. The summary of the IC_{50} values for complex compounds of copper (II) and the native enzyme

Związek kompleksowy	IC_{50} związku kompleksowego [$\frac{\mu mol}{dm^3}$]	IC_{50} enzymu natywnego [$\frac{\mu mol}{dm^3}$]
$[Cu(dipic)(4-pic)]_n$	55 [7]	0,04 [14]
$[Cu(oda)(4-pic)(H_2O)] \cdot 2H_2O$	42 [8]	
$[Cu(oda)(bipy)(H_2O)] \cdot 4H_2O$	18 [9]	
$[Cu(ida)(phen)(H_2O)] \cdot H_2O$	62 [15]	

Im wyższa wartość parametru IC_{50} , tym większe stężenie związku chemicznego jest potrzebne, aby unieczynić 50% zawartości anionorodnika ponadtlenkowego w próbce. Pożądane są niskie stężenia związku, które powodują 50% inhibicji. Właściwości antyoksydacyjne związków polikarboksylianowych miedzi(II) rosną w szeregu: $Cu(ida)(phen) < Cu(dipic) < Cu(oda)(4-pic) < Cu(oda)(bipy)$. Różnice te mogą być spowodowane sposobem koordynacji liganda polikarboksylianowego (mer lub fac) oraz rodzajem liganda chelatującego (zasadowością liganda). Na podstawie analizy przedstawionych wartości IC_{50} wybranych związków kompleksowych miedzi(II) i enzymu natywnego można wywnioskować, że związki te nie wykazują lepszych właściwości antyoksydacyjnych w porównaniu do SOD. Może to być spowodowane różnicą w charakterze chemicznym liganda chelatującego oraz zakresem zniekształceń geometrycznych danych związków kompleksowych.

Jednocześnie, właściwości antyoksydacyjne, z wykorzystaniem metody NBT, dla wybranych polikarboksylianowych kompleksów kobaltu(II) i niklu(II) określono również na podstawie wartości ekwiwalentu EA względem substancji wzorcowej – kwasu L-askorbinowego (ze stosunku wartości IC_{50} kompleksu do IC_{50} kwasu L-askorbinowego, gdzie IC_{50} określa stężenie, które powoduje usunięcie 50% ilości rodnika obecnego w roztworze pomiarowym). Wyznaczone wartości ekwiwalentów dla wybranych polikarboksylianowych związków Co(II) i Ni(II) względem kwasu L-askorbinowego zestawiono w Tabeli 3 [4, 6, 11, 12, 16].

Tabela 3. Zestawienie wartości EA dla polikarboksylanowych związków kompleksowych Co(II) i Ni(II) względem kwasu L-askorbinowego
Table 3. The summary of the EA values for complex compounds of Co(II) and Ni(II) relative to L-ascorbic acid

Związek kompleksowy	Ekwiwalent względem kwasu L-askorbinowego	Lit.
[Co(oda)(bipy)(H ₂ O)]·2,5H ₂ O	1,28	[4]
[Co(oda)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	1,07	[4]
[Ni(oda)(bipy)(H ₂ O)]·2,5H ₂ O	0,91	[4]
[Ni(oda)(phen)(H ₂ O)]·1,5H ₂ O	0,71	[4]
[Cu(ida)(H ₂ O) ₂]	2,41	[6]
[VO(oda)(bipy)]·2H ₂ O	1,42	[11]
[VO(oda)(H ₂ O) ₂]	0,35	[11]
[VO(oda)(phen)]·1,5H ₂ O	0,22	[11]
[VO(tda)(bipy)]·1,5H ₂ O	0,73	[12]
[VO(tda)(phen)]·1,5H ₂ O	1,02	[12]
[Ni(oda)(H ₂ O) ₃]·1,5H ₂ O	1,11	[16]
[Co(oda)(H ₂ O) ₂]·H ₂ O	4,50	[16]

Wartość EA określa o ile jest większe stężenie związku kompleksowego (EA > 1) lub niższe (EA < 1) powodujące ten sam efekt co substancja wzorcowa. Im wartość EA jest wyższa, tym niższe są właściwości antyoksydacyjne kompleksu. Najkorzystniejsze właściwości antyoksydacyjne wśród wybranych polikarboksylanowych związków kompleksowych kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) i oksowanadu(IV) wykazuje [VO(oda)(H₂O)₂] i [VO(oda)(phen)]·1,5H₂O. Zarówno VO(oda) i VO(oda)(phen) wykazują większą zdolność do zmiatania anionorodnika ponadtlenkowego w porównaniu z kwasem L-askorbinowym [11]. Aktywność ta maleje dla związków oksowanadu(IV) w szeregu: VO(oda)(phen) > VO(oda) > VO(tda)(bipy) > VO(tda)(phen) > VO(oda)(bipy). Wraz ze zmniejszającą się różnicą elektroujemności wana-du(IV) a atomem donorowym liganda (O (oda) < S (tda)) zmniejsza się charakter kowalencyjny tego wiązania, w konsekwencji czego jednocześnie maleje aktywność przeciutleniająca tych związków.

Właściwości przeciutleniające związków kompleksowych wobec anionorodnika ponadtlenkowego można również zbadać wykorzystując technikę voltamperometrii cyklicznej CV (ang. *cyclic voltammetry*). Metoda ta polega na pomiarze natężenia prądu w funkcji napięcia przyłożonego do półogniwa [21]. W celu określenia

aktywności przeciwtleniających wyznacza się stosunek molowy kompleksu do tlenu, który powoduje usunięcie 50% ilości rodnika obecnego w roztworze pomiarowym. Wyznaczone wartości IC_{50} dla wybranych polikarboksylanowych związków Co(II), Ni(II) i VO(IV) zestawiono w Tabeli 4 [3, 4].

Tabela 4. Zestawienie wartości liczby moli związku kompleksowego względem liczby moli anionorodnika ponadtlenkowego

Table 4. The summary of the values of the moles of the complex compound relative to the moles of superoxide anion radicals

Związek kompleksowy	Stosunek molowy $n_{\text{kompleks}} : n_{\text{anionorodnik ponadtlenkowy}}$ [mmol]	Lit.
[Co(oda)(H ₂ O) ₂]·H ₂ O	0,22	[3]
[VO(oda)(H ₂ O) ₂]	0,32	[3]
[Ni(oda)(H ₂ O) ₃]·1,5H ₂ O	0,79	[3]
[Ni(oda)(bipy)(H ₂ O)]·2,5H ₂ O	0,94	[4]
[Co(oda)(bipy)(H ₂ O)]·2,5H ₂ O	0,23	[4]
[Co(oda)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	0,26	[4]

Diglikolanowe ziązki koordynacyjne Co(II) i VO(IV) o geometrii oktaedrycznej i konformacji *mer* liganda oda wykazują podobne właściwości przeciwutleniające. Ich budowa przestrzenna determinuje większą zdolność zmiatania anionorodnika ponadtlenkowego w przeciwnieństwie do diglikolanowego ziązku kompleksowego Ni(II) o konformacji *fac* liganda oda.

PODSUMOWANIE

Coraz częstszym zainteresowaniem grup badawczych są ziązki kompleksowe metali przejściowych z ligandami organicznymi wykazujące potencjalne zastosowanie w układach biologicznych. Poszukuje się małocząsteczkowych związków koordynacyjnych wykazujących właściwości antyoksydacyjne, antybakterijne, przeciwgrzybicze czy antynowotworowe. Diglikolanowe ziązki kompleksowe oksowanadu(IV) wykazują obiecujące właściwości antyoksydacyjne jako potencjalne mimetyki dysmutazy ponadtlenkowej. Dalsze poszukiwania mimetyków SOD o korzystniejszych parametrach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych można byłoby kontynuować wykonując badania reakcji chemicznych w roztworach micelarnych. Surfaktanty są powszechnie stosowane do naśladowania wielu aspektów oddziaływań fizycznych z błonami komórkowymi, dlatego badania z udziałem

micelli są bardzo ważne. W ostatnich latach wzrosła również ilość prac naukowych z zakresu reakcji chemicznych z wykorzystaniem surfaktantów. Analiza wyników badań nad kinetyką reakcji substytucji z udziałem polikarboksylanowych związków kompleksowych miedzi(II) dowodzi, że obecność micelli wpływa na stałe szybkości wielu reakcji chemicznych zachodzących w roztworach wodnych. Micelle SDS_{aq} oraz Triton X-100_{aq} w roztworze wodnym przyspieszają reakcję podstawienia Cu(ida) z bipy, natomiast micelle CTAB_{aq} spowalniają ją. Micelle SDS_{aq} obniżają wartości obserwowlanych stałych szybkości reakcji substytucji Cu(ida) z phen w porównaniu do reakcji w roztworze wodnym, CTAB_{aq} czy w Triton X-100_{aq}. Reakcja podstawienia Cu(tda) z bipy zachodzi wolniej w obecności micelli anionowego oraz kationowego rozpuszczalnika surfaktantowego (SDS_{aq} oraz CTAB_{aq}).

PODZIĘKOWANIA

Praca wspierana finansowo przez Narodowe Centrum Nauki w ramach dotacji 2015/19/N/ST5/00276.

PIŚMIENIETWO CYTOWANE

- [1] S. Lippard, J. Berg, *Podstawy chemii bionieorganicznej*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 1998.
- [2] M. Cieślak-Golonka, J. Starosta, M. Wasilewski, *Wstęp do chemii koordynacyjnej*, Wyd. Nauk. PWN, wydanie II zmienione, Warszawa 2013.
- [3] D. Wyrzykowski, I. Inklejewicz-Stępnia, J. Czupryniak, D. Jacewicz, T. Ossowski, M. Woźniak, L. Chmurzyński, Z. Anorg. Allg. Chem., 2013, **639(10)**, 1795, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/zaac.201300152/epdf>.
- [4] A. Piotrowska-Kirschling, J. Drzeżdżon, A. Kłoska, D. Wyrzykowski, L. Chmurzyński, D. Jacewicz, Biol. Trace. Elem. Res., 2018, 1-8, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-018-1243-z>.
- [5] J. Pranczk, D. Jacewicz, D. Wyrzykowski, A. Tesmar, L. Chmurzyński, J. Chem. Sci., 2015, **127(10)**, 1845, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12039-015-0952-5>.
- [6] J. Drzeżdżon, A. Piotrowska, D. Wyrzykowski, A. Tesmar, L. Chmurzyński, D. Jacewicz, Reac. Kinet. Mech. Cat., 2017, **122(2)**, 729, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11144-017-1269-9>.
- [7] Z. A. Siddiqi, M. Khalid, S. Kumar, M. Shahid S. Noor, Eur. J. Med. Chem., 2010, **45**, 264-, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.eisvier-9ad1fc26-619f-3631-b2b5-81ef7251b16e>.
- [8] Z.A. Siddiqi, P.K. Sharma, M. Shahid, M. Khalid, Anjuli, A. Siddique, S. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 2012, **57**, 102, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341200534X>.
- [9] Z.A. Siddiqi, P.K. Sharma, M. Shahid, M. Khalid, S. Kumar, J. Mol. Struct., 2011, **994**, 295, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286011002547>.
- [10] A. Piotrowska, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, Wiad. Chem., 2017, **71**, 219.

- [11] D. Wyrzykowski, I. Inkleiewicz-Stępniaik, J. Pranczk, K. Źamojć, P. Zięba, A. Tesmar, D. Jacewicz, T. Ossowski, L. Chmurzyński, *Biometals*, 2015, **28**(2), 307, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10534-015-9828-x>.
- [12] J. Pranczk, A. Tesmar, D. Wyrzykowski, I. Inkleiewicz-Stępniaik, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2016, **174**(1), 251, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-016-0687-2>.
- [13] B. Banik, K. Somyajit, G. Nagaraju, A. R. Chakravarty, Dalton T., 2014, **35**, 13358, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2014/DT/C4DT01487A#!divAbstract>.
- [14] D. Wyrzykowski, A. Kłoska, J. Pranczk, A. Szczepańska, A. Tesmar, D. Jacewicz, B. Pilarski, L. Chmurzyński, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2015, **164**(1), 139, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-014-0170-x>.
- [15] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P.U. Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 316, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013405003454?via%3Dihub>.
- [16] Z.A. Siddiqi, M. Shahid, Mohd. Khalid, S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**(6), 2517, [dostęp: 2018-02-12]. Dostępny w Internecie: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523409000269>.
- [17] G. Bartosz, *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2003.
- [18] A. Piotrowska, J. Drzeżdżon, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, *Właściwości antyoksydacyjne polikarboksylanowych związków kompleksowych jako potencjalnych mimetyków dysmutazy ponadtlenkowej. Na pograniczu chemii i biologii*, H. Koroniak, J. Barciszewski (Red.), Tom XXXVI, Wyd. Nauk. UAM, Poznań 2016, str. 295.
- [19] M. Woźniak, M. Czyż, *Postępy Hig. Med. Dośw.*, **62**, 613.
- [20] J. Pranczk, D. Jacewicz, D. Wyrzykowski, L. Chmurzyński, *Mimetyki dysmutazy ponadtlenkowej. Na pograniczu chemii i biologii*, H. Koroniak, J. Barciszewski (Red.), Wyd. Nauk. UAM, Poznań 2013, tom XXXI, 301-308.
- [21] A. Cygański, *Podstawy metod elektroanalitycznych*, WNT, Warszawa 1999, str. 415.

Praca wpłynęła do Redakcji 21 marca 2018

KRYTYCZNE STEŻENIE MICELARNE I METODY JEGO WYZNACZANIA

CRITICAL MICELLAR CONCENTRATION AND METHODS OF ITS DETERMINATION

Agnieszka Piotrowska-Kirschling, Joanna Drzeżdżon*,
Lech Chmurzyński, Dagmara Jacewicz

Uniwersytet Gdańskim, Wydział Chemii
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
*e-mail: joanna.drzezdzon@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Ogólna charakterystyka i klasyfikacja surfaktantów
2. Krytyczne stężenie micelarne
3. Czynniki wpływające na wartość krytycznego stężenia micelarnego
4. Metody wyznaczania krytycznego stężenia micelarnego

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Agnieszka Piotrowska-Kirschling jest studentką I roku studiów stacjonarnych II stopnia na kierunku Chemia, specjalność analityka i diagnostyka chemiczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Swoją pracę naukową wykonuje w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Pracowni Fizykochemii Związków Kompleksowych. Tematyka badawcza: synteza i badanie kinetyki reakcji substytucji polikarboksylanowych związków koordynacyjnych miedzi(II) z azotowymi heterocyklicznymi ligandami organicznymi w rozpuszczalnikach surfaktantowych metodą *stopped-flow*.



ID <https://orcid.org/0000-0002-3293-0814>

Dr Joanna Drzeżdżon jest pracownikiem Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań fizyko-chemicznych polikarboksylanowych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych jako potencjalnych antyoksydantów. Jest współautorką ponad 30 publikacji naukowych w czasopismach z listy filadelfijskiej.



ID <https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenku azotu(IV) i tlenku węgla(IV) w materiale biologicznym. Jej dorobek naukowy obejmuje 85 prac naukowych, z czego 70 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



ID <https://orcid.org/0000-0002-6266-5193>

Prof. dr hab. inż. Lech Chmurzyński ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej uzyskując tytuł zawodowy magistra inżyniera chemika (1978). Stopień doktora nauk chemicznych otrzymał na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (1986), a doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii UG (1994). W roku 2001 uzyskał tytuł profesora nauk chemicznych. Od 1978 roku związany jest z Wydziałem Matematyki, Fizyki i Chemii, a później (1992) Chemii UG. Od roku 2003 pracuje na stanowisku profesora zwyczajnego, pełniąc funkcję kierownika Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej (od 2006). Jego zainteresowania badawcze skupiają się na problematyce chemii środowisk niewodnych, oddziaływań kwasowo-zasadowych, chemii związków kompleksowych oraz chemii bionieorganicznej – w tym biosensorów molekularnych i ich zastosowań do oznaczania reaktywnych form azotu oraz tlenu w materiale biologicznym. Opublikował około 300 oryginalnych i przeglądowych prac naukowych. Jest współautorem ponad 300 prezentacji konferencyjnych, w tym wykładów na zaproszenie. Wypromował 12 doktorów, a z Jego inspiracji cztery osoby habilitowały się.



ID <https://orcid.org/0000-0003-2707-0255>

ABSTRACT

Surfactants are substances, which have surface activity in aqueous solutions [1–3]. By adsorbing on the surface (boundary of phase separation) of the system, they change the surfactant properties of the liquid. Surfactants consist of a hydrophobic part (non-polar, called “tail”) and a hydrophilic part (polar, called “head”) [1–3]. The overall structure of the surfactant molecule is shown in Figure 1. In aqueous solution after exceeding one critical micellar concentration of the CMC surfatant (Critical Micelle Concentration), the surfactant molecules aggregate to form micelles [1–5]. Knowledge of CMC values and the micelle formation in solution, it determines the properties of surfactants and their subsequent use in the chemical industry. Surfactants are used in the chemical industry, *inter alia*, for the production of many detergents, cosmetics, paints, dyes, agrochemicals, pharmaceuticals, food or oil [2, 3].

Keywords: surface active compounds, surfactants, critical micellar concentration, micelles

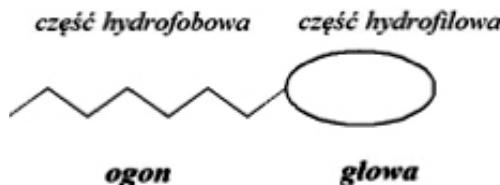
Słowa kluczowe: związki powierzchniowo czynne, surfaktanty, krytyczne stężenie micelarne, micle

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BZA	-	1-fenylo-1,3-butadion
CMC	-	krytyczne stężenie micelarne
CMT	-	krytyczna temperatura micelarna
O/W	-	emulsja typu olej w wodzie
PGME	-	monoester glikolu propylenowego
SFE	-	swobodna energia powierzchniowa
ZPC	-	związki powierzchniowo czynne

WPROWADZENIE

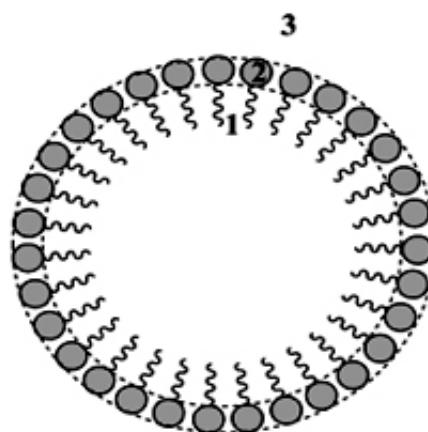
Surfaktantami lub związkami powierzchniowo czynnymi (ZPC) określamy substancje, które w roztworach wodnych wykazują aktywność powierzchniową [1–3]. Adsorbiując się na powierzchni (granicy rozdziału faz) układu zmieniają właściwości powierzchniowo czynne cieczy, w której są rozpuszczane, w konsekwencji czego zmienia się jej swobodna energia powierzchniowa (SFE) (ang. *Surface Free Energy*) [1–3]. Surfaktanty są substancjami amfipatycznymi, które w swojej asymetrycznej budowie posiadają dwie części o skrajnie różnym powinowactwie do wody: część hydrofobową (niepolarną, zwaną „ogonem”) oraz część hydrofilową (polarną, zwaną „głową”) [1–3]. Ogólny schemat budowy cząsteczki surfaktantu przedstawiono poniżej na Rysunku 1.



Rysunek 1. Ogólny schemat budowy cząsteczki surfaktantu [1–3]

Figure 1. The general scheme of the structure of surfactant molecule [1–3]

Właściwości fizyczne wodnych roztworów surfaktantów określane są poprzez występujące w nich równowagi fazowe. Przy niskich stężeniach surfaktantu ich cząsteczki występują w postaci monomerycznej (monomerów). Zwiększenie jego stężenia prowadzi do wzrostu adsorpcji na granicy faz, następnie po przekroczeniu pewnego krytycznego stężenia micelarnego CMC (ang. *Critical Micelle Concentration*), cząsteczki surfaktantu ulegają agregacji tworząc micle [1–5]. Dalszy wzrost stężenia surfaktantu na granicy faz może powodować zmiany kształtu miceli. Wyróżnia się kilka podstawowych form micelarnych: micle kuliste, micle niesferyczne np. cylindryczne i micle usieciowane [2, 3]. Ogólną budowę miceli przedstawiono poniżej na Rysunku 2. Składa się ona z 3 obszarów: hydrofobowego rdzenia miceli, warstwy powierzchniowej (grupy polane) oraz obszaru fazy objętościowej (jony i rozpuszczalnik) [3].



Rysunek 2. Ogólna budowa miceli: hydrofobowy rdzeń (1), warstwa powierzchniowa (2) oraz obszar fazy objętościowej (3) [3]

Figure 2. The general micelle structure: hydrophobic core (1), surface layer (2) and volume phase area (3) [3]

W roztworze wodnym jonowych surfaktantów miclele sferyczne i cylindrycznej pozostają w równowadze dynamicznej z ich monomerami. Wielkość tworzących się asocjatów micelarnych można określić między innymi przy pomocy wartości średniej liczby agregacji m . Na wielkość micel występujących w roztworach surfaktantów ma wpływ wiele czynników, takich jak: budowa cząsteczki surfaktantu (długość łańcucha alkilowego, rodzaj głowy polarnej, rodzaj przeciwigonu), skład roztworu (stężenie surfaktantu, rodzaj i stężenie elektrolitów i nieelektrolitów), rodzaj rozpuszczalnika oraz warunki zewnętrzne (temperatura, ciśnienie).

Do właściwości wodnych roztworów surfaktantów na granicy faz, roztwór – ciało stałe między innymi zaliczamy: właściwości zwilżające, właściwości piorące, właściwości zmiękczające oraz adsorpcję surfaktantów [2, 3]. Ponadto ZPC wykazują właściwości biologiczne: aktywność biostatyczną (bakteriostatyczną, drożdżostatyczną, grzybostatyczną, algostatyczną), aktywność biobójczą (bakteriobójczą, grzybobójczą, algobójczą) [2, 3], właściwości dermatologiczne i ochronne produktów przed drobnoustrojami np. ochrona kosmetyków czy drewna [3]. Dzięki tym właściwościom surfaktanty w szerokim zakresie znajdują zastosowanie w branży chemicznej np. w produkcji środków higieny osobistej i kosmetyków, w detergentach, farbach, barwnikach, agrochemikaliach, farmaceutykach, przetwórstwie żywności czy w przemyśle naftowym [2, 3]. W przetwórstwie żywności stosuje się między innymi naturalnie występujące ZPC np. lecytynę z żółtka jaja, polarne lipidy (monoglicerydy) jako emulgatory dla produktów spożywczych, syntetyczne surfaktanty np. estry sorbitanu, estry sacharozy w emulsjach spożywczych oraz estry np. monostearynian sorbitanu lub oksyetylenowany monooleinian sorbitanu jako środki przeciwwypierające w margarynie stosowanej do smażenia [2]. W przemyśle naftowym surfaktanty znajdują zastosowanie do eksploatacji złóż ropy naftowej, wykorzystując procesy zwilżania poprzez zastosowanie surfaktantów [3]. Ropa znajdująca się

w porach i zagłębieniach skał roponośnych jest zastępowana przez ciecz, co spowodowane jest dobrym zwilżaniem skał za pomocą wodnych lub solankowych roztworów surfaktantów [3]. Efekt ten wynika z malejącej wartości napięcia międzyfazowego na granicy faz: ropa naftowa – woda lub ropa naftowa – solanka. Ponadto kationowe surfaktanty znajdują zastosowanie w drogownictwie przy wiązaniu asfaltu z kruszywem [3].

Znajomość właściwości fizykochemicznych surfaktantów, w tym wartości CMC, warunkuje ich zastosowanie w branży chemicznej. W dalszej części rozdziału zostaną omówione czynniki wpływające na wartość CMC oraz przykładowe metody wyznaczania CMC.

1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA I KLASYFIKACJA SURFAKTANTÓW

Część hydrofobową, lipofilową („ogon”) cząsteczki surfaktantu stanowią najczęściej alifatyczne łańcuchy węglowodorowe, łańcuchy fluorowęglowe, grupy polisilosanowe, ugrupowania alkilonafenowe czy wysokocząsteczkowe polimery tlenku propylenu [1–3]. Część hydrofilową, liofobową („głowa”) cząsteczki surfaktant wykazuje odmienne powinowactwo do wody w przeciwieństwie do części hydrofobowej. Obecność części polarnej nadaje cząsteczce surfaktantu zdolność do rozpuszczania się w wodzie i innych cieczach polarnych. Część hydrofilową zazwyczaj tworzą fragmenty o charakterze kwasowym np. grupa karboksylowa $-COOH$, grupa sulfonowa $-SO_3H$ lub zasadowym np. czwartorzędowa grupa amoniowa $[-NR_3]^+$ oraz inne grupy hydrofilowe, które nie tworzą soli np. grupa alkoholowa $-OH$, grupa tiolowa $-SH$ i grupa oksyetylenowa $-CH_2CH_2O-$ [1–3]. Grupa hydrofobowa często łączy się bezpośrednio z grupą hydrofilową, jednakże czasami łączą się ze sobą poprzez inną grupę pośrednią np. grupę estrową $-COO-$, amidową $-CONH-$, oksymetylenową $-OCH_2-$, acetylową CH_3-CO- i wiele innych [3].

Klasifikacji surfaktantów można dokonać na wiele sposobów biorąc pod uwagę takie kryteria, jak: właściwości części polarnej cząsteczki, budowę chemiczną cząsteczki, liczbę elementów strukturalnych cząsteczki, zachowanie się cząsteczek w roztworze wodnym, źródło surowców, oddziaływanie na środowisko czy właściwości użytkowe. Najbardziej powszechnie kryterium klasifikacji surfaktantów uwzględnia właściwości części polarnej cząsteczki. Cecha ta pozwala podzielić surfaktanty na następujące związki: jonowe (anionowe, kationowe, amfoteryczne) i niejonowe. W tabeli 1 zestawiono porównanie surfaktantów jonowych i niejonowych [1, 3].

Tabela 1. Porównanie surfaktantów o różnych właściwościach części polarnej cząsteczki (głowy) odpowiadającej za aktywność powierzchniową [1, 3]
Table 1. Comparison of surfactants with different properties of the polar part of the molecule (head) responsible for surface activity [1, 3]

Rodzaj surfaktantu		Polarna część cząsteczki	Przykłady
Jonowy	Anionowy	Obdarzona ładunkiem ujemnym (anion)	mydła aminowe, alkilobenzenosulfonian
	Kationowy	Obdarzona ładunkiem dodatnim (kation)	sole alkiloamoniowe, sole sulfoniowe
	Amfoteryczny	Obdarzona ładunkiem ujemnym i dodatnim	długołańcuchowy aminokwas, sulfobetaina
Niejonowy		Nieobdarzona ładunkiem	monogliceryd kwasu tłuszczowego, alkilofenol polioksyetylenowy

Wśród anionowych surfaktantów wyróżniamy te:

- z grupą karboksylową np. sole kwasów karboksylowych, sole kwasów karboksylowych z grupami pośrednimi,
- z grupą siarczanową np. estry kwasu siarkowego (alkilosiarczany),
- z grupą sulfonową np. sulfonany alkilowe, sulfonany alkiloarylowe,
- z innymi grupami polarnymi np. sole kwasów monoalkilofosforowych, sole oksyetylenowanych kwasów dialkilofosforowych
- z dwoma i więcej grupami anionowymi (geminalne surfaktanty anionowe) [3, 5].

Większość anionowych surfaktantów wykazuje właściwości: zwilżające, piorące lub pieniące albo dyspergujące. Do kationowych surfaktantów należą sole:

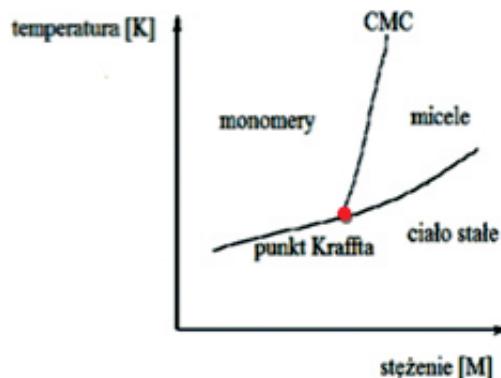
- z acykliczną grupą amoniową,
- z heterocykliczną grupą amoniową,
- z innymi grupami anionowymi np. sole sulfonowe lub sole fosfonowe,
- z dwoma i więcej grupami kationowymi (geminalne surfaktanty kationowe) [3, 5].

Amfoteryczne surfaktanty dzielmy na związki zawierające jednocześnie grupę aminową i jedną z grup: karboksylową, siarczanową, sulfonową lub fosforanową [3, 5]. Znane są naturalne surfaktanty amfoteryczne, takie jak: betaina, żelatyna, kazeina (emulgatory typu O/W) czy lecytyna [3]. Niejonowe surfaktanty to głównie surfaktanty pochodzenia naturalnego np.:

- glikolipidy,
- produkty kondensacji polioli ze związkami hydrofobowymi np. PGME (emulgator w przemyśle spożywczym i kosmetycznym),
- produkty polioksyalkilenowania różnych związków np. alkoholi tłuszczowych i alkilofenoli, które wykazują właściwości dyspergujące [3, 5].

2. KRYTYCZNE STĘŻENIE MICELARNE

Krytyczne stężenie micelarne (CMC) określa stężenie surfaktantu, przy którym zaczyna się proces tworzenia miceli w roztworze. Zjawisko to powiązane jest z rozpuszczalnością substancji amfipatycznych (surfaktantów w wodzie, która zależy od temperatury [3–5]. Przy niskich temperaturach rozpuszczalność monomerów surfaktantu jest niska, jednakże zaczyna wzrastać po przekroczeniu pewnej temperatury zwanej krytyczną temperaturą micelarną (ang. *Critical Cicelle Temperature*, CMT) [3–5]. W CMT z roztworu monomerów powstają agregaty micelarne. Tworzenie miceli w roztworze wodnym jest uwarunkowane osiągnięciem stężenia i temperatury odpowiednio wyższych niż CMC i CMT. Każdy z surfaktantów posiada swoje charakterystyczne krytyczne stężenie i temperaturę micelarną. Wykres przedstawiający zależność temperatury od stężenia surfaktantu jest wykresem fazowym. Przykładowy wykres fazowy surfaktantu przedstawiono na Rys. 3, na którym możemy zaobserwować punkt przecięcia się trzech krzywych określających obecne w roztworze wodnym równowagi: monomer-ciało stałe, monomer-micela i micela-ciało stałe [3]. Punkt ten nazywamy punktem Kraffta i określa on najniższą temperaturę dla danego układu surfaktant-rozpuszczalnik, dla której rozpuszczalność surfaktantu równa jest wartości CMC, w konsekwencji czego zachodzi przejście pomiędzy roztworem rzeczywistym (monomerów) a micelami [3–5].



Rysunek 3. Przykładowy wykres fazowy surfaktantu [3, 4]
Figure 3. The example phase diagram of the surfactants [3, 4]

Na przedstawionym wykresie fazowym surfaktantu (Rys. 3) możemy wyróżnić trzy fragmenty krzywej. Początkowo krzywa, zwana krzywą rozpuszczalności monomerycznej, wyznacza równowagę pomiędzy izotropowym roztworem monomerów a fazą krystaliczną. Cząsteczki surfaktantu występują w roztworze głównie w formie monomerycznej np. w przypadku surfaktantów niejonowych dla temperatury i stężenia niższego niż temperatura i stężenie surfaktantu w punkcie Kraffta [3]. W drugim fragmencie krzywej, nazywanym krzywą krytycznego stężenia mice-

larnego, obserwujemy równowagę pomiędzy monomerami a micelami surfaktantu po osiągnięciu CMC. Trzeci fragment krzywej, określany krzywą rozpuszczalności micelarnej surfaktantu, odpowiada za równowagę pomiędzy fazą stałą a fazą micelarną po osiągnięciu CMT [3].

2.1. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WARTOŚĆ KRYTYCZNEGO STĘŻENIA MICELARNEGO

Wartość krytycznego stężenia micelarnego CMC zależy od struktury chemicznej surfaktantu, składu roztworu czy czynników zewnętrznych (temperatury, ciśnienia i innych) [1, 3, 5–11].

Wpływ długości łańcucha hydrofobowego na wartość CMC określana jest regułą Klevensa opisywaną przez poniższe równanie (1) [3]:

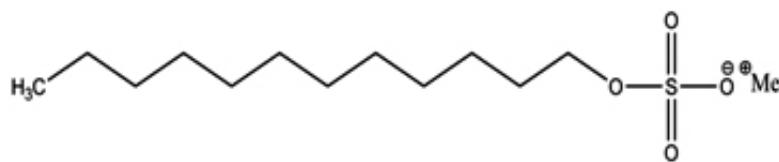
$$\ln \text{CMC} = A \cdot N_c + B \quad (1)$$

Symbol A, B to stałe charakterystyczne dla danego szeregu homologicznego, natomiast N_c określa liczbę atomów węgla w łańcuchu alkilowym. Na podstawie tej zależności możemy wywnioskować, że wydłużenie łańcucha alkilowego w dowolnym szeregu homologicznym surfaktantów powoduje obniżenie wartości CMC [3].

Grupa naukowców Susany Shimizu określiła wpływ długości łańcucha alkilowego surfaktantu na wartość CMC micel utworzonych w wodnych roztworach chlorków benzylo(2-acetyloaminoetylo)dimetyloamoniowych (kationowych surfaktantów) w temperaturze 298 K [3, 6]. Wyniki badań pokazały, że w stałych warunkach eksperymentu wzrost długości łańcucha alkilowego cząsteczki obniża wartość CMC. Im dłuższy łańcuch węglowy surfaktantu w roztworze wodnym tym większe tworzą się micle (rosnące wartości liczby agregacji m) ale są one słabiej zdysocjowane (malejące wartości średnich stopni dysocjacji α).

Budowa głowy polarnej surfaktantu również ma wpływ na jego wartość CMC [1, 3, 7]. Grupa naukowców Richarda Geera określiła wpływ liczby grup metylowych w części polarnej micel bromków dodecyloamoniowych na wartość CMC w 0,5 M wodnym roztworze NaBr w temperaturze 298 K [3, 7]. W stałych warunkach eksperymentu wzrost liczby grup niepolarnych w polarnej części kationowego surfaktantu w nieznacznym stopniu zmienia wartość CMC w przeciwnieństwie do znaczącego obniżenia liczby agregacji micel, czyli tworzenia mniejszych micel.

W literaturze znane są badania nad wpływem rodzaju przeciwigonu na wartość CMC wodnych roztworów dodecylosiarczanów(VI) różnych kationów metali grupy I układu okresowego (Rys. 4) w temperaturze 298 K [3, 5, 8]. Wartość CMC maleje ze wzrostem wielkości kationu: 8,93 mM dla Li^+ [5]; 8,00 mM dla Na^+ [8]; 7,8 mM dla K^+ [5] oraz 6,2 mM dla Cs^+ [8].

**Me: Li, Na, K, Cs**

Rysunek 4. Dodecylosarcyan(VI) różnych kationów metali grupy I układu okresowego [5, 8]
Figure 4. Dodecyl sulfate of various cations of metals from group I of the periodic table [5, 8]

Wzrost wartości CMC powodują również inne elementy budowy cząsteczek surfaktantów takie, jak: obecność rozgałęzień lub wiązań podwójnych w łańcuchu hydrofobowym, obecność głów polarnych o dużym rozmiarze promienia jonowego, natomiast obniżenie wartości CMC wywoływanie może być poprzez obecność grup fluorowęglowych oprócz CF_3 w łańcuchu hydrofobowym oraz wzrost liczby fragmentów oksypropilenowych w strukturze cząsteczki surfaktantu [3].

Dodatek elektrolitu bądź nieelektrolitu do wodnego roztworu surfaktantu również ma wpływ na wartość CMC [3]. Wpływ dodatku nieorganicznej soli na wartość CMC jest niewielki w przypadku surfaktantów niejonowych, w przeciwieństwie do surfaktantów jonowych [3, 9]. Dodatek nieelektrolitu np. mocznika do kationowych surfaktantów w temperaturze 298 K zwiększa wartość CMC surfaktantu [3, 10, 11]. W obecności dużych stężeń mocznika, wytrąca się osad, prawdopodobnie związek inkluzyjny tego surfaktantu z mocznikiem [10]. Dodatek do surfaktantów innych nieselektrolitów np. metanolu, etanolu, acetonu w niższych ich stężeniach, także zwiększa wartość CMC, jednakże znacznie mniej niż mocznik, natomiast w wyższych stężeniach nieselektrolitów (6–8 M) wywołują one większy wzrost wartości CMC w porównaniu do mocznika [10]. Grupa naukowców z Nowego Jorku przebadała wpływ dodatku alkoholi na wartość CMC anionowego surfaktantu dodecylosarcyanu(VI) sodu [11]. Wykazali oni, że wzrost długości łańcucha alkilowego dodanego alkoholu obniża wartość CMC, a dodatkowo obecność polihydroksylowych alkoholi nie wpływa na wartość CMC [11]. Ponadto dodatek formamidu lub glikolu etylenowego do wodnych roztworów surfaktantów podwyższa wartość CMC, natomiast dodatek mocnych elektrolitów, polarnych związków organicznych (alkoholi lub amidów) albo węglowodanów obniża wartość krytycznego stężenia micelarnego [3].

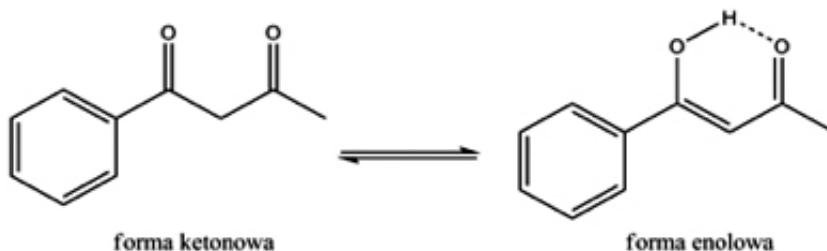
Czynniki zewnętrzne, takie jak: temperatura i ciśnienie nie wpływają w ściśle określony sposób na wartość CMC [3].

2.2. METODY WYZNACZANIA KRYTYCZNEGO STĘŻENIA MICELARNEGO

W literaturze znanych jest wiele metod wyznaczania krytycznego stężenia micelarnego. W podrozdziale 2.2. zostaną omówione najczęściej wykorzystywane metody wyznaczania CMC, między innymi: metoda stalagmometryczna [3], metoda spektrofotometryczna [12] i metoda luminescencyjna [12, 13].

Metoda stalagmometryczna polega na pomiarze napięcia powierzchniowego wodnych roztworów surfaktantów, następnie sporządzeniu wykresu zależności napięcia powierzchniowego roztworu (σ) od logarytmu stężenia badanej substancji (i wyznaczenia z wykresu krytycznego stężenia micelarnego [3]. Wartość CMC należy odczytać z miejsca przecięcia się dwóch prostych poprowadzonych przez otrzymane początkowo i pod koniec wyniki zależności $\sigma(\log C)$.

Spektrofotometryczna metoda wyznaczania wartości CMC oparta jest na reakcji tautomeryzacji β -diketonu np. benzoiloacetonu (1-fenylo-1,3-butadiionu, BZA) przedstawione na Rysunku 5 [12]. W roztworze wodnym surfaktantu o stężeniu mniejszym od jego CMC, BZA występuje głównie w formie ketonowej, natomiast po przekroczeniu CMC, micle solubilizują cząsteczki BZA, kumulując je w swoim hydrofobowym rdzeniu. Skumulowane cząsteczki BZA zwiększą rozpuszczalność miceli surfaktantu w danym środowisku, przez co równowaga reakcji przesuwa się w kierunku formy enolowej [12]. Zjawisko tautomerii możemy obserwować za pomocą spektroskopii absorpcyjnej w zakresie ultrafioletu wiedzą, że forma ketonowa BZA posiada pasmo absorpcji z maksimum przy 250 nm, natomiast widmo formy enolowej BZA ma maksimum przy 312 nm. Na podstawie zależności absorbancji od stężenia surfaktantu można wyznaczyć wartości CMC [12].



Rysunek 5. Tautomeria BZA [12]
Figure 5. Tautomerism of BZA [12]

Wartość krytycznego stężenia micelarnego surfaktantu można wyznaczyć z wykorzystaniem metody luminescencyjnej [12, 13]. Podstawą tej metody jest zmiana charakterystyki wzbudzenia i emisji sondy molekularnej. Zmiana ta występuje poprzez umiejscowienie sondy fluorescencyjnej w roztworze zawierającym micle surfaktantu. Zjawisko wygaszania fluorescencji stosuje się do wyznaczania liczby agregacji micelarnej [13]. W metodzie tej znajdują się w micelach takie cząsteczki, jak: fluorofor i wygaszacz. Cząsteczka – wygaszacz ma zdolność do obniża-

nia intensywności fluorescencji [13]. Na podstawie zmiany intensywności wyznacza się wartość CMC na podstawie równania (2) przedstawionego poniżej [13]:

$$\ln \frac{I}{I_0} = \frac{[S] - \text{CMC}}{[Q] \cdot N} \quad (2)$$

Jako I oznaczono intensywność fluorescencji w obecności wygaszacza, I_0 – intensywność fluorescencji w nieobecności wygaszacza, $[S]$ – stężenie surfaktantów, N – liczba agregacji oraz $[Q]$ – stężenie wygaszacza.

UWAGI KOŃCOWE

Surfaktanty są związkami powszechnie wykorzystywany mi w branży chemicznej do produkcji wielu detergentów, kosmetyków, farb, barwników, agrochemikaliów, farmaceutyków, żywności czy ropy naftowej. Badając nowe surfaktanty oraz ich zachowanie w roztworach różnych rozpuszczalników należy najpierw określić właściwości fizykochemiczne tych surfaktantów. Podstawową wielkością fizykochemiczną charakteryzującą surfaktanty jest krytyczne stężenie micelarne CMC i krytyczna temperatura micelarna CMT. Badając wartość CMC surfaktantów należy uwzględnić wpływ wielu czynników na wartość CMC między innymi: długość i strukturę łańcucha hydrofobowego surfaktantu, rodzaj i rozmiar części hydrofilowej surfaktantu, obecność innych elektrolitów oraz nieselektrolitów. Znając wartość CMC i CMT danego surfaktantu w określonych warunkach możemy przewidzieć jego właściwości, od których zależy jego późniejsze zastosowanie w przemyśle chemicznym.

PODZIĘKOWANIA

Praca wspierana finansowo przez Narodowe Centrum Nauki w ramach dotacji 2015/19/N/ST5/00276.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M.J. Rosen M.J., *Surfactants and interfacial phenomena*, Wiley-Interscience, New Jersey 2004, str. 1, 105.
- [2] T.F. Tadros, *Applied Surfactants: Principles and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim 2004, str. 1, 115, 259, 285, 309, 399, 503, 595.
- [3] R. Zieliński R., *Surfaktanty budowa właściwości zastosowanie*, Wyd. UEP, Poznań 2017, str. 19, 495, 807.
- [4] A. Adamson, *Chemia fizyczna powierzchni*, PWN, Warszawa, 1963, str. 325.
- [5] P. Mukerjee, K.J. Mysels, Natl. Bur. Stand., 1971, 4.

- [6] S. Shimizu S., P.A.R. Pires, W. Loh, O.A. El. Seoud, Colloid Polymer Sci., 2004, **282**, 1026, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00396-003-1028-5>.
- [7] R.D. Geer, E.H. Eylar, E.W. Anacker, J. Phys. Chem., 1971, **75**, 369, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/j100673a013>.
- [8] M. Benraou, M.L.Bales, R. Zana, J. Phys. Chem., 2003, **107**, 13432, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp021714u>.
- [9] J.N. Phillips, Trans. Faraday Soc., 1955, **51**, 561, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: [dx.doi.org/10.1039/TF9555100561](https://doi.org/10.1039/TF9555100561).
- [10] P. Mukerjee, A. Ray, J. Phys. Chem., 1962, **67**, 190, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100795a046>
- [11] I.V. Rao, E. Ruckenstein, J. Colloid. Interface Sci., 1986, **113**, 375, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021979786901736>.
- [12] A. Dominguez, A. Fernandez, N. Gonzalez, E. Iglesias, J. Chem. Educ., 1997, **74(10)**, 1227, [dostęp: 2018-07-30]. Dostępny w Internecie: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed074p1227>.
- [13] E. T. Dutkiewicz, *Fizykochemia powierzchni*, WNT, Warszawa 1998, 208, 218.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 maja 2018

WPŁYW MONTMORYLONITU NA WŁAŚCIWOŚCI REOLOGICZNE WODNYCH DYSPERSJI KARBOKSYMETYLOSKROBI

INFLUENCE OF MONTMORILLONITE ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF WATER DISPERISONS OF CARBOXYMETHYL STARCH

Adrian Krzysztof Antosik

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

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Skrobia

2. Karboksymetyloskrobia (CMS)

3. Montmorylonit (MMT)

4. Właściwości reologiczne wodnych dyspersji CMS

5. Wpływ MMT na właściwości reologiczne wodnych dyspersji CMS

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

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



<https://orcid.org/0000-0002-3954-6612>

ABSTRACT

Water dispersions are usually a colloidal system in which one of the phases is highly dispersed in a second of a continuous nature, called a dispersion medium (in this case it is water). Dispersal is also called the process of distraction and self-disperse as such. Water dispersions of carboxymethyl starch are the basis for the preparation of many products that, due to their initial dispersion form, can be modified, e.g. by adding fillers such as biodegradable films that affect the rheological properties of the dispersion [1].

The carboxymethyl derivative of starch was synthesized for the first time in 1924. The carboxymethylation reaction has become one of the most important starch modifications used in the industry on a large scale. Carboxymethyl starch (CMS) is characterized by a good solubility in cold water and higher resistance to bacteria than unmodified starch [7–9]. The carboxymethyl starch is obtained by the reaction of carboxymethylation (etherification) of the alkaline starch consisting in the introduction of the substituents into the structure of the starch, by reaction with monochloroacetic acid sodium salt. This process is called Williamson's synthesis and CMS with different degree of substitution can be obtained by means of the mentioned process [10, 11]. The degree of substitution of carboxymethyl starch has a significant influence on its rheological properties, water dispersion of CMS with DS = 0.87 showed five times higher viscosity than CMS with lower value of this parameter, i.e. 0.15. Water dispersions with an increase in the montmorillonite content showed a high viscosity increase (about twice the increase in viscosity with the addition of 3% by weight). In both cases, aqueous dispersions stored above one month may be subject to the environmental degradation. In addition, in cases of compositions containing MMT, a rapid drop in viscosity due to the montmorillonite sedimentation is observed [17].

Rheological research of water carboxymethyl starch dispersions has great importance for science and for the subsequent application possibilities of products obtained on their basis. The effect of fillers on viscosity, and thus on the possibility of mixing them with aqueous CMS dispersions, affects, for example, the production of biodegradable films based on CMS with MMT, where the film is obtained from an aqueous dispersion of CMS with MMT with the addition of glycerine and citric acid [22]. Moreover, water dispersion of carboxymethyl starch with the addition of montmorillonite can be used as an additive to drilling fluids, electro-reed liquids or foundry adhesives [17].

