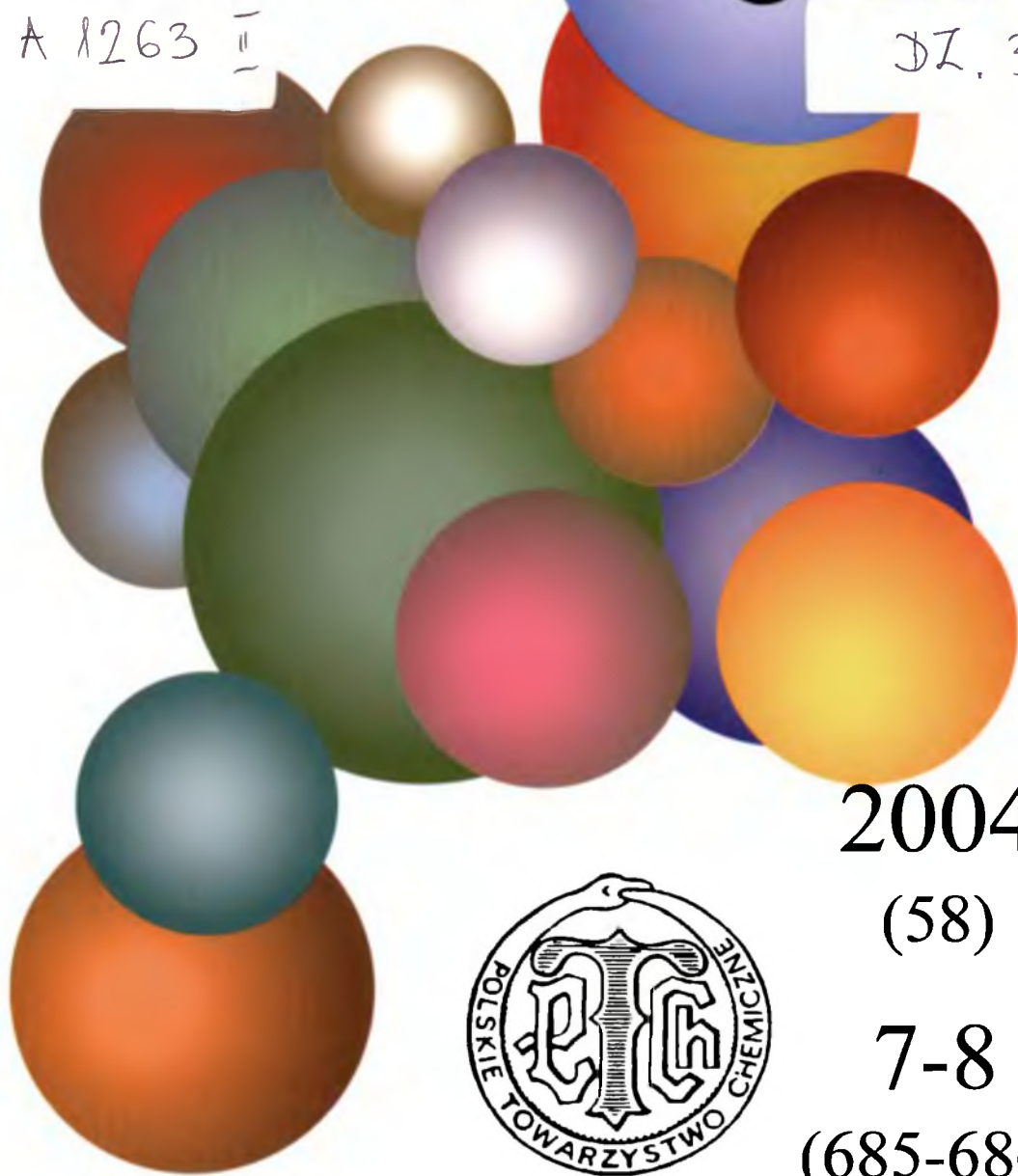


WIADOMOŚCI *chemiczne*

A 1263 II

DL. 3



2004

(58)

7-8

(685-686)

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez KBN

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, JERZY BŁAŻEJOWSKI, JÓZEF CEYNOWA,
JACEK GAWROŃSKI, JACEK KIJEŃSKI, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JACEK MŁOCHOWSKI, PIOTR PANETH, LEONARD M. PRONIEWICZ,
WŁADYSŁAW RUDZIŃSKI, STANISŁAW SŁOMKOWSKI, JAN ZAWADIAK

Z REDAKCJĄ STAŁE WSPÓŁPRACUJĄ

HENRYK GALINA (Rzeszów), MAREK K. KALINOWSKI (Warszawa),
BENIAMIN LENARCIK (Bydgoszcz), ZOFIA LIBUŚ (Gdańsk), JAN MAŁYSZKO (Kielce),
BOGDAN MARCINIEC (Poznań), ZOFIA MICHALSKA (Łódź),
ROMAN MIERZECKI (Warszawa), WŁADYSŁAW RUDZIŃSKI (Lublin),
ZOFIA STASICKA (Kraków), JAN SZYMANOWSKI (Poznań), JÓZEF ŚLIWIOK (Katowice)

KOMITET REDAKCYJNY

BOGDAN BURCZYK, JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZERSKI, ADOLF KISZA,
LUDWIK KOMOROWSKI, ZDZISŁAW LATAJKA, PRZEMYSŁAW MASTALERZ,
IGNACY Z. SIEMION, MIROSLAW SOROKA, MARIA SUSZYŃSKA

REDAKTOR NACZELNY

JÓZEF J. ZIÓLKOWSKI

SEKRETARZ REDAKCJI

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel. 375 73 89, tel./fax 322 14 06

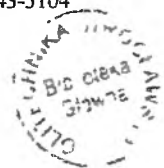
INTERNET (English abstracts) <http://www.chem.uni.wroc.pl/wiadchem.htm>

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2004

ISSN 0043-5104

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w lipcu 2004

Przygotowanie do druku i druk: Firma Wydawnicza K-2, ul. Konopnickiej 6, 00-491 Warszawa, tel./fax: (22) 628-97-66



**SEMIFLUOROWANE ALKANY (SFA)
– WŁAŚCIWOŚCI W CIELE STAŁYM,
ROZTWORACH I NA GRANICACH
MIĘDZYFAZOWYCH**

**SEMIFLUORINATED ALKANES (SFA) –
PROPERTIES IN BULK SOLID, IN SOLUTIONS
AND AT INTERFACES**

Marcin Broniatowski, Patrycja Dynarowicz-Łątka

*Zakład Chemii Ogólnej, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego,
ul. Ingardena 3, 30-060 Kraków*

Abstract

Wstęp

1. Metodyka syntezy
2. Właściwości SFA w ciele stałym
 - 2.1. Badania strukturalne
 - 2.2. Ciekłokrystaliczne właściwości SFA
3. Semifluorowane alkany w roztworach
 - 3.1. Tworzenie żeli przez semifluoroalkany
 - 3.2. Semifluorowane alkany w nadkrytycznym CO₂
 - 3.3. Aktywność powierzchniowa SFA
 - 3.3.1. Monowarstwy adsorpcyjne
 - 3.3.2. Monowarstwy Langmuira
 - 3.3.3. Mieszane monowarstwy Langmuira z udziałem SFA
 - 3.3.4. Warstwy SFA na podłożach stałych
 - 3.3.5. Zjawisko powierzchniowego zamarzania
4. Zastosowanie SFA

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



ABSTRACT

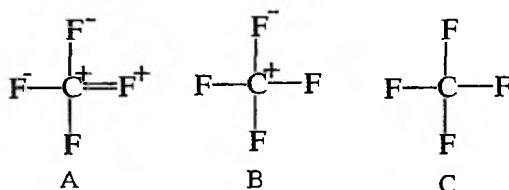
Semifluorinated *n*-alkanes (SFA), of the general formula $F(CF_2)_m-(CH_2)_nH$ (abbreviated as FmHn) consist of a linear hydrocarbon segment linked to a fluorocarbon chain. These two units are highly incompatible, what arises from a very different physical and mechanical properties of hydrogenated and perfluorinated hydrocarbons. The presence of two opposing segments within one molecule makes semifluorinated alkanes a very interesting class of compounds, which show a particular behavior in bulk and at interfaces. Their highly asymmetric structure, arising from the incompatibility of the both constituent parts, results in surface activity of these molecules (so-called *primitive surfactants*) when dissolved in organic solvents, and allows for the Langmuir monolayer formation if spread at the air/water interface, despite of the absence of a polar group. Since 1984, semifluorinated alkanes have been subject to many studies concerning their structure and physicochemical properties in bulk phase (solid and liquid) and at interfaces (oil/water; air/water). The present article reviews the results obtained so far.

WSTĘP

Fluor, dziewiąty w układzie okresowym, jest najaktywniejszym pierwiastkiem pośród wszystkich występujących w przyrodzie, o elektroujemności 4,0 w skali Paulinga [1]. Tworzy on związki chemiczne ze wszystkimi pierwiastkami, za wyjątkiem He, Ne i Ar [2, 3]. Jest trzynastym pod względem rozpowszechnienia pierwiastkiem w skorupie ziemskiej (stanowi 0,065% jej masy) i najbardziej rozpowszechnionym z halogenów. Szczególnie duża aktywność fluoru wynika, z jednej strony, ze stosunkowo małej entalpii wiązania F–F w cząsteczce F_2 (155 kJ/mol), a z drugiej z faktu, że atomy fluoru tworzą z atomami innych pierwiastków na ogół bardzo silne wiązania, co z kolei jest spowodowane małymi rozmiarami atomu fluoru i niewielką długością tworzonych przez niego wiązań [4].

Chemia fluoru rozwinęła się dynamicznie w czasie II wojny światowej, co było związane z technologią rozdzielania izotopów uranu poprzez destylację UF_6 . W 1941 roku został zsyntezowany politetrafluoroetylen [5], znany powszechnie pod nazwą teflonu.

Długość wiązania C–F zawiera się w przedziale 1,33–1,38 Å, w zależności od rodzaju związku chemicznego, a jego energia wynosi 466 kJ/mol i jest to najtrwalsze wiązanie znane w chemii organicznej [1]. Według Paulinga szczególną trwałość wiązania C–F można tłumaczyć stabilizacją poprzez struktury rezonansowe, zilustrowane poniżej na przykładzie CF_4 (Rys. 1).



Rysunek 1. Możliwe struktury rezonansowe dla czterofluorometanu

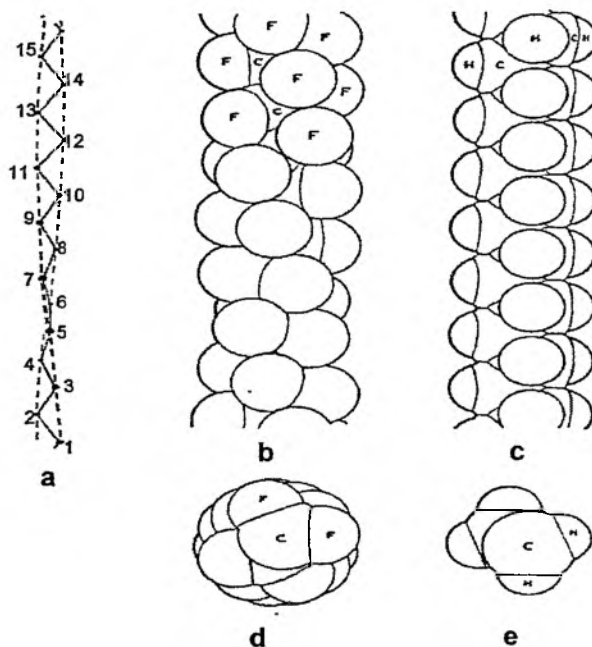
Istnieje 12 struktur rezonansowych typu A, 4 struktury typu B i jedna typu C. Wiązanie C–F ma w 19% charakter wiązania podwójnego, a udział w nim wiązania jonowego wynosi 43%. W związku z ok. dwukrotną różnicą elektroujemności pomiędzy atomami fluoru i węgla, na tym ostatnim lokalizuje się częściowy ładunek dodatni.

Jednocześnie z syntezą fluorowanych polimerów rozwijała się chemia małych cząsteczek organicznych zawierających atomy fluoru, w której szczególne miejsce przypadło perfluorowanym alkanom. Są to związki chemiczne, w których wszystkie atomy wodoru w macierzystym alkanie zostały zastąpione atomami fluoru. Taka substytucja zwielaokrotnia, i tak już znaczną, inertyność chemiczną alkanów. Właściwości fizyczne w szeregu homologicznym perfluoroalkanów (C_nF_{2n+2}) zmieniają się podobnie, jak w szeregu alkanów. Związki te charakteryzują się dużą gęstością,

małą lepkością i małym współczynnikiem załamania światła, a napięcie powierzchniowe ciekłych perfluoroalkanów osiąga najmniejsze wartości pośród wszystkich znanych cieczy [6].

Perfluorowane alkanany są znacznie bardziej hydrofobowe aniżeli zwykłe węglowodory [7], a ponadto wykazują znaczną oleofobowość. Czyste perfluoroalkany wykazują ograniczoną mieszalność z węglowodorami. Zjawisko to po raz pierwszy zostało opisane w 1948 roku przez Scotta [8], a w następnych latach było intensywnie badane [9–14]. Mieszanki węglowodorów z perfluorowanymi alkanami posłużyły Hildebrandtowi do weryfikacji teorii roztworów regularnych [10].

Jedną z przyczyn ograniczonej mieszalności alkanów i ich perfluorowanych pochodnych jest odmienna struktura tych cząsteczek. Łańcuch węglowodorowy normalnego alkanu przyjmuje konformację *all-trans*, czyli płaskiego zygżaku (wszystkie kąty dwuścienne pomiędzy atomami węgla w łańcuchu wynoszą 180°), stanowiącego globalne minimum energii tych cząsteczek [15]. Natomiast opublikowane w „Nature” w roku 1954 wyniki badań rentgenograficznych [16] wykazują, że zarówno w cząsteczkach teflonu jak i perfluoroalkanach łańcuch węglowodorowy przyjmuje konformację helikalną. Na rysunku 2 przedstawiono porównanie struktur łańcucha perfluorowanego i węglowodorowego.



Rysunek 2. Porównanie struktury łańcucha perfluorowanego i węglowodorowego:
 a) rzut atomów węgla helikalnej struktury łańcucha perfluorowanego na płaszczyznę (skręcony zygżak);
 b) struktura łańcucha perfluorowanego; c) struktura łańcucha węglowodorowego;
 d) widok z góry na łańcuch perfluorowany; e) widok z góry na łańcuch węglowodorowy

Znaczne różnice w strukturze oraz właściwościach fizycznych alkanów i perfluoroalkanów stały się bodźcem do zsyntezowania nowej grupy połączeń, a mianowicie semifluoroalkanów. Są to cząsteczki o budowie blokowej, w których łańcuch węglowodorowy połączony jest z łańcuchem perfluorowanym wiązaniem kowalencyjnym. Związki te opisuje wzór ogólny $F(CF_2)_m(CH_2)_nH$, co często upraszcza się symbolicznym zapisem F_mH_n . W niniejszej pracy nazwę semifluoroalkany zastąpiono skrótem SFA.

Cząsteczki te znane były już w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, natomiast szczegółowe badania ich właściwości fizykochemicznych rozpoczęły się w 1984 roku po ukazaniu się w „Macromolecules” pracy autorstwa Rabolta, Russella i Twiega zatytułowanej: „Structural Studies of Semifluorinated *n*-Alkanes. 1. Synthesis and Characterisation of $F(CF_2)_m(CH_2)_nH$ in the Solid State” [17]. We wstępie tej publikacji autorzy zwracają uwagę na te właściwości SFA, które mogą stanowić kierunek dalszych badań naukowych dotyczących tych cząsteczek.

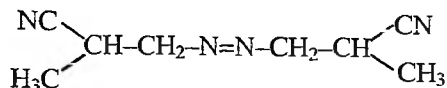
Po pierwsze, dzięki swojej segmentowej budowie, złożonej z dwóch fragmentów o przeciwstawnym charakterze, cząsteczki SFA powinny zachowywać się zarówno w roztworach węglowodorowych, jak i cieczach perfluorowanych jak surfaktanty.

Po drugie, ze względu na swoją blokową strukturę, mogą stanowić prosty model kopolimerów blokowych: $[(CF_2)_m(CH_2)_n]_x$. Polimery takie mają bardzo ciekawe i użyteczne właściwości, gdyż łączą w sobie właściwości teflonu z właściwościami polietylenu, czyli dużą stabilność chemiczną z plastycznością i łatwością obróbki.

Biorąc pod uwagę zasugerowane powyżej nurty badań, w okresie ostatnich 20 lat zsyntezowano szereg pochodnych oraz przeprowadzono niektóre badania fizykochemiczne, których omówienie zawierają poniższe rozdziały.

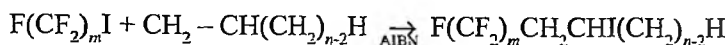
1. METODYKA SYNTEZY

Blokową budowę cząsteczki semifluoroalkanu uzyskuje się na skutek kowalencyjnego połączenia dwóch cząsteczek: perfluorowanego terminalnego jodku alkilowego oraz *n*-alkenu. Połączenie to następuje w reakcji addycji rodnikowej, wymagającej użycia odpowiedniego inicjatora wolnych rodników. Reakcję rodnikowej addycji perfluorowanych jodków badał intensywnie Brace [18–22], otrzymując między innymi cząsteczki semifluoroalkanów. Pierwotnie reakcję addycji inicjował termicznie, a następnie zastosował różne symetryczne alifatyczne azobisnitryle. Cząsteczką, która okazała się najskuteczniejszym inicjatorem reakcji rodnikowej addycji jodku perfluoroalkilowego do *n*-alkenu jest azo-bis-izobutyronitryl, (w skrócie AIBN) o następującym wzorze:



W temperaturze 65°C związek ten rozpada się na wolne rodniki, które inicjują reakcję addycji.

Rabolt [17] zoptymalizował metodykę otrzymywania SFA i wszyscy późniejsi badacze opierali się na opracowanej przez niego procedurze syntezy, której schemat przedstawiono poniżej.

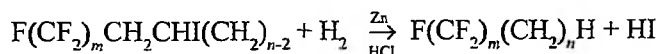


Mechanizm tej reakcji jest następujący. Wolny rodnik, powstały z rozpadu cząsteczki inicjatora, atakuje podwójne wiązanie w cząsteczce alkenu, generując wolny rodnik, który lokalizuje się na drugorzędowym atomie węgla, gdyż taka lokalizacja jest najbardziej trwała termodynamicznie. Powstały z alkenu wolny rodnik atakuje cząsteczkę jodku perfluorowanego, odrywając od niej atom jodu, który przyłącza się do drugorzędowego atomu węgla w cząsteczce alkenu. Powstały perfluorowany rodnik dołącza się do pierwszorzędowego atomu węgla cząsteczki alkenu i tak powstaje ostateczny produkt.

Reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego (azotu lub argonu), nie stosując żadnych rozpuszczalników, gdyż jodki perfluorowane zawierające 5–8 atomów węgla w cząsteczce są w temperaturze pokojowej cieczami, zaś większe (10 lub 12 atomów węgla w łańcuchu) nisko topliwymi ciałami stałymi. Podobnie alkeny o liczbie atomów węgla $n > 4$ są cieczami, a długołańcuchowe ($n > 18$) łatwo topliwymi ciałami stałymi. Zależnie od stosowanej procedury, AIBN dodaje się albo stopniowo, lub też w jednej porcji. Ilość stosowanego AIBN jest niewielka i zależna od ilości stosowanych substratów (średnio 25 mg na 1 gram jodku perfluorowanego). Substraty są niemieszającymi się wzajemnie cieczami, a przejawem zachodzącej reakcji jest powstanie jednorodnej cieczy. W czasie reakcji mogą wydzielać się niewielkie ilości cząsteczkowego jodu, które barwią mieszaninę reakcyjną na kolor różowy.

Zależnie od stosowanej procedury powstały jodek może być oczyszczany, lub też bez oczyszczenia poddawany dalszym reakcjom. Rabolt oczyszczał otrzymany jodek poprzez próżniową sublimację w aparacie Kugelrohra [17].

Drugim etapem procedury syntetycznej jest redukcyjna dehalogenacja powstałego jodku wodorem *in statu nascendi*:



Po nasyceniu chlorowodorem alkoholowego roztworu jodku dodaje się pył cynkowy, a po jego całkowitym rozтворzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę destylowaną i przeprowadza się ekstrakcję powstałego produktu heksanem.

Warstwę heksanową osusza się nad bezwodnym $MgSO_4$, heksan odparowuje się za pomocą wyparki próżniowej, a otrzymany produkt krystalizuje się z metanolu lub etanolu. W celu otrzymania produktu o większej czystości można go poddać sublimacji w aparacie Kugelrohra przed krystalizacją.

Procedura syntezy SFA opracowana przez Rabolta była jedynie w nieznacznym stopniu modyfikowana w części preparatywnej przez późniejszych badaczy [23–26].

Większość otrzymanych semifluoroalkanów jest w temperaturze pokojowej bezbarwnymi (białymi) woskowatymi ciałami stałymi lub lepкими bezbarwnymi cieczami (w przypadku mniejszych cząsteczek np: F8H8 czy F6H14). Ich stan skupienia oraz temperatura topnienia zależy przede wszystkim od długości części perfluorowanej.

2. WŁAŚCIWOŚCI SFA W CIELE STAŁYM

2.1. BADANIA STRUKTURALNE

Pierwsze badania strukturalne SFA w ciele stałym zostały opublikowane w pracy Rabolta w 1984 roku [17]. Stałe próbki SFA były badane za pomocą spektroskopii ramanowskiej w różnych temperaturach. Z analizy widm Ramana dla SFA można uzyskać zaskakująco dużo informacji. Po pierwsze widma te potwierdzają, że część perfluorowana cząsteczki SFA występuje w postaci helikalnej. Część węglowodorowa jest natomiast znacznie mniej uporządkowana, a w widmie Ramana daje się zaobserwować pasma charakterystyczne dla tak zwanych faz rotacyjnych, obserwowanych dla alkanów. W fazie rotacyjnej cząsteczki wykazują uporządkowanie heksagonalne (zwane niekiedy pseudoheksagonalnym), a parametry komórki elementarnej są na tyle duże, że możliwa jest w niej rotacja łańcucha węglowodorowego wokół jego osi.

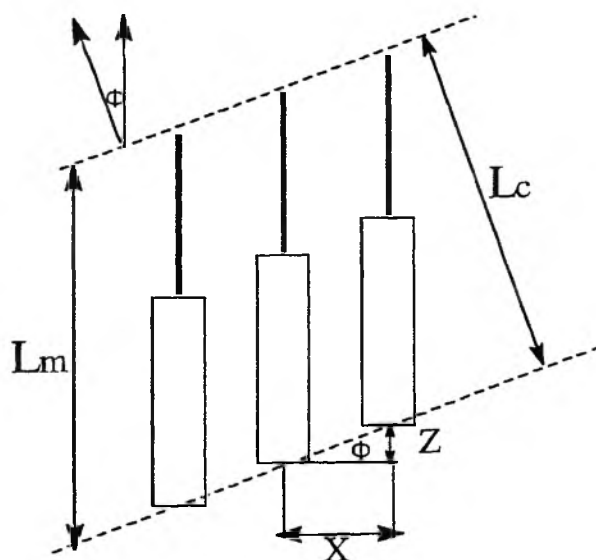
W omawianej publikacji przedstawione są wykresy z pomiarów niskokątowego rozpraszania promieni X (SAXS) dla serii F12Hn. Badane związki można podzielić na trzy grupy: $n = 2, 4, 6$; $6 < n \leq 14$ oraz $n > 14$.

Dla pierwszej grupy związków o krótkiej części węglowodorowej, widoczny jest tylko jeden pik SAXS, odpowiadający jednemu rodzajowi upakowania cząsteczek. Dla związków o $6 < n \leq 14$ widoczne są trzy pasma (2 pierwszego rzędu i 1 drugiego), co sugeruje, że w kryształach tych związków współistnieją dwa rodzaje upakowania. Dla związków o $n > 14$ widoczne jest tylko jedno pasmo SAXS. Można stąd wnioskować, że cząsteczki SFA o $n \leq 6$ układają się prostopadle w stosunku do powierzchni kryształu (równolegle do normalnej). Cząsteczki SFA o $6 < n \leq 14$ są nachylone do normalnej pod pewnym niewielkim kątem φ , którego wartość zależy od n . W oparciu o dane rentgenograficzne autorzy proponują odpo-

wiednie modele upakowania cząsteczek SFA w kryształach, które zostały szczegółowo omówione w kolejnej publikacji tych autorów [27].

W obu cytowanych pracach przedstawione są również wyniki badań kalorymetrycznych (DSC) SFA z serii F12. Wyniki DSC są komplementarne w stosunku do wyników SAXS, biorąc pod uwagę podział serii F12 na trzy podgrupy. Na wykresach DSC związków o $n \leq 6$ widoczne jest tylko jedno przejście fazowe, odpowiadające topnieniu SFA do cieczy izotropowej. Dla związków o $6 < n \leq 14$ widoczne są dwa przejścia fazowe – znacznie bardziej energetyczne, w wyższej temperaturze, odpowiadające topnieniu, natomiast niżej energetyczne, występujące w niższej temperaturze, stanowi według autorów przejście typu *ciało stałe–ciało stałe* (w późniejszych publikacjach przejście to bywa nazywane *ciało stałe–ciekły kryształ* lub *ciekły kryształ–ciekły kryształ*). Dla związków o $n > 14$ nie obserwuje się tego rodzaju przejścia, a jedynie intensywny, pojedynczy pik odpowiadający przejściu fazowemu ciało stałe–ciecz izotropowa (tzw. endoterma topnienia).

W tej samej publikacji [27] omawiane są również wyniki badań SFA z serii F12 metodą spektroskopii Ramana. W widmie tych związków diagnostyczne znaczenie mają leżące przy bardzo niskich liczbach falowych ($10\text{--}150\text{ cm}^{-1}$), tak zwane pasma LAM (ang. *longitudinal acoustical mode*). Pasma to pochodzą od drgania rozciągającego całego łańcucha węglowego (drganie to przypomina ruch akordeonu), a jego położenie zależy od długości molekuly. Jeżeli przejście fazowe jest związane ze zmianą długości cząsteczki, to w widmie Ramana zmienia się położenie pasma LAM.

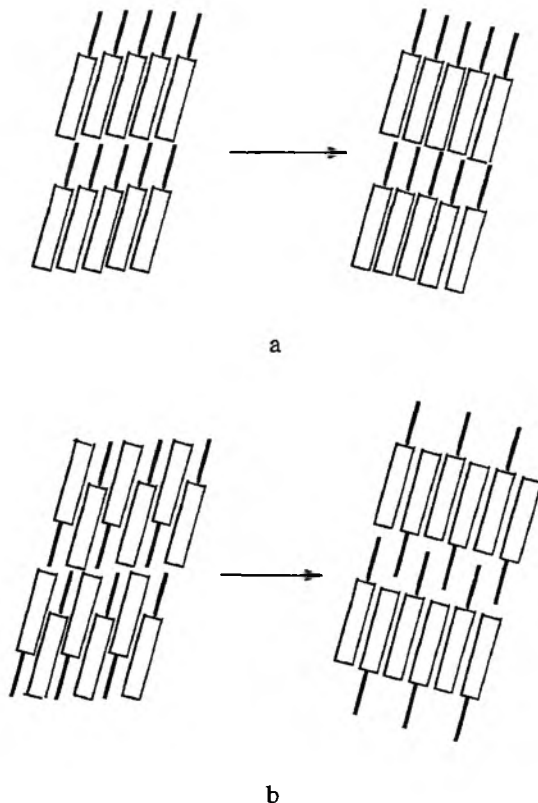


Rysunek 3. Schemat ułożenia cząsteczek SFA w warstwie. L_m oznacza długość cząsteczki SFA, L_c – grubość warstwy, x – odległość między częściami perfluorowanymi w warstwie, z – wzajemne przesunięcie cząsteczek, Φ – kąt nachylenia do normalnej. Prostokąty oznaczają część perfluorowaną, zaś kreski – część węglodorową cząsteczki SFA

W analizowanych związkach z serii F12 o $6 < n \leq 14$, dla których w DSC i w SAXS obserwowane jest jedno przejście fazowe, położenie pasma LAM nie zmienia się w widmach rejestrowanych w temperaturach zarówno poniżej, jak i powyżej przejścia. Fakt ten dowodzi, że w analizowanym przejściu fazowym długość cząsteczki SFA nie ulega zmianie, natomiast zmienione zostaje ich upakowanie w sieci krystalicznej. Dla kryształów SFA o budowie warstwowej, omawiane przejście fazowe zachodzi albo przez zmianę kąta nachylenia cząsteczek do normalnej kryształu, lub/oraz poprzez wzajemne przesuwanie się cząsteczek w obrębie warstwy (Rys. 3).

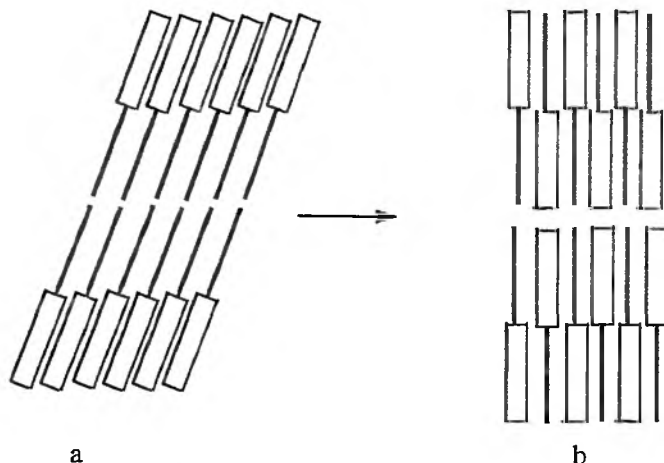
W badanych związkach, $z = 1,3 \text{ \AA}$, co odpowiada przesunięciu o jedną grupę CF_2 . Natomiast wartość $x = 5,5 \text{ \AA}$ jest zbliżona do zmierzonej odległości pomiędzy łańcuchami perfluorowanymi w kryształach teflonu.

Dla SFA z serii F12 o $2 < n \leq 6$ autorzy proponują dwa możliwe modele upakowania, które wynikają z obserwowanych profili SAXS, a mianowicie cząsteczki mogą być ułożone w warstwach albo równoległe, albo antyrównoległe (Rys. 4). Po przejściu fazowym zwiększa się kąt φ . Omawiane modele upakowania ilustrują Rysunki 4 i 5. Struktura po lewej stronie odpowiada formie niskotemperaturowej zaś struktura po prawej stronie formie wysokotemperaturowej (Rys. 4).



Rysunek 4. Schemat upakowania cząsteczek SFA w kryształach: a) równoległe; b) antyrównoległe

Natomiast dla związków o $6 < n \leq 14$ autorzy proponują upakowanie cząsteczek w formie podwójnej warstwy w fazie niskotemperaturowej, która w przejściu fazowym przechodzi w warstwę o upakowaniu antyrównoległym (Rys. 5).



Rysunek 5. Schemat przejścia fazowego z podwójnej warstwy do upakowania antyrównoległego

Problematyczna pozostaje struktura SFA o $n > 14$. Dotychczas nie został zaproponowany żaden model upakowania, a wiadomo jedynie, że wraz z długością łańcucha węglowodorowego w kryształach SFA wzrasta nieporządek.

W kolejnej publikacji [28], autorzy analizują zagadnienie struktury SFA z serii F12 o $n > 14$ na przykładzie najdłuższej dotychczas zsyntetyzowanej cząsteczki SFA, a mianowicie F12H20. Zachowanie fazowe F12H20 zależy od termicznej historii próbki oraz tego, czy była ona krystalizowana z roztworu (np. z toluenu), czy też wykryzalizowała ze stopu. Autorzy użyli rezonansu MAS ^{13}C NMR (rotowanie pod kątem magicznym) w celu dokładniejszej analizy struktury F12H20, a w szczególności przejścia fazowego. Porównanie widm MAS ^{13}C NMR zarejestrowanych w temperaturze poniżej i powyżej przejścia fazowego prowadzi do wniosku, że w fazie wysokotemperaturowej w części węglowodorowej pojawiają się defekty typu *gauche*. Defekty tego typu nie zostały stwierdzone dla SFA o krótszej części węglowodorowej, która ma postać płaskiego zygza (konformacja *all-trans*). Możliwość powstawania defektów typu *gauche* w SFA o bardzo długiej części węglowodorowej wyjaśnia zjawisko rosnącego nieuporządkowania.

F12H20 próbowano krystalizować z roztworu toluenowego [28] w celu uzyskania monokryształu i wyznaczenia jego struktury, a tym samym zweryfikowania proponowanych modeli upakowań cząsteczek SFA. Jednakże otrzymane kryształy miały jednak strukturę włóknistą i nie nadawały się do badań monokrystalicznych. Autorzy zaproponowali bardzo oryginalną strukturę kryształów; według nich stopniowe zginanie się warstw w kryształach SFA prowadzi do powstania koncentrycz-

nych cylindrów. Podobna budowa znana jest dla niektórych krzemianów, np. azbestu [28].

Marczuk i wsp. [29, 30] przeprowadzili weryfikację wyników Rabolta, korzystając ze znacznie udoskonalonej aparatury do pomiarów rentgenowskich. Ich wyniki w pełni potwierdzają wnioski uprzednio wyciągnięte przez Rabolta, aczkolwiek wzbogacają je o szereg istotnych szczegółów. Przede wszystkim, potwierdzono warstwową budowę kryształów SFA, w których część perfluorowana jest uporządkowana w sieci heksagonalnej, a część węglowodorowa występuje w tak zwanych fazach rotacyjnych. Liczba warstw, od których otrzymuje się dane SAXS nie przekracza 30–40, co pozwala wysunąć wniosek, iż kryształy SFA są słabo uporządkowane i mają bardziej ciekłokrystaliczny, aniżeli krystaliczny charakter.

Bardzo ciekawe wnioski wyciągnęli Wang i Ober [31], badając strukturę semi-fluorowanych 1-bromoalkanów o ogólnym wzorze: $F(CF_2)_m(CH_2)_nBr$. Mimo wprowadzenia w pozycji terminalnej dużego atomu bromu, nie udało się wyhodować monokryształu i podobnie jak w poprzedniej pracy, związki te były jedynie przebadane metodami SAXS i WAXD. Autorzy [31] wyciągnęli natomiast bardzo ciekawe wnioski dotyczące części perfluorowanej tych cząsteczek. Powszechnie bowiem przyjmuje się, że część ta występuje w postaci helikalnej. Aby jednak mówić o helisie, trzeba mieć odpowiednią liczbę punktów (grup CF_2) wyznaczających helisę. W przypadku serii F12 rozpatrywanie helisy jest w pełni uzasadnione, w serii F8 zaczyna to być wątpliwe, a przy jeszcze krótszej części perfluorowanej helisa może w ogóle się nie tworzyć, zaś łańcuch perfluorowany występuje w formie płaskiego zygza (konformacja *all-trans*), podobnie jak łańcuch węglowodorowy. Helisa jest tworem mniej uporządkowanym, aniżeli płaski zygza i prawdopodobnie część perfluorowana cząsteczek z serii F8 w odpowiednio niskiej temperaturze występuje w formie płaskiego zygza, który w pewnej temperaturze, odpowiadającej przejściu fazowemu, przechodzi w helisę. Należy zwrócić uwagę, że taka helisa może być prawo lub lewoskrętna, a między jej dwiema formami może istnieć przejście fazowe, co jeszcze bardziej komplikuje obraz przejść fazowych w stałych SFA. Autorzy wysuwają również hipotezę, że część węglowodorowa, występująca w konformacji *all-trans*, może w ciele stałym być pewnego rodzaju matrycą zmuszającą część perfluorowaną do przyjmowania konformacji *all-trans* w odpowiednio niskiej temperaturze. Należy więc oczekiwać następującej tendencji: im dłuższa jest część węglowodorowa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że część perfluorowana przyjmie konformację płaskiego zygza, a nie helikalną.

2.2. CIEKŁOKRYSTALICZNE WŁAŚCIWOŚCI SFA

Jednym z podstawowych warunków organizowania się ciekłokrystalicznej fazy smektycznej jest amfifilowy charakter cząsteczek tworzących warstwę. Cząsteczki te powinny być zbudowane z dwóch części, które wykazują ograniczoną wzajemną mieszalność, odpowiedzialną za powstawanie osobnych, naprzemiennych warstw.

Wynikająca z takiej budowy periodyczność powoduje powstanie fazy smektycznej [32].

Typowe cząsteczki smektogenne są zbudowane ze sztywnego aromatycznego rdzenia (azobenzen, bifenyl), do którego w pozycjach para dołączone są łańcuchy alifatyczne.

SFA są zbudowane z dwóch części wykazujących ograniczoną mieszalność i chociaż nie zawierają części aromatycznej, wykazują właściwości ciekłokrystaliczne. Pierwszym semifluoroalkanem, dla którego stwierdzono tworzenie się fazy smektycznej, był przebadany przez Mahlera i wsp. F10H10 [32]. F10H10 topi się w 61°C, a w trakcie chłodzenia tworzy ciekłokrystaliczną fazę, której tekstura (badana za pomocą mikroskopu polaryzacyjnego) odpowiada smektykowi B (Rys. 6).



Rysunek 6. Zdjęcie tekstury fazy smektycznej dla F10H10 [33]

Faza ta może być przechłodzona do temperatury pokojowej, a pozostawiona w takich warunkach na dłuższy okres czasu krystalizuje bardzo powoli. Badania dyfrakcji rentgenowskiej tej fazy (SAXS i WAXD) potwierdzają wcześniejsze wnioski z mikroskopowych badań strukturalnych, a mianowicie, że jest to smektyk typu B.

Dalsze badania F10H10 [33] wykazały, że w fazie ciekłokrystalicznej tego związku istnieje przejście fazowe. Fazę wysokotemperaturową nazwano LC1, zaś niskotemperaturową LC2. Przejście fazowe wyraźnie jest widoczne na wykresie DSC. Okazuje się, że struktura ciekłokrystaliczna F10H10 zależy od historii termicznej próbki oraz od tego, czy kryształy było otrzymane z roztworu (np. metanolowego) czy też ze stopu. Faza opisywana poprzednio przez Mahlera i wsp. [32], to właśnie wysokotemperaturowa faza LC1, którą tutaj określono jako smektyk B, albo też smektyk G lub J. Kąt nachylenia cząsteczek do normalnej φ w fazie LC1 jest bardzo mały – ok. 5°. Pomiedzy warstwami LC1 musi istnieć wolna przestrzeń, gdyż struktura ta jest podatna na deformację pod wpływem nacisku. Przestrzeń ta musi być większa od długości wiązania F–F, która wynosi 1,42 Å [1].

Analogicznie jak obserwowane niewielkie różnice dla obu faz w profilach SAXS, również tekstury z mikroskopu polaryzacyjnego dla faz LC1 i LC2 bardzo nieznacznie różnią się od siebie (Rys. 7).



Rysunek 7. Zdjęcie tckstur faz smektycznych: a) LC1; b) LC2

Z rozkładu pików dyfrakcyjnych w metodzie SAXS, można obliczyć odległości pomiędzy sąsiednimi cząsteczkami w fazie LC1, która wynosi około $5,5 \text{ \AA}$, co jest porównywalne z odległością między łańcuchami perfluorowanymi w kryształach teflonu (wynoszącej $5,66 \text{ \AA}$) [33]. Dla fazy LC1 autorzy proponują model warstwy, w której cząsteczki upakowane są antyrównoległe, natomiast dla fazy LC2 sugerują dwa różne modele. Pierwszy model opisuje warstwę zbudowaną z nachylonych cząsteczek, których łańcuchy węglowodorowe przenikają się, zaś drugi ułożenie nachylonych cząsteczek w postaci podwójnej warstwy. W dalszych rozważaniach, model dwuwarstwy jest odrzucony, jako gorzej dopasowany do danych krystalograficznych.

Z wyników pomiarów metodą SAXS można wyciągnąć wniosek, że faza LC2 jest mieszaniną dwóch bardzo pokrewnych struktur, które mogą pochodzić ze struktury fazy LC1 o większym nachyleniu cząsteczek w stosunku do normalnej.

Przejście fazowe LC1 do LC2 podczas chłodzenia składa się z dwóch etapów. W pierwszym wzrasta kąt nachylania cząsteczek do normalnej, zaś w drugim dochodzi do równoległych przesunięć cząsteczek względem siebie w warstwie.

W kolejnej publikacji [34], autorzy skupiają się na dwóch bliskich homologach F10H10, a mianowicie F10H9 i F10H11, chcąc zbadać w jaki sposób zmiana stosunku długości części perfluorowanej i węglowodorowej wpływa na ciekłokrystaliczne właściwości tych cząsteczek oraz na przejście fazowe LC1 do LC2. Fazę LC1 dla obu badanych substancji określają jako smektyk G lub J. Podobnie jak w przypadku F10H10, również F10H9 i F10H11 wykazują w czasie chłodzenia przemianę fazową z LC1 do LC2. Autorzy proponują dla badanych cząsteczek model przenikającej się fragmentami węglowodorowymi warstwy, podobnie jak dla

F10H10 (zilustrowany w dalszej części pracy – porównaj Rys. 10c). Głównym wnioskiem z tej publikacji jest fakt, że związki F10H9 i F10H11 zachowują się bardzo podobnie jak F10H10, a niewielkie zmiany w stosunku długości części perfluorowanej do węglowodorowej praktycznie nie wpływają na ciekłokrystaliczne właściwości tych cząsteczek.

Kolejna praca [35] prezentuje wyniki badań ciekłokrystalicznych właściwości SFA z serii F10: F10H_n, gdzie $n = 2; 5$ oraz 6–19. Z analizy wyników skaningowej kalorymetrii wynika, że temperatury topnienia (punkt klarowności) tych związków rosną wraz z liczbą grup metylenowych i równocześnie z n silnie rośnie też entropia przejścia LC1–ciecz izotropowa, natomiast entropia przejścia LC2–LC1 praktycznie nie zależy od n . Własności ciekłokrystaliczne wykazują związki od F10H6 do F10H12, w przeciwieństwie do SFA o $n < 6$ oraz SFA o $n > 12$. Dla wszystkich związków z serii F10 posiadających własności ciekłokrystaliczne można zaobserwować przejście fazowe LC2–LC1, ale zmiana struktury w tym przejściu nie jest znaczna i stosunkowo trudna do jednoznacznego określenia.

Ciekłokrystaliczne właściwości wykazują również semifluorowane jodki, o wzorze ogólnym $F(CF_2)_mCH_2CHI(CH_2)_{n-2}H$, które są półproduktami w syntezie cząsteczek SFA [36]. W serii F10, podobnie jak w przypadku SFA, również jodki od F10H6I do F10H12I wykazują charakter ciekłokrystaliczny. Dla jodków nie obserwuje się praktycznie zależności temperatury topnienia od n , co odróżnia je od niepodstawionych SFA. Podobnie jak w przypadku F10H_n, F10H_nI chłodzone po stopieniu dają fazę smektyczną B, natomiast przejście fazowe LC1–LC2 jest obserwowalne, ale ma inny charakter niż w przypadku niepodstawionych SFA, a mianowicie na powierzchni fazy smektycznej B tworzy się cienka warstewka fazy smektycznej A, która oddziela fazę smektyczną B od cieczy izotropowej.

Ciekłokrystaliczne właściwości były również badane dla serii semifluorowanych 1-bromoalkanów typu: $F(CF_2)_m(CH_2)_nBr$ [37]. Podobnie jak dla niepodstawionych SFA, na wykresie DSC dla F12H10Br można dostrzec dwa przejścia fazowe. Przejście o wyższej temperaturze odpowiada topieniu się próbki, natomiast pierwsze niższej temperaturowe zdefiniowane zostało jako przejście od plastycznej fazy krystalicznej do smektycznej fazy B.

Zbadane zostały również właściwości dielektryczne niektórych SFA [38, 39]. Badania relaksacji dielektrycznej mogą dostarczyć wielu cennych informacji dotyczących wzajemnych relacji między dynamiką cząsteczki a strukturą tych materiałów. Przenikalność elektryczną wyraża się jako wielkość zespoloną: $\varepsilon = \varepsilon' - i\varepsilon''$, gdzie ε' oznacza składową rzeczywistą przenikalności elektrycznej badanego materiału w kondensatorze, zaś ε'' – składową urojoną charakteryzującą straty dielektryczne. Autorzy zbadali zależność $\varepsilon''(T)$ dla F10H10 i F12H8. Pomiar dielektryczne również potwierdzają tworzenie się faz ciekłokrystalicznych. W badanych związkach obserwowano relaksację typu β , charakterystyczną dla faz ciekłokrystalicznych, związaną z rotacją grup CF_2 w cząsteczce SFA. Wyznaczano również energie aktywacji. Różnica w energiach aktywacji dla F10H10 i F12H8 jest spowodowa-

wana różną strukturą warstw ich faz smektycznych, czyli odmiennym sposobem upakowania w warstwie i kątem nachylenia do normalnej. Dowodem różnego upakowania cząsteczek tych dwóch związków w ich fazach ciekłokrystalicznych mogą być także ich różne momenty dipolowe. Moment dipolowy został obliczony z zależności Onsagera z uwzględnieniem modyfikacji Frölicha [39]. Z zależności tej nie wyznaczono bezwzględnych wartości liczbowych momentu dipolowego badanych cząsteczek, ale ich wzajemny stosunek $M = \mu(\text{F12H8})/\mu(\text{F10H10}) = 2,29$, co dowodzi, że cząsteczki te są inaczej upakowane w swoich fazach smektycznych.

3. SEMIFLUOROWANE ALKANY W ROZTWORACH

Jak już wspomniano wyżej, alkanany wykazują ograniczoną mieszalność z perfluoroalkanami. Miara lipofobowości substancji perfluorowanej może być górną krytyczną temperaturą mieszalności (UCST) wyznaczona względem *n*-heksanu, jednakże parametr ten może w pewnych przypadkach być trudny do wyznaczenia. Jeżeli wartość UCST jest bardzo niska, wówczas lepszą miarą lipofobowości jest UCST wyznaczona względem 1-bromoheksanu [7]. Cząsteczki SFA, podobnie jak perfluoroalkany, wykazują ograniczoną mieszalność z węglowodorami, ale ich wartości UCST są bardzo niskie. W Tabeli 1 podano przykładowe UCST wyznaczone dla kilku (perfluorooktylo)-alkanów [7].

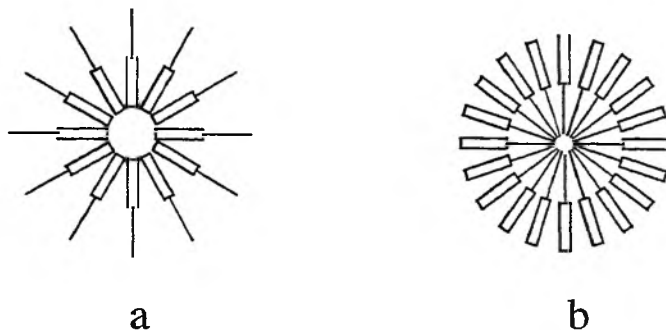
Tabela 1. Wartości górnej krytycznej temperatury mieszalności (UCST) [°C] dla wybranych SFA

związek	F8H2	F8H4	F8H6	F8H7	F8H16
UCST	56,6	14,4	-14,4	-29,3	-41,3

SFA o bardzo krótkiej części węglowodorowej w znacznym stopniu przypominają perfluoroalkany i stąd wynika ich ograniczona mieszalność, natomiast dla F_mH_n o $n > 5$ temperatury te są bardzo niskie i w związku z tym w temperaturze pokojowej SFA wykazują dobrą rozpuszczalność zarówno w węglowodorach alifatycznych, jak i aromatycznych. Związki te również bardzo dobrze rozpuszczają się w cieczach perfluorowanych. W związku z występowaniem w cząsteczce SFA fragmentu $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ można przewidzieć, że SFA mają niezerowy moment dipolowy, w związku z czym wykazują ograniczoną rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych takich jak aceton, metanol lub etanol [24].

Badania fizykochemicznych właściwości SFA w roztworach rozpoczyna publikacja Turberga i Brady'ego z 1988 roku [40], w której nazywają SFA „prymitywnymi surfaktantami”. Zgodnie z podaną tam definicją, „prymitywnymi surfaktantami” są cząsteczki aprotyczne, zbudowane z dwóch fragmentów wykazujących ograniczoną mieszalność, połączonych wiązaniem kowalencyjnym. Autorzy twierdzą,

że cząsteczki SFA w pełni spełniają w/w warunki. W ciekłych węglowodorach SFA tworzą micelle, zaś w cieczach perfluorowanych – odwrócone micelle (Rys. 8). W cytowanej pracy scharakteryzowany został układ F8H12 – perfluorotributyloamina. Cząsteczki F8H12 tworzą w tej perfluorowanej cieczy odwrócone micelle, a krytyczne stężenie micelizacji (CMC), wyznaczone metodą fluorescencyjną i rozpraszania światła, wynoszą odpowiednio 5,8 i 6% wagowych, zaś liczba agregujących cząsteczek jest niewielka: 4–6 (Rys. 8).