Keywords: carboxymethyl starch, montmorillonite, water dispersions

Słowa kluczowe: karboksymetyloskrobia, montmorylonit, wodne dyspersje

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- | | |
|------------------|--|
| CMS | - karboksymetyloskrobia (ang. <i>carboxymethyl starch</i>) |
| MMT | - montmorylonit |
| Ca | - MMT – montmorylonit wapniowy |
| Na | - MMT – montmorylonit sodowy |
| DS | - stopień podstawienia (ang. <i>degree of substitution</i>) |
| Ca ²⁺ | - kation wapnia |
| Na ⁺ | - kation sodu |
| PA 6 | - poliamid 6 |

WSTĘP

Wodne dyspersje to zwykle układ koloidalny, w którym jedna z faz jest silnie rozdrobniona/rozproszona w drugiej, o charakterze ciągłym, zwanym ośrodkiem dyspersyjnym (w tym przypadku jest to woda). Dyspersję nazywa się również proces rozproszenia oraz samo rozproszenie jako takie. Wodne dyspersje karboksymetyloskrobi są podstawą do otrzymywania wielu produktów, które dzięki początkowej formie dyspersji mogą być modyfikowane np. poprzez dodawanie napełniaczy jak w przypadku biodegradowalnych folii, które wpływają na właściwości reologiczne dyspersji [1].

1. SKROBIA

Skrobia jest polimerem naturalnym zaliczanym do grupy węglowodanów (cukrów) zbudowanym z merów glukozy połączonych wiązaniemami α -1,4-glikozydowymi. Polimer ten stanowi materiał zapasowy roślin, wytworzony jako efekt końcowy w procesie asymilacji dwutlenku węgla z powietrza (proces fotosyntezy) przy udziale chlorofiliu z otrzymanej w ten sposób glukozy. Szczególnie bogate w skrobię są ziarna zbóż, kukurydzy i bulwy ziemniaka. Polimer ten może zawierać niewielkie ilości domieszek glikolipidów i fosforanów. Jest głównym węglowodanem diety człowieka [2, 3]. Skrobia była pierwszym polimerem naturalnym wykorzystywanym na skalę przemysłową (w 1939 roku węglowodan ten znalazł zastosowanie przy regulowaniu filtracji płuczek wiertniczych o znacznej zawartości soli) [4].

Otrzymuje się ją z nasion, bulw lub owoców roślin takich jak ziemniaki, kukurydza, zboża (ryż, pszenica, jęczmień – używany zwłaszcza w Skandynawii), rośliny strączkowe, tapioka, amaranth, mango czy banany. W zależności od źródła pozyskiwania skrobi zmienia się kształt i wielkość jej granul, np. granule skrobi wyizolowanej z ryżu są małe i sferyczne, natomiast te pochodzące ze skrobi zbożowej i tapioki mają większą średnicę [3, 5]. Czysta skrobia jest białą, bezpostaciową (amorficzną) substancją bez smaku i zapachu. Pod wpływem jodu skrobia przyjmuje niebiesko-fioletowe zabarwienie, co umożliwia wykrywanie jej za pomocą jodyny lub płynu Lugola. Składa się z dwóch polimerów: w 75–80% z amylopektyną (nierożpuszczalną w wodzie), oraz w 20–25% z amylozą (biopolimer liniowy, tworzący w wodzie roztwór koloidalny). Stosunek tych dwóch polimerów zmienia się w zależności od pochodzenia skrobi [2, 6]. Średnica ziaren skrobi mieści się pomiędzy 1–100 μm , najmniejszą średnicę mają ziarna skrobi pozyskiwanej z ryżu, a największą z ziemniaków [6, 7]. Skrobia natywna jest nierożpuszczalna w zimnej wodzie oraz不稳定na w wysokich temperaturach [7]. Ponadto, jest całkowicie bezpieczna dla środowiska [2]. Skrobię poddaje się modyfikacjom fizycznym, chemicznym oraz enzymatycznym, dzięki którym otrzymuje się produkty o innych właściwościach, jednak zmiany te są wprowadzane tylko w takim zakresie by uzyskane produkty

zachowały jeszcze cechy skrobi natywnej (np. biodegradowalność). Do modyfikacji skrobi zalicza się utlenianie, hydrolizowanie, estryfikację czy eteryfikację [4].

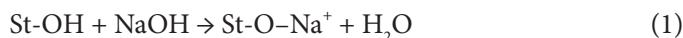
Skrobia jest szeroko stosowana jako dodatek w produkcji żywności. W wielu recepturach wykorzystuje się jej zdolność do żelowania oraz do modyfikowania tekstury produktów [4, 7]. Ze względu na swoją obojętność biologiczną, biokompatybilność, biodegradowalność i nietoksyczność skrobia znalazła zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym jako substancja pomocnicza, np. przy produkcji tabletek - jako wypełniacz, spoiwo czy matryca leku. Omawiany polimer jest również używany przy produkcji wkładek laktacyjnych [5–7]. Ponadto, jest uniwersalnym kolloidem ochronnym stosowanym w różnego rodzaju płuczkach wiertniczych [2, 6, 7]. W ostatnich latach ze skrobi otrzymuje się opakowania, również takie dopuszczone do kontaktu z żywnością [2, 6].

2. KARBOKSYMETYLOSKROBIA (CMS)

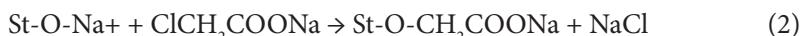
Pochodną karboksymetylową skrobi zsyntezowano po raz pierwszy w 1924 roku. Reakcja karboksymetylowania stała się jedną z najważniejszych modyfikacji skrobi stosowanych w przemyśle na szeroką skalę. Karboksymetyloskrobia (CMS) charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością w zimnej wodzie oraz większą odpornością na działanie bakterii niż skrobia niemodyfikowana [7–9].

Karboksymetyloskrobia otrzymywana jest w wyniku reakcji karboksymetylowania (etaryfikacji) skrobi alkalicznej polegającej na wprowadzeniu do struktury skrobi jonowych podstawników poprzez reakcję z solą sodową kwasu monochlorooctowego. Proces ten nazywa się syntezą Willamsona. Po zubożeniu alkalicznej zawiesiny, karboksymetyloskrobia jest odsączana i suszona. Tak otrzymana karboksymetyloskrobia rozpuszcza się w środowisku wodnym [10, 11].

W praktyce reakcja ta przebiega dwuetapowo, najpierw następuje alkalizacja skrobi (1):



po czym w drugim etapie alkalizowana skrobia zostaje poddana eteryfikacji (2):



Dodatkowo zachodzić mogą reakcje uboczne (3), np.:

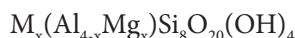


Reakcja otrzymywania CMS przeprowadzana jest w temperaturze 40–70°C w czasie dwóch godzin [9–11].

Karboksymetyloskrobia jest polisacharydem biodegradowalnym wykorzystywany m.in.: w przemyśle spożywczym, chemicznym, włókienniczym, farmaceutycznym oraz kosmetycznym, jako rozdrabniacz, spoiwo, adsorbent, zagęstnik czy pochłaniacz cieczy. Duże znaczenie ma stosunkowo niski koszt produkcji karboksymetyloskrobi. W odróżnieniu od skrobi niemodyfikowanej jej omawiana pochodna rozpuszcza się w zimnej wodzie i wykazuje niewielką tendencję do retrogradacji. W medycynie CMS wykorzystuje się jako dodatek do hydrożeli wykorzystywanych m.in. do badań ultrasonograficznych. Z mikrobiologicznego punktu widzenia karboksymetyloskrobia jest jałową substancją nietoksyczną, w pełni kompatybilną z żywym organizmem (ludzkim bądź zwierzęcym) ulegającą fermentacji. W przemyśle włókienniczym CMS jest stosowana do osnów tkackich. CMS pełni także funkcję koloidu ochronnego. W porównaniu z innymi koloidami CMS odznacza się znacznie niższą odpornością termiczną. Powoduje zagęszczenie płynu regulującego i stabilizującego filtrację oraz w niewielkim stopniu powoduje wzrost jego lepkości (właściwości te są wykorzystywane w wiertnictwie – CMS wykorzystuje się przy produkcji płuczek wiertniczych). Karboksymetyloskrobia jest szeroko stosowana w przemyśle papierniczym oraz do produkcji klejów do tapet. Ponadto, ten polisacharyd jest świetnym lepiszczem [2, 4, 8–13].

3. MONTMORYLONIT

Montmorylonit (MMT) to naturalny materiał ilasty będący jednym z głównych składników skał o nazwie bentonity, występujących również w Polsce. Minerał ten został odkryty w połowie XIX w. w miejscowości Montmorillon we Francji. Jest kopaliną pochodzenia wulkanicznego o gęstości wahającej się między 1,9–2,7 g/cm³. Montmorylonit jest jednym z najczęściej stosowanych nanonapełniaczy, wykorzystywanych do produkcji nanokompozytów polimerowych (materiałów dwufazowych, w których w polimerowej osnowie są równomiernie rozmieszczone cząstki napełniacza). Jest krzemianem warstwowy o strukturze płytowej składającej się z trzech warstw: dwóch zewnętrznych tetraedrycznych (czworościan krzemowo-tlenowy) zawierających między sobą jedną warstwę oktaedryczną (ośmiościan powstający w wyniku otoczenia jonów glinu, żelaza czy magnezu atomami tlenu i grupami hydroksylowymi), przy czym warstwy te są ze sobą połączone poprzez uwspółnione atomy tlenu. Pomiędzy warstwami znajdują się kationy metali (głównie sodu (Na⁺) lub wapnia (Ca²⁺)) oraz cząsteczki wody. Ze względu na kationy międzywarstwowe mające „luźny” charakter wyróżnia się montmorylonity sodowe (Na – MMT) oraz wapniowe (Ca – MMT). Ogólny wzór chemiczny MMT można zapisać w następującej postaci:



gdzie: M symbolizuje kation; x wynosi 0,5÷1,3.

Grubość płytki montmorylonitu wynosi 0,96 nm, pozostałe jej wymiary mieszczą się w granicach od 200 do 1000 nm. Są one połączone siłami Van der Waalsa zachowując między sobą (kolejnymi płytka mi) odległość około 0,3 nm. Pięć do dziewięciu równoległych płytka wzajemnie połączonych siłami Van der Waalsa tworzy cząstkę pierwotną montmorylonitu o grubości 7–12 nm [14, 15].

Metody otrzymywania nanokompozytów montmorylonitowych można podzielić na dwie grupy [15, 16]:

- spęcznianie materiału ciekłymi monomerami w zawiesinie w temperaturze pokojowej lub podwyższonej. Po wniknięciu cząsteczek monomeru w przestrzeń międzypakietowe minerału przeprowadza się proces jego polimeryzacji (tak zwana metoda polimeryzacji *in situ*).
- wprowadzenie polimeru w przestrzeń międzypakietowe minerału: w zawiesinie (w metodzie tej w pierwszym etapie przygotowuje się zawiesinę modyfikowanego powierzchniowo MMT w polarnym rozpuszczalniku, wnikający rozpuszczalnik oddziałuje na jony modyfikatora powodując zwiększenie odległości międzywarczowych. W drugim etapie wprowadza się polimer rozpuszczony w tym samym rozpuszczalniku i miesza się go, po czym odparowuje rozpuszczalnik lub w stanie stopionym (metoda ta polega na zmieszaniu organicznie zmodyfikowanego glinokrzemianu warstwowego z polimerem i ogrzewaniu tak przygotowanej mieszaniny powyżej temperatury topnienia polimeru, łańcuchy polimeru dyfundują wtedy do przestrzeni pomiędzy warstwami glinokrzemianu. Zaletą tej metody jest brak rozpuszczalnika, którego cząsteczki mogą w pewnym sensie „konkurować” z łańcuchami polimeru w procesie penetracji do przestrzeni międzywarczowych MMT).

Ze względu na dostępność i niską cenę montmorylonit ma bardzo duże znaczenie przemysłowe. Używany jest jako nanonapełniacz (wprowadzany do matrycy polimerowej w ilości ok. 5% wag.). W literaturze szeroko przedstawione są badania nad właściwościami nanokompozytów zawierających montmorylonit. Niewielka ilość glinokrzemianu wprowadzonego do polimeru powoduje wzrost modułu Younga i polepszenie właściwości mechanicznych, poprawę odporności termicznej, zmniejszenie przepuszczalności gazów (polepszenie właściwości barierowych), a także zmniejszenie palności. Ponadto, poprawie ulega biodegradowalność nanokompozytów uzyskanych na bazie polimerów biodegradowalnych. Dla przykładu kompozyt poliamid 6 (PA6)/MMT charakteryzuje się znacznym wzrostem modułu sprężystości (4700 MPa) i zwiększoną wartością naprężenia zrywającego (98 MPa) w stosunku do PA6 niezawierającego MMT (odpowiednio 1200 MPa i 40 MPa). Montmorylonit jest minerałem silnie hydrofilowym (łatwo absorbuje wodę), dla tego w celu użycia go jako nanonapełniacza poddaje się go modyfikacji mającej na celu nadanie temu minerałowi właściwości hydrofobowych. Kompozyty z udziałem MMT są stosowane do tworzenia materiałów, z których wyrabia się butelki, opakowania, wielowarstwowe folie barierowe czy płyty do termoformowania. W przemyśle

spożywczym MMT jest stosowany między innymi do klarowania napojów. Stanowi ponadto ważny surowiec przemysłu ceramicznego, gumowego, papierniczego, farmaceutycznego, chemicznego oraz metalurgicznego. Jest stosowany jako zagęstnik w emulsjach, a także wykorzystywany do produkcji nawozów mineralnych, płuczek wiertniczych oraz przy rekultywacji terenów skażonych metalami ciężkimi [14–16].

4. WŁAŚCIWOŚCI REOLOGICZNE WODNYCH DYSPERSJI CMS

Wiele właściwości karboksymetyloskrobi ma wpływ na reologię jej wodnych dyspersji. Jako główne wymienia się stopień podstawienia (DS) oraz ciężar cząsteczkowy. Dla wodnych dyspersji karboksymetyloskrobi (2% wag. roztwory wodne) w większości przypadków odnotowuje się wzrost lepkości wraz ze wzrostem stopnia podstawienia, co przekłada się na lepkość 9000 mPas i 2000 mPas przy 1 rpm odpowiednio dla CMS o podstawieniu 0,87 i 0,15. Dla analogicznych układów przy prędkości 100 rpm uzyskuje się wartości odpowiednio 700 i 200 mPas. CMS posiadające ten sam stopień podstawienia a różniące się ciężarem cząsteczkowym wykazują istotne różnice w lepkości. Odnotowano, iż próbki o wyższym ciężarze cząsteczkowym i niższym stopniu podstawienia mogą wykazywać wyższą lepkość od próbek posiadających wyższy stopień podstawiania i niższy ciężar cząsteczkowy. Badania literaturowe wykazały początkowo brak istotnego wpływu czasu na lepkość wodnych dyspersji, jednak z czasem ze względu na degradację środowiskową podczas przechowywania (powyżej miesiąca) odnotowano spadek lepkości niemieszanych dyspersji, co jest związane z biodegradowalnością CMS [17–19].

5. WPŁYW MMT NA WŁAŚCIWOŚCI REOLOGICZNE WODNYCH DYSPERSJI CMS

Dodatek montmorylonitu do wodnych dyspersji karboksymetyloskrobi zmniejsza ich lepkość. Już niewielki dodatek napełniacza w postaci MMT powoduje znaczący wzrost lepkości wodnych dyspersji CMS. Przykładowo, dla CMS o niskim stopniu podstawienia ($DS = 0,15$) wzrost ten następuje od 2000 do 5500 mPas przy dodatku 3% wag. montmorylonitu, natomiast w przypadku karboksymetyloskrobi o wysokim stopniu podstawienia ($DS = 0,87$) wzrost następuje z 9000 (układ czysty) do 17500 mPas dla analogicznego napełnienia (Tab. 1). W obydwu przypadkach jest to około dwukrotny wzrost lepkości. Wpływ większych ilości montmorylonitu na lepkość jest większy dla CMS o wysokim DS (przy 7% wag. 22500 dla CMS o DS 0,87). Ponadto, zauważalny jest spadek lepkości po czasie (Tab. 2) o wiele bardziej widoczny dla CMS o wyższym DS spowodowany przez sedimentację napełniacza w wodnej dyspersji, do której po dłuższym czasie dochodzi degradacja środowiskowa biopolimeru, jakim jest karboksymetyloskrobia. W literaturze odnotowano gwałtowny spadek lepkości w czasie trzech miesięcy, tj. o około 30%, natomiast

próbki przechowywane półtora roku miały lepkość o 40% mniejszą w porównaniu do wartości początkowej [17, 20, 21].

Tabela 1. Charakterystyka reowiskozymetryczna wodnej dyspersji karboksymetyloskrobi o różnym stopniu podstawienia z montmorylonitem

Table 1. Rheoviscometric characteristics of the water dispersion of carboxymethyl starch with various degrees of substitution with montmorillonite

Stopień podstawienia [DS]	Zawartość MMT [% wag.]	Lepkość [mPaS]				
		1 rpm	10 rpm	20 rpm	50 rpm	100 rpm
0,15	3	5500	1000	650	380	270
	5	6250	1225	750	430	300
	7	6500	1250	775	440	350
0,87	3	17500	3075	1900	1120	755
	5	20000	3375	2100	1200	745
	7	22500	3675	2300	1220	850

Tabela 2. Charakterystyka reowiskozymetryczna wodnej dyspersji karboksymetyloskrobi o różnym stopniu podstawienia z montmorylonitem po tygodniu

Table 2. Rheoviscometric characteristics of the water dispersion of carboxymethyl starch with various degrees of substitution with montmorillonite after 7 days

Stopień podstawienia [DS]	Zawartość MMT [% wag.]	Lepkość [mPaS]				
		1 rpm	10 rpm	20 rpm	50 rpm	100 rpm
0,15	3	5000	950	550	310	200
	5	5500	1000	675	360	230
	7	5750	1050	675	380	270
0,87	3	16500	2900	1900	900	650
	5	17000	3000	2000	1000	700
	7	18500	3400	2150	1100	750

PODSUMOWANIE

Istotny wpływ na właściwości reowiskozymetryczne karboksymetyloskrobi ma jej stopień podstawienia, tj. wraz z jego wzrostem wzrasta lepkość wodnych dyspersji tego polisacharydu (wodne dyspersje CMS o DS 0,87 wykazały pięć razy wyższą lepkość od wodnych dyspersji CMS o niskim DS (0,15)). Dyspersje wodne wraz ze wzrostem zawartości montmorylonitu wykazywały wysoki wzrost lepkości (około dwukrotny wzrost lepkości przy dodatku 3% wag.). Dyspersje wodne przechowywane powyżej miesiąca mogą ulegać degradacji środowiskowej. Ponadto, w przypadkach kompozycji zawierających MMT odnotowuje się gwałtowny spadek lepkości spowodowany sedymentacją montmorylonitu [17].

Badania reologiczne wodnych dyspersji karboksymetyloskrobi mają istotne znaczenie dla nauki oraz późniejszych możliwości aplikacyjnych produktów otrzy-

mywanych na ich bazie. Wpływ napełniaczy na lepkość, a tym samym na możliwości mieszania ich z wodnymi dyspersjami CMS wpływają na wiele procesów, w tym np. na proces otrzymywania folii biodegradowalnych na bazie CMS z MMT, gdzie pierwszym etapem do otrzymania folii jest otrzymanie wodnej dyspersji CMS z MMT przy dodatku gliceryny oraz kwasu cytrynowego [22].

PIŚMIENIĘTWO CYTOWANE

- [1] K. Wilpiszewska, A.K. Antosik, T. Spychaj, Carbohyd. Polym., 2015, **128**, 82.
- [2] M.M. Zgoda, M.K. Kołodziejczyk, M.J. Nachajski Polim. Med., 2009, **1**, 1.
- [3] M. Sikora, Przem. Kosm., 2010, **1**, 26.
- [4] E. Assaad, M.A. Mateescu Int. J. Pharm., 2010, **394**, 75.
- [5] H. Almasi, B. Ghanbarzadeh, A.A. Entezami, J. Bioorg. Macromol., 2010, **40**, 1.
- [6] C.A. Romero-Bastida, L.A. Bello-Perez, M.A. Garcia, M.N. Martino, J. Solorza-Feria, N.E. Zaritzky, Carbohyd. Polym., 2005, **60**, 235.
- [7] H.S. Lim, J.N. BeMiller, S.T. Lim, Cereal Chem., 2003, **80**, 198.
- [8] M.A. El-Sheikh, Carbohyd. Polym., 2010, **79**, 875.
- [9] K. Pfeiffer, T.H. Heinze, W. Lazik, Chem. Pap., 2002, **56**, 261.
- [10] N.W. Taylor, J. Appl. Polym. Sci., 1979, **24**, 2031.
- [11] K. Sangseethong, S. Ketsilp, K. Sriroth, Starch, 2005, **57**, 84.
- [12] X. Li, W. Gao, L. Huang, Y. Wang, L. Hyabg, C. Liu, Carbohyd. Polym., 2010, **80**, 768.
- [13] J. Tatongjai, N. Lurndubwong, Carbohyd. Polym., 2010, **81**, 377.
- [14] W. Królikowski, Z. Rosłaniec, Kompozyty, 2004, **4**, 3.
- [15] J. Gołębiowski, Przem. Chem., 2004, **83**, 15.
- [16] M. Kacperski, Kompozyty, 2003, **3**, 225.
- [17] Z.P. Stojanovic, K. Durfee, S. Ekeland, W. McVie, M.D. Schalau, Starch, 2009, **61**, 199.
- [18] K. Wilpiszewska, M. Zdanowicz, T. Spychaj, Adv. Polym. Tech., 2013, **32**, 21353.
- [19] P.N. Bhandari, M.A. Hanna, Starch, 2011, **63**, 771.
- [20] H. Almasi, B. Ghanbarzadeh, A.A. Entezami, Int. J. Biol. Macromol., 2010, **46**, 1.
- [21] S. Wang, L. Chen, Y. Tong, J. Polym. Sci., Part A. 2006, **44**, 686.
- [22] K. Wilpiszewska, A.K. Antosik, T. Spychaj, Carbohyd. Polym., 2015, **18**, 82.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 sierpnia 2018

KOMPOZYTY UPORZĄDKOWANYCH KRZEMIONKOWYCH MATERIAŁÓW MEZOPOROWATYCH Z RODZINY M41S

COMPOSITES OF ORDERED SILICA MESOPOROUS MATERIALS FROM THE M41S FAMILY

Izabela Zabłocka, Monika Wysocka-Żołopa

Uniwersytet w Białymostku, Wydział Biologiczno-Chemiczny
Instytut Chemii, Zakład Metod Fizykochemicznych
ul. Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok
e-mail: izasoltys@wp.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Sita molekularne M41S

1.1. Ogólna charakterystyka

1.2. Synteza i mechanizm tworzenia

2. Materiały kompozytowe z udziałem mezoporowatej krzemionki

2.1. Kompozyty wykorzystywane jako katalizatory

2.2. Kompozyty z polimerami

2.3. Kompozyty wykorzystywane jako sorbenty

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr Monika Wysocka-Żołopa – adiunkt w Zakładzie Metod Fizykochemicznych Instytutu Chemii na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. Tematyka badawcza: synteza polimerów przewodzących i ich kompozytów, badania właściwości elektrochemicznych otrzymanych materiałów.



ID

<https://orcid.org/0000-0002-4660-0015>

Mgr Izabela Zabłocka – w roku 2016 uzyskała tytuł magistra. Obecnie słuchaczka Stacjonarnych Studiów Doktoranckich Chemii na Wydziale Biologiczno - Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku, gdzie wykonuje pracę doktorską pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztofa Winklera pod tytułem: „Kompozyty z udziałem mezoporowatej krzemionki oraz polimerów przewodzących”.



ID

<https://orcid.org/0000-0002-5042-1298>

ABSTRACT

Report on the discovery of a new group of ordered mesoporous M41S molecular sieves initiated the extensive use of these materials in scientific research. There were 3 different pores differing in the pore system, generally called MCM (Mobil Composition of Matter): MCM-41 with hexagonal structure, MCM-48 with regular structure and MCM-50 with lamellar structure (Fig. 1). The first proposed synthesis of materials from the M41S group is based on the use of organic surfactants as matrices [4]. The applied modifications of the synthesis method allowed, among others for easy and fairly accurate control of morphology, change of physical properties of the obtained silicas and have an impact on time, cost and simplicity of execution [12, 16, 23–34]. They concerned the use of additional organic and inorganic substances [23–25], changes in reaction conditions [12, 16, 26–29], as well as the use of innovative surfactants [30–34].

Due to its porous structure, the mesoporous silica creates opportunities to improve the properties of many materials, which is why many composites have been synthesized with its used in catalysing, sorption or improving the properties of polymers. Mesoporous titanium catalysts (Ti-MCM-41) were used in the catalysis of the redox reaction or as photocatalysts [44–71]. In addition to titanium, other transition metals have also been introduced into the MCM-41 network, including vanadium, zirconium, niobium, iron, ruthenium, silver, nickel, tungsten [43, 72–98] used as catalysts in organic reactions or as catalysts in the ozonation process [99–111]. Polymer composites belong to hybrid materials made of an organic polymer matrix dispersed in inorganic silica. Conductive polymers such as polyaniline and poly-pyrrole are often used in mesoporous polymer composites due to the ability to conduct electric current [117–133]. The main use of composites with mesoporous silica in sorption processes is to use them to remove impurities from water and gases. MCM-48 composites with various amines were used in the carbon dioxide adsorption process, and composites with niobium and nickel in deodorization processes [141–155]. Synthesis of composites with organic compounds allows to obtain good adsorbents of heavy metals such as: lead, cadmium, arsenic, copper, nickel, zinc and mercury [146–152].

Keywords: ordered mesoporous silica, composites, catalysts, sorbents, polymers

Słowa kluczowe: uporządkowana mezoporowata krzemionka, kompozyty, katalizatory, sorbenty, polimery

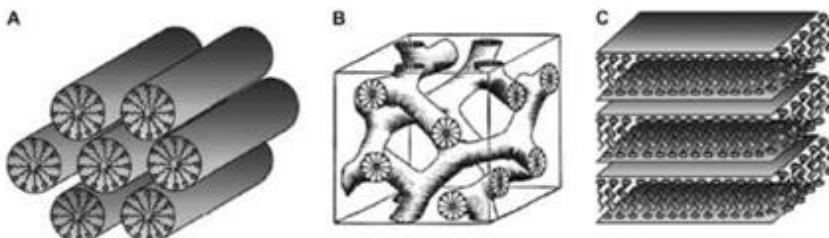
WPROWADZENIE

Początki badań dotyczących zeolitów sięgają XVIII wieku kiedy to szwedzki naukowiec ogrzewał nieznany minerał, który łatwo się topił wykazując fluorescencję [1]. Ponad 200 lat później synteza krystalicznych glinofosforanów [2] i krzemoglinofosforanów [3] pozwoliła na scharakteryzowanie i klasyfikację tych materiałów. Doniesienie o odkryciu nowej grupy uporządkowanych mezoporowatych sit molekularnych M41S zapoczątkowało szerokie wykorzystanie tych materiałów w badaniach naukowych [4]. Charakteryzują się one uporządkowaną strukturą porów, których średnica może wynosić do 10 nm [5]. Możliwość kontroli właściwości struktury uporządkowanych materiałów krzemionkowych na etapie ich syntezy daje szerokie perspektywy ich zastosowania. Duża powierzchnia właściwa, uporządkowanie i rozmiar porów oraz możliwość funkcjonalizacji powierzchni powoduje wykorzystanie tych materiałów głównie w dziedzinie katalizy i adsorpcji. Dodatkowo uporządkowane mezoporowe krzemionki zaczęły być szeroko stosowane jako składniki wielu kompozytów.

1. SITA MOLEKULARNE M41S

1.1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

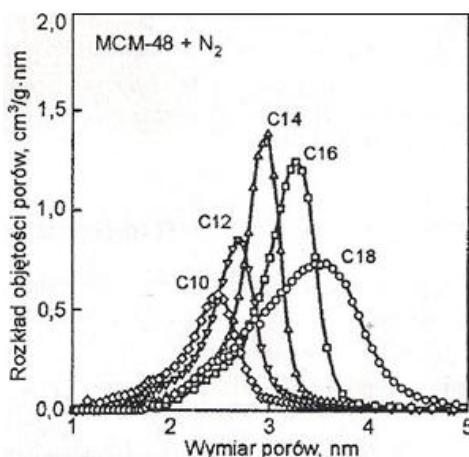
Wyróżniono 3 krzemionki różniące się miedzy sobą układem porów ogólnie nazwane MCM (ang. Mobil Composition of Matter): MCM-41 o budowie heksagonalnej, MCM-48 o budowie regularnej oraz MCM-50 o budowie lamelarnej (Rys. 1) [4].



Rysunek 1. Schematyczne struktury materiałów typu M41S: A) MCM-41, B) MCM-48, C) MCM-50 [5]
Figure 1. Schematic structures of M41S-type materials: A) MCM-41, B) MCM-48, C) MCM-50 [5]

Dzięki charakterystycznym właściwościom takim jak: wysoko rozwinięta powierzchnia właściwa, uporządkowane mezopory o zdefiniowanej wielkości czy wysoka stabilność hydrotermalna w krótkim czasie zaczęto szeroko interesować się tymi materiałami. Początkowo skupiono się na dokładnej analizie właściwości oraz modyfikacji sposobów syntezy [6–34]. Badania dotyczyły m.in. zależności struktury

powstającego produktu od stosunku ilości surfaktantu do krzemionki, czasu prowadzenia syntezy, stopnia wymiany jonów halogenku na jony wodorotlenowe [6] oraz wpływu długości łańcucha węglowodorowego użytego surfaktanta [4, 8, 9]. Analizując otrzymane wyniki można stwierdzić, iż wraz ze wzrostem wartości parametrów dotyczących stosunku reagentów, czasu oraz stopnia wymiany jonów następuje spadek udziału struktury heksagonalnej (MCM-41) przy jednoczesnym wzroście udziału struktury laminarnej (MCM-50) poprzez strukturę regularną (MCM-48). Jednocześnie wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego użytego surfaktantu wzrasta średnica porów otrzymanego materiału (Rys. 2, Tab. 1). Najkorzystniejsze są surfaktanty o długich prostych łańcuchach węglowodorowych, ponieważ krótkie (C_5 - C_{12}) i rozgałęzione powodują powstanie mieszaniny faz zaliczanych do grupy M41S [4, 6-8].



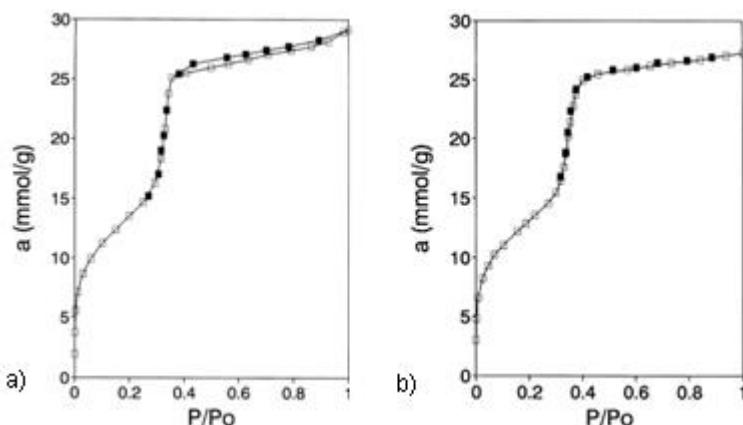
Rysunek 2. Funkcja rozkładu objętości porów od ich wymiaru wyznaczona na podstawie izotermy adsorpcji N_2 dla syntez materiału MCM-48 z użyciem surfaktantów o różnej długości łańcucha alkilowego ($C = 10, 12, 14, 16, 18$) [8]

Figure 2. Pore volume distribution function from their dimension determined on the basis of the N_2 adsorption isotherm for the synthesis of MCM-48 material using surfactants with various alkyl chain lengths ($C = 10, 12, 14, 16, 18$) [8]

Tabela 1. Wpływ długości łańcucha surfaktantu na wielkość porów w materiale MCM-41 [4]
Table 1. Influence of the surfactant chain length on the pore size in the MCM-41 material [4]

Długość łańcucha alkilowego surfaktantu $C_nH_{2n+1}(CH_3)_3N^+$ $n=$	Wielkość porów (nm)
8	1,8
9	2,1
10	2,2
12	2,2
14	3,0
16	3,7

MCM-41 posiada dwu-wymiarowy (2D) uporządkowany układ mezoporów o budowie cylindrycznej i symetrii heksagonalnej ($p6mm$) przypominającej plaster miodu zaś grubość ścian, zbudowanych z amorficznej krzemionki, wynosi ok. 1 nm [10, 11]. Rozmiar porów zawiera się w granicach od 2 do 10 nm, a ich objętość wynosi od 0,7 do 1,2 cm³/g, na co w znacznym stopniu wpływa długość łańcucha węglowodorowego użytego surfaktantu [4, 7, 9]. MCM-48 posiada regularny układ porów należący do grupy przestrzennej Ia3d, a struktura wewnętrzna tego materiału składa się z dwóch helikalnych kanałów 3-D, odwróconych względem siebie o 120° [12–14]. Taka budowa zapewnia korzystniejszą kinetykę wymiany masy w porównaniu do materiału MCM-41. Średnica porów krzemionki MCM-48 może wynosić od 2 do 3 nm, zaś grubość ścianki porów od 0,8 do 1 nm [12]. Powierzchnia właściwa MCM-48, wyznaczona za pomocą metody BET, może osiągać do 1800 m²/g [15], a izoterma adsorpcji-desorpcji azotu, tak jak w przypadku MCM-41, którego powierzchnia właściwa może wynosić 1000 m²/g, zaliczana jest do typu IV wg klasyfikacji IUPAC (Rys. 3) [16].



Rysunek 3. Izoterma adsorpcji-desorpcji N₂ dla: a) MCM-48, b) MCM-41 [16]

Figure 3. N₂ adsorption-desorption isotherm for: a) MCM-48, b) MCM-41 [16]

Najbardziej stabilną termodynamicznie fazą jest budowa warstwowa, którą cechuje się materiał MCM-50 jednak naukowcy nie poświęcają jej wiele uwagi ze względu na bardzo słabą odporność hydrotermiczną [17, 18]. Zarówno materiał MCM-41 jaki i MCM-48 ulegają destrukcji w roztworach zasadowych (pH > 10), co związane jest z hydrolizą wiązania Si-O-Si. W środowisku kwasowym zaś nieznacznie zmniejsza się powierzchnia właściwa oraz objętość porów jednak ich średnica pozostaje bez zmian, co świadczy tylko o częściowym naruszeniu struktury materiałów [19–22].

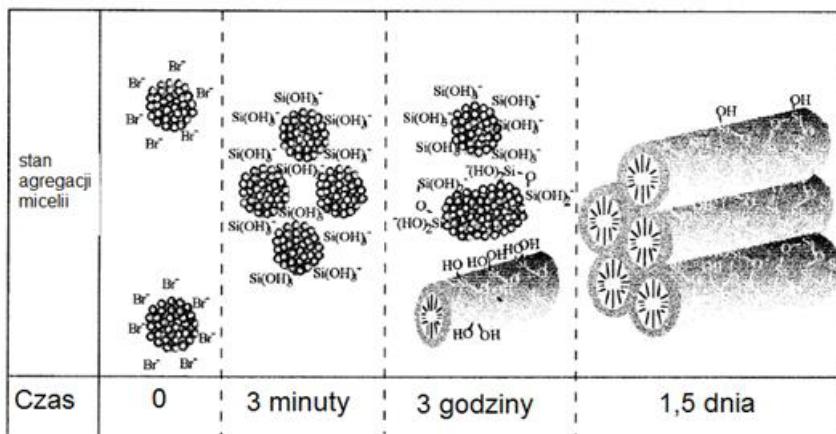
1.2. SYNTEZA I MECHANIZM TWORZENIA

Zastosowane modyfikacje sposobu syntezy pozwoliły m.in. na łatwą i dość dokładną kontrolę morfologii, zmiany właściwości fizycznych otrzymywanych krzemionek oraz miały wpływ na czas, koszty i prostotę wykonania [12, 16, 23–34]. Dotyczyły one zastosowania dodatkowych substancji organicznych i nieorganicznych [23–25], zmiany warunków reakcji [12, 16, 26–29], a także zastosowania innowacyjnych surfaktantów [30–34].

Pierwsza zaproponowana synteza materiałów z grupy M41S opiera się na zastosowaniu organicznych surfaktantów, jako matryc. Początkowo tworzą one w środowisku wodnym, uporządkowane struktury micelarne w których przestrzenie, poprzez hydrolizę i kondensację, wbudowuje się krzemionka. Jako źródło krzemionki stosowany jest tetraetyloortokrzemian (tetraetoksyilan, TEOS), a jako surfaktanty czwartorzędowe sole amoniowe o wzorze ogólnym $C_nH_{2n+1}(CH_3)_3N^+X^-$, gdzie $X=Cl^-$ lub Br^- . Po zmieszaniu substratów z utworzeniem żelu podgrzewa się go do temperatury powyżej $100^\circ C$ i utrzymuje w niej przez określony czas. Otrzymany produkt odsącza się, a następnie usuwa matrycę w procesie kalcynacji lub ekstrakcji cząsteczek matrycy (6 godzin w temperaturze $550^\circ C$) [4].

Istnieje kilka teorii wyjaśniających mechanizm powstawania uporządkowanej struktury mezoporowej krzemionki [4, 35–41]. Beck i współpracownicy [4] zaproponowali dwa prawdopodobne mechanizmy tworzenia struktury MCM-41. Pierwszy z nich zakłada, że struktura produktu jest uwarunkowana istnieniem uporządkowanej ciekłokrystalicznej metafazy miceli, w którą wbudowuje się krzemionka. Drugi mechanizm opiera się na wpływie krzemionki na proces tworzenia uporządkowanych struktur surfaktantu. Sayari [35] potwierdza wpływ obecności krzemionki na morfologię powstającej uporządkowanej struktury opisując, że proces formowania materiałów M41S odbywa się według mechanizmu współdziałania w trzyetapowym procesie. Pierwszy z nich, kontrolowany jest oddziaływaniami elektrostatycznymi i polega na tworzeniu się par jonów pomiędzy krzemionką i środkiem powierzchniowo czarnym. Następnie pary jonowe samoorganizują się do mezofazy posiadającej najczęściej strukturę ciekłokrystaliczną: heksagonalną, regularną lub lamelarną w zależności od składu mieszaniny, pH i temperatury. Ostatnim etapem jest kondensacja nieorganicznych cząstek prowadząca do sztywnej struktury. W obecności obojętnych środków powierzchniowo czarnych, istotne znaczenie dla tworzenia organicznej/nieorganicznej mezofazy, mają wiązania wodorowe, a nie oddziaływanie elektrostatyczne. Istnieją teorie, w których wyklucza się istnienie fazy ciekłokrystalicznej w środowisku reakcyjnym [36, 37], a powstawanie uporządkowanej struktury porównuje się m.in. do krystalizacji soli z roztworu przesyconego na przypadkowo uporządkowanych pałeczkach micelarnych [36]. Teoria wyrównania gęstości ładunku opracowana przez Moniera i współpracowników [38] zakłada, że oddziaływanie elektrostatyczne pomiędzy dodatnimi jonami środka powierzchniowo czarnego oraz ujemnymi jonom krzemionki wpływają na powstanie uporządkowanej struktury mezoporowej. W procesie kondensacji krzemionki

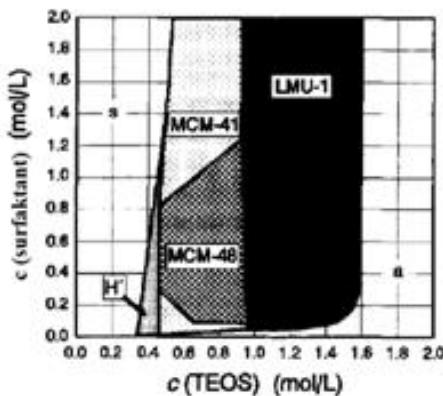
na powierzchni miceli zostaje naruszona równowaga elektrostatyczna, co powoduje łączenie się micel w uporządkowane struktury. Teoria ta została również wykorzystana przez Firouzu, Galarneau i współpracowników [39, 40]. Przeprowadzili oni szereg badań proponując mechanizm tworzenia mezoporowej struktury MCM-41 przedstawiony na Rysunku 4 [40]. Krzemionka, po kilku minutach od dodania jej do roztworu surfaktantu, zastępuje jony bromu wokół powierzchni miceli umożliwiając dalsze formowanie się struktury heksagonalnej [40].



Rysunek 4. Schemat tworzenia struktury MCM-41 [40]

Figure 4. Diagram of MCM-41 structure creation [40]

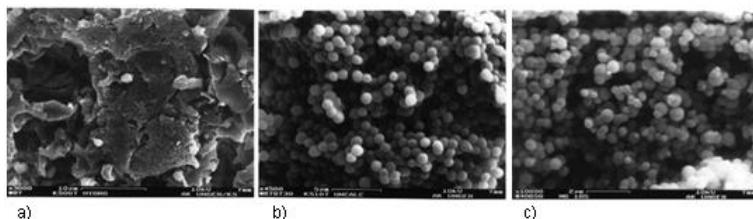
Jak już wspomniano, powstało wiele prac opisujących modyfikacje syntezy metodą hydrotermalną pozwalające na otrzymywanie materiałów o określonych właściwościach [1, 6, 26–31]. Opierają się one na użyciu różnych stosunków ilościowych surfaktantu i krzemionki, dzięki czemu można kontrolować strukturę powstającego materiału. Przy użyciu bromku tetradecylotirmetyloamoniowego ($\text{C}_{14}\text{TMABr}$) jako surfaktantu oraz TEOS jako źródła krzemionki struktury mezoporowe tworzą się pomiędzy dwiema fazami: fazą roztworu, gdy stężenie krzemionki nie przekracza 0,3 mol/L (oznaczona literą s na Rysunku 5) a fazą amorficzną tworzącą się, gdy stężenie TEOS przekroczy 1,6 mol/L (oznaczoną literą a na Rysunku 5). Początkowo, przy wzroście stężenia krzemionki powstaje dwuwymiarowa heksagonalna struktura (H' na Rysunku 5), a następnie gdy ilość krzemionki wynosi od 0,5 do 0,9 mol/L, duże znaczenie ma stężenie surfaktantu warunkując rodzaj uporządkowania. Produkt o strukturze regularnej (MCM-48) kształtuje się przy stężeniu surfaktantu wynoszącym od 0,3 do 0,8 mol/L, zaś przy pozostałych stężeniach można otrzymać MCM-41. Przy stężeniu TEOS od 0,9 do 1,6 mol/L produktem syntezy jest materiał lamelarny LMU-1, określany również, jako KIT-1 o nieuporządkowanej strukturze regularnej [29]. Założenia te potwierdzają badania naukowców z Uniwersytetu Cambridge, którzy za najlepszy stosunek surfaktantu do krzemionki dla MCM-48 uznali 0,8 [6].



Rysunek 5. Diagram strukturalny materiałów mezoporowatych w zależności od stężenia surfaktantu i krzemionki [29]

Figure 5. Structural diagram of mesoporous materials depending on the concentration of surfactant and silica [29]

Kolejnym parametrem znacząco wpływającym na jakość powstającego produktu jest czas prowadzenia syntezy. W trakcie syntezy zachodzi szereg transformacji międzyfazowych: po 5 godzinach syntezowania faza heksagonalna (H_1) przekształca się z fazą lamelarną (L_1), która dopiero po 62 godzinach przechodzi w fazę regularną (V). Dalsze prowadzenie syntezy powoduje przejście do fazy lamelarnej drugiej (L_2), która pozostaje stabilna. Ze względu na to, że struktura regularna jest fazą przejściową prowadzenie syntezy MCM-48 musi przebiegać w ścisłe kontrolowanej warunkach [1, 28]. Udało się opracować metodę w której czas prowadzenia reakcji jest znacznie krótszy niż w tradycyjnej syntezie hydrotermalnej a proces można prowadzić w temperaturze pokojowej. Dodatkowo otrzymane materiały są w postaci rozseparowanych kulek (Rys. 6) o większym przedziale średnic porów, co świadczy o ich jednolitości [12, 26, 42].

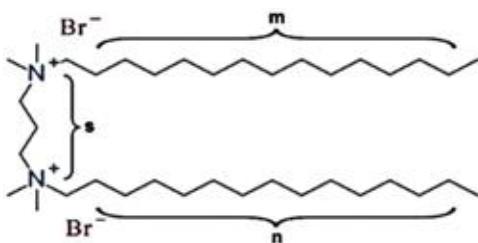


Rysunek 6. Zdjęcia SEM dla: a) MCM-48 zsyntezowanego metodą hydrotermalną, b) MCM-48 zsyntezowanego stosując nową syntezę [26] oraz c) MCM-41 zsyntezowanego stosując nową syntezę [42]

Figure 6. SEM imagines for: a) MCM-48 synthesized by hydrothermal method, b) MCM-48 synthesized using new synthesis [26] and c) MCM-41 synthesized using new synthesis [42]

Opisane powyżej metody syntezy opierają się na stosowaniu kationowych surfaktantów (S^+) oraz ujemnie naładowanej krzemionki (I) [31]. Zastosowanie

anionowego surfaktantu (S^-) oraz dodatnio naładowanej krzemionki (I^+) powoduje powstawanie głównie materiałów o zaburzonej mezostrukturze lamelarnej [32]. Zastosowanie tzw. mediatorów (X^- czy M^+) pozwala na stosowanie surfaktantu i krzemionki o tym samym ładunku: $S^-X^-I^+$ oraz $S^-M^+I^-$. Z badań wynika, iż wykorzystanie układu $S^-M^+I^-$ daje ten sam efekt, co układ S^-I^+ w związku, z czym nie wykorzystuje się ich do syntezy materiałów z grupy M41S [32]. Anionowe surfaktanty mogą być stosowane w połączeniu z surfaktantami kationowymi w celu poprawienia zdolności do tworzenia się struktury samoorganizującej sprzyjającej powstawaniu układu uporządkowanego [33]. Tanev i Pinnavaia [31] opracowali syntezę, w której wykorzystują obojętny surfaktant i krzemionkę (S^0I^0) otrzymując mezoporowe sita molekularne o heksagonalnej strukturze (ang. *Heksagonal Mesoporous Sieves*, HMS). Zastosowanie układu S^+I^- pozwala na otrzymanie produktów MCM-41 o największej powierzchni właściwej oraz wielkości porów od 1,7 do 2,4 nm. Użycie natomiast surfaktantu obojętnego umożliwia syntezę materiałów HMS o objętości porów przekraczającej $1,70 \text{ cm}^3/\text{g}$, jednak grubość ich ścian (1,7–3,0 nm) jest znacznie większa niż w przypadku MCM-41 (1,2–1,5 nm) [31]. W metodach syntezy uporządkowanych materiałów krzemionkowych znaczącym odkryciem stały się środki powierzchniowo czynne z bliźniaczo rozmieszczeniami ładunkami o wzorze ogólnym: $[C_nH_{2n+1}N^+(CH_3)_2-(CH_2)_s-N^+(CH_3)_2C_mH_{2m+1}]_2Br^-$ w skrócie określane, jako GEMINI (Rys. 7) [34].

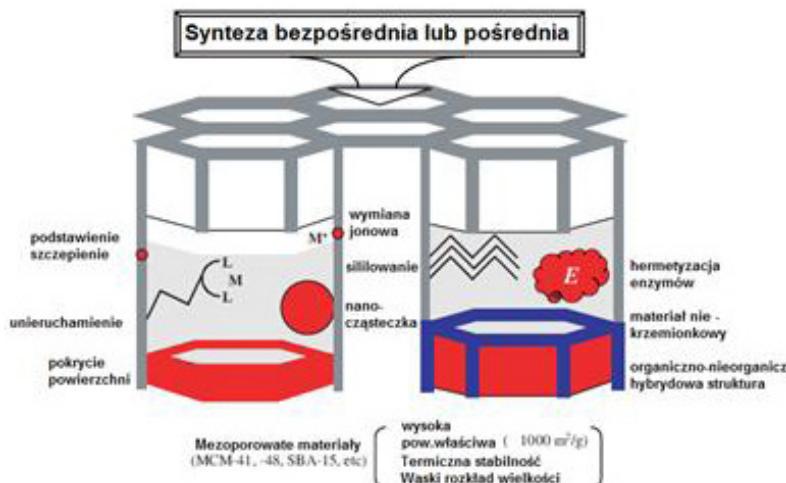


Rysunek 7. Schemat surfaktantu GEMINI
Figure 7. The scheme of GEMINI surfactant

Długość łańcucha alkilowego (n, m) determinuje rozmiar porów, zaś długość „rozdzielacza” (s) wpływa na rodzaj uporządkowania porów powstającego produktu: dla s od 10 do 12 powstaje MCM-48, zaś dla s < 10 tworzy się MCM-41. Dodatkowo zastosowanie GEMINI pozwala na skrócenie czasu syntezy MCM-48 do 2 dni z otrzymaniem produktu o powierzchni właściwej w zakresie od 1200 do 1600 m^2/g [34].

2. MATERIAŁY KOMPOZYTOWE Z UDZIAŁEM MEZOPOROWATEJ KRZEMIONKI

Mezoporowata krzemionka dzięki swojej porowej budowie stwarza możliwości polepszenia właściwości wielu materiałów. Istnieje kilka sposobów na modyfikację jej struktury w celu uzyskania odpowiednich kompozytów (Rys. 8) [32].



Rysunek 8. Schematyczny zarys różnych metod prowadzonych w celu funkcjonalizacji mezoporowatych materiałów [32]

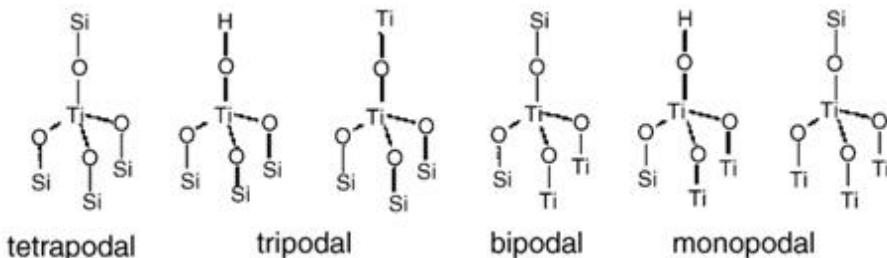
Figure 8. Schematic way of various methods used to functionalize mesoporous materials [32]

Budowa mezoporowatych sit molekularnych pozwala na umieszczenie cząsteczek innych substancji na powierzchni krzemionki, wewnątrz porowej struktury, a także wewnątrz ścian. Pokrywanie mezoporowatych materiałów organicznymi oraz nieorganicznymi strukturami znacznie zmienia mikrośrodowisko wewnątrz mezoporów. Ponadto dzięki otwartej mezoporowej strukturze z łatwością można unieruchomić na powierzchni ścian porów różne kompleksy regio- i enaco-selektywne. Może to być korzystne w porównaniu z konwencjonalnymi mikro- lub makro-porowatymi nośnikami, ponieważ wielkość porów może być dokładnie dostosowana do wymagań zakotwiczonych substancji. Wbudowywanie w ściany porów różnych składników pozwala na zmianę składu mezoporowatego nośnika, a tym samym umożliwia tworzenie zdefiniowanych miejsc o określonej funkcji. Dzieje się tak w przypadku jonów metali zastępujących atomy krzemu w strukturze tworząc kwasowe bądź redoksowe miejsca aktywne wykorzystywane później w reakcjach katalitycznych. Zaletą jest to, iż miejsca aktywne w zależności od procedury syntezy mogą być tworzone bezpośrednio lub pośrednio umożliwiając tym samym zmianę i kontrolę ich właściwości niezależnie od siebie [32].

2.1. KOMPOZYTY WYKORZYSTYWANE JAKO KATALIZATORY

Czyste materiały krzemionkowe są mało przydatne w dziedzinie katalizy, ponieważ nie wykazują one właściwości redukująco-utleniających bądź właściwości kwasowo-zasadowych. Aktywność katalityczną można uzyskać dzięki generacji centrów aktywnych: redoksowych lub kwasowo-zasadowych. Aktywacja może przebiegać na trzy sposoby: wprowadzeniu pojedynczych atomów metali do szkieletu sita, modyfikacji kationów poza sieciowym oraz immobilizacji aktywnych kompleksów na powierzchni krzemionki. Wykorzystanie uporządkowanych materiałów mezoporowatych umożliwia uzyskanie dobrej dyspersji składnika aktywnego dzięki równomierному rozmieszczeniu grup silanowych i siloksanowych w porach [43].

Tytan wykorzystuje się, jako katalizator w reakcjach utleniania związków organicznych. Dzięki możliwości wprowadzenia go do sieci mezoporowej krzemionki otrzymuje się katalizatory o wysokorozwiniętej powierzchni z atomami tytanu rozproszonymi wewnątrz ścian [44]. Mezoporowe katalizatory z tytanem (Ti-MCM-41) zostały wykorzystane w katalizie reakcji redoks, np. podczas utleniania związków organicznych za pomocą nadtlenku wodoru (H_2O_2) lub wodoronadtlenku tert-butylu (TBHP) w łagodnych warunkach. Zsyntezowane katalizatory Ti-MCM-41 wykazują wysoką aktywność i selektywność w reakcjach utleniania cyklicznych i rozgałęzionych alkoholi, co jest spowodowane dużą objętością porów ułatwiającą łatwy dostęp cząsteczkom do centrów aktywnych przy jednoczesnej możliwości powstawania dużych produktów przejściowych. Dodatkowo zmniejszone są efekty związane z dyfuzją produktów i substratów [45–51]. Katalizatory krzemionki z tytanem znalazły również szerokie zastosowanie w reakcjach epoksydacji [52–60]. Wyniki wykazały, że atomy tytanu są przyłączone do powierzchni ściany MCM-41 przez czterokrotną koordynację. Czterokrotnie skoordynowane atomy tytanu są przeważnie szczepione przez dwa lub jeden mostek krzemowo-tlenowy (-O-Si-O), co prowadzi do powstania tak zwanych bipodalnych lub monopodalnych centrów tytanowych w częściowo spolimeryzowanych stanach, które są uważane za centra aktywne katalitycznie mające wysoką aktywność i selektywność w reakcji epoksydowania (Rys. 9) [57].



Rysunek 9. Niektóre możliwe czterokrotnie skoordynowane typy tytanu w Ti-MCM-41 [57]

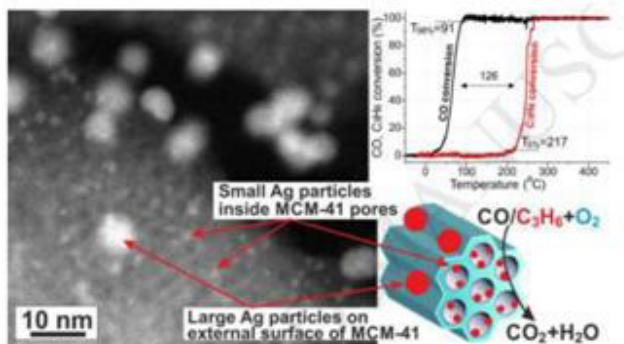
Figure 9. Some possible four-fold coordinated titanium species in Ti-grafted MCM-41 [57]

Dodatkowo zaczęto wykorzystywać kompozyty Ti-MCM-41 jako podłożo do innych katalizatorów. Ich zastosowanie pozwoliło na zwiększenie dyspersji cząsteczek np. tlenków lub metali co wynikało z silniejszej interakcji między materiałami. Taka modyfikacja powierzchni Ti-MCM-41 zwiększyła np. konwersję dibenzotiofenu i stałe szybkości pseudo pierwszego rzędu [61–66]. Kompozyty mezoporowatej krzemionki z tytanem i tlenkiem tytanu (IV) (TiO_2) wykorzystuje się również jako fotokatalizatory [67–71]. Wykazują one znacznie większą aktywność fotokatalityczną, w porównaniu do czystych materiałów, o czym w znacznym stopniu decyduje budowa porów. Niestety sama dyspersja tytanu bądź TiO_2 na nośniku krzemionkowym nie może całkowicie wyeliminować wad takich jak aktywność fotokatalityczna w promieniowaniu UV oraz szybka rekombinacja foto generowanych par elektron-dziura. Wśród metod stosowanych w celu zmniejszenia tych niedogodności jest jono-domieszkowanie lub hetero-szczepienie z innymi półprzewodnikami [71].

Oprócz tytanu do sieci MCM-41 wprowadzono także inne metale przejściowe m.in. wanad, cyrkon, niob, żelazo, ruten, srebro, nikiel, wolfram [43, 72–98]. Katalizatory mezoporowate z niklem zostały zastosowane m.in. w procesie oligomeryzacji propenu wykazując większą aktywność i lepszą selektywność w kierunku trimerów i tetramerów propenu w porównaniu do katalizatorów na bazie zeolitów o średnich porach [72]. Połączenie rutenu i niklu w bimetaliczne kompozyty z MCM-41 poprawiło zachowanie katalityczne monometalicznego Ni/MCM-48 w reakcji uwołnienia D-glukozy w sorbitol, zwiększając szybkość reakcji i wykazując całkowitą selektywność do sorbitolu przez minimalizowanie wytwarzania mannitolu [73, 74]. Kompozyt mezoporowatej krzemionki i wolframu wykazuje dużą aktywność katalityczną w reakcji utleniania cyklopentenu (CPE) do aldehydu glutarowego (GA) [75, 76]. Przy optymalnej zawartości wolframu w kompozycie wynoszącej 20% wag wydajność powstającego aldehydu glutarowego jest o 66% większa niż przy użyciu tradycyjnego katalizatora tlenku wanadu(VI). Podobne właściwości katalityczne wykazują kompozyty wanadu z MCM-41 [77]. Materiały na bazie wanadu są godnymi uwagi katalizatorami utleniającymi, jednak dodatkowo można opracować miejsca kwasowe, co czyni je potencjalnymi bifunkcyjnymi katalizatorami łączącymi miejsca redoks i kwasu Lewisa [78]. Sita molekularne z wanadem (V-MCM-41) zsyntetyzowane metodą hydrotermiczną *in-situ* wykazał dobrą selektywność katalityczną w katalitycznym utlenianiu styrenu przy użyciu nadtlenku wodoru, a selektywność benzaldehydu i kwasu fenylooctowego osiągnęła odpowiednio 30,68% i 49,44% [82].

Kompozyt niobu i krzemionki (Nb-MCM-41) wykorzystano do katalizy jednoetapowej syntezy kaprolaktamu z cykloheksanonu poprzez łączoną ammoksymację w fazie ciekłej i przegrupowanie Beckmanna z użyciem H_2O_2 i amoniaku [93]. Katalizator kompozytu ze srebrem (Ag/MCM-41) wytworzony techniką impregnacji posiada dwa rodzaje cząstek srebra: ultramale ($< 3\text{ nm}$) wewnątrz porów oraz duże (4–8 nm) na zewnętrznej powierzchni MCM-41. Struktura mezoporowatej krzemionki służy jako nanoreaktor do syntezy i stabilizacji małych nanocząstek Ag. Testy

katalityczne w mieszaninie utleniającej zawierającej 1% tlenku węgla(II) (CO) i 1% propylenu wykazują, że katalizator Ag/MCM-41 można stosować do selektywnego utleniania CO w obecności propylenu od temp. 91°C (konwersja $\text{CO} > 98\%$) do temp. 217°C (konwersja propylenu < 5%). Dzięki temu katalizator można stosować do oczyszczania węglowodorów z CO przez selektywne jego utlenianie (Rys. 10) [96].



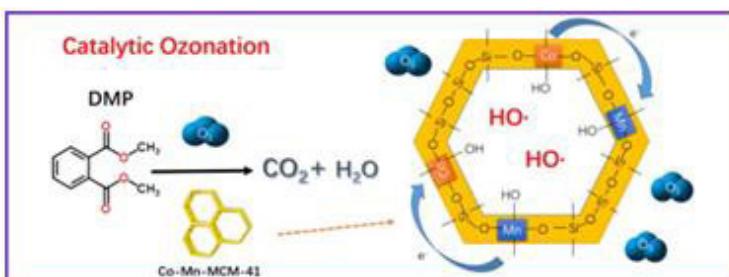
Rysunek 10. Zdjęcie HAADF-STEM katalizatora Ag/MCM-41 oraz jego aktywność katalityczna w utlenianiu mieszaniny CO oraz propylenu (C_3H_6) [96]

Figure 10. HAADF-STEM (High-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy) images of Ag/MCM-41 catalyst and activity in oxidation of mixture of CO and propylene [96]

Kompozyty metali i ich tlenków z mezoporową krzemionką znalazły zastosowanie jako katalizatory w procesie ozonowania [99–111]. Jest to bardzo atrakcyjna technika oczyszczania ścieków ze względu na możliwość rozkładu toksycznych związków organicznych oraz zwiększenie biodegradowalności wycieku. Ozon (O_3) jest skutecznym utleniaczem, ponieważ może selektywnie utleniać nienasycone wiązania podwójne i struktury aromatyczne. Wykorzystanie katalizatora w ozonowaniu, jest korzystne w zwiększaniu degradacji odpornych materiałów organicznych, wspomaga dekompozycję ozonu w celutworzenia rodników hydroksylowych oraz ułatwia adsorpcję i reakcję związków organicznych z ozonem na powierzchni katalizatora [99]. W tym celu często stosowany jest kompozyt krzemionki z żelazem (Fe/MCM-41) [100–104]. Przy jego użyciu skuteczność degradacji diklofenu wzrasta 2,8 krotnie w porównaniu do samego ozonowania [103]. Kompozyt Fe/MCM-48 posiada dużą powierzchnię właściwą i wysoce uporządkowaną mezoporową strukturę, dzięki której zwiększa się szybkość reakcji oraz dyfuzja produktów. Poprawiło to usuwanie węgla organicznego (TOC), przy czym około 49,9% TOC usunięto w procesie ozonowania w czasie 60 minut, co jest dwukrotnie większe niż w ozonowaniu bez katalizatora [102]. Przeprowadzono serię eksperymentów w celu zbadania aktywności katalitycznej kompozytów krzemionki z cerem (Ce/MCM-48 oraz Ce/MCM-41) do ozonowania kwasu kłofiliowego w roztworze wodnym. Wydajność TOC dla Ce/MCM-48/ O_3 może wynosić do 64% przy 120

minutach reakcji, 54% dla Ce/MCM-41/O₃, a tylko 24% dla MCM-48/O₃ oraz 23% dla samego ozonowania [108].

Bimetaliczny katalizator kobaltu i manganu (Co-Mn-MCM-41) badano pod kątem degradacji ftalanu dimetylu (DMP) za pomocą ozonowania, wykazując, że zastosowanie Co-Mn-MCM-41 znacznie przyspieszyło ten proces. Wydajność TOC wyniosła 94% a wydajność usuwania DMP 99,7% po 15 minutach w optymalnych warunkach. Wzmocniona reaktywność katalityczna została przypisana wysokiej dyspersji kobaltu i manganu w porach MCM-41, co sprzyjało rozkładowi ozonu i powstawaniu rodników hydroksylowych a tym samym przyspieszeniu degradacji DMP w ozonowaniu katalitycznym (Rys. 11). Dodatkowo katalizator Co-Mn-MCM-41 pozostawał stabilny w łagodnych warunkach kwasowych i nadal wykazywał wysoką aktywność po wielokrotnym użyciu [109].



Rysunek 11. Schemat ozonowania katalitycznego ftalanu dimetylu (DMP) z użyciem bimetalicznego katalizatora kobaltu i manganu (Co-Mn-MCM-41) [109]

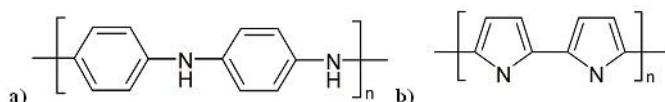
Figure 11. Scheme of catalytic ozonation of dimethyl phthalate (DMP) using bimetallic cobalt and manganese catalyst (Co-Mn-MCM-41) [109]

Tlenek manganu osadzony na nośniku MCM-41 (MnO_x/MCM-41) został wykorzystany do degradacji nitrobenzenu. Wydajność degradacji dla ozonowania katalitycznego była 4,5 razy większa niż samo ozonowanie [111].

2.2. KOMPOZYTY Z POLIMERAMI

Kompozyty polimerowe należą do hybrydowych materiałów zbudowanych z matrycy organicznego polimeru rozproszonej w nieorganicznej krzemionce. Wykazują one wyjątkowe właściwości łącząc w sobie zalety organicznych polimerów (np. plastyczność, elastyczność i przewodnictwo) oraz nieorganicznej krzemionki (np. stabilność termiczna, sztywność) [112]. Wielkość porów krzemionek z grupy M41S jest wystarczająca, aby „pomieścić” makrocząsteczki, co pozwala na wytworzenie interakcji pomiędzy polimerem i fazą nieorganiczną [113]. Najczęściej wykorzystywany monomerami są styren, etylen, propylen, anilina, pirol, octan winylu oraz metakrylan metylu [114]. W celu uzyskania kompozytu polimerowego o dobrej dyspersji i zwiększonej adhezji konieczna jest modyfikacja powierzchni

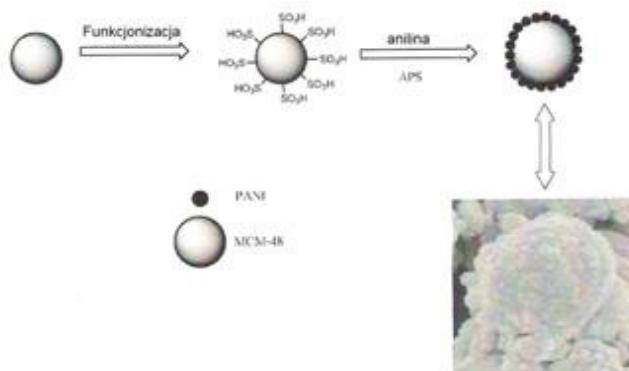
krzemionki. Wykorzystywane są dwie metody: postsyntezowej modyfikacji oraz współkondensacji [115]. Synteza materiałów kompozytowych z wykorzystaniem mezoporowatej krzemionki może przebiegać wg. trzech głównych metod: mieszania, polimeryzacji *in-situ* oraz polimeryzacji powierzchniowo-inicjowanej [113]. Polimery przewodzące ze względu na możliwość przewodzenia prądu elektrycznego są często wykorzystywane w mezoporowatych kompozytach polimerowych. Szcześcielnym zainteresowaniem wśród badaczy cieszą się polianilina (PANI) oraz polipirorol (PPy) (Rys. 12), które swoje przewodnictwo zawdzięczają posiadaniu sprzężonego układu wiązań podwójnych umożliwiającego transport elektronów [116].



Rysunek 12. Budowa postaci neutralnej a) polianiliny oraz b) polipirorolu [116]

Figure 12. Structure of the neutral form a) polyaniline and b) polypyrrole [116]

Polianilina ze względu na łatwą syntezę oraz dobrze poznane właściwości elektryczne, biologiczne i optyczne stanowi podstawowy materiał do badań mezoporowatych kompozytów z polimerami przewodzącymi [117–127]. Wykorzystując metodę polimeryzacji *in-situ* aniliny z modyfikowanym powierzchniowo materiałem MCM-48 (F-MCM-48) schematycznie przedstawioną na Rysunku 13, można otrzymać kompozyt w postaci kulistych aglomeratów.



Rysunek 13 . Schemat syntezy kompozytu PANI/F-MCM-48 [118]

Figure 13. Synthetic diagram of the PANI / F-MCM-48 composite [118]

Dzięki takiemu połączeniu z krzemionką otrzymany produkt charakteryzuje się wyższą stabilnością termiczną oraz przewodnictwem elektrycznym rzędu 10^{-2} S/cm [118]. Funkcjonalizując wnętrze porów MCM-41 grupami sulfonowymi uzyskuje się kompozyt PANI/MCM-41 gdzie polianilina przyjmuje formę najbardziej przewodzącą (sól emeraldyny) bez konieczności późniejszego domieszkowania.

nia jej innym kwasem. Dodatkowo przyłączone grupy sulfonowe powodują silniejsze oddziaływanie pomiędzy sfunkcjonalizowanym szkieletem nieorganicznym i zaadsorbowaną aniliną niż w przypadku MCM-41 [119]. Polianilinę w formie soli emeraldyny można otrzymać również syntezując kompozyt z mezoporowatą krzemionką w kwaśnym środowisku wodnym w obecności jonów miedzi [120]. Kompozyt polianiliny, siarki i krzemionki MCM-41 (Rys. 14) zbadano pod kątem wykorzystania w bateriach litowo siarkowych. Okazało się, że prezentował on doskonałą odwracalną pojemność $506,3 \text{ mAh g}^{-1}$ po 150 cyklach, co jest znacznie wyższe w porównaniu do czystej siarki [121].

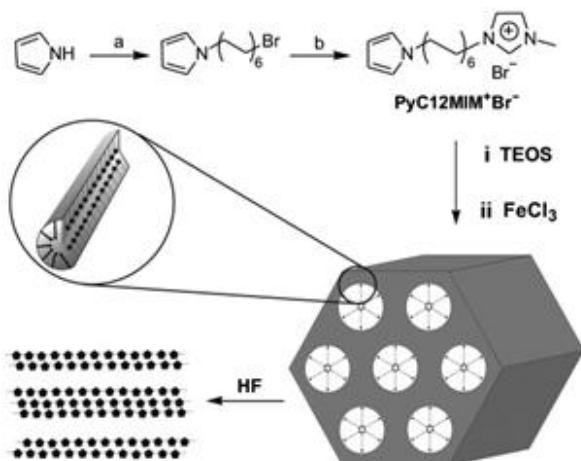


Rysunek 14. Schemat procesu przygotowania kompozytu z polianiliną, siarką i krzemionką [121]
Figure 14. Microstructure evolution of polyaniline, sulfur, silica composite in preparation process [121]

Wyniki elektrochemicznych testów wykazały, że kompozyt grafenu, polianiliny i mezoporowej krzemionki wykazuje wysoką pojemność (405 F g^{-1}) oraz stabilność (91,4%) podczas ładowania-rozładowania galwanostatycznego dla 1000 cykli co stwarza wysoki potencjał wykorzystania tego materiału w komercyjnych superkondensatorach [122]. Kompozyt PANI@MCM-41 wykorzystuje się również jako ciecz elektroreologiczna (zawiesina drobin przewodnika rozproszona w izolacyjnej cieczy) gdzie polianilina osadzona w kanałach MCM-41, a nie na jego powierzchni, osiąga przewodnictwo ok. 10^{-9} S/cm [123, 124].

Polipirol wzbuďa szerokie zainteresowanie ze względu na wysoką przewodność i polaryzowalność, dobrą stabilność środowiskową oraz właściwości elektroreologiczne. Otrzymano kompozyt polipirolu w MCM-41 (PPy@MCM-41) oraz kompozyt polipirolu w MCM-48 (PPy@MCM-48) poprzez chemiczną polimeryzację *in-situ* z zastosowaniem chlorku żelaza (III) (FeCl_3) [128, 129]. Kompozyty krzemionki i polipirolu można utworzyć elektrochemicznie. Tworzące się filmy kompozytowe składają się z cząstek polipirolu i MCM-41, w których pirol jest elektrochemicznie utleniony na wewnętrznej ścianie cząstek krzemionki [130]. Zastosowanie środków powierzchniowo czynnych sfunkcjonalizowanych monomerami polipirolu ($\text{PyC12MIM}^+\text{Br}^-$) do syntezy krzemionki MCM-41 a następnie ich che-

miczna polimeryzacja z zastosowaniem chlorku żelaza (III) pozwala na otrzymanie długich dwu wymiarowych struktur polipirolu (Rys. 15) [131, 132].



Rysunek 15. Schematyczna ilustracja budowy wysoko uporządkowanej krzemionki z nanorurkami polipirolowymi w kanałach: a) 1,12-dibromododekan, KOH/DMF, RT, 24 h; b) 1-metyloimidazol, toluen, refluxowany przez 24 godziny [131]

Figure 15. Schematic illustration of the construction of highly ordered silica containing aligned polypyrrole nanowires within channels: a) 1,12-dibromododecane, KOH/DMF, RT, 24 h; b) 1-methylimidazole, toluene, refluxed for 24 h [131]

Polipirol w połączeniu z mezoporowatą krzemionką może być stosowany jako faza rozproszona w zawiesinie oleju silikonowego wykazując typowe zachowanie cieczy elektroreologicznej charakteryzuje się szybką i znacznie polepszoną polaryzacją wewnętrz cząstek pod wpływem pola elektrycznego, jak również anizotropową charakterystyką właściwości elektrycznych [133–136].

Otrzymano również kompozyty z innymi polimerami m.in. kompozyty MCM-41 z poli(difenyoaminą) [137] lub poli(alkoholem furfurylowym) [138], kompozyty MCM-48 z poli(4-winylopirydyną) (P4VP@MCM-48) [139], z polistyrenem lub poli(winyloacetalem) [140] czy nowe nanosieci kompozytowe MCM-41 z polipropylenem [141, 142]. Dodatkowo zbadano wpływ rodzaju użytej matrycy krzemionkowej na stabilność termiczną kompozytów poli(metakrylanu metylu) – PMMA. Stabilność termiczna rośnie w następującej kolejności: PMMA<PMMA@MCM-41<PMMA@MCM-48<PMMA@SBA-15, co spowodowane jest głównie różnicą w wielkości porów [143]

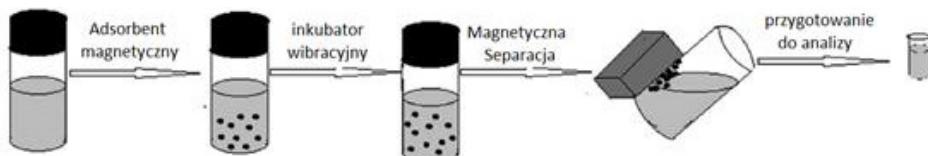
2.3. KOMPOZYTY WYKORZYSTYWANE JAKO SORBENTY

Uporządkowane materiały mezoporowate wykazują szereg potencjalnych zastosowań w procesach adsorpcji dzięki swoim szczególnym właściwościom fizykochemicznym m.in. dużej powierzchni właściwej oraz uporządkowanej mezoporowatości. Głównym wykorzystaniem jest użycie ich w procesach usuwania zanieczyszczeń z wody i gazów [144–158].

Kompozyty MCM-48 z różnymi aminami użyto w procesie adsorpcji tlenku węgla(IV). Z badań wynika, iż MCM-48 z przytwierdzoną propyloaminą wykazuje wysoką szybkość i selektywność adsorpcji, wobec CO_2 w mieszaninie z azotem [145]. Badania pokazują, że utworzenie kompozytu zeolitu z MCM-41 (MCM-41/13X) prowadzi do zwiększonej szybkości wchłaniania i zmniejszenia stopnia dezaktywacji tlenku węgla (IV) tym samym zdolność adsorpcji wzrasta i osiąga pojemność $1,2 \text{ mmol g}^{-1}$ w temp. 300°C i pod ciśnieniem 1 bar, która jest prawie dwukrotnie większa w porównaniu do próbki czystego MCM-41 [146]. Możliwe jest zastosowanie kompozytów uporządkowanych materiałów mezoporowatych z niobem i niklem w procesach deodoryzacji, podczas których usuwane są odorotwórcze związki siarki. Jednym z nich jest siarczek dibutylowy, który kompozyty z MCM-41 adsorbują ze znacznie wyższą pojemnością sorpcyjną niż zeolit Y [147]. Do adsorpcji siarkowodoru wykorzystano kompozyty MCM-41 oraz MCM-48 z jednorodnymi nanocząsteczkami tlenku żelaza(III) rozproszonymi w mezoporach [148].

Kompozyty uporządkowanych materiałów krzemionkowych mają szerokie potencjalne zastosowania w procesach oczyszczania wód. Przez wzbogacenie ich grupami organicznymi można otrzymać dobre adsorbenty kationów metali ciężkich takich jak: ołów, kadm, arsen, miedź, nikiel, cynk i rtęć [149–155]. Prowadzono badania nad wykorzystaniem zmodyfikowanych monowarstwą merkaptopropylotrimetoksysilanu materiałów MCM-41 w usuwaniu rtęci i innych metali ciężkich w wodnych i niewodnych odpadach. Adsorbenty te wykazały się dużą skutecznością, stabilnością oraz prawdopodobną możliwością regeneracji, co stwarza szereg zastosowań przemysłowych i środowiskowych [151]. Do usuwania niklu i miedzi wykorzystano kompozyty krzemionki ze związkami organicznymi z grupami aminopropylowymi [152]. Usuwanie chromu badano przy użyciu kompozytów mezoporowej krzemionki z polimerami [153], z diaminami [154] czy podłożem ceramicznym [155]. Kompozyty z diaminami wykazywały maksymalną zdolność adsorpcji $166,67 \text{ mg g}^{-1}$ dla jonów chromu(VI) [154]. Membrany kompozytowe na podłożu ceramicznym wykazywały usunięcie Cr do 77%, zaś kompozyty z polimerami zdolne były do usunięcia tego metalu na poziomie ponad 85% [153, 155]. Dodatkowym aspektem stało się wykorzystanie częstek magnetycznych żelaza w tworzeniu kompozytów krzemionkowych do usuwania metali ciężkich. Zsyntezowano magnetyczną mezoporową krzemionkę MCM-48 funkcjonalizowaną aminą ($-\text{NH}_2$) i dendrymeramidami na bazie melaminy (MDA) (MDA-magMCM-48),

która można łatwo oddzielić od wodnych roztworów przez zastosowanie pola magnetycznego (Rys. 16) [156].



Rysunek 16. Schematyczna ilustracja separacji magnetycznej jonów metali ołowiu, miedzi, chromu i kadmu na MDA-magMCM48 [156]

Figure 16. Schematic illustration of magnetic separation of lead, copper, chrome and cadmium ions onto MDA-magMCM48 [156]

Adsorpcję jonów metali opisywano za pomocą modelu pseudo-drugiego rzędu i izotermą sorpcji Langmuira o maksymalnej zdolności adsorpcji 127,24, 125,80, 115,60 i 114,08 mg g⁻¹ odpowiednio dla jonów metali ołowiu, miedzi, chromu i kadmu. Kompozyt MDA-magMCM-48 został poddany regeneracji i okazał się odpowiedni do ponownego użycia w kolejnych trzech cyklach adsorpcji i desorpcji bez znaczącej utraty zdolności adsorpcji [156].

Potencjalne zastosowanie jako adsorbenty w oczyszczaniu wód i ścieków znalazły również kompozyty krzemionki z węglem [157, 158]. Tlenek grafenu oraz zredukowany tlenek grafenu zamknięty w porach MCM-48 wykorzystano do remediacji kofeiny (CAF) i fenacetyny (PHE) z roztworu wodnego. Badania wykazały, że kompozyt ze zredukowanym tlenkiem grafenu ma lepszą zdolność adsorpcji wynoszącą 153,8 i 212,7 mg g⁻¹ dla CAF i PHE odpowiednio [157]. Adsorpcję nitrobenzenu (NB) z wody prowadzono wykorzystując kompozyty: pirolizowanego MCM-41 (Si-C), pirolizowanego Al-MCM-41 (Al-C), MCM-41 zawierającego grafitowy azotek węgla g-C₃N₄ (Si-C₃) i Al-MCM-41 zawierającego g-C₃N₄ (Al-C₃). Wyniki wykazały, że adsorpcja NB była szybka i osiągnęła stan równowagi w czasie poniżej 5 minut. Maksymalna zdolności adsorpcji nitrobenzenu na sorbentach: Al-C, Si-C, Al-C₃ i Si-C₃ wynosiła odpowiednio 243,9 217,4 116,3 i 54,95 mg g⁻¹ [158].

PODSUMOWANIE

Uporządkowane mezoporowate krzemionki z grupy M41S cechują się wysoką trwałością, dużą powierzchnią właściwą oraz określonym układem porów o rozmiarach pozwalających na „pomieszczenie” w nich makrocząsteczek. Ich synteza zazwyczaj przebiega z wykorzystaniem metody hydrotermalnej, jednak odpowiednie jej modyfikacje pozwalają na otrzymanie produktów o określonych właściwościach. Dzięki możliwości sfunkcjonalizowania zarówno wewnętrznej jak i zewnętrznej powierzchni krzemionki możliwe jest tworzenie kompozytów z różnymi substancjami. Tworzenie takich kompozytów daje możliwość połączenia właściwości kilku materiałów otrzymując produkt o pożądanych cechach. Kompozyty te mogą

być następnie wykorzystywane m.in. jako katalizatory wielu reakcji chemicznych czy adsorbenty stosowane przy oczyszczaniu wód, ścieków lub gazów. Połączenie matrycy krzemionkowej z polimerem pozwala na otrzymanie materiału łączącego właściwości obu komponentów. Większość prac dotyczy kompozytów krzemionki z polianiliną oraz polipirolem, które cechują się dobrymi właściwościami przewodzącymi oraz łatwością syntezy.

PIŚMIENIICTWO CYTOWANE

- [1] X.S. Zhao, G.Q. Lu, G.J. Millar, Ind. Eng. Chem. Res., 1996, **35**, 2075.
- [2] S.T. Wilson, B.M. Lok, C.A. Messina, T.R. Cannan, E.M. Flanigen, J. Am. Chem. Soc., 1982, **104**, 1146.
- [3] B.M. Lok, C.A. Messina, R.L. Patton, R.T. Gajek, T.R. Cannan, E.M. Flanigen, J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 6092.
- [4] J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, J. Am. Chem. Soc., 1992, **114**, 10834.
- [5] P. Niebrzydowska, P. Kuśtrowski, *Mezoporowate materiały węglowe uzyskane na bazie krzemionek*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków 2012.
- [6] A.A. Romero, M.D. Alba, W. Zhou, J. Klinowski, J. Phys. Chem. B, 1997, **101**, 5294.
- [7] S. Biz, M.L. Ocelli, Catal. Rev.- Sci. Eng., 1998, **40**, 329.
- [8] J. Choma, M. Jaroniec, J. Klinik, Ochrona środowiska, 2006, **28**, 3.
- [9] C.T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. Beck, Nature, 1992, **359**, 710.
- [10] M. Grün, I. Lauer, K.K. Unger, Adv. Mater., 1997, **9**, 254.
- [11] D. Kumar, K. Schumacher, C. Hohenesche, M. Grun, K.K. Unger, Coll. and Surf., 2001, **109**, 187.
- [12] K. Schumacher, P.I. Ravikovich, A. Du Chesne, A.V. Neimark, K.K. Unger, Langmuir, 2000, **16**, 4648.
- [13] M. Kruk, M. Jaroniec, Chem. Mater., 1999, **11**, 1999, 2568.
- [14] V. Alfredszon, M.W. Anderson, Chem. Mater., 1996, **8**, 1141.
- [15] L.A. Solovyov, O.V. Belousov, R.E. Dinnebier, A.N. Shmakov, S.D. Kirik, J. Phys. Chem. B, 2005, **109**, 3233.
- [16] G. Schulz-Ekloff, J. Rathousky, A. Zukal, Microporous Mesoporous Mater., 1999, **27**, 273.
- [17] J. Diaz, J. Perez-Pariente, O. Terasaki, J. Mater. Chem., 2003, **14**, 48.
- [18] A. Kierys, J. Goworek, *Materiały krzemionkowe nowej generacji*, Zakład Adsorpcji, Wydział Chemiczny, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2013.
- [19] D. Trong On, S.M.J. Zaidi, S. Kaliaguine, Microporous Mesoporous Mater., 1998, **22**, 211.
- [20] L.Y. Chen, S. Jaenicke, G.K. Chuah, Microporous Mater., 1997, **12**, 323.
- [21] M.V. Landau, S.P. Varkey, M. Herskowitz, O. Regev, S. Pevzner, T. Sen, Z. Luz, Microporous Mesoporous Mater., 1999, **33**, 149.
- [22] A. Doyle, B.K. Hodnett, Microporous Mesoporous Mater., 2003, **63**, 53.
- [23] N.K. Raman, M.T. Anderson, C.J. Brinker, Chem. Mater., 1996, **8**, 1682.
- [24] O. Franke, J. Rathousky, G. Schulz-Ekloff, A. Zukal, Elsevier, 1995, **91**, 309.
- [25] H. De-run, Ch. Sheng-li, Z. Zheng, Ch. Ai-Cheng, L. Rui, J. Fuel Chem. Technol., 2012, **40**, 5.
- [26] K. Schumacher, M. Grun, K.K. Unger, Microporous Mesoporous Mater., 1999, **27**, 201.
- [27] J. Choma, M. Jaroniec, M. Kloske, *Wiadomości Chemiczne*, WUW, Wrocław 2001.
- [28] J. Xu, Z. Luan, H. He, W. Zhou, L. Kevan, Chem. Mater., 1998, **10**, 3690.
- [29] P. Behrens, A. Glaue, Ch. Hagganmuller, G. Schechner, Solid State Ion., 1997, **255**, 101.

- [30] M. Widenmeyer, R. Anwander, *Chem. Mater.*, 2002, **14**, 1827.
- [31] P.T. Tanev, T.J. Pinnavaia, *Chem. Mater.*, 1996, **8**, 2068.
- [32] A. Taguchi, F. Schuth, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2005, **77**, 1.
- [33] J. Wang, J. Lu, J. Yang, W. Xiao, J. Wang, *Mater. Lett.*, 2012, **78**, 199.
- [34] P. Van Der Voort, M. Mathieu, F. Mees, E.F. Vansant, *J. Phys. Chem. B*, 1998, **102**, 8847.
- [35] A. Sayari, *Chem. Mater.*, 1996, **8**, 1840.
- [36] C.-Y. Chen, S.L. Burkett, H.-X. Li, M.E. Davis, *Microporous Mater.*, 1993, **2**, 27.
- [37] Davis, E. Mark, *Nature*, 1993, **364**, 391.
- [38] A. Monnier, F. Schuth, Q. Huo, D. Kumar, D. Margolese, R.S. Maxwell, G.D. Stucky, M. Krishnamurty, P. Petroff, A. Firouzi, M. Janicke, *Science*, 1993, **261**, 1299.
- [39] A. Firouzi, D. Kumar, L.M. Bull, T. Besier, P. Sieger, Q. Huo, S.A. Walker, J.A. Zasadzinski, C. Glinka, J. Nicol, D. Margolese, G.D. Stucky, B.F. Chmelka, *Science*, 1995, **267**, 1138.
- [40] A. Galarneaua, F. Di Renzo, F. Fajulaa, L. Mollob, B. Fubinib, M.F. Ottavianic, J. Coll. Interf. Scien., 1998, **201**, 105.
- [41] M. Luechinger, L. Frunz, G.D. Pirngruber, R. Prins, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2003, **64**, 203.
- [42] M. Grün, K.K. Unger, A. Matsumoto, K. Tsutsumi, *Microporous Mesoporous Mater.*, 1999, **27**, 207.
- [43] I. Nowak, M. Ziółek, *Mezoporowate sita molekularne-synteza, charakterystyka, właściwości fizyko-chemiczne i katalityczne*, [w:] *Wiadomości Chemiczne*, WUW, Wrocław 2001.
- [44] X.L. Yang, W.L. Dai, R. Gao, K. Fan, *J. Catal.*, 2007, **249**, 278.
- [45] A. Corma, M.T. Navarro, J. Perez-Pariente, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 147.
- [46] P.T. Tanev, M. Chibwe, T.J. Pinnavaia, *Nature*, 1994, **368**, 321.
- [47] S.K. Roy, D. Dutta, A.K. Talukdar, *Mater. Res. Bull.* 2018, **103**, 38.
- [48] J. Liu, S. Fang, R. Jian, F. Wu, P. Jian, *Power Technology*, 2018, **329**, 19.
- [49] N. Igarashi, K. Hashimoto, T. Tatsumi, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2007, **104**, 269.
- [50] W.H. Yu, C.H. Zhou, X.S. Xu, Z.H. Ge, *Chinese Chem. Lett.*, 2007, **18**, 341.
- [51] L.J. Davies, P. McMorn, D. Bethell, P.C. Bulman Page, G.J. Hutchings, *J. Mol. Catal.*, 2001, **165**, 243.
- [52] M. Fadhli, I. Khedher, J.M. Fraile, *Compte Rendu Chimie*, 2017, **20**, 827.
- [53] M. Fadhli, I. Khedher, J.M. Fraile, *J. Mol. Catal.*, 2016, **420**, 282.
- [54] J. Silvestre-Alberó, M.E. Domíne, J.L. Jordá, M.T. Navarro, A. Corma, *Appl. Catal. A*, 2015, **507**, 14.
- [55] A. Wróblewska, A. Fajdek, J. Wajzberg, E. Milchert, *J. Hazardous Mater.*, 2009, **170**, 405.
- [56] J.M.R Gallo, I.S. Paulino, U. Schuchardt, *Appl. Catal. A*, 2004, **266**, 223.
- [57] Q. Yuan, A. Hagen, F. Roessner, *Appl. Catal. A*, 2006, **303**, 81.
- [58] C. Berlini, M. Guidotti, G. Moretti, R. Psaro, N. Ravasio, *Catal. Today*, 2000, **60**, 219.
- [59] K. Lin, P.P. Pescarmona, K. Houchoofd, D. Liang, P.A. Jacobs, *J. Catal.*, 2009, **263**, 75.
- [60] D. Marino, N.G. Gallegos, J.F. Bengoa, A.M. Alvarez, S.G. Marchetti, *Catal. Today*, 2008, **133-135**, 632.
- [61] S.K. Mohamed, A.A. Ibrahim, A.A. Mousa, M.A. Betiha, H.M.A. Hassan, *Sep. Purif. Technol.*, 2018, **195**, 174.
- [62] M.M. Ambursa, P. Sudarsanam, L.H. Voon, S.B.A. Hamid, S.K. Bhargava, *Fuel Process. Technol.*, 2017, **162**, 87.
- [63] S.B. Abd Hamid, M.M. Ambursa, P. Sudarsanam, L.H. Voon, S.B.A. Hamid, S.K. Bhargava, *Catal. Commun.*, 2017, **94**, 18.
- [64] F.J. Méndez, G. Bravo-Ascención, M. González-Mota, I. Puente-Lee, T.E. Klimova, *Catal. Today*, 2018.

- [65] K. Aghapoor, M.M. Amini, K. Jadidi, F. Mohsenzadeh, M.R. Jalali, Solid State Sciences, 2015, **49**, 10.
- [66] J. González, L.F. Chen, J.A. Wang, M. Manríquez, J.L. Contreras, Appl. Surf. Sci., 2016, **379**, 367.
- [67] K. Zhou, X.-D. Xie, C.-T. Chang, Appl. Surf. Sci., 2017, **416**, 248.
- [68] H. Chen, Y.-P. Peng, K.-F. Chen, C.-H. Lai, Y.-C. Lin, J. Environ. Sci., 2016, **44**, 76.
- [69] Y.-J. Do, J.-H. Kim, J.-H. Park, S.-S. Park, G.-D. Lee, Catal. Today, 2005, **101**, 299.
- [70] V.-H. Nguyen, S.D. Lin, J.C.S. Wu, H. Bai, Catal. Today, 2015, **245**, 186.
- [71] M. Mureseanu, M. Filip, S. Somacescu, A. Baran, G. Carja, V. Parvulescu, Appl. Surf. Sci., 2018, **444**, 235.
- [72] N.A. Bhore, I.D. Johnson, K.M. Keville, Q.N. Le, G.H. Yokomizo, U.S. Patent 5, 1993, **260**, 501.
- [73] A. Romero, A. Nieto-Marquez, E. Alonsa, Appl. Catal. A, 2017, **529**, 49.
- [74] A. Romero, E. Alonsa, A. Sastre, A. Nieto-Marquez, Microporous Mesoporous Mater., 2016, **224**, 1.
- [75] X.L. Yang, W.L. Dai, R. Gao, K. Fan, J. Catal., 2007, **249**, 278.
- [76] X.L. Yang, W.L. Dai, R. Gao, H. Chen, H. Li, Y. Cao, K. Fan, J. Mol. Catal. A, 2005, **241**, 205.
- [77] Z. Zhang, J. Suo, X. Zhang, S. Li, Appl. Catal. A: General, 1999, **179**, 11.
- [78] T.H. Abreu, C.I. Meyer, C. Padró, L. Martins, Microporous Mesoporous Mater., 2019, **237**, 219.
- [79] X. Wang, G. Zhou, Z. Chen, Q. Li, C. Xu, Appl. Catal., 2018, **555**, 171.
- [80] X. Wang, G. Zhou, Z. Chen, W. Jiang, H. Zhou, Microporous Mesoporous Mater., 2016, **223**, 261.
- [81] A.L. Cánepe, V.R. Elías, V.M. Vaschetti, E.V. Sabre, S.G. Casuscelli, Appl. Catal., 2017, **545**, 72.
- [82] J. Xu, Q. Zhang, F. Guo, J. Hong, W. Chu, J. Energ. Chem., 2016, **25**, 1058.
- [83] Z. Han, X. Xue, J. Wu, W. Lang, Y. Guo, Chinese J. Catal., 2018, **39**, 1099.
- [84] A.S.Al-Fatesh, H. Atia, J.K. Abu-Dahrieh, A.A. Ibrahim, A.H. Fakieha, Int. J. Hydr. Energy, 2018.
- [85] N. Cakiriyilmaz, H. Arbag, N. Oktar, G. Dogu, T. Dogu, Catal. Today, 2018.
- [86] M. Ye, Y. Tao, F. Jin, H. Ling, J. Huang, Catal. Today, 2018, **307**, 154.
- [87] H. Batmani, N.N. Pesyan, F. Havasi, Microporous Mesoporous Mater., 2018, **257**, 27.
- [88] R.Y. Abrokawah, V.G. Deshmane, D.Kuila, J. Mol. Catal. A, 2016, **425**, 10.
- [89] J. Ding, M. Cui, T. Ma, R. Shao, P. Wang, Mol. Catal., 2018, **457**, 51.
- [90] X. Chu, D. Zhou, D. Li, K. Xia, Q. Xia, Microporous Mesoporous Mater., 2016, **230**, 166.
- [91] Y.-C. Chien, H.P. Wang, S. Liu, T.L. Hsiung, C. Peng, J. Hazardous Mater., 2008, **151**, 461.
- [92] M. Selvaraj, P.K. Sinha, K. Lee, I. Ahn, T.G. Lee, Microporous Mesoporous Mater., 2005, **78**, 139.
- [93] M. Anilkumar, W.E. Hoelderich Appl. Catal., 2015, **165**, 87.
- [94] J.M.R. Gallo, I.S. Paulino, U. Schuchardt, Stud. Surf. Sci. Catal., 2004, **154**, 2945.
- [95] J.M.R. Gallo, H.O. Pastore, U. Schuchardt, J. Catal., 2006, **243**, 57.
- [96] G.V. Mamontov, A.S. Gorbunova, E.V. Vyshegorodtseva, V.I. Zaikovskii, O.V. Vodyankina, Catal. Today, 2018.
- [97] D. Chen, Z. Qu, Y. Lv, X. Lu, X. Gao, J. Mol. Catal. A, 2015, **404-405**, 98.
- [98] X.N. Pham, B.M. Nguyen, H.T. Thi, H.V. Doan, Adv. Powder Tech., 2018, **29**, 1827.
- [99] S.P. Ghuge, A.K. Saroha, J. Environ. Manag., 2018, **211**, 83.
- [100] W. Chen, X. Li, Y. Tang, J. Zhou, L. Li, J. Hazardous Mater., 2018, **346**, 226.
- [101] R. Huang, B. Lan, Z. Chen, H. Yan, L. Li, Chem. Eng. J., 2012, **180**, 19.
- [102] X. Li, W. Chen, Y. Tang, L. Li, Chemosphere, 2018, **206**, 615.
- [103] W. Chen, X. Li, Z. Pan, S. Ma, L. Li, Chem. Eng. J., 2016, **304**, 594.
- [104] Z. Jeiran, J. Soltan, Chem. Eng. J., 2017, **307**, 756.
- [105] Z. Jeiran, J. Soltan, J. Water Proc. Eng., 2016, **12**, 127.
- [106] J. Bing, X. Wang, B. Lan, G. Liao, L. Li, Sep. Pur. Technol., 2013, **118**, 479.
- [107] W. Li, X. Lu, K. Xu, J. Qu, Z. Qiang, Water Research, 2015, **86**, 2.
- [108] S. Li, Y. Tang, W. Chen, Z. Hu, L. Li, J. Coll. Interf. Sci., 2017, **504**, 238.