Rysunek 8. Schemat miceli SFA. a) w ciekłym węglowodorze b) w cieczy perfluorowanej (prostokąt oznacza część perfluorowaną, zaś kreska część węglowodorową cząsteczki SFA)

Autorzy stwierdzili również, że dodatek F8H12 stabilizuje emulsję *n*-dekanu w perfluorotributyloaminie, która pozostaje trwała przez wiele tygodni. Podobne wyniki otrzymali dla układu F8H16/*n*-perfluorooktan, gdzie również tworzą się micelle, a CMC wynosi około 6,5%. Natomiast nie zaobserwowano tworzenia się jakichkolwiek agregatów w układach F8H16/toluen oraz F10H16/toluen. Powyższe wyniki zostały potwierdzone przez Pougha i wsp. [41]. Praca Turberga i Brady'ego ma doniosłe znaczenie, gdyż po raz pierwszy opisuje tworzenie miceli przez małą, niepolarną cząsteczkę.

Również w 1988 roku ukazała się również praca Höpkena i wsp. [42] opisująca tworzenie dużych kulistych miceli w układach F12H14/toluen i F12H14/*n*-oktan, z około 140 cząsteczek SFA. Liczbę tę oszacowano analizując wyniki pomiarów rozpraszania światła przez te roztwory. Nie jest ona jednak zgodna z wynikami uzyskanymi przez Turberga i Bradego [40] oraz z późniejszymi pracami innych autorów. Różnice te mogą wynikać z trudności w ilościowej interpretacji wyników eksperymentalnych rozpraszania światła, związanych z bardzo małym współczynnikiem załamania światła SFA (około 1,2).

Teoretyczne podejście do zagadnienia tworzenia miceli przez SFA przedstawiają Lo Nostro i Chen [23]. Autorzy obliczają długość i objętość części węglowodorowej w cząsteczce SFA zgodnie z relacją podaną przez Tanforda [43]: $L_H[\text{Å}] = 1,5 + 1,265n_H$ $V_H[\text{Å}^3] = 27,4 + 26,9n_H$ przyjmując, że z dobrym przybliże-

niem średnia liczba agregacji w miceli może być wyznaczona przy założeniu, iż rdzeń miceli jest w pełni obsadzony przez fragmenty węglowodorowe. Wówczas, jeżeli g oznacza liczbę agregacji, to zachodzi zależność: $4/3\pi L_H^3 = gV_H$. Dla F8H16 $n_H = 16$; $L_H = 21,74$ [Å], a $V_H = 457,8$ [Å³], a obliczona liczba agregacji $g = 94$.

Długość fragmentu perfluorowanego L_F [Å] = $1,3(n_F - 1) + 1,28 + 1,10$, gdzie 1,28 jest długością wiązania C–C we fragmencie $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$, a 1,10 stanowi udział pochodzący od wiązania C–F, więc cała długość cząsteczki F8H16 wynosi 33 Å. W miejscu połączenia fragmentu perfluorowanego i węglowodorowego powierzchnia przekroju wynosi $(4\pi/g)L_H^2 = 63$ Å², podczas gdy średni przekrój perfluorowanego łańcucha wynosi 28,3 Å². Wobec tego na każdą cząsteczkę F8H16 w miceli przypada nadmiarowa powierzchnia 34,9 Å², która może być zajęta przez cząsteczkę rozpuszczalnika (perfluorooktanu). Autorzy przeprowadzili kompleksowe badania roztworów F8H16 w perfluorooktanie i izooktanie, wyznaczając ich gęstość i lepkość oraz badając je za pomocą rozpraszania światła i niskokątowego rozpraszania neutronów (SANS). Wyniki wszystkich badań potwierdziły teoretyczne obliczenia, gdyż wyznaczone eksperymentalnie g należy do przedziału 90–100.

Prezentowany powyżej model jest spójny, a oszacowana wartość g potwierdzona została kilkoma niezależnymi metodami fizykochemicznymi, jednakże pomimo tego wartość liczby agregacji (około 95) jest jednak niezgodna z większością późniejszych prac [44–46], w których eksperymentalne liczby agregacji mieszczą się w przedziale 3–6.

Cząsteczka F8H16 była również badana w mieszaninie perfluorooktan/ n -oktan [44]. Rozpuszczalniki te wykazują ograniczoną mieszalność w temperaturze pokojowej i rozdzielają się na dwie fazy. Dodatek F8H16 znacznie obniża wartość UCST, a zmiana ta silnie zależy od stężenia F8H16 w tym układzie. Mimo znacznej zmiany UCST, skład mieszaniny w punkcie krytycznym pozostaje praktycznie taki sam jak przed dodaniem F8H16.

Binks i wsp. [45] badali roztwory F8H16 w takich rozpuszczalnikach jak: perfluorooktan, perfluorononan, perfluorodekalina i izooktan. Dla roztworu doskonałego rozpuszczalność S powinna spełniać następujące równanie: $\ln S = (\Delta H_{\text{melt}}/R)(1/T_{\text{melt}} - 1/T)$, dla $T < T_{\text{melt}}$ (gdzie indeks *melt* oznacza topnienie). Wyznaczony dla różnych ułamków molowych F8H16 w funkcji temperatury $\ln S$ wykazuje silne dodatnie odstępstwo od doskonałości. Najmniejsze odstępstwo od tej krzywej wykazuje roztwór F8H16 w izooktanie, co może być związane z tak zwanym efektem rozgałęzień, opisywanym już w 1950 roku przez Hildebrandta dla układu perfluoroheksan/izooktan [10].

Rozpuszczalność F8H16 w perfluorowanych alkanach jest niewielka poniżej pewnej temperatury, będącej odpowiednikiem temperatury Kraffta dla zwykłych surfaktantów. Powyżej tej temperatury w roztworze istnieją agregaty, a rozpuszczalność szybko rośnie z niewielką zmianą temperatury. Takie zachowanie F8H16 w cieczach perfluorowanych przypomina zachowanie klasycznych surfaktantów w roztworach wodnych i potwierdza ich amfifilowe właściwości. Binks [45] wy-

znaczał liczbę agregacji w tych roztworach metodą VPO (ang. *vapour pressure osmometry*) uzyskując $g = 6$ dla roztworów F8H16 w cieczach perfluorowanych, natomiast nie stwierdził żadnej agregacji tych cząsteczek w izooktanie w szerokim przedziale stężeń. Być może spowodowane jest to niekorzystnymi oddziaływaniami sterycznymi, jakie istniałyby w normalnej miceli F8H16 w izooktanie, w której część perfluorowana stanowiłaby rdzeń.

W pracy opublikowanej w 1997 roku Binks i wsp. [46] referują wyniki swoich badań dotyczących rozpuszczalności serii SFA w różnych alkanach i perfluoroalkanach. W związku z tym, że wyznaczona w tej pracy liczba agregacji mieści się w przedziale 3–6, autorzy proponują używanie nazwy „agregaty”, a nie „micelle” i w związku z tym operowanie wartościami krytycznego stężenia agregacji CAC, zamiast CMC.

W roztworach F_mH_{16} w dekanie CAC maleje z 0,12 do 0,05 (ułamek molowy) przy zmianie m z 8 na 10. Wynik ten jest zgodny z oczekiwaniem, gdyż wraz ze wzrostem fragmentu perfluorowanego rośnie wartość UCST dla takiego układu. Podobnie dla F10Hn w perfluorononanie CAC zmniejsza się od 0,14 do 0,08 przy zmianie n od 10 do 16. Zgodnie z oczekiwaniem, wartość CAC dla F_mH_{16} w perfluorononanie nie zmienia się ze wzrostem m ($m = 8, 10$). Podobnie można by oczekiwać niezależności CAC od n w układzie F10Hn w heksadekanie. Jednakże CAC maleje od 0,10 do 0,05 (ułamek molowy), gdy n rośnie od 10 do 16. Może to być związane z różnym upakowaniem fragmentów węglowodorowych w tym roztworze.

3.1. TWORZENIE ŻELI PRZEZ SEMIFLUOROALKANY

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania termicznie odwracalnymi żelami w organicznych rozpuszczalnikach [47]. Idealna cząsteczka żelująca ciecz organiczną powinna mieć małą masę cząsteczkową, a stosunek masy żelatora do masy żelowanej cieczy powinien być jak największy. Zole lub roztwory takich cząsteczek schłodzone poniżej pewnej charakterystycznej temperatury (T_g) agregują w postaci włókien, wstęg i innych wydłużonych tworów, które tworzą sieci, we wnękach których wiązane są cząsteczki rozpuszczalnika [48, 49].

Żelowanie cieczy perfluorowanych budzi duże zainteresowanie, między innymi w związku z ich potencjalnym zastosowaniem w medycynie i farmacji do produkcji kremów i maści, chroniących skórę przed promieniowaniem UV, lub też do leczenia ran. Żele takie skutecznie chronią skórę przed dostępem mikroorganizmów, przepuszczając jednocześnie gazy. Wśród cieczy perfluorowanych najtrudniej w formę żelu dają się przeprowadzić perfluoroalkany, z powodu niskiego napięcia powierzchniowego i trudnej solubilizacji cząsteczek organicznych [50].

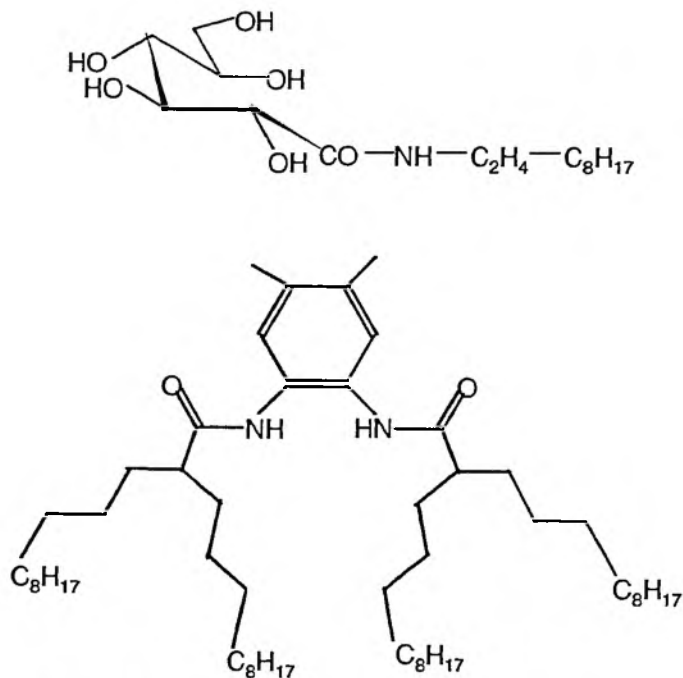
Semifluoroalkany tworzą żele w rozpuszczalnikach organicznych (węglowodorach, alkoholach, acetonie) oraz w cieczach perfluorowanych. Powstanie fazy żelowej zostało po raz pierwszy opisane przez Twiega i wsp. [51]. Stabilne żele

tworzone są w rozpuszczalnikach organicznych przez cząsteczki F_nH_m , gdy $m > 6$, natomiast żelowanie perfluoroalkanów nie zostało tutaj zaobserwowane [51]. Jednakże fakt żelowania perfluoroalkanów przez SFA opisują inni autorzy [42]. Żele te powstają w czasie schładzania jednorodnego roztworu SFA, w którym stężenie SFA wynosi około 10% (a więc jest wysokie w stosunku do wymagań stawianych cząsteczce „idealnego żelatora”). Tworzenie żeli tego typu jest w pełni odwracalne, a dany układ charakteryzuje temperatura T_g , poniżej której istnieje żel, zaś powyżej – faza jednorodna. Żele te charakteryzują się również tiksotropią – pod wpływem wstrząsania przechodzą w zol, a odstawione z powrotem tworzą żel.

W temperaturze T_g rozpoczyna się krystalizacja, a cząsteczki SFA organizują się tworząc struktury wstęgowe o bardzo małej grubości, lecz znacznej długości (do 0,5 cm) [24]. We wnękach nieuporządkowanej sieci, powstałej z takich krystalitów, zostają uwięzione cząsteczki rozpuszczalnika.

Tworzenie żeli przez SFA w alkoholach może być wykorzystane w ich preparatyce, do oczyszczania surowej frakcji SFA po przeprowadzonej syntezie [25, 26].

Lo Nostro i wsp. [44, 52] zaproponowali model tworzenia żelu przez SFA. Początkowo w trakcie ochładzania najpierw powstaje odwrócona micela SFA, która w wyniku dalszego chłodzenia staje się zarodkiem krystalizacji i cząsteczki SFA zaczynają skupiać się wokół niej radialnie, tworząc gwiazdziste agregaty, które z czasem zaczynają się rozgałęziać.



Rysunek 9. Przykładowe cząsteczki żelujące perfluorowanc cicczc

W związku z poszukiwaniem cząsteczek żelujących perfluoroalkany, zostały zsyntezowane cząsteczki żelatorów o znacznie bardziej skomplikowanej budowie niż SFA [50, 53, 54]. Rysunek 9 ilustruje strukturę chemiczną dwóch przykładowych cząsteczek.

Związek 2 ma zdolność żelowania perfluorotributyloaminy, ale faza żelowa pojawia się w niskiej temperaturze ($T_g = -18^\circ\text{C}$). Żaden z przedstawionych powyżej związków nie żeluje perfluoroalkanów. Cząsteczkami skutecznie żelującymi perfluoroalkany okazały się natomiast semifluorowane amidy: $\text{F}-(\text{CF}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m\text{H}$ [47]. W związkach tych części perfluorowaną i węglowodorową rozsunęto poprzez wprowadzenie grupy amidowej. Taka modyfikacja ułatwia krystalizację tych cząsteczek i znacznie zwiększa oddziaływania między nimi, gdyż obecność grupy amidowej umożliwia tworzenie się wiązań wodorowych. Związki tego typu są skuteczniejszymi żelatorami od niesfunkcjonalizowanych SFA, gdyż już przy stężeniu 2% obserwuje się powstawanie fazy żelowej w perfluorooktanie.

3.2. SEMIFLUOROWANE ALKANY W NADKRYTYCZNYM CO_2

Ciecze o temperaturze bliskiej krytycznej mają zdolność rozpuszczania porównywalną ze zwykłymi cieczami, ale są znacznie bardziej ściśliwe od rozcieńczonych gazów [55]. Dwutlenek węgla jest małą, liniową i symetryczną cząsteczką. Cząsteczka ta nie ma momentu dipolowego, ale posiada znaczny moment kwadrupolowy [56]. Dwutlenek węgla w stanie nadkrytycznym jest szeroko rozpowszechnionym rozpuszczalnikiem ze względu na niski koszt, umiarkowane warunki krytyczne ($T_c = 31^\circ\text{C}$; $p_c = 78,8$ bar) i brak negatywnego oddziaływania na środowisko [57].

Stan nadkrytyczny otwiera szerokie możliwości badania zjawiska rozpuszczalności, ponieważ takie właściwości rozpuszczalnika jak gęstość, przenikalność elektryczna, zdolność solwacyjna i lepkość mogą być zmieniane w szerokim przedziale w sposób ciągły za pomocą niewielkich zmian ciśnienia [56].

Ciekły bądź nadkrytyczny CO_2 słabo rozpuszcza polarne cząsteczki, zaś mało niepolarne, jak alkany lub perfluoroalkany, natomiast większe cząsteczki, w tym polimery, są w nim praktycznie nierozpuszczalne. Wyjątek stanowią niektóre amorficzne polimery fluorowane oraz wybrane silikony [58]. Obserwacja zwiększonej rozpuszczalności związków perfluorowanych w stosunku do ich uwodornionych analogów w nadkrytycznym CO_2 zainicjowała wiele badań próbujących wyjaśnić przyczyny tego zjawiska.

CO_2 charakteryzuje się małą wartością parametru rozpuszczalności δ Hildebrandta ($5,6-6,0$ cal/cm³), natomiast ciecze perfluorowane mają najniższą wartość tego parametru wśród wszystkich znanych cieczy: $\delta = 4,5$ cal/cm³ [59]. Niskie wartości parametru δ dla CO_2 i cieczy perfluorowanych mogą tłumaczyć dobrą wzajemną rozpuszczalność tych substancji. Pierwotnie zakładano, że nie istnieją żadne specyficzne oddziaływania między cząsteczką CO_2 i atomami fluoru cząsteczek

częściowo perfluorowanych lub perfluorowanych. Jednakże teoretyczne obliczenia Cece i wsp. [59] wykazały, że istnieją słabe oddziaływania specyficzne między atomami fluoru cząsteczki perfluoroetanu, a cząsteczkami CO₂. Autorzy nie otrzymali podobnych wyników dla układu etan CO₂, z czego wynika, że między tymi cząsteczkami nie ma żadnych oddziaływań specyficznych. Oddziaływania zaobserwowane między cząsteczkami C₂F₆ i CO₂ miały głównie charakter elektrostatyczny, pomiędzy dodatnio naładowanym atomem węgla a ujemnie naładowanym atomem fluoru. Wnioski wynikające z tej publikacji zostały częściowo potwierdzone przez badania NMR (¹H i ¹⁹F) substancji fluorowanych rozpuszczonych w nadkrytycznym CO₂ [60, 61].

Jak wspomniano powyżej, poza małymi cząsteczkami i niektórymi polimerami większość cząsteczek organicznych i nieorganicznych nie rozpuszcza się w nadkrytycznym dwutlenku węgla lub rozpuszcza się słabo. W związku z tym, aby poprawić rozpuszczalność substancji, umożliwić prowadzenie syntezy, czy też skuteczniej używać go do ekstrakcji, do nadkrytycznego CO₂ dodaje się niewielkie ilości innych rozpuszczalników. Znane są również emulsje niektórych cieczy, w tym wody, w nadkrytycznym CO₂ [62]. Aby takie emulsje były stabilne, konieczny jest dodatek stabilizatorów, czyli odpowiednich cząsteczek amfifilowych, będących surfaktantami w tym medium. W związku z fluorofilnością i oleofobowością nadkrytycznego CO₂ można oczekiwać, że takie surfaktanty powinny mieć strukturę blokową. Pierwsze użyte w nadkrytycznym CO₂ surfaktanty miały perfluorowaną część hydrofobową [63], a pierwszym związkiem o budowie blokowej była sól sodowa siarczanu organicznego zawierającego dwa łańcuchy alkanowe: uwodorniony i perfluorowany: (C₇H₁₅)(C₇F₁₅)CHSO₄⁻Na⁺ [64]. Związek ten umożliwiał powstanie mikroemulsji wody w nadkrytycznym CO₂ (do 2% wody w CO₂).

Semifluorowane alkany zostały przebadane po raz pierwszy w ciekłym CO₂ w 1989 roku [65]. Związek F10H10 rozpuszcza się dobrze w ciekłym CO₂ w temperaturze 20°C i ma możliwość żelowania tego rozpuszczalnika, natomiast wśród trzech związków o budowie blokowej, badanych przez Fultona i wsp. [57], F10H10 wykazywał najstarsze właściwości amfifilowe w nadkrytycznym CO₂. Agregaty F10H10 w nadkrytycznym CO₂ były badane w szerokim przedziale ciśnień za pomocą niskokątowej dyfrakcji rentgenowskiej (SAXD). Brak wyraźnych pików dyfrakcyjnych świadczy o tym, że F10H10 nie tworzy żadnych większych agregatów w nadkrytycznym CO₂. Autorzy dopuszczają istnienie agregatów nie większych niż pięciocząsteczkowe.

3.3. AKTYWNOŚĆ POWIERZCHNIOWA SFA

Jak już wspomniano uprzednio, SFA zostały nazwane „prymitywnymi surfaktantami”. Jak wiadomo, jedną z podstawowych cech surfaktantów jest ich aktywność powierzchniowa, czyli zdolność do gromadzenia się ich cząsteczek na po-

wierzchniach międzyfazowych z utworzeniem mniej lub bardziej zorganizowanych tworów dwuwymiarowych.

SFA wykazują aktywność powierzchniową w odpowiednich rozpuszczalnikach. W 1991 roku ukazała się praca Gainesa [66], który w zwięzły sposób zasygnalizował zagadnienia aktywności powierzchniowej SFA i przewidział możliwe kierunki badań w tym zakresie.

Po pierwsze w rozpuszczalnikach organicznych, głównie węglowodorach, istnieje możliwość tworzenia monowarstw adsorpcyjnych (typu Gibbsa) przez SFA. Po drugie, na powierzchni wody (w której SFA są nierozpuszczalne) istnieje możliwość tworzenia monowarstw Langmuira przez te związki. Po trzecie, pomimo małej masy cząsteczkowej i nieskomplikowanej budowy cząsteczek SFA, istnieje potencjalna możliwość wynoszenia ich monowarstw z powierzchni wody na stałe podłoże (tzw. warstwy Langmuira–Blodgett). Gaines [66] zainicjował rozwój tych trzech kierunków badań, uzyskując monowarstwy adsorpcyjne SFA na powierzchni dodekanu, monowarstwy Langmuira na swobodnej powierzchni wody oraz jakościowo udowodnił, że możliwe jest ich wynoszenie na stałe podłoża.

3.3.1. Monowarstwy adsorpcyjne

Gaines [66] badał trzy wybrane SFA: F12H8, F10H12 i F12H18. Sporządzał ich rozcieńczone roztwory w dodekanie, aby uniknąć ich agregacji i zaobserwował następujące prawidłowości: wszystkie wybrane do badań SFA obniżają napięcie powierzchniowe na granicy faz dodekan/powietrze, związki z dłuższą częścią perfluorowaną są skuteczniejszymi surfaktantami (bardziej obniżają napięcie powierzchniowe), część węglowodorowa SFA ma również istotny wpływ na właściwości powierzchniowe SFA.

Kolejne badania monowarstw adsorpcyjnych opublikowali Napoli i wsp. [67], badając aktywność SFA na powierzchni „oleju wazelinowego”. Maksymalne obniżenie napięcia powierzchniowego osiągnęło wartość 10 mN/m w 20°C. Zaobserwowana również została interesująca zależność, a mianowicie aktywność powierzchniowa SFA rośnie z długością części perfluorowanej, natomiast przy zadanej długości tej części przechodzi poprzez lokalne minimum przy zwiększaniu długości części węglowodorowej.

Binks i wsp. [68] przeprowadzili bardzo dokładne badania aktywności SFA na granicy węglowódor/powietrze. Badali zależność ciśnienia powierzchniowego od stężenia roztworów SFA w toluenie. Okazuje się, że cząsteczki z serii F12 silnie adsorbują się na powierzchni toluenu, natomiast adsorpcja cząsteczek SFA o krótszej części perfluorowanej jest znacznie słabsza.

Binks i wsp. [68] stwierdzili, że jeżeli dochodzi do powstania monowarstwy Gibbsa na powierzchni roztworów SFA w odpowiednich węglowodorach, to maksymalne możliwe ciśnienie powierzchniowe powinno być równe różnicy napięcia

powierzchniowego na granicy faz węglowodór/powietrze i węglowodór perfluorowany/powietrze, która wynosi średnio 10 mN/m. Tego też rzędu były maksymalne obniżenie napięcia powierzchniowego zaobserwowane dla roztworów badanych SFA. Autorzy badali aktywność powierzchniową SFA w następujących rozpuszczalnikach: toluenie, *n*-oktanie, *n*-dodekanie i perfluoro-*n*-heksanie [68]. Nie stwierdzono adsorpcji SFA na granicy faz *n*-oktan/powietrze oraz perfluoro-*n*-heksan/powietrze. SFA tworzą zaś warstwę adsorpcyjną na powierzchni toluen/powietrze oraz *n*-dodekan/powietrze.

Termodynamiczną przyczyną adsorpcji cząsteczek surfaktantów na granicy międzyfazowej jest zysk energetyczny układu, wynikający zarówno z obniżenia energii swobodnej powierzchni, jak i cząsteczek surfaktanta. W przypadku roztworów SFA w cieczach perfluorowanych, tworzenie monowarstw adsorpcyjnych byłoby niekorzystne energetycznie, gdyż niżej energetyczne łańcuchy perfluorowane na powierzchni ciecz/powietrze zostałyby zastąpione przez wyżej energetyczne łańcuchy węglowodorowe. Natomiast w sytuacji odwrotnej, to jest w roztworach SFA w węglowodorach, dochodzi do adsorpcji cząsteczek SFA na powierzchni, gdyż wyżej energetyczne łańcuchy węglowodorowe na powierzchni ciecz/powietrze zostają zastąpione przez niżej energetyczne łańcuchy perfluorowane.

Obecność dwóch części o ograniczonej mieszalności w obrębie cząsteczki SFA jest odpowiedzialna za ich aktywność powierzchniową. Miarą lipofobowości cząsteczki perfluorowanego węglowodoru w stosunku do odpowiedniego alkanu jest wartość UCTS. Ze wzrostem zarówno łańcucha perfluorowanego, jak i węglowodorowego rośnie różnica w wartości UCTS, a bariera energetyczna między tymi cząsteczkami staje się większa. Fakt ten tłumaczy brak tworzenia monowarstwy adsorpcyjnej na powierzchni *n*-oktanu, zaś jej powstawanie na powierzchni *n*-dodekanu.

Monowarstwa adsorpcyjna SFA na powierzchni toluenu ma charakter cieczy dwuwymiarowej, a zależność ciśnienia powierzchniowego od powierzchni przypadającej na cząsteczkę może być opisana równaniem izotermy Volmera: $\pi(A-A_0) = k_B T$ [68]. Powierzchnia A_0 obliczona z równania powyższej izotermy wyniosła 28 \AA^2 na cząsteczkę, co odpowiada przekrojowi poprzecznemu łańcucha perfluorowanego.

Na powierzchni dodekanu cząsteczki SFA o odpowiednio długiej części węglowodorowej (np. F12H14) tworzą monowarstwę adsorpcyjną o charakterze cieczy skondensowanej, a minimalna powierzchnia przypadająca na cząsteczkę zależy silnie od temperatury. Na powierzchni pentadekanu, F12H14 tworzy również warstwę skondensowaną, ale w przebiegu izotermy $\pi = f(A)$ pojawia się charakterystyczne *plateau* odpowiadające przejściu fazowemu pierwszego rodzaju: ciecz rozprężona–ciecz skondensowana. Przejścia tego typu charakterystyczne są dla surfaktantów niejonowych [68].

Fakt, że adsorpcja cząsteczek SFA na granicy faz węglowodór/powietrze maleje z temperaturą świadczy o tym, że jest to proces egzotermiczny. Podobnie jak dla

klasycznych surfaktantów, również dla SFA można wyznaczyć charakterystyczną temperaturę Kraffta. We wcześniejszej publikacji [68] Binks i wsp. badali adsorpcję SFA z roztworów węglowodorowych poniżej temperatury Kraffta, natomiast w późniejszych pracach [46, 69] powyżej tej temperatury. Adsorpcja SFA w *n*-dodekanie powyżej temperatury Kraffta (np. w 48°C dla związku F10H18) była bardzo słaba w porównaniu z danymi uzyskanymi poniżej temperatury Kraffta, a powierzchnie przypadające na pojedynczą cząsteczkę bardzo duże (200 Å² powyżej T_k , w porównaniu z 30 Å² poniżej T_k).

Marczuk i wsp. [30] badali zależność napięcia powierzchniowego roztworów SFA w *n*-dodekanie od temperatury. Wyniki pomiarów układają się na dwóch prostych o różnych współczynnikach kierunkowych. Do wartości pewnej temperatury, odpowiadającej przejściu fazowemu, (T_{pf}), napięcie powierzchniowe (γ) SFA rośnie szybko z temperaturą, zaś powyżej T_{pf} zaczyna się powolny liniowy spadek γ . Bardzo podobne wyniki z ostrym przejściem fazowym otrzymano również metodą odbicia promieniowania X (*X-ray reflectivity*). Zaobserwowano również powolny wzrost T_{pf} wraz z długością części perfluorowanej. Interpretacja autorów [30] jest następująca: poniżej T_{pf} istnieje skondensowana warstwa adsorpcyjna cząsteczek SFA na powierzchni *n*-dodekanu, która być może zawiera kryształy rozpuszczalnika (*n*-dodekanu), natomiast powyżej tej temperatury warstwa ma charakter cieczy rozprężonej. Warstwy adsorpcyjne SFA na powierzchni *n*-dodekanu były również badane za pomocą mikroskopii kąta Brewstera (BAM). Obrazy BAM były pozbawione jakichkolwiek widocznych struktur (homogeniczne) i ciemne (bardziej rozrzedzone) powyżej T_{pf} , zaś jasne (bardziej skondensowane) poniżej tej temperatury. Wynika stąd wniosek, że badana warstwa ulega ostremu przejściu fazowemu z jednego stanu do drugiego, zaś obszar współistnienia tych faz nie istnieje. Pomiar BAM umożliwiły także wyciągnięcie wniosku, że cząsteczki SFA są ustawione prostopadle do powierzchni międzyfazowej, a kąt nachylenia (między normalną do granicy faz a osią długą cząsteczki) $\varphi = 0$.

Dalszym rozwinięciem powyższych badań jest kolejna publikacja tych autorów z roku 2002 [70]. Przebadane zostały roztwory związków F12H_{*n*} (*n* = 12, 14, 16, 18) w *n*-dodekanie, bicykloheksanie i *n*-heksadekanie w temperaturach niższych od temperatury Kraffta, T_k . Wyniki uzyskane w *n*-dodekanie i bicykloheksanie były bardzo podobne do omówionych powyżej. W obu tych rozpuszczalnikach istnieje ostre przejście fazowe w T_{pf} . Autorzy specjalnie dobrali jako rozpuszczalnik bicykloheksan, gdyż podobnie jak dodekan, jest to 12-węglowy węglowodór alifatyczny, ale o innej strukturze i podobieństwo cząsteczek SFA do cząsteczek tego rozpuszczalnika jest mniejsze, niż do cząsteczek dodekanu. Odmienne wyniki uzyskano dla roztworów w/w SFA w *n*-heksadekanie. W zależności $\gamma = f(T)$ nie zaobserwowano wyraźnego przejścia fazowego, ale stopniowe przechodzenie od jednego stanu monowarstwy w drugi. Anomalne zachowanie SFA w heksadekanie było już wcześniej sygnalizowane [71] i jest związane ze zjawiskiem tzw. „zamarzania powierzchniowego”. Zjawisko to zachodzi dla węglowodorów o 16 i więcej atomach

węgla w łańcuchu, a więc podobnego zachowania jak w heksadekanie można się spodziewać w roztworach SFA w węglowodorach dłuższych od heksadekanu. Marczuk i wsp. badali również omawiane warstwy adsorpcyjne metodą niskokątowej dyfrakcji promieni X (GIXD, ang. *Grazing Incidence X-ray Diffraction*) [71]. Pozwoliło to stwierdzić, że upakowanie cząsteczek SFA w monowarstwie adsorpcyjnej jest heksagonalne, część perfluorowana cząsteczki SFA jest prostopadła do powierzchni, a kąt nachylenia φ jest mniejszy od 16° .

3.3.2. Monowarstwy Langmuira

Gaines [66] badał monowarstwy uzyskane poprzez naniesienie heksanowych roztworów F12H8, F10H12 i F12H18 na powierzchnię wody na wadze Langmuira. Wśród tych związków największe ciśnienie załamania monowarstwy (ang. *collapse pressure*, π_c) zanotował dla F12H18 22 mN/m, przy minimalnej powierzchni przypadającej na cząsteczkę w warstwie około 30 \AA^2 , a wzrost ciśnienia powierzchniowego obserwowano przy około 45 \AA^2 dla F12H18 i 35 \AA^2 dla F12H8.

W przypadku monowarstw Langmuira SFA na granicy faz woda/powietrze pojawia się wątpliwość: która część cząsteczki SFA ma kontakt z wodą: perfluorowana, czy też węglowodorowa. Problemu tego nie ma w przypadku monowarstw adsorpcyjnych SFA, gdzie część węglowodorowa ma zawsze kontakt z węglowodorowym rozpuszczalnikiem, a część perfluorowana jest zwrócona ku powietrzu. W przypadku monowarstw adsorpcyjnych sytuacja odwrotna jest niemożliwa, ponieważ w węglowodorowych roztworach SFA byłaby ona energetycznie niekorzystna, a w perfluorowanych węglowodorach SFA nie wykazują aktywności powierzchniowej. W przypadku monowarstw Langmuira jedna część cząsteczki SFA musi mieć kontakt z wodą, a jak wiadomo, oba fragmenty tej cząsteczki są silnie hydrofobowe. Łańcuch perfluorowany jest znacznie bardziej hydrofobowy aniżeli łańcuch węglowodorowy i biorąc pod uwagę kryterium hydrofobowości, część węglowodorowa powinna mieć kontakt z cząsteczkami wody. Jednakże grupa $-\text{CF}_3$ może tworzyć stosunkowo mocne wiązania wodorowe z cząsteczkami wody, podczas gdy druga grupa terminalna $-\text{CH}_3$ wiązań takich praktycznie nie tworzy. Z tego punktu widzenia wynika więc, że łańcuch perfluorowany cząsteczki SFA mógłby być w kontakcie z cząsteczkami wody w monowarstwach na granicy faz woda/powietrze. Gaines [66] odpowiada na te wątpliwości jednoznacznie twierdząc, że część węglowodorowa jest zanurzona w wodzie, a część perfluorowana skierowana w stronę powietrza, tłumacząc tę orientację większą hydrofobowością części perfluorowanej w porównaniu z węglowodorową, o czym świadczy fakt, że nawet długołańcuchowe alkanany w niewielkim stopniu, ale jednak rozpuszczają się w wodzie [72].

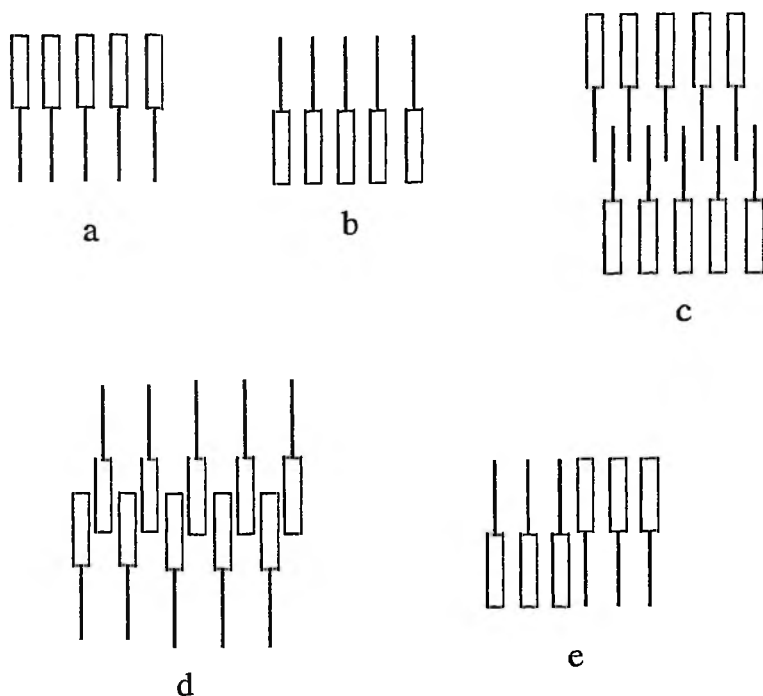
W 1994 roku w „Nature” ukazała się praca [73] mająca bardzo duże znaczenie dla chemii zjawisk powierzchniowych związków fluorowanych. Otóż badania autorów wykazały, że perfluoroekożan $\text{C}_{20}\text{F}_{42}$ tworzy na powierzchni wody mono-

warstwę Langmuira. Związku tego w żadnym wypadku nie można zaliczyć do surfaktantów. Jest to cząsteczka pozbawiona momentu dipolowego, bez żadnych grup funkcyjnych, czy też budowy blokowej, całkowicie hydrofobowa. Maksymalne ciśnienie powierzchniowe uzyskane podczas kompresji monowarstwy perfluoroekożanu na powierzchni wody wyniosło około 10 mN/m, a minimalna powierzchnia przypadająca na cząsteczkę: 30 \AA^2 . Istnienie monowarstwy potwierdziły także badania GIXD.

Fakt tworzenia monowarstwy Langmuira przez cząsteczki perfluoroekożanu na powierzchni wody, autorzy tłumaczyli jego podobieństwem do niektórych kryształów molekularnych. Długołańcuchowe alkany i perfluoroalkany tworzą kryształy lamellarne, których powstanie jest możliwe dzięki bardzo słabym oddziaływaniom pomiędzy warstwami. Wydaje się być możliwe, że w niektórych przypadkach oddziaływania w warstwie są na tyle silne, że umożliwiają powstanie jej na powierzchni wody. Z kolei oddziaływania van der Waalsa między cząsteczkami tworzącymi warstwę, a cząsteczkami wody mogą być również czynnikiem stabilizującym monomolekularną warstwę Langmuira cząsteczek perfluoroekożanu.

W kolejnej publikacji [74] autorzy przedstawili wyniki badań monowarstw Langmuira następujących SFA: F8H12, F10H11 i F12H18. Z badań rentgenowskich wynika, że w skondensowanej monowarstwie Langmuira SFA na powierzchni wody (przed załamaniem monowarstwy) istnieje uporządkowanie dalekiego zasięgu pomiędzy łańcuchami perfluorowanymi. Struktura ta jest jednak znacznie mniej uporządkowana, niż w warstwach Langmuira utworzonych przez perfluorowane kwasy karboksylowe, czy też perfluoroekożan. Natomiast między łańcuchami węglowodorowymi takiego porządku nie ma, a możliwe jest tylko tworzenie pewnych domen. Z trzech badanych związków stabilne monowarstwy tworzył tylko F12H18, natomiast F12H8 okazał się bardzo niestabilny (po zatrzymaniu kompresji ciśnienie powierzchniowe spadało do zera w przeciągu kilku minut). Autorzy sugerują, że pod wpływem sprężania monowarstwy cząsteczki F12H8 ulegają przemieszczeniu z powierzchni do wnętrza fazy wodnej, gdzie tworzą agregaty.

Interesujące wyniki zostały uzyskane z pomiaru odbicia promieni X (ang. *X-ray reflectivity*) dla monowarstwy F12H18, które wykazały, że różne fragmenty monowarstwy w różny sposób odbijają promieniowanie X. Taka różnorodność może być spowodowana niehomogenicznością struktury (tworzenie powierzchniowych domen). Autorzy sugerują, że w niektórych domenach łańcuchy perfluorowane są skierowane w stronę powietrza, zaś w innych – w stronę wody. Tym samym poddają w wątpliwość model zaproponowany przez Gainesa [66], proponując dosyć specyficzny model mozaikowy. Dla potrzeb dalszej dyskusji na Rys. 10 podano wszystkie proponowane struktury warstw SFA na wodzie.



Rysunek 10. Schemat monowarstwy: a) typu HF; b) typu FH; c) mozaikowy; d) dwuwarstwy typu FH₂F; e) dwuwarstwy HF₂H. Prostokąt oznacza łańcuch perfluorowany cząsteczki SFA, a kreska łańcuch węglowodorowy

W 1999 roku Kim i Shin [75] opublikowali wyniki teoretycznych obliczeń symulacji warstwy Langmuira F12H18 na wodzie. W obliczeniach uwzględniono 100 cząsteczek SFA, każdej cząsteczce przypisano powierzchnię 35 \AA^2 . Obliczono teoretyczną wartość średniego kąta nachylenia cząsteczek, φ ($40\text{--}45^\circ$), rozkład statystyczny kątów dwuściennych i średnią grubość monowarstwy. Najważniejszym wynikiem symulacji był wniosek, że modelem najlepiej opisującym strukturę monowarstwy F12H18 na powierzchni wody jest model mozaikowy, z dominacją układu HF (66% HF, 33% FH).

Kwestia orientacji cząsteczki SFA na granicy faz woda/powietrze była wiodącym tematem kolejnych publikacji. El Abed i wsp. [76] twierdzą, że cząsteczki F8H18 tworzą na powierzchni wody dwuwarstwę FH₂F, która ma właściwości smektyczne. Dowodem na istnienie dwuwarstwy FH₂F jest fakt, że kropla heksadekanu naniesiona na monowarstwę nie rozplywa się (co nie wyklucza jednak monowarstwy HF, gdyż na takiej kropla heksadekanu nie rozplywałaby się).

Autorzy kolejnej pracy [77] opisują organizację cząsteczek F12H18 na powierzchni wody jako smektyczną monowarstwę typu HF. El Abed [77] komentuje ten fakt stwierdzeniem, że być może SFA o krótszej części perfluorowanej tworzą dwuwarstwę, a o dłuższej monowarstwę.

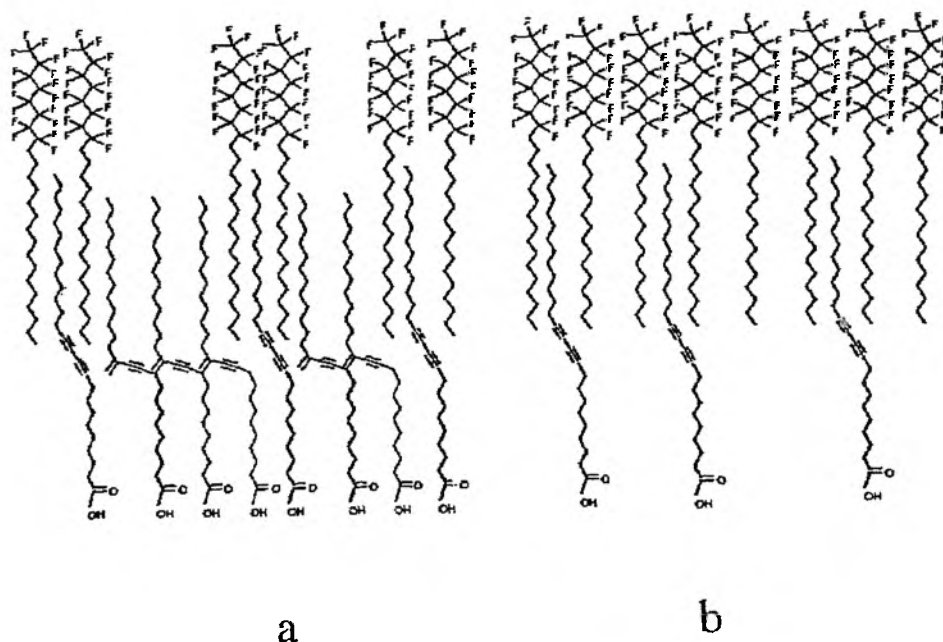
Jednak w kolejnej publikacji [78], El Abed i wsp. wycofują się z zaproponowanego uprzednio modelu dwuwarstwy FH_2F dla F8H18 na powierzchni wody. Przy sprężaniu monowarstwy zmiana potencjału powierzchniowego ΔV jest silnie ujemna, co wyklucza model FH_2F (ΔV byłaby w przybliżeniu równa zero), a raczej skłania się za proponowanym przez Gainesa [66] najbardziej logicznym modelem monowarstwy HF. El Abed i wsp. skupiają się jednak na obszarze dużych powierzchni ($A > 45 \text{ \AA}^2$ na cząsteczkę), gdzie ΔV jest bliska zero, a nawet nieznacznie dodatnia (20 mV, przy błędzie 10 mV). Dla tych obszarów autorzy proponują albo model dwuwarstwy FH_2F , albo model mozaikowy, przy czym, jeżeli brać pod uwagę dodatni wynik pomiaru $\Delta V = 20 \text{ mV}$, z przewagą układu FH.

Model mozaikowy proponowali też El Abed i wsp. [79] dla semifluorowanego tioeteru $\text{F}(\text{CF}_2)_8(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_{16}\text{H}$ przy dużych powierzchniach przypadających na cząsteczkę. Ponadto z pomiarów fluorescencyjnych autorzy dowodzą, że w szerokim przedziale powierzchni (od 60 do 30 \AA^2 /cząsteczkę) w czasie kompresji istnieje równowaga dwóch faz, tzn. przejście fazowe pomiędzy strukturą mozaikową, a układem HF. Przejście to nie może być zaobserwowane na wykresie izotermi $\pi = f(A)$, ponieważ w tym przedziale powierzchni ciśnienie powierzchniowe jest równe zero w granicach błędu pomiarowego.

Tworzenie monowarstw przez fluorowane surfaktanty zostało ostatnio zwięźle omówione przez Kraffita i Goldmanna w przeglądowym artykule [80].

3.3.3. Mieszane monowarstwy Langmuira z udziałem SFA

W literaturze opisano także tworzenie mieszanych monowarstw Langmuira z udziałem SFA. Wang i wsp. [81] badali mieszaną warstwę Langmuira kwasu 10,12-pentakozadiynowego z F8H16. W monowarstwie Langmuira utworzonej z cząsteczek tego kwasu karboksylowego o dwóch wiązaniach potrójnych możliwa jest polimeryzacja. Jest ona również możliwa w warstwie mieszanej pod warunkiem, że udział cząsteczek F8H16 w niej nie przekracza 66% molowych. Autorzy [81] zaproponowali model monowarstwy, w której łańcuch węglowodorowy kwasu karboksylowego lokuje się we wnęce pomiędzy dwoma łańcuchami węglowodorowymi cząsteczki SFA. Na dwie cząsteczki F8H16 przypada jedna wnęka. Dlatego jeśli stężenie SFA jest nie większe niż 66%, możliwa jest polimeryzacja cząsteczek kwasu 10,12-pentakozadiynowego w monowarstwie, natomiast przy większym udziale SFA cząsteczki kwasu są zbyt odizolowane od siebie przez cząsteczki F8H16 i polimeryzacja nie jest możliwa. Badany układ został nazwany „półtora warstwą”, ponieważ posiada grubość pośrednią między dwuwarstwą, a monowarstwą, ze względu na oddziaływanie łańcuchów węglowodorowych kwasu karboksylowego i SFA. Model tej dosyć nietypowej warstwy ilustruje Rys. 11.



Rysunek 11. Schemat budowy mieszanej monowarstwy Langmuira utworzonej z kwasu 10,12-pentakozadiynowego i F8H16. a) zawartość F8H16 < 66% ; b) zawartość F8H16 > 66%

W innej pracy [82] charakteryzowana jest mieszana monowarstwa F8H16 z fosfolipidem DPPE. Jest to pierwszy opisany przypadek odwracalnego rozdziału faz z udziałem F8H16, polegającego na „wypychaniu” F8H16 z monowarstwy podczas kompresji, podczas gdy przy dekompresji następuje ich powtórne wbudowanie się w warstwę.

3.3.4. Warstwy SFA na podłożach stałych

Możliwość wynoszenia SFA na stałe podłoże sygnalizował już Gaines w 1991 roku [66]. Jednakże do dnia dzisiejszego podjęto jedynie bardzo nieliczne badania w tym kierunku. Więcej uwagi poświęcono warstwom utworzonym z semifluorowanych tioli, wyniesionym na powierzchnię złota [83, 84]. Jednakże w takich układach występuje silne oddziaływanie grup tiolowych (SH) z atomami złota na powierzchni metalu. SFA różnią się jednak znacznie od tych cząsteczek, gdyż nie posiadają żadnej grupy funkcyjnej.

Maaloum i wsp. [85] opisują wynoszenie F8H16 na płytki krzemowe. Analizując wyniki przy użyciu AFM stwierdzono, że na powierzchni krzemu tworzą się dwuwymiarowe micle nawet przy niskim ciśnieniu powierzchniowym. Praca ta jest jednak tylko krótkim komunikatem, w którym brakuje wielu podstawowych informacji, a przede wszystkim ilości warstw, które wyniesiono na krzem, nie ma

również żadnego komentarza na temat wyboru podłoża. Należy jednak zaznaczyć, że organizacja cząsteczek SFA na powierzchni krzemu może być zupełnie odmienna, aniżeli na swobodnej powierzchni wody.

3.3.5. Zjawisko powierzchniowego zamarzania

Cząsteczki znajdujące się na powierzchni mają większą entropię, niż cząsteczki znajdujące się w głębi cieczy, czy też wewnątrz kryształu. Wynika to z niezrównoważenia sił działających na powierzchni (symetria pola sił różna od kulistej), a fakt ten w jest punktem wyjścia do zdefiniowania napięcia powierzchniowego. Nie jest więc dziwnym fakt, że w przeważającej większości przypadków gdy ogrzewany jest kryształ, najpierw topi się jego powierzchnia, a dopiero później jego wnętrze. Zjawisko to nazywane jest „topnieniem powierzchniowym” [86].

Z punktu widzenia termodynamiki o wiele trudniej jest wytłumaczyć zjawisko odwrotne, czyli „zamarzanie powierzchniowe”, które polega na krystalizacji powierzchni stopu kilka stopni powyżej jego temperatury topnienia. Efekt ten jest dosyć rzadko spotykany i jak dotychczas mało przebadany. Zjawisko to po raz pierwszy zostało opisane dla ciekłych kryształów [87, 88], aczkolwiek faza powierzchniowa w opisywanych przypadkach nie jest w pełni krystaliczna, np. faza smektyczna na powierzchni fazy nematycznej. Zjawisko zamarzania powierzchniowego zaobserwowano po raz pierwszy dla n -alkanów [89], przy czym wydaje się, że łańcuchowa budowa cząsteczki jest niezbędna dla zaistnienia tego zjawiska. Zjawisko to zostało teoretycznie przewidziane dla alkanów C_nH_{2n+2} dla $n \geq 15$, a zaobserwowane eksperymentalnie dla heksadekanu i dłuższych alkanów.