- [109] Y. Tang, Z. Pan, L. Li, J. Coll. Interf. Sci., 2017, **508**, 196.
- [110] M. Li, K.N. Hui, K.S. Hui, S.K. Lee, Y. Li, Appl. Catal. B, 2011, **107**, 245.
- [111] M. Sui, J. Liu, L. Sheng, Appl. Catal. B, 2011, **106**, 195.
- [112] H. Zou, S.S. Wu, J. Shen, Chem. Rev., 2008, **108**, 3893.
- [113] L. Wei, N. Hu, Y. Zhang, Materials, 2010, **3**, 4066.
- [114] M.T. Run, S.Z. Wu, D.Y. Zhang, G. Wu, Mater. Chem. Phys., 2007, **105**, 341.
- [115] F. Hoffman, M. Cornelius, J. Morell, Angew. Chem. Int. Edit., 2006, **45**, 3216.
- [116] A.P. Nowak, *Synteza i właściwości warstw poli(3,4-etylenodioksytiofenu) modyfikowanego heksacyjno żelazianami (II/III) wybranych metali przejściowych*, Politechnika Gdańsk, Wydział Chemiczny, Gdańsk 2008.
- [117] X. Feng, G. Yang, Y. Liu, W. Hou, J.J. Zhu, J. Appl. Polymer Sci., 2006, **101**, 2088.
- [118] X. Sun, J. Ren, L. Zhang, L. Chen, H. Li, R. Li, J. Ma, Synthetic Metals, 2010, **160**, 2244.
- [119] L.C. Fonseca, R. Faez, F.F. Camilo, M.A. Bizeto, Microporous Mesoporous Mater., 2012, **159**, 24.
- [120] C.M.S. Izumi, V.R.L. Constantino, M.L.A. Temperini, J. Phys. Chem. B 2005, **109**, 22131.
- [121] Y. An, W. Song, P. Wei, M. Fan, H. Chen, Q. Ju, D. Chen, G. Tian, C. Lv, K. Shu, Renewable Energy, 2006, **99**, 289.
- [122] X. Feng, Z. Yan, N. Chen, Y. Zhang, X. Liu, Y. Ma, X. Yang, W. Hou, New J. Chem. 2013, **37**, 2203.
- [123] M.S. Cho, H.J. Choi, W.S. Ahn, Langmuir, 2004, **20**, 202.
- [124] H.J. Choi, M.S. Cho, W.S. Ahn, Synt. Metals, 2003, **135-136**, 711.
- [125] D.Y. Takamoria, M.A. Bizetoo, M.C. Abreu Fantinib, C.P. Lacerda Rubingerc, R. Faezd, T. Silva Martins, Microporous Mesoporous Mater., 2019, **274**, 212.
- [126] O.A. Anunziata, M.B. Gomez Costa, R.D. Sanchez, J. Coll. Interf. Sci., 2005, **292**, 509.
- [127] N. Wang, Y.H. Wu, K.Q. Cheng, J. Zhang, Mater. Corros., 2014, **65**, 968.
- [128] Q. Cheng, V. Pavlinek, Ch. Li, A. Lengalova, Y. He, P. Saha, Mater. Chem. Phys., 2006, **98**, 504.
- [129] M. Wysocka-Zolopa, I. Zablocka, A. Basa, K. Winkler, Chem. Heterocycl. Compd., 2017, **53**, 78.
- [130] M. Nakayama, J. Yano, K. Nakaoka, K. Ogura, Synt. Metals, 2002, **128**, 57.
- [131] R. Guo, G. Li, W. Zhang, G. Shen, D. Shen, Chem. Phys. Chem., 2005, **6**, 2025.
- [132] S. Spange, Angew. Chem. Int. Ed., 2003 **42**, 4430.
- [133] F.F. Feng, H.J. Choi, W.S. Ahn, Microporous Mesoporous Mater., 2010, **130**, 338.
- [134] F.F. Feng, M.S. Cho, H.J. Choi, S.S. Yoon, W.S. Ahn, J. Ind. Eng. Chem., 2008, **14**, 18.
- [135] Q. Cheng, V. Pavlinek, Ch. Li, A. Lengalova, Y. He, P. Saha, Microporous Mesoporous Mater., 2006, **93**, 263.
- [136] Q. Cheng, V. Pavlinek, Ch. Li, A. Lengalova, T. Belza, P. Saha, Microporous Mesoporous Mater., 2006, **94**, 193.
- [137] K.P. Lee, A.M. Showkat, A.I. Gopalan, S.H. Kim, S.H. Choi, Macromolecules, 2005, **38**, 364.
- [138] R. Janus, A. Wach, P. Kustrowski, B. Dudek, M. Drozdek, A.M. Silvestre-Albero, F. Rodríguez-Reinoso, P. Cool, Langmuir, 2013, **29**, 3045.
- [139] R.J. Kalbasi, N. Mosaddegh, Catal. Commun., 2011, **12**, 1231.
- [140] J. He, Y. Shen, D.G. Evans, X. Duan, Composites A, 2006, **37**, 379.
- [141] N. Wang, M. Li, J. Zhang, Mater. Lett., 2005, **59**, 2685.
- [142] N. Wang, Y. Shao, Z. Shi, J. Zhang, H. Li, Mater. Sci. Eng. A, 2008, **497**, 363.
- [143] F.A. Zhang, D.K. Lee, T.J. Pinnavaia, Polym. Chem., 2010, **1**, 107.
- [144] M. Oszust, M. Barczak, A. Dąbrowski, *Mezoporowate materiały krzemionkowe – charakterystyka i zastosowanie*, Zakład Adsorpcji, Lublin 2013.
- [145] S. Kim, J. Ida, V.V. Guliantsev, J.Y.S. Lin, Tailoring J. Phys. Chem. B, 2005, **109**, 6287.
- [146] C. Ji, L. Zhang, L. Li, F. Li, F. Xiao, N. Zhao, W. Wei, Y. Chen, F. Wu, Ind. Eng. Chem. Res., 2016, **55**, 7853.

- [147] M. Ziolek, I. Nowak, H. Poltorak, A. Lewandowska, I. Sobczak, Stud. Surf. Sci. Catal., 1999, **125**, 691.
- [148] C. Cara, E. Rombi, V. Mameli, A. Ardu, M.S. Angotzi, D. Niznansky, A. Musinu, C. Cannas, J. Phys. Chem. C 2018, **122**, 12231.
- [149] J. Aguado, J.M. Arsuaga, A. Arencibia, M. Lindo, V. Gascón, J. Hazardous Mater., 2009, **163**, 213.
- [150] J. Aguado, J. M. Arsuaga, A. Arencibia, Microporous Mesoporous Mater., 2008, **109**, 513.
- [151] X. Feng, G.E. Fryxell, L.Q. Wang, A.Y. Kim, J. Liu, K.M. Kemner, Science, 1997, **276**, 923.
- [152] M. Algarra, M.V. Jimenez, E. Rodriguez-Castellon, A. Jimenz-Lopez, J. Jimenez-Jimenez, Chemosphere, 2005, **59**, 779.
- [153] M. Dinari, R. Soltani, G. Mohammadnezhad, J. Chem. Eng., 2017, **62**, 2316.
- [154] D. Dutta, S. Kumar Roy, A.K. Talukdar, J. Env. Chem. Eng., 2017, **5**, 4707.
- [155] A.K. Basumatary, R.V. Kumar, A.K. Ghoshal, G. Pugazhenthi, Chemosphere, 2016, **153**, 436.
- [156] M. Anbia, K. Kargosha, S. Khoshbooei, Chem. Eng. Res. Des., 2015, **93**, 779.
- [157] S.O. Akpotu, B. Moodley, J. Mol. Liq., 2018, **261**, 540.
- [158] F. Nezampour, M. Ghiaci, K. Masoomi, J. Chem. Eng., 2018, **63**, 1977.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 września 2018

TERAPEUTYCZNY POTENCJAŁ POCHODNYCH IZOTIAZOLOWYCH – WPŁYW STRUKTURY ZWIĄZKU NA AKTYWNOŚĆ

THE TERAPEUTIC POTENTIAL OF ISOTHIAZOLE
DERIVATIVES – THE EFFECT OF COMPOUND
STRUCTURE ON ACTIVITY

Izabela Jęskowiak, Marcin Mączyński, Stanisław Ryng

*Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław
e-mail: izabela.jeskowiak@student.umed.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Związki o aktywności przeciwnowotworowej
2. Związki oddziałujące na układ immunologiczny
3. Związki o aktywności przeciwwirusowej
4. Związki o różnym profilu aktywności biologicznej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr farm., mgr biotech. Izabela Jęskowiak jest doktorantką w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Absolwentką Wydziału Farmaceutycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Ukończyła również studia magisterskie na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego, specjalność biotechnologia medyczna. W pracy badawczej zajmuje się syntezą nowych pochodnych izotiazolu o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej.



<https://orcid.org/0000-0002-8829-4482>

Dr n. farm. Marcin Mączyński jest p.o. kierownika Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu od 1 października 2018r. Absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W pracy naukowej zajmuje się syntezą pochodnych izoksazolu o działaniu immunomodulującym, w tym immunosupresyjnym, immunostymulującym oraz przecizwzapalnym. Autor licznych publikacji. Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego ogólnopolskiego Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”.



<https://orcid.org/0000-0001-6110-344X>

Prof. dr hab. n. farm. Stanisław Ryng był kierownikiem Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w latach 2008–2018. Absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych związków o potencjalnej aktywności immunosupresyjnej, immunomodulującej, przeciwnowotwórczej oraz przecizwzapalnej. Autor licznych publikacji i patentów. Przewodniczący Komitetu Naukowego ogólnopolskiego Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”.



<https://orcid.org/0000-0002-4344-706X>

ABSTRACT

Iothiazole derivatives are compounds with potentially interesting biological activity. The work on the isothiazole ring was successfully conducted by Machoń from the Department of Organic Chemistry at Wrocław Medical University. Machoń received an isothiazole derivative – *Denotivirum*, which is an original Polish drug. This compound has antiviral, anti-inflammatory and bacteriostatic activity against *Staphylococcus aureus*. Within the group of isothiazolopyrimidine derivatives, Machoń selected a compound with a very strong antitumor effect (IP-10). This combination has gone through a preclinical study. The high antitumor activity was confirmed by the Bethesda USA Research Center, which qualified him for clinical trials [1–5].

The aim of the study was to review and evaluate the latest scientific works in the field of isothiazole derivatives and, above all, the dependence of their structure on activity. The Chemical Abstracts Database and Reaxys, together with other sources of information, was searched using *isothiazole* keyword.

As a result of the search, the majority of works describing isothiazole derivatives for the anticancer (Tab. 1), immunological among other anti-inflammatory, immunosuppressive (Tab. 2) and antiviral (Tabs 3 and 4) activity were selected. Some substances have been tested for antibacterial, antifungal, insecticidal, anti-parasitic, analgesic, antidiabetic and neuroprotective properties (Tab. 5). Analyzed were only compounds containing the isothiazole ring, which are not belong to condensed heterocyclic compounds such as benzoisothiazoles, isothiazolopyridines or furoisothiazoles.

In conclusion, the most interesting works presented herein illustrate a wide range of activities of isothiazole derivatives depending on their structure, which also extend the scope of biological research revealing previously barren activities of this group of compounds.

Keywords: isothiazole, chemical structure, biological activity

Słowa kluczowe: izotiazol, struktura, aktywność biologiczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- A β
A β 1-42
BACE-1
Chk

COX
DHP-I
DNA
DTH

ECHO

FGF

MAPK

MEK
ERK

GABA
GPR120

GLP-1

HAT

Hi-AHAS
HIV

LCFA

PK
Tip60

TrkA

VEGF

VEGFR-1
VEGFR-2
- β -amyloid
 - 42 aminokwasowy peptyd typu β -amyloidu A β
 - beta-sekretaza 1 (ang. *beta-secretase 1*)
 - kinaza aktywowana po uszkodzeniu DNA (ang. *checkpoint kinase*)
 - cyklooksygenaza (ang. *cyclooxygenase*)
 - dihydropeptydaza I
 - kwas deoksyrybonukleinowy
 - test opóźnionej nadwrażliwości komórkowej (ang. *delayed-type hypersensitivity*)
 - ludzkie jelitowe cytopatogenne wirusy sieroce (ang. *enteric cytopathogenic human orphan viruses*)
 - czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*)
 - kinazy aktywowane mitogenami (ang. *miogen-activated protein kinases*)
 - aktywator kinazy ERK (ang. *ERK activator kinase*)
 - kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (ang. *extra-cellular signal regulated kinase*)
 - kwas γ -aminomasłowy
 - receptor białkowy sprzężony z białkiem G (ang. *G-protein coupled receptor 120*)
 - glukagonopodobny peptyd-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*)
 - acetyltransferaza histonowa (ang. *histoneacetyl-transferase*)
 - syntaza acetylohydroksykwasu *Haemophilus influenzae*
 - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
 - wyższe kwasy tłuszczy (ang. *long-chain fatty acids*)
 - profil farmakokinetyczny
 - białko komórkowe o wewnętrznej aktywności acetyltransferazy histonowej (ang. *Tat-interactive protein*)
 - kinaza receptora tropomiozynowego A (ang. *Tropomyosin receptor kinase A*)
 - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)
 - receptor VEGF (Flt, ang. *fms-like tyrosine kinase*)
 - receptor VEGF (KDR, ang. *kinase insert domain-containing receptor*)

WPROWADZENIE

Izotiazol po raz pierwszy otrzymano w 1956 r. Badania tego układu heterocyclicznego zapoczątkowali Adams i Slack [6–8]. Wśród izotiazoli znaleziono związek o potencjalnym wykorzystaniu w terapii przeciwnowotworowej tj. CP-547,632 (**1**) [9]. Ponadto, związki izotiazolowe oraz ich analogi odgrywają istotną rolę w przemyśle farmaceutycznym m.in. znajdując zastosowanie jako bioizosteryczne zamienniki izoksazoli ze względu na ich wyższą lipofilowość [10–12].

Prace nad związkami zawierającymi pierścień izotiazolu w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej zapoczątkował Machoń, który otrzymał Denotywir (ITCL, Vratizolin) o działaniu wirusobójczym, głównie na wirusy *Herpes simplex*, przeciwzapalnym oraz bakteriostatycznym wobec bakterii Gram-dodatnich, a także działaniu immunotropowym [2, 13–15].

Przegląd literatury z tematyki związków izotiazolowych wykazuje, że najwięcej związków testowano w kierunku aktywności przeciwnowotworowej i przeciwvirusowej oraz oddziaływanie na układ immunologiczny. Przeszukano za lata 1956–2018 bazy danych Chemical Abstracts (SciFinder) i Reaxys (Beilstein) używając słowa kluczowego *isothiazole*. W wyniku wyszukiwania w bazie Chemical Abstracts znaleziono 2223, natomiast w bazie Reaxys 955 pozycji literaturowych. Studiowano wyłącznie oryginalne prace badawcze zawierające badania biologiczne otrzymanych w tym czasie związków izotiazolowych, które nie należą do skondensowanych układów heterocyklicznych takich jak np. pochodne benzoizotiazolowe.

1. ZWIĄZKI O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Struktury cząsteczek o aktywności przeciwnowotworowej umieszczone w Tabeli 1.

Wśród wielu czynników stymulujących proces angiogenezy kluczową rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), który pobudza komórki śródbłonka do migracji i proliferacji prowadząc dotworzenia nowych naczyń krwionośnych. Komórki nowotworowe posiadają zdolność tworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych, dlatego zahamowanie VEGF może być wykorzystane w terapii nowotworów. Zespół Kiselyov'a opisał serię izotiazoli (**2**) będących silnymi inhibitorami obu receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 [16].

Związek CP-547,632 (**1**) hamuje angiogenesę, wzrost guza nowotworowego oraz zapobiega przerzutom. Jest również silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-2 oraz kinaz czynników wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF). W dodatku, charakteryzuje się dobrą tolerancją leczenia oraz biodostępnością doustną [9].

Estrowe i amidowe 4- i 5-podstawione pochodne 3-metyloizotiazolu (**3**) charakteryzują się silnymi właściwościami cytostatycznymi, a niektóre z nich wyka-

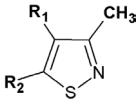
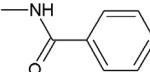
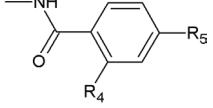
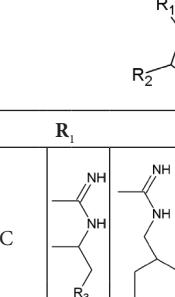
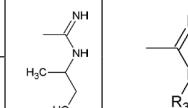
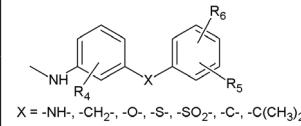
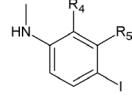
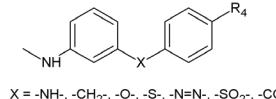
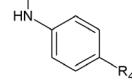
zują również mocny, lecz krótkotrwały efekt hipotensyjny [1], także inne pochodne izotiazolowe otrzymane przez Machonia opisano szerzej w tej pracy w podrozdziale o aktywności przeciwwirusowej (4–6) [17–20]. Niektóre pochodne (7) oprócz działania cytotoksycznego i przeciwwirusowego charakteryzują się silnym działaniem hamującym reaktywność centralnego układu nerwowego podobnym do neuroleptów [21].

Kolejnym celem biologicznym nowoczesnych cytostatyków są aktywatory kinazy ERK1 (ang. *ERK activator kinase 1*) i ERK2 (ang. *ERK activator kinase 2*) tj. MEK1 ora MEK2. Stanowią ważne komponenty szlaku sygnalowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (ang. *miogen-activated protein kinases*, MAPK), których zaburzona regulacja może prowadzić do indukcji procesu nowotworzenia. W zachowaniu aktywności silnych inhibitorów MEK1 istotną rolę odgrywa grupa hydroksylowa w położeniu 3 (7) izotiazolu. Brak aktywności w tym zakresie wykazywał 5-cykloalkiloaminoizotiazol z podstawioną grupą aminową w położeniu 5 [22].

Również nową klasę allosterycznych inhibitorów MEK1/2 stanowią 3-hydroksy-4-karboksyalkiloamidyno-5-aryloaminoizotiazolokarboksyamidyny. Monopodstavienie w położeniu para pierścienia fenylowego R₄ (9) (Tab. 1) chlorem, bromem, grupą metylową, trifluorometylem lub większą grupą od metylowej nie ujawnia zwiększonej siły działania, ale wskazuje na większą biodostępność doustną. Podstavienie w dowolnym położeniu dwoma atomami fluorowca omawianego pierścienia fenylowego prowadzi do zachowania poziomu aktywności i poprawienia parametrów doustnego profilu farmakokinetycznego u szczurów [23]. Zespół Melagráki badał zależność aktywności od struktury związków otrzymanych przez zespół El Abdellaou'i. Grupy alkiloaminowe albo karboksyamidowe w strukturze związków prowadziły do zwiększenia aktywności hamującej MEK [24]. Zespół Reddy'ego stwierdził, iż dugołańcuchowe lub strukturalnie przestrzenne podstawniki w położeniu R₁ w podstawowej strukturze pochodnych izotiazolowych (10) zmniejszają aktywność hamującą MEK1, a do jej zwiększenia prowadzi podstavienie wodorrem. Podstawniki elektroujemne i przestrzenne w położeniu R₂ w części rdzeniowej wzmacniają aktywność inhibitorów MEK1 [25].

Izotiazolokarboksyamidyny są również silnymi inhibitorami kinaz aktywowanych po uszkodzeniu DNA (ang. *checkpoint kinases*, Chk2), które są zaangażowane w naprawę DNA, a ich mutacje i polimorfizmy mogą być związane ze zwiększoną zapadalnością na niektóre rodzaje nowotworów. Ugrupowanie -NH z protonowanej grupy amidynowej tych pochodnych oddziaływało z bocznymi łańcuchami Chk2 przez wiązania wodorowe [26]. Zespół Larson'a zsynetyzował serię izotiazolowych związków karboksyamidynowych (11) będącą selektywnymi inhibitorami Chk2, a nieaktywną wobec pokrewnej kinazy Chk1. Każda zmiana linkera aminowego -NH łączącego pierścienie fenylowe prowadziła do zmniejszenia lub utraty aktywności [27].

Tabela 1. Związki o aktywności przeciwnowotworowej
 Table 1. Compounds with anti-cancer activity

Rok	Zespół	Struktura szkieletu grupy pochodnych		
			R_1	R_2
	Numer grupy pochodnych			
1969	Machoń [1] (3)	COR ₃		R_2
	Machoń [17] (4)	-CONR ₃ R ₄		
1970	Machoń [18] (5)	-CONHR ₃		
	Machoń, Inglot [19, 20] (6)	-R ₁		R_2
1973	Machoń [21] (7)	-COOH		-NHCO(CH ₂) _n R ₃
Struktura szkieletu grupy pochodnych				
2006	Varaprasad [22] (8)	R_1		R_2
				$-NH-R_4$
2006	El Abdellaoui [23] (9)			
			X = -NH-, -CH ₂ -, -O-, -S-, -SO ₂ -, -C-, -C(CH ₃) ₂	
2007	Larson [27] (11)			
			X = -NH-, -CH ₂ -, -O-, -S-, -N=N-, -SO ₂ -, -CO-	

2012	Reddy [25]	-R ₁	-NH-R ₃
	(10)		
Struktura szkieletu grupy pochodnych			
2003	Beebe [9]		
	(1) CP-547,632		
2006	Lippa [28]		
	(12)	-S-R ₄	
2009	Kiselyov [16]		
	(2)		-
2017	RaoAmbati [30]	-	
	(13)	-R ₂	

W terapii przeciwnowotworowej może być wykorzystane działanie terapeutyczne inhibitora kinazy receptora tropomiozynowego A (ang. *tropomyosin receptor kinase A*, TrkA), który należy do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych. Struktury z tej rodziny ligandów i receptorów odgrywają kluczową rolę w zachorowaniu na nowotwory, szczególnie raka prostaty i trzustki. Do grupy inhibitorów TrkA należą m.in. mocznikowe pochodne izotiazolowe (12) [28]. W agresywnych postaciach nowotworu gruczołu krokowego występuje nadmierna ekspresja genów kodujących acetyltransferazę histonową Tip60, która m.in. uczestniczy w aktywacji supresora nowotworowego p53. Pochodne izotiazolowe należą do inhibitorów Tip60, a najwyższą aktywnością charakteryzuje się 1,2-bis(izotiazolo-5-ylo)disulfan (NU9056) [29].

Kumaryna i jej pochodne wykazują zakres aktywności biologicznej podobnej do związków izotiazolu czyli działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz przeciwwirusowe. Z tego powodu uznano, że warto syntetyzować nowe związki chemiczne zawierające w jednej strukturze chemicznej dwa farmakofory. Pochodne 3-(4-fenyloizotiazolo-5-ylo)-2H-chromen-2-onu (13) charakteryzują się umiarkowaną aktywnością antyproliferacyjną wobec linii komórek nowotworowych płuc A549, raka prostaty PC3, gruczolaka jajnikowego SKOV3 oraz czerniaka mysiego B16F10 [30].

2. ZWIĄZKI ODDZIAŁUJĄCE NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Wzory związków o aktywności immunologicznej umieszczone w Tabeli 2. Machoń podjął modyfikacje kwasu 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksylowego ze względu na jego niską dostępność biologiczną i związany z tym niski efekt terapeutyczny *in vivo*. Otrzymano pochodne fenyloamidowe o zwiększonej aktywności przeciwzapalnej i przeciwwirusowej m.in. ITCL (14), a także o działaniu przeciwzapalnym ITF (15) [2, 14, 31]. Kolejną serię związków przebadano w kierunku aktywności przeciwzapalnej. Tylko jedna pochodna izotiazoloaminoetanolowa (16) wykazuje aktywność przeciwzapalną, jednak słabszą od Aspiryny [32]. Kuczyński otrzymał grupę 4,5-dipodstawionych pochodnych izotiazolowych (17) o właściwościach przeciwzapalnych oraz antyagregacyjnych, a także niektóre ziązki wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe [33]. Natomiast szczególnie istotnym działaniem przeciwzapalnym, porównywalnym bądź silniejszym od Ibuprofenu charakteryzują się niektóre *N*-aromatyczne i *N*-heteroaromatyczne pochodne amidowe kwasu 5-(4-chlorobenzoilo)amino-3-metylo-4-karboksylowego z podstawnikami elektrofilowymi (18) [34].

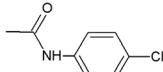
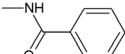
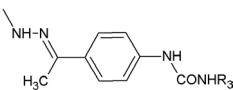
Pochodne 4,5-diaryloizotiazolowe (19) działają przeciwzapalnie przez hamowanie cyklooksygenazy 1 (ang. *cyclooxygenase*, COX-1). Najwyższa aktywność występuje w przypadku związków zawierających dwie grupy metoksylowe w położeniu 4 pierścieni arylowych. Wprowadzenie grup metylosulfonowych w R₁ i R₂ (Tab. 2) powoduje brak aktywności COX-1 [35].

Pochodne hydrazydowe i hydrazynowe estru kwasu 5-amino-3-metyloizotiazolo-4-karboksylowego (20) wykazują aktywność immunosupresyjną, która jest silniejsza od Cyklosporyny w teście opóźnionej reakcji nadwrażliwości komórkowej (ang. *delayed-type hypersensitivity*, DTH) [36]. Natomiast działanie immunosupresywne Vratizolinu (14) jest podobne do Cyklosporyny, chociaż pośredniczą w nim inne mechanizmy [37]. Estry etylowe kwasu 5-(aminoacylo)- i 5-halogenoacyloamino 3-metyloizotiazolo-4-karboksylowego (21) charakteryzują się zróżnicowaną aktywnością immunosupresyjną. W tej serii związków oddziaływanie na układ immunologiczny warunkuje obecność segmentu aminoacyloaminowego w położeniu 5 i lipofilowej grupy estrowej w położeniu 4 pierścienia izotiazolu [38].

Amidy kwasu 3-metyloizotiazolo-4-karboksylowego, które zawierają grupy acetyloaminowe lub benzoiloaminowe w położeniu 5 pierścienia izotiazolowego (22) wykazują właściwości immunotropowe. Wprowadzenie liofilowych struktur aminokwasowych, a szczególnie segmentu alaninowego, w położenie 4 izotiazolo-karboksylamidu warunkuje aktywność immunosupresyjną uzyskanych pochodnych [39]. Estry etylowe kwasu 5-hydrazyno-3-metyloizotiazolo-4-karboksylowego (23) charakteryzują się właściwościami immunomodulującymi [40].

Tabela 2. Związki oddziałujące na układ immunologiczny
 Table 2. Compounds affecting the immune system

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych		
		R ₁	R ₂	R ₃
Związki o aktywności przeciwwzapalnej				
1973	Pradota [31]	-CH ₃		
	(15) ITF			
1980	Gieldanowski [14]	-CH ₃		
	(14) ITCL			
1984	Kuczyński [33]	-CH ₃	-R ₂	-R ₃
	(17)			
1988	Machoń [32]	-CH ₃	-CH(OH)CH ₂ R ₄	-Cl
	(16)			
2006	Regiec [34]	-CH ₃	-COR ₄	
	(18)			
2009	Scholz [35]	-		
	(19)			
Struktura szkieletu grupy pochodnych				
		R ₁	R ₂	
Związki o aktywności immunosupresyjnej				
1997	Lipnicka [36]	-COOC ₂ H ₅		
	(20)			
2001	Machoń [37]			
	(14) ITCL			
2007	Lipnicka [38]	-COOC ₂ H ₅	-NHCO(CH ₂)NR ₃	
	(21)			

Związki o aktywności immunotropowej			
2001	Machoń [37]		
	(14) ITLC		
Związki o aktywności immunomodulującej			
2009	Lipnicka [40]		
	(23)		

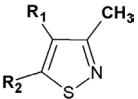
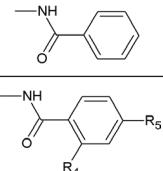
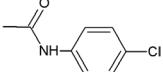
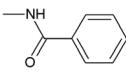
3. ZWIĄZKI O AKTYWNOŚCI PRZECIWWIRUSOWEJ

Wzory związków o aktywności przeciwwirusowej otrzymane przez polski zespół badawczy umieszczone w Tabeli 3.

Związkiem o praktycznym zastosowaniu w terapii jest ITCL (**14**), Vratizolin [2]. Działaniem przeciwwirusowym charakteryzują się również amidowe pochodne kwasu 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksylowego (**4**) [17]. Niektóre z amidów kwasów 3-metylo-5-(2- i 4-chlorobenzoiloamino)-izotiazolo-4-karboksylowych (**5**) wykazują aktywności przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Obecność atomu chloru w położeniu 2 pierścienia fenylowego powoduje znaczne obniżenie działania przeciwwirusowego [18].

Kwas 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksylowy wykazuje właściwości przeciwwirusowe i cytostatyczne podobne do niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Obecność w pierścieniu fenyłowym elektroujemnych podstawników prowadzi do zwiększenia aktywności biologicznej otrzymanych związków (**6**) [19]. Pochodne 3-metylo-5-benzoiloaminoizotiazolo-4-karboksyfenoamidowe (**6**) hamują replikację wirusów: grypy, opryszczki i krowianki [20]. Najbardziej aktywne ziązki amidowe (**7**) zwiększały 5-krotnie zużycie glukozy i produkcję kwasu mlekowego w komórkach embrionalnych kurczaka. Podobny efekt zaobserwowano dla leków przeciwzapalnych takich jak Kwas acetylosalicylowy czy Indometacyna [21]. Pochodne amidowe stabilizują błony ludzkich erytroцитów w środowisku hipotonicznym [41, 42].

Tabela 3. Związki o aktywności przeciwwirusowej część I
 Table 3. Compounds with antiviral activity part I

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych	
		R ₁	R ₂
1969	Machoń [17] (4)	-CONR ₃ R ₄	
	Machoń [18] (5)	-CONHR ₃	
1973	Machoń, Inglot [19, 20] (6)	-R ₁	-R ₂
	Machoń [2] (14) ITCL		

Wzory pozostałych związków o aktywności przeciwwirusowej zamieszczono w Tabeli 4.

Obecność krótkiego łańcucha tioalkilowego w położeniu 3, grupy cyjanowej lub metyoestrowej w położeniu 4 i niepodstawionego pierścienia fenylowego w położeniu 5 pierścienia izotiazolu (**24**) są strukturalnymi elementami, które zapewniają aktywności przeciwko wirusom polio i cytopatogennym wirusom sierocym (*ang. enteric cytopathogenic human orphan viruses*, ECHO) [43].

Nową serię 3-metylto-5-arylo-4-izotiazolokarbonitryli (**25**) przebadano w kierunku aktywności przeciwwirusowej na 17 reprezentatywnych serotypach ludzkich rinowirusów (HRV). Pochodne izotiazolu z dłuższym łańcuchem alkilowym wykazywały dobrą aktywność przeciwko wirusom polio 1 i ECHO 9 [44]. Szerokim spektrum aktywności przeciwwirusowej charakteryzują się kolejne pochodne izotiazolowe (**26**) m.in. przeciwko wirusom HIV, polio 1 i ECHO 9 [45].

Tylko 3-merkaptoto-5-fenylo-4-izotiazolokarbonitryl hamuje replikację HIV-1 i HIV-2. Obecność łańcucha tioalkilowego lub grupy dialkiloaminowej w pozycji 3 (**27**) powoduje utratę aktywności przeciw wirusowi HIV [46].

Zahamowanie aktywności polimerazy NS5B wirusa wywołującego zapalenie wątroby typu C (*ang. Hepatitis C Virus, HCV*) powodują 3-hydroksy-5-(fenyloamino)izotiazolo-4-karbonitryle (**28**). Zwiększone działanie przeciwwirusowe mają pochodne zawierające podstawniki nukleofilowe w pierścieniu fenylowym [47].

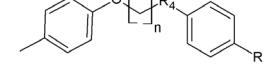
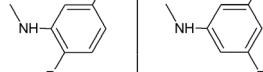
Zespół Garozzo otrzymał 3-metylto-5-arylo-4-izotiazolokarbonitryle (**29**) aktywne przeciwko wirusom polio 1, ECHO 9 oraz wykazujące słabą aktywność w stosunku do Coxsackie B1 oraz wirusa zapalenia mózgu i mięśnia sercowego

(encephalomyocarditis, EMC) [48]. 3-metylto-5-fenylo-4-izotiazolokarbonitryl (30) (IS-2) charakteryzuje się selektywną aktywnością przeciwko wirusowi polio [49].

Wysoka polarność 3-merkapto-5-fenylo-4-izotiazolokarbonitrylu przyczyniła się do jego zwiększonej aktywności przeciwwirusowej ze względu na łatwość przemieszczania się przez błony biologiczne w porównaniu do pozostałych związków [50]. Natomiast kwasy izotiazolo-5/4-karboksylowe były prawie nieaktywne względem integrazy HIV-1, niezależnie od podstawienia i rozmieszczenia przestrzennego pierścienia fenylowego [51].

Tabela 4. Związki o aktywności przeciwwirusowej część II

Table 4. Compounds with antiviral activity part II

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych		
		R ₁	R ₂	R ₃
1999	Cutri [43]	-R ₁	-R ₂	
	(24)			
2000	Garozzo [44]	-SCH ₃	-CN	
	(25)			
2002	Cutri [45]	-SCH ₃	-CN	
	(26)			
2004	Cutri [46]	-R ₁	-CN	
	(27)			
2007	Yan [47]	-OH	-CN	
	(28)			
2007	Garozzo [48]	-SR ₄	-CN	
	(29)			
2010	Garozzo [49]	-SCH ₃	-CN	
	(30) IS-2			

4. ZWIĄZKI O RÓŻNYM PROFILU AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ

Wzory niektórych związków zamieszczono w Tabeli 5.

Główną przyczyną oporności na leczenie gruźlicy za pomocą aminoglikozydów jest inaktywacja Kanamycyny przez acetyltransferazę Eis *Mycobacterium tuberculosis*. Podstawniki R_1 i R_2 w tej strukturze pochodnych 1,1-ditlenku izotiazolu (31) mogą wpływać na siłę hamowania Eis. Przede wszystkim aktywność hamującą zapewnia podstawnik R_1 , który zawiera atom azotu zlokalizowany w pierścieniu cykloheksylowym [52]. *Haemophilus influenzae* jest bakterią Gram-ujemną odpowiedzialną m.in. za infekcje dróg oddechowych. Fenylo-2,3-dihydroizotiazol (32) (KHG25386) hamuje syntezę acetylohydroksykwasu *Haemophilus influenzae*, Hi-AHAS na poziomie powyżej 90% [53].

Dwa nowo otrzymane 1β -metylokarbapenemy (33) zawierające ugrupowania izotiazoloetylenowe wykazują silną i dobrze ukierunkowaną aktywność przeciwbakteryjną oraz wysoką stabilność wobec nerkowej dihydropetydazy I, DHP-I która jest odpowiedzialna za rozkład niektórych antybiotyków karbapenemowych [54].

Pochodne 4-aryloizotiazolowe (34) zespołu Soledade'a hamują metabolism brassilexiny, która jest jedną z najsiłniejszych fitoaleksyn przeciwrzybicznych *Leptosphaeria maculans*. 4-(2-chlorofenylo)izotiazol w największym stopniu wpływał na szybkość detoksylacji brassixeliny [55]. Zespół Pedrasa wskazał, że użyte w tym eksperymencie fenyloizotiazole nie inaktywują oksydazy brassixeliny, BOL mL. *maculans* [56].

Zespół Liu otrzymał serię pochodnych 5-(4-piperydylo)-3-izotiazololu (35) (Tio-4-PIOL) o potencjalnym działaniu owadobójczym na *Drosophila S2* czy *Xenopus*. Aktywność związków Tio-4-PIOL wzmożniono przez wprowadzenie bicyklicznych, aromatycznych podstawników w położenie 4 pierścienia izotiazolowego [57].

Do inhibitorów farnezylotransferazy białkowej pasożyta *Trypanosoma brucei* wywołującego śpiączkę afrykańską należą pochodne 1,1-ditlenków 3-dietyloamino-4-(4-metoksyfenylo)-izotiazolu (36, 37) [58, 59] oraz 5-sulfanylo-3-alkilaminoizotiazolu (38) [60].

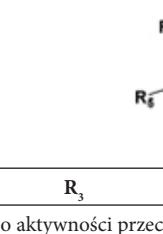
Pierścień izotiazolowy występuje w strukturze allosterycznych antagonistów metabotropowych receptorów glutaminowych mGluR1 (39) [61] i mGluR5 (40) [62]. Izotiazolokarboksyamidy (39, 40) wykazują silną aktywność przeciwbowową potwierdzoną w teście bólu indukowanego formaliną [61, 62]. Do najaktywniejszych pochodnych należą: (1*R*,2*R*)-*N*-(3-(4-metoksyfenylo)-4-metyloizotiazolo-5-ylo)-2-metylocyklopropanokarboksyamid (39) [61] oraz (1*R*,2*R*)-*N*-(4-(6-izopropylopirydyn-2-ylo)-3-(2-metylo-2H-indazol-5-ylo)izotiazolo-5-ylo)-2-metylocyklopropa-nokarboksyamid (40) [62].

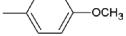
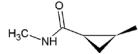
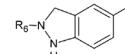
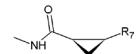
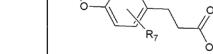
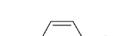
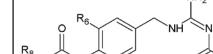
Receptor białkowy sprzężony z białkiem G (ang. *G-protein coupled receptor 120*, GRP120) ulega ekspresji w prozapalnych makrofagach, jelitach, tkance tłuszczowej i płucach. GRP120 przez stymulację wyższych kwasów tłuszczowych (ang. *long-chain fatty acids*, LCFA) może pośredniczyć w wydzielaniu glukagonopodobnego

peptydu-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) zwiększąc wrażliwość tkanek na działanie insuliny. W ten sposób okazał się atrakcyjnym celem do leczenia chorób metabolicznych i zapalnych, takich jak otyłość i cukrzyca typu 2. Agonistami GRP120 o aktywności przeciwcukrzycowej okazały się otrzymane pochodne izotiazolowe kwasów fenylopropanowych (**41**) [63].

Pochodne 4-arylo-5-(metylotiofen-2-ylo)izotiazolowe (**42**) są potencjalnymi inhibitorami kinazy aktywowanej mitogenami MAPK p38a (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) i COX-1, które odgrywają ważną rolę w patogenezie niektórych zaburzeń neurozapalnych jak np. chorobie Alzheimera [64]. Również dane pochodzące z badań mutacji genetycznych we wczesnej fazie choroby Azheimera sugerują, że nadprodukcja 42 aminokwasowego peptydu typu β -amyloidu, A β 1-42 wnosi znaczący wkład w postęp choroby. Proces tworzenia złogów białkowych w mózgu można odwrócić, stopniowo zmniejszając aktywność enzymu beta-sekretazy 1 (ang. *beta-secretase 1*, BACE-1). Zespół Gerritz'a przedstawia drogę odkrycia i optymalizacji nowej serii inhibitorów BACE-1, która zawiera m.in. pochodne izotiazolowe (**43**) [65].

Tabela 5. Związki o różnym profilu aktywności biologicznej
Table 5. Compounds with different biological activity profile

Rok	Zespół badawczy	Struktura szkieletu grupy pochodnych				
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Związki o aktywności przeciwbakteryjnej						
2003	Kang [54]	-	-		-	-
	(33)					
2011	Gedi [53]	-		=O	-	-CH ₃
	(32) KHG25386					
2013	Williby [52]	=O	-	-R ₃	-CH ₃	R ₅
	(31)					
Związki o aktywności przeciwigrzbiczej						
2006	Soledade [55]	-	-	-	-Ar-R ₆	-
	(34)					

Związki o aktywności owadobójczej						
2014	Liu [57] (35)	-	-	-OH	-R ₄	
Związki o aktywności pierwotniakobójczej						
2002	Clerici [58] (36)	=O	-	-NEt ₂	Ar	-R ₅
	Ferri [59] (37)	=O	-	-NEt ₂		-R ₅
2006	Clerici [60] (38)	=O	-	-BnHN	-	-OR ₆ -NR ₇ R ₈
	Związki o aktywności przeciwbólowej					
2012	Fisher [61] (39)	-	-		-CH ₃	
	Hao [62] (40)	-	-			
Związki o aktywnością przeciwcukrzycowej						
2017	Zhang [63] (41)	-	-		-R ₄	
Związki o aktywnością neuroprotekcyjnej						
2012	Gerritz [65] (43)	-	-			-CH ₃
	Amirhamzeh [64] (42)	-	-	-		

PODSUMOWANIE

Pierścień izotiazolu występuje w związkach o różnej aktywności biologicznej. Głównie w zakresie aktywności przeciwnowotworowej, przeciwwirusowej oraz modyfikacji odpowiedzi immunologicznej. Dane literaturowe potwierdzają zasadność prowadzenia syntezy w celu otrzymania nowych pochodnych izotiazolowych o potencjalnej aktywności biologicznej. Elementy strukturalne izotiazolu występują w aktywnych cząsteczkach i są szeroko stosowane w projektowaniu oraz syntezie związków o potencjalnych właściwościach terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Z. Machoń, Dissert. Pharm. Pharmacol., 1969, **XXI**, 135.
- [2] Z. Machoń, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1983, **31**, 579.
- [3] Z. Machoń, J. Giełdanowski, Z. Wieczorek, G. Raberger, S.H. Kowalczyk-Bronisz, B. Błaszczyk, M. Zimecki, M. Mordarski, Ł. Fiszer-Maliszewska, J. Wieczorek, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1983, **31**, 769.
- [4] Z. Machoń, J. Wieczorek, M. Mordarski, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1987, **35**, 599.
- [5] Z. Machoń, I. Mielczarek, J. Wieczorek, M. Mordarski, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1987, **35**, 609.
- [6] A. Adams, R. Slack., Chemistry a. Industry, 1956, 1232.
- [7] A. Adams, R. Slack, J. Chem. Soc., 1956, 3061.
- [8] Z. Machoń, Roczniki Chemii, ANN. Soc. Chim. Polonorum, 1968, **42**, 2091.
- [9] J.S. Beebe, J.P. Jani, E. Knauth, P. Goodwin, C. Higdon, A.M. Rossi, E. Emerson, M. Finkelstein, E. Floyd, S. Harriman, J. Atherton, S. Hillerman, C. Soderstrom, K. Kou, T. Gant, M.C. Noe, B. Foster, F. Rastinejad, M.A. Marx, T. Schaeffer, P.M. Whalen, W.G. Roberts, Cancer Res., 2003, **63**, 7301.
- [10] F. Clerici, M.L. Gelmi, S. Pellegrino, D. Pocar, Top. Heterocycl. Chem., 2007, **9**, 179.
- [11] Y. Yanagida, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, **50**, 7910.
- [12] A.S.S. Hamad Elgazwy, Tetrahedron, 2003, **59**, 7445.
- [13] B. Rostkowska, L. Pospiech, M. Jankowska, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1993, **41**, 137.
- [14] J. Giełdanowski, S.H. Kowalczyk-Bronisz, Z. Machoń, A. Szary, B. Błaszczyk, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1980, **28**, 393.
- [15] Z. Machoń, DrugsFuture, 1988, **13**, 426.
- [16] A.S. Kiselyov, M. Semenova, V.V. Semenov, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, **19**, 1195.
- [17] Z. Machoń, Dissert. Pharm. Pharmacol., 1969, **XXI**, 325.
- [18] Z. Machoń, L. Kuczyński, Dissert. Pharm. Pharmacol., 1970, **XXII**, 395.
- [19] Z. Machoń, A.D. Inglot, E. Wolna, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1973, **21**, 883.
- [20] A.D. Inglot, Z. Machoń, E. Wolna, M. Wilimowski, J. Prandota, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1973, **21**, 891.
- [21] Machoń Z., Arch. Immunol. Ther. Exp., 1976, **24**, 863.
- [22] C.V.N.S. Varaprasad, D. Barawkar, H. El Abdellaoui, S. Chakravarty, M. Allan, H. Chen, W. Zhang, J.Z. Wu, R. Tam, R. Hamatake, S. Lang, Z. Hong, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, **16**, 3975.
- [23] H. El Abdellaoui, C.V.N.S. Varaprasad, D. Barawkar, S. Chakravarty, A. Maderna, R. Tam, H. Chen, M. Allan, J.Z. Wu, T. Appleby, S. Yan, W. Zhang, S. Lang, N. Yao, R. Hamatake, Z. Hong, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, **16**, 5561.

- [24] G. Melagraki, A. Afantitis, H. Sarimveis, O. Igglesti-Markopoulou, P.A. Koutentis, G. Kollias, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2010, **76**, 397.
- [25] B.M. Reddy†, K.Tanneeru†, P. AngambaMeetei, L. Guruprasad, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2012, **79**, 84.
- [26] F. AhmadPasha,†, M. Muddassar, S. JooCho, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2009, **73**, 292.
- [27] G. Larson, S. Yan, H. Chen, F. Rong, Z. Hong, J.Z. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 172.
- [28] B. Lippa, J. Morris, M. Corbett, T.A. Kwan, M.C. Noe, S.L. Snow, T.G. Gant, M. Mangiaracina, H.A. Coffey, B. Foster, E.A. Knauth, M.D. Wessel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 3444.
- [29] K. Coffey, T.J. Blackburn, S. Cook, B.T. Golding, R.J. Griffin, I.R. Hardcastle, L. Hewitt, K. Huberman, H.V. McNeill, D.R. Newell, C. Roche, C.A. Ryan-Munden, A. Watson, C.N. Robson, *PLOS ONE*, 2012, **7**, 45539.
- [30] S. Rao Ambati, S. Gudala, A. Sharma, S. Penta, V. Loka Reddy, Y. Bomma, V. RaoJanapala, S. Pola, *J. Heterocyclic Chem.*, 2017, **54**, 2333.
- [31] J. Prandota, M. Wilimowski, A.D. Inglot, Z. Machoń, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 915.
- [32] Z. Machoń, U. Lipnicka, *Acta Polon. Pharm.*, 1988, **XLV**, 16.
- [33] L. Kuczyński, M. Kuriata, B. Ciupka, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1984, **36**, 485.
- [34] A. Regiec, Z. Machoń, R. Międzybrodzki, S. Szymaniec, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2006, **339**, 401.
- [35] M. Scholz, H.K. Ulbrich, O. Soehnlein, L. Lindbom, A. Mattern, G. Dannhardt, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2009, **17**, 558.
- [36] U. Lipnicka, Z. Machoń, *Acta Pol. Pharm.*, 1997, **54**, 207.
- [37] Z. Machoń, Z. Wieczorek, M. Zimecki, *Pol. J. Pharmacol.*, 2001, **53**, 377.
- [38] U. Lipnicka, M. Zimecki, *Acta Pol. Pharm.*, 2007, **64**, 233.
- [39] U. Lipnicka, A. Regiec, E. Sulkowski, M. Zimecki, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2005, **338**, 322.
- [40] U. Lipnicka, M. Maćzynski, J. Artym, M. Zimecki, *Acta Pol. Pharm.*, 2009, **66**, 501.
- [41] E. Wolna, A.D. Inglot, Z. Machoń, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 903.
- [42] E. Wolna, A.D. Inglot, Z. Machoń, K. Piątek, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1973, **21**, 909.
- [43] C.C.C. Cutrí, A. Garozzo, M.A. Siracusa, M.C. Sarvá, A. Castro, E. Geremia, M.R. Pinizzotto, F. Guerrera, *Bioorgan. Med. Chem.*, 1999, **7**, 225.
- [44] A. Garozzo, C.C.C. Cutrí, A. Castro, G. Tempera, F. Guerrera, M.C. Sarvá, E. Geremia, *Antivir. Res.*, 2000, **45**, 199.
- [45] C.C.C. Cutrí, A. Garozzo, M.A. Siracusa, A. Castro, G. Tempera, M.C. Sarvá, E. Guerrera, *Antivir. Res.*, 2002, **55**, 357.
- [46] C.C.C. Cutrí, A. Garozzo, C. Pannecouque, A. Castro, F. Guerrera, E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, 2004, **15**, 201.
- [47] S. Yan, T. Appleby, E. Gunic, J.H. Shim, T. Tasu, H. Kim, F. Rong, H. Chen, R. Hamatake, J.Z. Wu, Z. Hong, N. Yao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 28.
- [48] A. Garozzo, C.C.C. Cutrí, C. Pannecouque, A. Castro, F. Guerrera, E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, 2007, **18**, 277.
- [49] A. Garozzo, A. Stivala, G. Tempera, A. Castro, *Antivir. Res.*, 2010, **88**, 325.
- [50] D. Romani, M.J. Márquez, M.B. Márquez, S.A. Brandán, *J. Mol. Struct.*, 2015, **1100**, 279.
- [51] L.F. Zeng, H.S. Zhang, Y.H. Wang, T. Sanchez, Y.T. Zheng, N. Neamati, Y.Q. Long, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 4521.
- [52] M.J. Willby, K.D. Green, C.S. Gajadeera, C. Hou, O.V. Tsodikov, J.E. Posey, S. Garneau-Tsodikova, *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 1639.
- [53] V. Gedi, J.-Y. Moon, W.-M. Lim, M.-Y. Lee, S.-C. Lee, B.-S. Koo, S. Govindwar, M.-Y. Yoon, *EnzymeMicrob. Tech.*, 2011, **49**, 1.

- [54] Y.K. Kang, K.S. Lee, K.H. Yoo, K.J. Shin, D.C. Kim, C.S. Lee, J.Y. Kong, D.J. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 463.
- [55] M. Soledade., C. Pedras, M. Suchy, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2006, **14**, 714.
- [56] M.S. C. Pedras, Z. Minic, V.K. Sarma-Mamillapalle, M. Suchy, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2010, **18**, 2456.
- [57] G. Liu, K. Furuta, H. Nakajima, F. Ozoe, Y. Ozoe, *Bioorgan. Med. Chem.*, 2014, **22**, 4637.
- [58] F. Clerici, M.L. Gelmi, K. Yokoyama, D. Pocar, W.C. Van Voorhis, F.S. Buckner, M.H. Gelb, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 2217.
- [59] N. Ferri, F. Clerici, K. Yokoyama, D. Pocar, A. Corsini, *Biochem. Pharmacol.*, 2005, **70**, 1735.
- [60] F. Clerici, A. Contini, A. Corsini, N. Ferri, S. Grzesiak, S. Pellegrino, A. Sala, K. Yokoyama, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 675.
- [61] M.J. Fisher, R.T. Backer, V.N. Barth, K.E. Garbison, J.M. Gruber, B.A. Heinz, S. Iyengar, S.P. Hollinshead, A. Kingston, S.L. Kuklish, L. Li, E.S. Nisenbaum, S.C. Peters, L. Phebus, R.M.A. Simmons, E. van der Aar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2514.
- [62] J. Hao, V. Dehlinger, A.M. Fivush, Helene C. E. Rudyk, Thomas C. Britton, S.P. Hollinshead, B.P. Vokits, B.P. Clark, S.S. Henry, S.M. Massey, L. Peng, B.A. Dressman, B.A. Heinz, E.F. Roberts, M.R. Bracey-Walker, S. Swanson, J.T. Catlow, P.L. Love, A.D. Tepool, S.C. Peters, R.M.A. Simmons, S. Iyengar, D.L. McKinzie, J.A. Monn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 1249.
- [63] X. Zhang, C. Cai, Zhihua Sui, M. Macielag, Y. Wang, W. Yan, A. Suckow, H. Hua, A. Bell, P. Haug, W. Clapper, C. Jenkinson, J. Gunnet, J. Leonard, W. V. Murray, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, **8**, 947.
- [64] A. Amirhamzeh, M. Vosoughi, A. Shafiee, M. Amini, *Med. Chem. Res.*, 2013, **22**, 1212.
- [65] S.W. Gerritz, W. Zhai, S. Shi, S. Zhu, J.H. Toyn, J.E. Meredith, L.G. Iben, C.R. Burton, C.F. Albright, A.C. Good, A.J. Tebben, J.K. Muckelbauer, D.M. Camac, W. Metzler, L.S. Cook, R. Padmanabha, K.A. Lentz, M.J. Sofia, M.A. Poss, J.E. Macor, L.A. Thompson, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 9208.

Praca wpłynęła do Redakcji 9 sierpnia 2018

FOTOFIZYCZNE PODSTAWY ZNAKOWANIA CHEMILUMINESCENCYJNEGO – NOWOCZESNEGO NARZĘDZIA DIAGNOSTYKI MEDYCZNEJ

PHOTOPHYSICAL BASIS OF CHEMILUMINESCENT LABELING – A MODERN MEDICAL DIAGNOSTIC TOOL

Beata Zadykowicz*, Anna Romanowska, Milena Pieńkos

*Uniwersytet Gdańskim, Wydział Chemii, Pracownia Badań Luminescencyjnych,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: beata.zadykowicz@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Chemiluminescencja

 1.1. Natura zjawiska chemiluminescencji

 1.1.1. Czynniki fotofizyczne warunkujące emisję promieniowania

 1.1.2. Czynniki wpływające na kinetykę i efektywność świecenia

 1.2. Wydajność kwantowa chemiluminescencji

 1.3. Układy chemiluminezujące

 1.3.1. Układy, w których ma miejsce przeniesienie protonu

 1.3.2. Układy, w których ma miejsce konwersja spinu

 1.3.3. Układy, w których w wyniku reakcji chemicznej eliminowane są małe cząsteczki

 1.3.4. Układy, w których zachodzi rozkład nadtlenków

 1.4. Zastosowanie chemiluminescencji

2. Znakowanie chemiluminescencyjne

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

dr inż. Beata Zadykowicz w 2005 roku ukończyła studia magisterskie na kierunku Chemia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, a w 2007 roku studia inżynierskie na kierunku Biotechnologia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej. W roku 2010 obroniła pracę doktorską pt. „Synteza, struktura, właściwości i reaktywność 9-podstawionych akrydyn oraz pochodzących od nich chemiluminogenów akrydyniowych” przygotowaną pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Jerzego Błażejowskiego. Obecnie jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Pracowni Badań Luminescencyjnych Wydziału Chemii UG. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół poszukiwań nowych układów luminescencyjnych, charakteryzujących się wysoką wydajnością emisji światła oraz trwałością w roztworach i umiarkowaną szybkością zaniku świecenia, istotnych pod względem utylitarnym.



<https://orcid.org/0000-0002-7125-5233>

mgr Milena Pieńkos w 2016 roku ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W tym samym roku rozpoczęła Stacjonarne Studia Doktoranckie Chemii i Biochemii przy Wydziale Chemii UG. Jest doktorantką w Pracowni Badań Luminescencyjnych. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół mechanizmu reakcji chemiluminescencji pochodnych akrydyniowych, które mogą pełnić rolę wydajnych chemiluminogenów. W swoich badaniach naukowych wykorzystuje nowoczesne metody chemii komputerowej.



<https://orcid.org/0000-0001-5777-6211>

mgr Anna Romanowska od 2010 roku związana z Uniwersytetem Gdańskim początkowo jako studentka Chemii I stopnia, a następnie Chemii II stopnia. Tytuł magistra obroniła w 2016 roku pracę pt. „Pochodne kationu 10-metylo-9-(tiofenoksykarbonylo)akrydyniowego – synteza i właściwości chemiluminescencyjne”. Obecnie jest studentką II roku Studiów Doktoranckich Chemii i Biochemii przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Swoją pracę badawczą wykonuje w Pracowni Badań Luminescencyjnych. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się wokół syntezy połączeń akrydyny o potencjalnych właściwościach chemiluminescencyjnych i badań nad ich właściwościami fizykochemicznymi i chemiluminescencyjnymi.



<https://orcid.org/0000-0002-8452-6821>

ABSTRACT

Increasing exposition of people on the factors which negatively affect health lead to the escalation in the incidence of many diseases. In the same time, this phenomenon causes the intensification in research focusing on new therapeutics but, on the other hand, the development of new diagnostic methods is also essential to facilitate the detection of infections in a human organism. One of the promising immunological diagnostic procedure is the chemiluminescent labeling. The high sensitivity of the method and ease of labeling enables the detection of even trace amounts (femtomole level (10^{-15} M)) of both extra- and intracorporeal macromolecules, among others, antibodies, antigens, enzymes, hormones, fragments of nucleic acids, pesticides, or antibiotics.

The molecules which are capable of efficient chemiluminescence – chemiluminogens – are of crucial importance in the chemiluminescent labels enabling the content determination for the tested biomolecules. These chemiluminogens are subjected to the chemical reaction giving the electron-excited product, which subsequently while returning to the ground state generates the electromagnetic radiation. The chemiluminogens can be both organic and inorganic compounds. In case of the first group, the chemiluminescence process occurs mostly in the liquid phase (chemiluminescence of luminol or acridinium derivatives). However, in case of the second group the chemiluminescence occurs in the gas phase (for example, oxidation of the phosphorus vapour with the atomic oxygen). In the medical, chemical, or environmental analytics the procedures for the determination of macromolecules level, for example, α -fetoproteins, β -D-galactosidase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, TSH, FT4, or anti-HIV antibodies, are utilised with chemiluminescent labels mainly based on the acridinium ester derivatives.

The present article describes the photophysical aspects of the chemiluminescence phenomenon and one of the most rapidly developing tool for the immunological diagnostics – chemiluminescent labeling. Additionally, the present publication addresses the utilisation of the chemiluminometric methods and the perspectives to expand applications for these methods in the biological and environmental systems within the field of materials technology or biotechnology.

Keywords: chemiluminescence, chemiluminescent label, chemiluminogen, medical diagnostic, acridinium derivatives

Słowa kluczowe: chemiluminescencja, znaczek chemiluminesencyjny, chemiluminogen, diagnostyka medyczna, pochodne akrydyniowe

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A	- grupa aktywna znacznika chemiluminesencyjnego
C	- chemiluminogen
CL	- chemiluminescencja
F	- fluorofor
FT4	- tyroksyna
HIV	- wirus nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności
HPLC	- wysokosprawna chromatografia cieczowa
HPLC-CL	- wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją chemiluminometryczną
IC	- konwersja wewnętrzna
Ig	- immunoglobulina
ISC	- przejścia interkombinacyjne (międzysystemowe)
M	- molekuła
M [*]	- molekuła w stanie elektronowo wzbudzonym
M ^{-•}	- anionorodnik
M ^{+•}	- kationorodnik
Q	- wygaszacz
Q [*]	- wygaszacz w stanie elektronowo wzbudzonym
S	- łącznik znacznika chemiluminesencyjnego
S ₀ , S ₁ , ..., S _n	- stan singletowy (odpowiednio podstawowy oraz elektronowo wzbudzone)
T ₀ , T ₁ , ..., T _n	- stan trypletowy (odpowiednio podstawowy oraz elektronowo wzbudzone)
TSH	tyreotropina

WPROWADZENIE

Narażenie organizmu ludzkiego na negatywnie wpływające na zdrowie czynniki, takie jak jakość powietrza, zanieczyszczenia wód, hałas czy pola elektromagnetyczne, skutkuje wzrostem liczby zachorowań. Z tego też względu naukowcy oraz przemysł farmaceutyczny prowadzą wzmożone badania nad nowymi terapeutykami. Jednak oprócz leczenia organizmu istotne jest również szybkie wykrywanie jego zakażenia, w czym pomagają nowoczesne i sprawne metody diagnostyczne. Jedną z dobrze rokujących procedur diagnostyki immunologicznej jest znakowanie chemiluminescentne. Duża czułość metody oraz łatwość oznaczenia pozwala na wykrywanie nawet śladowych ilości (poziom femtomolowy (10^{-15} M) [1]) zewnętrznych i wewnętrzustrojowych makromolekułów między innymi przeciwciał, antygenów, enzymów, hormonów, fragmentów kwasów nukleinowych, pestycydów czy antybiotyków [2].

Związki zdolne do wydajnej chemiluminescencji, czyli chemiluminogeny pełnią istotną rolę w znacznikach chemiluminescentnych, umożliwiając oznaczanie miana badanych biomolekułów. Ulegają one reakcji chemicznej, w wyniku której powstaje elektronowo wzbudzony produkt, który powracając do stanu podstawowego generuje promieniowanie elektromagnetyczne. Chemiluminogenami mogą być zarówno związki organiczne jak i nieorganiczne. W przypadku pierwszej grupy proces chemiluminescencji zachodzi głównie w fazie ciekłej (chemiluminescencja luminolu czy pochodnych akrydyniowych), natomiast w drugiej – w fazie gazowej (przykładem może być utlenianie par fosforu atomowym tlenem) [3]. W analityce medycznej, chemicznej czy środowiskowej stosowane są procedury oznaczania poziomu makromolekułów, na przykład α -fetoprotein, β -D-galaktozydazy, dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, TSH, FT4 czy przeciwiążące anty-HIV, z użyciem znaczników chemiluminescentnych opartych w dużej mierze na pochodnych estrów akrydyniowych [4, 5].

W artykule omówione zostaną fotofizyczne aspekty zjawiska chemiluminescencji oraz jednego z najbardziej rozwijających się narzędzi diagnostyki immunologicznej – znakowania chemiluminescentnego. W niniejszej publikacji poruszony zostanie również temat zastosowania metod chemiluminometrycznych oraz perspektywy rozszerzenia ich zastosowań na układy biologiczne i środowiskowe, w technologiach materiałowych czy biotechnologii.

1. CHEMILUMINESCENCJA

Każdej reakcji chemicznej towarzyszy wymiana energii z otoczeniem. Gdy energia dostarczana jest do układu mówimy o procesach endoenergetycznych, natomiast w przypadku uwalniania energii do otoczenia mówimy o reakcjach egzoenergetycznych. Oddawanie energii może zachodzić na dwa sposoby: pozbywanie się nadmiaru energii poprzez przekazanie jej w zderzeniach do otoczenia lub – w przy-

padku reakcji silnie egzotermicznych – poprzez emisję promieniowania, czyli luminescencję. U podstaw ostatniego procesu leży zjawisko relaksacji – przejścia układu z energetycznego stanu wzbudzonego do stanu podstawowego. W stanie podstawowym wszystkie elektrony zajmują w atomach możliwie najniższe stany energetyczne, a zewnętrzna powłoka na której znajdują się elektrony tworzy tak zwane pasmo walencyjne. Stan wzbudzony to taki, w którym elektrony w atomach materiału są przeniesione z pasma walencyjnego do wyższych stanów energetycznych, czyli do tak zwanego pasma przewodnictwa. Przeniesienie elektronu do pasma przewodnictwa następuje w wyniku działania zewnętrznego czynnika wzbudzającego. Tym czynnikiem może być promieniowanie, temperatura, reakcja chemiczna, oddziaływanie mechaniczne, strumień elektronów, fala ultradźwiękowa lub zewnętrzne pole elektryczne.

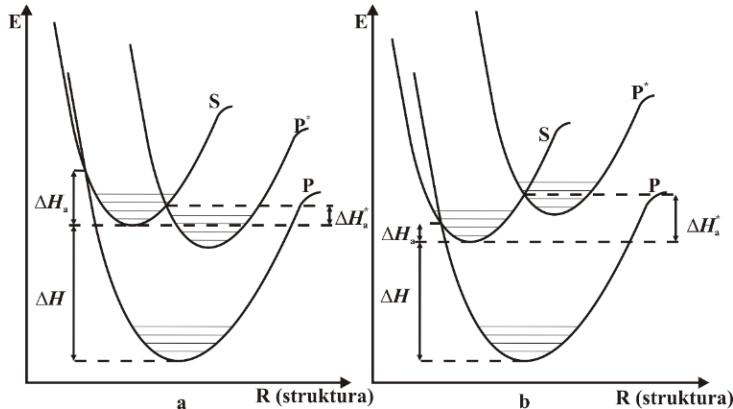
Wszystko w naturze dąży do obniżenia swojego stanu energetycznego, więc również i wzbudzone elektrony dążą do pozbicia się nadmiaru energii. Warunkiem, by elektron mógł oddać energię jest istnienie pustego stanu dozwolonego na niższym poziomie energetycznym oraz prawdopodobieństwo przejścia większe od zera. Innymi słowy w paśmie walencyjnym musi znajdować się puste miejsce (dziura), które elektron może obsadzić. Przejście elektronu ze stanu wzbudzonego do stanu podstawowego, w którym elektron zajmuje wolne miejsce nazywa się rekombinacją (lub anihilacją) pary elektron-dziura. Różnicę energii przed rekombinacją i po rekombinacji elektron może wypromieniować w postaci fali elektromagnetycznej i wówczas mówimy o rekombinacji promienistej. Światło generowane jest wówczas, gdy różnica energii pomiędzy pasmem przewodnictwa a pasmem walencyjnym odpowiada energii promieniowania z zakresu widzialnego. Jak wspomniano wyżej, istnieje wiele możliwości uzyskania produktów w stanie elektronowo wzbudzonym w zależności od czynnika wzbudzającego. Emisja promieniowania generowana procesem chemicznym nazywana jest chemiluminescencją (CL) [6, 7].

1.1. NATURA ZJAWISKA CHEMILUMINESCENCJI

Wspomniana wcześniej chemiluminescencja jest definiowana jako emisja promieniowania elektromagnetycznego (ultrafioletowego, widzialnego lub podczerwonego) w wyniku powstawania w czasie reakcji chemicznej wzbudzonych elektronowo produktów pośrednich bądź produktów reakcji [8]. Molekuły w stanie wzbudzonym powstałe w ten sposób mogą same emitować promieniowanie lub przekazać energię innym cząsteczkom, które uwalniają energię w formie emisji. Zgodnie z założeniami diagramu Jabłońskiego chemiluminescencja jest procesem dozwolonej spinowo promienistej dezaktywacji najbliższego stanu wzbudzonego (zwykle singletowego (S_1)) molekuły. Istnieje również możliwość emisji promieniowania z najbliższego wzbudzonego stanu o innej multipletowości (zwykle trypletowego (T_1)), zwana fosforescencją. Z racji stosunkowo długiego czasu życia ostatniego stanu (proces spi-

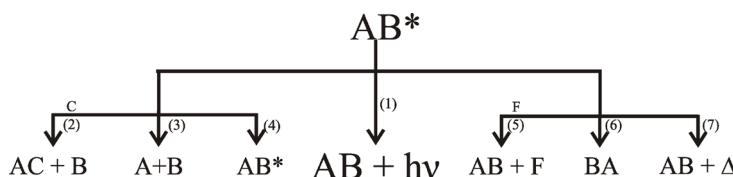
nowo wzbroniony) oraz jego zaawansowanej dezaktywacji w roztworach, świecenie związane z dezaktywacją $T_1 \rightarrow S_0$ jest słabe i obserwowane w niewielu układach [9].

Warunkiem pojawięcia się chemiluminescencji jest wysoka egzotermiczność reakcji chemicznej. Tylko wówczas może nastąpić wzbudzenie elektronowe molekuł. Dla przykładu, aby spowodować emisję w zakresie widzialnym (400–750 nm) niezbędna jest energia rzędu 150–300 kJ mol⁻¹ [9].



Rysunek 1. Diagram przedstawiający krzywe energii potencjalnej dla reakcji prowadzącej (a) względnie nie prowadzącej (b) do wzbudzenia elektronowego. S – substrat, P – produkt w podstawowym stanie elektronowym, P^* – produkt w stanie elektronowo wzbudzonym
 Figure 1. The diagram illustrating the curves of potential energy of the reaction leading (a) or not leading (b) to the electronic excitation. S – substrate, P – ground state product, P^* – excited state product

W takim wypadku istotny jest układ poziomów energetycznych cząsteczek reagentów (Rys. 1). Powinien on sprzyjać tworzeniu stanu elektronowo wzbudzonego produktu. Jest to możliwe tylko wówczas, gdy entalpia aktywacji reakcji chemicznej (ΔH_a^*) jest mniejsza od energii aktywacji reakcji prowadzącej do powstania produktu w stanie podstawowym (ΔH_a) [8, 9]. W przypadkach niekorzystnych, uwalniana energia pojawia się w postaci ciepła, nie powodując emisji światła. W związku z tym chemiluminescencja jest obserwowana jedynie wtedy, gdy procesy bezpromieniste (Rys. 2) mają niewielki udział w dezaktywacji stanów wzbudzonych [10].



Rysunek 2. Drogi wygaszania wzbudzonego indywidualu: chemiluminescencja (1), reakcja chemiczna z innym indywidualu (2), dysocjacja (3), wewnętrzcząsteczkowe przekazanie energii (4), międzymiączeczkowe przekazanie energii do fluoroforu (F) – pośrednia CL (5), izomeryzacja (6), wygaszanie termiczne (7) [10]

Figure 2. The degradation pathways of the excited entity: chemiluminescence (1), chemical reaction with another molecule (2), dissociation (3), intramolecular energy transfer (4), intermolecular energy transfer to fluorophore (F) – intermediate CL (5), isomerization (6) thermal quenching (7) [10]

1.1.1. Czynniki fotofizyczne warunkujące emisję promieniowania

Następstwem utworzenia elektronowo wzbudzonej molekuły zdolnej do chemiluminescencji jest emisja promieniowania i jej powrót do stanu podstawowego. Proces ten może zachodzić na różnych drogach. Przyjęta przez cząsteczki energia powoduje ich wzbudzenie elektronowe oraz jednoczesne wzbudzenie wibracyjne. Nadmiar energii wibracyjnej jest szybko (10^{-13} – 10^{-12} s) dezaktywowany poprzez niesprzędzające zderzenia z cząsteczkami otoczenia [9]. Proces ten nazywany jest relaksacją wibracyjną. Inną możliwą drogą powrotu wzbudzonej molekuły do stanu podstawowego jest konwersja wewnętrzna (IC). Polega ona na bezpromienistym przekształceniu molekuły wzbudzonej elektronowo w cząsteczkę w niższym stanie elektronowym (na przykład $\text{S}_2 \rightarrow \text{S}_1$), silnie wzbudzoną wibracyjnie. W kolejnym etapie elektronowo wzbudzone cząsteczki mogą powrócić do stanu podstawowego na drodze promienistej z zachowaniem multipletowości (fluorescencja) lub bez zachowania multipletowości (fosforescencja). We wzbudzonej molekułe mogą mieć miejsce również przejścia bezpromieniste pomiędzy stanami o różnej multipletowości, nazywane przejściami interkombinacyjnymi (międzytemperaturnymi, ISC), na przykład $\text{S}_1 \rightarrow \text{T}_1$, $\text{T}_1 \rightarrow \text{S}_0$.

Wszystkie opisane wyżej procesy konkurują z promienistym przejściem z najniższego wzbudzonego stanu singletowego (fluorescencja). Podstawowym parametrem charakteryzującym fluorescencję jest wydajność kwantowa procesu (Φ_f):

$$\Phi_f = \frac{k_f}{k_f + k_d} \quad (1)$$

gdzie: k_f – stała szybkości fluorescencji, k_d – stała szybkości procesów dezaktywacyjnych (konkurujących z fluorescencją). Wartość tego parametru przekłada się na intensywność świecenia.

Drugim parametrem charakteryzującym fluoryzujące molekuły jest rzeczywisty czas życia najniższego stanu wzbudzonego (τ_f), który wynika z zależności:

$$\tau_f = \Phi_f \cdot \tau_o \quad (2)$$

gdzie: τ_o jest radiacyjnym czasem życia stanu wzbudzonego. τ_o jest to czas, po upływie którego obsadzenie stanu wzbudzonego zmniejsza się do e^{-1} wartości początkowej, przy założeniu, że nie zachodzą procesy bezpromieniste [7]. Rzeczywisty czas życia uwzględnia wszystkie procesy – promieniste i bezpromieniste – mogące zachodzić z udziałem wzbudzonej elektronowo cząsteczki. Biorąc pod uwagę zależności (1) i (2), rzeczywisty czas życia najniższego wzbudzonego stanu singletowego można wyrazić zależnością (3):

$$\tau_f = \frac{1}{k_f + k_d} \quad (3)$$

1.1.2. Czynniki wpływające na kinetykę i efektywność świecenia

Intensywność oraz szybkość procesu chemiluminescencji jest zależna od wielu parametrów, takich jak [10]: chemiczna struktura prekursora związku chemilumineszującego, cechy i stężenie substratów, rodzaj użytego katalizatora, temperatura, pH i siła jonowa roztworu, rodzaj i polarność rozpuszczalnika, czy obecność substancji mogących być przekaźnikami energii.

Największy wpływ na wydajność kwantową oraz położenie pasm fluorescencji ma budowa cząsteczki. Wysokie sprzężone układy oraz organiczne molekuły aromatyczne o sztywnych pierścieniach wykazują zwykle zdolność do fluorescencji. W związkach tego typu przerwy między poziomami oscylacyjnymi są relatywnie duże, co skutkuje dominacją fluorescencji nad procesami bezpromienistej dezaktywacji.

Wpływ na świecenie ma rodzaj i położenie podstawnika w układzie aromatycznym związków. Zaobserwowano, że obecność swobodnie rotujących podstawników przy sztywnym układzie aromatycznym zmniejsza intensywność emisji [9]. Stwierdzono dalej, że znaczne obniżenie temperatury usztywnia molekułę oraz ogranicza swobodę ruchu, a tym samym powoduje wzrost wydajności kwantowej fluorescencji. Korzystny wpływ na intensywność emisji ma wprowadzenie do układu aromatycznego podstawników wysoce reaktywnych takich jak $-\text{NH}_2$ czy $-\text{OH}$. Obecność w molekułe ciężkich atomów (na przykład bromu czy jodu), sześcioczłonowych pierścieni aromatycznych (chinolina) lub podstawników zawierających niewiążące pary elektronowe (na przykład $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$) znaczco wpływa na prawdopodobieństwo przejść międzysystemowych (ISC) i wydajność kwantową fluorescencji [9].

Wpływ na intensywność emisji ma środowisko reakcji, przede wszystkim rodzaj i cechy rozpuszczalnika. Oddziaływanie otoczenia z cząsteczkami substancji

rozpuszczonej ma głównie charakter elektrostatyczny i powoduje zmiany polarności substancji oraz mocy wiązań całego układu (szczególnie wpływa na wiązania wodorowe). Od rodzaju rozpuszczalnika zależy elektrostatyczna energia stabilizacji stanu elektronowo wzbudzonego i podstawowego powodująca zmiany intensywności oraz położenia pasm fluorescencji.

Wpływ na wydajność chemiluminescencji ma wygaszanie świecenia. Wygaszanie następuje w wyniku oddziaływania substancji wzbudzonej elektronowo (M^*) z innymi molekułami obecnymi w środowisku – wygaszacząmi (Q) [11]. Wygaszanie – konkurencyjne do świecenia – jest bezpromienistą dezaktywacją cząsteczki wzbudzonej przez cząsteczki wygaszacza. Rozróżnia się dwa rodzaje wygaszania fluorescencji – statyczne oraz dynamiczne [9, 12]. Wygaszanie statyczne opisywane jest modelem Perrina, który zakłada, że w materiałach usztywnionych cząsteczki M oraz Q są rozmieszczone przypadkowo i nie przemieszczają się w czasie życia stanu wzbudzonego. Dowolna cząsteczka wzbudzona (M^*) oddziałuje z otoczeniem w strefie działania o promieniu r . Dezaktywacja bezpromienista następuje w momencie, gdy cząsteczka Q znajdzie się w strefie działania. W przeciwnym wypadku większe są szanse dezaktywacji promienistej.

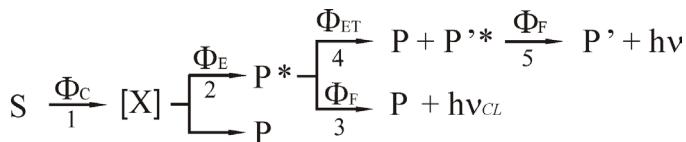
Model wygaszania dynamicznego zakłada kontakt cząsteczek M^* i Q w strefie działania w wyniku ruchów dyfuzyjnych. Wydajność tego procesu zależy od lepkości środowiska i wyraża się zależnością Stern'a-Volmera [13]:

$$\frac{\Phi}{\Phi_o} = \frac{1}{1 + k_q \cdot \tau_d [Q]} \quad (4)$$

gdzie: τ_d jest czasem życia molekuły w stanie wzbudzonym, k_q jest czynnikiem określającym prawdopodobieństwo spotkania wygaszacza i potencjalnie fluoryzującej molekuły, natomiast Φ i Φ_o oznaczają odpowiednio wydajność kwantową fluorescencji w obecności i nieobecności wygaszacza o stężeniu [Q]. Energia stanu wzbudzonego może być przekazana innemu indywidualowi. Zjawisko to ma miejsce, gdy stan wzbudzony cząsteczk wygaszacza (Q^*) leży niżej w skali energii niż stan wzbudzony cząsteczk M. Wzbudzone cząsteczki wygaszacza mogą dezaktywować na drodze promienistej lub bezpromienistej [12].

1.2. WYDAJNOŚĆ KWANTOWA CHEMILUMINESCENCJI

Wszystkie procesy prowadzące do chemiluminescencji można przedstawić zgodnie ze schematem (Rys. 3).



Rysunek 3. Etapy chemiluminescencji. S – substrat, [X] – produkt pośredni, P – produkt w stanie elektronowo wzbudzonym, P^* – cząsteczka wzbudzona elektronowo w wyniku przenesienia energii; reakcja chemiczna (1) i (2), chemiluminescencja (3), fotosensybilizacja (4), luminescencja (5)

Figure 3. The steps of chemiluminescence. S – substrate, [X] – intermediate product, P – product, P^* – the excited state product, P^* – electronically excited molecule as a result of energy transfer; chemical reaction (1) and (2), chemiluminescence (3), photosensitization (4), luminescence (5)

Wielkością określającą efektywność przekształcania energii wydzielanej w reakcji chemicznej w energię promieniowania, czyli reakcji prowadzącej do chemiluminescencji, jest wydajność kwantowa chemiluminescencji (Φ_{CL}). Wielkość ta związana jest z wielkościami przedstawionymi na Rysunku 3 zależnością [6–9, 14]:

$$\Phi_{CL} = \Phi_C \times \Phi_E \times \Phi_F \times \Phi_{ET} \quad (5)$$

gdzie: Φ_C jest wydajnością kwantową reakcji (mówi jaka część cząsteczek biorących udział w procesie chemicznym reaguje na drodze prowadzącej do chemiluminescencji), Φ_E oznacza wydajność kwantową elektronowego wzbudzenia cząsteczek biorących udział w reakcji (jest prawdopodobieństwem generowania elektronowo wzbudzonych molekuł podczas reakcji prowadzącej do chemiluminescencji), Φ_F oznacza wydajność kwantową fluorescencji (opisuje prawdopodobieństwo przejścia molekuły ze stanu wzbudzonego do stanu podstawowego na drodze fluorescencji), zaś Φ_{ET} jest wydajnością kwantową procesu sensybilizacji (przeniesienia energii do innego indywidualu chemicznego i jego wzbudzenia) [9].

Wydajność kwantowa chemiluminescencji określa prawdopodobieństwo emisji fotonów w następstwie reakcji chemicznej. Uwzględniając fakt, że każda zdolna do chemiluminescencji cząsteczka może generować nie więcej niż jeden foton, wydajność kwantowa procesu może osiągnąć wartość 1. W rzeczywistości wartości są dużo niższe – rzędu 10^{-8} – 10^{-10} , a nawet 10^{-15} . Jeśli wartości Φ_{CL} są kilkuprocentowe, zjawisko określone jest mianem intensywnej chemiluminescencji [8].

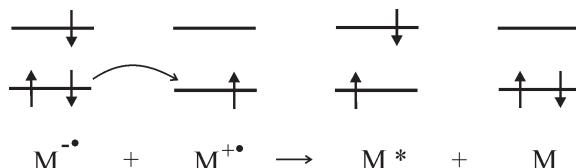
1.3. UKŁADY CHEMILUMINEZUJĄCE

Układy chemiluminezujące zawierają substancje, które w wyniku uczestnictwa w reakcjach chemicznych przekształcane są w elektronowo wzbudzone indywidualy emitujące promieniowanie. Wiele związków chemicznych wykazuje cechy chemiluminogenne. Do grupy tej należą zarówno związki organiczne (na przykład luminol, pochodne akrydyny, lucygenina, pochodne kwasu szczawiowego), jak i nieorga-

niczne (na przykład biały fosfor, sole kwasu chlorowego(I)). Bazując na podobieństwach przebiegu reakcji chemicznych prowadzących do chemiluminescencji można dokonać podziału na niżej opisane układy [6, 7, 12, 14].

1.3.1. Układy, w których ma miejsce przeniesienie elektronu

Układy, w których następuje przeniesienie elektronu między dwiema cząsteczkami należą do najprostszych systemów chemiluminezujących [12]. Chemiluminescencja jest w tym przypadku generowana reakcjami anionorodników (M^-) węglowodorów aromatycznych lub heterocyklicznych z kationorodnikami związków organicznych (M^+) [6, 7, 14, 15]. W wyniku procesu powstają obojętne cząsteczki w stanie elektronowo wzbudzonym (M^*) lub podstawowym (M). Schemat reakcji można przedstawić bazując na teorii orbitali molekularnych (Rys. 4) [14]. Transfer elektronu związany jest z utlenianiem lub redukcją [14].

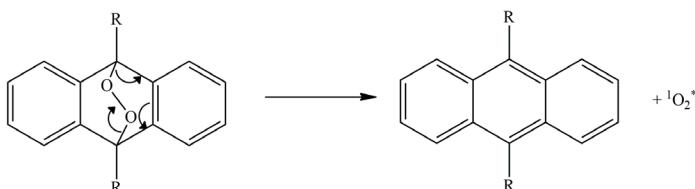


Rysunek 4. Schemat chemiluminescencji inicjowanej przeniesieniem elektronu [14]

Figure 4. The scheme illustrating the chemiluminescence initiated by electron transfer [14]

1.3.2. Układy, w których ma miejsce konwersja spinu

W układach tego typu następuje zmiana spinu, czyli powstają produkty o innym spinie niż spin substratów. Przykładami są nadtlenki arenów (Rys. 5), alifatyczne nadtlenki cykliczne oraz alifatyczne wielocentrowe układy nadtlenkowe. Proces rozpadu wyżej wymienionych połączeń prowadzi do powstania tlenu singletowego lub jego dimeru. Ostatnie indywidualnie relaksują do tlenu cząsteczkowego w stanie trypletowym emitując światło czerwone [7, 14, 16].

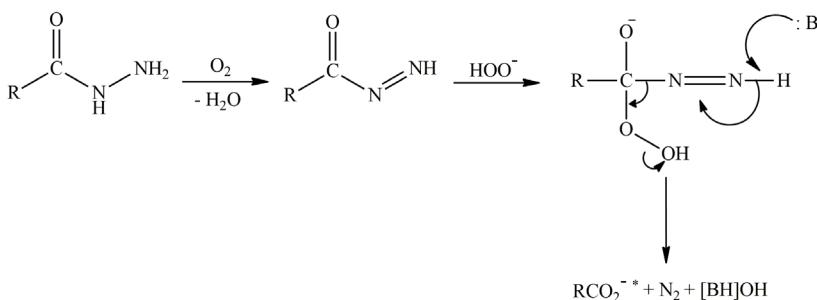


Rysunek 5. Rozkład nadtlenku arenu prowadzący do tlenu singletowego [14]

Figure 5. The decomposition of the arene peroxide leading to singlet oxygen [14]

1.3.3. Układy, w których w wyniku reakcji chemicznej eliminowane są małe cząsteczki

Substancje chemilumineszujące należące do tej grupy uczestniczą w silnie egzotermicznych reakcjach chemicznych, w efekcie których powstają małe molekuły (najczęściej N₂ i CO₂). Uwalniana w procesie chemicznym energia lokuje się w produktach wyżej cząsteczkowych, które mogą być wzbudzane elektronowo [14]. Ich relaksacja może prowadzić, choć nie zawsze, do chemiluminescencji. Utlenianie luminolu lub hydrazydów alkilowych (Rys. 6) reprezentuje układy należące do tej grupy [6, 14, 17].

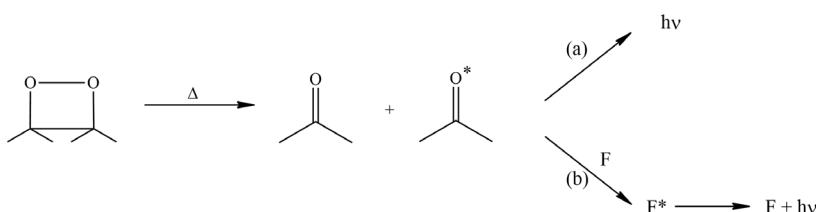


Rysunek 6. Generowanie chemiluminescencji w drodze utleniania hydazydów alkilowych [14]

Figure 6. The chemiluminescence reaction as a result of oxidation of alkyl hydrazides [14]

1.3.4. Układy, w których zachodzi rozkład nadtlenków

Najbardziej wydajne pośród procesów chemicznych prowadzących do chemiluminescencji są te, w których zachodzi rozkład nadtlenków. W układach nadtlenkowych są obecne wiązania O–O, które należą do najsłabszych wiązań kowalencyjnych. W procesach termicznych ulegają one z łatwością rozerwaniu. W konsekwencji powstają związki karbonylowe w elektronowym stanie wzbudzonym. Przykładami tego typu układów są dioksoetany (Rys. 7) [14, 18–21].



Rysunek 7. Rozkład cyklicznego dioksoetanu prowadzący do luminescencji [14]: droga (a) – prowadząca do słabej chemiluminescencji w podwyższonej temperaturze, droga (b) – prowadząca do silnej chemiluminescencji w obecności innych związków zdolnych do świecenia (F), którym przekazywana jest energia powodująca wzbudzenie elektronowe (F^*)

Figure 7. The decomposition of cyclic dioxetane leading to luminescence [14]: pathway (a) – leading to poor chemiluminescence at increased temperature, pathway (b) – leading to strong chemiluminescence in the presence of other compounds capable to luminescence (F), which are the result of energy transfer (F^*)

1.4. ZASTOSOWANIA CHEMILUMINESCENCJI

Zjawisko chemiluminescencji znalazło liczne zastosowania w badaniach klinicznych [22, 23], farmaceutycznych [24], chemicznych oraz biochemicalnych [10, 25–27]. Chemiluminescencja jest wykorzystywana w analityce żywności [28, 29] oraz środowiska [30]. Efekt chemiluminescencji wykorzystywany jest w produkcji specjalistycznych wyrobów oświetleniowych [14] – na przykład latarek typu Cyalume, wykorzystywanych w ratownictwie, policji i wojsku, czy w trakcie imprez masowych w postaci tak zwanych „świecących patyków” (ang. *LightStick*).

Najbardziej znaczące są analityczne zastosowania chemiluminescencji. Wiele układów chemiluminezujących emituje światło w neutralnym lub zasadowym środowisku, na przykład luminol lub lucygenina [31]. Efekt ten wykorzystywany jest do określania punktu końcowego miareczkowania kwasowo-zasadowego w rozwozach, w których tradycyjne wskaźniki się nie sprawdzają – na przykład nie reagują zmianą barwy. Metoda stosowana jest do określania kwasowości mleka lub czerwonego wina oraz właściwości tłuszczy i olejów [31].

Zjawisko chemiluminescencji wiąże się z procesami utleniania i/lub redukcji, co znalazło zastosowania w miareczkowaniach red-ox. Stosując mieszaninę lucygenina– H_2O_2 udało się oznaczyć w ten sposób jakościowo: jony srebra, bizmutu, kobaltu, ołowi, talu i wanadu [10, 31].

Chemiluminescencja pozwala na bardzo dokładne potwierdzenie obecności związków organicznych występujących w często skomplikowanych mieszaninach biologicznych. Istnieje możliwość oznaczenia chemiluminometrycznego aminokwasów, związków fosforoorganicznych, przeciwutleniaczy, fenoli, glukozy, alkoholi i aldehydów [31]. Chemiluminescencja znalazła zastosowania w sensorach optycznych, które są wykorzystywane w detektorach do analizy przepływowej oraz chromatografii cieczowej (HPLC) [26, 27]. Wysokosprawna chromatografia cieczowa

z detekcją chemiluminometryczną (HPLC-CL) łączy w sobie prostotę, niski koszt oraz wysoką czułość i selektywność. Z ludzkiej surowicy istnieje możliwość oznaczenia katecholamin wykorzystując jako mieszaninę chemiluminescentną luminol i heksacyanożelazian(III) potasu oraz kwasów karboksylowych z zastosowaniem kompleksu rutenu(II) – tris-(2,2'-bipirydylo)ruten(II) jako substancji chemiluminescentnej. Z moczu można określić poziom alkaloidów opiatowych oraz biogennych amin z użyciem manganianu(VII) potasu jako czynnika chemiluminezującego lub kwasu 5-hydroksyindolo-3-octowego z generowaniem chemiluminescencji dzięki mieszaninie nadtlenku wodoru i heksacyanożelazianu(III) potasu.

Potrzeba prowadzenia kontroli zanieczyszczeń atmosfery w znacznym stopniu wpłynęła na rozwój technik chemiluminescentnych dla fazy gazowej [32]. Z powodzeniem udało się opracować metody chemiluminescentnego oznaczenia związków azotu, siarki i chloru, a także ozonu i węglowodorów [10].

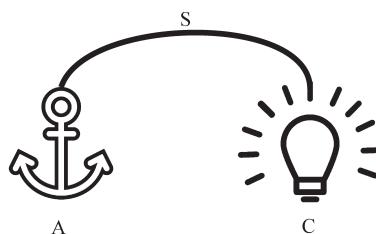
Chemiluminescencja jest rutynową metodą w analizie medycznej [22], głównie dzięki wprowadzeniu znakowania chemiluminescentnego. Skutecznie zastępuje ona powszechnie wykorzystywane do niedawna znakowanie izotopowe – nuklidiem ^{14}C , ^3H i ^{125}I , które okazały się mieć wiele wad związanych z radiolizą molekuł, wzrostem ryzyka powikłań oraz innymi efektami ubocznymi. Znakowanie izotopami jest ponadto kosztowne, a znaczniki i powstałe odpady wymagają specjalnego traktowania i składowania. To spowodowało, że chętnie zaczęto stosować znaczniki nieizotopowe – chemiluminescentne i fluoroscencyjne.

2. ZNAKOWANIE CHEMILUMINESCENCYJNE

Znaczniki chemiluminescentne wykorzystywane są do ilościowego oznaczenia zewnętrz-, jak i wewnętrzustrojowych makromolekułów takich jak pestycydy, antybiotyki, antygeny, przeciwciała, enzymy czy hormony [33]. Podstawą oznaczenia w układach antygen-przeciwciało jest wysoce specyficzna reakcja między tymi indywidualami. Znakowany antygen współzawodniczy z antygenem nieznakowanym o przyłączenie się do przeciwciała. Po odseparowaniu antygenów niezwiązanych od kompleksów antygen-przeciwciało dokonuje się oznaczenia aktywności poszczególnych frakcji w drodze pomiaru natężenia emitowanego promieniowania. Na podstawie pomiarów można określić stężenie antygenu – wyznaczając uprzednio krzywą kalibracji dla znanych stężeń antygenu i przeciwciała [33].