Hayami i Findenegg [90] badali wpływ cząsteczek SFA na powierzchniową krystalizację n -alkanów. Wybrano n -heksadekan, gdyż jego temperatura topnienia (18°C) jest bliska pokojowej, a ponadto węglowodór ten był już uprzednio dokładnie badany. W temperaturach powyżej 20°C cząsteczki F12H16 adsorbują się na powierzchni roztworu heksadekanowego, podobnie jak F12H14 na powierzchni n -pentadekanu [68], z tym, że obserwowane są dwa przejścia fazowe (w przypadku F12H14 na pentadekanie – jedno): gaz–ciecz rozprężona oraz ciecz rozprężona–ciecz skondensowana. Autorzy wyznaczyli nadwyżkę powierzchniową (Γ) F12H16 w monowarstwie adsorpcyjnej na powierzchni n -heksadekanu. Na wykresie $\Gamma = f(T)$ widoczne jest wyraźne przejście fazowe pierwszego rodzaju w temperaturze $T = 16^\circ\text{C}$. Poniżej tej temperatury, $\Gamma = 0$, zaś powyżej: $\Gamma = 5 \text{ mmol/m}^2$. Autorzy interpretują te wyniki w następujący sposób. Poniżej temperatury 16°C na powierzchni roztworu istnieje krystaliczna monowarstwa n -heksadekanu, która uniemożliwia adsorpcję F12H16 ($\Gamma = 0$). Natomiast cząsteczki F12H16 adsorbują się na powierzchni z wnętrza roztworu po przekroczeniu temperatury przejścia fazowego równej 16°C .

Z kolci okazuje się, że na powierzchni stopionych semifluoroalkanów również obserwowane jest zjawisko zamarzania powierzchniowego [91]. W cytowanej pu-

blifikacji autorzy badali trzy związki: F8H8, F10H8 i F10H6. Dla tych cząsteczek wyznaczyli zależność $\gamma = f(T)$ oraz badali powierzchnię stopów metodą odbicia promieni X. Powierzchnia tych związków krystalizuje odpowiednio: 4,5; 5,5; 4,3°C powyżej temperatury krzepnięcia wnętrza roztworu. Podczas gdy dla *n*-alkanów temperaturowy przedział istnienia krystalicznej powierzchni na stopionym roztworze nie przekracza 3°C, dla niektórych SFA przedział ten jest znacznie szerszy [92], co pozwala badać termalną ekspansję tych *quasi* dwuwymiarowych powierzchniowych kryształów. W zależności od stosunku *n/m* w cząsteczce F_nH_m istnieją dwie różne fazy powierzchniowe: dla małego stosunku *n/m* obserwowane jest odwracalne przejście fazowe pierwszego rodzaju do heksagonalnie upakowanej monowarstwy, podczas gdy cząsteczki SFA o większym stosunku *n/m* tworzą nieuporządkowaną w płaszczyźnie warstwę, która topi się w ciągły sposób, przypominający przejście fazowe drugiego rodzaju.

4. ZASTOSOWANIE SFA

SFA nie znalazły jeszcze większego zastosowania w przemyśle, chociaż referowana w tym rozdziale możliwość żelowania licznych rozpuszczalników, czy też emulgowanie wody w nadkrytycznym CO₂ stwarza możliwości potencjalnego wykorzystania tych związków na większą skalę.

SFA zostały natomiast zastosowane w medycynie w operacyjnym leczeniu schorzeń siatkówki oka. Literatura dotycząca tego tematu jest bogata [93–97], aczkolwiek SFA nie są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, lecz były jedynie testowane w kilku szpitalach. Związki te zastosowano ze względu na fakt, że dobrze rozpuszczają gazy (w tym tlen) oraz na ich dużą gęstość. SFA stosowane są bezpośrednio podczas operacji siatkówki, jak i w leczeniu pooperacyjnym. Związki te przepłukują operowany fragment oka, zabezpieczając go przed inwazją bakterii, pozwalając jednocześnie na dyfuzję tlenu. W terapii okulistycznej stosowane są zazwyczaj F6H6 i F6H8, będące w temperaturze pokojowej cieczami. Mimo początkowego entuzjazmu związanego z możliwością zaastosowania tych związków w okulistyce [95], obecnie pojawiają się również opinie, że związki te wyrządzają więcej szkody niż pożytku, a ponadto, że ich właściwości wcale nie przewyższają zwykłych perfluorowanych węglowodorów [97].

SFA były również proponowane do zastosowania jako składniki substytutów krwi [98]. Mogłyby być stosowane na dwa sposoby: albo jako kosurfaktanty stabilizujące emulsje w cieczach perfluorowanych, będących transporterami tlenu, lub też zamiast cieczy perfluorowanych, jako przenośniki tlenu. Kwestie fluorowanych substytutów krwi w ostatnich latach dokładnie zreferował Riess [99].

Surfaktanty fluorowane, lub też w mieszaninach z SFA, wykazują tendencję do samoorganizacji w roztworach wodnych, tworzenia mieli, pęcherzyków i innych tworów charakteryzujących się często wysokim stopniem samoorganizacji [6, 100–102]. Mogą być także stosowane do transportu leków w organizmie. Czą-

steczka leku wewnątrz pęcherzyka utworzonego z SFA z łatwością pokonuje błony lipidowe w drodze do docelowej komórki.

PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy omówiono wyniki wielu ośrodków naukowych na całym świecie, których badania miały na celu zrozumienie właściwości niezwykle interesującej grupy połączeń – semifluorowanych alkanów – łączących w obrębie jednej cząsteczki dwa ugrupowania o odmiennym charakterze. Badania, objęte okresem ostatniego 20-lecia, dotyczyły zarówno ich charakterystyki w układach trójwymiarowych (w ciele stałym i roztworach), jak i w układach dwuwymiarowych (na granicach międzyfazowych). Pomimo prostej struktury chemicznej, związki te cechuje bogata różnorodność właściwości fizykochemicznych i z tego względu do ich badania stosowano najnowocześniejsze techniki pomiarowe. Jednakże trudności interpretacyjne pozostawiły szereg zagadnień, szczególnie strukturalnych, nadal nie w pełni zrozumiałych. Pozwala to mieć nadzieję na kontynuację badań naukowych tej niezwyklej grupy połączeń organicznych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Pauling *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, 3rd edition, Cornell University Press, New York 1960.
- [2] *Comprehensive Inorganic Chemistry*, hasło *fluorine*, red. T.A. O'Donnel, Pergamon Press 1973.
- [3] *Encyclopaedia of Inorganic Chemistry*, hasło *Fluorine inorganic chemistry*, red. D.D. Des Marteau, C.W. Bauknight Jr, T.E. Mlsna, John Wiley & Sons 1994.
- [4] A. Bielański, *Podstawy Chemii Nieorganicznej*, Wydanie drugie, PWN, Warszawa 1994.
- [5] R.J. Plunkett, U.S. Patent 2, 230, 654 (1941).
- [6] M.P. Krafft, J.G. Riess, *Biochemie*, 1998, **80**, 489.
- [7] T.D. Le, R.A. Arlauskas, J.G. Weers, *J. Fluor. Chem.*, 1996, **78**, 155.
- [8] R.L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 4090.
- [9] J.H. Hildebrandt, O.R. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 22.
- [10] J.H. Hildebrandt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4348.
- [11] D.M. Campbell, J.H. Hichman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2879.
- [12] G.J. Rotariu, R.J. Hanrahan, R.E. Fruin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 3752.
- [13] J.R. Hichman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6154.
- [14] R.G. Bedford, R.D. Dunlap, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 282.
- [15] E.K. Watkins, W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 4118.
- [16] C.W. Bunn, E.R. Howells, *Nature*, 1954, **174**, 549.
- [17] J.F. Rabolt, T.P. Russell, R.J. Twieg, *Macromolecules*, 1984, **17**, 2786.
- [18] N.O. Brace, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 2429.
- [19] N.O. Brace, *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 3093.
- [20] N.O. Brace, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3033.
- [21] N.O. Brace, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3167.
- [22] N.O. Brace, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 212.

- [23] P. Lo Nostro, S.H. Chen, *J. Phys. Chem.*, 1993, **97**, 6535.
- [24] M. Napoli, *J. Fluor. Chem.*, 1996, **79**, 59.
- [25] M. Napoli, L. Conte, G.P. Gambaretto, *J. Fluor. Chem.*, 1997, **85**, 163.
- [26] M. Napoli, L. Conte, A. Guerrato, *J. Fluor. Chem.*, 2001, **110**, 47.
- [27] P. Russell, J.F. Rabolt, R.J. Twieg, R.L. Siemens, B.L. Farmer, *Macromolecules*, 1986, **19**, 1135.
- [28] J. Hopken, M. Moller, *Macromolecules*, 1992, **25**, 2482.
- [29] P. Marczuk, P. Lang, *Macromolecules*, 1998, **31**, 9013.
- [30] P. Marczuk, P. Lang, M. Moller, *Coll. Surf. A*, 2000, **163**, 103.
- [31] J. Wang, C.K. Ober, *Liq. Cryst.*, 1999, **26**, 637.
- [32] W. Mahler, D. Guillon, A. Skoulios, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Letters*, 1985, **2(3-4)**, 111.
- [33] C. Viney, T.P. Russell, L.E. Depero, R.J. Twieg, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1989, **168**, 63.
- [34] C. Viney, R.J. Twieg, T.P. Russell, L.E. Depero, *Liq. Cryst.*, 1989, **5**, 1783.
- [35] S. Mita, M. Fujiwara, S. Kondo, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1999, **330**, 37.
- [36] C. Viney, R.J. Twieg, T.P. Russell, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1990, **182B**, 291.
- [37] J. Wang, C.K. Ober, *Liq. Cryst.*, 1999, **26**, 637.
- [38] K. Araki, K. Satoh, S. Kondo, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1996, **281**, 123.
- [39] K. Araki, K. Satoh, S. Kondo, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1997, **302**, 369.
- [40] M.P. Turberg, J.E. Brady, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 7797.
- [41] C. Pough, J. Hopken, M. Moller, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, 1988, **29**, 460.
- [42] J. Hopken, C. Pough, W. Richtering, M Moller, *Makromol. Chem.*, 1988, **189**, 911.
- [43] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2nd ed., Wiley, New York, 1980, p. 52.
- [44] P. Lo Nostro, C.Y. Ku, S.H. Chen, J.S. Lin, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 10858.
- [45] B.P. Binks, P.D. Fletcher, R.L. Thompson, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 232.
- [46] B.P. Binks, P.D. Fletcher, S.N. Kotsev, R.L. Thompson, *Langmuir*, 1997, **13**, 6669.
- [47] M. George, S.L. Snyder, P. Terech, C.J. Glinka, R.G. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10275.
- [48] P. Terech, R.G. Weiss, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 3133.
- [49] P. Terech, I. Furman, R.G. Weiss, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 9558.
- [50] J. Loiseau, M. Lescanne, A. Colin, F. Pages, J.B. Verhac, J.M. Vincent, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4049.
- [51] R.J. Twieg, T.P. Russell, R. Siemens, J.F. Rabolt, *Macromolecules*, 1985, **18**, 1362.
- [52] C.Y. Ku, P. Lo Nostro, S.H. Chen, *J. Phys. Chem. B*, 1997, **101**, 908.
- [53] V. Emmanouil, M. El Ghoul, C. Andre-Barres, B. Guidetti, I. Rico-Lattes, A. Lattes, *Langmuir*, 1998, **14**, 5389.
- [54] I. Rico-Lattes, B. Guidetti, A. Lattes, *J. Fluor. Chem.*, 2001, **107**, 355.
- [55] C.A. Echert, B.L. Knutson, P.G. Debenedetti, *Nature*, 1996, **383**, 313.
- [56] G.G. Yee, J.L. Fulton, R.D. Smith, *J. Phys. Chem.*, 1992, **96**, 6172.
- [57] J.L. Fulton, D.M. Pfund, J.B. McClain, T.J. Romack, E.E. Maury, J.R. Combes, E.T. Samulski, J.M. DeSimone, M. Capel, *Langmuir*, 1995, **11**, 4241.
- [58] J.B. McClain, D.E. Betts, D.A. Canelas, E.T. Samulski, J.M. DeSimone, J.D. Londono, H.D. Cochran, G.D. Wignall, D. Chillura-Martino, R. Triolo, *Science*, 1996, **274**, 2049.
- [59] A. Cece, S.H. Jureller, J.C. Kerschner, K.F. Moschney, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 7435.
- [60] A. Dardin, J.M. DeSimone, E.T. Samulski, *J. Phys. Chem. B*, 1998, **102**, 1775.
- [61] G.R. Yonker, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 685.
- [62] J. Eastoe, Z. Bayazil, S. Martel, D.C. Steytler, R.K. Aeeke, *Langmuir*, 1996, **12**, 1423.
- [63] T.A. Hoefling, R.M. Enick, E.J. Beckman, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 7127.
- [64] K. Harrison, J. Goveas, K.P. Johnston, E.A. O'Rear, *Langmuir*, 1994, **10**, 3536.

- [65] A. Iezzi, P. Bendale, R.M. Enick, M. Turburg, *J. Fluid Phase Equilib.*, 1989, **52**, 307.
- [66] G.L. Gaines, Jr., *Langmuir*, 1991, **7**, 3054.
- [67] M. Napoli, C. Fraccaro, A. Scipioni, P. Alessi, *J. Fluor. Chem.*, 1991, **51**, 103.
- [68] B.P. Binks, P.D. Fletcher, W.F. Sager, R.L. Thompson, *Langmuir*, 1995, **11**, 977.
- [69] B.P. Binks, P.D. Fletcher, W.F. Sager, R.L. Thompson, *J. Mol. Liq.*, 1997, **72**, 177.
- [70] P. Marczuk, P. Lang, G.H. Findenegg, S.K. Mehta, M. Moller, *Langmuir*, 2002, **18**, 6830.
- [71] Y. Hayami, G.H. Findenegg, *Langmuir*, 1997, **13**, 4865.
- [72] C. McAuliffe, *Science*, 1969, **163**, 478.
- [73] M. Li, A.A. Acero, Z. Huang, S.A. Rice, *Nature*, 1994, **367**, 151.
- [74] Z. Huang, A.A. Acero, N. Lei, S.A. Rice, Z. Zhang, M.L. Schlossman, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1996, **92**, 545.
- [75] N. Kim, S. Shin, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 10239.
- [76] A. El Abed, E. Pouzet, M.C. Faure, M. Samiere, O. Abillon, *Phys. Rev. E*, 2000, **62**, R5895.
- [77] O. Gang, J. Ellmann, M. Moller, H. Kraack, E.B. Sirota, B.M. Ocko, M. Deutsch, *Europhys. Lett.*, 2000, **49**, 761.
- [78] A. El Abed, M.C. Faure, E. Pouzet, O. Abillon, *Phys. Rev. E*, 2002, **65**, 051603.
- [79] A. El Abed, M.C. Faure, M. Hamdani, F. Guittard, J. Billard, P. Peretti, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1999, **329**, 283.
- [80] M.P. Krafft, M. Goldmann, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2003, **8**, 243.
- [81] S. Wang, R. Lunn, M.P. Krafft, R.M. Leblanc, *Langmuir*, 2000, **16**, 2882.
- [82] M.P. Krafft, F. Giulieri, P. Fontaine, M. Goldmann, *Langmuir*, 2001, **17**, 6577.
- [83] K. Tamada, T. Ishida, W. Knoll, H. Fukushima, *Langmuir*, 2001, **17**, 1913.
- [84] C. Naud, P. Calas, A. Commeyras, *Langmuir*, 2001, **17**, 4851.
- [85] M. Maaloum, P. Muller, M.P. Krafft, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 4331.
- [86] J.W. Frenken, J.F. van der Veen, *Phys. Rev. Lett.*, 1985, **54**, 134.
- [87] B.M. Ocko, A. Braslau, P.S. Pershan, J. Als-Nielsen, M. Deutsch, *Phys. Rev. Lett.*, 1986, **57**, 94.
- [88] J. Als-Nielsen, F. Christensen, P.S. Pershan, *Phys. Rev. Lett.*, 1982, **48**, 1107.
- [89] B.M. Ocko, X.Z. Wu, E.B. Sirota, S.K. Sinha, O. Gang, M. Deutsch, *Phys. Rev. E*, 1997, **55**, 3164.
- [90] Y. Hayami, G.H. Findenegg, *Langmuir*, 1997, **13**, 4869.
- [91] E. Sloutskin, H. Kraack, B. Ocko, J. Ellmann, M. Moller, P. Lo Nostro, M. Deutsch, *Langmuir*, 2002, **18**, 1963.
- [92] O. Gang, *Europhys. Lett.*, 2000, **49**, 761.
- [93] H. Meinert, T. Roy, *Eur. J. Ophthalmol.*, 2000, **10**, 189.
- [94] S. Donkelmann, U. Geister, W. Rohlke, W. Meinert, H. Northoff, *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.*, 2001, **29**, 71.
- [95] M.I. Stefanidou, M.V. Aspiotis, G.D. Kitsos, C.D. Kalogeropoulos, I.C. Asproudis, K.G. Psilas, *Eur. J. Ophthalmol.*, 2002, **12**, 518.
- [96] J. Roider, H. Hoerauf, K. Kobuch, V.P. Gabel, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2002, **240**, 965.
- [97] B. Vote, L. Wheen, A. Cluroc, H. Teoh, A. McGeorge, *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2003, **31**, 408.
- [98] H. Meinert, A. Knoblich, *Biomater Artif. Cells Immobilization Biotechnol.*, 1993, **21**, 583.
- [99] J.G. Riess, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2797.
- [100] J.G. Riess, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4113.
- [101] V. Percec, T.K. Bera, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4031
- [102] P. Lo Nostro, I. Santoni, M. Bonini, P. Baglioni, *Langmuir*, 2003, **19**, 2313.

**LIGANDY RECEPTORÓW
GABAERGICZNYCH – STRUKTURA,
WŁAŚCIWOŚCI, MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA
W TERAPII**

**LIGANDS OF GABAERGIC RECEPTORS –
THE STRUCTURE, PROPERTIES
AND THERAPEUTIC PROSPECTS**

Barbara Maławska, Krzysztof Więckowski

*Katedra Chemii Farmaceutycznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków*

Abstract

Wprowadzenie

1. Receptory układu gabaergicznego – receptory GABA_A
2. Ligandy receptora GABA_A
 - 2.1. Miejsce wiążące GABA
 - 2.2. Miejsce pikrotoksyny (pikrotoksyny)
 - 2.3. Miejsce wiązania benzodiazepin – receptor benzodiazepinowy
 - 2.4. Inne miejsca wiążące w kompleksie receptora GABA
3. Receptory GABA_B
4. Ligandy receptora GABA_B
5. Receptory GABA_C
6. Ligandy receptora GABA_C

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. Barbara Maławska – absolwentka chemii Wydziału Mat.-Fiz.-Chem. Uniwersytetu Jagiellońskiego w 1973 r. Pracowała na stanowisku asystenta, oraz adiunkta w Katedrze Chemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Krakowie obecnie *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego. Uzyskała tytuł doktora nauk farmaceutycznych w 1983 r. a następnie dr hab. nauk farmaceutycznych, specjalność chemia leków, w 1999 r. na Wydziale Farmaceutycznym *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego. Odbyła długoterminowe staże naukowe na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersy-

tetu Montpellier we Francji (1990 i 1992 r.) oraz w Instytucie Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu w Regensburgu w Niemczech. (1995). Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Tematyka prowadzonych badań dotyczy zagadnień związanych z poszukiwaniem nowych związków biologicznie aktywnych. Badania chemiczne obejmują: syntezę analogów kwasów γ -amino- i γ -hydroksymasłowego o przewidywanym działaniu przeciwdrgawkowym i wpływie na układ gabaergiczny; syntezę arylopipezynowych pochodnych piroolidyn-2-onu o działaniu hipotensyjnym, przeciwartymicznym i α -adrenolitycznym. Badania właściwości fizykochemicznych nowych związków biologicznie aktywnych dotyczą oznaczania ich lipofilowości, właściwości kwasowo-zasadowych, kształtu cząsteczek z wykorzystaniem modelowania cząsteczkowego. Celem tych badań jest poszukiwanie ilościowych korelacji pomiędzy strukturą a działaniem biologicznym, umożliwiające racjonalne projektowanie nowych struktur aktywnych w tym projektowanie w oparciu o właściwości.



Mgr Krzysztof Więckowski – urodził się w 1979 roku w Kielcach. W latach 1998–2003 studiował farmację na Wydziale Farmaceutycznym *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego uzyskując dyplom magistra farmacji w 2003 r. Tematem pracy magisterskiej była „Synteza amidowych α -podstawionych pochodnych kwasu γ -metoksymasłowego o przewidywanym wpływie na układ gabaergiczny”. Jego zainteresowanie badawcze w dziedzinie chemii leków rozpoczęły się od uczestnictwa w pracach koła naukowego „Nowoczesnej chemii leków” na IV roku studiów. Aktualnie jest uczestnikiem

studiów doktoranckich na Wydziale Farmaceutycznym *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego.

ABSTRACT

This review attempts to briefly summarize the recent development in the study of γ -aminobutyric acid (GABA) receptors, and their ligands. The search on compounds with agonistic and antagonistic properties of GABA receptors, the structure activity relationships, and therapeutic prospects of GABA receptors ligands was also described. GABA is the major inhibitory neurotransmitter in the brain [1–6], and influences neurons via a large number of receptor subtypes which are grouped on the basis of their pharmacology under three major classes of receptors: GABA_A, GABA_B, and GABA_C. GABA_A and GABA_C receptors are ligand gated ion channels, while GABA_B receptors are G-protein coupled receptors [7–10]. These receptors, especially GABA_A receptors, are involved in neurological and psychiatric disorders, and are therapeutic targets in certain diseases. Several different binding sites on GABA_A receptors were proposed, these include agonist sites [11–14], which also recognize competitive antagonists [15], and many positive or negative modulators sites [16–20]. GABA_A receptors are modulated by benzodiazepines [21–26], barbiturates, neurosteroides [27], klomethiazol [28, 29], anesthetics [30–33], ethanol [34], some insecticides [35], furosemide [36], Zn²⁺ ions [37], and sites for other compounds [38–40]. Some ligands of GABA_B and GABA_C receptors are also presented [41–44].

WPROWADZENIE

U podstaw funkcjonowania wszystkich organizmów, a w szczególności organizmów wyższych, leży prawidłowe działanie złożonych systemów komunikacji, zespalających poszczególne narządy i układy w organiczną całość. Układ nerwowy, obok układu hormonalnego i autakoidów stanowi w organizmie człowieka podstawową drogę komunikacji i zapewnia integrację wszystkich funkcji życiowych. Przekaz sygnałów i odpowiednich informacji odbywa się za pomocą substancji neuroprzekąźnikowych (neurotransmitterów). Jak dotąd poznano i zbadano kilkadziesiąt związków pełniących rolę neuroprzekąźników; należą do nich aminy biogenne, neuropeptydy, hormony, nukleotydy, nukleozydy, oraz neuroprzekąźniki aminokwasowe.

Ze względu na różny wpływ na układ nerwowy, neuroprzekąźniki aminokwasowe dzielą się na dwie główne grupy: aminokwasy pobudzające (kwas glutaminowy, kwas asparaginowy) oraz aminokwasy hamujące (kwas γ -aminomasłowy, glicyna, β -alanina, tauryna). Szczególną rolę wśród nich odgrywają bardzo rozpowszechnione i warunkujące utrzymanie optymalnego poziomu aktywności ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) dwa aminokwasy o wzajemnie antagonistycznym działaniu tj. kwas γ -aminomasłowy i glutaminowy [1, 2].

Kwas γ -aminomasłowy (GABA, *γ -aminobutyric acid*) opisany przez Roberta w 1949, roku będąc podstawowym neuroprzekąźnikiem hamującym w o.u.n., do dzisiaj jest przedmiotem wielu badań farmakologicznych i chemicznych [3]. Badania te mają na celu poznanie molekularnej budowy i funkcjonowania układu gabaergicznego oraz określenie wpływu leków na ten układ [4, 5]. O dużej roli tego neuroprzekąźnika może świadczyć fakt, iż 1/3 synaps (złączy nerwowych) o.u.n człowieka to synapsy gabaergiczne. Każdy neuron posiada gabaergiczne receptory, a stężenie GABA w mózgu przekracza 200–1000-krotnie stężenie innych neuroprzekąźników, takich jak dopamina, serotonina czy acetylocholina [6, 7].

Ze względu na ogromne rozpowszechnienie układu gabaergicznego i znaczny wpływ na aktywność innych układów neuroprzekąźnikowych, jest on zaangażowany bezpośrednio lub pośrednio we wszystkie funkcje o.u.n. Ma zatem wpływ na wszystkie funkcje życiowe i behawioralne ludzkiego organizmu. Układ gabaergiczny wpływa na utrzymanie optymalnej aktywności o.u.n. poprzez hamowanie nadmiernego pobudzenia neuronalnego. Wpływa na regulację aktywności snu i czuwania, reakcje lękowe, regulację nastroju, regulację napięcia mięśniowego, percepcję bólu, zdolności poznawcze oraz mechanizmy uzależnień. Obecność receptorów GABA również w tkankach obwodowych powoduje, że układ gabaergiczny odgrywa rolę w regulacji aktywności przewodu pokarmowego, mięśni gładkich, gruczołów endokrynych (np. trzustki), narządu słuchu oraz regulacji ciśnienia krwi [8, 9].

W związku z tak wielokierunkowym działaniem, zaburzenie transmisji gabaergicznej leży u podstaw patogenezy wielu schorzeń neurologicznych, wśród których najczęściej występują: epilepsja, bezsenność, lęki, fobie, wzmożone napięcie mięśniowe oraz bóle różnego pochodzenia [2, 10]. Znajomość mechanizmów tych patologii pomaga w ich racjonalnym leczeniu. Wiedza na temat interakcji między leka-

mi a strukturami, na które oddziałują i jej pogłębianie wydają się konieczne dla rozwoju farmakoterapii tych schorzeń, w której leki gabaergiczne (GABA-mimetyki) odgrywają istotną rolę. Wpływ na układ neuroprzebieżnikowy, normalizacja zaburzonego funkcjonowania może odbywać się poprzez regulację syntezy GABA, jego transportu, magazynowania, uwalniania, rozkładu, wychwytu zwrotnego oraz oddziaływania na receptor. W niniejszej pracy zostanie przedstawiony tylko jeden z tych sposobów, a mianowicie oddziaływanie na receptory.

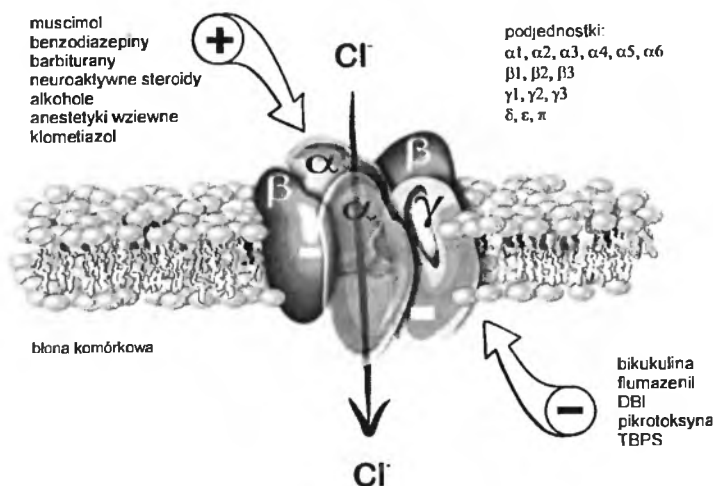
1. RECEPTORY UKŁADU GABAERGICZNEGO – RECEPTORY GABA_A

Obecnie znane są trzy typy receptorów gabaergicznych: GABA_A, GABA_B i GABA_C, w obrębie których, rozróżniane są podtypy. Receptory GABA_A i GABA_C są białkami błonowymi związanymi z kanałem jonowym, mają podobną budowę i mechanizm działania, jednak znacznie różnią się pod względem biochemicznym, fizjologicznym i farmakologicznym. Receptory GABA_B są receptorami metabotropowymi związanymi z białkami G. Farmakologicznym kryterium rozróżniającym typy receptorów GABA jest ich oddziaływanie z selektywnymi ligandami, jakimi są bikukulina (względnie) selektywny antagonistą GABA_A i baklofen, selektywny agonista GABA_B.

Receptory GABA_A są receptorami jonotropowymi należącymi do obszernej grupy kanałów jonowych bramkowanych ligandem (LGICs, *Ligand Gated Ion Channels*) odpowiedzialnych za szybką transmisję synaptyczną. Receptory te są białkowymi pentamerami, których podjednostki tworzą centralny kanał jonowy. Każda z podjednostek składa się z czterech, transbłonowych domen: TM1-TM4, zwróconych N- i C-końcem na zewnątrz komórki. Znacznie dłuższy, N-końcowy fragment zawiera miejsce glikozylacji asparaginy i mostek cysteinowy, które, jak się przypuszcza, biorą udział w wiązaniu się receptora z lekami [6–8].

Podjednostki receptora ułożone są w ten sposób, że domeny TM2 tworzą wewnętrzną ścianę kanału jonowego a ich struktura i skład aminokwasowy decydują o właściwościach kanału, takich jak jonoselektywność, przewodność, czas otwarcia itp. Kanał jonowy receptorów GABA_A jest selektywny względem jonów chlorkowych. Domeny TM3 i TM4 łączy długa pętla cytoplazmatyczna, będąca prawdopodobnie miejscem fosforylacji. Może ona odgrywać rolę w komórkowych mechanizmach regulacji aktywności receptora [6]. Receptory GABA_A są heterooligomerami. Tworzące je podjednostki różnią się, jednakże wykazują jednocześnie znaczą homologię względem siebie, szczególnie w części błonowej. Dotychczas poznano 16 podjednostek mogących tworzyć receptor GABA_A: α_1 - α_6 , β_1 - β_3 , γ_1 - γ_3 , δ , ϵ , π oraz θ . Teoretycznie, można stworzyć ponad 100 000 kombinacji ich pentamerycznych połączeń (podtypów receptora GABA_A). Fizjologicznie jednak w o.u.n. ssaków występuje około 20 kombinacji, a według niektórych autorów nawet mniej niż 10 (podtyp $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ stanowi 43%, $\alpha_2\beta_{23}\gamma_2$ – 18%, $\alpha_3\beta_x\gamma_{2/3}$ – 17% ogólnej populacji

receptorów GABA_A). Mimo znacznego podobieństwa między poszczególnymi typami podjednostek, ich ściśle określona kombinacja w natywnym receptorze ma strategiczny wpływ na jego właściwości fizjologiczne i farmakologiczne. Przykładowo, podjednostka β jest miejscem wiązania GABA, α – jest miejscem wiązania benzodiazepin, a dla działania benzodiazepin na kompleks receptora konieczna jest ponadto obecność podjednostki γ współtworzącej niszę, z którą oddziałuje ligand [11, 12] (Rys. 1).



Rysunek 1 Schemat budowy kompleksu receptora GABA_A (według [36], zmodyfikowany)

Wyniki badań wskazują, że poszczególne typy podjednostek budują receptory biorące udział w określonych procesach fizjologicznych. Aktywacja receptorów posiadających podjednostkę α_1 wiąże się z efektem uspokajająco nasennym i częściowo przeciwdrgawkowym. Podjednostka α_2 tworzy receptor wywołujący efekt przeciwlękowy i miorelaksacyjny. Co więcej, zamiana choćby pojedynczego aminokwasu w łańcuchu polipeptydowym jednej z podjednostek może odwrócić działanie receptora na pewne ligandy, zmienić, a nawet odwrócić ich działanie [13].

Przyłączenie GABA (lub innego agonisty) do miejsca aktywnego receptora GABA_A wywołuje przekształcenia konformacyjne prowadzące do otwarcia kanału jonowego związanego z tym receptorem i powstania dokomórkowego prądu chlorkowego co wywołuje wstępną hiperpolaryzację komórki. Skutkuje to zamknięciem kanałów sodowych i wapniowych, oraz otwarciem kanałów potasowych, co nasila hiperpolaryzację, dając ostatecznie postsynaptyczny potencjał hamujący.

Receptory GABA_A wykazują zwiększone zagęszczenie w niektórych obszarach o.u.n.. Na skutek ich pobudzenia obserwuje się różne efekty farmakologiczne charakterystyczne dla funkcji danego rejonu o.u.n.. Pobudzenie receptorów GABA_A umiejscowionych w płacie skroniowym i układzie limbicznym wywiera

działanie anksjolityczne, przeciwdrgawkowe oraz amnestyczne (zwykle niepożądane); receptorów zlokalizowanych w tworze siatkowatym i pniu mózgu – działanie nasenne, receptorów umiejscowionych w mózdzku i w rdzeniu kręgowym – działanie miorelaksacyjne.

2. LIGANDY RECEPTORA GABA_A

Znajomość budowy receptora i ligandu oraz ich wzajemnych interakcji ma zasadnicze znaczenie dla racjonalnego projektowania nowych struktur o spodziewanej aktywności farmakologicznej, które w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie w terapii. Receptory GABA_A pobudzone przez GABA mogą być także aktywowane przez inne ligandy wiążące się z jego miejscem aktywnym. Oprócz miejsca wiążącego naturalnego agonistę, receptory te posiadają także wiele miejsc, na które oddziałują inne związki, niektóre z nich, jak benzodiazepiny są szeroko stosowane w terapii, inne są przedmiotem lub narzędziem badań farmakologicznych. Duża ilość miejsc wiążących w receptorze GABA_A spowodowała, że często stosuje się określenie kompleksu receptora GABA_A. W obrębie kompleksu receptora GABA_A można wyróżnić następujące miejsca wiążące: GABA, pikrotoksyninę, benzodiazepiny, 4-chlorodiazepam, barbiturany, neuroaktywne steroidy, kłometiazol, anestetyki wziewne, etanol, pestycydy, furosemid, kationy metali jak Zn²⁺ i La³⁺ [6]. Aktualnie najszerzej poznane jest miejsce wiążące GABA i benzodiazepiny. Jak dotąd jedynie ligandy miejsc wiążących GABA i pikrotoksynę wykazują bezpośredni ale przeciwny wpływ na kompleks receptora GABA. Pozostałe ligandy miejsc wiążących przejawiają modulujący czyli allosteryczny wpływ na aktywność receptora GABA_A.

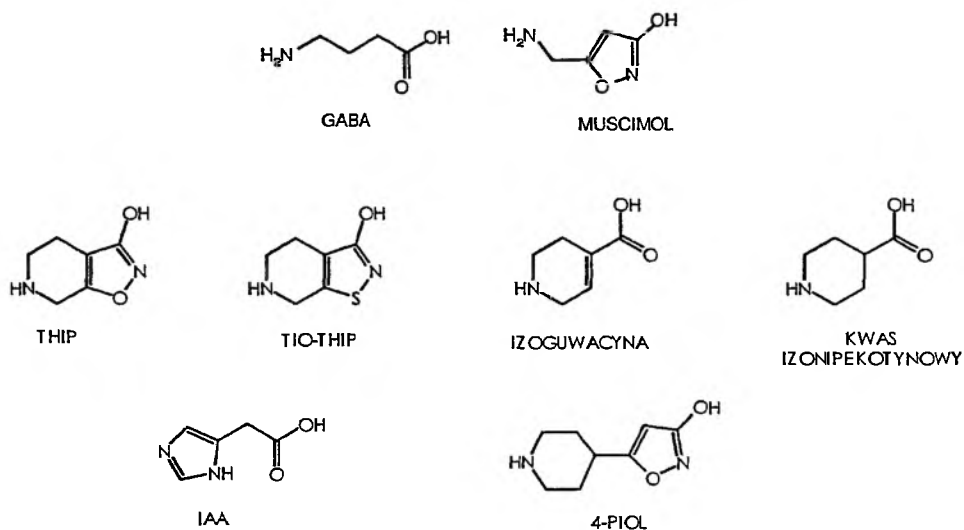
Wśród ligandów receptora GABA_A duże znaczenie mają związki GABA-mimetyczne, szeroko stosowane w terapii wielu schorzeń neurologicznych i psychicznych, takich jak zaburzenia snu, zaburzenia lękowe, epilepsja, nerwice, wzmożone napięcie mięśniowe, ból. Agoniści GABA_A mają również zastosowanie w anestezjologii, wykorzystywani są w premedytacji, oraz jako środki znieczulenia ogólnego. Antagoniści receptora GABA_A ze względu na działanie lękotwórcze, drgawkotwórcze i ogólnie pobudzające o.u.n. stosowani są zwykle w celach badawczych. W tej grupie upatruje się natomiast możliwość znalezienia struktur o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu uzależnień oraz o działaniu prokognitywnym.

2.1. MIEJSCE WIĄŻĄCE GABA

Ze względu na dużą ilość miejsc wiążących, które znajdują się w obrębie kompleksu receptora GABA_A, przyjmuje się, że pojęcie ligandów receptora GABA oznacza grupę związków oddziałujących jedynie z miejscem wiążącym neuroprzekaźnik. Jest ono zlokalizowane na domenie β kompleksu receptora GABA_A, a nie na

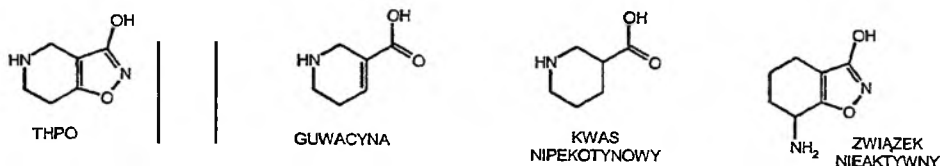
dowolnym jego obszarze. Wśród związków oddziałujących na receptor GABA można wyróżnić alifatyczne, cykliczne, oraz fosfonowe analogi tego aminokwasu, jak i związki o innej strukturze. Na aktywność tych związków względem receptora GABA mają wpływ trzy zasadnicze cechy ich budowy: obecność centrum kwasowego, centrum zasadowego związanego z atomem azotu różnie podstawionym, oraz ruchliwość konformacyjna cząsteczki.

Endogennym agonistą miejsca wiążącego w receptorze jest GABA. Ligandem pochodzenia naturalnego jest, działający silniej niż GABA, lecz nie selektywnie, alkaloid wyodrębniony z *Amanita muscaria*, muscimol. Struktury te posłużyły za punkt wyjścia dla syntezy nowych pochodnych, o zróżnicowanych właściwościach agonistycznych. Przykładem takich związków są częściowi agonści o różnej mocy: THIP (4,5,6,7-tetrahydroizoksazolo-[4,5-c]pirydyn-3-ol, Gaboxadol), tio-THIP, kwas izonipekotynowy, izoguwacyna, IAA (kwas 4-imidazoocetowy), 4-PIOL oraz 5-(4-piperidylo)-3-izoksazol (Rys. 2).



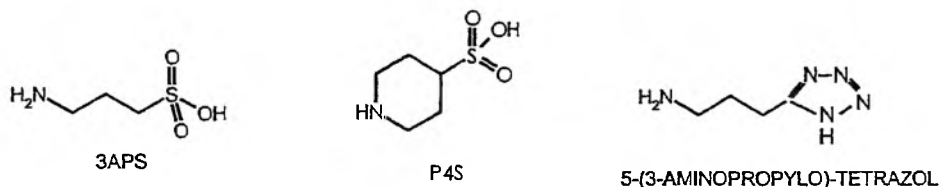
Rysunek 2. Struktury wybranych agonistów miejsca wiążącego GABA

Niewielkie zmiany strukturalne w tych związkach mogą całkowicie zmienić kierunek ich działania, przykładowo: N-metylowanie osłabia ich działanie. Zmiana położenia atomu azotu w powyższych strukturach, prowadzi do otrzymania odpowiednich izomerów: THPO, guwacyny i kwasu nipekotynowego. Związki te nie oddziałują bezpośrednio na receptor GABA lecz są inhibitorami zwrotnego wychwytu GABA. Związek będący analogiem THIP, (7-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]-izoksazol-3-ol), który ma atom azotu poza pierścieniem jest całkowicie nieaktywny względem receptora GABA (Rys. 3).



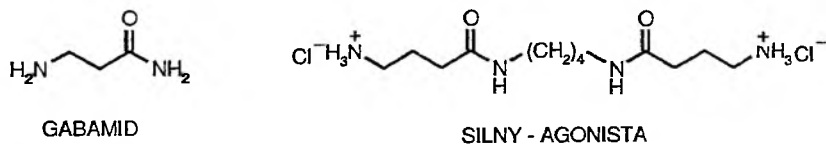
Rysunek 3. Analogi strukturalne agonistów miejsca wiążącego GABA, pozbawione aktywności

Duże powinowactwo do receptora GABA wykazują pochodne amidynowe: kwas guanidynoocetowy, *N*-tiodkarbamioilglicyna, kwas fenylotiohydantoinowy oraz pochodne sulfonowe: kwas piperidylo-4-sulfonowy (P-4-S), kwas 3-aminopropylsulfonowy (3APS), jak i fosfonowe (kwas γ -aminofosfonowy). Zastąpienie grupy karboksylowej izosterycznym pierścieniem tetrazolowym doprowadziło również do otrzymania silnego agonisty: 5-(3-aminopropyl)-tetrazolu (Rys. 4).



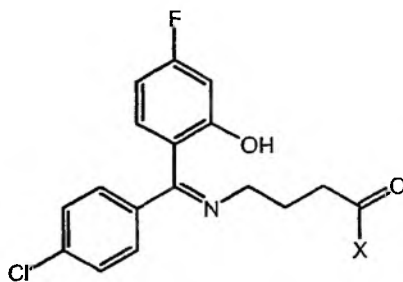
Rysunek 4. Agoniści miejsca wiążącego GABA

W budowie chemicznej agonistów GABA ważną rolę odgrywa obecność dwóch centrów: kwasowego i zasadowego; większość związków tworzy jony obojnacze. Jednakże proste amidowe analogi GABA również charakteryzują się właściwościami agonistycznymi, czego przykładem jest gabamid. Ostatnio otrzymano *bis*-pochodne amidowe GABA, które nie mają jonów obojnaczych. Wykazano jednak, że związki te mają duże powinowactwo do receptorów GABA [14] (Rys. 5).



Rysunek 5. Amidowe analogi GABA

Lek przeciwpadaczkowy progabid oraz związek SL 75102 o właściwościach gabamimetycznych, są prolekami ulegającymi szybkiemu enzymatycznemu rozkładowi w mózgu do GABA, same wykazują jedynie śladową, kilkaset razy mniejszą, aktywność względem receptora (Rys. 6).

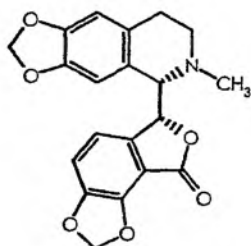


X = NH₂ PROGABID

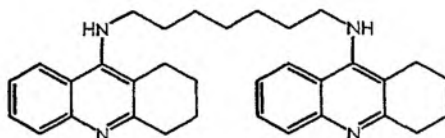
X = ONa SL 75102

Rysunek 6. Prolcki przekształcające się w ustroju do GABA

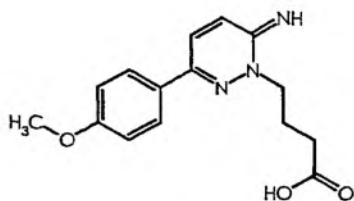
Antagonistami miejsca wiążącego GABA są bikukulina i jej metylowa pochodna. Obecnie uważa się, że bikukulina, prócz kompetetywnego antagonizmu względem GABA wykazuje również efekt dodatniej allosterycznej modulacji receptora GABA_A [15]. Innymi przykładami antagonistów GABA jest pochodna pirydazyny – gabazyna oraz bis-7-takryna (Rys. 7). Związki o właściwościach antagonistów receptora GABA_A otrzymano także poprzez modyfikację agonistów z grupy 3-izokszazolu. Wśród 4-alkilowych pochodnych 2-naftylometylo- i 3,3-difenylopropylo- wych analogów 4-PIOL-u otrzymano związki charakteryzujące się silniejszymi właściwościami antagonistycznymi od związku porównawczego, gabazyny [15].



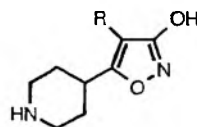
(+)-BIKUKULINA



BIS-(7)-TAKRYNA



GABAZYNA

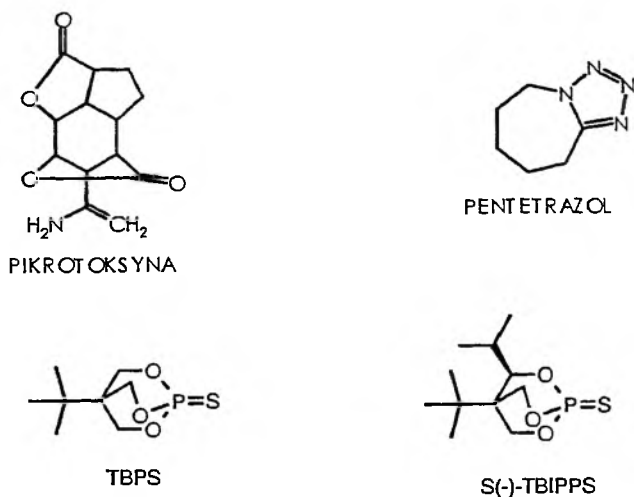


R = n-alkil (C₂, C₄), bifenylmetyl,
naftylmetyl, difenylalkil (C₂, C₃)

Rysunek 7. Antagoniści miejsca wiążącego GABA

2.2. MIEJSCE PIKROTOKSYNYNY (PIKROTOKSYNY)

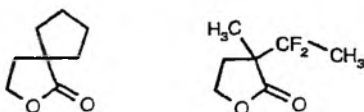
Miejsce pikrotoksyniny znajduje się w głębi kanału chlorkowego w części cytoplazmatycznej. Przyjmuje się, że w tworzeniu połączenia z ligandem udział biorą wiązania wodorowe z resztami treoniny jak i oddziaływania hydrofilowe z pierścieniem utworzonym przez reszty proliny i alaniny domen TM2. Ligandy, bezpośrednio wiążąc się z tym obszarem powodują zamknięcie kanału chlorkowego, znosząc hiperpolaryzację wywołowaną dokomórkowym prądem chlorkowym, zwane są blokerami kanału chlorkowego. Związki te podobnie jak GABA działają bezpośrednio na receptor, jednakże znoszą one działanie agonistów receptora GABA oddziałując w innym miejscu kompleksu receptora. Nie są one modulatorami, określa się je jako niekompetytywne antagonistów lub raczej odwrotnych agonistów GABA. Do związków o takich właściwościach należy pikrotoksyna, pochodne tetrazolu (pentetrazol), oraz alkilowe pochodne bicyklofosforotioianów. Związek o symbolu [^{35}S]TBPS (*tert*-butylobicyklofosforotioian) stosowany jest jako radioligand w badaniach doświadczalnych do identyfikacji miejsca wiążącego pikrotoksynę. Silne właściwości niekompetytywnego antagonisty stwierdzono dla *S*(-) enancjomeru TBIPPS [*tert*-butylo(izopropylo)bicyklofosforotioianu], analogu TBPS, do którego w położeniu 3 dołączono grupę izopropylową. Związki te są środkami pobudzającymi, stosowanymi jako środki drgawkotwórcze w badaniach doświadczalnych [16] (Rys. 8).



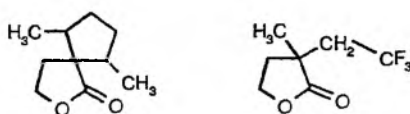
Rysunek 8. Niekompetytywne antagoniści kanału chlorkowego w kompleksie receptora GABA

Obszar wiązania pikrotoksyny jest także miejscem oddziaływania γ -butyrolaktonów (GBL), γ -tiobutyrolaktonów i spiroalaktonów. Kierunek oddziaływań tych związków uzależniony jest od miejsca podstawienia w tych układach oraz od ro-

dzaju podstawnika. α -Alkilowe pochodne γ -butyrolaktonów i analogiczne struktury mają działanie przeciwdrgawkowe, natomiast pochodne podstawione w położeniu β - lub γ wykazują działanie przeciwne tj. prodrżawkowe. Pochodna α -spirocyklopentylolaktonu nasila przepływ jonów chlorkowych w kanale poprzez oddziaływanie w miejscu wiązania pikrotoksyny i ma działanie przeciwdrgawkowe. Nie wielka zmiana strukturalna (pochodna 2,5-dimetylocyklopentylowa) powoduje, że związek ten blokuje przepływ jonów i ma działanie prokonwulsyjne. Laktony z podstawnikami alkilowymi i fluoroalkilowymi w położeniu α są allosterycznymi modulatorami receptorów GABA_A, oddziałując poprzez miejsce wiązania pikrotoksyny, mają działanie przeciwdrgawkowe lub prokonwulsyjne [17–20] (Rys. 9).