W cząsteczkach znacznika chemiluminescentnego można wyróżnić trzy fragmenty (schematyczna budowa znacznika przedstawiona została na Rysunku 8). Pierwszym jest chemiluminogen (C), który posiada zdolność emisji światła w następstwie wzbudzenia reakcją chemiczną. Drugi koniec znacznika stanowi fragment wiążący (A), który – w drodze reakcji chemicznej – tworzy wiązanie kovalencyjne z grupą funkcyjną oznaczanej makromolekuły. Pomiędzy wymienionymi wyżej jednostkami znajduje się łącznik (S), który eliminuje oddziaływanie między

chemiluminogenem a znakowaną makromolekułą. Łączniki to najczęściej łańcuchy alifatyczne zawierające od dwóch do pięciu atomów węgla.



Rysunek 8. Schemat budowy znacznika chemiluminescencyjnego; C – chemiluminogen, S – łącznik (spacer),

A – fragment wiążący, grupa aktywna

Figure 8. The scheme of chemiluminescence label; C – chemiluminogen, S – spacer, A – active group (binding fragment)

Znaczniki uczestniczą w wieloetapowym procesie (Rys. 9) – po wprowadzeniu do układu biologicznego – kowalencyjnego wiążania się z makromolekułą, reakcji chemicznej generującej elektronowo wzbudzone indywiduala oraz emisji promieniowania umożliwiającej chemiluminometryczne określanie stężenia badanej substancji [34].



Rysunek 9. Etapy oznaczania stężenia makromolekuł z zastosowaniem znacznika chemiluminescencyjnego

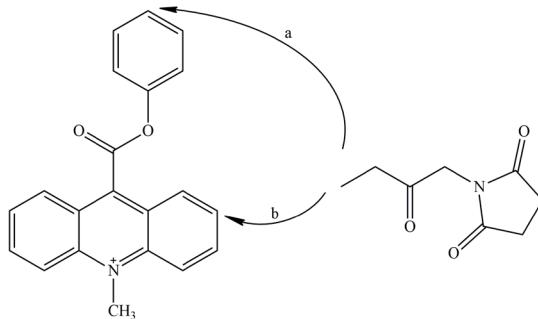
Figure 9. The steps of determining the concentration of macromolecules using a chemiluminescent label

Powszechność zastosowań analitycznych sprawia, że znaczniki chemiluminescencyjne są intensywnie badane pod kątem budowy oraz posiadanych cech. Istotne dla zastosowań jest, aby znaczniki można było łatwo otrzymać. Powinny one wydajnie przyłączać się do biomolekuł oraz być trwałe w trakcie oznaczeń. Produkty reakcji powinny wydajnie przekształcać się w elektronowo wzbudzone cząsteczki emitujące promieniowanie w roztworach wodnych. W oznaczeniach chemiluminometrycznych poziom tła powinien być niski i nie powinien pojawiać się efekt samowygaszania [33]. Tylko niektóre układy spełniają takie kryteria. Początkowo znacznikami chemiluminescencyjnymi były pochodne luminolu oraz izoluminolu. Stany elektronowo wzbudzone w takich układach generowane są w obecności katalizatora, co w znacznym stopniu obniża czułość metody. Ponadto, przyłączenie znacznika do makromolekuły powoduje spadek wydajności luminescencji. Inne układy badane pod tym kątem to lucyferyna – lucyferaza [35]. Są one mało trwałe ale czułe na obecność wybranych molekuł w środowisku (szczególnie dwuwartościowych jonów metali np. Fe²⁺, Cu²⁺ czy Ca²⁺). Interesującymi związkami pod kątem oznaczeń che-

miluminometrycznych okazały się estry akrydyniowe. Połączenia te charakteryzuje wysoka wydajność chemiluminescencji – sięgająca 7%. Nie występuje w przypadku tych połączeń potrzeba stosowania katalizatora do inicjowania chemiluminescencji, a poziom tła oznaczeń jest niski [36]. Umożliwiają one określanie stężeń substancji badanych na poziomie femtomoli (10^{-15} M) [37].

Estry akrydyniowe są jedną z najważniejszych grup związków wykorzystywanych w oznaczeniach chemiluminometrycznych. Zastosowanie znalazły przede wszystkim sole 9-fenoksykarbonylo-10-metyloakrydyniowe. Reagują one z nadtlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym w efekcie czego pojawia się emisja światła [38]. Znaczniki zawierające estry akrydyniowe mogą przyłączać się w dużych ilościach do oznaczanych molekuł nie pozbawiając ich właściwości biologicznych. Ważne jest również, że związki te można stosunkowo łatwo otrzymać.

W diagnostyce znalazły zastosowanie dwa rodzaje znaczników chemiluminescentnych bazujących na estrach akrydyniowych (Rys. 10). Pierwszy posiada łącznik we fragmencie usuwanym w procesie utlenienia znacznika (nie emitującym promieniowanie (Rys. 10, Schemat a)), drugi – we fragmencie pozostającym po utlenieniu znacznika (emitującym promieniowanie (Rys. 10, Schemat b)). Utlenianie kationów 9-fenoksykarbonylo-10-metyloakrydyniowych prowadzi do oderwania fragmentu fenoksykarbonylowego oraz przekształcenia reszty molekuły w elektronowo wzburdzony 10-metylo-9-akrydon [14, 39]. W zależności od umiejscowienia łącznika uzyskuje się znaczniki należące do jednej z wyżej wymienionych grup (Rys. 10).



Rysunek 10. Rodzaje znaczników chemiluminescentnych opartych na estrach akrydyniowych a) posiadający łącznik we fragmencie usuwanym podczas utleniania, b) posiadający łącznik we fragmencie pozostającym po utlenieniu znacznika – rdzeniu akrydyny

Figure 10. The types of chemiluminescent labels based on acridinium esters a) with a spacer in the fragment of leaving group, b) with a spacer in the fragment remaining after the oxidation – the acridine moiety

Podnoszenie wydajności kwantowej chemiluminescencji jest jednym z celów badań prowadzonych przez liczne ośrodki naukowe. Z wiedzy o mechanizmie chemiluminescencji wynika, że na efektywność świecenia może mieć wpływ fragment odchodzący, który w przypadku kationów 9-fenoksykarbonylo-10-metylo-akrydyniowych jest resztą fenylową. Brak podstawników w reszcie fenylowej powoduje, że

chemiluminogen wykazuje niską trwałość. Stąd ważne są badania nad wpływem podstawników we fragmencie fenoksykarbonylowym chemiluminogenów na ich stabilność oraz podatność na atak nukleofilowy czynnika utleniającego – jak wynika z mechanizmu generowania chemiluminescencji [14, 39]. Na podstawie tych przesłanek podjęte zostały badania nad pochodnymi estru fenolowego kwasu 9-karboksyloakrydynowego posiadającymi różne podstawniki w pierścieniu fenyłowym (alkile, atomy fluorowców, grupę metoksylową, grupę nitrową), aby określić wpływ budowy związków na ich właściwości fizykochemiczne oraz chemiluminescencyjne [4, 5, 40]. Na właściwości chemiluminogenne wpływ mieć może również grupa znajdująca się przy endocyklicznym atomie azotu (R) [41]. Badania obejmujące pięć pochodnych ($R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{PhCH}_2$) wykazały, iż najwyższą efektywność chemiluminescencji osiągana jest w przypadku pochodnej *N*-metylowej – średnio o 20% wyższą niż dla pozostałych połączeń [41].

Znaczniki akrydyniowe zostały wprowadzone do diagnostyki medycznej w początku lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia. Ich znaczenie systematycznie rośnie. Były one wykorzystane między innymi do znakowania tyrotropiny, tyrosyny, estradiolu, progesteronu oraz immunoglobuliny G [36]. W ostatnich latach firma Siemens Healthcare Diagnostics wprowadziła na rynek zautomatyzowane testy immunologiczne oparte na pochodnych akrydyniowych. Tego typu systemy immunodiagnostyczne mogą być używane do diagnostyki wielu chorób: alergii (immunoglobulina E (IgE)), anemii i metabolizmu żelaza w organizmie (oznaczanie poziomu ferrytyny, kwasu foliowego czy witaminy B12), osteoporozy (witamina D), układu sercowo-naczyniowego (peptyd natriuretyczny typu B, galektyna 3, mioglobina czy troponina sercową I), cukrzycy (C-peptyd i insulina), zapalenia wątroby typu A, B i C oraz oceny marskości wątroby, onkologicznych (markery raka piersi, jajników, jąder, prostaty), czy wenerycznych (kiły) [42]. Istnieje również możliwość monitorowania poziomu wielu leków terapeutycznych, na przykład karbamazepiny, digitoksyny, digitoksyny, gentamycyny, fenobarnitalu, teofiliny, tobramycyny, kwasu walproinowego czy wankomycyny [42]. Niezwykle ważna jest zdolność oznaczenia przeciwciał IgG i IgM przeciw wirusowi cytomegalii oraz różyczki, a także przeciwciało IgG swoistych dla antygenów *Toxoplasma gondii* [42–44]. Możliwości stosowania znaczników akrydyniowych są ogromne i wydaje się, że wciąż nie do końca poznane.

UWAGI KOŃCOWE

Analiza chemiczna oraz diagnostyka molekularna, w tym immunologiczna, są prężnie rozwijającymi się dziedzinami nauki znajdującymi coraz szersze zastosowania. Poszukiwanie układów chemiluminezujących, charakteryzujących się możliwie wysoką wydajnością emisji światła, wysoką trwałością w roztworach oraz umiarkowaną szybkością zaniku świecenia ma priorytetowe znaczenie dla zastosowań metod chemiluminescencyjnych w tych obszarach. Stosowanie metod chemi-

luminometrycznych w diagnostyce immunologicznej umożliwia szybkie określanie przyczyn chorób zakaźnych i nowotworowych oraz właściwą kontrolę ich leczenia. Interesujące są perspektywy rozszerzenia zastosowań metod chemiluminometrycznych na układy biologiczne i środowiskowe. Można też przewidywać rychłe wykorzystanie tych metod w technologiach materiałowych i biotechnologii.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana z DS 530-8225-D600-17.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Natrajan, D. Wen, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 2622.
- [2] S. Wang, A. Natrajan, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 19989.
- [3] R.J. VanZee, A. U. Khan, *J. Chem. Phys.*, 1976, **65**, 1764.
- [4] J. Czechowska, A. Kawecka, A. Romanowska, M. Marczak, P. Wityk, K. Krzymiński, B. Zadykowicz, *J. Luminescence*, 2017, **187**, 102.
- [5] B. Zadykowicz, J. Czechowska, A. Ożóg, A. Renkevich, K. Krzymiński, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 652.
- [6] S. Paszyc, *Podstawy fotochemii*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1992.
- [7] J.A. Barltrop, J.D. Coyle, *Fotochemia – podstawy*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1987.
- [8] A.M. Garcia-Campaña, W.R.G. Baeyens, L. Cuadros-Rodriguez, F. Alés Barrero, J.M. Bosque-Sendra, L. Gámiz-Gracia, *Curr. Org. Chem.*, 2002, **6**, 1.
- [9] S.G. Schulman, J.M. Schulman, Y. Rakicioğlu, [w:] *Chemiluminescence in analytical chemistry*, rozdz. 3, Marcel Dekker, New York 2001.
- [10] A.M. Garcia-Campaña, W.R.G. Baeyens, X. Zhang, [w:] *Chemiluminescence in analytical chemistry*, rozdz. 2, Marcel Dekker, New York 2001.
- [11] C. Huber, K. Fähnrich, C. Krause, T. Werner, *J. Photochem. Photobiol. A*, 1999, **128**, 111.
- [12] P. Suppan, *Chemia i światło*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997.
- [13] L.K. Fraiji, D.M. Hayes, T.C. Werner, *J. Chem. Edu.*, 1992, **69**, 424.
- [14] F. McCapra, *Pure Appl. Chem.*, 1970, **24**, 611.
- [15] J.-Y. Koo, S.P. Schmidt, G.B. Schuster, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 30.
- [16] O.V. Reshetnyak, E.P. Koval'chuk, P. Skurski, J. Rak, J. Błażejowski, *J. Luminescence*, 2003, **105**, 27.
- [17] A. Wróblewska, O.V. Reshetnyak, E.P. Koval'chuk, R.I. Pasichnyuk, J. Błażejowski, *J. Electroanal. Chem.*, 2005, **580**, 41.
- [18] G.B. Schuster, *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 366.
- [19] S.P. Schmidt, G.B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 1966.
- [20] K.A. Horn, G.B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 7097.
- [21] S.P. Schmidt, G.B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7100.
- [22] L.J. Kricka, *Anal. Chim. Acta*, 2003, **500**, 279.
- [23] C. Dodeigne, L. Thunus, R. Lejeune, *Talanta*, 2000, **51**, 415.
- [24] A. Roda, M. Guardigli, E. Michelini, M. Mirasoli, P. Pasini, *Anal. Chem.*, 2003, **1**, 462A.
- [25] S. Baj, T. Krawczyk, *Anal. Chim. Acta*, 2007, **585**, 147.
- [26] A.M. García-Campaña, F.J. Lara, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2007, **387**, 165.

- [27] L. Gámiz-Gracia, A.M. García-Campana, J.F. Huertas-Pérez, F.J. Lara, *Anal. Chim. Acta*, 2009, **640**, 7.
- [28] F. Watanabe, S. Takenaka, K. Abe, Y. Tamura, Y. Nakano, *J. Agr. Food Chem.*, 1998, **46**, 1433.
- [29] L. Gámiz-Gracia, A.M. García-Campaña, J.J. Soto-Chinchilla, J.F. Huertas Pérez, A. González Casado, *Trends Anal. Chem.*, 2005, **24**, 927.
- [30] L. Zhao, L. Sun, X. Chu, *Trends Anal. Chem.*, 2009, **28**, 404.
- [31] K.D. Gundermann, F. McCapra, *Chemiluminescence in organic chemistry*, Springer-Verlag, Berlin 1987.
- [32] X.R. Zhang, W.R.G. Baeyens, A.M. García-Campaña, J. Ouyang, *Trends Anal. Chem.*, 1999, **18**, 384.
- [33] G. Zomer, J.F.C. Stavenuiter, *Anal. Chim. Acta*, 1989, **227**, 11.
- [34] C. Shellum, G. Gubitz, *Anal. Chim. Acta*, 1989, **227**, 97.
- [35] C. Garcia-Iriepa, P. Gosset, R. Berraud-Pache, M. Zemmouche, G. Taupier, K.D. Dorkenoo, P. Didier, J. Leonard, N. Ferré, I. Navizet, *J. Chem. Theory Comput.*, 2018, **14(4)**, 2117.
- [36] I. Weeks, I. Beheshti, F. McCapra, A.K. Campbell, J.S. Woodhead, *Clin. Chem.*, 1983, **29**, 1474.
- [37] D. Perez-Bendito, M. Silva, [w:] *Chemiluminescence in analytical chemistry*, rozdz. 8, Marcel Dekker, New York 2001.
- [38] K. Smith, Z. Li, J.-J. Yang, I. Weeks, J.S. Woodhead, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2000, **132**, 181.
- [39] J. Rak, P. Skurski, J. Błażejowski, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 3002.
- [40] K. Krzymiński, A. Ożóg, P. Malecha, A.D. Rosenthal, A. Wróblewska, B. Zadykowicz, J. Błażejowski, *J. Org. Chem.*, 2011, **76(4)**, 1072.
- [41] S. Batmanghelich, J.S. Woodhead, K. Smith, I. Weeks, *J. Photochem. Photobiol. A*, 1991, **56**, 249.
- [42] Siemens Healthcare Diagnostics [online], [dostęp: 2018-07-02], Dostępny w Internecie: <https://www.healthcare.siemens.pl/immunoassay/systems/advia-centaur-cp-immunoassay-sys/assays>.
- [43] L. Holec-Gąsior, B. Ferra, J. Czechowska, I.E. Serdiuk, K. Krzumiński, J. Kur, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016, **85**, 422.
- [44] L. Holec-Gąsior, B. Ferra, J. Czechowska, I.E. Serdiuk, K. Krzumiński, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2018, **13**, 13.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 lipca 2018

STRATEGIA REPOZYCJONOWANIA, CZYLI NOWE ZASTOSOWANIE DLA STARYCH LEKÓW

REPOSITIONING STRATEGY, A NEW USES FOR OLD DRUGS

**Nikola Fajkis, Marcin Kołaczkowski,
Monika Marcinkowska**

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
Wydział Farmaceutyczny
ul. Medyczna 9, 30-688, Kraków
e-mail: nikola.fajkis@gmail.com*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Strategie otrzymywania nowych leków
 2. Przykłady repozycjonowanie leków działających na ośrodkowy układ nerwowy
 - 2.1. Duloksetyna
 - 2.2. Historia błękitu metylenowego
 - 2.3. Tiorydazyna
 - 2.4. Talidomid
 3. Selektywna optymalizacja działań niepożądanych
- Podsumowanie
- Podziękowania
- Piśmiennictwo cytowane
-

mgr Nikola Fajkis, doktorantka Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pracę magisterską wykonywała w firmie Photo High Technologies. Prezes Naukowego Koła Chemii Medycznej i Ochrony Środowiska UJ, aktywny członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego, European Young Chemists' Network, Samorządu Studentów Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Uczelnianej Komisji ds. Informacji i Promocji.



<https://orcid.org/0000-0002-9109-8351>

dr Monika Marcinkowska – absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Stopień doktora nauk chemicznych i inżynierii chemicznej uzyskała w 2009 roku na Politechnice w Mediolanie (Włochy). Stypendystka programu Erasmus (Utrecht University, Holandia, 2004), Marie Curie Fellowship: Early Stage Researcher (Mediolan, Włochy, 2005), visiting scholarship (Walencja, Hiszpania, 2007), program Inter IV edycja Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej. Od 2011 adiunkt w Katedrze Chemii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego UJCM w Krakowie. Zainteresowania naukowe: poszukiwanie cząsteczek biologicznie aktywnych o potencjalnym działaniu przeciwpсhychotycznym, przeciwdepresyjnym, neuroprotekcyjnym, ligandy receptora GABA-A.



<https://orcid.org/0000-0002-4948-6617>

dr hab. Marcin Kołaczkowski – prof. UJ: jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W latach 2002–2006 odbył staż naukowy w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Stypendysta programu Start Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej. Stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych uzyskał na Wydziale Farmaceutycznym UJCM w 2015 r. Aktualnie profesor nadzwyczajny w Katedrze Chemii Farmaceutycznej UJCM oraz Prodziekan ds. Strategii i Rozwoju Wydziału Farmaceutycznego UJCM. Od 2007 związany również z Działem Badań i Rozwoju Grupy Adamed, obecnie jako naukowiec wiodący w Departamencie Innowacyjnym. Zainteresowania naukowe: poszukiwanie nowych cząsteczek biologicznie aktywnych, kandydatów na leki ośrodkowego układu nerwowego. Twórca 5 zgłoszeń patentowych polskich i międzynarodowych, oraz 8 patentów udzielonych z zakresu poszukiwania nowych terapii behawioralnych i psychologicznych symptomów demencji (BPSD).



<https://orcid.org/0000-0001-8402-1121>

ABSTRACT

Drug discovery and development is associated with enormous costs, time consumption and high risk of failure. To increase the productivity, pharmaceutical companies are constantly looking for new strategies to deliver a new drug faster, with relatively lower costs. Recently, the drug repositioning has been recognized as a fruitful approach, which enables to diminish the cost and time associated with bringing a drug to the market. This review discusses the repositioning strategy, their advantages and disadvantages, along with several successful examples of drugs that have been approved for a different purpose than at the beginning of the application. The report will focus on examples of drugs that act on the central nervous system such as duloxetine, thioridazine, thalidomide and methylene blue. In addition, the article briefly describes the selective optimization of side activities of drug molecules (the SOSA approach), another highly efficient strategy, which enables to generate new biologically active compounds.

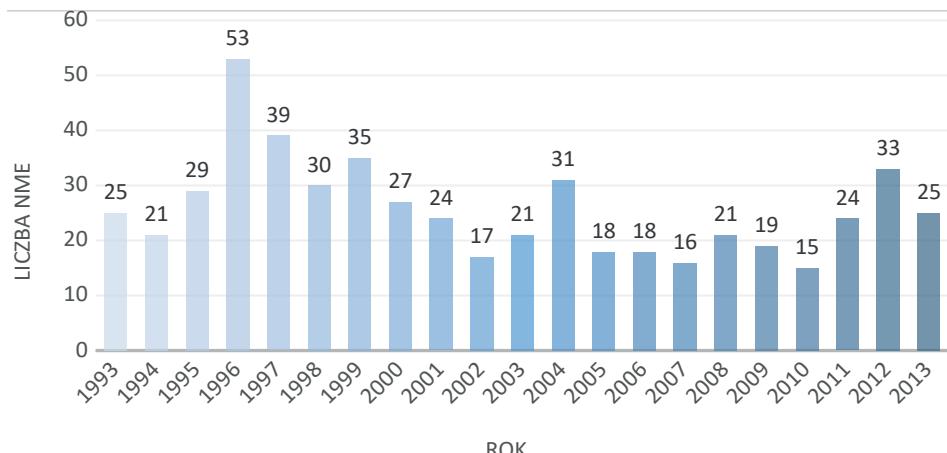
Keywords: repositioning strategy, Selective Optimization of Side Activities (SOSA)
Słowa kluczowe: leki repozycjonowane, selektywna optymalizacja działań (SOSA)

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- AD
 - choroba Alzheimera (ang. *alzheimer disease*)
- BK_{Ca}
 - kanały potasowe o dużym przewodnictwie (ang. *big potassium channel*)
- BMI
 - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)
- FDA
 - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
- GA
 - guanabenz (ang. *guanabenz*)
- HTS
 - wysokowydajne badania przesiewowe (ang. *high-throughput screening*)
- NME
 - innowacyjna substancja chemiczna (ang. *new molecular entity*)
- OUN
 - ośrodkowy układ nerwowy
- R&D
 - badania i rozwój (ang. *research and development*)
- SOSA
 - selektywna optymalizacja działań ubocznych (ang. *Selective Optimization of Side Activities*)
- WHO
 - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WPROWADZENIE

Szybki i tani proces odkrywania nowych leków jest marzeniem koncernów farmaceutycznych, które niestety mocno kontrastuje z rzeczywistością. Analiza przeprowadzona na 68 zarejestrowanych lekach przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) wykazała, iż aby wprowadzić jeden lek do obrotu, koncerny farmaceutyczne średnio wydają około 1 mld USD, a sam proces zajmuje przeciętnie 10–16 lat [1]. Pomimo, iż nakład finansowy na badania i rozwój podwoił się na przestrzeni ostatniej dekady [2], liczba nowo zarejestrowanych leków każdego roku wynosi jedynie 20–30 nowych substancji (Rys. 1) [3].



Rysunek 1. Liczba nowych leków dopuszczonych do obrotu przez FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków [3])

Figure 1. The number of new medicines authorized by the FDA (ang. Food and Drug Administration) [3]

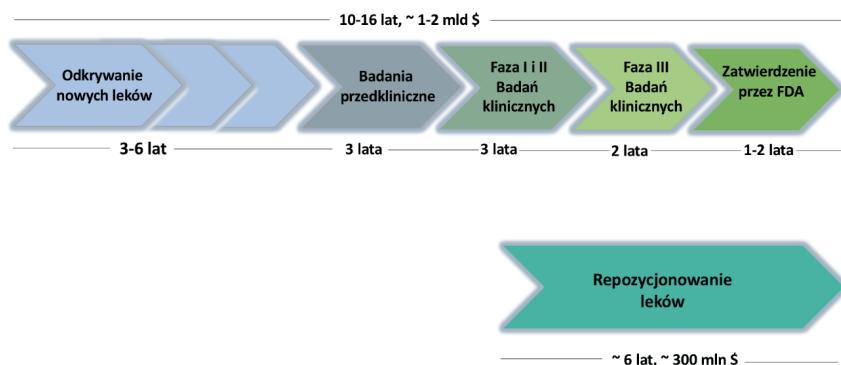
Stwierdzono, że około 1 na 1000 kandydatów na środek leczniczy, po potwierdzeniu skuteczności w badaniach przedklinicznych na zwierzętach, przechodzi do I fazy badań klinicznych na ludziach. Niestety tylko 1 na 10 potencjalnych środków leczniczych w formie odpowiednich formulacji farmaceutycznych, przechodzących do I fazy badań klinicznych z sukcesem zostaje wdrożony i trafia na rynek farmaceutyczny [4]. Szacuje się, że idąc w tym tempie, będziemy potrzebować około 300 lat [5], aby podwoić liczbę leków na świecie. W świetle powyższych faktów, firmy farmaceutyczne i grupy badawcze starają się wdrożyć nowe pomysły i technologie, które pozwolą przyspieszyć rozwój nowych leków.

1. STRATEGIA REPOZYCJONOWANIA

Na przestrzeni ostatniej dekady pojawił się nowy trend, polegający na wykorzystaniu leków już zarejestrowanych w nowych wskazaniach terapeutycznych. Taka

strategia często określana jest w literaturze jako „repozycjonowanie leków”, „przekierowywanie leków” lub „znajdowanie nowych zastosowań dla starych leków” [6,7] i wydaje się bardzo owocną oraz oszczędną ścieżką w rozwoju nowych leków. Przede wszystkim pozwala ona skrócić czas wprowadzenia leku na rynek [8] oraz jest niezwykle korzystna z punktu widzenia finansowego [9].

Standardowy proces odkrywania i rozwoju nowych leków (*de novo*), sięgający od pomysłu do jego wprowadzenia na rynek, to proces trwający średnio od 10 do 16 lat [10], w którym wyróżnia się następujące etapy: etap badań przedklinicznych oraz badania kliniczne (Rys. 2). Etap badań przedklinicznych obejmuje odpowiednio: a) 2–3 lata dla odkrycia celu biologicznego i jego walidacji, b) 0,5–1 roku w celu zaprojektowania i/lub zbadania cząsteczek biologicznie aktywnych, c) 1–3 lat w celu optymalizacji struktury wiodącej, d) 1–2 lat prowadzi się ocenę biodostępności ADMET, ocenę efektywności *in vivo* i zaawansowany rozwój przedkliniczny (ocenę toksyczności, opracowanie formulacji farmaceutycznej). Etap badań klinicznych obejmuje odpowiednio: a) 5–7 lat badania fazy I, II, III, w których ocenia się najpierw bezpieczeństwo stosowania kandydata na lek, działania niepożądane i tolerancje u ludzi (I faza), skuteczność w jednostce chorobowej na małej i dużej populacji pacjentów (odpowiednio II i III faza) oraz b) 1–2 lat w celu zarejestrowania nowego produktu leczniczego. Faza IV badań klinicznych monitoruje bezpieczeństwo nowo zarejestrowanego leku, związane z skutkami długoterminowego stosowania danego leku [4].



Rysunek 2. Porównanie procesu tworzenia leku de novo oraz strategii repozycjonowania [11]
 Figure 2. Comparison of de novo drug discovery and repositioning strategies [11]

Strategia repozycjonowania leków pozwala znacznie zredukować ten proces, ponieważ niektóre etapy mogą zostać ominięte. Dodatkowo wiele leków już istniejących posiada a) gotowe formulacje, b) obszerne dane dotyczące absorpcji, dystrybucji, metabolizmu, eliminacji i toksyczności (ADMET), c) przeszły już testy bezpieczeństwa w badaniach klinicznych, dlatego nie ma ryzyka niepowodzenia z powodu reakcji niepożądanych, d) posiadają gotowe dane na temat bezpieczeństwa, uzyskanie z fazie IV badań klinicznych [12, 13]. Wszystkie powyższe aspekty

pozwalały znacznie skrócić czas i koszty zarejestrowania leku w innym, nowym wskazaniu. Przykładowo, badania kliniczne fazy IV, które monitorują bezpieczeństwo nowo zarejestrowanego leku, kosztują przeciętnie około 100 milionów USD [14]. Z uwagi na fakt, iż większość leków wprowadzonych do obrotu zostało poddanych monitorowaniu w fazie IV na milionie pacjentów, repozycjonowanie pozwala na pominięcie tego kosztu, gdyż bezpieczeństwo danej substancji leczniczej zostało już wcześniej sprawdzone.

Leki dostępne na rynku można ponownie wykorzystać na różnych etapach rozwoju, począwszy od badań przedklinicznych: wirtualne badania przesiewowe *in silico*, badania przesiewowe *in vitro* [15], badania w zwierzęcych modelach chorób, skończywszy na II fazie badań klinicznych u ludzi. Przykładowo, w latach 2006–2011 zidentyfikowano co najmniej 34 doniesień, w których testowano biblioteki leków komercyjnych w badaniach przesiewowych *in vitro*. Dla kilku leków komercyjnych udało się zidentyfikować nową aktywność biologiczną, która wcześniej nie została opisana [14]. Kilka firm oferuje gotowe biblioteki leków zatwierdzonych przez FDA, które można wykorzystać do przesiewowych badań *in vitro* (np. Prestwick Chemicals [16], Selleckchem [17, 18], MedChemexess [19]). Podobną biblioteką dysponują uniwersytety, np. John Hopkins University Clinical Compound Library (JHCCL) [20], w której znajduje się około 1,600 leków zatwierdzonych przez FDA. Wiele grup badawczych korzysta z gotowych bibliotek, w celu wykonania badań przesiewowych *in vitro* do nowego celu biologicznego [21]. W ten sposób ponad 100 leków komercyjnych wykazało *in vitro* potencjalną aktywność w schorzeniach innych niż te, do których terapii pierwotnie zostały dopuszczone [14].

Inną strategię stosują firmy, które zajmują się wyłącznie repozycjonowaniem leków. Szukając nowych zastosowań dla leków zarejestrowanych, firmy te przeszukują wszystkie dostępne informacje na temat leków zarejestrowanych, takie jak: artykuły naukowe, patenty oraz bazy danych, dotyczące działań niepożądanych opracowywanych przez FDA. Następnie tworzą bazę danych i swoistą sieć łączącą zależności pomiędzy lekiem, szlakami molekularnymi, biochemicznymi i genetycznymi, zwiększając szansę na znalezienie nowego zastosowania dla leku generycznego [22]. W ten sposób firma Bovista odkryła, iż pirlindol – lek przeciwdepresyjny, który został opracowany i stosowany w Rosji, może być wykorzystany w terapii stwardnienia rozsianego [23]. Firma uzyskała ochronę patentową na terenie USA na pirlindol [24], który obecnie rozwija w kierunku terapii stwardnienia rozsianego. W podobny sposób Bovista znalazła trzy leki które można zastosować w terapii chorób nowotworowych [25] oraz jeden do leczenia padaczki [26].

Kolejnym źródłem wiedzy są obserwacje kliniczne i wiedza lekarzy, którzy często wykorzystują różne leki poza ich pierwotnym wskazaniem. Pozarejestracyjne stosowanie leków (z ang. *off-label*) jest bardzo często wykorzystywane w praktyce klinicznej, w szczególności, jeśli dany lek istnieje już kilka lat na rynku [27]. Szczytuje się, że jeden lek może mieć około 20 innych pozarejestracyjnych wskazań [22]. Z uwagi na fakt, iż klinicyści mają trudności z opublikowaniem swoich wyników (zgoda pacjenta na publikację wyników, zgoda placówki w której badanie było pro-

wadzone), często ich obserwacje nie są rozpowszechniane [22]. Z tego powodu na uniwersytecie w Ariel (Izrael) powstał jeden z pierwszych ośrodków zajmujących się repozycjonowaniem leków. Grupa kierowana przez Moshe Rogosnitzky [28], współpracuje z klinicystami, analizuje każdy zgłoszony korzystny „pozarejestraacyjny” efekt terapeutyczny dla danego leku i pomaga wprowadzić lek do obrotu w nowym wskazaniu. Ta sama grupa zainicjowała badania kliniczne z tzw. niskimi dawkami naltreksunu 3–5 mg/dobę [29] w chorobach autoimmunologicznych, który pierwotnie wykorzystywano do leczenia uzależnienia od opioidów oraz alkoholizmu (50 mg/dobę) [30]. Ta sama grupa badawcza wprowadziła do lecznictwa krople z dipirydamolem (lek pierwotnie stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego) w terapii zespołu suchego oka, skrzydlika (łac. *Pterygium*) oraz innych chorób oczu [31]. W podobny sposób wiele uczelnianych zespołów badawczych szuka nowych zastosowań dla leków już istniejących.

Chociaż strategia repozycjonowania oferuje wiele korzyści, koncerny farmaceutyczne nie zawsze podzielają optymizm środowiska akademickiego. Sporym problemem są regulacje prawne dotyczące ochrony własności intelektualnej oraz szeroka ochrona patentowa złożona przez firmę, która jako pierwsza odkryła nowy lek. Dlatego też strategia repozycjonowania jest opłacalna, jeżeli ochrona patentowa na dany lek już wygasła, lub nie jest zbyt szeroka. Ponadto, rozpatrując kandydata na lek repozycjonowany, oprócz nowego wskazania należy zwrócić uwagę na konieczność stworzenia nowej formulacji lub innej niż dotychczas stosowanej dawki dla danego leku. Tylko takie połączenie zapewni możliwość uzyskania nowej ochrony patentowej i efektywne ekonomicznie repozycjonowanie. W przeciwnym wypadku istnieje ryzyko, iż klinicyści w celu uzyskania podobnego efektu terapeutycznego, będą stosowali tani lek generyczny sprzedawany przez konkurencyjne firmy, zamiast nowego, droższego leku repozycjonowanego [32].

Niemniej jednak, pomimo wielu trudności, na jakie można natrafić w trakcie repozycjonowania, w latach 2012–2014 FDA zarejestrowała 114 zgłoszeń leków repozycjonowanych [33]. Przykłady leków repozycjonowanych które znalazły zastosowanie w nowych wskazaniach terapeutycznych przedstawia Tabela 1 [8, 12]. Ponadto, strategia repozycjonowania stała się „gorącym tematem” poruszanym ostatnio w literaturze ogólnoświatowej, o czym świadczy fakt, iż każdego miesiąca czasopisma naukowe publikują około 30 artykułów na ten temat. W 2015 r. powstało czasopismo poświęcone tematyce repozycjonowania leków – „*Drug Repurposing, Rescue, and Repositioning*” [34]. Ponadto, na świecie istnieje około 40 firm, których głównym celem jest wyszukiwanie nowych zastosowań dla leków już istniejących.

Tabela 1. Nowe wskazania terapeutyczne dla istniejących już leków
Table 1. New therapeutic indications for existing drugs

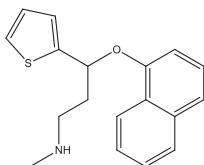
Substancja lecznicza	Pierwotne zastosowanie	Nowe zastosowanie
Amantadyna	Grypa	choroba Parkinsona [8]
Amfoterycyna B	Infekcja grzybicza	leiszmanioza [35]
Kwas acetylosalicylowy	Przeciwzapalne, przeciwbólowe	przeciwplątkowe [36]
Atomoksetyna	Przeciwdepresyjne	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi [37, 38]
Azydotymidyna	Przeciwnowotworowe	HIV/AIDS [39]
Bromokryptyna	Choroba Parkinsona	cukrzyca [40]
Bupropion	Przeciwdepresyjne	problemy z rzuceniem palenia [39]
Gabapentyna	Epilepsja	ból neuropatyczny [41]
Kolchicina	Dna moczanowa	nawracające zapalenie osierdzia [37]
Metotreksat	Przeciwnowotworowe	łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów [10]
Miltefozyna	Przeciwnowotworowe	leiszmanioza trzewna [42]
Propranolol	Nadciśnienie	profilaktyka migreny [43]
Kwas retinowy	Trądzik	ostra białaczka promielocytowa [44,45]
Ropinirol	Choroba Parkinsona	zespół niespokojnych nóg [46]
Talidomid	Lek uspakajający	szpiczak mnogi [47]

Szacuje się, iż liczba repozycjonowanych leków wprowadzonych na rynek, rośnie systematycznie i w przyszłości może stanowić około 30% wszystkich zatwierdzanych leków [12]. Wybrane przykłady zostały omówione szczegółowo poniżej.

2. PRZYKŁADY REPOZYCJONOWANIA LEKÓW DZIAŁAJĄCYCH W OBREBIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

2.1. DULOKSETYNA

Jednym z pierwszych przykładów strategii repozycjonowania, gdzie dla leku już zarejestrowanego znaleziono nowe wskazanie terapeutyczne jest duloksetyna (Rys. 3) [10]. Duloksetyna została pierwotnie opracowana jako lek przeciwdepresyjny przez firmę Eli Lilly, która pracowała nad „ulepszoną wersją” fluoksetyny (handlowa nazwa leku – Prozac) [10]. Mechanizm działania duloksetyny opiera się na hamowaniu wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny, co prowadzi do zwiększenia poziomu tych neuroprzekaźników w szczelinie synaptycznej [10].



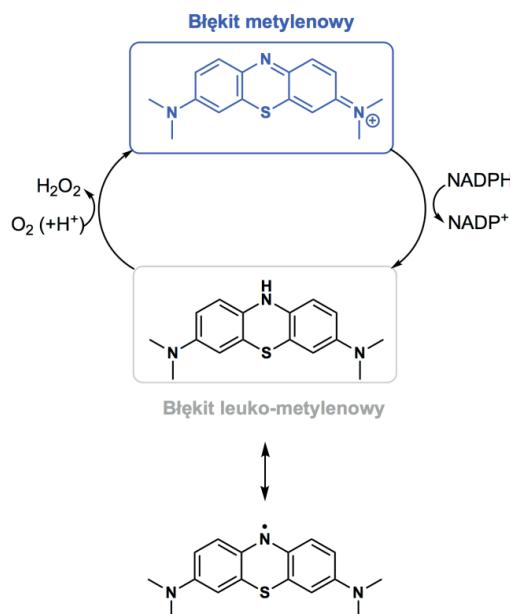
Rysunek 3. Struktura chemiczna duloksetyny
Figure 3. Duloxetine structure

W 1998 r. po raz pierwszy odnotowano poprawę w zakresie nietrzymania moczu u kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (WNM), u których wdrożono leczenie duloksetyną. Badania farmakologiczne u zwierząt wykazały, że podwyższony poziom katecholamin wpływa pozytywnie na aktywność mięśni prążkowanych zwieracza cewki moczowej, a także zwiększa pojemność pęcherza moczowego [48]. Przeprowadzone później badania kliniczne z udziałem 458 kobiet potwierdziły efekt terapeutyczny duloksetyny w WNM [49, 50]. Dodatkową korzyścią duloksetyny jest stosunkowo niewielka ilość działań niepożądanych, w porównaniu do dotychczas stosowanymi lekami anticholinergicznymi [16]. Duloksetyna została zarejestrowana w Wielkiej Brytanii w 2004 do leczenia WNM. Biorąc pod uwagę, że proces wdrożenia duloksetyny do leczenia WNM na rynek wynosił 6 lat, jest on znacznie krótszy niż średni okres 13,5 lat w przypadku nowych substancji leczniczych, opracowywanych *de novo* i podkreśla jak efektywna jest metoda repozycjonowania. Firma Lilly, która wprowadziła na rynek duloksetynę do leczenia WNM, w ciągu czterech lat od daty rejestracji uzyskała dochód ze sprzedaży tego leku sięgający około 800 mln USD [10].

2.2. BŁĘKIT METYLENOWY

Błękit metylenowy został zsyntetyzowany po raz pierwszy w 1883 r., a jego struktura została ostatecznie potwierdzona przez Heinricha Bernthsena w 1885 r. [51]. Chwilę później Paul Ehrlich odkrył, że błękitem metylenowym można specyficznie wybarwić zarodźca malarii (*Plasmodium malariae*) w krwi pacjentów chorych na malarię [52]. Obserwacje te dały asumpt do sprawdzenia efektywności błękitu metylenowego w leczeniu malarii u ludzi. W 1897 r. Ehrlich opisał udaną terapię dwóch pacjentów z malarią przebywających w szpitalu Moabit w Berlinie [53]. Niestety błękit metylenowy nie był skuteczny u wszystkich pacjentów i został później wyparty z rynku przez chininę. Niemniej jednak, Ehrlich jako pierwszy opisał metabolizm błękitu metylenowego, oraz jego zdolność do ulegania reakcji typu red-ox. Podczas barwienia różnych tkanek zaobserwował zmienną, odwracalną redukcję błękitu metylenowego do bezbarwnej formy błękitu leukometylenowego [54]. Po ekspozycji na tlen, niebieski kolor utlenionego błękitu metylenowego powracał (Rys. 4) [55].

Przez wiele dekad, błękit metylenowy był wykorzystywany głównie w przemyśle chemicznym oraz tekstylnym. Ostatnimi czasy, zainteresowanie błękitem metylenowym powróciło z uwagi na jego właściwości chemiczne, które można wykorzystać w walce z „stresem oksydacyjnym” [56]. Stres oksydacyjny powstaje w wyniku zachwianej równowagi pomiędzy produkcją wolnych rodników a ich neutralizacją. Sugeruje się, iż stres oksydacyjny prowadzi do obumierania komórek na drodze apoptozy lub nekrozy, i często bywa wymieniany jako jeden z patomechanizmów prowadzących do chorób neurodegeneracyjnych [57, 58]. W chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona, występuje wybiorcza i wysoce charakterystyczna utrata neuronów, która często jest skorelowana z kumulacją reaktywnych form tlenu (z ang. *reactive oxygen species ROS*) [59]. W 1992 r. badacze z laboratoriów Eli Lilly opisali, iż *N*-niepodstawione pochodne fenotiazyny hamują reakcje utleniania lipidów w hodowli komórkowej neuronów, wykazując tym samym właściwości neuroprotekcyjne. Właściwości neuroprotekcyjne błękitu metylenowego potwierdzono również w zwierzęcych modelach choroby Parkinsona, wywołanych toksynami powodującymi dysfunkcję mitochondriów [60]. Późniejsze prace wyjaśniały mechanizm działania neuroprotekcyjnego błękitu metylenowego. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że błękit metylenowy jest przekształcany do formy leuko-metylenowej przez mitochondrialną dehydrogenazę NADH lub inne, zależne od NADPH flawoenzymy [61]. Z kolei błękit leuko-metylenowy jest zdolny do bezpośredniej reakcji z wolnymi rodnikami za pomocą ugrupowania N-H obecnych w pierścieniu fenotiazyny. Powstające rodniki fenotiazynowe są wyjątkowo dobrze stabilizowane przez mezomerię, co powoduje, iż błękit leuko-metylenowy ma silne właściwości przeciwyutleniające (Rys. 4). Ponadto, jako „kation lipofilowy” błękit leukometylenowy gromadzi się w mitochondriach. Ze względu na duży potencjał błony mitochondrialnej, kationy lipofilowe są kumulowane wewnątrz mitochondriów tak długo, jak długo błona mitochondrium utrzymuje swój potencjał błonowy [62]. Obecnie sugeruje się, iż kationy lipofilowe można wykorzystać do opracowania przeciwyutleniaczy, które selektywnie działają w obrębie mitochondriów, zapobiegając niektórym rodzajom śmierci komórkowej [63].

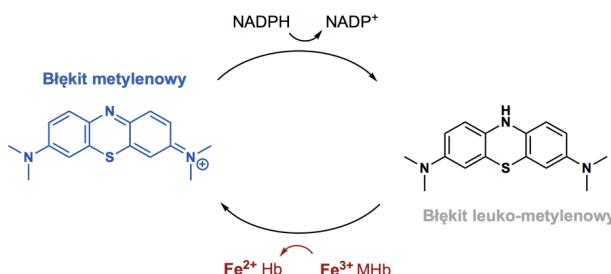


Rysunek 4. Schemat redukcji błękitu metylenowego (kolor niebieski) do błękitu leuko-metylenowego (bezbarwny), który ma efekt antyoksydacyjny [55]

Figure 4. Diagram of reduction of methylene blue (blue) to leuko-methylene blue (colorless), which has an antioxidant effect [55]

Powyższe wyniki zasugerowały, iż błękit metylenowy może znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych [64]. W 1992 r. w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, iż błękit metylenowy hamuje agregację białka tau, które leży u podłożu zmian patologicznych w chorobie Alzheimera [65]. Biorąc po uwagę, że zmiany patologiczne związane z agregacją białka tau korelują z obrazem klinicznym choroby Alzheimera, sugeruje się, iż cząsteczki które hamują agregację białka tau mogą mieć potencjał terapeutyczny [66]. Kilka lat temu brytyjska firma TauRx Therapeutics zainicjowała badania kliniczne, w których oceniano skuteczność błękitu metylenowego [67] oraz sól błękitu leukometylenowego [68] (LMTX® [69]), u pacjentów z chorobą Alzheimera, niestety nie uzyskano pozytywnych wyników.

Niemniej jednak, obecnie błękit metylenowy jest stosowany w praktyce klinicznej, ale w innym schorzeniu: methemoglobinii. Błękit metylenowy pod wpływem enzymów mitochondrialnych ulega redukcji do błękitu leukometylenowego, który następnie redukuje żelazo Fe³⁺ (obecne w methemoglobinie) do żelaza Fe²⁺ (w hemoglobinie) (Rys. 5). Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zarejestrowała błękit metylenowy do leczenia methemoglobinii [70] oraz infekcji dróg moczowych [71]. Na polskim rynku błękit metylenowy produkowany w formulacjach farmaceutycznych dostępny jest w postaci iniekcji i stosowany jest w lecznictwie zamkniętym w przypadkach methemoglobinii [72].

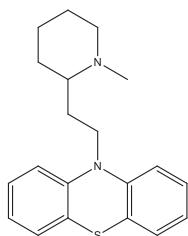


Rysunek 5. Schemat redukcji żelaza Fe^{3+} obecnego w methemoglobinie (MHb) do żelaza Fe^{2+} w hemoglobinie (Hb) pod wpływem błękitu leuko-metylenowego [73]

Figure 5. Scheme shows the reduction of Ferrum ions Fe^{3+} present in methemoglobin (MHb) to Fe^{2+} present in hemoglobin by leuco-methylene blue [73]

2.3. TIORYDAZYNĄ

Tiorydazyna to pochodna układu fenotiazyny, która była powszechnie stosowana w terapii zaburzeń psychicznych (Rys. 6) [74]. Ze względu na fakt, iż leczenie tiorydazyną wiązało się z działaniem kardiotoksycznym, polegającym na wydłużeniu odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, i zwiększo-nym ryzyku wystąpienia arytmii komorowych, w 2005 r. lek ten został wycofany z obrotu w Europie i USA [75]. Jednakże ze względu na aktywność przeciwbak-teryjną tiorydazyny, zainteresowanie tym lekiem powróciło. Zaobserwowano, iż dzięki zdolności do kumulowania się w makrofagach, tiorydazyna wykazuje aktywność przeciwbakterijną w badaniach *in vitro* wobec wielu mikroorganizmów: *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*, szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na meticylinę a także bakterii z rodzaju *Enterococcus* [76].