ZWIĄZKI O DZIAŁANIU PRZECIWDRGAWKOWYM



ZWIĄZKI O DZIAŁANIU PROKONWULSYJNYM

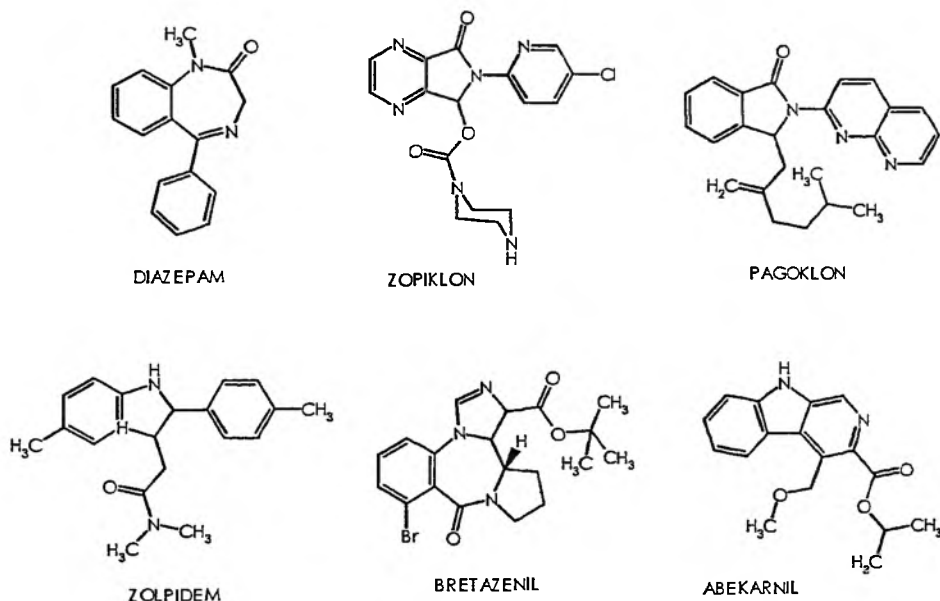
Rysunek 9. Pochodne butyrolaktonów oddziałujące poprzez miejsce wiążące pikrotoksynę

2.3. MIEJSCE WIĄZANIA BENZODIAZEPIN – RECEPTOR BENZODIAZEPINOWY

Benzodiazepiny (BDZ) należą do podstawowych leków psychotropowych o szerokim i zróżnicowanym działaniu farmakologicznym. W terapii wykorzystuje się przede wszystkim ich działanie przeciwlękowe (anksjolityczne), nasenne, miorelaksacyjne i przeciwpadaczkowe. Różnice w budowie chemicznej tych leków wpływają na ich sposób oddziaływania z miejscem aktywnym i na efekt farmakologiczny. Działanie benzodiazepin na układ gabaergiczny zostało udowodnione w 1975 roku, kiedy posiadały już ugruntowaną pozycję w farmakoterapii. Od tego czasu wiedza na temat interakcji między BDZ a układem gabaergicznym stale się poszerza. Benzodiazepiny wywołują przekształcenia allosteryczne kompleksu receptora GABA_A, prowadzące do zwiększenia częstotliwości otwierania kanału chlorkowego i wzrostu jego przewodności pod wpływem endogennego agonisty czyli GABA, a także zwiększają powinowactwo receptora do GABA. Modulatory receptorów gabaergicznym, takie jak BDZ, wydają się być bezpieczniejszą alternatywą dla bezpośrednich agonistów tych receptorów, gdyż siła ich działania jest ograniczona

dostępnością naturalnego liganda, a profil bardziej ukierunkowany. Miejsce oddziaływania BDZ zlokalizowane jest na podjednostkach α_1 , α_2 , α_3 i α_5 receptora GABA_A, podjednostki: α_4 i α_6 tworzą receptory niewrażliwe na BDZ. Ponadto dla działania tych związków wymagana jest obecność podjednostki γ_2 , tworząca wraz z podjednostką α niszę, z którą oddziałuje agonista tego miejsca. Obecność innej podjednostki γ może powodować zmianę, zanik, lub całkowite odwrócenie odpowiedzi receptora na ligand [8].

Specyficzne miejsce wiązania benzodiazepin w kompleksie receptora GABA_A określane jest jako receptor benzodiazepinowy. Jego agonistą jest diazepam (pochodna 5-fenyl-7-chlorobenzodiazepiny-1,4). Nioselektywnymi agonistami receptora BDZ są przede wszystkim klasyczne benzodiazepiny jak diazepam (Rys. 10) oraz jego bliskie strukturalne analogi (oksazepam, nitrazepam, klonazepam, tetrazepam). Wszystkie stosowane leki z tej grupy wykazują podobny profil farmakologiczny. Obejmuje on działanie anksjolityczne, uspokajająco-nasenne, przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne. Jednocześnie każdy lek wykazuje różny udział poszczególnych komponent w ostatecznym efekcie działania. Poznanie nowych związków o zróżnicowanych właściwościach spowodowało dalsze wyróżnienie podtypów receptorów benzodiazepinowych.



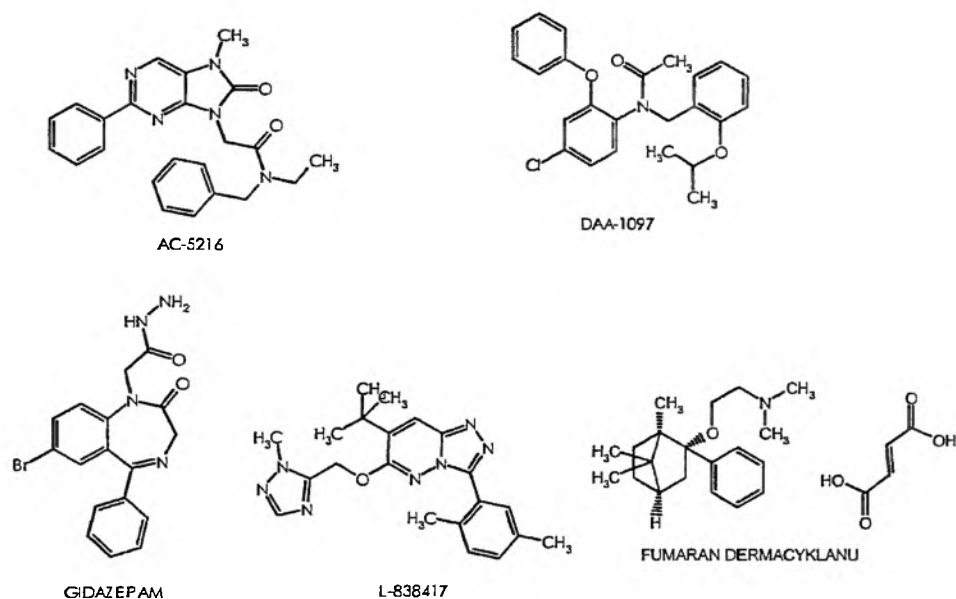
Rysunek 10. Agoniści receptora benzodiazepinowego

Wśród receptorów GABA_A wrażliwych na BDZ (wrażliwych na diazepam) można wyodrębnić różne podtypy. Szczególnie istotne z punktu widzenia farmakologii są dwa typy: BZ1 i BZ2. Typy receptorów benzodiazepinowych różnią się

budową oraz wrażliwością na związki nie mające w swojej strukturze układu benzodiazepiny-1,4 [6, 13]. Typ I – receptor BZ1 (ω_1) jest to podtyp GABA_A zbudowany według schematu: $\alpha_1\beta_x\gamma_2$, przy czym receptory $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ stanowią 70% receptorów BZ wrażliwych na diazepam. Receptory typu BZ1 wyróżnia wrażliwość na selektywnych agonistów jak zolpidem czy abekarnil. Receptory te zlokalizowane są w całym o.u.n. ale głównie w mózdku, korze mózgowej, opuszce węchowej oraz w mniejszej ilości w obrębie hipokampa. Agoniści tych receptorów działają głównie nasennie i anksjolitycznie, nie upośledzają pamięci, nie wchodzi także w interakcję z alkoholem, nie wywołują tolerancji ani uzależnienia, nie działają miorelaksacyjnie. Związki te są aktualnie stosowane jako nowoczesne leki nasenne (zolpidem, zopiklon) lub znajdują się w różnej fazie badań klinicznych (Rys. 10). Typ II, receptor BZ2 (ω_2) obejmuje wiele podtypów, np.: $\alpha_1\beta_x\gamma_3$, $\alpha_2\beta_1\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, $\alpha_5\beta_3\gamma_2$, $\alpha_5\beta_3\gamma_3$. Receptory te są zlokalizowane m.in. w rdzeniu kręgowym, układzie limbicznym, są one niewrażliwe na zolpidem. Ze względu na obecność w rdzeniu kręgowym mogą wpływać na napięcie mięśniowe, a umiejscowione w obrębie hipokampa prócz pożądaných efektów, wywołują także zaburzenia pamięci. W tej grupie wyróżniono dwie podgrupy: ω_{2a} – o umiarkowanym powinowactwie do zolpidemu – 15–20 razy mniejszym niż do receptora ω_1 (zawiera podjednostkę α_5) i ω_{2b} – o małym powinowactwie do zolpidemu – 380–650 razy mniejszym niż do ω_1 . Typ III, BZ3 (ω_3) – tzw. obwodowy receptor benzodiazepinowy jest miejscem wiązania 4-chlordiazepamu (Ro 54864). Receptory te zlokalizowane są głównie w organach obwodowych, oraz w mózgu na błonie mitochondrialnej komórek glejowych i nie są związane z kompleksem receptora GABA_A. Receptory ω_3 biorą udział w transbłonowym transporcie cholesterolu do mitochondriów i metabolizmie neurosteroidów.

Działanie związków na receptor może być bardziej selektywne, polegające na ograniczonym powinowactwie i wiązaniu się tylko z pewnymi receptorami danego typu. Takie właściwości mają częściowi agoniści receptora BDZ. Związki te cechują się bardziej zawężonym spektrum działania, a jednocześnie mogą być pozbawione pewnych niepożądanych skutków pełnych agonistów, takich jak: amnezja, ataksja, sedacja, potęgowanie działania etanolu. Związki te mogą mieć również mniejszy potencjał uzależniający i wolniej rozwijającą się tolerancję. Z tego punktu widzenia wydają się korzystniejsze od klasycznych BDZ i właściwym kierunkiem poszukiwania nowych struktur oddziałujących na receptor BDZ. Zaliczenie poszczególnych agonistów do grupy selektywnych lub nieselektywnych i częściowych jest kwestią sporną i w literaturze często spotykane są sprzeczne informacje na ten temat. Do częściowych agonistów receptora BDZ należy selektywny agonista receptora ω_1 zolpidem oraz będący w fazie badań klinicznych anksjolityk pagoklon. Innymi częściowymi agonistami receptora BDZ są pochodne imidazobenzodiazepiny, bretazenil a także abekarnil [21] (Rys. 11).

W badaniach klinicznych i przedklinicznych znajduje się obecnie wiele związków oddziałujących na receptor BDZ kompleksu GABA_A. Reprezentują one różne bi- i tricykliczne układy heterocykliczne, jak pochodne: pirazolo-, imidazochinoliny, imidazopirymidyny, imidazobenzotiazolu, pirydoindolu [22–28]. Do związków o działaniu anksjolitycznym należy gidazepam, AC-5216, DAA-1097, L-838417, fumaran dermacyklanu [21] (Rys. 11).

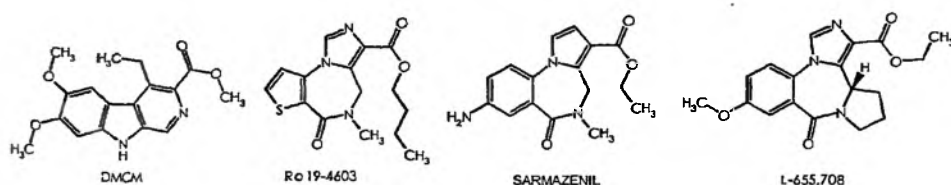


Rysunek 11. Częściowi agoniści receptora BDZ reprezentowani, przez różne struktury

Obecnie przedmiotem badań jest również oddziaływanie flawonoidów na receptor BDZ [29, 30]. Wogonina, flawonoid pozyskiwany ze *Scutellaria baicalensis* (roślina wykorzystywana w tradycyjnej medycynie chińskiej) jest dodatnim allosterycznym modulatorem kompleksu GABA_A, oddziałującym z receptorem BDZ. W dotychczasowych badaniach związek ten wykazywał działanie anksjolityczne, pozbawione efektu miorelaksacyjnego i sedatywnego [31].

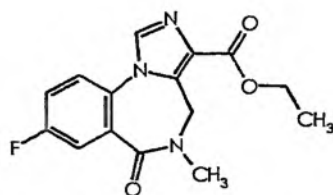
Wpływ na receptor BDZ mają także związki, które w terminologii farmakologicznej określa się jako odwrotnych agonistów receptora. Są to ligandy z ujemną aktywnością wewnętrzną, co oznacza, że są one w stanie nie tylko znosić działanie agonisty, wypierając go z połączenia z receptorem, ale również odwrócić efekty jego działania. Odwrotni agoniści receptora BDZ zmniejszają, wywołaną przez GABA, przewodność jonów chlorkowych, są ujemnymi allosterycznymi modulatorami. Należą do nich związki wykazujące silne działanie drgawko- i lękotwórcze takie jak: β -karboliny (DMCM – ester metylowy kwasu 4-etylo-6,7-dimetoksy- β -3-karbolinowego), pochodne imidazobenzodiazepiny: Ro 19-4603 oraz inne związki:

sarmazenil, L-655,708 i DBI [32]. Związek L-655,708 jest częściowym odwrotnym agonistą $GABA_A$, wykazującym działanie anksjogenne poprzez łączenie się selektywne z podjednostką α_3 receptora $GABA_A$, szeroko reprezentowaną w hipokampie [33]. Sarmazenil jest częściowym, odwrotnym agonistą receptorów BDZ, wykazując działanie prodrgawkowe, jest to jednocześnie częściowy agonista receptorów niewrażliwych na diazepam, (zawierających podjednostki α_6 i α_4) [34]. Związki typu odwrotnych agonistów stosowane są jedynie w celach badawczych, być może znajdą kiedyś zastosowanie w terapii uzależnień lub jako leki o działaniu prokognitywnym (Rys. 12).



Rysunek 12. Struktury związków o właściwościach odwrotnych agonistów receptora BDZ

DBI (*diazepam binding inhibitor*, endozepina), czyli endogenny mediator lęku, został odkryty w 1983 r. w mózgu szczura. Jest to oligopeptyd, powstający z polipeptydowego prekursora, obecny w zakończeniach gabaergicznych. DBI jest szeroko rozpowszechniony, zarówno w o.u.n., jak i w tkankach obwodowych, gdzie wywiera wielokierunkowe działanie. Jego stężenie w o.u.n. wzrasta w stanach lękowych i pod wpływem stresu. Ma on charakter odwrotnego agonisty, gdyż osłabia działanie GABA na receptor. U zwierząt doświadczalnych i ludzi działa on anksjogenie [35].



FLUMAZENIL

Rysunek 13. Flumazenil, antagonist receptoru BDZ

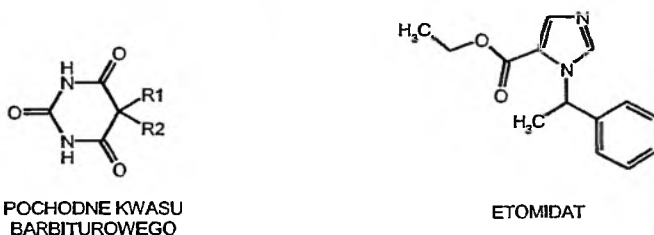
Antagoniści receptora BDZ znoszą efekty działania zarówno agonistów, jak i odwrotnych agonistów. Są to obojętne allosteryczne modulatory. Przykładem takiego związku jest flumazenil (Rys. 13). Flumazenil stosowany jest w zatruciach BDZ, oraz w celu przeciwdziałania senności, śpiączce i encefalopatii wątrobowej,

w przebiegu niewydolności wątroby, oraz w zatruciu etanolem, kiedy następuje wzrost stężenia endogennych agonistów receptora BDZ.

2.4. INNE MIEJSCA WIĄŻĄCE W KOMPLEKSIE RECEPTORA GABA

Związkiem o strukturze wywodzącej się z klasycznych pochodnych benzodiazepin jest 4-chlorodiazepam (Ro 54864), który ma odmienne od nich miejsce wiązania. Związek Ro 54864 jest ligandem obwodowego receptora ω_3 . W dużych stężeniach, 4-chlorodiazepam, wiąże się jednak do specyficznego miejsca w obrębie receptora GABA_A i hamuje działanie GABA, będąc silnym środkiem drgawkotwórczym.

Miejsce wiązania barbituranów znajduje się wewnątrz kanału chlorkowego. Ich działanie modulujące przejawia się wydłużeniem czasu otwarcia kanału chlorkowego i nasileniem wiązania neuroprzekaźnika. Barbiturany wykazują oprócz pozytywnego działania modulującego, również bezpośrednie działanie agonistyczne na kompleks receptora GABA. Oznacza to, że są zdolne do otwarcia kanału chlorkowego niezależnie od GABA. Bezpośrednie działanie tych związków na kanał chlorkowy wiąże się z większym ryzykiem ich stosowania, niższym indeksem terapeutycznym, większą toksycznością i mniejszą wybiórczością w porównaniu z modulatorami kompleksu GABA_A działającymi przez receptor BDZ. Z miejscem wiązania barbituranów oddziałują również niebarbituranowe anestetyki ogólne, jak etomidat (który łączy się z domeną β_2 lub β_3) [6] (Rys. 14).

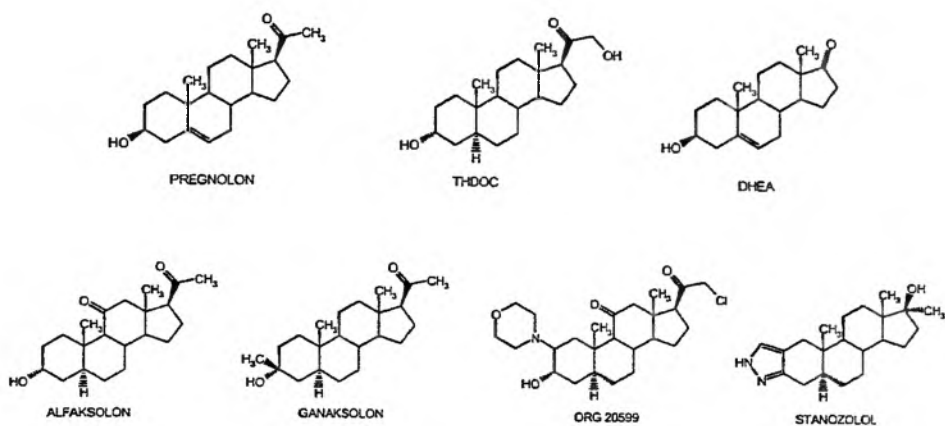


Rysunek 14. Struktury związków działających w miejscu wiązania barbituranów

Ważnym miejscem oddziaływania w kompleksie receptora GABA_A jest miejsce neurosteroidowe. Steroidy wpływają na różne tkanki, także na neurony za pośrednictwem specyficznych cytoplazmatycznych receptorów, które mogą działać jako czynniki transkrypcyjne. Ponadto niektóre steroidy, zwane neuroaktywnymi, mogą także bezpośrednio modulować pewne kanały jonowe bramkowane ligandem a wśród nich także kanał chlorkowy receptora GABA_A. Miejsce oddziaływania neurosteroidów podobnie, jak miejsce barbituranowe i pikrotoksyninowe znajduje się prawdopodobnie wewnątrz kanału jonowego receptora GABA_A, w środkowej części domeny M2 podjednostek β_1 i/lub β_2 . W odróżnieniu od BDZ, neurosteroidy nie

wymagają obecności innych podjednostek w receptorze, działając nawet na homooligomeryczny receptor β [36, 37]. Steroidy neuroaktywne są silnymi, dodatnimi allosterycznymi modyfikatorami receptora GABA_A. Nasilają one wiązanie się receptora z endogennym agonistą oraz BDZ. Podobnie jak barbiturany wydłużają czas otwarcia kanału chlorkowego i/lub zwiększają częstotliwość otwierania kanału. Związki te, syntetyzowane w o.u.n., zdają się pełnić rolę endogenne anksjolityku i analgetyku, w badaniach wykazują one wszystkie efekty działania agonistów receptora GABA_A. W silnej depresji, jak i innych dysfunkcjach neuropsychologicznych obserwuje się zaburzenie równowagi neurosteroidów. Miejsce oddziaływania steroidów neuroaktywnych jest enancjoselektywne a kierunek ich modyfikujących właściwości jest determinowany przez przestrzenne ustawienie grupy hydroksylowej w pozycji C-3 układu steranu. Wykazano, że 3 α -hydroksypochodne są dodatkowymi modyfikatorami, natomiast 3 β -hydroksypochodne mają modulację ujemną względem kompleksu receptora GABA_A. Brak grupy hydroksylowej w tej pozycji zwykle czyni je nieaktywnymi względem receptora GABA_A. Wiele steroidów wykazuje dwukierunkowe, pozytywne lub negatywne działanie na receptory GABA_A, zależne od ich stężenia, a także od podtypu receptora.

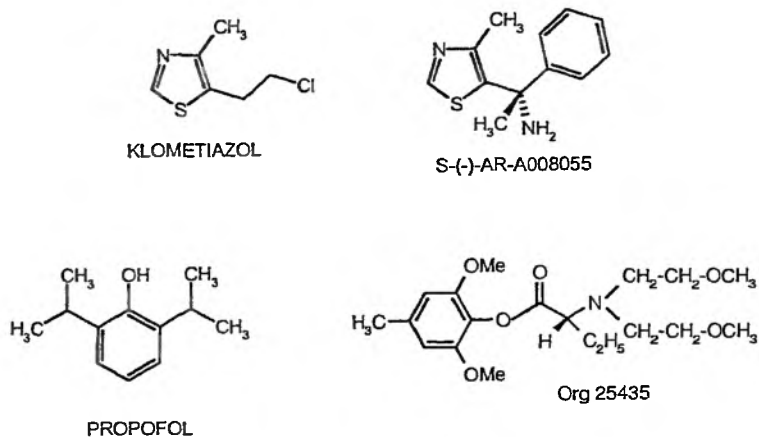
Agonistami receptora neurosteroidowego są także wytwarzane na obwodzie korykosteroidy, wykazujące działanie uspokajające, nasenne i przeciwlękowe a także steroidy anaboliczne o wielokierunkowym działaniu na receptory GABA_A. Pierwszymi związkami steroidowymi o udowodnionym działaniu na receptor GABA_A były zredukowane metabolity progesteronu i deoksykorykosteronu: 3 α ,5 α -tetrahydroprogesteron (3 α ,5 α -THP, 3 α -hydroksy-5 α -pregnan-20-on, allopregnalon) i 3 α ,5 α -tetrahydrodeoksykorykosteron (3 α ,5 α -THDOC, 3 α ,21-dihydroksy-5 α -pregnan-20-on, allotetrahydrodeoksykorykosteron). Wpływ na receptory gabaergiczne udowodniono także u innych pochodnych, jak u często stosowanego hydrokoryzolu (kortyzolu) i kortyzonu, pregnolonu, DHEA, alfaksalony, stosowanego niegdyś jako anestetyk ogólny. 3 α -Zredukowane neurosteroidy wykazują wszystkie klasyczne efekty pobudzenia receptora GABA_A tj. przeciwlękowe, miorelaksacyjne, działanie uspokajające nasenne, a także ogólnie znieczulające. Neurosteroidy mają też działanie przeciwdrgawkowe (ganaksolon znajduje się obecnie w badaniach klinicznych jako potencjalny doustny lek przeciwpadaczkowy), anestetyczne, przeciwdepresyjne i przeciwpсихotyczne. Być może steroidy neuroaktywne będą w przyszłości stosowane w terapii depresji i w zespole odstawienia alkoholowego, pomocne mogą się również okazać w terapii lęku. Związek ORG 20599 mający podstawnik 2- β -morfolinowy jest steroidem rozpuszczalnym w wodzie i ma szansę stać się donacznym anestetykiem (Rys. 15).



Rysunek 15. Struktury agonistów receptora neurosteroidowego

Wpływ na receptory $GABA_A$ wykazano również dla steroidów anabolicznych, syntetycznych pochodnych testosteronu, (DHEA, stanozolol), stosowanych w celach leczniczych jak i dopingowych. Związki te wywołują zmiany w zachowaniach lękowych i agresji. Pochodne 17α -alkilowe, jak 17α -metylotestosteron i stanozolol oraz 19-nortestosteron, w odróżnieniu od endogennych neurosteroidów osłabiają działanie GABA na receptorach $\alpha_2\beta_2\gamma_2$. Związki te mają wielokierunkowy wpływ na aktywność gabaergiczną zależną od budowy receptora, podaży GABA i lokalizacji w o.u.n [27].

Kolejnym punktem uchwytu działania w receptorze $GABA_A$ jest miejsce wiążące kłometiazol. Kłometiazol będący pochodną tiazolu ma działanie przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe, stosuje się go w zespole odstawienia alkoholu, ma on także działanie neuroprotekcyjne. Gabamimetyczne bezpośrednie działanie aktywujące kłometiazolu wykazano w badaniach na podjednostkach receptorów $GABA_A$ ($> 30 \mu M$); $\alpha_1\beta_1\gamma_2$ i $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. W niższych stężeniach kłometiazol jedynie nasila działanie GABA, wykazując dodatnie działanie modulujące. Punktem uchwytu bezpośredniego działania na receptor nie jest miejsce wiążące GABA. Być może ligand ten oddziałuje na receptor $GABA_A$ za pośrednictwem kilku miejsc aktywnych. Podobne efekty wykazano dla analogu kłometiazolu, związku AR-A008055, a szczególnie dla jego izomeru *S*-(-) [38, 39] (Rys. 16). Innym ligandem miejsca wiążącego kłometiazol jest propofol. Jest to związek o strukturze fenolu, zupełnie różnej od kłometiazolu. Propofol ma też inny profil aktywności farmakologicznej, gdyż jest anestetykiem ogólnym o bardzo krótkim czasie działania. Nasila on działanie agonistów $GABA_A$ [40]. Wśród analogów propofolu znaleziono związki o korzystnym działaniu anestetycznym. Działają one poprzez allosteryczną modulację receptorów $GABA_A$. Najsilniejszą aktywność ma związek oznaczony symbolem Org25435 [41].



Rysunek 16. Struktury ligandów miejsca wiążącego kłometiazol

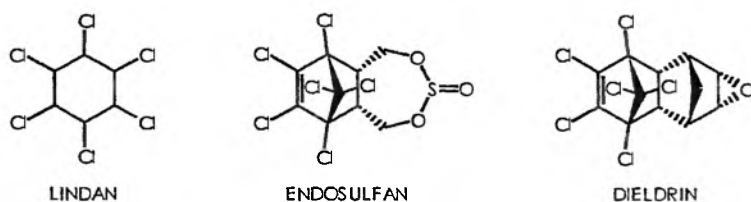
W kompleksie receptora $GABA_A$ są także miejsca wiążące inne związki. Dotyczy to związków nieselektywnych, mających często złożony i nie w pełni wyjaśniony mechanizm działania. Anestetyki wziewne jak halotan, izofluran oraz inne związki o podobnych właściwościach nie mają w pełni wyjaśnionego mechanizmu działania (Rys. 17). Jednym z punktów ich działania, obok mechanizmów błonowych i wpływu na kanały jonowe, może być oddziaływanie na receptor $GABA_A$. Badania wskazują na to, iż związki te nasilają wiązanie ligandów z receptorem (zarówno $GABA$, jak i BDZ). Wciąż nie określono miejsca wiążącego te związki. Na jego istnienie może wskazywać stereoselektywność ich działania [42].



Rysunek 17. Struktury anestetyków wziewnych

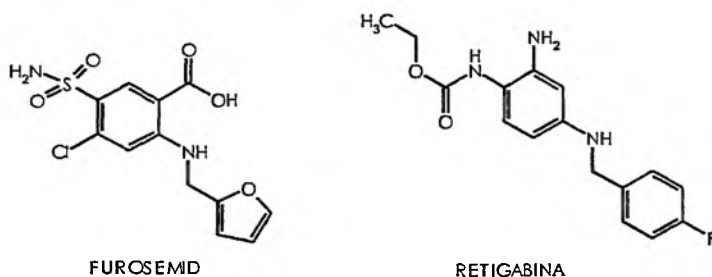
Wpływ etanolu na receptor $GABA_A$ nie jest jasny. W niektórych testach nasila on prąd chlorkowy wywołany $GABA$, w innych nie wykazuje nań wpływu. Badania na szczurach wskazują na to, iż etanol zmniejsza uwalnianie $GABA$ w różnych obszarach o.u.n., w co zaangażowane są prawdopodobnie presynaptyczne receptory $GABA_A$ zawierające podjednostkę α_6 . Być może miejsce wiążące etanol zlokalizowane jest na podjednostce α_6 , z tą podjednostką (w kombinacji z β_2 i γ_2) wydaje się oddziaływać sarmazenil będący funkcjonalnym antagonistą etanolu [43].

Miejsce wiążące pestycydy określono badając działanie neurotoksyczne organicznych chlorowcopochodnych lindanu (γ -heksachlorocykloheksanu) oraz cyklodienowych pochodnych α -endosulfanu i dieldrinu (Rys. 18). Związki te wywołują u ssaków zespół nadpobudzenia, który może prowadzić do drgawek. Neurotoksyczne działanie tych związków jest wynikiem oddziaływań z receptorem GABA_A. Wykazano, że hamują one przepływ jonów chlorkowych poprzez deaktywację receptorów GABA_A, bez modyfikacji miejsc wiążących benzodiazepiny i GABA [44].



Rysunek 18. Struktury neurotoksycznych pestycydów wiążących się z receptorem GABA_A

Furosemid, który jest szeroko i od dawna stosowanym lekiem moczopędnym, wykazuje także wpływ na receptory GABA_A, zwłaszcza zawierające podjednostki α_4 i α_6 (niewrażliwe na BDZ) (Rys. 19) [45].



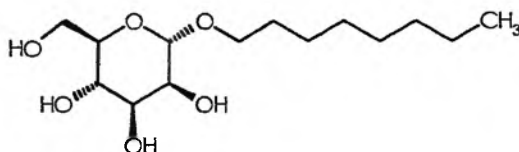
Rysunek 19. Struktury leków o różnym działaniu farmakologicznym, wpływające na receptor GABA_A

Znaleziono miejsce wiążące jony metali dwuwartościowych. Na niektórych receptorach GABA_A, odpowiadają one za zmniejszenie wrażliwości receptora na GABA. Na miejsce to mogą oddziaływać jony Cd²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺. Odrębne miejsce wyróżnia się dla kationów Zn²⁺. Jony Zn²⁺ modulują aktywność zarówno receptorów GABA_A jak i receptorów aminokwasów pobudzających (NMDA), uczestnicząc tym samym w działaniu dwóch przeciwstawnych układów neuroprzekąźnikowych o.u.n. ssaków. Jony Zn²⁺ łączą się prawdopodobnie ze specyficznym miejscem oddziaływania na zewnątrzkomórkowej części receptora. Szczególnie silnie oddziałują one na receptory złożone z podjednostek $\alpha\beta$ i $\alpha\beta\delta$, podczas gdy podjednostki γ i ϵ drastycznie osłabiają ich wpływ. Działanie jonów Zn²⁺ związane jest

prawdopodobnie z allosteryczną modulacją kanału jonowego, jak i z bezpośrednim blokowaniem tego kanału [46].

Retigabina jest nowym lekiem przeciwpadaczkowym, który znajduje się w fazie badań klinicznych. Jednym z możliwych molekularnych mechanizmów jego działania jest wpływ na układ gabaergiczny. Wykazano, że retigabina jest pozytywnym allosterycznym modulatorem receptora $GABA_A$. Dokładne miejsce oddziaływania dla tego leku nie jest znane. Wiadomo natomiast, że jego działania nie znosi flumazenil, co wskazuje że nie jest on ligandem miejsca BDZ [47] (Rys. 19).

Powinowactwo do niezdefiniowanego jeszcze miejsca receptorowego $GABA_A$, wywołujące jego dodatnią modulację, stwierdzono dla pochodnych sacharydu występującego w grzybach, kaloporozydu: deacetylo-kaloporozydu i oktylo- O - β -D-mannopiranozydu (Rys. 20). W badaniach *in vitro* nawet prosty dwucukier, laktoza wykazuje efekt modulujący aktywność miejsc wiążących receptora $GABA_A$. Wpływ ten jest niezależny od BDZ i innych modulatorów, i może być związany z oddziaływaniem z miejscem wiążącym dla sacharydów [48, 49].



OKTYLO-O-B-D-MANNOPIRANOZYD

Rysunek 20. Analog kaloporozydu modulujący działanie receptora $GABA_A$

Badania na szczurach wykazują, iż receptory $GABA_A$ uczestniczą w mechanizmach hipnotycznego działania melatoniny. Hormon ten może oddziaływać przez miejsce wiążące BDZ, PIC i częściowo przez receptor $GABA$ [50].

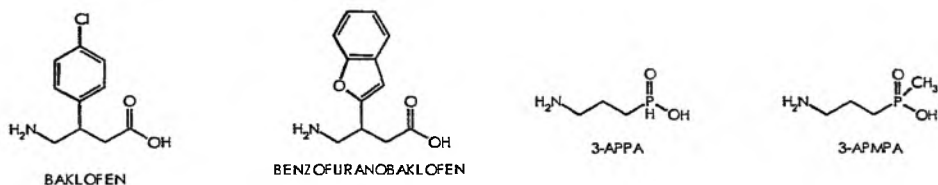
3. RECEPTORY $GABA_B$

Receptory $GABA_B$ odkryte zostały w latach 70. w zakończeniach współczulnych przedsionka serca. Okazały się one niewrażliwe na znanych dotychczas agonistów receptora $GABA_A$, a czułe na baklofen, znany wówczas lek przeciwskurczowy. Baklofen jest specyficznym agonistą receptorów $GABA_B$, które w przeciwieństwie do $GABA_A$ i $GABA_C$ są receptorami metabotropowymi, związanymi z białkami G. Receptory $GABA_B$ występują zarówno na neuronach jak i na komórkach narządów wewnętrznych. W o.u.n. największe ich zagęszczenie obserwuje się w mózdku, substancji galaretowatej rdzenia kręgowego, korze czołowej, i niektórych strukturach podkorowych. Niekiedy wielokrotnie przewyższają one ilościowo receptory $GABA_A$. Receptory $GABA_B$ występują zarówno postsynaptycznie jak i presynap-

tycznie, jako auto- lub heteroreceptory, regulując (zmniejszając) uwalnianie innych neuroprzekazników [6, 51].

4. LIGANDY RECEPTORA GABA_B

Poszukiwania agonistów receptora GABA_B doprowadziły do otrzymania szeregu substancji selektywnie pobudzających ten receptor. Do związków tego typu należy (–)-baklofen (kwas β-p-chlorofenylo-γ-aminomasłowy), pochodne GABA podstawione w pozycji 3 płaskim układem benzofuranu i metoksybenzofuranu oraz kwasy aminoalkilofosfinowe (kwas 3-aminopropyl- i 3-aminopropylometylofosfinowy, 3-APPA i 3-APMPA), które są znacznie silniejszymi selektywnymi agonistami tego receptora niż baklofen (Rys. 21).



Rysunek 21. Agoniści receptora GABA_B

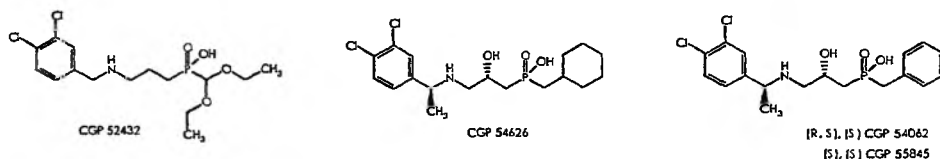
Faklofen będący fosfonowym analogiem baklofenu, podobnie jak saklofen i 2-hydroksysaklofen oraz β-hydrokso-GABA (GABOB), jest słabym, selektywnym agonistą GABA_B (Rys. 22).



Rysunek 22. Struktury słabych, selektywnych antagonistów receptora GABA_B

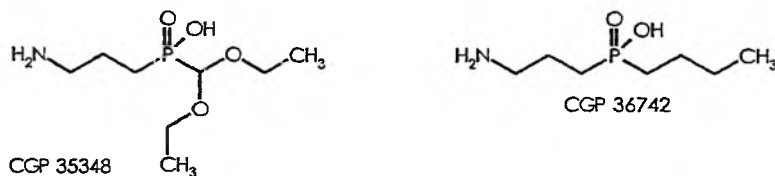
Spośród ligandów receptora GABA_B zastosowanie w leczeniu znalazł jedynie ich selektywny agonista (–)-baklofen, stosowany jako lek miorelaksacyjny i przeciwbólowy. Wśród agonistów receptora GABA_B poszukuje się również związków o działaniu, przeciwdrgawkowym, prokognitywnym (ze względu na udział GABA_B w mechanizmach odhamowywania), a także przeciwastmatycznym, gdyż pobudzenie receptora GABA_B zmniejsza uwalnianie bronchospastycznych neuro-

mediatorów. W badaniach na zwierzętach wykazano u agonistów GABA_B działanie przeciwbólowe, a także zmniejszoną perystaltykę jelit. Agoniści GABA_B mogą znaleźć zastosowanie w terapii uzależnień od alkoholu, leków i substancji odurzających. Działanie to tłumaczy się zaangażowaniem receptorów GABA_B w regulację dopaminergicznych neuronów układu mezolimbicznego, biorących udział w mechanizmach uzależnień [52, 53].



Rysunek 23. Antagoniści receptorów GABA_B

Potencjalne zastosowanie w terapii mogą mieć również antagoniści receptorów GABA_B. Wśród związków o takich właściwościach, cechujących się znacznie większym powinowactwem do receptorów GABA_B, są struktury oznaczone symbolami: CGP 52432, CGP 54062, CGP 54626 i CGP 55845 [8] (Rys. 23). Antagoniści receptorów GABA_B, związki CGP 36742 i CGP 35348 (Rys. 24) wykazują działanie przeciwpadaczkowe (w modelu napadów nieświadomości), a związek CGP 36742 ma działanie prokognitywne. Działanie to może być związane z blokowaniem autoreceptorów presynaptycznych i wzrostem uwalniania endogennego GABA, a efekt prokognitywny – ze wzrostem uwalniania kwasu glutaminowego.



Rysunek 24. Antagoniści receptorów GABA_B o właściwościach przeciwpadaczkowych

5. RECEPTORY GABA_C

W latach 80. odkryto kolejny typ receptora GABA, niewrażliwy na ligandy receptorów GABA_A i GABA_B tj. bikukulinę i baklofen. Został on określony jako receptor GABA_C. Receptory GABA_C podobnie jak GABA_A są związane z kanałem chlorkowym, jednak wyzwolony pod wpływem GABA prąd chlorkowy ulega znacznie wolniej desensytyzacji. Są one także znacznie czulsze na GABA. Pod względem budowy receptory GABA_C są homooligomerami, zbudowanymi wyłącznie z jednego typu podjednostek – ρ , występującego w trzech podtypach: $\rho 1$ – $\rho 3$.

W organizmie człowieka receptory $GABA_C$ występują znacznie rzadziej niż dwa poprzednie typy. Obecne są one w komórkach dwubiegunowych siatkówki a w niewielkich ilościach występują w mózdku, korze mózgowej, rdzeniu kręgowym, jądrze ogoniastym i innych strukturach. Prosta budowa i ograniczone rozpowszechnienie tego typu receptora w organizmie człowieka, oraz częste występowanie u bezkręgowców a nawet u bakterii, mogą świadczyć o tym, iż receptor $GABA_C$ jest strukturą starszą ewolucyjnie, z której rozwinęły się dominujące u człowieka receptory $GABA_A$ [8].

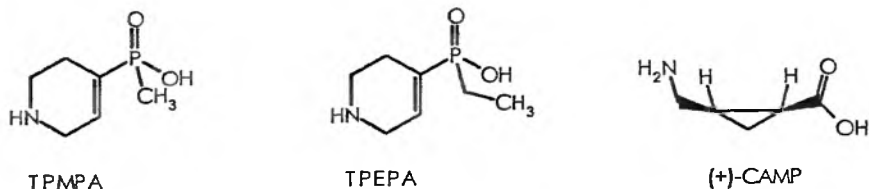
6. LIGANDY RECEPTORA $GABA_C$

Większość klasycznych agonistów i antagonistów receptorów $GABA_A$ (BDZ, barbiturany, bikukulina) i $GABA_B$ (baklofen, faklofen, saklofen) jest nieaktywna względem tego receptora, inne wykazują częściową aktywność, lub przeciwne działanie. Agoniści receptora $GABA_A$, muscimol i izoguwacyna są częściowymi agonistami receptora $GABA_C$, natomiast THIP i P-4-S SA są jego antagonistami. Antagonista $GABA_A$ związek SR-95531 jest agonistą $GABA_C$. Działanie selektywne względem receptorów $GABA_C$ stwierdzono dla dwóch izomerów kwasu 4-aminokrotonowego: *trans*- (TACA, kwas *trans*-4-aminobut-2-enowy) i *cis*- (CACA kwas *cis*-4-aminobut-2-enowy). TACA jest jak dotąd jedynym przykładem agonisty $GABA_A$, który wykazuje silniejsze działanie agonistyczne względem $GABA_C$, z kolei CACA okazał się względnie selektywnym agonistą receptora $GABA_C$ [6] (Rys. 25).



Rysunek 25. Struktury względnych agonistów receptora $GABA_C$

Selektywnymi agonistami receptora $GABA_C$ są aminoalkilofosfinowe analogi GABA, związki oznaczone symbolami TPMPA, TPEPA oraz (+)-CAMP (Rys. 26). Niekompetywnym i nieselektywnym antagonistą tego receptora jest pikrotoksyna, i TBPS, które, podobnie jak w receptorach $GABA_A$, blokują kanał chlorkowy, wykazują jednak odpowiednio: 30 i 250 razy mniejsze powinowactwo do tego receptora [8]. Jak dotąd nie są znane modulatory aktywności receptora $GABA_C$.

Rysunek 26. Selektywni agoniści receptorów GABA_C

PODSUMOWANIE

Dalszy rozwój biologii molekularnej pozwoli zapewne w niedługim czasie rozszerzyć naszą wiedzę o molekularnych mechanizmach oddziaływań cząsteczki leku w miejscu aktywnym, w tym w kompleksie receptora GABA. Rozwój genetyki i nowych technik badawczych w farmakologii umożliwi prowadzenie badań na klonowanych subtypach receptorów, co może skutkować odkryciem nowych substancji biologicznie aktywnych, które w dalszej przyszłości znajdą zastosowanie w terapii. Układ gabaergiczny pozostanie celem takich badań, z uwagi na jego szerokie zaangażowanie w wiele procesów funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. Konturek, *Fizjologia człowieka. t. I. Fizjologia ogólna.*, Wyd. VI, Fundacja dla Wydziału Lekarskiego UJ, Kraków 1995.
- [2] W. Kostowski, *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii.*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, 2001.
- [3] E. Roberts, *GABA in nervous system function.* Raven Press, New York, 1976.
- [4] B. Malawska, *Wiad. Chem.*, 1989, **43**, 457.
- [5] P. Krosggaard-Larsen, B. Frølund, F. S. Jørgensen, A. Schousboe, *J. Med. Chem.* 1994, **37**, 2489.
- [6] J.Z. Nowak, J.B. Zawilska, (red), *Receptory – struktura, charakterystyka, funkcja.* PWN, Warszawa, 1997.
- [7] L. Coyne, G. Lees, *Curr. Anaesth. Crit. Care*, 2002, **13**, 334.
- [8] M. Chebib, G.A.R. Johnston, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 1428.
- [9] I. Böhme, H.Lüddens, *Curr. Med. Chem.*, 2001, **8**, 1258.
- [10] A. Zejc, M. Gorczyca *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- [11] E.R. Korpi, R.M. Mihalek, S.T. Sinkkonen, B. Hauer, W. Hevers, G.E. Homanics, W. Sieghart, H. Lüddens, *Neuroscience*, 2002, **109**, 733.
- [12] E. Sigel, R.H. Dodd, *Drugs Fut.*, 2001, **26**, 1191.
- [13] E. Sanna, F. Busonero, G. Talani, M. Carta, F. Massa, M. Peis, E. Maciocco, G. Biggio, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, **451**, 103.
- [14] P.R. Carlier, E.S.-H. Chow, R.L. Barlow, J.R. Bloomquist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1985.

- [15] B. Frølund, L. Tagmose, A. T. Jørgensen, U. Kristiansen, T. B. Stensbøl, T. Liljefors, P. Krosgaard-Larsen, *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, **38**, 447.
- [16] X.-L. Ju, Y. Ozoe, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 2337.
- [17] D.I. Obradović, D.R. Bokorjić, M.M. Savić, D.S. Andjelković, N.D. Ugrešić, M.P. Stojilković, *Pharmacol. Res.*, 2002, **46**, 149.
- [18] D.J. Canney K.D. Holland, J.A. Levine, A.C. McKeon, J.A. Ferrendelli, D.F. Covey, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1460.
- [19] E.M. Petersen, K. Xu, K.D. Holland, A.C. McKeon, S.M. Rothman, J.A. Ferrendelli, D.F. Covey, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 275.
- [20] D.J. Canney, H.-F. Lu, A.C. McKeon, K.-W. Yoon, K. Xu, K.D. Holland, S.M. Rothman, J.A. Ferrendelli, D.F. Covey, *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, **6**, 43.
- [21] L.A. Sorbera, P.A. Leeson, J. Silvestre, J. Castañer, *Drugs Fut.*, 2001, **26**, 651.
- [22] Q. Wang, Y. Han, H. Xue, *CNS Drug Rev.*, 1999, **5**, 125.
- [23] S. Selleri, F. Bruni, C. Costagli, A. Costanzo, G. Guerrini, G. Ciciani, P. Gratteri, C. Bonaccini, P. Malmberg Aiello, F. Besnard, S. Renard, B. Costa, C. Martini, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 310.
- [24] M.S. Chambers, J.R. Atack, F.A. Bromidge, H.B. Brughton, S. Cook, G.R. Dawson, S.C. Hobbs, K.A. Maubach, A.J. Reeve, G.R. Seabrook, K. Wafford, A.M. MacLeod, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1176.
- [25] P.A. Albaugh, L. Marshal, J. Gregory, G. White, A. Hutchison, P.C. Ross, D. W. Gallagher, J.F. Tallman, M. Crago, J.V. Casella, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 5043.
- [26] T. Akbarzadeh, S.A. Tabatabai, M.J. Khoshnoud, J. Mohammad, B. Shafaghi, A. Shafiee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 769.
- [27] I. Collins, Ch. Moyes, W.B. Davey, M. Rowley, F.A. Bromidge K. Quirk, J.R. Atack, R.M. Mckernan, S.-A. Thompson, K. Wafford, G.R. Dawson, A. Pike, B. Sohal, N.N. Tsou, R.G. Ball, J.L. Castro, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1887.
- [28] X. Li, Ch. Zhang, R. Furmueller, K. Fuchs, S. Huck, W. Sieghart, J. Deschamps, J.M. Cook, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 5567.
- [29] P. Kahnberg, E. Lager, C. Rosenberg, J. Schougaard, L. Camet, O. Sterner, E.Ø. Nielsen, M. Nielsen, T. Liljefors, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 4188.
- [30] M.S. Huen, K.-M. Hui, J.W.C. Leung, E. Sigel, R. Baur, J.T.-F. Wong, *Biochem. Pharmacol.*, 2003, **66**, 2397.
- [31] K.-M. Hui, M. S. Huen, H. Y. Wang, H. Zheng, E. Sigel, R. Baur, H. Ren, Z. Wang Li, J.T.-F. Wong, H. Xue, *Biochem. Pharmacol.*, 2002, **64**, 1415.
- [32] M. Vergnes, A. Boehrer, Xiaohui He, H. Grenay, M. Dontenwill, J. Cook, C. Marescaux, *Epilepsy Res.*, 2001, **47**, 43.
- [33] J.F. Navarro, E. Burón, M. Martín-López, *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2002, **26** 1389.
- [34] F. Crestani, R. Assandri, M. Tauber, J. R. Martin, U. Rudolph, *Neuropharmacology*, 2002, **43**, 679.
- [35] W. Wang, D.-Ch. Wu, Y.-H. Chen, W. He, L.-Ch. Yu, *Brain Res.*, 2002, **956**, 393.
- [36] R. Rupprecht, *Psychoneuroendocrin.*, 2003, **28**, 139.
- [37] P. Yang, B. L. Jones, L. P. Henderson, *Neuropharmacology*, 2002, **43**, 619.
- [38] R.M. Nelson, A.H. Hainsworth, D.G. Lambert, J.A. Jones, T.K. Murray, D.A. Richards, J. Gabrielsson, A.J. Cross, A.R. Green, *Neuropharmacology*, 2001, **41**, 159.
- [39] R.M. Nelson, A.R. Green, A.H. Hainsworth, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, **452**, 255.
- [40] S.M. O'Shea, L.C. Wong, N.L. Harrison, *Brain Res.*, 2000, **852**, 344.

- [41] A. Anderson, D. Belelli, D.J. Bennett, K.I. Buchanan, A. Casula, A. Cooke, H. Feilden, David K. Ge.,ell, N.M. Hamilton. E.J. Hutchinson, J.J. Lambert, M.S. Maidment, R. McGuire, P. McPhail, S. Miller, A. Muntoni, J.A. Peters, F.H. Sansbury, D. Stevenson, H. Sundaram, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 3582.
- [42] B.D. Harris, E.J. Moody, P. Skolnick, *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, **341**, 349.
- [43] T.P. Piepponen, K. Kiiianmaa, L. Ahtee, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002, **74**, 21.
- [44] C. Vale, E. Fonfria, J. Bujons, A. Messegueur, E. Rodriguez-Farre, C. Suñol, *Neuroscience*, 2003, **117**, 397.
- [45] A. Guyon, L. Cathala, D. Paupardin-Tritsch, D. Eugene, *Neuropharmacology*, 2002, **43**, 750.
- [46] A. Barberis, E.M. Petrini, E. Cherubini, J. W. Mozrzymas, *Neuropharmacology*, 2002, **43**, 607.
- [47] C.M. van Rijn, E. Willems-van Bree, *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, **464**, 95.
- [48] N. Rezai, C. Duggan, D. Cairns, G. Lees, P. L. Chazot, *Biochem. Pharmacol.*, 2003, **65**, 619.
- [49] G. Lees, P.L. Chazot, H. Vankayalapati, G. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 1759.
- [50] F. Wang, J. Li, Ch. Wu, J. Yang, F. Xu, Q. Zhao, *Pharmacol. Biochem. Behavior.*, 2003, **74**, 573.
- [51] H. Möhler, D. Benke, J.-M. Fritschy, *Life Sci.*, 2001, **68**, 2297.
- [52] P.V. Dicipinigatis, *Pulmon. Pharmacol. Ther.*, 1999, **12**, 257.
- [53] M.S. Cousins, D.C.S. Roberts, H. de Wit, *Drug Alcohol Dependence*, 2002, **65**, 209.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 marca 2004

**WYBRANE BIOAKTYWNE POCHODNE
ADAMANTANU**

**THE CHOISEN BIOACTIVE ADAMANTANE
DERIVATIVES**

Andrzej Orzeszko^{1*,2}

^{1} Katedra Chemii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie,
ul. Nowoursynowska 159C, 02-787 Warszawa,*

*² Instytut Chemii, Wojskowa Akademia Techniczna w Warszawie,
ul. Kaliskiego 3, 00-908 Warszawa*

Abstract

Wstęp

Właściwości biologiczne pochodnych adamantanu

1. Pochodne adamantanu o działaniu przeciwbakteryjnym

2. Pochodne adamantanu o działaniu przeciwwirusowym

3. Pochodne adamantanu o działaniu przeciwnowotworowym

Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. Andrzej Orzeszko (ur. 1951 w Warszawie) zatrudniony jest na stanowiskach profesora nadzwyczajnego w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego oraz Wojskowej Akademii Technicznej. Jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (1974). Stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskał na Uniwersytecie Warszawskim (1978), a doktora habilitowanego na Politechnice Warszawskiej (1995). Początkowo zajmował się chemią związków wielkocząsteczkowych, a w szczególności polimerami termoodpornymi. W roku 1988 był stypendystą włoskiej Akademii Nauk (CNR) na Uniwersytecie w Katanii. Po habilitacji rozszerzył obszar badań naukowych. Obecnie jego główne zainteresowania koncentrują się na dwóch kierunkach: na syntezie i badaniu związków ciekłokrystalicznych oraz na syntezie związków biologicznie czynnych.

ABSTRACT

Particularly the biological properties of adamantane derivatives are very interesting. The most known of clinical use is the antiviral drug 1-aminoadamantane (amantadine) [7–11]. In the presented paper only antimicrobial, antiviral as well as anticancer agents are described. Novel ester imides synthesised from trimellitic acid chloride and 1-adamantanol, 2-adamantanol, 1-adamantanemethanol or 1-adamantaneethanol, were tested as antimicrobial compounds [16–18]. Some of these derivatives showed significant activity. The incorporation of L-alanine and L-phenylalanine as well as ω -amino acids into the phthalimide moiety as *N*-substituents, leads to strong antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* strains.

A variety of 5'-*N*-phthaloyl-3'-azido-2',3'-dideoxythymidine derivatives has been synthesised and evaluated for their activity against HIV-1 and HIV-2 [28]. Most of the AZT derivatives showed antiviral activity in the lower micromolar concentration range. It should be notice that all these compounds were inactive against HIV in thymidine kinase-deficient cells, pointing to the compounds' requirement to release free AZT to afford antiviral efficacy.

Tumor necrosis factor-alpha, so-called TNF- α , is a cytokine produced by numerous cell types among which monocytes/macrophages play a major role [29–40]. Investigation of the biological properties of TNF- α , *in vitro* as well as *in vivo* models, has revealed that this cytokine has both beneficial and unfavourable effects. In this context, it is interesting to search for new drugs acting as stimulators or inhibitors of TNF- α production. It was found that *N*-(adamant-1-yl)monothiophthalimide and *N*-(adamant-2-yl)monothiophthalimide showed over 200% enhancing of cytokine production, while some other imides were inhibitors.

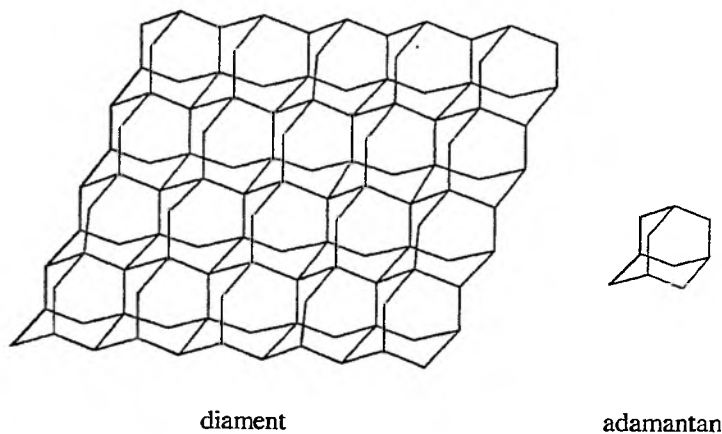
The known drug bropirimine is orally active immunomodulator that stimulates production of TNF- α and other cytokines and is now under phase II clinical trials for treatment of bladder carcinoma [43]. The inspiration for us was the search for bropirimine adamantane analogues [44]. The synthesis of adamantylated pyrimidines was based on the Traube reaction of 3-(adamantan-1-yl)-3-oxopropionic acid ethyl ester with urea, thiourea, guanidine as well as acetamide, respectively. Then the compounds obtained were converted into respective bromo-, thio- and *S*-alkyl derivatives. The significant anticancer and antimicrobial properties of [2-(6-adamantan-1-yl-2-methylpyrimidin-4-ylsulfanyl)ethyl]dimethylamine were found.

WSTĘP

Adamantan, czyli tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan wyizolowany został przez Landę z podkarpackich złóż ropy naftowej w roku 1933. Chociaż zawartość tego węglowodoru w ropie była znikoma (0,0004%), wyodrębnienie go było możliwe dzięki niezwykle wysokiej temperaturze topnienia (269°C) [1–2]. Pierwszy etap otrzymywania adamantanu polega na destylacji surowej ropy naftowej z parą wodną, a następnie wymrażaniu uzyskiwanej frakcji. W ten sposób ze 100 kg destylatu Landa otrzymał ponad 300 g tego węglowodoru stając się na wiele lat monopolistą w jego produkcji.

Od tej pory związek ten wciąż zadziwia swoimi niezwykłymi właściwościami. Częsteczki o wzorze sumarycznym C₁₀H₁₆ zbudowane są z trzech skondensowanych pierścieni cykloheksanowych w konformacji krzesłowej. Struktura adamantanu zbliżona jest do sieci krystalicznej diamentu. *Nota bene* słowo „adamantan” wywodzi się od greckiej nazwy diamentu (grec. *αδάμαξς*).

Na rys. 1 przedstawiono dla porównania budowę obydwu tych substancji.

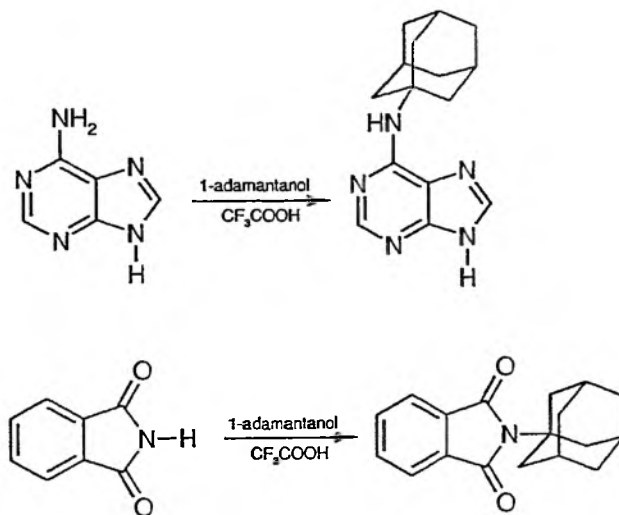


Rysunek 1. Sieć krystaliczna diamentu oraz cząsteczka adamantanu

Taka budowa silnie rzutuje na szereg właściwości fizykochemicznych. Wystarczy przypomnieć, że temperatura topnienia adamantanu wynosi 269°C (dla dekanu –30°C) i jest jedną z najwyższych dla znanych węglowodorów. Z drugiej zaś strony, związek ten sublimuje nawet już w temperaturze pokojowej. Adamantan wykazuje także nietypowe, jak dla alkanów czy cykloalkanów, właściwości chemiczne. Ulega on między innymi bromowaniu wg mechanizmu substytucji elektrofilowej wobec kwasów Lewisa dając 1-bromoadamantan. Jest natomiast odporny na działanie bromu w obecności nadtlenków czy promieniowania UV. Ulega też nitrowaniu mieszaniną kwasów azotowego i octowego, w temperaturze 150°C, pod zwiększonym ciśnieniem.

Obecnie adamantan, jak i bardzo wiele jego pochodnych, otrzymuje się też na drodze skomplikowanej, wieloetapowej syntezy organicznej opartej, w dużej mierze, na reakcjach izomeryzacji i przegrupowania [2–5].

Wiele pochodnych adamantanu uzyskuje się dzięki reakcjom, w których biorą udział substraty zawierające już tę grupę. Stosunkowo prostą metodą podstawienia adamantanu w cząsteczkach wielu związków jest bezpośrednie alkirowanie w środowisku kwaśnym. 1-Adamantanol ogrzewany w kwasie trifluoroctowym lub fosforowym (V) tworzy trwały, trzeciorzędowy karbokation. W takich warunkach ulegają alkirowaniu np. egzocykliczne grupy aminowe cytozyny czy adeniny [6]. W ten sam sposób przebiega *N*-adamantylowanie także i innych związków heterocyklicznych takich jak ftalimid, 1,2-dihydropirydazyno-3,6-dion, cytozyna czy adenina. Reakcja adamantylowania zachodzić może także na atomach węgla, jak ma to miejsce w przypadku pozycji 5 pierścienia 1,3-dimetylouracylu czy urydyny. W 1,3-dimetylo-7-deazaksantynie następuje substytucja w pozycji 8. Dzięki kwaśnemu środowisku, w którym zachodzą przedstawione reakcje, możliwe jest alkirowanie związków zwykle nietrwałych w środowisku alkalicznym. Na rys. 2 przedstawiono przykładowe reakcje adamantylowania wybranych związków heterocyklicznych.



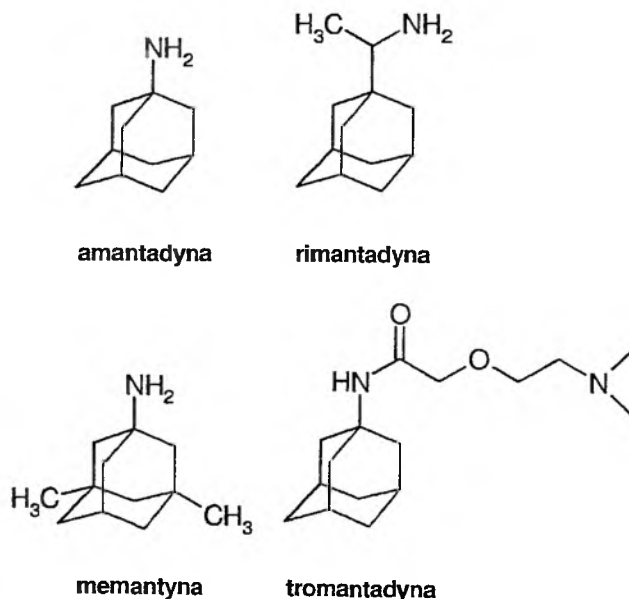
Rysunek 2. Reakcja adamantylowania adeniny i ftalimidu

WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE POCHODNYCH ADAMANTANU

Zaskakujące są właściwości biologiczne pochodnych adamantanu. Tak prosty związek jak 1-aminoadamantan (amantadyna) okazał się skutecznym środkiem w profilaktyce i leczeniu grypy typu A [7]. Został on wprowadzony do użytku

w roku 1966 po nazwę Viregyt lub Symmetrel. Działanie tego leku polega najprawdopodobniej na hamowaniu odślaniania się wirusa z jego otoczki i zabezpieczeniu zdrowych komórek przed wnikaniem wirusów do ich wnętrza [8]. Podobne działania mają także inne aminoadamantany jak tromantadyna, rimantadyna czy memantyna. Związki z tej grupy wpływają też na stężenie endogennej dopaminy. Stosowane są w zaburzeniach występujących podczas leczenia neuroleptykami choroby Parkinsona [9, 10]. Prowadzone są także prace nad zastosowaniem tych związków w terapii choroby Alzheimera [11]. W bieżącym roku memantyna pojawi się na polskim rynku pod handlową nazwą Ebixa oraz Axura. Lek ten należy do grupy antagonistów receptora NMDA (*N*-metylo-*D*-asparaginian). Działanie jego polega na blokowaniu uwalniania nadmiaru glutaminianu, jednego z ważnych neuroprzekazników. Memantyna będzie mogła być stosowana w średnim i zaawansowanym stadium choroby.

Obecnie znanych jest bardzo wiele pochodnych adamantanu wykazujących szerokie fizjologiczne spektrum działania. W bazie danych Medline istnieje kilka tysięcy haseł odnoszących się do takich związków. W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną jedynie wybrane substancje wykazujące aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwnowotworową.



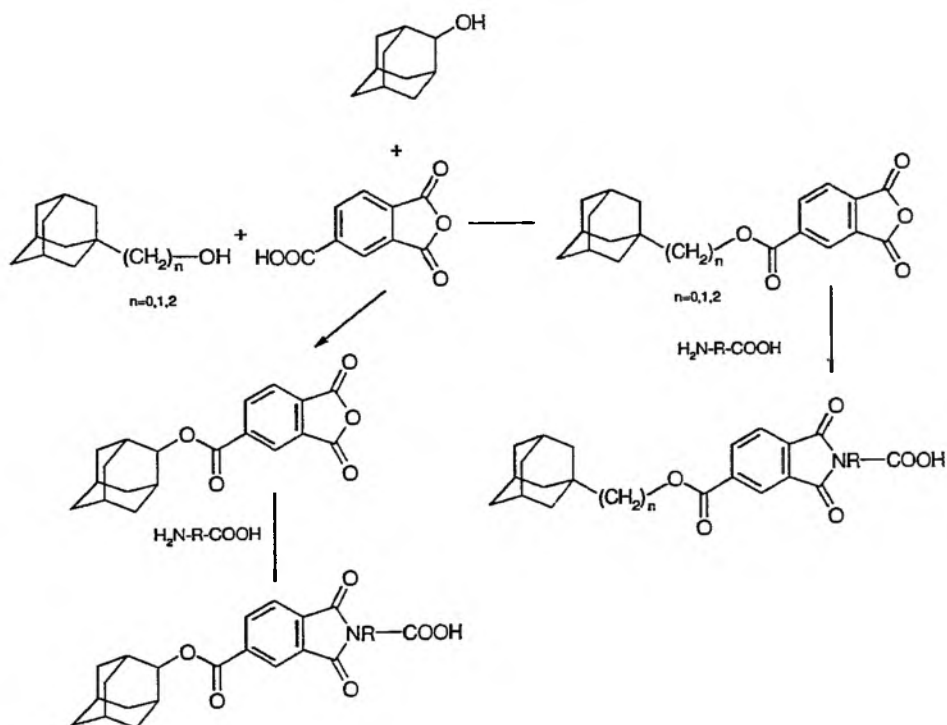
Rysunek 3. Aminoadamantany o działaniu przeciwwirusowym

Zakłada się, że aktywność tych związków wynika właśnie z obecności dużej objętościowo, węglowodorowej grupy adamantylovej pasującej do hydrofobowych kieszeni odpowiednich receptorów. Grupy te ułatwiają także penetrację i groma-

dzenie się substancji w lipidowych strukturach komórkowych. Ułatwia przenikanie barier międzytkankowych na przykład krew–mózg. W opisanych dotychczas pochodnych adamantanu wykazujących szeroki zakres aktywności biologicznej wyróżniają się wyraźnie cząsteczki o silnie zaznaczonym charakterze amfifilowym, gdzie obok węglowodorowej części adamantylowej, występują silnie polarne grupy np. aminowe, amidowe, czy też oksymowe [12–14]. Istotne znaczenie ma też obecność w cząsteczce różnego rodzaju pierścieni heterocyklicznych takich jak imidowe, benzimidazolowe, pirydynowe czy pirymidynowe.

1. POCHODNE ADAMANTANU O DZIAŁANIU PRZECIWBAKTERYJNYM

Nadużywanie antybiotyków, szczególnie z grupy penicylin, spowodowało powstanie wielu szczepów bakteryjnych opornych na tego typu leki. Niezwykle groźne są tzw. zakażenia szpitalne spowodowane między innymi bakteriami Gram-ujemnymi *Klebsiella sp.* Dlatego też wciąż poszukuje się nowych związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Obiecujące wydaje się połączenie struktury adamantanu ze związkami heterocyklicznymi takimi jak pirymidyny, pirydyny czy imidy.

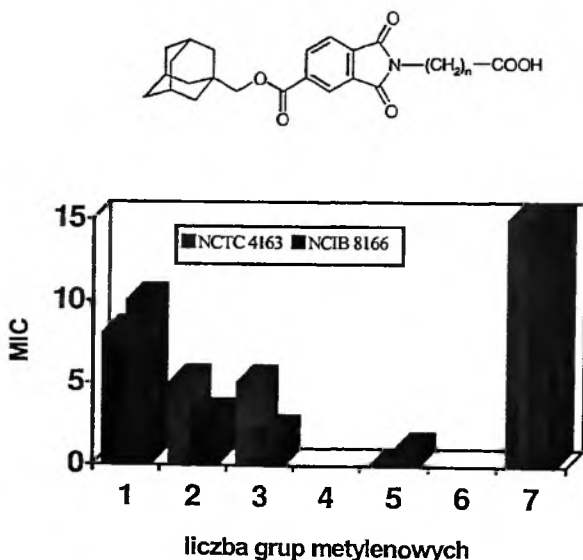


Rysunek 4. Schemat otrzymywania estroimidowych pochodnych adamantanu o działaniu przeciwbakteryjnym

Rys. 4 przedstawia schemat syntezy estroimidowych pochodnych adamantanu o działaniu przeciwbakteryjnym [16–18]. Jak widać, głównymi substratami w tych reakcjach były adamantanoalkohole oraz bezwodnik trimelitowy. Z otrzymanych w ten sposób estrobezwodników uzyskano następnie szereg *N*-podstawionych imidów. Otrzymane wg przedstawionego na rysunku 4 schematu związki, jako imidowe *N*-podstawniki zawierały reszty α -aminokwasów takich glicyna, L-alanina, L-feniloalanina, L-leucyna, L-walina oraz szeregu ω -aminokwasów łańcuchowych.

Tak podstawione estroimidy posiadały zarówno hydrofobową część adamantylową, jak i silnie polarną, końcową grupą karboksylową.

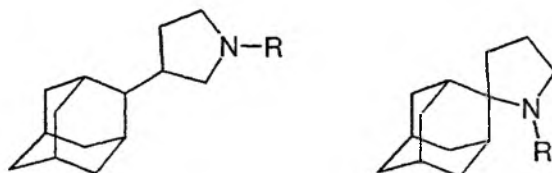
W biologicznej części badań związki te testowane były przeciw szczepom bakterii Gram dodatnich oraz Gram ujemnych. Przy pomocy metody krążkowo-dyfuzyjnej, a następnie poprzez określenie minimalnego stężenia hamującego rozwój bakterii – MIC (ang. *minimal inhibitory concentration*) stwierdzono, że szereg pochodnych adamantylowych wykazuje znaczące działanie przeciwbakteryjne (MIC = 0,5–100 $\mu\text{g/mL}$). Szczególnie aktywna okazała się seria otrzymana z adamantanometanolu. Najbardziej wrażliwymi szczepami bakteryjnymi były *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* i *Micrococcus flavus*. Zaobserwowano interesującą zależność pomiędzy długością łańcucha polimetylenowego w *N*-podstawniku imidu a wartością minimalnego stężenia hamującego rozwój bakterii. Najlepiej było to widoczne w przypadku związków otrzymanych z adamantanometanolu w stosunku do *Staphylococcus aureus* ATCC 4163 oraz *Micrococcus flavus* NCIB 8166. Rys. 5 ilustruje tę interesującą tendencję.



sunek 5. Zależność minimalnego stężenia hamującego rozwój *Staphylococcus aureus* ATCC 4163 oraz *Micrococcus flavus* NCIB 8166 ($\mu\text{g/mL}$) od długości *N*-podstawnika

2. POCHODNE ADAMANTANU O DZIAŁANIU PRZECIWWIRUSOWYM

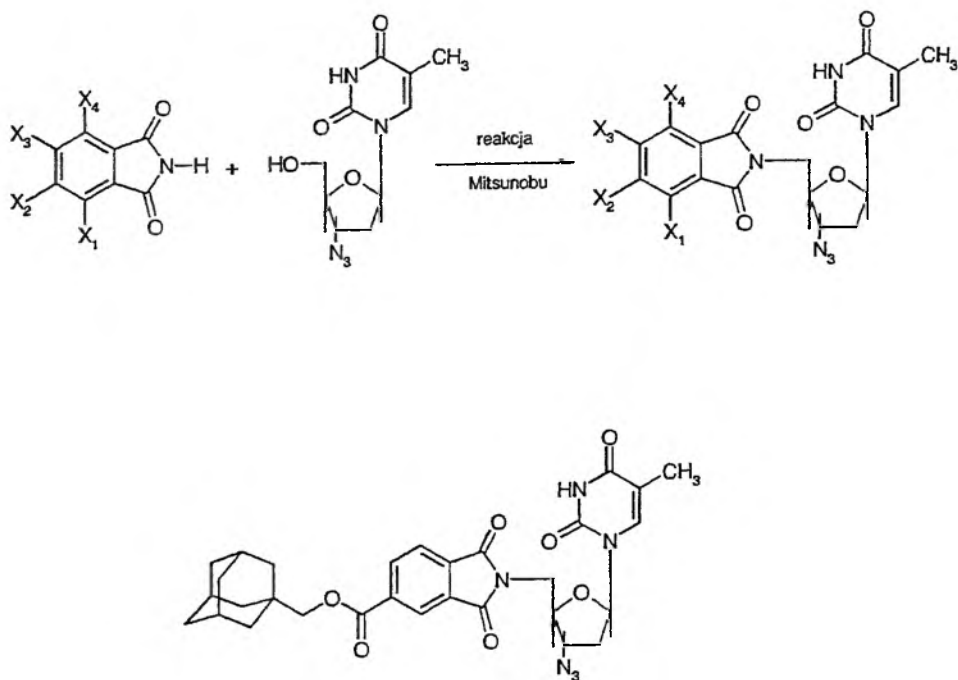
Jak wspomniano we wstępie, aminopochodne adamantanu takie jak adamantyna czy rimantadyna zostały wprowadzone do profilaktyki i terapii przeciwko wirusowi grypy. W okresie ostatnich dwudziestu lat otrzymano szereg nowych pochodnych adamantanu wykazujących ciekawe właściwości przeciwwirusowe. Stwierdzono między innymi, że 3-(2-adamantylo)pirolidyny oraz spiroaminoadamantany przedstawione na rysunku 6, hamują znacznie replikację wirusów wywołujących takie choroby jak: ospa, polio, świnka i wiele innych [19–22].



Rysunek 6. Aminoadamantany o szerokim spektrum aktywności przeciwwirusowej

Wyzwaniem ostatnich lat zarówno dla medycyny jak i chemii medycznej stał się problem znalezienia skutecznych środków do zwalczania epidemii AIDS. Do dnia dzisiejszego nadal jednym z najskuteczniejszych jest AZT (zidovudina), czyli 3'-azydo-2',3'-dideoksytymidyna. *In vivo* AZT, dzięki m.in. kinazie tymidynowej, ulega stopniowej *O*-fosforylacji w pozycji 5'-nukleozydu. Następnie, już jako trifosforan, związek ten wnika do wnętrza komórki, gdzie zostaje wbudowany do wirusowego DNA hamując jego dalszą replikację. Z wielu proleków opartych na strukturze zidovudyny najwięcej miejsca zajmują 5'-*O*-estry AZT. Tego typu pochodne *in vivo* ulegają szeregu reakcjom enzymatycznym. W pierwszym etapie następuje hydroliza wiązania estrowego, a następnie fosforylacja do trifosforanu [23–27].

Podstawową wadą AZT i jego estrowych pochodnych jest ich wysoka cytotoksyczność. Długotrwałe podawanie tych leków powoduje, bowiem, upośledzenie wątroby, niedokrwistość, bóle głowy, nudności i stany niepokoju. Z tego powodu celowym jest prowadzenie dalszych prac związanych z syntezą nowych pochodnych AZT. Podjęto badania nad związkami, w których podatne na hydrolizę enzymatyczną wiązanie estrowe O–C w pozycji 5', zastąpiono trwalszym, jak się wydaje, wiązaniem N–C [28]. Na rys. 7 przedstawiono schemat tej syntezy.



N-5'-{[(4''-adamant-1-yl)metylenoksykarbonylo]ftaloilo}-3'-azydo-2',3'-dideoksytymidyna

Rysunek 7. Synteza 5'-*N*-ftaloilopochodnych AZT

Według powyższego schematu otrzymano szereg związków gdzie podstawnikami X były chlorowce bądź grupy nitrowe, a w jednym przypadku grupa estroimidowa. Trzeba podkreślić, że wszystkie te związki były aktywne wobec wirusów HIV-1 i HIV-2. Najsilniejsze jednak działanie wykazywał przedstawiony na rys. 7 nukleozyd zawierający w pozycji 5' pochodną adamantanu. Jego efektywne stężenie chroniące przed wirusami było ponad stukrotnie mniejsze niż dla pozostałych związków, a tylko 10 razy wyższe niż dla AZT i wynosiło 0,06 μ M. Stwierdzono za to, że związek ten jest o wiele mniej toksyczny w stosunku do zdrowych komórek niż odnośna zidowudina. Ponadto okazało się, że wiązanie N-C, podobnie jak w estrach, podatne jest na działanie kinazy tymidynowej. Podobny więc musi być mechanizm jego działania jako proleku.

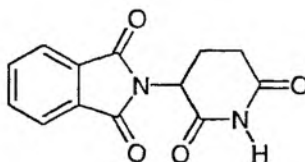
3. POCHODNE ADAMANTANU O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM

Czynnik martwicy nowotworu alfa TNF- α ; (ang. *tumor necrosis factor alpha*) zwany też kachektyną, jest białkiem, cytokiną produkowaną głównie przez makrofagi/monocyty [29]. Może on odgrywać w organizmie zarówno pozytywną jak

i negatywną rolę. Z jednej strony nadprodukcja TNF- α indukuje stany zapalne wielu tkanek. Stwierdzono wysoki poziom tej cytokiny w przebiegu wielu chorób takich na przykład jak reumatoidalne zapalenie stawów, w udarze niedokrwiennym mózgu, czy też w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego [30]. Oznaczanie poziomu TNF- α w płynie mózgowo-rdzeniowym może być pomocne w diagnostyce zapalenia opon mózgowych i mózgu. Z drugiej zaś strony, kachektyna jest cytokiną o udowodnionych właściwościach przeciwnowotworowych. Jej działanie polega na wywoływaniu programowanej śmierci komórki (apoptozy). Stwierdzono, że domiejscowe podanie TNF- α opóźnia rozwój wielu guzów litych.

Okazuje się, że istnieje wiele związków chemicznych posiadających zarówno zdolność hamowania wydzielania TNF- α przez makrofagi, jak również i takich, które mogą silnie stymulować wydzielanie tej cytokiny. Szereg prac badawczych zmierza do otrzymywania takich substancji oraz do próby korelacji pomiędzy ich budową a aktywnością w procesie powstawania lub inhibitowania produkcji TNF- α . Jak wynika z prac Hashimoto bardzo często strukturą wiodącą w tego typu cząsteczkach jest heterocykliczna struktura imidowa [31–36].

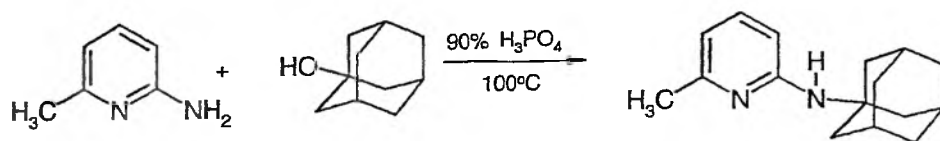
Talidomid (*N*-ftalimidoglutaramid) przedstawiony na rys. 8, który przez wiele lat był synonimem tragedii związanej z jego teratogennymi właściwościami, ponownie zaczyna się cieszyć się dużym zainteresowaniem ze strony świata medycyny. Okazuje się on skutecznym lekiem wspomagającym terapię wielu chorób układu immunologicznego [37]. Jest również silnym inhibitorem wydzielania TNF- α przez ludzkie monocyty.



Rysunek 8. Talidomid – inhibitor wydzielania TNF- α

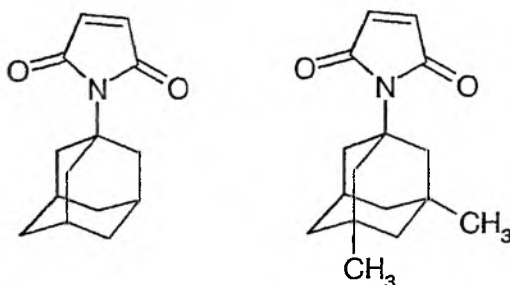
Wiele innych *N*-podstawionych ftalimidów wykazuje zróżnicowany wpływ na wydzielanie kachektyny. Między innymi *N*-(1-adamantylo)ftalimid intensywnie stymuluje wydzielanie TNF- α . Interesujące są też pod tym względem pochodne tioimidowe i estroimidowe. W niektórych tych przypadkach uzyskano ponad 200% wzrost poziomu cytokiny wydzielanej przez komórki rakowe w stosunku do próby kontrolnej [38].

Oprócz pierścieni imidowych, związki pirydyn i pirymidyn są niezwykle skutecznymi aktywatorami wydzielania TNF- α . Wykorzystując metodę bezpośredniego adamantylowania pierścieni heterocyklicznych, o której wspomniano we wstępie, uzyskano niezwykle wydajny pod tym względem związek, a mianowicie 2-(adamant-1-yl)amino-6-metylopirydynę, która indukowała kachektynę w komórkach czerniaka mysiego z wbudowanym genem ludzkiego TNF, w ponad 300% w stosunku do próby kontrolnej (rys. 9) [39–40].



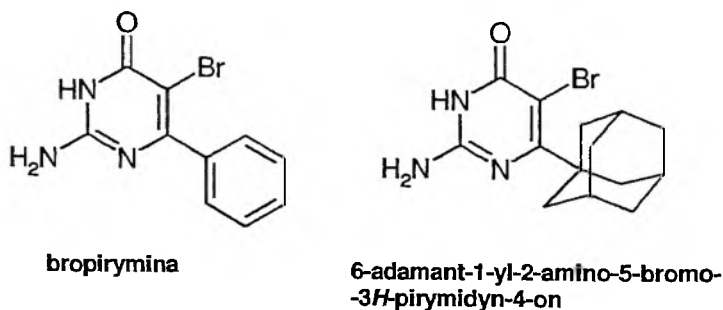
Rysunek 9. Synteza induktora TNF- α 2-(1-adamantylo)amino-6-metylopirydyny

Potwierdzona została także duża cytotoksyczność *N*-(1-adamantylo)maleinoimidów w stosunku do komórek raka piersi, wątroby, żołądka czy białaczki [41, 42]. Na rys. 10 przedstawiono struktury tych związków.



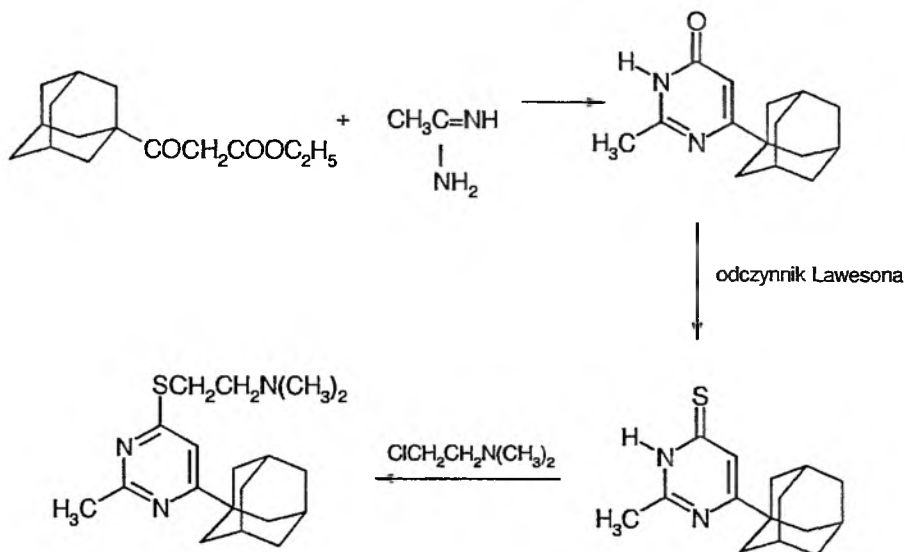
Rysunek 10 Struktura *N*-(1-adamantylo)maleinoimidów o właściwościach przeciwnowotworowych

2-Amino-5-bromo-6-fenyl-3*H*-pirymidyno-4-on (rys. 11), związek znany pod nazwą bropirymina, jest immunomodulatorem stymulującym wydzielanie TNF- α . Jako lek skuteczny między innymi w terapii raka pęcherza, znajduje się on w II fazie badań klinicznych [43]. Było to inspiracją do podjęcia syntezy i badań biologicznych podobnej grupy związków, gdzie podstawnik fenylowy w pozycji 6 pierścienia heterocyklicznego zostałby zamieniony na grupę adamantylową. Należy podkreślić, że tego typu związki nie były dotychczas syntezowane. Stosując ester etylowy kwasu 3-(adamantyl-1-yl)-3-oksopropionowego oraz szereg takich związków jak guanidyna, acetamidyna, mocznik czy tiomocznik, w reakcji Traubego, otrzymano nową grupę związków, 6-adamantylopo pochodnych pirymidyny.



Rysunek 11. Struktura bropiryminy i jej adamantylowego analogu

Z pośród kilkunastu zsyntezowanych w ten sposób związków, jedynie pochodna 2-metylo-4-tiopirymidyny przedstawiona na rys. 12 wykazywała istotną aktywność biologiczną [44].



Rysunek 12. Synteza 6-adamantylo pochodnej pirymidyny

Co ciekawe, związek ten posiadał zarówno właściwości przeciwbakteryjne, stymulował wydzielanie $\text{TNF-}\alpha$ oraz wykazywał pewną aktywność przeciwnowotworową. Na tej podstawie przypuszcza się, że molekuła tego związku stanowić może ważną strukturę wiodącą w projektowaniu leków o szerokim spektrum działania biologicznego. Zastosowanie do syntezy *S*-alkilowania wyjściowej 2-metylo-4-tiopirymidyny różnych podstawników, doprowadziło o otrzymania szeregu nowych pochodnych, które zdają się potwierdzać te przypuszczenia. Wstępne badania wykazały bowiem, znaczącą aktywność przeciwdrobnoustrojową otrzymanych związków. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe wyniki mają na razie charakter wstępny.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] S. Landa, Chem. Listy, 1933, 27, 415.
- [2] R.C. Fort, P.R. Schleyer, Chem. Rev. 1964, 64, 277.
- [3] E.I. Bagrii, *Adamantany*, Nauka, Moskwa, 1989.
- [4] P.R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3292.
- [5] H. Stetter, O. Bander, W. Neumann, Chem. Ber., 1956, 89, 1922.
- [6] Z. Kazimierczuk, A. Orzeszko, Helv. Chim. Acta, 1999, 82, 2020.
- [7] W.L. Davies, R.R. Grunert, R.F. Haff, J.W. McGahen, E.M. Neumayer, M. Paulshock, J.C. Watts, T.R. Wood, E.C. Hermann, C.E. Hoffmann, Science, 1964, 144, 862.

- [8] A. Zajec, M. Gorczyca, *Chemia leków*, PZWL, Warszawa 1999.
- [9] R.S. Schwab, A.C. England, D.C. Poskanzer, R.R. Young, *J. Am. Med. Assoc.*, 1969, **208**, 1168.
- [10] V.G.H. Evidente, C.H. Adler, J.N. Caviness, K. Gwinn-Hardy, *Clin. Neuropharmacol.*, 1999, **22**, 30.
- [11] K.K. Jain, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2000, **9**, 1397.
- [12] S. Garoufallias, A. Vyzas, G. Fytas, G.B. Foscolos, A. Chytiroglou, *Ann. Pharmaceutiques Franc.*, 1988, **46**, 97.
- [13] J.-J. Wang, S.-S. Wang, C.-F. Lee, M.-A. Chung, Y.-T. Chern, *Chemotherapy*, 1997, **43**, 182.
- [14] A. Papadaki-Valiraki, S. Papakonstantinou-Garoufallias, P. Markos, A. Chytyroglou-Lada, M. Hosoya, J. Balzarini, E. De Clercq, *Farmaco*, 1993, **48**, 1091.
- [15] D. Płachta, B.J. Starościak, *Acta Polon. Pharm.*, 1994, **51**, 51.
- [16] A. Orzeszko, R. Gralewska, B.J. Starościak, Z. Kazimierczuk, *Acta. Biochim. Pol.*, 2000, 87.
- [17] A. Orzeszko, B. Kamińska, G. Orzeszko, B.J. Starościak, *Farmaco*, 2000, **55**, 619.
- [18] A. Orzeszko, B. Kamińska, B.J. Starościak, *ibid.*, 2002, **57**, 619.
- [19] P.S. Manchand, R.L. Cerruti, J.A. Martin, C.H. Hill, J.H. Merrett, E. Keech, R.B. Belshe, E.V. Connell, I.S. Sim, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 1992.
- [20] M.A. El-Sherebeny, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2000, **333**, 323.
- [21] A. Da Settimo, A.M. Marini, G. Primafiore, F. Da Settimo, *Farmaco*, 1995, **50**, 321.
- [22] G. Stamatou, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G.B. Focolos, J. Neyts, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 2137.
- [23] E. De Clercq, *Nature Rev.*, 2002, **1**, 13.
- [24] K. Parang, L.I. Wiebe, E.E. Knaus, *Curr. Med. Chem.*, 2000, **7**, 995.
- [25] N. Kolocouris, A. Kolocouris, G.B. Focolos, G. Fytas, J. Neyts, E. Padalko, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 3307.
- [26] E. De Clercq, *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 1989, **23a**, 35.
- [27] E. De Clercq, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1998, **63**, 449.
- [28] J. Balzarini, E. De Clercq, B. Kamińska, A. Orzeszko, *Antiviral Chemistry&Chemoterapy*, 2003, **14**, 139.
- [29] D. Mannel, C. Murray, W. Risau, M. Claus, *Immunology Today*, 1996, **17**, 254.
- [30] M. Fujita, T. Hirayama, N. Ikeda, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, **10**, 3113.
- [31] H. Miyachi, A. Ogasawara, A. Azuma, Y. Hashimoto, *ibid.*, 1997, **5**, 2095.
- [32] H. Miyachi, A. Azuma, A. Ogasawara, E. Uchimura, N. Watanabe, Y. Kobayashi, F. Kato, M. Kato, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* 1997, **40**, 2858.
- [33] K. Nishimura, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, **42**, 1157.
- [34] Y. Shibata, M. Shichita, K. Sasaki, K. Nishimura, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *ibid.*, 1995, **43**, 177.
- [35] K. Nishimura, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1994, **199**, 455.
- [36] Y. Shibata, K. Sasaki, Y. Hashimoto, S. Iwasaki, *ibid.*, 1994, **205**, 1992.
- [37] G. Kaplan, *Immunology* 1994, **191**, 564.
- [38] A. Orzeszko, W. Lasek, T. Świtaj, M. Stoksik, B. Kamińska, *Farmaco*, 2003, **58**, 371.
- [39] Z. Kazimierczuk, A. Górską, T. Świtaj, W. Lasek, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 1197.
- [40] J.K. Maurin, W. Lasek, A. Górską, T. Świtaj, M. Wamil, I. Młynarczyk, Z. Kazimierczuk, *Anti-Cancer Drug Design*, 2001, **16**, 73.
- [41] J.J. Wang, A.S. Wang, C.F. Lee, M.A. Chung, Y.T. Chern, *Chemotherapy*, 1997, **43**, 182.
- [42] J.J. Wang, Y.T. Chern, T.Y. Liu, C.W. Chi, *Anti-Cancer Drug Design*, 1998, **13**, 779.
- [43] S. Akira, H. Hemmi, *Immunol. Lett.*, 2003, **85**, 85.
- [44] B. Orzeszko, Z. Kazimierczuk, J.K. Maurin, A.E. Laudy, B.J. Starościak, J. Vilpo, L. Vilpo, J. Balzarini, A. Orzeszko, *Farmaco*, 2004, **59**, 00.

**ZWIĄZKI NATURALNE Z UKŁADEM
gem-DIMETYLOCYKLOHEKSANU**

NATURAL COMPOUNDS WITH
gem-DIMETHYLCYCLOHEXANE SYSTEM

Małgorzata Grabarczyk

*Katedra Chemii, Akademia Rolnicza we Wrocławiu
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław
e-mail: magrab@ozi.ar.wroc.pl*

Abstract
Wstęp
Monoterpenoidy
Seskwiterpenoidy
Diterpenoidy
Triterpenoidy
Sesterpeny
Podsumowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr Małgorzata Grabarczyk w latach 1984–1989 studiowała chemię na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1995 roku pracuje w Katedrze Chemii Akademii Rolniczej we Wrocławiu. W 2003 roku obroniła pracę doktorską w zakresie chemii organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

W pracy badawczej zajmuje się syntezą laktonów terpenoidowych z układem metylo-, gem-dimetylo- i trimetylocykloheksanu, będących syntetycznymi analogami naturalnych terpenoidów o różnorodnej aktywności biologicznej. Otrzymywane laktony są następnie poddawane testom biologicznym w celu określenia ich aktywności deterentnej wobec owadów – szkodników zbożowych i magazynowych oraz ocenie zapachowej.

ABSTRACT

Many natural terpenoids include in their structure a gem-dimethylcyclohexane ring. Such compounds are often isolated from plants or animals, where they fulfil different functions. Compounds with a gem-dimethylcyclohexane ring have been found in many marine algae and molluscs. These compounds show different biological properties, for example antibiotic [10, 66, 67, 79], cytotoxic [15, 16], fungicidal [17], inhibiting HIV [11]. Similar properties are also found in compounds isolated from plants growing in different places on Earth, plants which for many years have been known and used in traditional medicine as an antidote against different diseases [24–27, 36–46, 72–74]. These discoveries are very important for people searching for new and effective medicines against old and new diseases. For example some compounds with a gem-dimethylcyclohexane ring show an inhibitory effect on not yet curable cancers [50–57, 81].

The compounds with a gem-dimethylcyclohexane ring which occur in plants or animals have an effect not only on humans, but also on other plants or animals. Such an effect can be observed in both marine and terrestrial organisms [59–61, 71]. In our times very safe and effective crop protection is a very important problem. Because of this people try to find natural compounds which can produce desirable biological effects. Compounds with a gem-dimethylcyclohexane ring found in some plants can act as natural herbicides [22, 23]. Some of these compounds can also work as deterrents against insect pests. These deterrents affect the insects' sense of taste and prevent them from eating, which finally makes them die despite the abundance of food [28–33].

WSTĘP

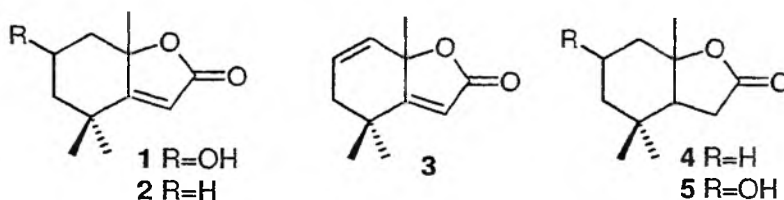
Wiele naturalnych terpenoidów zawiera w swojej strukturze układ gem-dimetylocykloheksanu. Związki tego typu izolowane są często z roślin, jak i zwierząt, gdzie pełnią różnorodne funkcje. Badania prowadzone nad żyjącymi w morzach algami i mięczakami doprowadziły do wykrycia w ich organizmach wielu związków, których elementem składowym był układ gem-dimetylocykloheksanu. Związki te charakteryzują się różnorodną aktywnością biologiczną np. antybiotyczną [10, 66, 67, 79], przeciwnowotworową [15, 16], grzybobójczą [17], hamującą rozwój wirusa HIV [11]. Podobne właściwości mają również związki izolowane z roślin rosnących w różnych miejscach na Ziemi, roślin znanych i wykorzystywanych od wielu lat w medycynie ludowej jako antidotum na różne schorzenia [24–27, 36–46, 72–74]. Odkrycia te są bardzo istotne z punktu widzenia człowieka poszukującego nowych i skutecznych lekarstw na choroby tak istniejące od lat jak i współczesne, na które nie działają stosowane dotąd środki lub wręcz lekarstwa są nieznane. Sporą grupę spośród wyizolowanych związków z układem gem-dimetylocykloheksanu stanowią np. leki na choroby nowotworowe, które w przeważającej większości są nieuleczalne [50–57, 81].

Związki z układem gem-dimetylocykloheksanu występujące w organizmach roślinnych i zwierzęcych mają wpływ nie tylko na człowieka, ale i na inne rośliny i zwierzęta. Wpływ taki można zaobserwować w przypadku zarówno organizmów morskich jak i lądowych [59–61, 71]. W obecnych czasach bardzo istotnym problemem jest ochrona płodów przed szkodnikami. Ponieważ stosowane do niedawna środki chemiczne są mniej lub bardziej szkodliwe dla środowiska naturalnego, podejmowane są próby znalezienia związków naturalnych wykazujących pożądaną aktywność biologiczną bez wywoływania niekorzystnych efektów ubocznych. Pewne nadzieje w tym kierunku dają badania prowadzone nad izolacją z roślin związków działających jak naturalne herbicydy [22, 23]. Z kolei ochronę roślin przed szkodliwymi gatunkami owadów mogą zapewniać związki zwane antyfidantami wytwarzane przez niektóre rośliny. Związki te wpływają na zmysł smaku owadów i pozbawiają je chęci do żerowania mimo obfitości pokarmu [28–33].

MONOTERPENOIDY

Wśród monoterpenoidów najbardziej znane są laktony z grupy loliolidów. Lakton loliolid (1) występuje w liściach filipińskiego krzewu *Malachra fasciata*. Okłady z liści stosowane są jako lekarstwo na wrzody i rany. Korzenie i liście tej rośliny używane są jako lekarstwo na hemoroidy, gorączkę, impotencję, reumatyzm i jako diuretyk [1]. Loliolid znaleziono także w eterowych ekstraktach trawy z pastwisk Nowej Zelandii, a następnie w trawie rajgras (*Lolium perenne*) [2]. Lakton ten i jego dwa analogi dehydroaktynidiolid (2) i aktynidiolid (3) [3] zostały wyizolowane przez zespół Rocca [4, 5] z organizmów królowych czerwonych mrówek *Solenopsis in-*

victa, dla których pełnią one rolę feromonów wymuszających posłuszeństwo robotnic wobec królowej. Zidentyfikowano je również jako składnik zapachowy w wielu roślinach np. w tytoniu czy herbacie [6]. Tetrahydroaktynidiolid (4) uzyskano jako produkt biotransformacji suchego proszku grzyba *Cryptoporus volvatus* przez chrząszcza *Tibonium castaneum* [7]. Dihydrololiolid (5) wyizolowano także z liści słonecznika z rodzaju *Peredovick* [8, 9].