Rysunek 6. Struktura chemiczna tiorydazyny

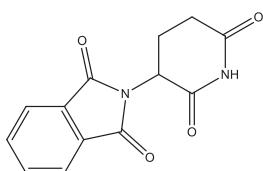
Figure 6. Chemical structure of thioridazine

Późniejsze badania *in vivo* potwierdziły aktywność przeciwbakterijną w zwi-erzęcych modelach zakażeń skórnych, wywołanych szczepami *S. aureus* [77]. Prze-wiadono również wiele badań *in vitro* oraz *in vivo*, które wykazały aktywność przeciwegruźliczą tiorydazyny wobec wielolekoopornych szczepów *Mycobacterium*

(ang. *multi-drug resistant tuberculosis* MDR-TB), [78,79] w monoterapii oraz terapii łączonej z lekami przeciwegruźliczymi takimi jak rifampicyna lub izoniazyd. Co ciekawe, u ludzi tiorydazyna w terapii skojarzonej wykazywała skuteczność w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) i w gruźlicy z lekoopornością wielolekową o rozszerzonej oporności [80] (ang. *extensively drug resistant tuberculosis*, XDR-TB [81]). Przykładowo, badania przeprowadzone w 2012 r. w Argentynie wykazały, iż tiorydazyna w terapii skojarzonej z linezolidem oraz moxifloksacyną była skuteczna w leczeniu XDR-TB u 90% pacjentów [82]. Podobne wyniki zaobserwowano na małej grupie pacjentów w Indiach, u których zaobserwowało skuteczność tiorydazyny w leczeniu XDR-TB [83]. Autorzy tego doniesienia wykazali również, iż monoterapia tiorydazyną przez okres 3 tygodni była bezpieczna, bez znaczącego wpływu na odstęp QT lub jakiekolwiek innych funkcji serca, zgodnie z rygorystycznym monitorowaniem prowadzonym w tych badaniach. Obecnie duże nadzieje wiąże się z stosowaniem tiorydazyny u pacjentów z postacią XDR-TB [84], gdyż leczenie tej postaci gruźlicy obecnie dostępnymi lekami przeciwpräktowymi jest często nieskuteczne. Dodatkowo, około 20% pacjentów z gruźlicą XDR umiera w ciągu roku od rozpoznania, natomiast śmiertelność wśród pacjentów współzakażonych wirusem HIV jest znacznie wyższa i osiąga poziom 80–90% [85]. Skuteczność kliniczna tiorydazyny wśród pacjentów z XDR sprawiła, iż w 2015 r. tiorydazyna znalazła się na liście 5 leków zalecanych przez WHO do leczenia pacjentów z postacią XDR [86]. Jednocześnie zaleca się, aby leczenie tiorydazyną było wdrażane po wykluczeniu chorób serca, a pacjenci powinni być monitorowani przez cały okres leczenia pod kątem możliwych powikłań kardiologicznych [83].

2.4. TALIDOMID

Innym przykładem strategii repozycjonowania jest Talidomid (Rys. 7). Jako lek substancja ta została wprowadzona do obrotu w 1957 r. w Niemczech i Anglii jako środek uspokajający, który później był stosowany przez kobiety w ciąży w celu łagodzenia porannych mdłości. Niestety stosowanie talidomidu w pierwszym trymestrze ciąży doprowadziło do ciężkich wad wrodzonych płodu [87]. Jak oszacowano później, co najmniej 15 000 dzieci, których matki stosowały talidomid w ciąży, urodziło się z wadami kończyn. W latach 60 zaprzestano stosowania tego leku u kobiet w ciąży [88]. W 1998 roku znaleziono nowe zastosowanie dla talidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego, w szczególności w postaci lekoopornej. W 2006 talidomid został oficjalnie zarejestrowany przez FDA w terapii szpiczaka, a zyski ze sprzedaży wynosiły około 270 milionów dolarów [89].



Rysunek 7. Struktura chemiczna talidomidu
Figure 7. Chemical structure of thalidomide

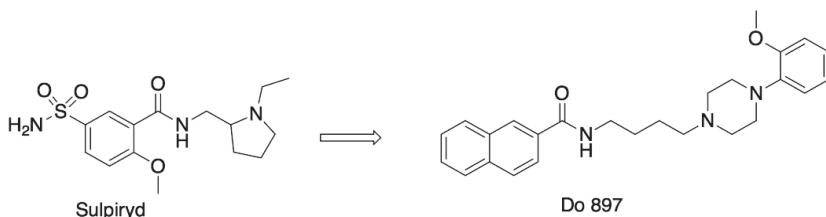
3. SELEKTYWNA OPTYMALIZACJA DZIAŁAŃ UBOCZNYCH (SOSA)

Kolejnym podejściem, które pozwala ułatwić opracowanie nowych substancji leczniczych jest tzw. koncepcja „selektywnej optymalizacji działań ubocznych” (ang. *selective optimization of side activities*, SOSA). Została ona po raz pierwszy sformułowana w 2004 r. przez badaczy z Prestwick Chemical Inc [90]. Według niej leki obecne na rynku stanowią punkt wyjścia do opracowywania nowych cząsteczek wiodących w innym obszarze terapeutycznym. Koncepcja SOSA opiera się na fakcie, iż leki oprócz oddziaływanego z podstawowym celem biologicznym, który odpowiedzialny jest za efekt terapeutyczny w danej jednostce chorobowej, posiadają powinowactwo do innych celów biologicznych, które odpowiedzialne są za powstawanie działań ubocznych [91]. Celem koncepcji SOSA jest modyfikacja struktury chemicznej leku, pozwalającej odwrócić powinowactwo leku do celów biologicznych, tak aby działanie niepożądane stawało się podstawową aktywnością farmakologiczną. Wówczas na bazie leku już istniejącego tworzy się bibliotekę analogów danego leku, a następnie w badaniach *in vitro* sprawdza się, w jaki sposób modyfikacja zmieniała powinowactwo. Koncepcja SOSA pozwala znacznie skrócić czas i zmniejszyć koszty w porównaniu do generowania substancji leczniczych *de novo*. Ponadto podejście SOSA ułatwia otrzymanie nowych cząsteczek, które będą się charakteryzować mniejszą toksycznością, dobrą biodostępnością i łatwą syntezą, którą już dla większości analogów została opracowana wcześniej [92,16]. Podejście SOSA przewiduje dwa główne etapy:

- Etap I – badania przesiewowe *in vitro* biblioteki, dla których dostępne są dane dotyczące dostępności biologicznej oraz toksykologii. Cząsteczki, które zostaną wytypowane w tym etapie są z założenia strukturami „leko-podobnymi” [90].
- Etap II – optymalizacja leków wyselekcjonowanych w badaniach przesiewowych. Struktura chemiczna leku jest następnie modyfikowana tak, aby przekształcić jej profil farmakologiczny, zwiększając powinowactwo do nowego celu biologicznego, redukując jednocześnie wyjściową aktywność farmakologiczną [90].

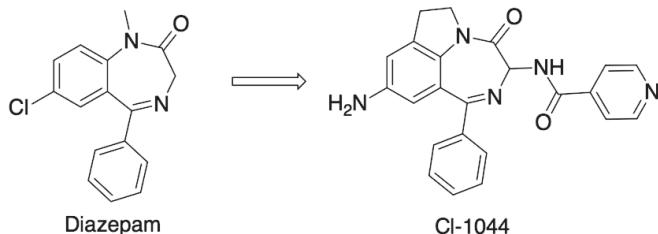
Przykładem zastosowania techniki SOSA jest otrzymanie cząsteczki Do 897, wykazującej selektywne powinowactwo do receptorów D₃, dokonując modyfika-

cji struktury chemicznej sulpirydu, neuroleptyku wykazującego powinowactwo do receptorów dopaminowych D₂:D₃. Receptory dopaminergiczne D₃ znajdują się w rejonach mózgu, które kontrolują funkcje motoryczne [93]. W trakcie procesu optymalizacji struktury chemicznej Do 897, fragment benzamidu zastąpiono naf-talenem, natomiast w miejsce pierścienia pirolidyny wprowadzono podstawnik o-metoksyfenylpiperazynowy, uzyskując cząsteczkę Do 897, która cechowała się wybiórczą selektywnością do receptorów D3 (Rys. 8) [16]. Cząsteczka Do 897 jest w trakcie badań klinicznych II fazy, gdzie sprawdzana jest jej skuteczność w terapii choroby Parkinsona [92].



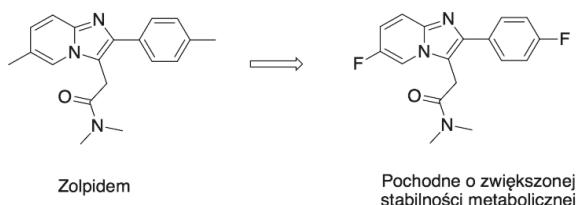
Rysunek 8. Schemat przekształcania struktury chemicznej sulpirydu do Do 897 [16]
 Figure 8. Diagram of transformation of the chemical structure of sulpiride into Do 897 [16]

Kolejnym przykładem zastosowania techniki SOSA jest opracowanie selektywnego inhibitora fosfodiestrazy IV (PDE IV), poprzez przekształcenie leku przeciwłękowego, diazepamu w pochodną trójcykliczną, Cl-1044. Cząsteczka Cl-1044 w badaniach *in vitro* wykazywała aktywność przeciwzapalną i może znaleźć potencjalne zastosowanie w terapii astmy lub przewlekłych stanów zapalnych (Rys. 9)[16].



Rysunek 9. Schemat przekształcenia diazepamu do cząsteczk Cl-1044 [16]
 Figure 9. Diagram of transformation of the chemical structure of diazepam into Cl-1044 [16]

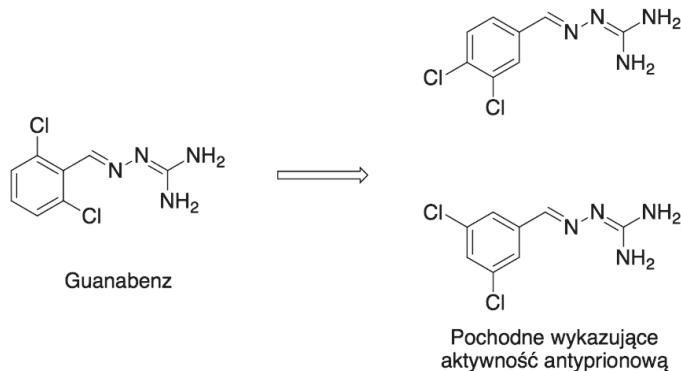
Zolpidem, którego podstawowym działaniem farmakologicznym jest sedacja, w niskich dawkach (1 mg/kg) wykazuje działanie przeciropsychotyczne [90]. W celu zwiększenia jego okresu półtrwania wprowadzono szereg modyfikacji strukturalnych, których celem było zablokowanie hydroksylacji grup metylowych połączonych z pierścieniem fenylowym i imidazopirydynowym. Wykazano zwiększoną stabilność metaboliczną oraz efekt przeciropsychotyczny w zwierzęcych modelach schizofrenii (Rys. 10) [93].



Rysunek 10. Zwiększenie stabilności metabolicznej zolpidemu uzyskano wprowadzając fluor w miejsce grup metylowych [94]

Figure 10. Replacement of methyl groups with fluorine resulted in increased metabolic stability of zolpidem [94].

Guanabenz (GA) to agonista receptorów α_2 -adrenergicznych, wcześniej stosowany w terapii nadciśnienia [95]. W badaniach *in vitro* wykazano, iż guanabenz posiada dodatkową aktywność antyprionową. Jednakże wysokie powinowactwo guanabenu do receptora α_2 -adrenergicznego i związana z tym aktywność hipotensyjna, stanowiła duże ograniczenie do wykorzystania guanabenu w terapii chorób prionowych. Modyfikacja struktury guanabenu, poprzez zmianę usytuowania podstawników chlorowych wokół pierścienia aromatycznego, spowodowała całkowity spadek powinowactwa do receptorów α_2 -adrenergicznych, przy zachowanej aktywności antyprionowej (Rys. 11) [96].



Rysunek 11. Modyfikacja struktury chemicznej guanabenzu [96]

Figure 11. Modification of guanabenz structure [96]

Pozostałe przykłady efektywnego zastosowania techniki SOSA są przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2. Pozostałe przykłady zastosowania techniki SOSA
 Table 2. Other examples of the application of the SOSA technique

Lek wyjściowy	Profil farmakologiczny	Uzyskany analog SOSA	Profil farmakologiczny
Amiloryd	Moczopędny	Mesylan kariporidu (Hoe 642)	Inhibitor pompy Na/H [94]
Niguldypina	Blokier kanału wapniowego	SNAP-6383	Antagonista receptorów adrenergicznych a1A [97]
Atenolol	β-bloker	Kromakalim	Blokier kanału potasowego IKs [98]
Minaprina	Przeciwdepresyjny	Pochodne aminotiazolu	Antagonista CRH [99-101]
Lu 110896 i Lu 110897	Herbicyd	Analog difenylowy	Selektywny antagonista ETA [102]
Tetracykлина	Antybiotyk	BMS 1922548	Neuropeptydowy ligand Y [103]
Erytromycyna A	Antybiotyk	Kladozyna – zamiennik analogowy	Niepeptydowy hormon lutenizujący - antagonista hormonu uwalniającego [104]
Fluoksetyna	Inhibitor wychwytu zwracnego serotoniny	Analog imidazolowy	Przeciwrzybiczy [105]

Koncepcja SOSA jest obiecującą techniką, która może przyspieszyć tempo rozwoju nowych leków, ponieważ zapewnia wysokie prawdopodobieństwo uzyskania cząsteczek o właściwościach lekopodobnych i niskiej toksyczności [16]. Istnieje, jednakże ryzyko, iż pochodne opracowane na bazie znanego leku zostały już wcześniej opatentowane przez pierwotnych wynalazców. Ryzyko to częściowo mityguje jednak fakt, iż pierwotny patent nie obejmuje nowego wskazania terapeutycznego dla danej grupy związków.

PODSUMOWANIE

Rosnące koszty, czas i wysokie ryzyko niepowodzenia, związane z procesem odkrywania nowego leku, skłoniły przemysł farmaceutyczny do poszukiwania strategii, które mogą ten proces ułatwić. Zarówno poszukiwanie nowych zastosowań dla leków już zarejestrowanych, jak i podejście SOSA, pozwalają znacznie zredukować koszty i przede wszystkim czas związany z wprowadzeniem nowego leku do obrotu. W szczególności strategia repozycjonowania jest „drogą na skróty” pomiędzy laboratorium a praktyką kliniczną która na wielu przykładach już się sprawdziła. Wielu autorów uważa, że repozycjonowanie jest nowym trendem i uzupełnieniem procesu odkrywania nowych leków, lecz nie alternatywą. Należy zwrócić uwagę, iż najlepszymi kandydatami do repozycjonowania są leki, dla których pierwotna ochrona patentowa już wygasła i dla których istnieje możliwość stworzenia nowej formula-

cji, umożliwiającej, wraz z nowym wskazaniem terapeutycznym, zapewnienie nowej ochrony patentowej.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, projekt badawczy nr DEC/2014/15/D/NZ7/01789.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J.A. DiMasi, R.W. Hansen, H.G. Grabowski, *Health Econ*, 2003, **22**, 151.
- [2] B. Tauzin, *Pharmaceutical Industry Profile 2009*, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Wahington 2009.
- [3] A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 2015, **14**, 77.
- [4] A. Gail, M.D. Van Norman, Elsevier, 2016, **1(3)**, 170.
- [5] C.R. Chong, D.J. Sillivan, *Nature*, 2007, **448**, 645.
- [6] J. Langedijk, A.K. Mantel-Teeuwisse, D.S. Slijkerman, M.H. Schutjens, Elsevier, 2015, **20(8)**, 1027.
- [7] R. Kerber, *Boston Globe*, 2003.
- [8] B.M. Padhy, Y.K. Gupta, *J. Postgrad. Med.*, 2011, **57(2)**, 153.
- [9] S.H. Sleigh, C.L. Barton., *Pharm Med.*, 2010, **24**, 151.
- [10] T.T. Ashburn, K.B. Thor, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, **3(8)**, 673.
- [11] J.W. Scannell, A. Banckley, H. Boldon, B. Rarrington, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012, **11(3)**, 191.
- [12] N. Singh, A.C. Halliday, J.M. Thomas, O.V. Kuznetsova, R. Baldiwn, C.Y. Woon, P.K. Aley, I. Antoniadou, T. Sharp, S.R. Vasudevan, G.C. Churchill, *Nature communications*, 2013, **4**, 1.
- [13] Y.Y. Li, S.J.M. Jones, *Genome Med.*, 2012, **4(3)**, 27.
- [14] S. Ekins, A.J. Williams, *Pharm. Res.*, 2011, **28(8)**, 1785.
- [15] T.I. Oprea, J.P. Overington, *Assay Drug Dev. Technol.*, 2015, **13(6)**, 299.
- [16] C.G. Wermuth, 2006, **11(3-4)**, 160.
- [17] S.M. Corsello, J.A. Bittker, Z. Liu, J. Gould, P. McCarren, J.E. Hirschman, S.E. Johnston, A. Vrcic, B. Wong, M. Khan, J. Asiedu, R. Narayan, C.C. Mader, A. Subramanian, T.R. Golub, *Nat. Med.*, 2017, **23(4)**, 405.
- [18] S.P. McElroy, P.S. Jones, D.V. Barrault, *Drug Discov. Today*, 2017, **22(2)**, 199.
- [19] G. Cruciani, N. Milani, P. Benedetti, S. Lepri, L. Cesarini, M. Baroni, F. Spyros, S. Tortorella, E. Mosconi, *J. Med. Chem.*, 2018, **61(1)**, 360.
- [20] D.A. Patel, A.C. Patel, W.C. Nolan, Y. Zhang, M.J. Holtzman, *PLoS One.*, 2012, **7(5)**.
- [21] J. Franco, A.K. Witkiewicz, E.S. Knudsen, *Oncotarget*, 2014, **5(15)**, 6512.
- [22] N. Nosengo, *Nature*, 2016, **534(7607)**, 314.
- [23] E. Lekka, S.N. Deftereos, A. Persidis, A. Persidis, C. Andronis, *Drug Discov. Today Ther. Strateg.*, 2011, **8**, 103.
- [24] S. Deftereos A. Persidis, patent, 2011, US2011/0268699A1.
- [25] Biovista, Pipeline – Overview, [online], Biovista, [dostęp: 2018-04-11]. Dostępny w Internecie: <https://www.biovista.com/pipeline/>
- [26] S. Deftereos A. Persidis S. Deftereos A. Persidis, patent, 2008, EP2340254A4.
- [27] M. Christopher, M.D. Wittich, M.D. Burkle, W.L. Lanier, *Mayo Clin Proc.*, 2012, **87(10)**, 982.

- [28] M. Rogosnitzky, Professional Timeline, [online], [dostęp: 2018-04-11]. Dostępny w Internecie: <http://mosherogosnitzky.info/professional-timeline/>
- [29] J.P. Smith, H. Stock, S. Bingaman, D. Mauger, M. Rogosnitzky, I.S. Zagon IS, Am. J. Gastroenterol., 2007, **102**(4), 820.
- [30] M. Ziolkowski, J. Rybakowski, Alkoholizm i narkomania, 1996, **1**(22), 105.
- [31] M.R. Rogosnitzky, I. Isakov, W. Wlassoff, A. Ingram, Y.R. Barishak, J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2015, **32**(2), 83.
- [32] R.B. Smith, Drug Discov. Todat, 2011, **8** (3-4), 131.
- [33] Abbreviated New Drug Applications and 505(b)(2) Applications, [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/EconomicAnalyses/UCM524735.pdf>
- [34] A.M. Herman, A New Journal for the Drug Repurposing Community, [online], [dostęp: 2018-04-11]. Dostępny w Internecie: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/drrr.2014.0002>
- [35] Prescribing information. SYMMETREL (Amantadine Hydrochloride, USP). Endo Pharmaceuticals Inc. USA. 2009., [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: http://sci-hub.tw/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/016023s041,018 101s 016lbl.pdf.
- [36] S. Mondal, P. Bhattacharya, M. Rahaman, N. Ali, R.P. Goswami, PLoS Negl Trop Dis., 2010, **4**, 764.
- [37] Comprehensive Prescribing Information. BAYER SAFETY COATED ASPIRIN. Bayer Corporation, USA. [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: http://sci-hub.tw/http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B1_03_Appd%201-Professional%20Labeling.pdf
- [38] A.F. Shaughnessy, BMJ, 2011, **342**, 741.
- [39] Prescribing information. STRATTERA (atomoxetine hydrochloride). Eli Lilly and Company, USA. 2010, [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: <http://sci-hub.tw/http://pi.lilly.com/us/strattera-pi.pdf>.
- [40] C. Burnouf, J. Med. Chem., 2000, **43**, 4850.
- [41] L.M. Sayre, Chem. Res. Toxicol., 2008, **21**, 172.
- [42] A.Y. Baev, A. Negoda, J. Bioen. Biomem., 2013, **45**(1-2), 165.
- [43] Prescribing information. CYCLOSET (bromocriptine mesylate). VeroScience LLC, USA. 2009, [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: http://sci-hub.tw/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020866lbl.pdf
- [44] Prescribing information. NEURONTIN (gabapentin). Parke-Davis, Division of Pfizer Inc, USA. 2010. [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: http://sci-hub.tw/http://www.pfizer.com/files/products/uspi_neurontin.pdf
- [45] Prescribing information. Methotrexate. Bedford Laboratories, USA. 2005. [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: <http://sci-hub.tw/http://www.bedfordlabs.com/products/inserts/MTX-LYO-P00.pdf>
- [46] E. Bidabadi, M. Mashouf, Paediatr Drugs, 2010, **12**, 269.
- [47] G. Avvisati, M.S. Tallman, Best Pract Res Clin Haematol, 2003, **16**, 419.
- [48] H.J. Li, Eur J Pharmacol., 2014, **735**, 38.
- [49] H.J. Li, Eur J Pharmacol., 2014, **735**, 38.
- [50] S. Boy, Eur Urol. 2006, **50**(1), 119.
- [51] A. Berndsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1883, **16**, 2896.
- [52] P. Guttman, P. Ehrlich, Berl. Klin. Wochenschr., 1891, **28**, 953.
- [53] P. Guttman, P. Ehrlich, Berl. Klin. Wochenschr. 1891, **28**, 953.
- [54] P. Ehrlich, Centrb. Med. Wiss. 1885, **8**, 113.
- [55] J.M. Ohlow, B. Moosmann, Drug Discov. Today, 2011, **16**(3-4).
- [56] M. Duicu, A. Privistirescu, A. Wolf, A. Petrus, C. Ratiu, D. Muntean, Can. J. Phys. Pharm., 2017, **95**(11), 1376.

- [57] N.A. Simonian, J.T. Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol.*, 1996, **36**, 83.
- [58] L.M. Sayre, *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, **21**, 172.
- [59] B. Halliwell, *J. Neurochem.*, 2006, **97**, 1634.
- [60] D. Blum, *Prog. Neurobiol.*, 2001, **65**, 135.
- [61] H. Atamna, *FASEB J.*, 2008, **22**, 703.
- [62] M. P. Murphy, *Elsevier*, 2008, **1778(7-8)**, 1028.
- [63] A.Y. Baev, A. Negoda, *J. Bioen. Biomem.*, 2013, **45(1-2)**, 165–73.
- [64] H. Atamna, R. Kumar, *J. Alzheimers Dis.*, 2010, **20(2)**, 439.
- [65] C.M. Wischik, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1996, **93**, 11213.
- [66] G. Blessed, B.E. Tomlinson, *Brit. J. Psychiat.*, 1968, **114**, 797.
- [67] C.M. Wischik, R.T. Staff, D.J. Wischik, P. Bentham, A.D. Murray, J.M. Sttorey, K.A. Kook, C.R. Harrington, *J. Alzheimers Dis.*, 2015, **44(2)**, 705.
- [68] S. Gauthier, H.H. Feldman, L.S. Schneider, *Lancet*. 2016, **388(10062)**, 2873.
- [69] C.R. Harrington, J.M. Storey, S. Clunas, K.A. Harrington, D. Horsley, A. Ishaq, S.J.
- [70] A. Mansouri, A.A. Lurie, *Am. J. Hematol.*, 1993, **42**, 7.
- [71] Accessdata, [online], [dostęp: 2018-08-10]. Dostępny w Internecie: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204630s000lbl.pdf
- [72] F. Flake, K. Runggaldier, *Ratownictwo medyczne. Procedury od A do Z*, ElsevierUrban &Partner, Wrocław 2013.
- [73] S. David, N. Sawal, M. Hamzah, R. Rajabalaya, 2018, **9(1)**, 1.
- [74] H. Azima, H. Durost, D. Arthurs, *Can. Med. Assoc. J.*, 1959, **81(7)**, 549.
- [75] I.B. Alvarez, J.P. Paredero, E. Idini, M.P. Ruestes, *Actas Esp Psiquiatr.*, 2008, **36(3)**, 183.
- [76] J. Bergman, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2013, **16 (2)**, 445.
- [77] B.L. Hahn, P.G. Sohnle, *In Vivo.*, 2014, **28(1)**, 33.
- [78] L. Amaral, M. Viveiros, *Antibiotics (Basel)*, 2017, **6(1)**, 3.
- [79] D. Van Soolingen, R. Hernandez-Pando, H. Orozco, D. Aguilar, C. Magis-Escurra, L. Amaral, J. van Ingen, M.J. Boeree, *PLoS ONE.*, 2010, **5**, 12640.
- [80] K. Kruczak, E. Niżankowska-Mogilnicka, *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2009, **77**, 276.
- [81] L. Amaral, J. Molnar, *Pharmaceuticals*, 2012, **5(9)**, 1021.
- [82] E. Abbate, M. Vescovo, M. Natiello, M. Cufre, An. Garcia, P.G. Montaner, M. Abroggi, V. Ritacco, D. Soolingen, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, **67(2)**, 473.
- [83] Z.F. Udwadia, T. Sen, L.M. Pinto, *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.*, 2011, **6**, 88.
- [84] L. Amaraland, J. Molnar, *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.*, 2010, **5(2)**, 109.
- [85] F.A. Drobniowski, Y.M. Balabanova, *Int. J. Infect. Dis.*, 2002, **6(1)**, 21.
- [86] N. Winters, G. Butler-Laporte, D. Menzis, *Eur Respir. J.*, 2015, **46(5)**, 1461.
- [87] N. Vargesson, *Birth. Defects Res. C. Embryo. Today*, 2015, 105(2), 140.
- [88] C.G. Brook, S.N. Jarvis, C.G. Newman, *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, **66**, 673.
- [89] R.J. D'Amato, M.S. Loughnan, E. Flynn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 4082.
- [90] C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.*, 2004, **47 (6)**, 1303.
- [91] C.G. Wermuth, *Drug Discov. Today*, 2005, **9(19)**, 826.
- [92] Drugs.com, ISOtretinoin. [online], Drugs.com, [dostęp: 2018-04-12]. Dostępny w Internecie: <https://www.drugs.com/ppa/isotretinoin.html>
- [93] P. Mierzejewski, M. Kołaczkowski, M. Marcinkowska, A. Wesołowska, J. Samochowiec, M. Pawłowski, P. Bieńkowski, *Europ. J. Pharm.*, 2016, **773**, 51.
- [94] M. Marcinkowska, M. Kołaczkowski, K. Kamiński, A. Bucki, M. Pawłowski, A. Siwek, T. Karcz, B. Mordyl, G. Starowicz, P. Kubowicz, E. Pękala, A. Wesołowska, J. Samochowiec, P. Mierzejewski, P. Bieńkowski, *Europ. J. Med. Chem.*, 2016, **124**, 456.
- [95] J. Hypertens, J. Hashimoto, K. Chonan, Y. Aoki, T. Ugajin, J. Yamaguchi, 2003, **21(4)**, 805-11.

- [96] P.H. Nguyen, ACS Chem Neurosci., 2014, **5(10)**, 1075.
- [97] H.W. Kleeman, A.G. Weichert, Drug Discov. Today, 2006, **11(3-4)**, 160.
- [98] B. Lagu, Drugs Fut., 2001, **26**, 757.
- [99] U. Gerlach, Drugs Fut., 2001, **26**, 473.
- [100] D. Gully, G. Courtemanche, C. Gautier, P. Roger, G. Balette, C. Wermuth, 1992, patent.
- [101] D. Gully, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1993, **90**, 65.
- [102] A. Mann, C.G. Wermuth, Actual. Chim., 2003, 91.
- [103] Y.Z. Shu, J. Antibiot. (Tokyo) 1995, **48**, 1060.
- [104] J.T. Randolph, J. Med. Chem. 2004 ,**47**, 1085.
- [105] R. Silvestri, J. Med. Chem., 2004, **47**, 3924.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 lipca 2018

NOWE WYDAWNICTWA



„**Poligon rachunkowy dla chemików. Zbiór zadań z podstaw chemii**”, R. Jastrząb, R. Bregier-Jastrzębowska, M. T. Kaczmarek, M. Nowak, PWN Warszawa 2018, wydanie pierwsze, oprawa miękka, stron 219.

Dostając do recenzji powyższą publikację przyznam się, że bardzo się ucieszyłem, gdyż ucząc obecnie rachunków z podstaw chemii musimy się często uciekać do zbiorów zadań z ubiegłego wieku i to niekoniecznie końca ubiegłego wieku. Po zapoznaniu się z zawartością „Poligona rachunkowego dla chemików” moja radość nie zmalała – co jest bardzo dobrym prognostykiem.

Tytuł publikacji bardzo dobrze odzwierciedla sytuację, z jaką mamy do czynienia na zajęciach z podstaw chemii – jest to prawdziwy poligon, gdzie większość studentów polegnie nawet nie docierając do pola minowego. Książka, którą dostałem do recenzji liczy sobie 219 stron, zawiera sześć rozdziałów oraz dwie tablice na końcu (tu jedynie błęd, jaki udało mi się znaleźć w publikacji - w nazwie związku podano, węglan wapnia zamiast sodu – drobiazg - przecież to pierwsze wydanie). W każdym rozdziale mamy teoretyczne wprowadzenia do tematu, kilkanaście przykładów sposobu rozwiązywania danego typu zadań, po czym następuje poligon zadań – czyli serię ćwiczeń oraz pole minowe – wybrane trudniejsze ćwiczenia rachunkowe, a na koniec mamy rozwiązymania zadań.

Autorki zaczęły od podstaw, gdzie mamy wszystko starannie i przejrzyście wy tłumaczone, podane są niezbędne wzory oraz wyprowadzenia. Przykładowe zadania są również rozwiązyane na kilka sposobów, co jest szczególnie użyteczne, gdyż pokazuje, że jedno i to samo zadanie można rozwiązać poprzez różne podejścia.

Jedyny zarzut, jaki można mieć do publikacji to, dlaczego tak mało? Przydałoby się jeszcze kilka rozdziałów bądź rozszerzenie obecnych: trochę więcej o gazach o kwasach i zasadach Brönsteda o stopniu i stałej dysociacji o pH czy o iloczynie rozpuszczalności, bez tego zbiór może nie wystarczyć studentowi by przejść z pozytywną oceną część obliczeniową kursu z podstaw chemii. Rozumiem jednak iż pewnie nie to było zamysłem autorek, a raczej przedyskutowanie prawdziwych podstaw, przygotowanie prawdziwego niezbędnika. Główny nacisk w publikacji został położony na obliczanie stężeń, ich przeliczanie – co trzeba przyznać sprawia duży problem studentom, ale nie tylko to.

Reasumując, jest to bardzo porządnego zrobiona i przemyślana pozycja, której brakowało nam od lat. Polecam i będę polecał ją moim studentom. Jedyne, o co mogę tu nieśmiało prosić autorki – autorki, które mają olbrzymie doświadczenie, to o więcej, o coś większego, coś bardziej rozbudowanego o coś, co będzie kompendium wiedzy na następne stulecie albo i dłużej - bo bardzo byśmy tego wszyscy potrzebowali.

Przemysław Dopieralski
Wydział Chemiczny Uniwersytetu Wrocławskiego

INFORMACJE

50 LAT MIĘDZYNARODOWEJ OLIMPIADY CHEMICZNEJ

Pierwsze międzynarodowe zawody z chemii odbyły się z inicjatywy Ministerstwa Szkolnictwa Czechosłowackiej Socjalistycznej Republiki Ludowej, w dniach 18–21.06.1968 roku w Pradze i Brandys. Wzięły w niej udział sześciuosobowe drużyny trzech państw – Czechosłowacji, Polski i Węgier.

W kolejnym roku, gdy zawody odbywały się w Katowicach, dołączyli zawodnicy z Bułgarii, a w kolejnym roku jeszcze z NRD, Rumunii i ZSRR. Pierwsi zawodnicy z tzw. Europy Zachodniej wzięli udział w VI międzynarodowej Olimpiadzie Chemicznej w 1974 roku. W tamtym roku liczba ekip wzrosła do 11, dołączyły wówczas zawodnicy z Austrii, Jugosławii, Szwecji i RFN. Od tego też roku przyjęto oficjalną nazwę zawodów Międzynarodowej Olimpiady Chemicznej (IChO). W tegorocznej 50. IChO startowało 300 zawodników z 76 krajów i pięciu kontynentów a jeszcze 6 krajów: Luksemburg, Ghana, Mali, Katar, Sri Lanka i Zjednoczone Emiraty Arabskie, przysiąło swoich obserwatorów z zamiarem dołączenia w następnych latach.

Tegoroczna, jubileuszowa Olimpiada, została zorganizowana przez dwa kraje Słowację i Czechy pod hasłem „*Back to where it all began*” nawiązującym do pierwszych zawodów.

W tym roku nasi reprezentanci zdobyli trzy medale srebrne i jeden medal brązowy. Podczas Międzynarodowej Olimpiady Chemicznej nie prowadzi się klasyfikacji zespołowej, jednak zestawiając tegoroczną liczbę zdobytych medali otrzymujemy następującą kolejność, pierwszych trzydziestu Państw (medale zdobyli reprezentanci 66 krajów):

		MEDALE - 2018 rok				
		złote	srebrne	brązowe	wyróż.	Pozycja zawodników na liście
1–2	Chiny	4	0	0	0	1, 6, 7, 15
	USA	4	0	0	0	4, 10, 12, 13
3–5	Republika Czeska	3	1	0	0	8, 25, 34, 46
	Korea Południowa	3	1	0	0	3, 9, 24, 38
	Wielka Brytania	3	1	0	0	14, 30, 35, 66
6–8	Indie	2	2	0	0	26, 31, 37, 78
	Federacja Rosyjska	2	2	0	0	2, 18, 36, 65
	Singapur	2	2	0	0	5, 19, 39, 42
9	Brazylia	2	1	1	0	11, 29, 84, 184
10–12	Chiński Tajpej	1	3	0	0	22, 48, 50, 76
	Tajlandia	1	3	0	0	20, 55, 90, 99
	Ukraina	1	3	0	0	16, 61, 86, 89
13–14	Japonia	1	2	1	0	28, 74, 96, 135
	Wietnam	1	2	1	0	17, 63, 69, 107
15–17	Francja	1	1	2	0	33, 54, 114, 176
	Węgry	1	1	2	0	23, 60, 109, 115
	Indonezja	1	1	2	0	27, 71, 124, 133
18	Bulgaria	1	1	1	0	32, 44, 130
19	Turcja	1	0	3	0	21, 104, 111, 144
20	Iran	0	4	0	0	49, 59, 85, 92
21–24	Australia	0	3	1	0	64, 68, 72, 134
	Łotwa	0	3	1	0	75, 82, 87, 180
	Polska	0	3	1	0	47, 53, 70, 103
	Rumunia	0	3	1	0	51, 52, 58, 116
25–27	Austria	0	2	2	0	41, 80, 125, 136
	Chorwacja	0	2	2	0	40, 91, 156, 157
	Słowacja	0	2	2	0	62, 79, 132, 172
28–29	Argentyna	0	2	1	1	93, 100, 119, 204
	Słowenia	0	2	1	0	67, 94, 140
30	Białoruś	0	1	3	0	95, 105, 149, 162

Polacy uczestniczyli we wszystkich pięćdziesięciu Olimpiadach, brało w nich udział 203 reprezentantów Polski. Było to:

- 186 uczniów klas maturalnych, 15 uczniów klas drugich a 2 było z klasy pierwszej;
- 185 chłopców i 18 dziewcząt;

- 3 osoby reprezentowały Polskę trzykrotnie, 29 osób dwukrotnie a 171 było na IChO jeden raz;
- zdobyli łącznie 191 medali w tym 51 złotych, 75 srebrnych i 65 brązowych – 12 reprezentantów Polski wróciło bez medalu.

Jeżeli podsumujemy medale zdobyte przez zawodników różnych państw od 2004 roku^{*)}, to uzyskujemy następującą kolejność pierwszych 20 państw:

	Państwo	złote	srebrne	brązowe	łącznie
1	Chiny ^{**) (}	49	7	0	56
2	Korea Południowa	45	13	2	60
3	Chiński Tajpej/Tajwan	37	20	3	60
4	Federacja Rosyjska	36	21	3	60
5	Wietnam	20	28	10	58
6	Singapur	20	27	13	60
7	Ukraina	18	28	14	60
8	USA	17	35	8	60
9	Indie	17	32	11	60
10	Polska	17	26	17	60
11	Tajlandia	16	37	5	58
12	Węgry	14	33	11	58
13	Japonia	14	25	20	59
14	Rumunia	14	24	16	54
15	Iran	12	34	11	57
16	Republika Czeska	12	27	19	58
17	Niemcy	12	24	22	58
18	Turcja	9	23	21	53
19	Litwa	9	18	31	58
20	Azerbejdżan	8	9	17	34

^{*)} Podsumowanie rozpoczęto w 2004 roku, który jest datą wstąpienia Polski do Unii,

^{**) (} Zawodnicy chińscy nie startowali w 37. IChO, która odbyła się w Tajpej.

Gdy spojrzymy na miejsce, z którego pochodziły Polscy uczniowie w tym roku możemy odnieść wrażenie, że szansę na odniesienie sukcesu ma tylko młodzież z miejscowości w których są ośrodki akademickie. Ten wniosek jest mylny, gdy zobaczymy adresy domów rodzinnych tych uczniów, to okazuje się że jeden z nich jest zameldowany w Żabnie a drugi w Bukownie.

Są w Polsce licea, które dysponują internatami i stypendiami i przyjmują młodzież z całej Polski, która jest zainteresowana jakąś dziedziną wiedzy. Jeśli ktoś jest

zainteresowany poszerzaniem wiedzy z chemii może spróbować dostać się np. do V LO w Krakowie, Gimnazjum i LO Akademickiego UMK w Toruniu lub innej szkoły oferującej dodatkowe zajęcia z chemii, bliżej swojego miejsca zamieszkania. Znajdzie tam dobre warunki do poszerzania swojej wiedzy, nauczyciela który mu w tym pomoże ale przede wszystkim kolegów z takimi samymi zainteresowaniami z którymi będzie współpracował i równocześnie rywalizował.

203 reprezentantów Polski chodziło do **96** szkół w **57** miejscowościach.

	Łączna liczba reprezentantów	medale		
		złote	srebrne	brązowe
61 szkół miało 1 reprezentanta	61	13	21	23
25 szkół miało 2–3 reprezentantów	56	18	23	15
11 szkół miało od 4 do 23 reprezentantów	87	20	31	27
	204	51	75	65

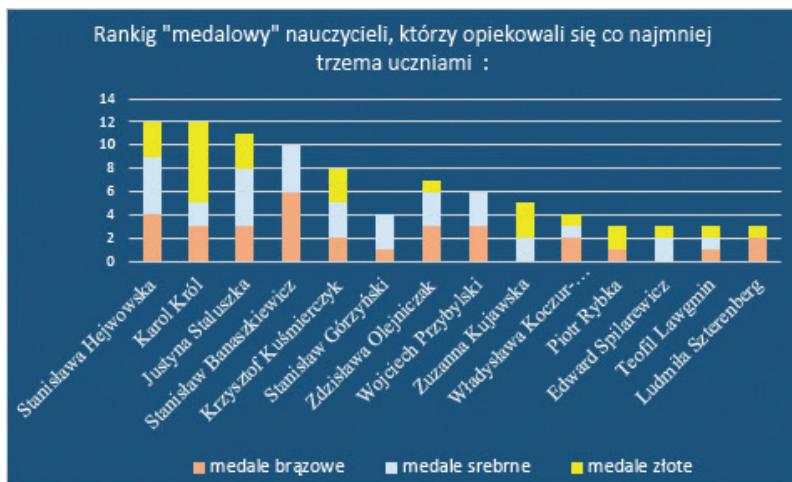
W poniższej tabelce zamieszczono ranking 11 szkół z których pochodziło więcej niż trzech reprezentantów:

	miejscowość	szkoła	liczba reprezentantów	medale		
				złote	srebrne	brązowe
1	Łódź	I LO im. Mikołaja Kopernika	23	9	7	6
2	Radom	VI LO im. Jana Kochanowskiego	12	0	4	8
3	Lublin	II LO im. J. Zamoyskiego	8	0	3	1
4	Łódź	XXVI LO im. M. Fornalskiej	8	1	3	1
5	Warszawa	V LO im. Księcia J. Poniatowskiego	7	3	2	2
6	Kraków	V LO im. Augusta Witkowskiego	6	0	3	3
7	Łódź	XV LO im. J. Kasprowicza	6	0	2	3
8	Gliwice	IV LO	5	3	2	0
9	Andrychów	LO, Im. M. Skłodowskiej-Curie	4	1	1	2
10	Mielec	II LO im. M. Kopernika	4	1	3	0
11	Zamość	I LO im. Jana Zamoyskiego	4	2	1	1
			87	20	31	27

Na poniższej mapie Polski są zaznaczone miejscowości w których do liceum chodziło naszych 203 reprezentantów – można zauważać, że nie wszystkie są dużymi miejscowościami akademickimi. Oczywiście z tych dużych miejscowości jest ich więcej, bo i szkół tam jest więcej, a niektóre dysponują internatami.



Opiekunami naukowymi 203 reprezentantów było 238 nauczycieli – 91 miało tylko jednego reprezentanta, 25 – dwóch reprezentantów, 7 – trzech reprezentantów, 13 – od 4 do 13 reprezentantów. Poniżej przedstawiono osiągnięcia uczniów tych trzynastu nauczycieli.



Wanda Szelągowska



50th IChO 2018
INTERNATIONAL CHEMISTRY OLYMPIADS
SLOVAKIA & CZECH REPUBLIC

**SPRAWOZDANIE Z 50. MIĘDZYNARODOWEJ
OLIMPIADY CHEMICZNEJ W BRATYSŁAWIE
(SŁOWACJA) I PRADZE (REPUBLIKĄ CZESKĄ)**
19–29.07.2018 R.

Jubileuszowa, 50. Międzynarodowa Olimpiada Chemiczna (IChO) odbyła się w dniach 19–29 lipca 2018 r. w dwóch lokalizacjach: Bratysławie i Pradze, co w zamierzeniu organizatorów było symbolicznym powrotem do nieistniejącej już dziś Czechosłowacji, w której w 1968 roku zorganizowana została 1. IChO, z udziałem także Węgier i Polski. Stąd wynika też motto tegorocznej IChO „*Back to where it all began*”. Od strony organizacyjnej podział między osobnymi obecnie krajami polegał na tym, że w Bratysławie miało miejsce uroczyste rozpoczęcie IChO i tu, na terenie Uniwersytetu Komeńskiego, odbywały się zawody, natomiast Międzynarodowe Jury pracowało w Pradze, gdzie również miało miejsce uroczyste zakończenie Olimpiady.

W 50. IChO wzięło udział 300 zawodników z 76 krajów: Arabii Saudyjskiej, Argentyny, Armenii, Australii, Austrii, Azerbejdżanu, Białorusi, Belgii, Brazylii, Bułgarii, Chin, Chorwacji, Cypru, Czarnogóry, Czech, Danii, Estonii, Filipin, Finlandii, Francji, Gruzji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Indii, Indonezji, Iranu, Irlandii, Islandii, Izraela, Japonii, Kanady, Kazachstanu, Kirgistanu, Korei Płd., Kostaryki, Litwy, Łotwy, Macedonii, Malezji, Meksyku, Mołdawii, Mongolii, Niemiec, Nigerii, Norwegii, Nowej Zelandii, Pakistanu, Peru, Polski, Portugalii, Republiki Południowej Afryki, Rosji, Rumunii, Salwadoru, Serbii, Singapuru, Słowacji, Słowenii, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, Syrii, Szwajcarii, Szwecji, Tadżykistanu, Tajlandii, Tajwanu, Turcji, Turkmenistanu, Ukrainy, Urugwaju, Uzbekistanu, Wenezueli, Węgier, Wielkiej Brytanii, Wietnamu i Włoch. Obecni byli również obserwatorzy z 6 krajów: Luksemburga, Ghany, Malii, Kataru, Sri Lanki i Zjednoczonych Emiratów Arabskich, w związku z zamiarem uczestniczenia tych krajów w przyszłych Międzynarodowych Olimpiadach Chemicznych.

Głównymi organizatorami tegorocznej IChO były dwie uczelnie: Uniwersytet Komeńskiego (UNIBA) w Bratysławie oraz Uniwersytet Chemii i Techniki (UCT) w Pradze, wspierane przez słowackie Ministerstwo Edukacji, Nauki, Badań i Sportu, czeskie Ministerstwo Edukacji, Młodzieży i Sportu, słowacki Instytut Młodzieży IUVENTA oraz firmę *Guarant International* i inne firmy.

Skład polskiej reprezentacji na IChO został wyłoniony przez Komitet Główny Olimpiady Chemicznej zgodnie z przyjętą wiele lat temu zasadą, iż zwycięzca krajowej Olimpiady ma zapewnione miejsce w reprezentacji, a pozostały trzej zawodnicy wyłaniiani są na podstawie podanego w Regulaminie Olimpiady Chemicznej algorytmu obejmującego wyniki obecnej i poprzednich krajowych Olimpiad,

z uwzględnieniem także ewentualnych osiągnięć na poprzednich IChO. Na tej podstawie polską reprezentację na 50. IChO utworzyli następujący zawodnicy:

1. **Antoni Prus** z V LO im. Augusta Witkowskiego w Krakowie, zwycięzca tegorocznej Olimpiady oraz laureat 22. miejsca 62. i 20. miejsca 63. Olimpiady (nauczyciel – dr Wojciech Przybylski);
2. **Wojciech Jankowski** z III LO im. Marynarki Wojennej w Gdyni, brązowy medalista 49. IChO, laureat 3 miejsca tegorocznej Olimpiady, 5. miejsca 63. Olimpiady, 5. miejsca 62. Olimpiady, 15. miejsca 61. Olimpiady Chemicznej (jako uczeń III klasy gimnazjum); (nauczycielka – Justyna Raulin);
3. **Paweł Tyrna** z LO Towarzystwa Szkolnego im. Mikołaja Reja w Bielsku-Białej, laureat 4. miejsca tegorocznej Olimpiady, 26. miejsca 63. Olimpiady i złotego medalu na 29. Międzynarodowej Olimpiadzie Biologicznej, która odbyła się w Teheranie przed tegoroczną IChO (nauczycielka – mgr Alicja Klus);
4. **Daniel Golec** z V LO im. Augusta Witkowskiego w Krakowie, srebrny medalista 49. IChO, laureat 5. miejsca tegorocznej Olimpiady, 2. miejsca 63. Olimpiady i 28. miejsca 62. Olimpiady Chemicznej (nauczyciele – dr Wojciech Przybylski, mgr Iwona Król).