Rysunek 1. Laktony z grupy loliolidów

SESKWITERPENOIDY

Seskwiterpeny są często spotykane w organizmach morskich takich jak algi, gąbki lub wieloryby. Związki te są zazwyczaj metabolitami lub wydzielinami tych organizmów i w z związku z tym pełnią różnorodne funkcje.

Kilka połączeń seskwiterpenowych o strukturze drimanu **6** i **7**, w tym również z ugrupowaniem laktonowym **8** i **9** oraz dwa norseskwiterpeny **10** i **11** znaleziono w gąbkach z rodzaju *Dysidea* żyjących na rafach wyspy Guam. Gąbki te niszczą inne gąbki z rodzaju *Cacospongia* wywołując ich obumieranie wskutek toksycznego działania związku **7** będącego głównym metabolitem *Dysidea*. Związek ten ponadto wywołuje zachowanie agresywne u ryb *Pomacanthus imperator* żerujących na *Cacospongia*. Niektóre z metabolitów *Dysidea* wykazują aktywność antybiotyczną przeciw różnym szczepom bakterii morskich oraz zakłócają transport jonów Na^+/K^+ [10].

Gąbki z rodzaju *Dysidea* występują również na Wielkiej Rafie Koralowej w Australii. Wyizolowano z nich jako metabolity z *Dysidea fusca* (+)-12 α -hydroksyzodrimenin (**12**) [11], a z *Dysidea pallescens* pallescensin **13** [12], zaś z *Dysidea herbacea* otrzymano furanoseskwiterpeny **14** i **15**. Związki **14** i **15** są enancjomery (+), natomiast z gąbek tego samego rodzaju, ale z oddalonej o 120 km rafy Normana uzyskano enancjomery (-) tych seskwiterpenów. Oznacza to, że jeden rodzaj może produkować obydwa enancjomery tego samego związku w zależności od położenia geograficznego [13].

Z morskich organizmów, takich jak algi, gąbki czy mięczaki izoluje się wiele związków o różnorodnej aktywności biologicznej. Tabela 1 przedstawia kilku przedstawicieli tej grupy zawierających w swojej strukturze układ gem-dimetylocykloheksanu.

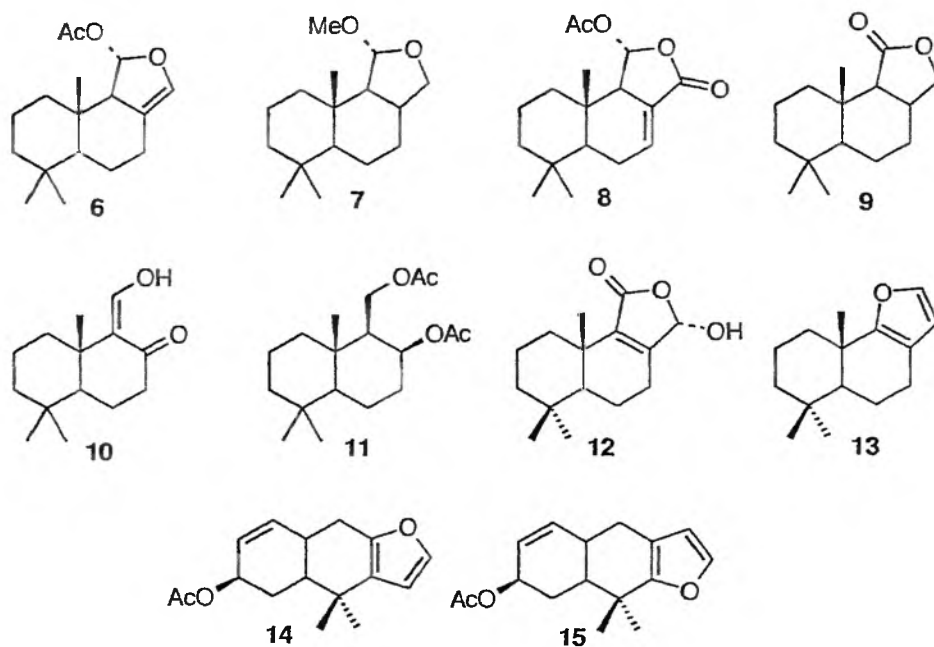
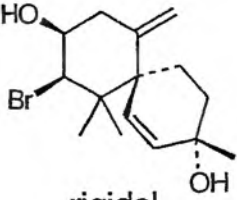
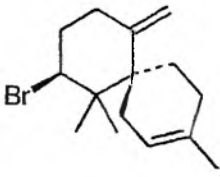
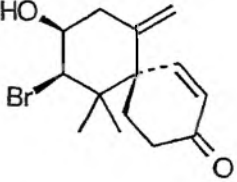
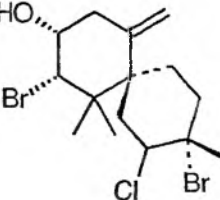
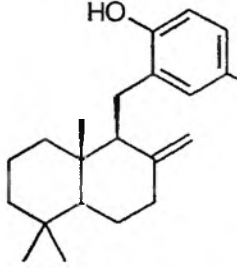
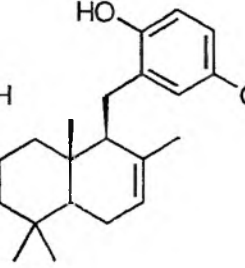
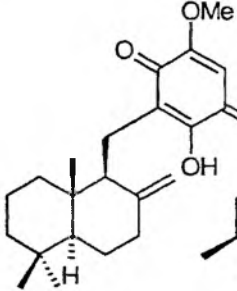
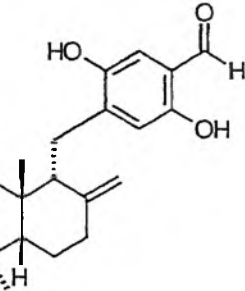
Rysunek 2. Związki występujące w gąbkach z rodzaju *Dysidea*

Tabela 1. Związki izolowane z organizmów morskich

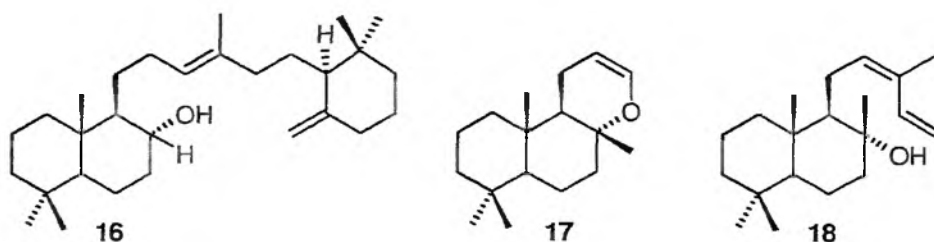
związek	miejsce pochodzenia	właściwości
	mięczak <i>Bathydori hodgsoni</i> występujący w Morzu Weddella (Antarktyda) [14]	pełni rolę obronną dla mięczaków arktycznych

Tabela 1. Ciąg dalszy

 <p>rigidol</p>	 <p>chamigren</p>	<p>czerwone algi <i>Laurencia rigida</i> z Australii [15]</p>	<p>aktywność przeciwno- wotworowa w stosunku do raka okrężnicy, płuc, prostaty i ko-mórek skóry</p>
 <p>maillion</p>	 <p>izoobtuzol</p>	<p>czerwone algi <i>Laurencia cartilaginea</i> z Hawajów [16]</p>	<p>– czerniaka</p>
 <p>zonarol</p>	 <p>izozonarol</p>	<p>brązowe algi <i>Dictyopteris zonaroides</i> z Oceanu Spokojnego [17]</p>	<p>właściwości grzybotoksyczne wobec <i>Phytophthora cinnamomi</i>, <i>Rhizoctonia solani</i>, <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> i <i>Sclerotium rolfsii</i></p>
 <p>hiatellachinon</p>	 <p>pejssonal</p>	<p>gąbki <i>Hyatella intestinalis</i> z Oceanu Spokojnego [18] algi <i>Peyssonnelia</i> [19]</p>	<p>właściwości hamujące wobec wirusa HIV</p>

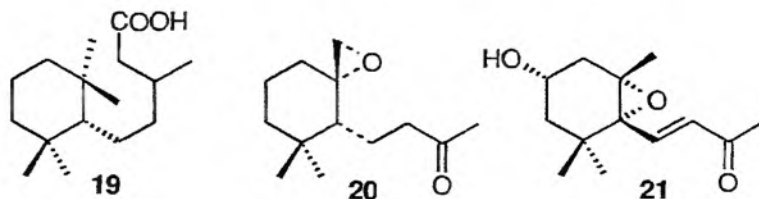
Triterpenowy alkohol ambrein (16) jest głównym składnikiem wydzielin ka-szalota. Cechuje go charakterystyczny zapach ambry i w związku z tym jest wyko-rzystywany szeroko w przemyśle perfumeryjnym. W wyniku procesów przebiega-

jących w wodzie morskiej pod wpływem światła, powietrza i wody alkohol ten jest degradowany do mniejszych cząsteczek. Wśród pierwszych zidentyfikowanych związków (w latach 50. XX wieku) znalazł się m. in. tricykliczny eter **17** [20]. Ponieważ skala polowań na wieloryby została znacznie ograniczona ze względu na groźbę wyniszczenia gatunku, ilość ambreinu z nich uzyskiwana uległa zmniejszeniu. Narzuciło to konieczność znalezienia innych organizmów wytwarzających związki o zapachu ambry. Badania doprowadziły do wyizolowania abienolu (**18**) o pożądanym zapachu z żywicy drzew z gatunku *Abies* [21].



Rysunek 3. Seskwiterpeny o zapachu ambry

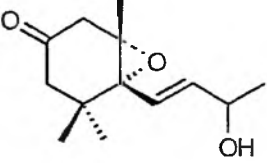
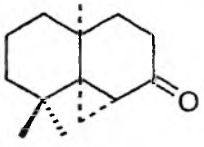
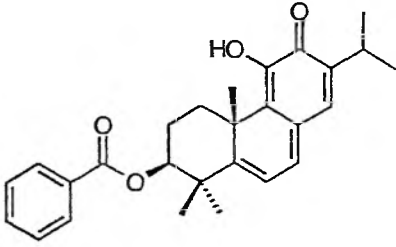
Badania prowadzone nad aktywnością allelopatyczną różnych odmian słonecznika *Helianthus annuus* wykazały redukcję biomasy chwastów w plantacjach słonecznika bez używania herbicydów. Stwierdzono, że za tą aktywność odpowiedzialne są m. in. annujonony **19**, **20** i **21**. Odkryte związki testowano na korzeniach roślin *Lactuca sativa*, kiełkach *Lepidium sativum*, *Hordeum vulgare* i *Allium cepa*. Badania te wykazały dużą zależność pomiędzy strukturą a aktywnością testowanych związków. Okazało się, że w przypadku annujononów **19** i **20** zaobserwowano zahamowanie wzrostu testowanych roślin natomiast związek **21** stymulował wzrost korzenia *Allium cepa* oraz korzenia i pędów *Hordeum vulgare*, nie wykazywał natomiast wpływu na wzrost *Lepidium sativum* [22, 23].



Rysunek 4. Annujonony występujące w słoneczniku *Helianthus annuus*

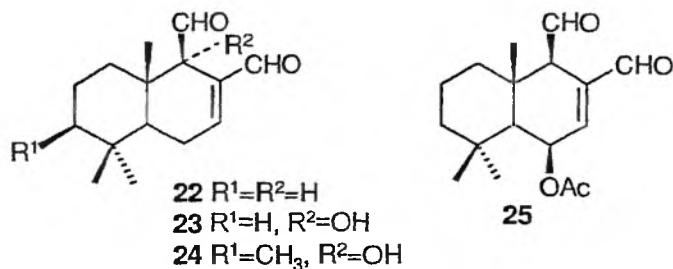
Medycyna ludowa od lat wykorzystuje rośliny jako lekarstwa na różne choroby. Badania prowadzone nad takimi roślinami doprowadziły do wykrycia związków odpowiedzialnych za ich właściwości terapeutyczne. Kilka przykładów prezentuje Tabela 2.

Tabela 2. Związki izolowane z organizmów roślinnych i zwierzęcych stosowanych w medycynie ludowej.

związek	miejsce pochodzenia	właściwości
	pień drzewa <i>Copaiba cearensis</i> z gatunku <i>Copaifera</i> z amazońskiego lasu deszczowego [24]	środek przeciwzapalny używany zwłaszcza wśród niemowląt do dezynfekcji pępka po odcięciu pepowiny
 dihydromajuron	jałowiec <i>Juniperus occidentalis</i> z pustynnych rejonów północno-zachodnich Stanów Zjednoczonych [25, 26]	wykazuje aktywność przeciw poczwarkom i larwom kleszczy <i>Ixodes scapularis</i> będących nosicielem krętka <i>Borrelia burgdorferi</i> wywołującego boreliozę
	krzewy <i>Hoslundia opposita</i> z Afryki [27]	środek przeciw malarii

Wiele ze związków z układem gem-dimetylocykloheksanu ma działanie antyfidantne w stosunku do owadów. Polega ono na pozbawieniu owadów chęci do żerowania mimo obfitości pokarmu, w efekcie czego owady giną z głodu. Do antyfidantów należą m.in. seskwiterpeny drimanowe: polygodial (22) i warburganal (23). Warburganal wyizolowany ze wschodnioafrykańskich roślin *Warburgia stuhlmannii* i *Warburgia ugandensis* oraz polygodial z *Polygonum hydropiper* (pieprz bągienny) i *Drimys lanceolata* wykazują wysokie działanie antyfidantne w stosunku do larw z rodzaju *Spodoptera littoralis* i *Spodoptera exempta*. Warburganal, który jest ponadto aktywny antyfidantnie wobec szarańczy wędrownej *Locusta migratoria*, charakteryzuje się również działaniem niszczącym na: grzyby, drożdże, mięczaki oraz aktywnością cytotoksyczną i hamującą wzrost roślin. Analog strukturalny warburganalu – muzygadiol (24) wyizolowany ze wschodnioafrykańskiej rośliny *Warburgia salutaris* wykazuje atywność antybiotyczną przeciw bakteriom gram-dodatnim. Badania prowadzone nad polygodialem wykazały, że oprócz występowania w roślinach o działaniu antyfidantnym jest on spotykany również w organi-

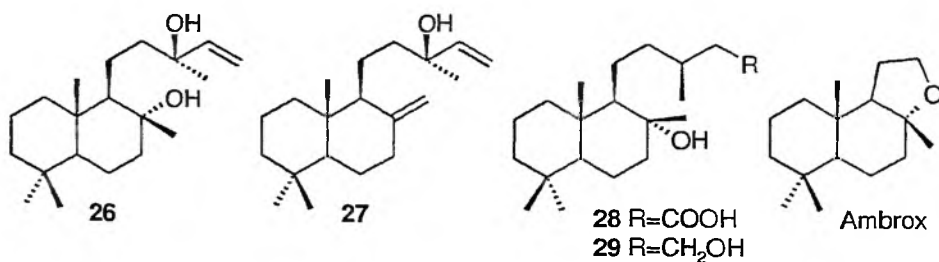
znach mięczaków, gdzie stanowi chemiczną substancję obronną. Z kolei 6β -acetoksygodyal (25), który wyizolowano ze skóry mięczaka *Dendrodoris arbore-scens* jest strukturalnie podobny do godyalu co sugeruje, że może on wykazywać podobną aktywność biologiczną jak godyal [28–33].



Rysunek 5. Związki o właściwościach antyfidantnych

DITERPENOIDY

Związki o zapachu ambry występują nie tylko w wydzielinach kaszalota, można je znaleźć również w roślinach lądowych. W szaławii (*Salvia sclarea*) występuje sklareol (26), a w goździku (*Halocarpus biformis*) – manool (27) [20]. Natomiast w *Cistus ladaniferus* rosnącym na zachodzie Półwyspu Iberyjskiego znaleziono kwas labdanolowy (28) i labdaniel (29), będące prekursorami syntetycznego związku o zapachu ambry – Ambroxu [34, 35].



Rysunek 6. Diterpeny o zapachu ambry

Wśród diterpenoidów znajduje się wiele związków z układem gem-dimetylocykloheksanu występujących w roślinach stosowanych od lat w medycynie ludowej jako lekarstwa na różnego rodzaju schorzenia. Wybrane związki o działaniu leczniczym zawiera Tabela 3.

Tabela 3. Związki stosowane w medycynie ludowej

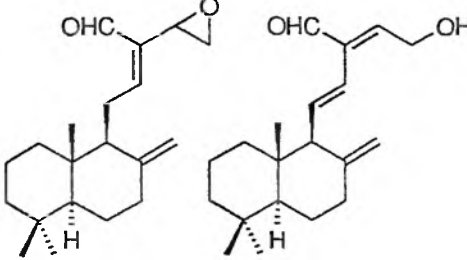
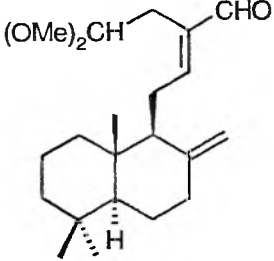
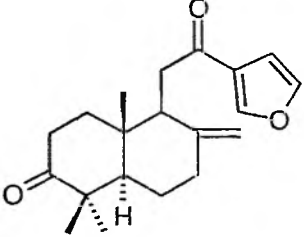
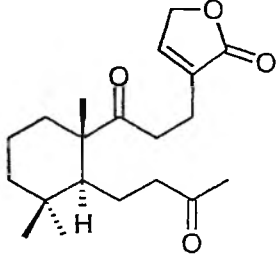
związek	miejsce pochodzenia	właściwości
	ziele <i>Alpinia chinensis</i> z lasów Hong-kongu [36]	środek przeciwko astmie i przeciwbólowy
 <p>kalkaratarin A</p>	kłącza byliny <i>Alpinia calcarata</i> z lasów Chin [37]	środek przeciw bólom brzucha, przeziębieniu, wspomagający krążenie, zmniejszający opuchliznę
 <p>kellermanodion</p>	meksykański krzew <i>Brickellia kellermanii</i> [38]	środek przeciwbiegunkowy
 <p>chapekoderin A</p>	liście brazylijskiej rośliny <i>Echinodorus masrophyllus</i> [39]	stosowany przy problemach z oddawaniem moczu, zapaleniu wątroby i w reumatyzmie

Tabela 3. Ciąg dalszy

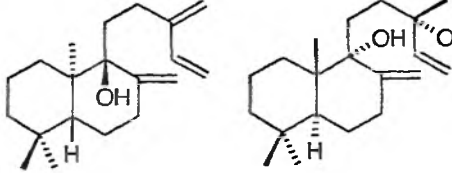
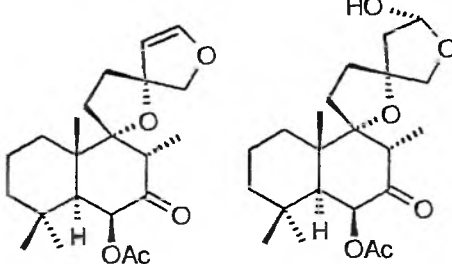
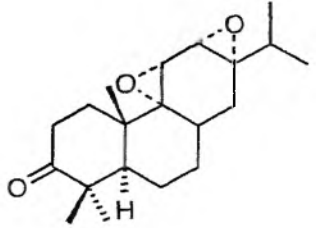
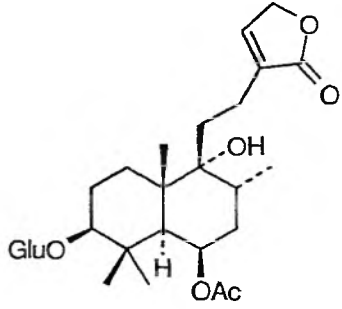
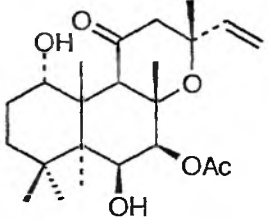
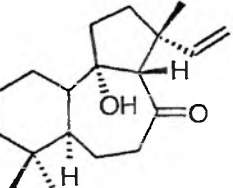
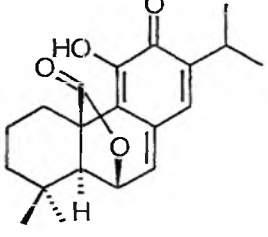
 <p>andaluzol</p>	<p>wątrobnik <i>Sideritis foetens</i> [40] japoński wątrobnik <i>Jungermannia hattoriana</i> [41]</p>	<p>właściwości przeciwzapalne</p>
 <p>otostegin A otostegin B</p>	<p><i>Otostegia fruticosa</i> z Arabii Saudyjskiej [42]</p>	<p>właściwości antybiotyczne przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym</p>
 <p>witretrifolin</p>	<p><i>Vitex trifolia</i> z południowo-wschodniej Azji, Mikronezji, Australii i wschodniej Afryki [43]</p>	<p>środek przeciw bólowi głowy, migrenie i bólowi oczu</p>
 <p>witeozyd</p>	<p><i>Vitex rotundifolia</i> z Azji [44]</p>	<p>środek od bólu głowy, antyoksydant</p>

Tabela 3. Ciąg dalszy

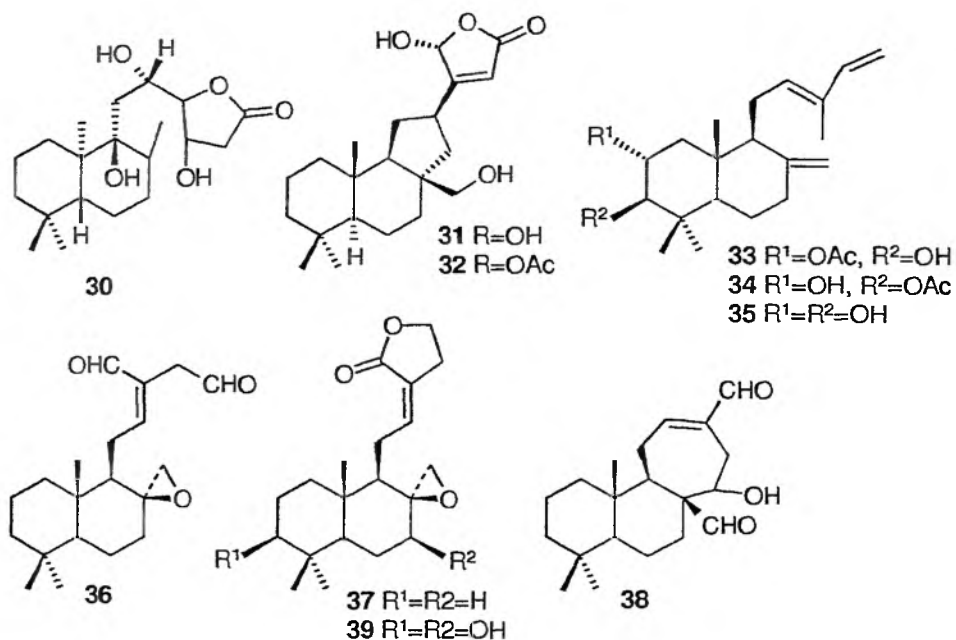
 <p style="text-align: center;">forskolin</p>	<i>Coleus forskohlii</i> z Indii [45, 46]	obniża ciśnienie krwi, potencjalne lekarstwo w leczeniu jaskry, niedomaganiach serca i astmie oskrzelowej
 <p style="text-align: center;">parryin</p>	<i>Salvia parryi</i> [47]	środek na schorzenia jamy ustnej
	<i>Salvia officinalis</i> [48]	działanie przeciwgruźlicze

W roślinach występujących w tropikach lub subtropikach można znaleźć nie tylko związki używane w tradycyjnej medycynie ludowej, ale również cytostatyki i immunosupresory. W obecnej dobie poszukiwań leków przeciwnowotworowych rośliny te stanowią cenne źródło potencjalnych leków przeciw dotychczas nieuleczalnym chorobom. Właściwości cytotoksyczne wykazuje np. związek **30** wyizolowany z drzewa rosnącego w lesie Atlantyckim w Brazylii *Alomia myriadenia* [49] w 1995 roku przez zespół Zaniego. Związki o podobnym charakterze akuminolid (**31**) i 17-*O*-acetyloakuminolid (**32**) wyizolowano z kory drzewa *Neouvaria acuminatissima* rosnącego w tropikalnym lesie deszczowym w Malezji, na Filipinach i w Indonezji [50].

Rosnący w Tajlandii *Croton oblongifolius* był używany w tradycyjnej medycynie jako środek przeczyszczający oraz do leczenia niestrawności i dyzenterii. Roślina ta wraz z *Croton sublyratus* używana była jako środek na wrzody i raka żołądka.

Badania prowadzone nad nimi udowodniły, że za aktywność cytotoksyczną są odpowiedzialne trzy diterpeny labdanowe **33**, **34** i **35** [51].

Odkryty w 1979 roku aframodial (**36**) z ziaren *Afraamomum daniellii*, rośliny z zachodniego Kamerunu ma właściwości antygrzybiczne, jest także silnym środkiem przeciw białaczkowym. Tanabe [52] wykazał, że aframodial ma ponadto właściwości antycholesterolowe. Aktywność przeciwgrzybiczną i przeciwbiałaczkową wykazują również galanolakton (**37**) i galanal B (**38**), występujące w mniejszych ilościach obok aframodialu [53]. Bardzo podobne związki m.in. **39** odkryto również w *Aframomum sceptrum*, którego ziarna są używane w medycynie ludowej [54].



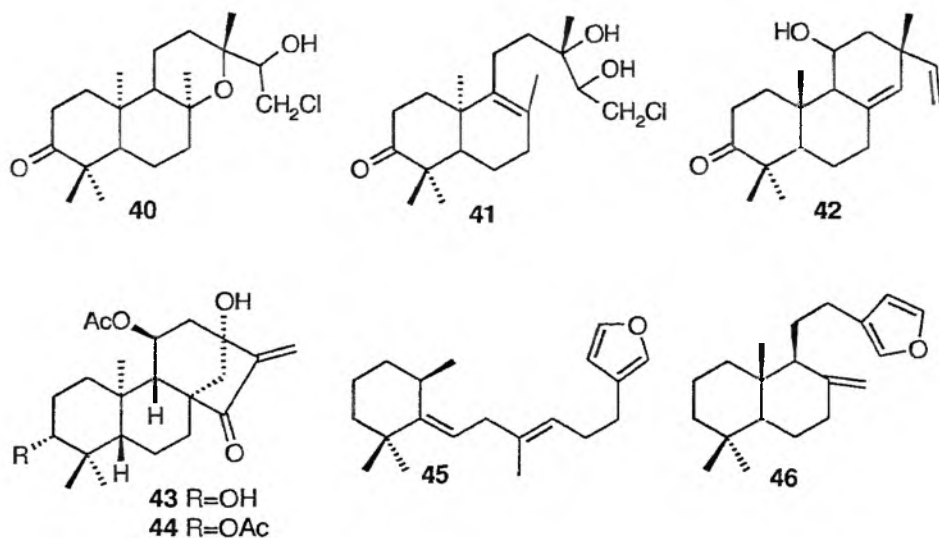
Rysunek 7. Związki o właściwościach cytotoksycznych

Rośliny z rodzaju *Excoecaria* szeroko rozpowszechnione w Afryce, Azji i Australii są znane z drażniącego działania na skórę [55]. Liście i sok z krzewów mangrowych *Excoecaria agallocha* używano jako truciznę do strzał i truciznę na ryby w Indiach, Nowej Kaledonii i Malezji. Z kolei korę i drewno używano w tradycyjnej medycynie w Tajlandii jako środek przeciw wzdęciom. W latach 1991–98 z *Excoecaria agallocha* wyizolowano wiele diterpenoidów wykazujących działanie antynowotworowe [56]. Wśród ostatnio poznanych związków znalazły się m.in. **40**, **41** i **42**.

W prowincji Sichuan w Chinach rośnie *Isodon pharicus*, roślina tradycyjnie używana do tępienia dżdżownic i leczenia stanów zapalnych oczu. Po stwierdzeniu,

że ma ona właściwości antynowotworowe i antybiotyczne wyizolowano z niej diterpenoidy kaurenowe nazwane izodofarycyna A (43) i B (44) [57].

Źródłem wielu związków terpenoidowych w większości posiadających właściwości antynowotworowe są nie tylko rośliny lądowe, ale i organizmy morskie, jakimi są gąbki z rodzaju *Cacospongia*. W zależności od miejsca występowania organizmy te produkują różne metabolity. W gąbkach pochodzących z Filipin znaleziono m.in. kakospongin A (45) i labdatrien (46). Związek 45 jest wyjątkowy ze względu na obecność acyklicznego fragmentu izoprenoidowego w diterpenie, do tej pory znano tylko jeden związek o podobnym układzie pochodzący z organizmów morskich. Zaś labdatrien (46) jest prawdopodobnie analogiem strukturalnym związku występującego w roślinie lądowej *Blepharispermum zanguibaricum* [58].

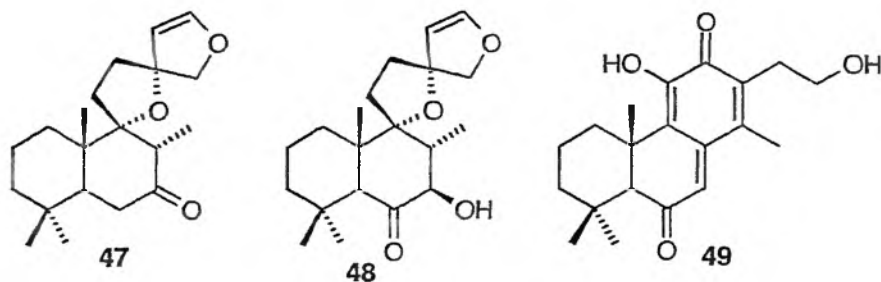


Rysunek 8. Związki o działaniu przeciwnowotworowym

Badania prowadzone nad związkami izolowanymi z organizmów roślinnych i zwierzęcych wykazały, że związki te mają wpływ nie tylko na człowieka, ale i na innych przedstawicieli flory i fauny. Przykładem takiego działania mogą być diterpeny wyizolowane z chińskiego zioła *Leonorus heterophyllus*: prehispanolon (47), preleoheterin (48) mające wpływ na rozwój limfocytów u królików. Zioło to stosowane jest w medycynie chińskiej jako lekarstwo w ginekologii i przy zapaleniu nerek [59, 60].

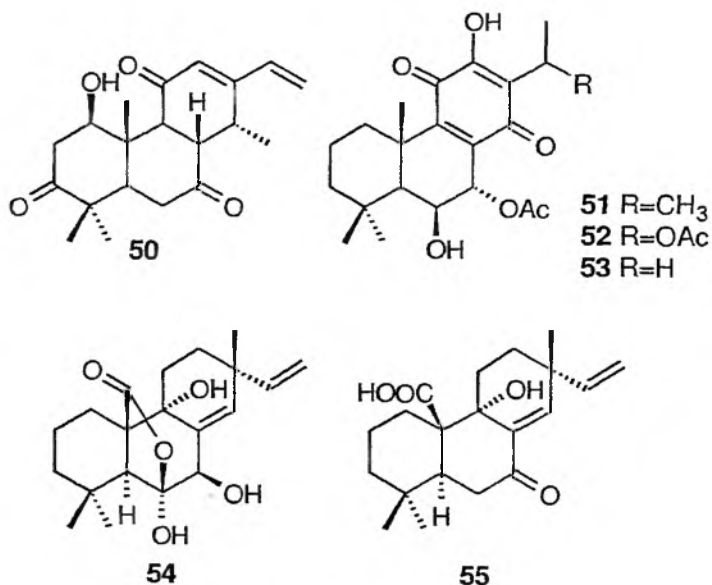
Podobną zależność znaleziono w przypadku drzewa *Bobgunnia madagascariensis* szeroko rozpowszechnionego w Afryce. Jego korzenie są używane w medycynie ludowej jako środek przeciw trądowi i syfilisowi i do zapobiegania tropikalnej gorączce pasożytniczej. Drzewo to ma właściwości owadobójcze w stosunku do

termitów oraz grzybobójcze. Związek 49 wykryty w ekstrakcie z korzenia okazał się odpowiedzialnym za hamowanie wzrostu grzybów *Candida albicans* i *Cladosporium cucumerinum* [61].



Rysunek 9. Związki wpływające na różnorodnych przedstawicieli flory i fauny

Kiedy rośliny mają kontakt z patogenami niektóre z nich akumulują związki antybiotyczne zwane fitoaleksinami, które są odpowiedzialne za mechanizmy obronne przeciw patogenom. Z liści ryżu *Oriza sativa* zarażonych *Magnaporthe grisea* otrzymano kilka fitokassanów m.in. 50 będący związkiem aktywnym przeciw temu patogenowi. Podobne efekty uzyskano infekując *Rhizoctonia solani* liście i łodygi ryżu [62, 63].

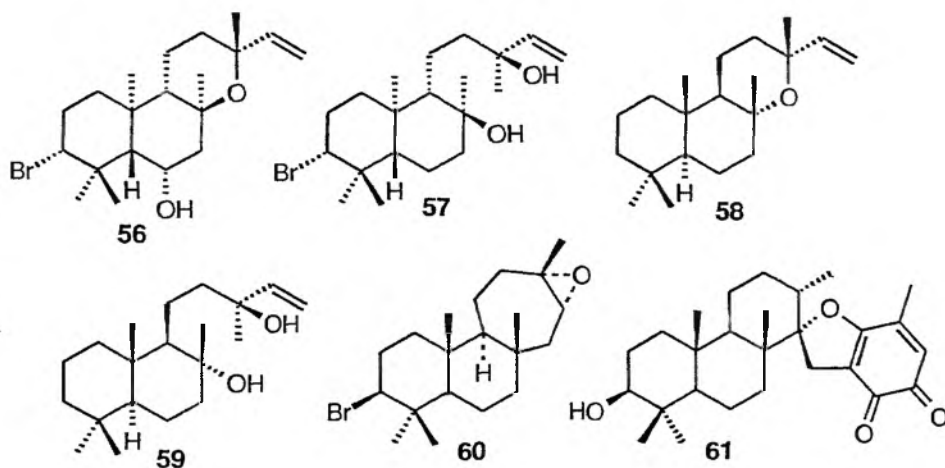


Rysunek 10. Antybiotyki produkowane przez rośliny

Korzenie *Plectranthus hereroensis* zawierają związki **51** i **52** wykazujące aktywność antybiotyczną wobec *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida albicans* a także aktywność antywirusową przeciw opryszczce *Herpes simplex* [64], zaś pochodzący z *Plectranthus grandidentatus* (**53**) ma działanie antybakteryjne [65].

Z kolei związki **54** i **55** są fitotoksycznymi metabolitami grzyba *Sphaeropsis sapinea* wywołującego rakowate narośla na cyprysach w Izraelu i we Włoszech. Grzyb ten produkuje *in vitro* związki toksyczne dla cyprysów oraz związki wykazujące aktywność antybiotyczną przeciw niektórym grzybom patogenicznym roślin m.in. *Seridium cardinale* i *Seridium cupresi*, dwóch mikroorganizmów również wywołujących rakowate narośla [66, 67].

Przy izolowaniu nowych związków z roślin i zwierząt czasami dokonywane są bardzo ciekawe odkrycia dotyczące ich budowy. W 1995 roku z czerwonych alg *Laurencia paniculata* z wybrzeża Zatoki Arabskiej oraz z niektórych trawożernych mięczaków żerujących na tych algach wyizolowano bromoditerpen panikulatol (**56**) należący do serii *ent*-labdanów. Jest on blisko spokrewniony z *ent*-izokoncinnidolem (**57**) podobnie jak tlenek maniolu (**58**) z sklareolem (**59**), które są dobrze znanymi labdanowymi diterpenami pochodzenia lądowego. Według Marinlite'a [68] jest on pierwszym poznany tetrahydropiraniem zawierającym ugrupowanie *ent*-bromolabdanowe, jaki znaleziono w organizmach morskich. Inną nowością jest grupa 6 α -hydroksylowa nigdy nie spotykany tak daleko w szkielecie labdanowym organizmów morskich [69]. Z czerwonych alg *Laurencia luzonensis* z Japonii pochodzi 3-bromobareksoxid (**60**) zawierający bardzo rzadko spotykany pierścień siedmioczłonowy [70].

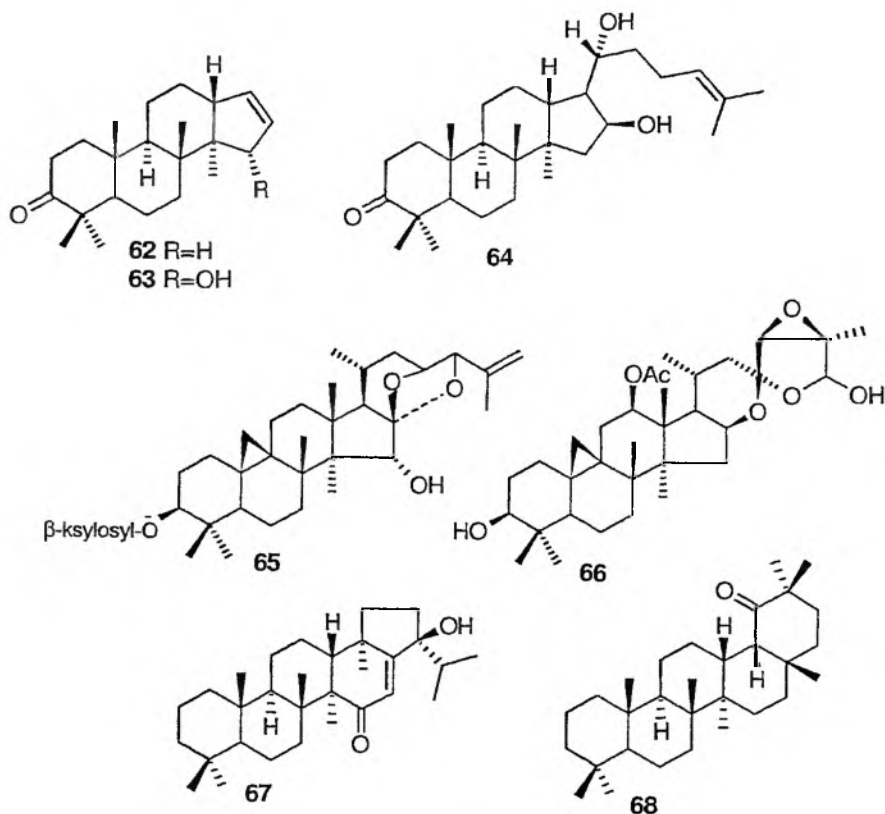


Rysunek 11. Związki produkowane przez algi

Badania prowadzone nad organizmami morskimi wykazały, że walka o własne terytorium wcale nie jest wśród nich rzadkością. Bardzo interesującym przypadkiem są tropikalne algi *Styopodium zonale* występujące w zachodnich Karaibach. Po umieszczeniu świeżych alg w akwarium woda przybiera rdzawy kolor i staje się toksyczna dla mieszkających na rafach roślinożernych ryb *Eupomacentrus leucostictus*. Ryby natychmiast wyczuwają truciznę i usiłują wyskoczyć z akwarium ponieważ następstwem działania trucizny są trudności w oddychaniu, utrata równowagi, śpiączka i ewentualna śmierć. Ekstrakt eterowy wody zawiera mieszaninę związków wykazujących absorcję promieni UV, której głównym składnikiem jest stypoldion (61) [71].

TRITERPENOIDY

Commiphora kua jest drzewem o wysokości 3–5 m. spotykanym głównie w Kenii, Somalii, Etiopii i Arabii. Wyizolowane z niego związki gem-dimetylocykloheksenonu (62, 63 i 64) wykazują właściwości przeciwzapalne [72].



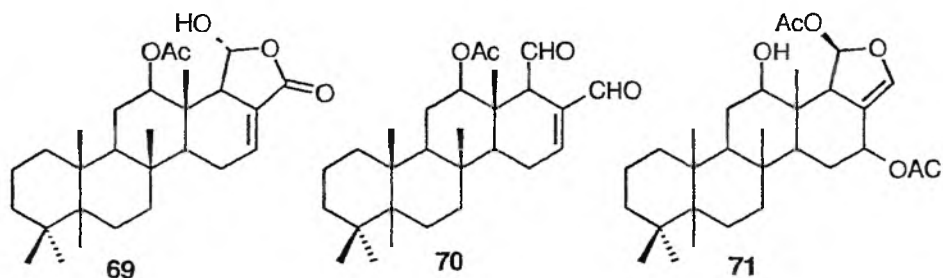
Rysunek 12. Triterpenoidy izolowane z roślin leczniczych

Podobne właściwości charakteryzują związki wyizolowane z kłącza *Cimifuga foetida* używanego w chińskiej medycynie ludowej jako środek przeciwzapalny, przeciwgorączkowy i przeciwbólowy. Z rośliny tej wyizolowano kilkanaście triterpenów m.in. 65, 66 [73].

Zioła z rodzaju *Adiantum* rosnące w zachodnich Himalajach znane są z właściwości antybakteryjnych, antywirusowych i antygrzybiczych i w związku z tym używane są w medycynie Ayurwedy. Badania prowadzone nad *Adiantum insicum* z Pakistanu doprowadziły do odkrycia kilku nowych triterpenów m.in. 67 i 68 [74].

SESTERPENY

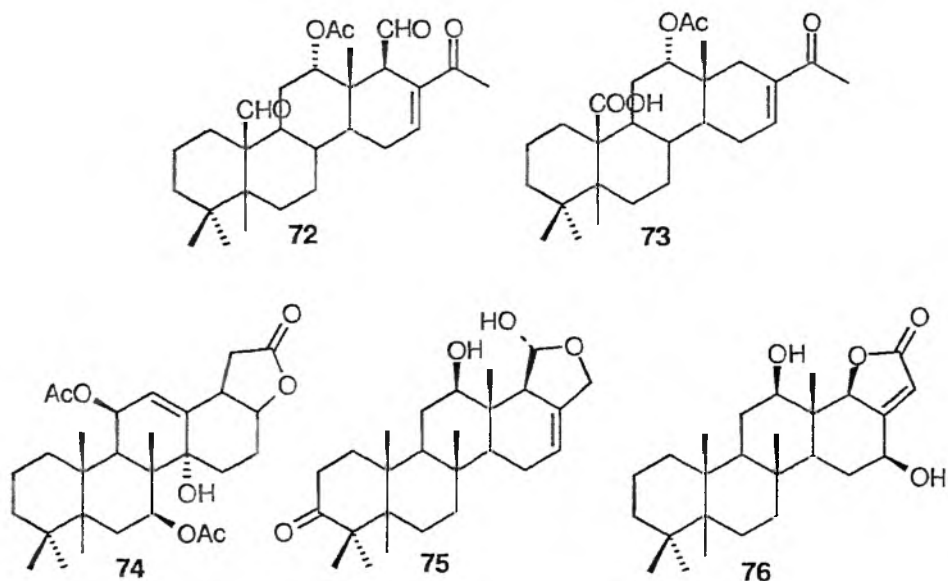
Z morskich gąbek często izoluje się niesteroidowe metabolity wtórne i sesterpeny spotykane zazwyczaj w gatunku *Dictyocera*. Prawie wszystkie zawierają w swojej strukturze układ gem-dimetylocykloheksanu. Wiele z nich wykazuje właściwości przeciwzapalne, cytotoksyczne i antyfidantne. Należy do nich np. skalarin (69), otrzymany w 1972 roku z gąbek śródziemnomorskich *Cacospongia scalaris*. Z gąbek tych pochodzi także skalradial (70), zaś z *Heteronema erecta* występującego w Morzu Czerwonym heteronemin (71). Związki te są produkowane jako metabolity wtórne i w związku z tym pełnią ważną rolę w systemie obronnym i przyczyniają się do przetrwania gatunku [75–78].



Rysunek 13. Metabolity wtórne izolowane z gąbek

Badania prowadzone nad substancjami aktywnymi farmakologicznie pochodzącymi z gąbek *Dictyocera* i *Halichondria* z Palau pozwoliły na wykrycie m.in. związków 72 i 73 o działaniu przeciwbakteryjnym wobec *Bacillus subtilis* [79].

Z gąbek izoluje się również związki o właściwościach cytotoksycznych. Przykładem sesterpeny o tych właściwościach jest dorisenon A (74) pochodzący z gąbek *Chromodoris absoleta* [80]. Zaś z japońskich gąbek *Hyrtios erecta* wyizolowano związki 75 i 76 mające właściwości cytotoksyczne w stosunku do ludzkiego nowotworu żołądka oraz białaczki myszy [81].



Rysunek 14. Związki aktywne farmakologicznie pochodzące z gąbek

PODSUMOWANIE

Badania prowadzone nad roślinami i zwierzętami występującymi na Ziemi doprowadziły do odkrycia w ich organizmach wielu związków z układem gem-dimetylocykloheksanu. Okazało się, że związki te są odpowiedzialne za różnorodną aktywność biologiczną organizmów, z których pochodzą. Efekty takich badań pozwalają na szersze wykorzystanie zasobów przyrody w postaci izolowanych z roślin i innych organizmów związków biologicznie aktywnych jako naturalnych leków, herbicydów, fungicydów lub antyfidantów.

Izolowanie z roślin związków aktywnych biologicznie i określenie ich struktury umożliwia ponadto podjęcie syntezy ich analogów strukturalnych o potencjalnej aktywności biologicznej.

PODZIĘKOWANIE

Dziękuję panu prof. Czesławowi Wawrzeńczykowi za pomoc okazaną przy opracowywaniu tego tematu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] C.Y. Ragasa, V. Agbayani, R.B. Hernandez, J.A. Rideout, *Philip. J. Sci.*, 1997, **126**, 2, 183.
- [2] R. Hodges, A.L. Porte, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1463.
- [3] C.C. Silveira, M.A. Araujo, E.J. Lenardao, A.L. Braga, M.J. Dabdoub, *Synthesis*, 1995, 1305.
- [4] K. Mori, Y. Nakazono, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 281.
- [5] J.R. Rocca, J.H. Tumlinson, B.M. Glancey, C.S. Lofgren, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 1889.
- [6] S. Yao, M. Johannsen, R.G. Hazell, K.A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 118.
- [7] H. Hagiwara, H. Nagatomo, S.I. Kazayama, H. Sakai, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 457.
- [8] S. Isoe, S. Katsumura, S.B. Hyeon, T. Sakan, *Tetrahedron Lett.*, 1971, **16**, 1089.
- [9] F.A. Macias, R.M. Oliva, R.M. Varela, A. Torres, J.M.G. Molinillo, *Phytochemistry*, 1999, **52**, 613.
- [10] V.J. Paul, Y. Seo, K.W. Cho, J.R. Cho, J. Shin, P.R. Berquist, *J. Nat. Prod.*, 1997, **60**, 1115.
- [11] A. Montagnac, M.T. Martin, C. Debitus, M. Pad's, *J. Nat. Prod.*, 1996, **59**, 866.
- [12] G. Cimino, S. De Stefano, A. Guerriero, L. Minale, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **17**, 1425.
- [13] P.A. Searle, N.M. Jamal, G.M. Lee, T.F. Molinski, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 13, 3879.
- [14] K. Iken, C. Avila, M.L. Ciavatta, A. Fontana, G. Cimino, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 5635.
- [15] G.M. König, A.D. Wright, *J. Nat. Prod.*, 1997, **60**, 967.
- [16] E.G. Juagdan, R. Kalidindi, P.J. Scheuer, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 521.
- [17] W. Fenical, J.J. Sims, D. Squatrito, R.M. Wing, P. Radlick, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 13, 2383.
- [18] S. Poigny, T. Huor, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9318.
- [19] R. Talpir, A. Rudi, Y. Kashman, Y. Loya, A. Hizi, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 14, 4179.
- [20] K. Rossiter, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 3201.
- [21] F. Barrero, J.F. Sanchez, E.J. Alvarez-Manzaneda, J. Altarejos, M. Munoz, A. Haidour, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 22, 6653.
- [22] F.A. Macias, R.M. Varela, A. Torres, R.M. Oliva, J.M.G. Molinillo, *Phytochemistry*, 1999, **52**, 613.
- [23] F.A. Macias, R.M. Varela, A. Torres, R.M. Oliva, J.M.G. Molinillo, *Phytochemistry*, 1998, **48**, 631.
- [24] W.F. Braga, C.M. Rezende, O.A.C. Antunes, A.C. Pinto, *Phytochemistry*, 1998, **49**, 263.
- [25] L. Zhou, A.A. Ahmed, R.F. Helm, N.A. Panella, G.O. Maupin, J.J. Karchesy, *Planta Med.*, 1999, **65**, 680.
- [26] N.A. Panella, J. Karchesy, G.O. Maupin, J.C.S. Malan, J. Piesman, *J. Med. Ent.*, 1997, **34**, 3, 340.
- [27] H. Achenbach, R. Waibel, M.H.H. Nkunya, H. Weenen, *Phytochemistry*, 1992, **31**, 3781.
- [28] A. Fontana, M.L. Ciavatta, T. Miyamoto, A. Spinella, G. Cimino, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 5937.
- [29] T.A. van Beek, Ae. de Groot, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1986, **105**, 513.
- [30] E. Paruch, *Wiad. Chem.*, 2001, **55** 1-2, 94.
- [31] M.S. Chadha, *Proc. Indian. Natn Sci. Acad.*, 1986, **52**, 1, 25.
- [32] K. Mori, H. Watanabe, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 273.
- [33] J.G. Urones, S. Marcos, B.G. Perez, D. Diez, A.M. Lithgow, P.M. Gomez, P. Basabe, N.M. Garrido, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 37, 10995.
- [34] J.G. Urones, P. Basabe, I.S. Marcos, J.L. Gonzales, V. Jimenez, M.J. Sexmero, A.M. Lithgow, *Tetrahedron*, 1992, **45**, 9991.
- [35] J.G. Urones, P. Basabe, I.S. Marcos, D.D. Martin, M.J. Sexmero, M.H. Peral, H.B. Broughton, *Tetrahedron*, 1992, **47**, 10389.
- [36] L.K. Sy, G.D. Brown, *J. Nat. Prod.*, 1997, **60**, 904.
- [37] L.Y. Kong, M.J. Qin, M. Niwa, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 939.

- [38] A. Ortega, I. Salazar, R. Gavino, E. Maldonado, *Phytochemistry*, 1997, **44**, 319.
- [39] J. Kobayashi, M. Seliguchi, H. Shigemori, A. Ohsaki, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 375.
- [40] A. Navarro, B. De las Heras, A.M. Villar del Fresno, *Z. Naturforsch. Teil.C*, 1997, **52**, 844.
- [41] F. Nagashima, H. Tanaka, S. Takaoka, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, 1997, **45**, 353.
- [42] N.M. Al-Musayeb, F.A. Abbas, M. Shamim Ahmad, J.S. Mossa, F.S. El-Feraly, *Phytochemistry*, 2000, **54**, 771.
- [43] M. Ono, H. Sawamura, K. Mizuki, T. Nohara, *Phytochemistry*, 2000, **55**, 873.
- [44] M. Ono, Y. Ito, T. Nohara, *Phytochemistry*, 1998, **48**, 207.
- [45] G. Aranda, M. Bertranne, R. Azerad, M. Maurs, *Tetrahedron Asymm.*, 1995, **6**, 3, 675.
- [46] M.I. Colombo, J. Zinczuk, E.A. Ruveda, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 6, 963.
- [47] E.M.G. Touche, E.G. Lopez, A.P. Reyes, H. Sanchez, F. Honecker, H. Achenbach, *Phytochemistry*, 1997, **45**, 387.
- [48] M. Tada, T. Hara, C. Hara, K. Chiba, *Phytochemistry*, 1997, **45**, 1475.
- [49] C.L. Zani, T.M.A. Alves, R. Queiroz, E.S. Fontes, Y. Geun Shin, G.A. Cordell, *Phytochemistry*, 2000, **53**, 877.
- [50] S. Lee, X. Ma, H.B. Hai, D.A. Madulid, R.B. Lamont, M.J. O'Neill, J.M. Besterman, N.R. Farnsworth, D.D. Soejarto, G.A. Cordell, J.M. Pezzuto, A.D. Kinghorn, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 1, 21.
- [51] S. Roengsumran, A. Petsom, N. Kuptiyanuwat, T. Vilaivan, N. Ngamrojnavanich, C. Chaichanti-pyuth, S. Phuthong, *Phytochemistry*, 2001, **56**, 103.
- [52] B. Nyasse, B. Lenta-Najakow, *Pharmazie*, 2000, **55**, 703.
- [53] M. Tanabe, Y.D. Chen, K.I. Saito, Y. Kano, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**, 710.
- [54] C. Tomla, P. Kamnaing, G.A. Ayimele, E.A. Tanifum, A. Tsotsmo, P. Tane, J.F. Ayafor, J.D. Connolly, *Phytochemistry*, 2002, **60**, 197.
- [55] K.L. Erickson, J.A. Beutler, J.H. Cardellina II, J.B. McMahon, D.J. Newman, M.R. Boyd, *J. Nat. Prod.*, 1995, **58**, 769.
- [56] S.R. Anjaneyulu, V.L. Rao, *Phytochemistry*, 2000, **55**, 891.
- [57] Z.M. Wang, P.Y. Cheng, Z.D. Min, Q.T. Zheng, C.Y. Wu, M.J. Xu, Y.W. Gue, M. Mizuno, M. Iinuma, T. Tanaka, *Phytochemistry*, 1991, **30**, 3699.
- [58] D. Tasdemir, G.P. Concepcion, G.C. Mangalindan, M.K. Harper, E. Hajdu, C.M. Ireland, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 9025.
- [59] P.M. Hon, C.M. Lee, H.S. Shang, Y.X. Cui, H.N.C. Wong, H.M. Chang, *Phytochemistry*, 1991, **30**, 354.
- [60] P.M. Hon, E.S. Wang, S.K.M. Lam, Y.M. Choy, C.M. Lee, H.N.C. Wong, *Phytochemistry*, 1993, **33**, 639.
- [61] F. Schaller, L. Rahalison, N. Islam, O. Potterat, K. Hostettmann, H. Stoeckli-Evana, S. Mavi, *Helv. Chim. Acta*, 2000, **83**, 407.
- [62] J. Koga, M. Shimura, K. Oshima, N. Ogawa, T. Yamauchi, N. Ogasawara, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 29, 7907.
- [63] J. Koga, N. Ogawa, T. Yamauchi, M. Kikuchi, N. Ogasawara, M. Shimura, *Phytochemistry*, 1997, **44**, 249.
- [64] O. Batista, M. Simoes, A. Duarte, M. L. Valdeira, M. C. de la Torre, B. Rodriguez, *Phytochemistry*, 1995, **38**, 167.
- [65] P. Texeira, O. Batista, M.F. Simoes, J. Nascimento, A. Duarte, M.C. de la Torre, B. Rodriguez, *Phytochemistry*, 1997, **44**, 325.
- [66] A. Evidente, L. Sparapano, O. Fierro, G. Bruno, F. Giordano, A. Motta, *Phytochemistry*, 1997, **45**, 705.
- [67] A. Evidente, L. Sparapano, G. Bruno, A. Motta, *Phytochemistry*, 2002, **59**, 817.

- [68] MARINLIT, A database of Literature on Marine Products, Marine Chemistry Group, Department of Chemistry, University of Canterbury, Nowa Zelandia.
- [69] A. Briand, J.M. Kornprobst, H.S. Al-Easa, A.F.M. Rizk, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3399.
- [70] M. Kuniyoshi, M.S. Marma, T. Higa, G. Bernardinelli, C.W. Jefford, *Chem. Commun.*, 2000, 1155.
- [71] W. Gerwick, W. Fenical, N. Fritsch, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **2**, 145.
- [72] A. Dekebo, E. Dagne, L.K. Hansen, O.R. Gautun, A.J. Aasen, *Phytochemistry*, 2002, **59**, 399.
- [73] S. Kadota, J.X. Lee, K. Tanaka, T. Namba, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 4, 143.
- [74] S. Hayat, A. Rahman, M.I. Choudhary, K.M. Khan, H.Latif, E. Bayer, *Z. Naturforsch. B*, 2002, **57**, 233.
- [75] E. Fattorusso, S. Magno, C. Santacroce, D. Sica, *Tetrahedron*, 1972, **28**, 5993.
- [76] G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale, E. Trivellone, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977, 1587.
- [77] Y. Kashman, A. Rudi, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 2997.
- [78] M. Nakagawa, Y. Hamamoto, M. Ishihama, S. Hamasaki, M. Endo, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4, 431.
- [79] R.P. Walker, J.E. Thompson, D.J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 4976.
- [80] T. Miyamoto, K. Sakamoto, K. Arao, T. Komori, R. Higuchi, T. Sasaki, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 24, 8187.
- [81] N. Tsuchiya, A. Sato, T. Hata, N. Sato, K. Sasagawa, T. Kobayashi, *J. Nat. Prod.*, 1998, **61**, 468.

Praca wpłynęła do Redakcji 21 kwietnia 2004

AEROŻELE ORGANICZNE I WĘGLOWE

ORGANIC AND CARBON AEROGELS

**Krzysztof Brodzik, Marek Stolarski,
Jerzy Walendziewski**

*Instytut Chemii i Technologii Nafty i Węgla,
Politechnika Wrocławska,
ul. Gdańska 7/9, 50-344 Wrocław*
Tel/fax: (+048-71) 322 15 80, e-mail: krzysztof.brodzik@pwr.wroc.pl

Abstract

Wstęp

1. Otrzymywanie aerożeli organicznych i węglowych
 - 1.1. Żel
 - 1.1.1. Wpływ rozpuszczalnika
 - 1.1.2. Wpływ stężenia rezorcyny w rozpuszczalniku
 - 1.1.3. Wpływ molowego stosunku rezorcyny o formaldehydu – R/F
 - 1.1.4. Wpływ rodzaju katalizatora i stosunku rezorcyny o katalizatora – R/K
 - 1.2. Żel i żelowanie
 - 1.3. Suszenie i wymiana rozpuszczalnika
 - 1.3.1. Suszenie w warunkach nadkrytycznych
 - 1.3.2. Metoda kriogeniczna
 - 1.4. Karbonizacja
 2. Aerożele organiczne bazujące na innych prekursorach
 - 2.1. Rezorcyna, krezol i formaldehyd
 - 2.2. Mclamina
 - 2.3. Izocyjanian
 - 2.4. Polichlorek winylu
 - 2.5. Fenol i furfural
 - 2.6. 2,3-didecylooksyantracen (DDOA)
 3. Zastosowania aerożeli węglowych
- Piśmiennictwo cytowane
-



Mgr inż. Krzysztof Brodzik ukończył studia w 2003 r. na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, w Instytucie Chemii i Technologii Nafty i Węgla, gdzie w tym samym roku rozpoczął studia doktoranckie.

Interesuje się katalizą stosowaną w technologii paliw i ochronie środowiska, procesami fotokatalitycznymi, syntezą aerożeli organicznych (węglowych) i nieorganicznych oraz wykorzystaniem ich jako katalizatorów i nośników katalizatorów.



Dr inż. Marek Stolarski urodził się w 1946 r. W 1970 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, w Instytucie Chemii i Technologii Nafty i Węgla. Pracę doktorską obronił w 1979 roku. Obecnie jest pracownikiem naukowo-dydaktycznym na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej.

Główne kierunki zainteresowań badawczych to katalityczne i bezkatalityczne upłynnianie węgla i uwodornienie ekstraktów węglowych do paliw płynnych, procesy ekstrakcji węgla i separacji ciężkich frakcji ropy naftowej i węglpochodnych rozpuszczalnikami w stanie nadkrytycznym, procesy uwodorniającej degradacji związków chloroorganicznych, w tym polichlorowanych difenyli (PCB) oraz synteza aerożeli organicznych (węglowych) i jedno- i wieloskładnikowych aerożeli nieorganicznych jako nośników katalizatorów i katalizatorów.



Dr hab. inż. Jerzy Walendziewski w 1971 ukończył Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej. Od 1977 roku pracuje w Instytucie Chemii i Technologii Nafty i Węgla Politechniki Wrocławskiej, obecnie na stanowisku profesora, pracownika naukowo-dydaktycznego.

Obiektem jego zainteresowań naukowych jest technologia przetwarzania i właściwości paliw oraz kataliza stosowana w technologii paliw i ochronie środowiska. W ostatnich latach zajmuje się także badaniami w zakresie syntezy i właściwości materiałów w formie aerożeli i technologią utylizacji odpadowych poliolefin w kierunku paliw.

ABSTRACT

Aerogels are solid, organic (carbon) and inorganic porous materials of the exceptional properties such as very large specific surface area, low bulk density, low thermal and electric conductivity and superporous structure, obtained by sol-gel process. Numerous potential applications of aerogels as catalysts and catalyst supports, adsorbents, sensors, insulators, Cherenkov detectors and many others attract attention of many research laboratories. This review demonstrates selected routes to obtain organic and carbon aerogels. A special attention is given to the materials obtained by polycondensation of resorcinol with formaldehyde (RF aerogels). Some basis of the sol-gel processes as well as the influence of solvent on gelation time and shrinkage of the RF aerogels is presented. In the next part of the review the effect of the base preparation parameters i.e., resorcinol to formaldehyde (R/F) molar ratio and resorcinol concentration in solvent on textural properties on the final aerogel is discussed. Sol section of this paper is finished with information on the effect of catalyst concentration on particle size and shrinkage. Gel section contains information about gelation time and aerogel properties dependence on it. Further sections are focused on drying step of the obtained gel, often found as the most important for the sake of final product characteristics. The reason why the drying step is so important is that solvent must be removed without destroying the gel matrix. Solvent removal methods are described with some principles of supercritical (low- and high-temperature) and freeze drying. Product obtained after supercritical or freeze drying step is called aerogel or cryogel, respectively. Finally the effect of carbonization parameters on the carbon aerogels properties is described. Effect of other organic aerogel precursors such as cresol, phenol, furfural, melamine, PVC, MDI used in the sol-gel process of the preparation procedure of organic and carbon aerogels is described. Finally, selected technical applications of the carbon aerogels are presented.

WSTĘP

Aerożele są niezwykle ciekawymi materiałami porowatymi ze względu na unikalną mikrostrukturę, pory i cząstki o rozmiarach rzędu nanometrów. Otrzymuje się je w reakcji określanej nazwą zol-żel, z rozpuszczalnikiem organicznym lub wodą jako fazą rozpraszającą. Wytworzone na tej drodze żele są następnie suszone w taki sposób, aby silnie porowata struktura matrycy, żelu w rozpuszczalniku, nie uległa zniszczeniu poprzez jego skurcz. Najbardziej rozpowszechnioną metodą suszenia jest suszenie w warunkach nadkrytycznych fazy rozpraszającej, natomiast metodą rzadziej stosowaną jest metoda kriogeniczna (wymrażanie) prowadząca do wytworzenia tzw. kriozeli [1]. Suszenie w tych warunkach pozwala na uniknięcie dużych naprężeń w matrycy żelu, powstających pod wpływem napięcia powierzchniowego ciekłego rozpuszczalnika na granicy faz ciecż–para w trakcie tradycyjnego suszenia w podwyższonej temperaturze, przy ciśnieniu atmosferycznym. W zależności od rodzaju materiału tworzącego strukturę żelu: wodorotlenki metali (glinu, krzemu, tytanu, cyrkonu itp.) lub organiczne usieciowane materiały polimerowe, mówimy o aerożelach nieorganicznych lub organicznych. Otrzymane w wyniku suszenia aerożele nieorganiczne poddaje się obróbce termicznej (kalcynacji) w atmosferze powietrza, zaś aerożele organiczne karbonizacji w atmosferze gazu obojętnego. Rezultatem kalcynacji żeli nieorganicznych są tlenki metali o strukturze aerożeli. Karbonizacja aerożeli organicznych prowadzi do otrzymania aerożeli węglowych, superporowatych materiałów węglowych.

Od czasu kiedy Kistler zsyntezował pierwszy nieorganiczny aerożel w roku 1931 [2], aerożele były badane pod kątem wielu komercyjnych zastosowań: szkielec optycznych, izolacji termicznych i akustycznych, elektronicznych i katalitycznych. Aerożele organiczne bazujące na polikondensacji rezorcyny (1,3-dihydroksybenzenu) i formaldehydu (metanal) w roztworze wodnym zsyntezowali i opisali Pekała i wsp. dopiero po raz pierwszy w roku 1987 [3, 4]. Ze względu na to, że aerożele te składają się z usieciowanego polimeru i są termoutwardzalne, mogą być karbonizowane w obecności gazu obojętnego do aerożeli węglowych.

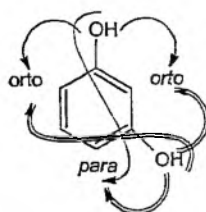
Szersze badania warunków syntezy i właściwości tych materiałów, w tym szczególnie rezorcynowo-formaldehidowych aerożeli organicznych i węglowych, rozpoczęto dopiero kilka lat później, w latach 90. XX wieku. Wykazano, że materiały te charakteryzują się dobrymi właściwościami elektrycznymi (duża pojemność elektryczna), mechanicznymi, optycznymi czy wreszcie termicznymi (niska przewodność cieplna), pozwalającymi stosować je m.in. jako materiały izolacyjne nawet w wysokich temperaturach [5]. Z kolei ich duża powierzchnia właściwa i porowatość oraz mała gęstość sprawiają, że ogromna jest także ilość ich potencjalnych zastosowań jako sorbentów, nośników katalizatorów i katalizatorów.

Długotrwały i kosztowny proces ich otrzymywania nie sprzyjał jak dotąd wykorzystywaniu ich w celach komercyjnych [6]. Poszukiwania dróg obniżenia kosztów produkcji aerożeli organicznych i węglowych spowodował intensyfikację prac nad doborem nowych prekursorów (surowców) oraz nowych metod syntezy tych mate-

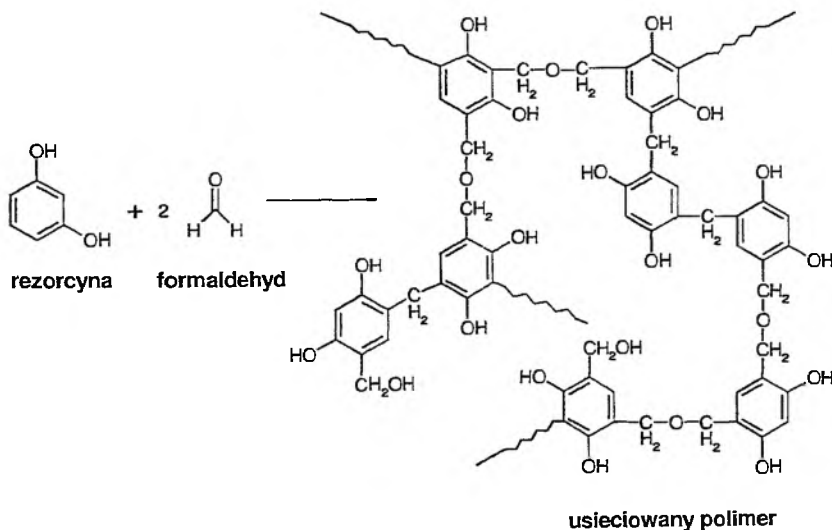
riałów. Przykładem obniżenia czasochłonności otrzymywania w/w produktów i zarazem kosztów całego procesu jest zastąpienie wody jako rozpuszczalnika alkoholem w reakcji zol-żel. Z punktu widzenia kosztów produkcji istotne jest także uproszczenie procesu suszenia w warunkach nadkrytycznych, lub zastosowanie innych warunków suszenia umożliwiających zachowanie struktury porowatej wyjściowego żelu.

1. OTRZYMYWANIE AEROŻELI ORGANICZNYCH I WĘGLOWYCH

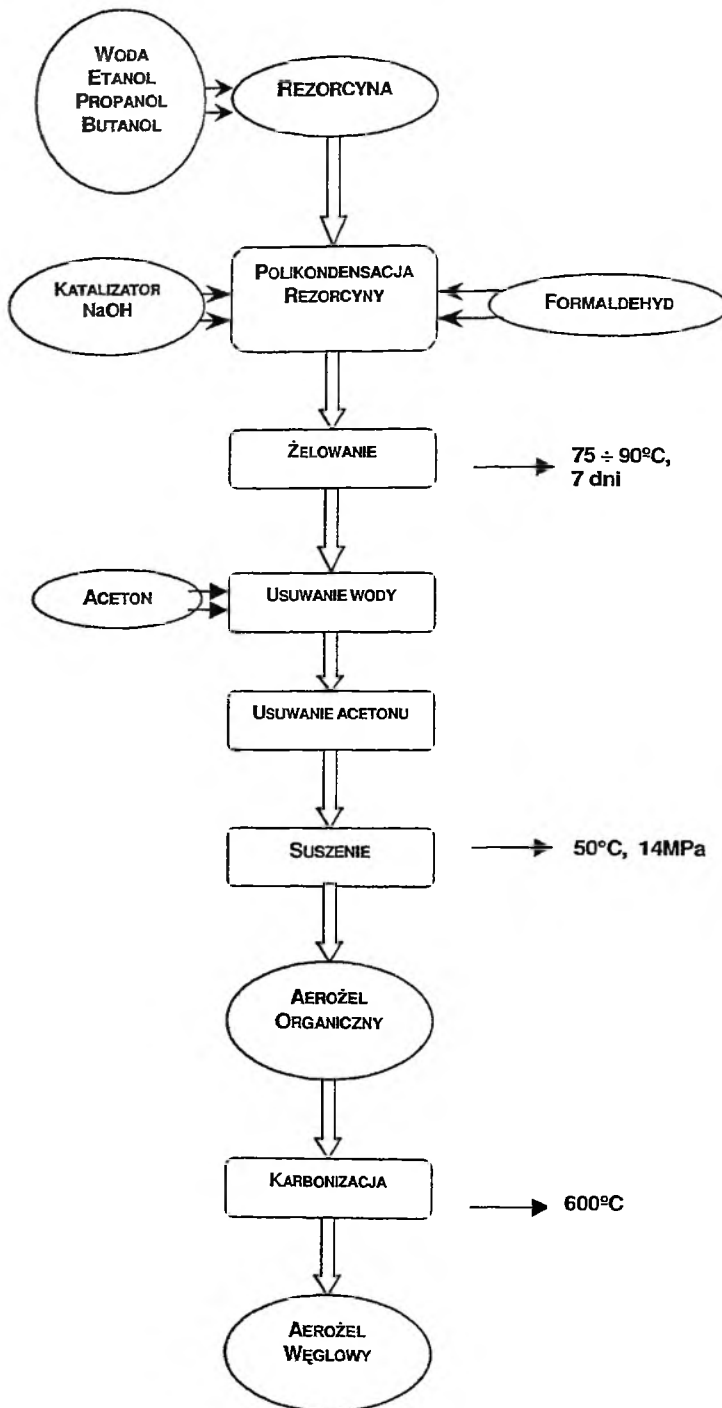
Aerozele organiczne najczęściej otrzymuje się na drodze polikondensacji rezorcyny (1,3-dihydroksybenzen) i formaldehydu w roztworze wodnym. Występujące w rezorcynie dwie grupy hydroksylowe wykazują silne działanie aktywujące w położeniu *orto* i *para* pierścienia benzenowego. Położenie podstawników powoduje wzmacnianie działania jednego przez drugi (Rys. 1.). Z tego względu polikondensacja rezorcyny z formaldehydem następuje w położeniu *orto* i *para* pierścienia benzenowego (Rys. 2.).



Rysunek 1. Wzmacnianie działania kierującego jednej grupy $-OH$ przez drugą w cząsteczce rezorcyny



Rysunek 2. Schemat reakcji rezorcyny z formaldehydem



Rysunek 3. Schemat syntezy aerożelu węglowego

Typowy proces otrzymywania aerożeli organicznych z rezorcyny i formaldehydu (aerożele RF) składa się z następujących etapów:

- otrzymywania zolu,
- żelowania,
- wymiany rozpuszczalnika,
- suszenia,

a aerożeli węglowych z dodatkowego etapu:

- karbonizacji aerożelu organicznego.

Polikondensacja rezorcyny z formaldehydem (Rys. 3.) poprzedza ciąg operacji, mających na celu otrzymanie materiału o jak największej powierzchni właściwej oraz o jak najbardziej rozwiniętej strukturze porowatej. Następuje po niej istotny etap wymiany wody na rozpuszczalnik organiczny w celu zwiększenie efektywności suszenia. Efekt ten uzyskuje się najczęściej poprzez zastąpienie wody acetonem, łatwiej usuwalnym ze struktury materiału w procesie suszenia. Wyszuszony aerożel organiczny poddaje się karbonizacji w celu otrzymania aerożelu węglowego.

Schemat wytwarzania aerożelu węglowego został zaprezentowany na Rys. 3.

1.1. ZOL

Zol powstaje w reakcji rezorcyny z formaldehydem rozpuszczonymi w rozpuszczalniku w obecności katalizatora. Na tym etapie najważniejszy jest wybór rozpuszczalnika, postaci wprowadzanego formaldehydu (gaz, formalina), katalizatora oraz stosunków molowych poszczególnych reagentów (składników).

Doniesienia literaturowe wskazują, że właściwości teksturalne przyszłego produktu, aerożelu organicznego zależą od:

- rodzaju rozpuszczalnika,
- stężenia rezorcyny w rozpuszczalniku,
- stosunku molowego rezorcyny do formaldehydu, R/F,
- rodzaju katalizatora i stosunku molowego rezorcyny do katalizatora, R/K.

W dalszej części opracowania opisano wpływ w/w parametrów na przebieg procesu zol-żel oraz właściwości końcowych produktów.

1.1.1. Wpływ rozpuszczalnika

W procesie otrzymywania rezorcynowo-formaldehydowych aerożeli organicznych (RF), jako rozpuszczalnik stosuje się wodę lub alkohole. Wpływ rozpuszczalnika na czas żelowania i wybrane właściwości aerożeli przedstawiono w Tabeli 1. Przy wyborze rozpuszczalnika należy uwzględnić jego wady i zalety z punktu widzenia warunków prowadzenia syntezy. Zaletą zastosowania wody jako rozpuszczalnika jest stosunkowo szybki przebieg etapu żelowania, zaś wadą sumaryczne wydłużenie czasu procesu otrzymywania aerożelu organicznego, spowodowane

koniecznością wymiany rozpuszczalnika na medium o lepszej rozpuszczalności w ditlenku węgla, stosowanym przy suszeniu żelu w warunkach nadkrytycznych. W konsekwencji wzrastają koszty produkcji w/w materiałów. Usunięcie lub zminimalizowanie powyższej niedogodności poprzez użycie alkoholu jako rozpuszczalnika, niesie za sobą oprócz zalety, jaką jest jego łatwe usunięcie z materiału (żelu) podczas suszenia, także wadę, którą jest drastyczne wydłużenie czasu żelowania, mierzonego od chwili umieszczenia roztworu w naczyniu do momentu pojawienia się układu dwufazowego ciecz–ciało stałe [7]. Rozpuszczalnik wpływa również na właściwości otrzymywanych materiałów. Uzyskanie aerożeli o charakterystyce podobnej do otrzymanych w wyniku polikondensacji rezorcyny i formaldehydu w środowisku wodnym, wymaga użycia alkoholi o małej masie cząsteczkowej. Im większa masa cząsteczkowa alkoholu, tym większa gęstość i skurcz otrzymanych materiałów. Wraz ze zwiększaniem wielkości cząsteczki alkoholu skróceniu ulega natomiast czas żelowania. Nie mniej jednak, czas ten jest ponad stukrotnie dłuższy od czasu żelowania w środowisku wodnym. Przykładowe czasy żelowania w różnych rozpuszczalnikach podano w Tabeli 1.

Tabela 1. Wpływ rozpuszczalnika na gęstość i skurcz organicznych aerożeli RF i aerożeli węglowych [7]

Rozpuszczalnik	Czas żelowania [h]	Gęstość, [g/cm ³]		Skurcz w wyniku suszenia % ($\Delta V/V$)	Skurcz w wyniku karbonizacji % ($\Delta V/V$)
		Aerożele organiczne	Aerożele węglowe		
Etanol	136,5	0,135	0,310	41,0	66,2
<i>n</i> -propanol	123,0	0,153	0,358	43,9	75,4
<i>n</i> -butanol	110,9	0,170	0,372	45,9	80,4
<i>n</i> -pentanol	105,8	0,199	0,507	52,7	80,5
Woda	0,73	0,131	0,290	18,0	78,1

1.1.2. Wpływ stężenia rezorcyny w rozpuszczalniku

Zmieniając stosunki molowe rezorcyny do wody (R/W) oraz katalizatora (R/K), można kontrolować strukturę otrzymywanych aerożeli (Tabela 2). Przeprowadzone badania [8, 9] wykazały, że wielkość cząstek tworzących sieć, przy ustalonym stosunku R/K, zależy od stosunku R/W. Najczęściej stosowany zakres molowych stosunków R/K wynosi 25–500, a R/W 0,100–0,250 [8, 9, 10]. Wraz ze zwiększeniem stosunku R/W, czyli zwiększaniem stężenia rezorcyny w wodzie stosowanej jako rozpuszczalnik, maleje objętość mezoporów oraz powierzchnia właściwa (S_{BET}). Dzięki zmianom stosunków R/W i R/K można kontrolować wielkość promienia dominującego mezoporów w skali od 2,0 do 9,2 nm [9]. Im mniej dodanego katalizatora, tzn. im większy stosunek R/K, tym większy jest wpływ ilości wody na powierzchnię otrzymanych aerożeli.

Tabela 2. Wpływ stosunku R/W na strukturę aerozeli [9]

Stosunek R/W	Stosunek R/K	Aerozel	S_{BET} [m ² /g]	V_{mes} [cm ³ /g]	r_{peak} [nm]	S_{mic} [m ² /g]	V_{mic} [cm ³ /g]
0,25	12,5	RF	671	1,59	4,0	Nd	Nd
		Węglowy	646	0,86	2,8	140	0,05
0,5	12,5	RF	644	0,89	2,5	Nd	Nd
		Węglowy	383	0,41	2,0	34	0,01
0,125	25	RF	849	3,20	6,0	Nd	Nd
		Węglowy	759	1,56	3,6	68	0,02
0,25	25	RF	806	1,97	4,8	Nd	Nd
		Węglowy	824	1,13	3,5	29	0,01
0,50	25	RF	786	1,27	2,9	Nd	Nd
		Węglowy	527	0,45	2,0	106	0,03
0,125	75	RF	737	3,33	6,9	88	0,05
		Węglowy	849	2,81	6,1	307	0,12
0,25	75	RF	763	2,90	5,5	45	0,03
		Węglowy	550	1,23	4,0	81	0,03
0,5	75	RF	696	1,96	3,9	Nd	Nd
		Węglowy	736	0,89	2,4	148	0,05
0,125	100	RF	704	2,29	9,2	104	0,08
		Węglowy	719	1,73	5,2	248	0,08
0,5	100	RF	614	2,04	4,5	Nd	Nd
		Węglowy	720	1,07	2,9	186	0,08

r_{peak} – promień dominujący mezoporów, $V_{\text{mes,mic}}$ – objętość mezo- i mikroporów, $S_{\text{BET,mic}}$ – powierzchnia całkowita i mikroporów), Nd – nie mierzono

1.1.3. Wpływ molowego stosunku rezorcyny do formaldehydu – R/F

Stosunek molowy rezorcyny do formaldehydu (R/F) wynosi zazwyczaj 0,5 i wynika ze stechiometrii reakcji (Rys. 3). Tamon i wsp. [8] wykazali, że zmiana stosunku R/F w zakresie 0,25–1,0 nie ma istotnego wpływu na wielkość całkowitej powierzchni właściwej otrzymanych aerozeli. Stwierdzono jednakże, że założony czas żelowania – pięć dni, nie był wystarczający do zżelowania zolu otrzymanego przy stosunku R/F = 1,0 co uniemożliwiło badaczom jego wysuszenie. Wyniki

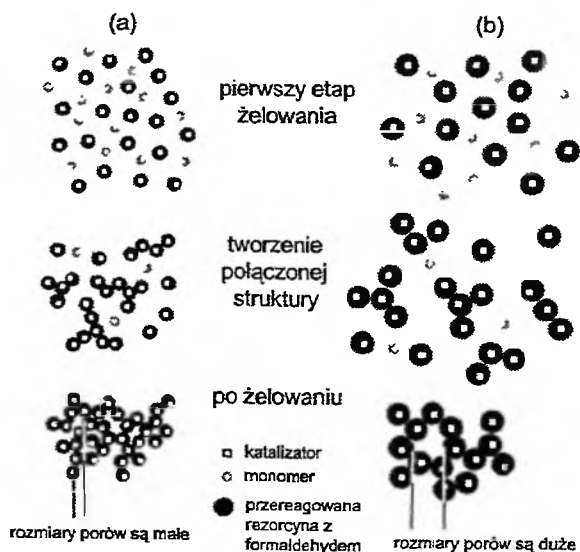
tych badań wykazały, że niski stosunek $R/F \leq 0,34$, prowadzi do otrzymania aerożeli organicznych niezbyt porowatych, o małej objętości mezoporów i małym promieniu dominującym. Odwrotnie, wyższy stosunek $R/F \geq 0,4$, sprzyja otrzymywaniu aerożeli o większej objętości mezoporów i dużym promieniu dominującym. Według opinii w/w autorów mezoporowate aerożele RF można otrzymać w przedziale stosunku molowego $R/F = 0,4-0,7$. Sugerują również, że zbyt duża ilość formaldehydu użytego do syntezy może prowadzić do częściowego zniszczenia mezoporów, a w konsekwencji do rzeczywistego zmniejszenia ich objętości. Pomimo zmian porowatości w obszarze mezoporów, powierzchnia mikroporów i ich objętość pozostają stałe przy zmianach stosunku R/F .

1.1.4. Wpływ rodzaju katalizatora i stosunku rezorcyny do katalizatora – R/K

W zależności od warunków syntezy (głównie stosunku R/K) rozróżnia się dwa typy otrzymywanych aerożeli:

- polimeryczne ($R/K < 50$), charakteryzujące się dużym skurczem, małymi rozmiarami cząstek, dużą powierzchnią właściwą i modułem ściśliwości,
- koloidalne ($R/K > 200$), charakteryzujące się małym skurczem, dużym rozmiarem cząstek, relatywnie małą powierzchnią właściwą i niezbyt dobrymi właściwościami mechanicznymi.

Najczęściej stosowanym w syntezie aerożeli organicznych katalizatorem jest węglan sodu. Stosowane są również inne katalizatory: wodorotlenki sodu, potasu i wapnia.



Rysunek 4. Schemat żelowania gdy stosunek molowy katalizatora do wody jest (a) duży – (b) mały

Z badań przeprowadzonych przez Saligera i wsp. [11] wynika, że wraz ze zwiększaniem stosunku R/K wzrasta rozmiar cząstek tworzących sieć. W aerożelach węglowych otrzymanych z roztworów o dużym stosunku R/K (1000–1500), tj. małej ilości katalizatora, dominują mikropory, jednak największy wkład w całkowitą objętość porów wnoszą makropory. Wykazali oni, że stosując bardzo małe stosunki R/K (duże ilości katalizatora) można otrzymywać cząstki o rozmiarach aż do 100 nm – skurcz takiego materiału podczas suszenia w warunkach nadkrytycznych jest bardzo mały. Zwiększenie rozmiaru cząstek do skali mikrometrycznej można także uzyskać w aerożelach rezorcynowo-formaldehydowych poprzez zwiększenie stosunku R/K (zmniejszenie ilości katalizatora) w roztworach o dużym rozcieńczeniu, oraz poprzez wydłużenie czasu żelowania i prowadzenie polikondensacji w temperaturze niższej, od najczęściej stosowanych temperatur, tj. 70–90°C. Badania Yamamoto i wsp. [12] dotyczące aerożeli RF otrzymywanych w wyniku suszenia kriogenicznego (kriożeli) dowodzą, że największą powierzchnią właściwą charakteryzują się kriożele węglowe otrzymane z roztworów o małym stężeniu katalizatora, R/K = 200, oraz dużym rozcieńczeniu prekursorów, R/W = 0,250–0,125. Materiały te charakteryzowały się poza tym promieniem dominującym mezoporów dochodzącym do 7 nm, przy całkowitej objętości mezoporów 1,29–0,73 cm³/g.

1.2. ŻEL I ŻELOWANIE

Koagulacja powoduje zmniejszenie stopnia dyspersji układów koloidalnych. W wyniku łączenia się cząstek fazy rozproszonej powstają większe skupiska, co prowadzi do wytrącania się fazy rozproszonej jako osadu w rozpuszczalniku. Zole w wyniku koagulacji przechodzą w żele, które przypominają galaretę. Łączeniu się cząstek w większe skupiska podczas koagulacji towarzyszy wnikanie do wnętrza agregatów koloidowych cząsteczek rozpuszczalnika, które wypełniają pory i kanały powstających skupisk. Wzrasta objętość fazy rozproszonej (pęcznienie), przez co materiał może wywierać znaczne ciśnienie na swoje otoczenie. Powstawaniu żeli towarzyszy ciągły wzrost lepkości. Żele w zależności od ośrodka dyspersyjnego: wody lub alkoholu, nazywane są: hydrożelami lub alkożelami.

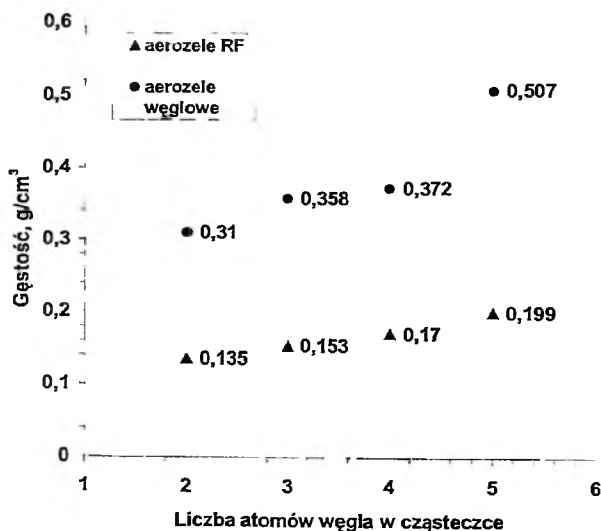
Po wymieszaniu wszystkich reagentów w rozpuszczalniku następuje długotrwały proces żelowania. Otrzymane zole przelewane są do fiolek lub innych pojemników, które następnie umieszcza się w łaźni zapewniającej podwyższoną temperaturę, zwiększającą szybkość procesu. W celu osiągnięcia założonej porowatości i rozmiarów ziaren dobiera się odpowiednią temperaturą żelowania, zazwyczaj 75–90°C. Można jednak stosować stopniowanie temperatury w trakcie żelowania (np. 1 dzień w temperaturze pokojowej, 1 dzień w 50°C i 3 dni w 90°C). Przeprowadzone badania dowodzą, że im niższa temperatura, tym dłuższy czas żelowania i większe rozmiary ziaren i porów. Przy zastosowaniu łaźni o temperaturze 85°C okres żelowania wynosi ok. 7 dni. Przebieg procesu żelowania można scharakteryzować używając współczynnika – czasu żelowania (godz.), okresu czasu pomiędzy

momentem umieszczenia zoli w łaźni, a momentem stwierdzenia żelowania. Punkt żelowania to moment, w którym układ przechodzi z roztworu koloidalnego w żel (dwie fazy – ciecz i ciało stałe).

Czas żelowania zależy od rodzaju użytego rozpuszczalnika, katalizatora oraz temperatury. Podwyższenie temperatury i zasadowości katalizatora powoduje skrócenie czasu żelowania. Wpływ rozpuszczalnika na czas żelowania prezentuje Tabela 1.



Rysunek 5 Wpływ masy cząsteczkowej alkoholu na skurcz acrozolu [7]



Rysunek 6 Wpływ masy cząsteczkowej alkoholu na gęstość acrozolu organicznych i węglowych [7]

Czas żelowania jest najkrótszy dla akważeli (woda jako rozpuszczalnik), a ulega znacznemu wydłużeniu dla alkożeli (alkohol jako rozpuszczalnik). Im większa masa cząsteczkowa stosowanego jako rozpuszczalnik alkoholu, tym krótszy czas żelowania. Skrócenie czasu żelowania alkożeli poprzez stosowanie alkoholi o większej masie cząsteczkowej pociąga za sobą większy skurcz materiału podczas suszenia oraz wzrost gęstości w stosunku do materiału otrzymanego w środowisku wodnym (Rys. 5 i 6). Gęstość aerożeli rezorcynowo-formaldehydowych otrzymanych przy użyciu etanolu jest najbardziej zbliżona do tych otrzymanych przy użyciu wody, węglowych jest nawet mniejsza. Mniejszy jest również skurcz podczas karbonizacji, przy zwiększonym ponad dwukrotnie skurczu podczas suszenia. Wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej alkoholu parametry te ulegają pogorszeniu, następuje zwiększenie gęstości oraz skurczu materiału.

1.3. SUSZENIE I WYMIANA ROZPUSZCZALNIKA

Suszenie żeli można przeprowadzić na dwa sposoby:

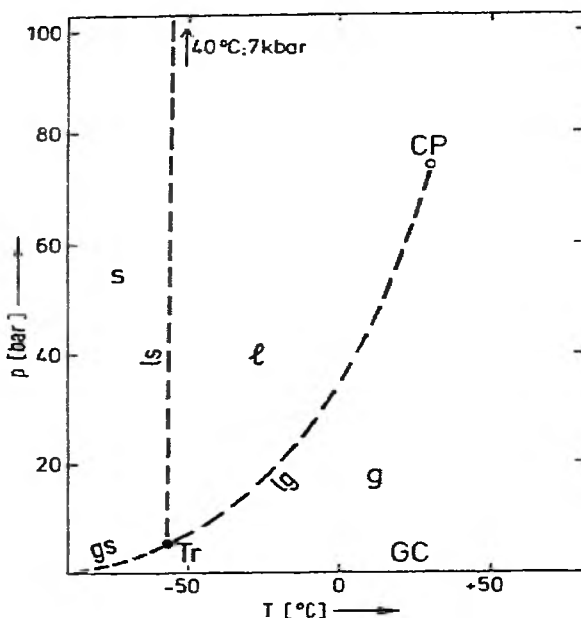
- suszenie nisko- i wysokotemperaturowe w warunkach nadkrytycznych,
- suszenie kriogeniczne.

Metody te stosuje się ze względu na to, że nie niszczą struktury porowatej żeli, co ma miejsce w wypadku suszenia tradycyjnego, prowadzącego do otrzymania materiałów określanych mianem kserożeli.

1.3.1. Suszenie w warunkach nadkrytycznych

Suszenie w warunkach nadkrytycznych wykorzystuje zjawisko zaniku granicy faz pomiędzy fazą ciekłą a gazową powyżej punktu krytycznego (Rys. 7). Powoduje to zmniejszenie ciśnienia kapilarnego w porach suszonego żelu, które jest odpowiedzialne za niszczenie struktury suszonego materiału. Ze względu na koszty aparaturowe i procesowe usuwany związek powinien charakteryzować się możliwie niską temperaturą i ciśnieniem krytycznym. Wartości ciśnienia krytycznego i temperatury krytycznej wybranych związków są przedstawione w Tabeli 3 [13].

W praktyce stosuje się wysoko- i niskotemperaturowe suszenie żeli organicznych w warunkach nadkrytycznych. Przed suszeniem, woda dodawana w ilości odpowiadającej stechiometrii reakcji hydrolizy, a obecna w strukturze żelu, jest wymieniana na rozpuszczalnik organiczny o niższych parametrach krytycznych. Suszenie wysokotemperaturowe pozwala na usunięcie rozpuszczalnika (metanolu, etanolu, acetonu i innych) bezpośrednio w autoklawie poprzez zastosowanie warunków przewyższających jego warunki krytyczne. W tym wypadku stosuje się ciśnienia powyżej 6 MPa, a temperatury przekraczają 250°C (Tabela 3).



Rysunek 7. Wykres fazowy ditlenku węgla: g – gaz, l – ciecz, s – ciało stałe, CP – punkt krytyczny, Tr – punkt potrójny [13]

Tabela 3. Parametry krytyczne wybranych związków [13]

	Temperatura wrzenia, [°C] (pod ciśn. 1 atm)	Parametry krytyczne		
		T_c , [°C]	p_c , [atm]	ρ_c , [g/cm ³]
CO ₂	-78,5	31,3	72,9	0,448
NH ₃	-33,4	132,3	111,3	0,24
H ₂ O	100	374,4	226,8	0,344
Metanol	64,7	240,5	78,9	0,272
Etanol	78,4	243,4	63,0	0,276
Izopropanol	82,5	235,3	47,0	0,273
Etan	-88	32,4	48,3	0,203

Niskotemperaturowe suszenie w warunkach nadkrytycznych opiera się na wykorzystaniu jako rozpuszczalnika ditlenku węgla. Procedura jest podobna do metody wysokotemperaturowej z tym wyjątkiem, że rozpuszczalnik organiczny jest wymieniany na ditlenek węgla przed właściwym suszeniem, i w tym przypadku woda nie może być stosowana jako rozpuszczalnik ze względu na słabą rozpuszczalność w ciekłym CO₂. Postępowanie takie ma wiele zalet, m.in. oszczędność energii, stosowanie niższych ciśnień i temperatur, wyższe bezpieczeństwo, gdyż ditlenek wę-

gła jest niepalny oraz praktycznie obojętny w tych warunkach. W porównaniu z suszeniem wysokotemperaturowym, zastosowanie ditlenku węgla jest bardziej ekologiczne i może być rozpatrywane jako proces całkowicie fizyczny. W wypadku procesu wysokotemperaturowego należy liczyć się także z możliwością zajścia reakcji chemicznych podczas suszenia. Wadą syntezy aerozeli organicznych na drodze suszenia niskotemperaturowego otrzymanych żeli jest dłuższy czas jej trwania, spowodowany koniecznością dwukrotnej wymiany rozpuszczalnika – po raz pierwszy przy wymywaniu wody rozpuszczalnikiem organicznym, po raz drugi przy wymianie rozpuszczalnika organicznego ciekłym ditlenkiem węgla. Etap ten może być skrócony poprzez pominięcie etapu wymiany rozpuszczalnika organicznego ciekłym ditlenkiem węgla na rzecz bezpośredniego suszenia żelu w warunkach nadkrytycznych CO₂.

Ze względu na wysokie parametry krytyczne wody ($T_c = 374^\circ\text{C}$, $p_c = 226$ atm, Tabela 3), należy ją usunąć z żelu przed ekstrakcją ciekłym ditlenkiem węgla. Usuwanie wody polega na jej wymyciu z żelu w kąpeli przy użyciu cieczy o większej lotności i niższej temperaturze krytycznej. Najczęściej wodę wymienia się na aceton. Proces wymiany rozpuszczalnika trwa zazwyczaj kilka dni, podczas których aceton jest wymieniany kilka razy dziennie. Etap wymiany rozpuszczalnika jest zbędny w przypadku stosowania alkoholu jako rozpuszczalnika zamiast wody. Rozpuszczalność alkoholu w ditlenku węgla jest znacznie wyższa niż rozpuszczalność wody, niższe są również jego parametry krytyczne, dzięki czemu jest on łatwo usuwany z żelu podczas suszenia, bez niszczenia struktury tego materiału.

2.2.2. Metoda kriogeniczna

Suszenie kriogeniczne (ang. *freeze-drying method*) to metoda stosowana na dużą skalę w przemyśle spożywczym i farmaceutycznym. Opiera się ona na usuwaniu zestalonego rozpuszczalnika poprzez sublimację w niskich temperaturach. Suszenie to przebiega trójstopniowo:

1. krzepnięcie: żel jest zamrażany – woda obecna w materiale jest przekształcana w lód,
2. sublimacja: zestalony rozpuszczalnik jest usuwany z żelu w wyniku bezpośredniej przemiany ciała stałego w gaz pod zmniejszonym ciśnieniem,
3. desorpcja: pozostałości rozpuszczalnika zaadsorbowane na ciele stałym ulegają przemianie w gaz i są usuwane z materiału pod bardzo niskim ciśnieniem.

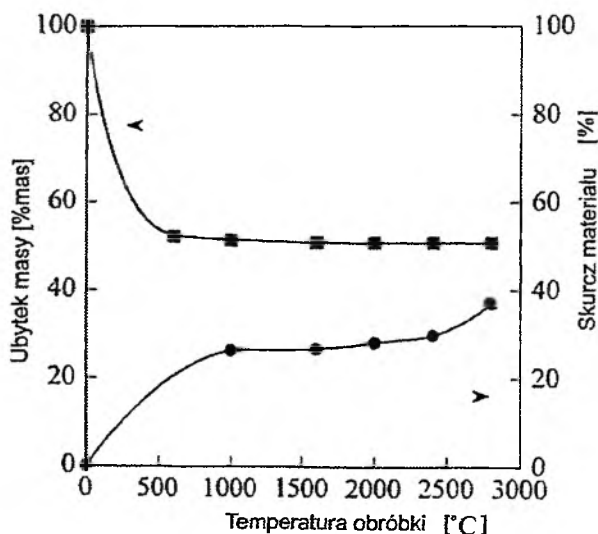
Metoda ta ma zastosowanie w suszeniu żeli rezorcynowo-formaldehadowych syntetyzowanych w obecności wody jako rozpuszczalnika, nie jest jednak łatwo stosowalna w odniesieniu do innych rozpuszczalników. W celu wywołania sublimacji na granicy faz panujące ciśnienie powinno być niższe niż ciśnienie par nad ciałem stałym w danej temperaturze (dla wody w temp. 263K, ciśnienie par nad lodem wynosi 260 Pa). W wypadku rozpuszczalników organicznych (szczególnie

alkoholi), temperatura krzepnięcia i ciśnienie par nad ciałem stałym są często bardzo niskie, co nie pozwala na wykorzystanie tej metody do suszenia żeli otrzymanych w roztworach tych rozpuszczalników, np. aerożeli nieorganicznych.