Opiekunami naszej reprezentacji (i zarazem – członkami Międzynarodowego Jury) było dwoje pracowników naukowych Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego: **prof. dr. hab. Marek Orlik** (przewodniczący Komitetu Głównego Olimpiady Chemicznej) i **dr hab. Janusz Stępiński** (obecnie emerytowany pracownik, członek Komitetu Głównego).

Dla wyjeżdżającej na IChO reprezentacji oraz dwóch kolejnych osób z listy rankingowej: **Grzegorza Procyka** (jako zawodnika rezerwowego), ucznia 2. klasy ZS UMK Gimnazjum i Liceum Akademickiego w Toruniu, laureata 7. miejsca oraz **Tomasza Ślusarczyka**, ucznia 1. klasy V LO im. Augusta Witkowskiego w Krakowie, laureata 2. miejsca tegorocznej Olimpiady, Komitet Główny Olimpiady Chemicznej zorganizował w dniach: 18–29.06 br. obóz przygotowawczy, w trakcie którego przeanalizowane zostały wszystkie przysłane przez organizatorów IChO zadania teoretyczne i laboratoryjne oraz przedyskutowane wybrane zagadnienia dodatkowe. Zaangażowani w to byli pracownicy naukowi Wydziału Chemii i Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego oraz Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, w większości – autorzy zadań na zawody Krajowej Olimpiady.

Uroczysta inauguracja 50. IChO i okolicznościowe uroczystości związane z jej jubileuszem, miały miejsce 20 lipca. Następnego dnia opiekunowie delegacji, stanoiący Międzynarodowe Jury, po inspekcji sal ze stanowiskami pracy zawodników, zostali przewiezieni specjalnym pociągiem do Pragi, mając możliwość dyskutowania tematyki zadań laboratoryjnych z ich autorami już w trakcie tej podróży. Uzgodnione anglojęzyczne wersje zadań zostały 22 lipca przetłumaczone przez opiekunów na poszczególne języki narodowe i część laboratoryjna zawodów odbyła się 23 lipca na terenie Uniwersytetu Komeńskiego. Należy podkreślić, że przed przystąpieniem

do pracy zawodnicy zostali przeszkoleni w zakresie podstawowych technik laboratoryjnych i bezpieczeństwa pracy (jest to obecnie standardowa procedura na każdej IChO). Ponadto, wszyscy zawodnicy otrzymali w prezencie – jako jedyne dozwolone do używania w trakcie zawodów - kalkulatory Casio, pozwalające m.in. na szybkie obliczanie parametrów regresji liniowej, potrzebnej w rozwiązywaniu części zadań. Również 23 lipca Międzynarodowe Jury uzgodniło w Pradze finalną treść zadań teoretycznych, które zostały przetłumaczone na języki narodowe 24 lipca i następnego dnia odbyły się w Bratysławie zawody teoretyczne. Po ich zakończeniu zawodnicy zostali przewiezieni specjalnym pociągiem do Pragi, aby spotkać się z opiekunami w trakcie tradycyjnej *Reunion party*. W ciągu kolejnych dwóch dni prace zawodników zostały sprawdzone zarówno przez autorów zadań, jak i przez opiekunów, wyniki uzgodnione w procesie tzw. arbitracji i dokonany został podział medali, zgodnie z zapisanymi w Regulaminie IChO regułami, iż złote medale otrzymuje 8-12 % zawodników, srebrne: 18-22 %, brązowe: 28-32 % zawodników, a pozostała mieszącą się w przedziale 70-71% liczby wszystkich zawodników nagradzani są niemedalowymi wyróżnieniami (*honorable mentions*).

Organizatorzy tegorocznej IChO przygotowali 3 zadania laboratoryjne i 8 zadań teoretycznych.

Tematyka zadań **laboratoryjnych** była następująca:

Zadanie lab. 1 (chemia organiczna)	Reakcja haloformowa z udziałem wybielacza – chloranu(I) sodu – synteza i analiza produktów
Zadanie lab. 2 (chemia fizyczna)	Reakcja „zegarowa” z luminolem jako wskaźnikiem luminescencyjnym
Zadanie lab. 3 (chemia analityczna)	Identyfikacja wody mineralnej

Tematyka zadań **teoretycznych** była następująca:

Zadanie 1 (chemia fizyczna i biochemia)	Palindromiczne sekwencje DNA i ich termodynamiczna charakterystyka
Zadanie 2 (chemia fizyczna i organiczna)	Racemizacja aminokwasów jako metoda datowania żywych organizmów
Zadanie 3 (chemia fizyczna)	Ogniwa paliwowe w motoryzacji
Zadanie 4 (chemia analityczna i radiochemia)	Rozdzielenie mieszanin soli z wykorzystaniem żywic jonowymiennych
Zadanie 5 (chemia nieorganiczna)	Struktura i właściwości minerału – czeskiego granatu jako krystalicznego związku kompleksowego
Zadanie 6 (chemia organiczna)	Synteza toksyn grzybów trujących
Zadanie 7 (chemia organiczna)	Synteza przeciwwirusowego leku - cydofowiru
Zadanie 8 (chemia organiczna):	Synteza naturalnego seskwiterpenu: β -kariofilenu, z elementami stereochemii

Szczegółowa analiza treści zadań prowadzi do wniosku, że były one w większości właściwe dla zawodów olimpijskich na poziomie międzynarodowym, tzn. odpowiednio trudne, a zarazem o ciekawie postawionej problematyce. Należy podkreślić,

że szczególnie pracochłonne okazały się zadania laboratoryjne, a przede wszystkim zadanie 1, którego realizacja zajmowała większość czasu z przeznaczonych na całość 5 godzin. Pokazane po zawodach statystyczne rozkłady wyników wykazały, że wielu zawodników nie zdołało z braku czasu wykonać całej części laboratoryjnej, przede wszystkim zadania 2.

Na podstawie wskazanych wyżej kryteriów Międzynarodowe Jury przyznało 35 medali złotych, 65 srebrnych i 95 brązowych oraz 10 wyróżnień (dla osób pozostających tuż za pulą medalową).

Zwycięzcą tegorocznej IChO został reprezentant Chin, Qingyu Chen, a na następnych pozycjach ulokowali się, kolejno, zawodnicy z Rosji, Korei Płd., Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, Singapur i kolejni dwaj zawodnicy z Chin.

Wyniki naszych zawodników (Fot. 1) są następujące::

1. **Daniel Golec** – **srebrny** medal (47. miejsce w klasyfikacji indywidualnej)
2. **Paweł Tyrna** – **srebrny** medal (53. miejsce w klasyfikacji indywidualnej)
3. **Wojciech Jankowski** – **srebrny** medal (70. miejsce w klasyfikacji indywidualnej)
4. **Antoni Prus** – **brązowy** medal (103. miejsce w klasyfikacji indywidualnej).

W nieoficjalnej klasyfikacji medalowej wyniki naszej reprezentacji są takie same, jak w ubiegłym roku i podobne do osiągnięć w ostatnich latach, co oznacza stabilny, przyzwoity poziom wiedzy i umiejętności naszych zawodników, choć oczywiście bardziej satysfakcjonujące byłyby jeszcze lepsze wyniki. Należy więc utrzymać wysoki poziom zawodów Krajowej Olimpiady, ale także, na podstawie analizy szczegółowych wyników IChO, zdiagnozować przyczyny głównych problemów, przyczyniających się do utraty punktów przez naszych zawodników. Tegoroczna analiza, podobnie jak w przeszłości, wskazuje, iż nasi zawodnicy dobrze radzą sobie nawet z bardzo zaawansowanymi zadaniami teoretycznymi, lecz nieco ustępują najlepszym w zakresie sprawności laboratoryjnej, co wydłuża czas pracy i utrudnia realizację wszystkich zadań w ciągu 5 godzin. Wydaje się więc, że szkolenie przyszłych ekip powinno uwzględniać także realizowanie części laboratoryjnej zadań przygotowawczych w ścisłe określonym czasie, aby przyzwyczać zawodników do jak najszybszej pracy w warunkach zbliżonych do panujących na zawodach. Oczywiście trzeba też wziąć pod uwagę, że stale rosnąca liczba krajów uczestniczących w IChO oznacza także coraz silniejszą konkurencję. Tradycyjnie silną pozycję zajmują przyzwyczajeni do ciężkiej pracy, ambitni zawodnicy azjatyckiego pochodzenia, reprezentujący przy tym od kilku lat nie tylko azjatyckie kraje, ale także Stany Zjednoczone, Kanadę czy Australię.

Zarazem ta nieoficjalna klasyfikacja medalowa pokazuje, że w tym roku doszło do interesujących przetasowań między najlepszymi zawodnikami, wśród których pojawiły się reprezentanci krajów odnoszących dotychczas mniejsze sukcesy. Nie-wątpliwymi zwycięzcami są tradycyjnie Chiny, ale także Stany Zjednoczone (4 złote medale), następne miejsce zajmują: Korea Południowa, Wielka Brytania i Czechy (3 złote medale, 1 srebrny), a po nich – Rosja, Indie i Singapur (2 złote, 2 srebrne).

Pewną sensacją stał się znakomity wynik Brazylii (2 złote medale, 1 srebrny i 1 brązowy). Oznacza to, że na dalszych pozycjach uplasowały się takie kraje, jak Wietnam, Tajlandia i Tajwan, należące zwykle do ścisłej czołówki.

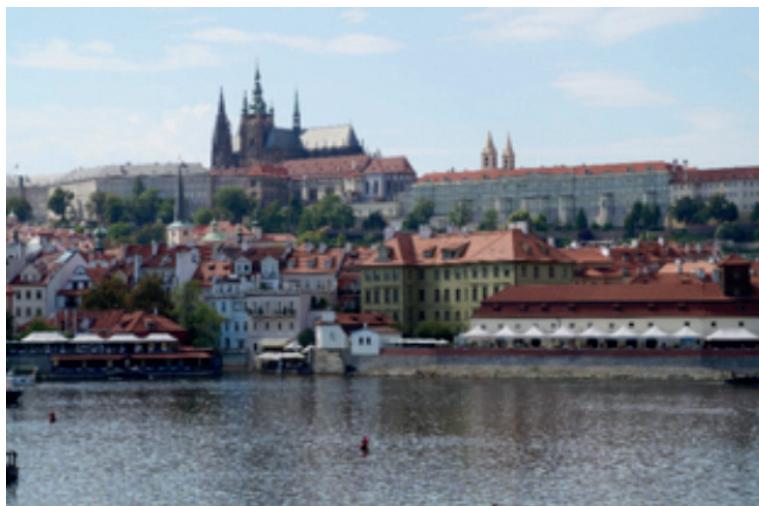
Oprócz zawodów organizatorzy IChO zapewnili zawodnikom liczne atrakcje i wycieczki. W ich trakcie nasi zawodnicy pozostawali pod koleżeńską opieką pochodzącego ze Śląska Cieszyńskiego Jakuba Stasia, studenta Wyższej Szkoły Chemiczno-Technologicznej w Pradze. Również członkowie Międzynarodowego Jury, w przerwach między zebraniami i pracą nad tłumaczeniem zadań, mieli możliwość zwiedzić interesujące zakątki Bratysawy, Pragi i Kutnej Hory (Fot. 2 i 3).

Więcej informacji o 50. IChO zawartych jest na stronie internetowej:
<https://50icho.eu/>

Następna, 51. Międzynarodowa Olimpiada Chemiczna odbędzie się w 2018 roku w Paryżu. Francja będzie zatem po raz drugi gospodarzem IChO – poprzednio zorganizowała 22. IChO w roku 1990.



Fot. 1. Polscy medaliści 50. IChO. Od lewej: Antoni Prus (brązowy medal), Daniel Golec (srebrny medal), Paweł Tyrna (srebrny medal), Wojciech Jankowski (srebrny medal)



Fot. 2. Praga. Widok na starówkę od strony Mostu Karola



Fot. 3. Kaplica czaszek w Kutnej Horze

*Marek Orlik
Janusz Stępiński*



**KOMITET GŁÓWNY OLIMPIADY
CHEMICZNEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHEMICZNEGO**



**SPRAWOZDANIE KOMitetU GŁÓWNEGO OLIMPIADY CHEMICZNEJ
Z 64. OLIMPIADY CHEMICZNEJ W ROKU SZKOLNYM 2017/2018**

W roku szkolnym 2017/2018 odbyła się 64. Olimpiada Chemiczna. Przygotowania do niej, tak jak w latach poprzednich, rozpoczęły się po uroczystości zakończenia 63. Olimpiady w dniu 10 czerwca 2017 r., gdy folder z tekstem zadań przygotowawczych został zamieszczony na stronie internetowej Olimpiady Chemicznej, a następnie rozesłany do nauczycieli i szkół. Zainteresowani uczniowie mogli zatem rozpocząć indywidualne rozwiązywanie zadań etapu wstępniego jeszcze przed wakacjami i uzupełniać przy tym swoje wiadomości na podstawie zalecanej literatury, a także korzystając z konsultacji nauczycieli i starszych kolegów.

Zgodnie z terminarzem 64. Olimpiady, do 22 października 2017 r. wszyscy chętni do udziału w zawodach musieli zarejestrować się na stronie internetowej Olimpiady i zarazem przekazać swojemu nauczycielowi rozwiązań zadań z części A folderu (zadania obowiązkowe). Wstępnie zarejestrowało się 1166 uczniów z 339 szkół. Nauczyciele po zweryfikowaniu rozwiązań wysłali je do Komitetów Okręgowych. Na podstawie otrzymanych udokumentowanych rozwiązań zadań etapu wstępniego ostatecznie zostało zakwalifikowanych do etapu pierwszego 983 uczniów z 284 szkół (Tab. 1).

64. Olimpiada Chemiczna – uczestnictwo w poszczególnych okręgach

Okręg	I etap		II etap		Finał		Laureaci	Wyróżnieni	Szkoły L+W
	uczniów	szkół	uczniów	szkół	uczniów	szkół			
Białostocki	40	10	11	5	1	1	1	0	1
Gdański	90	24	30	10	7	2	2	1	1
Katowicki	57	30	22	15	8	8	5	0	5
Kielecki	32	13	9	5	1	1	0	0	0
Krakowski	83	22	34	11	12	2	7	1	1
Lubelski	54	21	26	12	6	5	1	0	1
Łódzki	97	17	40	9	8	4	1	0	1
Poznański	61	27	21	10	3	2	0	0	0
Rzeszowski	41	16	16	11	5	3	2	0	2
Szczeciński	71	11	26	6	8	2	1	1	1
Toruński	111	33	31	9	17	4	4	0	1
Warszawski	156	35	57	18	24	6	8	0	3

64. Olimpiada Chemiczna – uczestnictwo w poszczególnych okręgach									
Okręg	I etap		II etap		Finał		Laureaci	Wyróżnieni	Szkoły L+W
	uczniów	szkół	uczniów	szkół	uczniów	szkół			
Wrocławski	90	25	39	12	3	1	0	0	0
Łącznie	983	284	362	133	103	41	32	3	17

Etap I odbył się 25 listopada 2017 r. w szesnastu większych miastach Polski, pod nadzorem komisji powołanych przez Komitety Okręgowe. Zawodnicy rozwiązywali 5 zadań teoretycznych. Na podstawie uzyskanych wyników Komitet Główny zakwalifikował do II etapu 362 zawodników ze 133 szkół (Tab. 1).

Etap II odbył się w dniach 26 i 27 stycznia 2018 r. w 13 miejscowościach, będących siedzibami Komitetów Okręgowych. Uczniowie mieli do rozwiązania 5 zadań teoretycznych oraz jedno zadanie laboratoryjne. Na podstawie wyników tego etapu do III etapu (finału) Komitet Główny zakwalifikował 103 uczniów z 41 szkół.

Etap III odbył się w dniach 23 i 24 marca 2018 r. w Warszawie. Zawody laboratoryjne, na które składało się rozwiązywanie 2 zadań (z jakościowej i ilościowej analizy chemicznej), przeprowadzone zostały w laboratoriach Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, a zawody teoretyczne, wymagające rozwiązywania 5 zadań – w Auli Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Po sprawdzeniu prac Komitet Główny wyłonił 32 laureatów i 3 wyróżnionych (Tab. 2) oraz 4 reprezentantów Polski na Olimpiadę Miedzynarodową (IChO), która w tym roku odbyła się w Bratysławie (Słowacja) i Pradze (Czechy), w dniach od 19 do 29 lipca. Do udziału w niej zostali zakwalifikowani: zwycięzca tegorocznej Olimpiady: **Antoni Prus**, uczeń III klasy V LO im. Augusta Witkowskiego w Krakowie, **Wojciech Jankowski**, uczeń III klasy III LO im. Marynarki Wojennej RP w Gdyni, **Paweł Tyrna**, uczeń III klasy LO Towarzystwa Szkolnego im. Mikołaja Reja w Bielsku-Białej i **Daniel Golec**, uczeń III klasy V LO im. Augusta Witkowskiego w Krakowie. Zawodnikiem rezerwowym był **Grzegorz Procyk**, uczeń II klasy LOZS UMK Gimnazjum Akademickiego w Toruniu. Wszystkie zadania (wraz z przykładowymi rozwiązaniami) z poszczególnych etapów oraz wyniki finału są zamieszczone na stronie internetowej Olimpiady: www.olchem.edu.pl

Lista rankingowa 32 laureatów i 3 wyróżnionych 64. Olimpiady Chemicznej						
1	Prus	Antoni Artur	3	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	dr Wojciech Przybylski
2	Ślusarczyk	Tomasz	1	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	mgr Iwona Król, dr Wojciech Przybylski
3	Jankowski	Wojciech Jan	3	III LO im. Marynarki Wojennej RP	Gdynia	mgr Justyna Raulin

Lista rankingowa 32 laureatów i 3 wyróżnionych 64. Olimpiady Chemicznej						
4	Tyrna	Paweł Franciszek	3	LO Towarzystwa Szkolnego im. Mikołaja Reja	Bielsko-Biała	mgr Alicja Klus
5	Golec	Daniel Maksymilian	3	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	mgr Iwona Król, dr Wojciech Przybylski
6	Szukalo	Piotr	2	V LO im. Ks. J. Poniatowskiego	Warszawa	mgr Krzysztof Kuśmierczyk, dr hab. inż. Michał Fedoryński prof. PW
7	Procyk	Grzegorz	2	ZS UMK Gimnazjum i Liceum Akademickie	Toruń	mgr Małgorzata Augustynowicz-Kłysewska, dr Andrzej Wolan
8	Ragus	Julia	3	V LO im. Ks. J. Poniatowskiego	Warszawa	Wojciech Łyczek, mgr Krzysztof Kuśmierczyk
9	Kulczyk	Stanisław Marek	2	V LO im. Ks. J. Poniatowskiego	Warszawa	Grzegorz Rak, mgr Krzysztof Kuśmierczyk
10	Goławski	Marcin	3	V LO im. Andrzeja Struga	Gliwice	mgr inż. Elżbieta Sztokalo
11	Bałaban	Dominik Oskar	1	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	dr Wojciech Przybylski
12	Hess	Adrian	2	I LO im. Bartłomieja Nowodworskiego	Kraków	mgr Grzegorz Hudziak, mgr Maria Kluz
13	Szałata	Karolina Angelika	3	I SLO im. Unii Europejskiej	Zamość	mgr Włodzimierz Kuśmierczuk
14	Popławski	Mikołaj	2	II LO im. prof. Kazimierza Morawskiego	Przemyśl	mgr inż. Marian Sztaba
15	Gicgier	Adam Piotr	2	XXVII LO im. T. Czackiego	Warszawa	mgr Joanna Pawłowska, Mateusz Pawlak
16	Gulgowski	Dominik Jan	3	III LO im. Marynarki Wojennej RP	Gdynia	mgr Justyna Raulin
17	Łukasik	Maciej Bartłomiej	3	V LO im. Ks. J. Poniatowskiego	Warszawa	mgr Krzysztof Kuśmierczyk

Lista rankingowa 32 laureatów i 3 wyróżnionych 64. Olimpiady Chemicznej						
18	Małkiewicz	Anna	2	ZS UMK Gimnazjum i Liceum Akademickie	Toruń	mgr Małgorzata Augustynowicz-Kłyszewska
19	Kowalik	Filip Tomasz	2	XIV LO im. S. Staszica	Warszawa	mgr inż. Agnieszka Kuś, mgr inż. Edyta Górecka
20	Wąsowicz	Marcin Krzysztof	3	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	dr. Wojciech Przybylski
21	Karaszewski	Kajetan	3	ZS UMK Gimnazjum i Liceum Akademickie	Toruń	mgr Małgorzata Augustynowicz-Kłyszewska, dr Andrzej Wolan
22	Skiba	Mikołaj Jerzy	2	ZS UMK Gimnazjum i Liceum Akademickie	Toruń	mgr Małgorzata Augustynowicz-Kłyszewska
23	Zytlewski	Igor Tomasz	2	IX LO im. Klementyny Hoffmanowej	Warszawa	mgr inż. Szymon Kucharski, Piotr Dzwoniarek
24	Kraus	Barbara Maja	3	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	dr Wojciech Przybylski
25	Matuszczyk	Radosław Szymon	2	ZS 6 im. Króla Jana III Sobieskiego	Jastrzębie-Zdrój	mgr Jerzy Maduzia
26	Lewandowski	Piotr Krzysztof	3	III LO im. A. Mickiewicza	Katowice	mgr Monika Gałkiewicz
27	Głabowski	Kordian	2	II LO im. Mieszka I	Szczecin	mgr Teresa Kołogrecka-Bajek
28	Kotańska	Anna Aleksandra	3	XIV LO im. S. Staszica	Warszawa	mgr inż. Agnieszka Kuś, dr hab. inż. Michał Fedoryński prof. PW
29	Pluta	Mateusz	3	I SLO im. Jana Tarnowskiego	Tarnobrzeg	mgr Magdalena Ciach
30	Irlik	Krzysztof Kamil	3	I LO im. Edwarda Dembowskiego	Gliwice	mgr Katarzyna Czapla
31	Błażejewski	Tomasz	3	Publiczne LO Politechniki Łódzkiej	Łódź	dr inż. Elżbieta Szubiakiewicz, dr Krzysztof Klimaszewski
32	Łuszczynski	Krzysztof	3	I LO im. Adama Mickiewicza	Białystok	dr Izabela Dobrzyńska

Lista rankingowa 32 laureatów i 3 wyróżnionych 64. Olimpiady Chemicznej						
33	Drabik	Michał	2	V LO im. Augusta Witkowskiego	Kraków	dr Wojciech Przybylski, mgr Iwona Król
34	Fabiański	Michał	3	III LO im. Marynarki Wojennej RP	Gdynia	mgr Justyna Raulin
35	Dąbrowski	Piotr Mateusz	3	II LO im. Mieszka I	Szczecin	mgr Teresa Kołogrecka-Bajek

Tradycyjnie laureaci i wyróżnieni oraz ich nauczyciele i dyrektorzy szkół zostali zaproszeni na uroczyste zakończenie Olimpiady, które miało miejsce 16 czerwca 2018 r. w Auli Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Uroczystość tę zaszczycili swoją obecnością znakomici goście, którzy wspierali szkoły i Komitet Główny zarówno w pracy, jak i finansowo w nagradzaniu laureatów. Byli nimi przedstawiciele:

- Instytutów Polskiej Akademii Nauk, reprezentowanych przez: prof. dr hab. Sławomira Jarosza, Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN oraz prof. dr. hab. Marka Tkacza, wicedyrektora Instytutu Chemii Fizycznej PAN;
- Polskiego Towarzystwa Chemicznego – w osobie Wiceprzewodniczącej PTChem, dr hab. inż. Izabeli Madury z Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej;
- Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Warszawskiego, reprezentowanego przez Dziekana, dr hab. Andrzeja Kudelskiego, prof. UW, prof. dr hab. Rafała Sicińskiego, Prodziekana ds. naukowych i współpracy z zagranicą, prof. dr hab. Pawła Kuleszę, wieloletniego Dziekana, członka korespondenta PAN i wiceprzewodniczącego Komitetu Chemicznej PAN, prof. dr. hab. Józefa Mieczkowskiego, Przewodniczącego Komitetu Okręgowego Olimpiady w Warszawie;
- Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, w osobach: Dziekana, prof. dr hab. inż. Władysława Wieczorka, członka Komitetu Chemicznej PAN oraz dr hab. inż. Michała Fedoryńskiego, prof. PW.
- Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Jagiellońskiego, w osobach: Prodziekana dr. hab. Andrzeja Eilmesa, prof. UJ, laureata Krajowej Olimpiady Chemicznej i medalisty XVII Międzynarodowej Olimpiady Chemicznej, dr hab. Elżbiety Szostak Przewodniczącej Komitetu Okręgowego w Krakowie i dr Ewy Odrowąż - Sekretarz tego Komitetu.
- Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu – w osobach: dr hab. Romualdy Bregier – Jarzębowskiej, Przewodniczącej Komitetu Okręgowego Olimpiady Chemicznej w Poznaniu i mgr Beaty Hildebrandt,

Sekretarza Komitetu, reprezentujących Dziekana Wydziału Chemii UAM, prof. dr hab. Henryka Koroniaka.

- Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, w osobach: dr. hab. Roberta Zakrzewskiego, prof. UŁ, Prodziekana ds. studenckich i jakości kształcenia oraz dr. Pawła Urbaniaka, Sekretarza Komitetu Okręgowego w Łodzi.
- Wydziału Chemicznego Politechniki Rzeszowskiej w osobie dr inż. Janusza Pusza, Sekretarza Komitetu Okręgowego w Rzeszowie.

Zaproszenie przyjęli także przedstawiciele Sponsorów: mgr Andrzej Reszka, Dyrektor Generalny „SHIM-POL A.M. Borzymowski” (który przybył z małżonką i dziećmi) oraz p. Martyna Stupczewska, Kierownik programu ADAMED SmartUP.

Członkowie Prezydium Komitetu Głównego Olimpiady Chemicznej – Przewodniczący, prof. dr hab. Marek Orlik, Wiceprzewodnicząca – prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik, Sekretarz Naukowy – dr hab. Ewa Poboży oraz Kierownik Organizacyjny – mgr Wanda Szelągowska wręczyli laureatom oraz ich nauczycielom (tabela 2) dyplomy i nagrody od Komitetu Głównego. Zwycięzca otrzymał laptop Asus S 510, a pozostali zawodnicy, odpowiednio – smartfony firmy Apple lub Samsung, tablety iPad Air, czytniki Amazon Kindle, aparaty fotograficzne instax oraz zewnętrzne dyski twarde.

Tradycyjnie przyznane zostały też nagrody specjalne (tym razem były to zegarki smartwatch firmy Michael Kors), które otrzymali: zwycięzca Antoni Prus – od Dziekana Wydziału Chemicznego PW, Tomasz Ślusarczyk - od Dziekana Wydziału Chemiczny UW oraz Wojciech Jankowski – od Pani Dziekan Wydziału Chemii UŁ.

Nagrody za najlepiej rozwiązane zadania z chemii organicznej, od Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN, prof. dr hab. Sławomira Jarosza, otrzymali: Wojciech Jankowski, Kordian Głębowski i Mikołaj Popławski.

Nagrody za najlepiej rozwiązane zadania z chemii fizycznej, ufundowane przez Dyrektora Instytutu Chemii Fizycznej PAN, prof. dr. hab. Marcina Opałę, a wręczone przez prof. dr hab. Marka Tkacza otrzymali: Dominik Gulgowski, Antoni Prus i Piotr Szukało.

Nagrody za najlepiej rozwiązane zadania laboratoryjne, ufundowane przez PWN w postaci zestawu książek akademickich Danielowi Golcowi, Antoniemu Prusowi i Pawłowi Tyrnie w imieniu Wydawnictwa wręczył prof. dr hab. Marek Orlik.

Nagrody otrzymali także najmłodsi laureaci – uczniowie klas pierwszych liceum. Tomaszowi Ślusarczykowi Dziekan Wydziału Chemiczny UAM ufundował głośnik firmy JBL, a Dominik Bałaban od Prezesa firmy SHIM-POL otrzymał podręcznik „Chemia Organiczna” autorstwa Johna McMurry’ego.

Dzięki hojności sponsorów także opiekunowie laureatów otrzymali prezenty: karty prezentowe do EMPIKu, ufundowane przez Prezesa firmy SHIM-POL, zestaw sześciu gier dydaktycznych (dzięki wsparciu firmy AZOTY) oraz poręczne notatniki z długopisem i znacznikami, zapewnione przez firmę ADAMED.

Zgodnie z miłą tradycją, członkom polskiej reprezentacji na Olimpiadę Miedzynarodową w Tajlandii, polską flagę wraz z życzeniami powodzenia na zawodach przekazał Jakub Narodowiec - srebrny medalista z ubiegłorocznej 49. IChO w Tajlandii.

Wszyscy finaliści (uczestnicy III etapu) i laureaci otrzymali wystawione przez Komitet Główny zaświadczenie, zwalniające ich z notą najwyższą z egzaminu maturalnego z chemii oraz będące podstawą do skorzystania z odpowiednich uprawnień przy przyjmowaniu na I rok studiów wyższych.

Po zakończeniu części oficjalnej wszyscy obecni zostali zaproszeni do Starej Biblioteki Wydziału Chemii UW na poczęstunek.

Kalendarium następnej, 65. Olimpiady Chemicznej przedstawia się następująco:

- 21. październik 2018 r. – zakończenie etapu wstępniego i rejestracji internetowej zawodników,
- 27. październik 2018 r. – ostateczny termin przesyłania prac etapu wstępnego do Komitetów Okręgowych,
- 24. listopad 2018 r. (sobota): godz. 11⁰⁰–16⁰⁰: zawody I etapu w miejscach wyznaczonych przez Komitety Okręgowe,
- 1. luty 2019 r. (piątek) godz. 12⁰⁰–17⁰⁰: zawody części teoretycznej II etapu,
- 2. luty 2019 r. (sobota) godz. 9⁰⁰–14⁰⁰: zawody części laboratoryjnej II etapu,
- 29. marzec 2019 r. (piątek) godz. 14⁰⁰–19⁰⁰: zawody części laboratoryjnej III etapu,
- 30. marzec 2019 r. (sobota) godz. 8³⁰–13³⁰: zawody części teoretycznej III etapu.

Olimpiada Chemiczna jest finansowana przez Ministerstwo Edukacji Narodowej.



Sponsorem głównym I etapu 64. Olimpiady Chemicznej była Grupa Azoty SA.



Zawody odbyły się dzięki życzliwości Władz i Pracowników Wydziałów Chemicznych 16 Uczelni.



FACULTY OF CHEMISTRY
WARSAW UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



WYDZIAŁ CHEMICZNY
POLITECHNIKA WARSZAWSKA





Politechnika Wrocławska

Lista sponsorów, którzy przyczynili się do wzbogacenia nagród 64. Olimpiady Chemicznej:

- Dyrektor Instytutu Chemii Fizycznej PAN
- Dyrektor Instytutu Chemii Organicznej PAN
- Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
- Dziekan Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej
- Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego
- Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza



BADANIA IZOPRENOIDÓW SĄ NADAL EN VOGUE

W dniach 9–12 września 2018 roku odbyła się w Białymstoku „24th Conference on Isoprenoids”. Konferencje izoprenoidowe, które odbywają się tradycyjnie co dwa lata, mają bardzo długą, prawie 50-letnią, historię i należą do najstarszych cyklicznych konferencji o zasięgu światowym. Początki tych konferencji sięgają przełomu lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, kiedy prof. Marian Kocór z Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie zaprosił badaczy z Czechosłowacji (Vaclav Černý, Vlastimil Herout) do utworzenia forum dyskusyjnego chemików obu krajów badających produkty naturalne. W kolejnych latach konferencje nabierały coraz bardziej międzynarodowego charakteru, gdyż uczestniczyli w nich najwybitniejsi chemicy swoich czasów z całego świata, m.in. laureaci nagrody Nobla, D.H.R. Barton i R. Noyori (obaj dwukrotnie). W czasach, gdy współpraca między badaczami z przeciwnych stron „żelaznej kurtyny” była ograniczona, konferencje izoprenoidowe odgrywały szczególną rolę „okna na Świat” umożliwiając integrację chemików z różnych krajów. Obecnie kontakty naukowe nie mają już takich ograniczeń, ale nadal istnieje potrzeba spotykania się specjalistów o różnych specjalnościach badających produkty naturalne, takie jak terpenoidy i steroidy, w celu poznania aktualnych trendów w tej tematyce. Istotne jest, że na konferencjach dochodzi do spotkań i wymiany myśli między chemikami, biologami, medykami i badaczami z przemysłu, umożliwiając promocję swoich badań, nierzadko prowadzących do nawiązania współpracy. Towarzystwo Izoprenoidowe, które obecnie jest inicjatorem spotkań podjęło decyzję o poszerzeniu listy krajów, w których będą organizowane przyszłe konferencje izoprenoidowe (Karaganda 2020, Neapol 2022).



Zdjęcie 1. Rozpoczęcie 24th Conference on Isoprenoids



Zdjęcie 2. Uczestnicy w przerwie między sesjami

Konferencja w Białymstoku zgromadziła 123 uczestników, w tym 80 z zagranicy. Reprezentowali oni 21 krajów z całego Świata. Obrady odbywały się na pięknie prezentującym się w jesiennej aurze kampusie Uniwersytetu w Białymstoku. Przewodniczącymi 24th Conference on Isoprenoids byli prof. Jacek W. Morzycki (UwB) i prof. Jerzy Wicha (IChO PAN), natomiast sekretarzem naukowym dr hab. Agnieszka Wojtkielewicz (UwB). Wygłoszonych zostało 27 wykładów plenarnych (w tym 2 key-note), 19 komunikatów ustnych oraz przedstawiono 66 posterów.



Zdjęcie 3. Prof. Erick M. Carreira podczas wykładu

Wykład inaugurujący *New strategies for the synthesis of isoprostanoids and accompanying studies of their biology* wygłosił prof. Erick M. Carreira (Szwajca-

ria), natomiast na zakończenie konferencji prof. Douglas Covey (USA) przedstawił wykład *Neurosteroid click chemistry for ligand-gated ion channels* zadeedykowany pamięci Louis'a F. i Mary Fieser'ów z okazji 50-ej rocznicy wydania ich książki *Steroids*. Wśród wielu znakomitych prelegentów należy wymienić m.in. Giovanni B. Appendino, Masayuki Inoue, Adriaan J. Minnaard, Kenji Mori, Miroslav Strnad, Orazio Taglialatela-Scafati, Ludger A. Wessjohann, Biao Yu. W konferencji uczestniczyło też, co szczególnie cieszy, wielu młodych adeptów badań produktów naturalnych.



Zdjęcie 4. Sala obrad

Prezentowane wykłady dostarczyły wielu cennych informacji na temat chemii i biochemii izoprenoidów, w szczególności ich syntezy i biosyntezy, izolacji, analizy, ustalania struktury, reaktywności, ale również biologicznej aktywności terpenoidów i steroidów, mechanizmów ich działania biologicznego, szlaków metabolicznych, zastosowania, itp. Wśród wielu szeroko dyskutowanych na konferencji zagadnień warto wspomnieć o różnych aspektach badań steroidów (m.in. brassinosteroidów, anabolików, sapogenin steroidowych, pochodnych witaminy D), ich syntezie i modyfikacjach chemicznych mających na celu otrzymanie nowych, obiecujących substancji bioaktywnych. Dużo uwagi poświęcono syntezie terpenoidowych i steroidowych dimerów, biokonjugatów oraz badaniom ich właściwości biologicznych i immunochemicznych. Szczególny nacisk położony został na zagadnienia biologii molekularnej enzymów odpowiedzialnych za biosyntezę i metabolizm izoprenoidów oraz chemiczne modelowanie procesów zachodzących w żywych komórkach. Uczestnicy podkreślali wysoki poziom naukowy wielu prezentacji oraz znaczenie przedstawionych badań w rozwiązywaniu globalnych problemów, takich jak: leczenie wielu groźnych chorób, tworzenie ekologicznie przyjaznych technologii, proponowanie technicznych rozwiązań bazujących na modelowaniu procesów rozpoznania, recepcji i odpowiedzi molekularnej żywego organizmu.

Program naukowy Konferencji był bardzo bogaty, ale udało się, na szczęście, znaleźć trochę czasu na zajęcia rekreacyjne, czemu sprzyjała piękna wrześniowa pogoda. W takich okolicznościach centrum Białegostoku prezentowało się bardzo urokliwie i uczestnikom pieszej wycieczki dopisywały dobre humory. Również zwiedzanie, w przerwie obrad, kampusu uniwersyteckiego UwB połączone z wizytą w Uniwersyteckim Centrum Przyrodniczym im. prof. A. Myrchy pozwoliło na chwilę relaksu. Bardzo udana była też wycieczka do Tykocina i Kiermusów po drugim dniu wyczerpujących obrad. W synagodze w Tykocinie uczestnicy konferencji wysłuchali koncertu muzyki klezmerskiej, a następnie udali się na kolację do Dworku nad Łąkami w Kiermusach. Doskonałe potrawy oraz napitki regionalne spożywane przy dźwiękach muzyki pozwoliły całkowicie rozluźnić atmosferę. Wydaje się, że goście bawili się znakomicie, a dodatkową atrakcją były wykonania piosenek w różnych wersjach językowych – prof. Kenji Mori wykonał „Szła dziewczynka do laseczka” po japońsku, a dr Manuel Ramos-Enríquez z Meksyku piosenkę Mendoza Cortes „Cielito Lindo” (parafraza znana u nas jako „Teraz jest wojna, kto handluje ten żyje ...”) po hiszpańsku.

*Dorota Czajkowska-Szczykowska,
Jadwiga Maj
Komitet Organizacyjny 24th Conference on Isoprenoids*

INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

Redakcja czasopisma „Wiadomości Chemiczne” zwraca się do wszystkich Autorów z prośbą o dołączanie do zgłaszanych prac, numerów ORCID (dla wszystkich autorów danej pracy). Numery te będą zamieszczane przy Państwa nazwiskach w teksthach, które będą publikowane.

PODZIĘKOWANIA ZA WSPARCIE UDZIELONE „WIADOMOŚCIOM CHEMICZNYM” W ROKU 2018

Komitet Redakcyjny „Wiadomości Chemiczne” składa najserdeczniejsze słowa podziękowania Profesorowi A. Jeżowskiemu, Dyrektorowi Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu oraz firmie Merck za wsparcie finansowe udzielone w roku 2018.

*prof. dr hab. Zdzisław Latajka
Redaktor Naczelny*

CENY PRENUMERATY NA ROK 2019

Redakcja miesięcznika PTChem „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2019 r. będzie wynosiła **252 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

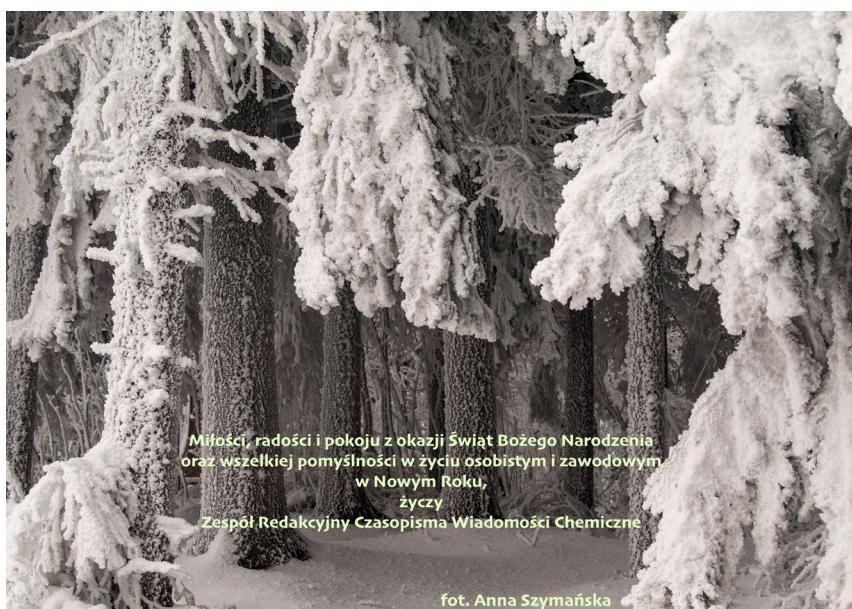
Bank PEKAO SA
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2019 wraz ze składką członkowską, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

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

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



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

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

Arthur Israel-Vogel

Preparatyka organiczna

(z ang. przełożyli: Maria Bukowska, Daniela Buza, Ewa Kołaczkowska, Mariola Koszytkowska-Stawińska, Hanna Krawczyk, Tadeusz Mizerski, Magdalena Popławska, Przemysław Szczeciński)

Renata Jastrząb, Romualda Bregier-Jarzębowskiej, Małgorzata T. Kaczmarek,
Martyny Nowak

Zbiór zadań z podstaw chemii

Grzegorz Wielgosiński, Roman Zarzycki

Technologie i procesy ochrony powietrza

Maria Cieślak-Golonka, Jan Starosta, Anna Trzeciak

Chemia koordynacyjna w zastosowaniach

Wiktor Kubiński

Wybrane metody badania materiałów. Badanie metali i stopów

Praca zbiorowa pod redakcją Kamilli Małek

Spektroskopia oscylacyjna. Od teorii do praktyki

Zdzisław Migaszewski, Agnieszka Gałuszka

Geochemia środowiska

Robert J. Whitehurst, Marten Van Oort

Enzymy w technologii spożywczej

Jan F. Rabek

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

Jan F. Rabek

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

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

Świat nanocząstek

Praca zbiorowa pod redakcją Kamili Żelechowskiej
Nanotechnologia w praktyce

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

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

Praca zbiorowa pod redakcją Zdzisława E. Sikorskiego i H. Staroszczyk
Chemia żywności t.1 Składniki żywności oraz t.2 Biologiczne właściwości składników żywności

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

Takemura Masaharu
Mangowy przewodnik. Biochemia

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

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

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

Ochrona środowiska dla inżynierów, praca zbiorowa

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

Wirusologia
red. nauk. Anna Goździcka-Józefiak

Lubert Stryer
Biochemia Wyd. 5

Witold M. Lewandowski, Robert Aranowski

Technologie ochrony środowiska w przemyśle i energetyce

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

Chemia żywności

t. 1 *Składniki żywności* oraz

t. 2 *Biologiczne właściwości składników żywności*

John McMurry, z ang. tłumaczyli Henryk Koroniak, Jakub Grajewski, Katarzyna Koroniak-Szejn, Jan Milecki

Chemia organiczna (tom 1-5)

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

Takemura Masaharu

Mangowy przewodnik. Biochemia

Krzysztof Schmidt-Szałowski, Krzysztof Krawczyk, Jan Petryk, Jan Sentek

Obliczenia technologiczne w przemyśle chemicznym

Andrzej Żarczyński

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

Praca zbiorowa

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

Praca zbiorowa

Ochrona środowiska dla inżynierów

Zygflyd Witkiewicz, Waldemar Wardencki

Chromatografia gazowa. Wyd. 3 (I w PWN)

red. nauk. Anna Goździcka-Józefiak

Wirusologia

Lubert Stryer

Biochemia. Wyd. 5

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 mezoporowe*, red. B. Burczyk, cena 18 zł
Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywidualów 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 substacji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmoneczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.
Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin, cena 12,00 zł.
Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I. Nakład wyczerpany, dostępna wersja elektroniczna.
Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II. Nakład wyczerpany, dostępna wersja elektroniczna
Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik, cena 22,00 zł.
Obliczenia teoretyczne stałej ekranowania magnetycznego i stałych strzżeń spinowo-spinowych. Teobald Kupka cena 20,00 zł.

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

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

1. Informacje ogólne

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

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

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

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

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

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przesyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wynierane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/20110216_MNiSW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czasopisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.
- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwriting” (ktoś wniosł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamania i naruszania zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostatecznego wyboru anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

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

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

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

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

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

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

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

Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:

- tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
- pełne imiona i nazwiska autorów wraz z numerami ORCID,
- pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
- pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
- spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Kolejne strony pracy powinny zawierać:

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

- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy hasel przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
- **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**

- **Tabele, rysunki, fotografie**

Tabele i rysunki powinny być zamieszczone w przesyłanym tekście oraz dodatkowo (po zatwierdzeniu pracy do druku, na etapie przygotowywania szczotki) dołączone w postaci osobnych plików zapisanych w formacie pdf, doc, jpg, tiff.

Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).

Wszystkie fotografie – należy przesyłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielcości co najmniej 300 dpi.

- **Piśmiennictwo cytowane**

Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.

W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: iniciały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.

[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.

[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.

W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: iniciały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.

[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.

[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999

W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: iniciały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.

[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie:
<http://www.....>

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

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

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

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

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

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

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

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Agnieszka PIOTROWSKA-KIRSCHLING, Joanna DRZEŻDŻON, Lech CHMURZYŃSKI, Dagmara JACEWICZ: Wybrane właściwości fizykochemiczne polikarboksyelanowych związków kompleksowych kobaltu(II), niklu(II), miedzi(II) i oksowanadu(IV)	797
Agnieszka PIOTROWSKA-KIRSCHLING, Joanna DRZEŻDŻON, Lech CHMURZYŃSKI, Dagmara JACEWICZ: Krytyczne stężenie micelarne i metody jego wyznaczania	815
Adrian Krzysztof ANTOSIK: Wpływ montmorylonitu na właściwości reologiczne wodnych dyspersji karboksymetyloskrobi	829
Izabela ZABŁOCKA, Monika WYSOCKA-ŻOŁOPA: Kompozyty uporządkowanych krzemionkowych materiałów mezoporowatych z rodziny M41S	841
Izabela JĘSKOWIAK, Marcin MĄCZYŃSKI, Stanisław RYNG: Terapeutyczny potencjał pochodnych izotiazolowych – wpływ struktury związku na aktywność	867
Beata ZĄDKOWICZ, Anna ROMANOWSKA, Milena PIEŃKOS: Fotofizyczne podstawy znakowania chemiluminescencyjnego – nowoczesnego narzędzia diagnostyki medycznej	887
Nikola FAJKIS, Marcin KOŁACZKOWSKI, Monika MARCINKOWSKA: Strategia repozycjonowania, czyli nowe zastosowanie dla starych leków	907
Nowe wydawnictwa	929
Informacje	931

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Maciej GIERADA, Jarosław HANDZLIK: Teoretyczne badania katalizatora CrO_x/SiO
Halina SZATYŁOWICZ, Nina SADLEJ-SOSNOWSKA, Aneta JEZIERSKA: Charakterystyka mocy poszczególnych wiązań wodorowych w parach zasad DNA
Małgorzata DOMAGAŁA, Justyna DOMINIKOWSKA, Marcin PALUSIAK: Efekt kooperatywności oddziaływań niekowalencyjnych w wybranych układach molekularnych stabilizowanych wiązaniem wodorowym i halogenowym
Wojciech BAL: Dobry amyloid β ? Właściwości chemiczne peptydów $\alpha\beta_{4-x}$ wskazują na ich znaczenie biologiczne



ALWAYS CURIOUS

IMAGINE THE NEXT 350 YEARS

Ciekawość mamy w genach. Od 1668 r. daje nam ona pewność i optymizm do poznawania niezgłębionych obszarów nauki i technologii. Patrząc w przyszłość potrafimy sobie wyobrazić co przyniesie kolejne 350 lat.

A Ty?

Odwiedź nas na:

MERCK.pl

MERCKgroup.com

sigmaaldrich.com

MERCK