Produktem suszenia kriogenicznego organicznych żeli RF jest brązowy monolit charakteryzujący się dobrą kohezją i niezbyt łamliwy. Produkt ma strukturę, w której obecne są duże pory powstałe na skutek krystalizacji lodu. Zarodkowanie i wzrost kryształów lodu decydują o teksturze produktu. Mechanizm zarodkowania zależy od czystości rozpuszczalnika. Rosnące kryształy mogą przybierać różne kształty, w wyniku czego powstający materiał nie będzie miał jednolitej struktury [14].

2.3. KARBONIZACJA

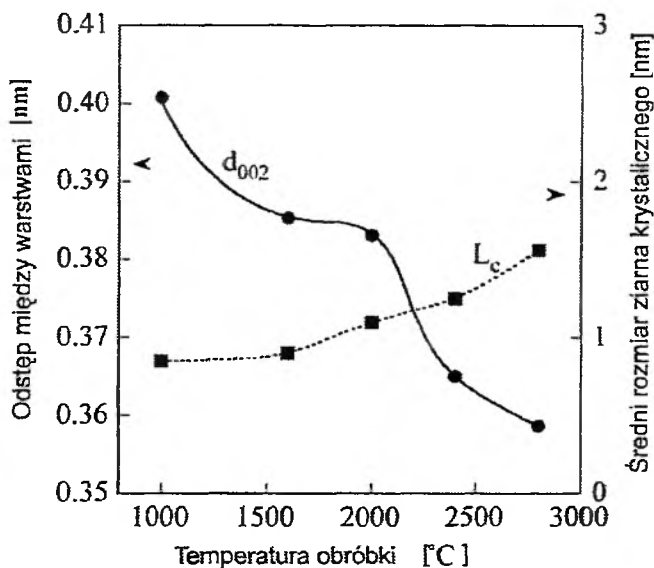
Otrzymany w wyniku suszenia materiał to aerożel organiczny, który w wyniku karbonizacji przekształca się w aerożel węglowy. Karbonizację aerożeli organicznych prowadzi się w obecności gazu obojętnego zazwyczaj azotu lub argonu. Właściwości teksturalne otrzymanych w wyniku tego procesu materiałów węglowych zależą od temperatury ich obróbki. Wraz z podwyższeniem temperatury karbonizacji zmniejsza się powierzchnia mikroporów [15]. Karbonizację aerożeli organicznych prowadzi się zazwyczaj w temperaturze od 800 do 1050°C, choć może być przeprowadzona również w temperaturach wyższych: 1200, 1500 czy 1800°C i wyższych [16].



Rysunek 8. Wpływ temperatury karbonizacji na skurcz materiału i ubytek jego masy w wyniku obróbki termicznej [16]

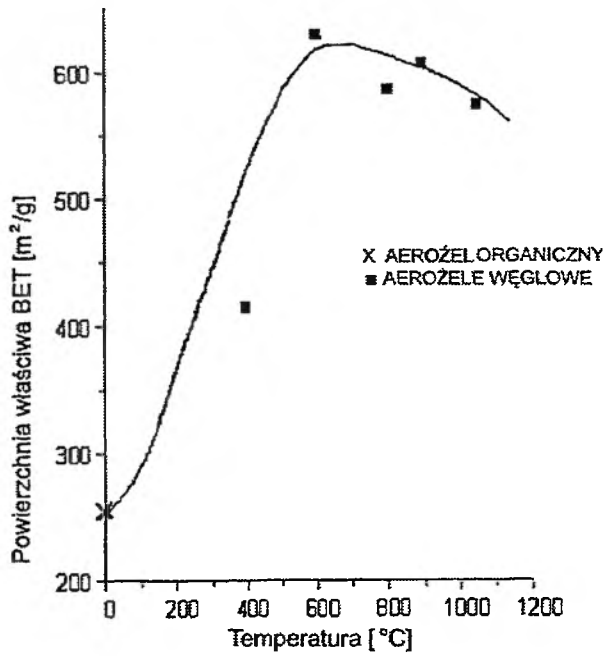
Przy zastosowaniu temperatur powyżej 700°C (Rys. 8) ubytek masy ustala się na poziomie ok. 50%, rośnie tylko w okresie nagrzewania pieca do żądanej tempe-

ratury. Podobnie wzrost temperatury wpływa na skurcz materiału, który stabilizuje się na poziomie 30–35% w zakresie temperatur 1000–2400°C. Powyżej temperatury 2400°C materiał ulega dalszemu skurczowi do ok. 40%. W wyniku skurczu materiału zmniejsza się również odstęp pomiędzy warstwami w materiale, który jednak stabilizuje się w zakresie ok. 1500–2000°C, by po przekroczeniu tego zakresu temperatur ulec dalszemu zmniejszeniu (Rys. 9). Średni rozmiar ziarna krystalicznego, praktycznie stały przy karbonizacji w zakresie 1000–1500°C, wzrasta niemal dwukrotnie w efekcie karbonizacji w temperaturze do ok. 2800°C.

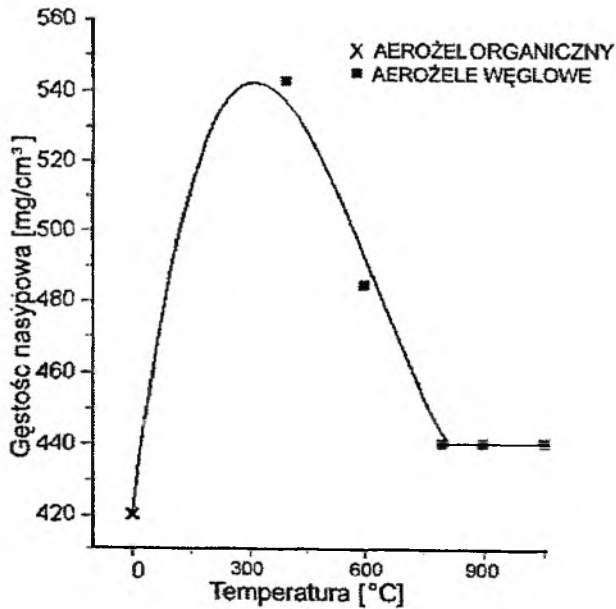


Rysunek 9. Wpływ temperatury karbonizacji na strukturę aerożelu węglowego [16]

Głównym celem procesu karbonizacji aerożeli organicznych jest otrzymanie jakościowo lepszych materiałów o bardziej rozwiniętej powierzchni właściwej. W wyniku obróbki termicznej usuwane są z materiału zaadsorbowane na jego powierzchni związki organiczne oraz woda, materiał ulega także krystalizacji. Badania przeprowadzone przez Zhanga i wsp. [16] dowodzą, że największą powierzchnią właściwą charakteryzują się aerożele węglowe otrzymane w wyniku obróbki termicznej aerożeli RF prowadzonej w zakresie temperatur 600–900°C. Twierdzą oni, że w temperaturach poniżej 600°C oprócz rozkładu termicznego niektórych fragmentów struktury pewne indywiduala blokujące pory ulegają wypaleniu. Zakres temperatur 600–800°C odpowiada dalszemu zmniejszaniu gęstości aerożelu. Powyżej tych temperatur powierzchnia właściwa ulega zmniejszeniu (Rys. 10), ponieważ część porów załamuje się, co powoduje zmniejszenie całkowitej objętości porów, jak i ich rozmiarów.



Rysunek 10. Wpływ temperatury karbonizacji na powierzchnię właściwą aerożeli węglowych [17]



Rysunek 11. Wpływ temperatury karbonizacji na gęstość nasypową aerożeli węglowych [17]

Przeprowadzone badania wykazały również, że gęstość aerożeli węglowych jest większa od gęstości organicznych aerożeli RF i wykazuje wartość maksymalną przy temperaturze kalcynacji ok. 350°C [17]. Dalsze podwyższanie temperatury karbonizacji do 800°C prowadzi do zmniejszenia gęstości materiału z ok. 0,54 g/cm³ do ok. 0,44 g/cm³ (Rys. 11).

3. AEROZELE ORGANICZNE BAZUJĄCE NA INNYCH PREKURSORACH

W celu zmniejszenia kosztów otrzymywania aerożeli organicznych, oprócz prób ominięcia kosztownych etapów poprzez zastąpienie ich innymi metodami (np. zastąpienie suszenia w warunkach nadkrytycznych metodą kriogeniczną), czy pominięcia pewnych etapów (stosowanie jako rozpuszczalników alkoholi zamiast wody pozwalające na ominięcie etapu wymiany rozpuszczalnika), podjęto próby zastąpienia częściowo lub w całości drogich reagentów tańszymi.

1.1. REZORCZYNA, KREZOL I FORMALDEHYD

Część rezorcyny wykorzystywanej do syntezy aerożeli RF można zastąpić tańszymi krezolami; w takim wypadku gęstość sieciowania polimeru jest większa, co powoduje, że powstały polimer ma większą wytrzymałość i jest bardziej odporny na starzenie. Jednak udział masowy krezoli zastępujących rezorcynę nie może przekroczyć 70%, w innym wypadku nie można otrzymać roztworu homogenicznego. Podczas wymiany rozpuszczalnika – wody, liniowe łańcuchy polimeru rozpuszczają się częściowo w acetonie, w wyniku czego sieć wydyma się (pęcznieje) absorbując duże ilości acetonu. Powoduje to mniejsze kurczenie się materiału podczas suszenia w warunkach nadkrytycznych CO₂ oraz zmniejszenie gęstości produktu końcowego [18].

Otrzymano również aerozele organiczne i węglowe używając w miejsce rezorcyny mieszaniny fenolu i krezoli (fenol 27,8%, *o*-krezol 14,7%, *m,p*-krezol 45,8%, inne 11,8%) [19]. Katalizatorem w tym przypadku był wodorotlenek sodu, a otrzymane aerozele charakteryzowały się bardzo małymi gęstościami. Gęstość aerożelu zwiększała się wraz ze wzrostem ilości dodawanego katalizatora i wahała się w granicach: 0,06–0,14 g/cm³ (aerozele organiczne) i 0,09–0,34 g/cm³ (aerozele węglowe). Materiał otrzymany z takiej mieszaniny kurczył się w mniejszym stopniu niż aerozele RF. W wyjściowym roztworze obecne są zarówno trójfunkcyjne (*m*-krezol i fenol) jak i dwufunkcyjne związki (*p*- i *o*-krezol). Odpowiedzialne są one za budowanie łańcuchów odpowiednio rozgałęzionych i liniowych. Po wymianie wody na aceton, w którym rozpuszczają się łańcuchy liniowe, aerożel składa się głównie z produktów reakcji fenolu i *m*-krezolu z formaldehydem [20].

1.2. MELAMINA

Melaminowo-formaldehydowe aerożele organiczne są przezroczystymi lub półprzezroczystymi materiałami porowatymi otrzymywanymi w procesie zol-żel i następującym po nim suszeniu nadkrytycznym [4, 21, 22]. Charakteryzują się słabą przewodnością cieplną w normalnej temperaturze i stosunkowo słabo absorbują wodę, co czyni z nich obiecujący materiał izolacyjny. Ich przezroczystość zależy przede wszystkim od parametrów reakcji: stężenia monomeru, temperatury, pH itd. Największy wpływ na szybkość sieciowania materiału ma pH środowiska reakcji (zakres 1,5–2,2).

1.3. IZOCYJANIAN

Aerożele organiczne otrzymać można w wyniku reakcji, stosowanych zwykle w procesie otrzymywania pianek poliuretanowych. Prekursorem tych aerożeli jest izocyjanian metylenowo difenylowy w roztworze dichlorometanu, reakcja katalizowana jest czwartorzędową solą amoniową [23].

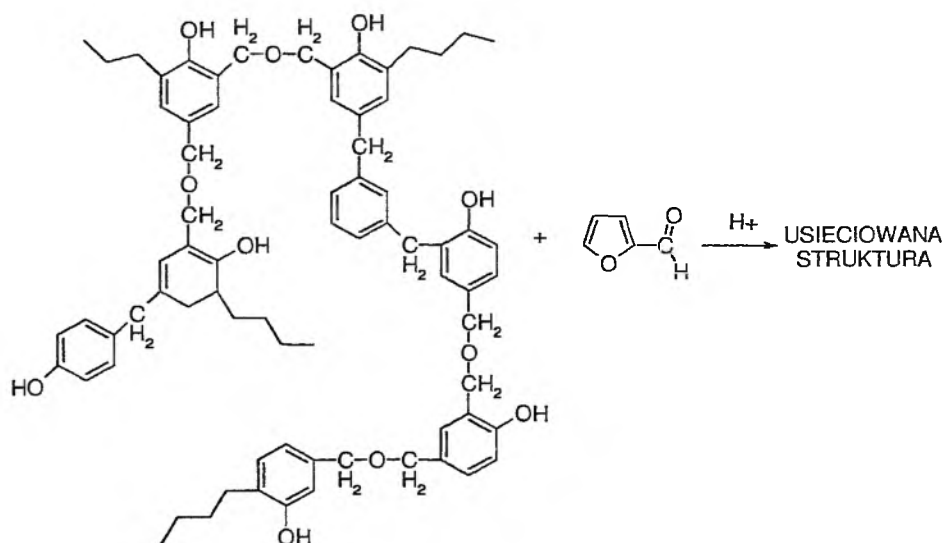
Wymianę rozpuszczalnika (dichlorometanu) prowadzi się bezpośrednio w autoklawie poprzez przemywanie ditlenkiem węgla w warunkach nadkrytycznych; w ten sposób otrzymano aerożele organiczne. Otrzymane produkty były nieprzeźroczyste, charakteryzowały się gęstością nasypową $0,24 \text{ g/cm}^3$ i powierzchnią właściwą ok. $300 \text{ m}^2/\text{g}$. Wraz ze wzrostem temperatury powyżej 400°C zwiększała się ich gęstość nasypowa i powierzchnia właściwa. W celu uzyskania aerożeli węglowych poddaje się je obróbce termicznej (karbonizacji) w zakresie temperatur $600\text{--}800^\circ\text{C}$.

2.4. POLICHLOREK WINYLU

Aerożele organiczne można otrzymać z roztworu polichlorku winylu w dime-tyloformamidzie poprzez odchlorowodorowanie przy użyciu silnej zasady: 1,2-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-enu i poddanie otrzymanego materiału suszeniu w warunkach nadkrytycznych ditlenkiem węgla. Z otrzymanych w ten sposób aerożeli organicznych uzyskuje się aerożele węglowe w wyniku stabilizacji i karbonizacji. Objętość porów i ich rozmiar zmniejsza się podczas stabilizacji i karbonizacji w wyniku skurczu materiału, wywołanego gęstnieniem materiału i uwalnianiem gazów pochodzących z degradacji termicznej. Jednocześnie uwalniane gazy powodują powstawanie dodatkowych mikroporów. Struktura porowata aerożelu organicznego zależy od stężenia PVC w roztworze początkowym, masy cząsteczkowej PVC i efektywności odchlorowodorowania. Warunki stabilizacji znacząco wpływają na zachowanie się aerożelu organicznego podczas karbonizacji oraz na strukturę porowatą otrzymanego aerożelu węglowego [24].

5.5. FENOL I FURFURAL

Aerozele fenolowo-furfuralowe (ang. *phenolic-furfural* – PF) otrzymuje się w wyniku reakcji prekursorów w obecności alkoholu jako rozpuszczalnika. Aerozele PF można poddawać pirolizie w obecności gazu obojętnego w celu uzyskania aerozeli węglowych. Powierzchnia BET osiąga wartość ok. $350 \text{ m}^2/\text{g}$ dla aerozeli PF o gęstości $0,100\text{--}0,250 \text{ g/cm}^3$ oraz ok. $550 \text{ m}^2/\text{g}$ dla aerozeli węglowych o gęstości $0,300\text{--}0,450 \text{ g/cm}^3$. Materiały te posiadają dwie ważne zalety: proces ich otrzymywania nie wymaga etapu wymiany rozpuszczalnika, a wyjściowa mieszanina monomer/oligomer jest stosunkowo tania [25]. Na Rys. 12. przedstawiono oligomer nowolaku fenolowego i furfuralu w roztworze wyjściowym. Sieciowanie zachodzi pomiędzy pierścieniami aromatycznymi, a grupą karbonylową furfuralu.



Rysunek 12. Furfural i oligomer nowolaku fenolowego [25]

Stosując jako prekursor aerozeli organicznych floroglucynę (1,3,5-trihydrok-sybenzen), formaldehyd, wodę lub metanol jako rozpuszczalniki oraz zasadowe katalizatory: Na_2CO_3 , NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, KOH , CaCO_3 lub kwasy (np. HCl), można uzyskać aerozele organiczne o bardzo małej gęstości $0,013 \text{ g/cm}^3$ [26]. Czas żelowania floroglucyny z formaldehydem ($F/K=25$) zależy od rodzaju katalizatora i trwa w obecności: Na_2CO_3 , NaOH – 7 dni, KOH , CaCO_3 – 2 dni, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ – 4 godziny.

2.6. 2,3-DIDECYLOOKSYANTRACEN (DDOA)

Aerozele organiczne wykonane z 2,3-didecylooksyantracenu (DDOA) syntezuje się dwiema metodami [27]. Pierwsza metoda polega na mieszanii DDOA

z etanolem, przemywaniu i suszeniu żelu za pomocą CO_2 w warunkach nadkrytycznych. Metodą tą uzyskuje się białe włókna aerożelowe o gęstości $6 \times 10^{-3} \text{ g/cm}^3$ i średnicy od 100 do 200 nm.

Druga metoda polega na solubilizacji DDOA w nadkrytycznym CO_2 i suszeniu otrzymanego żelu w warunkach nadkrytycznych ditlenku węgla. Wynikiem tej operacji jest aerożel o gęstości $0,002 \text{ g/cm}^3$ i specyficznej powierzchni właściwej $10 \text{ m}^2/\text{g}$, składający się z długich włókien o średnicy 100–200 nm.

3. ZASTOSOWANIA AEROŻELI WĘGLOWYCH

Unikalne właściwości aerożeli węglowych: teksturalne, termicznej przewodności, elektryczne i inne, otwierają przed nimi setki potencjalnych zastosowań, do których należą m.in.:

- nośniki katalizatorów,
- adsorbenty,
- izolacja cieplna dla szerokiej gamy produktów,
- struktury kompozytowe,
- środki wzmacniające tworzywa organiczne lub syntetyczny kauczuk,
- pigmenty do tuszy,
- magazynowanie energii,
- separacja gazów,
- nośniki środków antyadhezyjnych,
- materiały elektrodowe i elektroniczne,
- membrany (PEM) [28].

Jednym z pierwszych zastosowań aerożeli były kapsułki z paliwem, stosowane do bezpośredniego napędu, ograniczonej bezwładnościowej syntezy jądrowej. Spełniały bowiem wymagania dotyczące małej gęstości materiału porowatego (poniżej $0,05 \text{ g/cm}^3$), dużej czystości, rozmiaru porów poniżej $1 \mu\text{m}$ oraz były zwilżalne przez ciekły deuter i tryt. Doświadczenia kończące się sukcesem przeprowadzono w latach 80., po czym aerożele zostały zastąpione przez trwalsze, mikroporowate materiały polimerowe [29].

Aerożele węglowe są od wielu lat stosowane w technice kosmicznej, coraz więcej uwagi przykuwają jednak ich zastosowania w elektrosorpcyjnym oczyszczaniu wody, czy jako materiał dla produkcji superkondensatorów. Proces elektrosorpcyjny z użyciem elektrod zbudowanych z aerożeli węglowych został opracowany w celu usuwania zanieczyszczeń jonowych ze strumieni wodnych. Metoda ta jest efektywna w usuwaniu takich jonów jak: Na^+ , NH_4^+ , OH^- , ClO_4^- , NO_3^- , a także wielu metali ciężkich (miedź, cynk, nikiel, kadm, chrom, ołów i uran). Koszty tego procesu są porównywalne, a niekiedy niższe od kosztów klasycznego procesu dejonizacji lub wymiany jonowej.

W ostatnich czasach obserwuje się wzrost środków na opracowanie niskomolekularnych technologii magazynowania energii (energia na jednostkę masy lub ob-

jętości) dla przyszłościowych niskoemisyjnych pojazdów. W technologiach tych pragnie się wykorzystać urządzenia wysokiej mocy, takie jak superkondensatory (ang. *double layer capacitors*) gromadzące ładunki na spolaryzowanej powierzchni ciała stałe–elektrolit. Materiały na superkondensatory powinny charakteryzować się m.in. dużą dostępną powierzchnią i odpowiednią dystrybucją porów. Aerozele węglowe stanowią niemal idealny materiał elektrodowy dla w/w zastosowań [30, 31]. Aerokondensatory (superkondensatory) zbudowane są z dwóch elektrod, wykonanych z aerozeli węglowych o kształcie płytek o grubości 0,125 mm. Elektrody oddzielone są od siebie mikroporowatym rozdzielaczem, zwilżonym elektrolitem wodnym lub organicznym. Gęstość mocy i energii w tych urządzeniach jest około dwukrotnie większa (7,5 kW/kg) niż w tradycyjnych kondensatorach. Pozwala to na stosowanie ich w pojazdach napędzanych energią elektryczną, szczególnie, że superkondensatory są dużo lżejsze od tradycyjnych [29].

Nowym, obiecującym zastosowaniem aerozeli organicznych może być wykorzystanie ich jako źródeł energii i materiałów wybuchowych. W tym przypadku można wykorzystać jednolitą dyspersję związków energetycznych, które mogą być otrzymywane w aerozelu, lub otrzymać kompozyty aerozeli z materiałem wybuchowym, czy też otrzymać aerozele wprost ze związków energetycznych.

Aerozele węglowe o gęstości poniżej 0,1 g/cm³ z dodatkami, były wykorzystywane przy badaniach mieszania indukowanego wstrząsem powstającym w wyniku promieniowania. Oświetlanie ich promieniami Roentgena pozwalało na otrzymanie fali uderzeniowej.

Aerozele organiczne, a zwłaszcza węglowe otrzymywane z rezorcyny i formaldehydu, są obecnie dostępne pod wieloma postaciami: powłok i filmów, monolitów, proszków węglowych o dużej powierzchni, sferycznych granul, włókien, lekkich pianek, papieru węglowego stosowanego jako elektrody, nanokomórkowych węgli (ang. *nanocellular carbons* – NCCs) – nowej klasy ciał stałych podobnych do aerozeli węglowych, całkowicie syntetycznych.

Praca została sfinansowana ze środków projektu badawczego Departamentu Badań Naukowych Ministerstwa Nauki i Informatyzacji nr 3 T09B 116 26.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] B. Pniak, J. Walendziewski, M. Stolarski, M. Steininger, *Wiad. Chem.*, 1997, **51**, 366.
- [2] a) S.S. Kistler, *Nature*, 1931, **127**, 741 b) S.S. Kistler, *J. Phys. Chem.*, 1932, **36**, 52.
- [3] R.W. Pekala, F.M. Kong, *Proceedings of the 2nd International Symposium on Aerogels ISA2*, Montpellier, France, September 21-23, 1998, C4-33-40.
- [4] R.W. Pekala, C.T. Alviso, F.M. Kong, S.S. Hulsey, *J. Non-Cryst. Solids*, 1992, **145**, 90.
- [5] X. Lu, O. Nilsson, J. Fricke, R.W. Pekala, *J. Appl. Phys.*, 1993, **73**, 581.
- [6] G. Carlson, D. Lewis, K. McKinley, J. Richardson, T. Tillotson, *J. Non-Cryst. Solids*, 1995, **186**, 372.

- [7] G. Qin, S. Gou, *Carbon*, 2001, **39**, 1929.
- [8] H. Tamon, H. Ishizaka, M. Mikami, M. Okazaki, *Carbon*, 1997, **6**, 791.
- [9] H. Tamon, H. Ishizaka, T. Araki, M. Okazaki, *Carbon*, 1998, **9**, 1257.
- [10] V. Bock, A. Emmerling, J. Fricke, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 69.
- [11] R. Saliger, V. Bock, R. Petricevic, T. Tillptson, S. Geis, J. Fricke, *J. Non-Cryst. Solids*, 1997, **221**, 144.
- [12] T. Yamamoto, T. Nishimura, T. Suzuki, H. Tamon, *J. Non-Cryst. Solids*, 2001, **288**, 46.
- [13] G.M. Schneider, E. Stahl, G. Wilke, *Extraction with supercritical gases*, Verlag Chemie, Weinheim, 1980.
- [14] B. Mathieu, S. Blacher, J.P. Pirard, B. Sahouli, F. Brouers, *J. Non-Cryst. Solids*, 1997, **212**, 250.
- [15] G. Reichenauer, A. Emmerling, J. Fricke, R.W. Pekala, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 210.
- [16] Y. Hanzawa, H. Hatori, N. Yoshizawa, Y. Yamada, *Carbon*, 2002, **40**, 575.
- [17] S.Q. Zhang, J. Wang, J. Shen, Z.Q. Deng, B. Lai, S. Zhou, S.M. Attia, L.Y. Chen, *Nanostruct. Mater.*, 1999, **11**, 375.
- [18] W. Li, G. Reichenauer, J. Fricke, *Carbon*, 2002, **40**, 2955.
- [19] W. Li, A. Lu, S. Guo, *Carbon*, 2001, **39**, 1989.
- [20] W. Li, S. Guo, *Carbon*, 2000, **38**, 1499.
- [21] G.C. Ruben, R.W. Pekala, *J. Non-Cryst. Solids*, 1995, **186**, 219.
- [22] M.H. Nguyen, L.H. Dao, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 51.
- [23] G. Biesmans, A. Mertens, L. Duffours, T. Woignier, J. Phalippou, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 64.
- [24] J. Yamashita, T. Ojima, M. Shioya, H. Hatori, Y. Yamada, *Carbon*, 2003, **41**, 285.
- [25] R.W. Pekala, C.T. Alviso, X. Lu, J. Gross, J. Fricke, *J. Non-Cryst. Solids*, 1995, **188**, 34.
- [26] K. Barral, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 46.
- [27] F. Placin, J.-P. Desvergne, F. Cansell, *J. Mater. Chem.*, 2000, **10**, 2147.
- [28] M. Glora, M. Wiener, R. Petričević, H. Pröbstle, J. Fricke, *J. Non-Cryst. Solids*, 2001, **285**, 283.
- [29] L.W. Hrubesh, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 335.
- [30] R.W. Pekala, J.C. Farmer, C.T. Alvisa, T.D. Tran, S.T. Mayer, J.M. Miller, B. Dunn, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 74.
- [31] R. Salinger, U. Fischer, C. Herta, J. Fricke, *J. Non-Cryst. Solids*, 1998, **225**, 81.

Praca wpłynęła do Redakcji 25 marca 2004

Z BIEŻĄCYCH PRAC CHEMIKÓW POLSKICH

**SULFONOWE POCHODNE NIEKTÓRYCH
FLAWONOIDÓW I ICH WŁAŚCIWOŚCI**

**THE SULFONIC DERIVATIVES
OF SOME FLAVONOIDS AND THEIR PROPERTIES**

Maria Kopacz, Dorota Nowak

*Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Chemiczny,
Politechnika Rzeszowska,
Al. Powstańców Warszawy 6, 35-959 Rzeszów*

Abstract

Wstęp

Sulfonowe pochodne niektórych flawonoidów

Właściwości sulfonowych pochodnych

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Maria Kopacz, prof. PRz ukończyła studia w roku 1964 na Wydziale Matematyki Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W latach 1964–1972 pracowała na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej we Wrocławiu i tam w roku 1972 uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych. W latach 1972–1975 pracowała w Instytucie Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich Politechniki Wrocławskiej. Od 1975 r. pracuje na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej. W 1993 r. uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, a od 1994 r. jest profesorem nadzwyczajnym Politechniki Rzeszowskiej.

Jej zainteresowania koncentrują się wokół chemii związków kompleksowych flawonoidów i ich sulfonowych pochodnych z jonami metali p-, d- i f-elektronowymi w aspekcie poznawczym i praktycznym.

Dr inż. Dorota Nowak jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Rzeszowskiej. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 2001 r. na UMCS w Lublinie. Obecnie pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Politechniki Rzeszowskiej.

Jej główne zainteresowania naukowe związane są z badaniem związków kompleksowych jonów metali z flawonoidami i ich sulfonowymi pochodnymi.

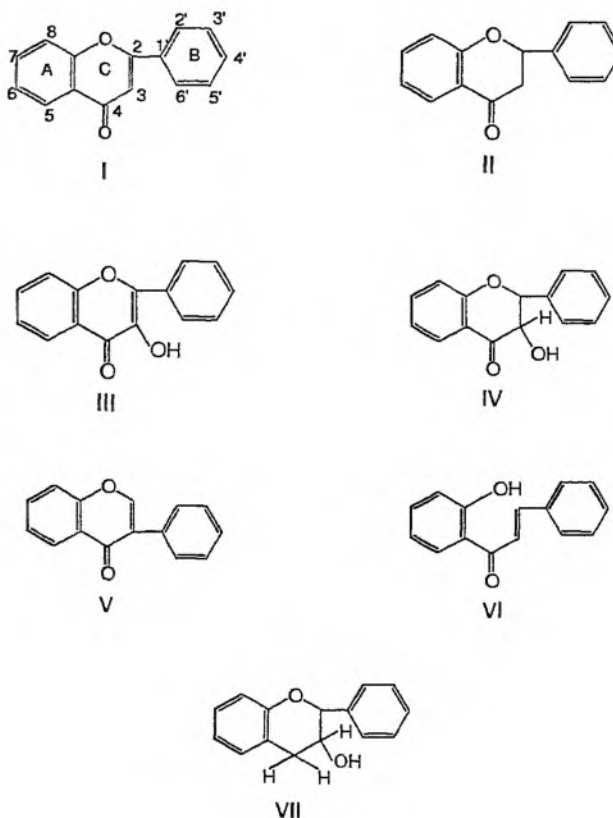
ABSTRACT

Flavonoids belong to a large group of natural compounds of substantial biological activity. Some examples are rutin and hesperidin which are widely used in medical treatment. Recent growing interest in these compounds comes from their possible application as natural antioxidants protecting against harmful action of free radicals. Moreover, flavonols form complexes with metal cations and some of them are used as analytical reagents [6–8]. The major reason for limited application of flavonoids is their weak solubility in water.

Sulfonic derivatives of flavonoids due to the presence of sulfonic group in the molecule are well soluble in water. They form complexes with metal ions like their parent compounds and the complexation range is significantly wider than in the case of bioflavonoids. It is proposed to use quercetin-5'-sulfonic acid (QSA) (1) and sodium salt of morin-5'-sulfonic acid (NaMSA) (6) as new reagents in spectrophotometric determination of metals [18, 19]. Some of the compounds of Al, Ga and In with quercetin-5'-sulfonic acid and sodium salt of morin-5'-sulfonic acid show strong luminescence and for this reason can be used in laser technology. It has been found that sulfonic derivatives of quercetin could be effective as antidotes against heavy metals – Hg(II), Cd, Pb(II). It was reported that [37, 38] sodium salt of quercetin-5'-sulfonic acid (2) is a particularly active one. Sulfonic derivatives of quercetin, morin and chrysin, exhibit also the activity in different biological systems. It is supposed that sulfonic derivatives of flavonoids could have greater practical application than their parent compounds.

WSTĘP

Flawonoidy są jedną z najbardziej rozpowszechnionych grup związków w świecie roślin. Pionierem badań tych związków był polski chemik Stanisław Kostanecki (1860–1910). Przeprowadził on syntezę pierwszych związków tej grupy: flawonu, flawonolu i flawanonu [1–3]. Do podstawowych układów flawonoidowych należą: flawon, flawanon, flawonol, flawanon-ol i izoflawon, a także zaliczane są również chalkony i katechiny (Rys. 1). Wspólną cechą tych związków jest szkielet węglowy $C_6-C_3-C_6$. Wiele znanych flawonoidów jest pochodnymi hydroksylowymi i metoksyłowymi flawonu, flawanonu itd. Obecnie poznanych jest ok. 4000 naturalnych związków zaliczanych do flawonoidów i kilkaset otrzymanych syntetycznie [4]. W tkankach roślin związki flawonowe występują przeważnie w formie heterozydów, przy czym najczęściej są to glikozydy, ramnozydy oraz glikoramnozydy. Występują one w różnych częściach roślin: w korze, liściach, kwiatach, owocach i nasionach.



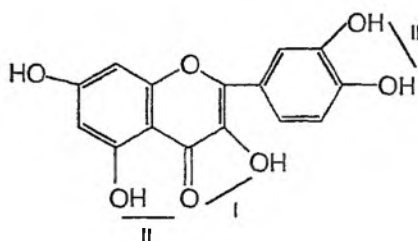
Rysunek 1. Wzory strukturalne związków zaliczanych do flawonoidów: flawonu (I), flawanonu (II), flawonolu (III), flawanonolu (IV), izoflawonu (V), chalkonu (VI) i katechiny (VII)

Związki te, interesujące ze względu na ich aktywność biologiczną, właściwości lecznicze oraz zdolności do tworzenia związków kompleksowych z jonami metali, stały się przedmiotem badań różnych grup przyrodników: botaników, chemików i biochemików, farmakologów, lekarzy i in.

Bardzo ważną grupę związków flawonowych stanowią pochodne hydroksylowe flawonu – polihydroksyflawony. Związki te łatwo tworzą kompleksy z jonami metali a jednocześnie należą do najbardziej aktywnych fizjologicznie. Niektórzy badacze sądzą, że mechanizm ich działania wiąże się z kompleksowaniem kationów metali [5].

W drugiej połowie XX w., w chemii analitycznej dużą uwagę skupia się na flawonoidach jako reagentach analitycznych. Interesującymi okazały się badania pochodnych flawonowych jako odczynników do fotometrycznego, fluorometrycznego, grawimetrycznego oznaczania większości pierwiastków układu okresowego oraz wykorzystania różnych soli metali do analizy i identyfikacji samych flawonoidów [6–8].

Szczególnie duże predyspozycje w kierunku tworzenia połączeń chelatowych z jonami metali posiadają te flawonoidy, które mają grupy hydroksylowe w pozycji 3,5, 3' i 4' (Rys. 2).



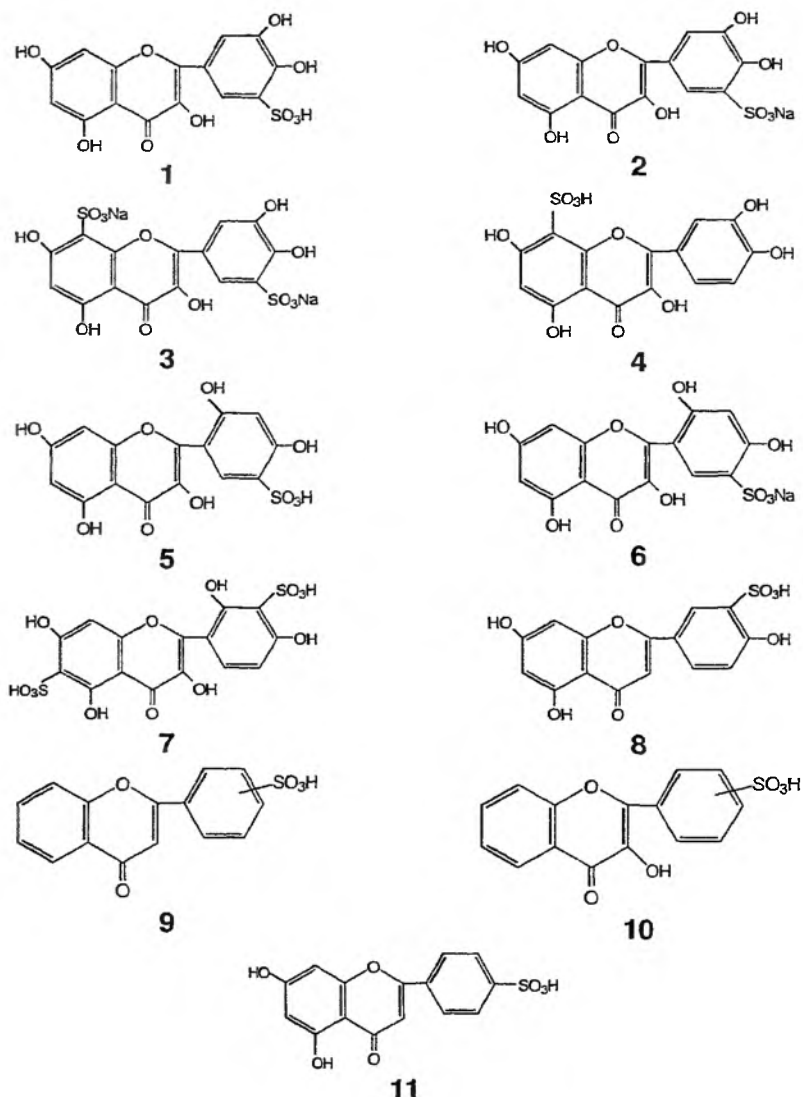
Rysunek 2. Układy grup funkcyjnych w kwercetynie zdolne do przyłączenia kationów metali

Kwercetyna (3,5,7,3',4'-pentahydroksyflawon) i moryna (3,5,7,2',4'-pentahydroksyflawon) są znanymi odczynnikami stosowanymi w analizie chemicznej do spektrofotometrycznych, ekstrakcyjno-fotometrycznych i fluorometrycznych oznaczeń stężeń niektórych metali. Są to związki bardzo słabo rozpuszczalne w wodzie, dlatego badania kompleksowania z jonami metali prowadzi się w roztworach alkoholowych lub wodno-alkoholowych. Z tego też względu badania kompleksów są utrudnione, a wyniki uzyskane przez różnych autorów są często nieporównywalne.

Pochodne sulfonowe kwercetyny, moryny i chryzyny są dobrze rozpuszczalne w wodzie i tworzą kompleksy z jonami metali podobnie jak ich substancje macierzyste. Wykazują one również aktywność biologiczną w różnych kierunkach. Wydaje się więc, że mogą mieć większe praktyczne zastosowanie niż ich substancje macierzyste.

SULFONOWE POCHODNE NIEKTÓRYCH FLAWONOIDÓW

Pierwsze doniesienia o próbach otrzymania sulfonowej pochodnej kwercetyny, związku dobrze rozpuszczalnego w wodzie, pochodzą z 1914 r. W wyniku sulfonowania kwercetyny Watson i Sen [9] otrzymali pochodną dobrze rozpuszczalną w wodzie, lecz nie określili jej budowy ani właściwości.



Rysunek 3. Wzory strukturalne sulfonowych pochodnych niektórych flawonoidów;

- 1 – kwas kwercetyno-5'-sulfonowy (QSA), 2 – sól sodowa kwasu kwercetyno-5'-sulfonowego (NaQSA),
 3 – sól disodowa kwasu kwercetyno-8,5'-disulfonowego (Na₂QDSA), 4 – kwas kwercetyno-8-sulfonowy (QSA-8), 5 – kwas moryno-5'-sulfonowy (MSA), 6 – sól sodowa kwasu moryno-5'-sulfonowego (NaMSA),
 7 – kwas moryno-6,3'-disulfonowy, 8 – kwas apigcynino-3'-sulfonowy, 9 – kwas flawonosulfonowy,
 10 – kwas flawonol sulfonowy, 11 – kwas chryzyno-4'-sulfonowy (Hchsa-4')

Sulfonowaniem kwercetyny zajmował się Ozawa [10] oraz Kanno [11], którzy stwierdzili, że kwas kwercetynosulfonowy tworzy kompleksy z jonami metali. Następnie autorzy pracy [12] przeprowadzili sulfonowanie kwercetyny w dwóch różnych warunkach: w temperaturze pokojowej i 80°C, zbadali także skład i budowę otrzymanych związków. Stwierdzili, że sulfonowanie kwercetyny w temperaturze 80°C za pomocą stężonego kwasu siarkowego prowadzi do powstania kwasu kwercetyno-5'-sulfonowego (1) (QSA), rys. 3. Po dodaniu do mieszaniny poreakcyjnej roztworu NaOH o odpowiednim stężeniu, otrzymuje się sól sodową kwasu kwercetyno-5'-sulfonowego (2) (NaQSA) [13]. Natomiast sulfonowanie kwercetyny w temperaturze pokojowej prowadzi do powstania soli disodowej kwasu kwercetyno-8,5'-disulfonowego (3) (Na₂QDSA) [12]. Stwierdzono również, że w temperaturze ok. 0°C tworzy się kwas kwercetyno-8-sulfonowy (4) (QSA-8) [14].

Podczas sulfonowania moryny otrzymuje się kwas moryno-5'-sulfonowy (5) (MSA) i sól sodową kwasu moryno-5'-sulfonowego (6) (NaMSA) [15], oraz kwas moryno-6,3'-disulfonowy (7) [16].

Oprócz sulfonowych pochodnych kwercetyny i moryny znane są pochodne innych flawonoidów [17]: kwas apigenino-3'-sulfonowy (8), kwas flawonosulfonowy (9), kwas flawonolosulfonowy (10) i kwas chryzyno-4'-sulfonowy (11). Na rys. 3 przedstawiono wzory strukturalne sulfonowych pochodnych niektórych flawonoidów.

WŁAŚCIWOŚCI SULFONOWYCH POCHODNYCH

Sulfonowe pochodne flawonoidów są mocnymi kwasami, dobrze rozpuszczalnymi w wodzie dzięki obecności grupy sulfonowej w cząsteczce. Zakres kompleksowania z jonami metali jest znacznie szerszy niż w przypadku bioflawonoidów. QSA i NaMSA zaproponowano jako odczynniki analityczne do spektrofotometrycznych oznaczeń metali [18, 19]. Autorzy pracy [20] zastosowali QSA do spektrofotometrycznego oznaczenia fluorków na zasadzie tworzenia kompleksu Th-QSA, którego absorbancja jest proporcjonalna do stężenia jonów F⁻.

Pochodne sulfonowe kwercetyny – QSA i Na₂QDSA, wykazują luminescencję zarówno w temperaturze pokojowej jak i w temperaturze -196°C. Wartości czasu zaniku luminescencji wynoszą 2×10⁻⁷ s i 2,3×10⁻⁹ s odpowiednio dla QSA i Na₂QDSA, co świadczy o tym, że obserwowana luminescencja jest fluorescencją [21].

Sulfonowe pochodne kwercetyny, moryny i chryzyny tworzą z jonami metali kompleksy w stanie stałym [21–35], które również mają ciekawe i ważne właściwości. Silna luminescencja niektórych związków kompleksowych (Al, Ga, In) z QSA i NaMSA [21, 36] pozwala przypuszczać, że chelaty te mogą znaleźć zastosowanie w technice laserowej.

Synteza i badania związków kompleksowych sulfonowych pochodnych kwercetyny doprowadziły do wniosku, że mogą one być odtrutkami dla metali ciężkich

(Hg, Cd, Pb) [37, 38]. Badania na szczurach wykazały, że szczególnie aktywną odtrutką jest sól sodowa kwasu kwercetyno-5'-sulfonowego (NaQSA).

Przeprowadzone badania toksyczności ostrej LD₅₀ pochodnych kwercetyny – QSA, NaQSA i Na₂QDSA na zwierzętach dowiodły, że związki te podane drogą doustną lub dootrzewnową są nietoksyczne, a podane drogą dożylną są toksyczne w małym stopniu [39]. Analogiczne badania przeprowadzono dla kompleksów QSA z jonami Zn(II), Fe(II) i Mg(II), które doprowadziły do ogólnego wniosku, że wszystkie substancje podane drogą doustną w odpowiednich dawkach są nietoksyczne [39].

Na podstawie przeprowadzonych badań stałych trwałości kompleksów toksycznych metali ciężkich z QSA stwierdzono, że tworzą się trwałe i trudno rozpuszczalne w wodzie kompleksy [40], natomiast jony cynku, żelaza i magnezu z QSA tworzą średnio trwałe kompleksy o stałej trwałości rzędu 10⁴–10⁵ [41]. W związku z powyższym, sulfonowe pochodne kwercetyny mogą być zastosowane jako odtrutki do usuwania z organizmów żywych metali ciężkich, jak i w charakterze nośników mikroelementów (Mg, Zn, Fe).

QSA, NaQSA i NaMSA są silnymi antyoksydantami podobnie jak ich substancje macierzyste. Redukują kationy metali z wyższych stopni utlenienia na niższe [42]. W pracy [43] autorzy badali antyoksydacyjne właściwości sulfonowych pochodnych kwercetyny i ich kompleksów z metalami metodą FRAP. Stwierdzili, że kompleksy Zn(II), Cu(II), Mg(II) i Fe(II) z QSA są znacznie lepszymi antyoksydantami niż kwercetyna i nie wykazują cytotoksyczności.

Autorzy pracy [44] w badaniach *in vitro*, sprawdzili wpływ NaQSA na zatrucie szczurów jonami Cr(VI). Stwierdzili, że NaQSA w odpowiedniej dawce jest skuteczną doraźną odtrutką dla zwierząt, ale również może wywierać działanie hepatoprotekcyjne (ochronne na wątrobę) przy przewlekłym narażeniu na chrom. Mechanizm działania NaQSA jako odtrutki jest następujący: NaQSA redukuje toksyczne jony Cr(VI) do mniej toksycznych jonów Cr(III) i następnie wiąże je w trwałe kompleksy.

Ponadto sulfonowe pochodne kwercetyny – QSA, Na₂QDSA oraz kompleks Fe(II)-QSA wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową na szczep bakterii *Staphylococcus aureus*, a kompleks Zn(II)-QSA ma szerokie spektrum przeciwbakteryjne, niszczy bakterie szczepów: *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli*, a także grzyby *Candida albicans* [39]. Badano również aktywność komórek makrofagowych J774A.1 w obecności NaQSA, NaMSA i kompleksów z magnezem i żelazem(II). Największą zdolność do hamowania wytwarzania przez komórki tlenu azotu(II) i interleukiny 12p40 wykazał kompleks Fe(II)-QSA [45]. W pracy [46] badano aktywność przeciwnowotworową NaQSA, NaMSA oraz kompleksów Fe(II)-QSA i Mg(II)-QSA. Aktywność przeciwnowotworową tych związków badano w warunkach *in vitro* na dwóch liniach komórkowych: L₁₂₁₀ – mysia białaczka limfocytowa i P-815 – mysia białaczka mastocytowa. Stwierdzono, że sulfonowe pochodne kwercetyny i moryny wykazują słabszą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu do związków wyjściowych. Spadek aktywności tych

związków można skompensować zwiększeniem ich stężenia w roztworze, ponieważ sulfonowe pochodne są dobrze rozpuszczalne w wodzie.

W pracy [47] wykazano korzystny wpływ sulfonowych pochodnych kwercetyny w przewlekłym zatruciu fluorkiem amonu u szczurów. Wyniki uzyskane mogą być wykorzystane w profilaktyce zatruc związkami fluoru u człowieka.

Obok farmakologii drugą dziedziną, w której wykorzystano sulfonowe pochodne flawonoidów jest przemysł spożywczy. W pracy [16] wykazano, że dodatek sulfonowych pochodnych niektórych flawonoidów hamuje fotochemiczny rozpad barwników antocyjanowych używanych w przemyśle spożywczym do barwienia żywności, a w szczególności napojów gazowanych. Praktyczne zastosowanie QSA znalazł do barwienia napojów w firmie Coca-Cola [48, 49].

Również autorzy pracy [50] badali wpływ QSA i NaMSA do stabilizacji czerwonych barwników antocyjanowych aronii. Stwierdzili, że QSA i NaMSA mogą być wykorzystane do stabilizacji antocyjanów podczas ich przechowywania.

W pracy [51] wykazano wpływ sulfonowych pochodnych kwercetyny i moryny na enzymatyczne utlenianie kwasu arachidowego ($C_{15}H_{39}COOH$) oraz utlenianie tłuszczów. Pochodne sulfonowe kwercetyny są znacznie słabszymi inhibitorami 15-lipooksygenazy aniżeli kwercetyna. Natomiast kompleksy QSA z jonami Fe(II) i Cu(II) są bardziej aktywne niż wolne kwasy sulfonowe. Moryna i jej pochodne są w tym przypadku nieaktywne.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Z. Jerzmanowska, *Wiad. Chem.*, 1961, 15, 1.
- [2] J. Wilska-Jeszka, *Wiad. Chem.*, 1959, 13, 289.
- [3] J. Sykulski, *Wiad. Chem.*, 1968, 22, 613.
- [4] J. Wilska-Jeszka, A. Podsądek, *Wiad. Chem.*, 2001, 55, 988.
- [5] A. Korkuć, *Wiad. Chem.*, 1969, 23, 345.
- [6] M. Katyal, *Talanta*, 1968, 15, 95.
- [7] E.M. Nevskaya, V.A. Nazarenko, *Oxyflavons as Analytical Reagents in Inorganic Chemistry: Trudy Komissii po Anal. Khim.*, Nauka, Moscow, 1969.
- [8] E.M. Nevskaya, V.A. Nazarenko, *Zh. Anal. Khim.*, 1972, 27, 1699.
- [9] E.R. Watson, K.B. Sen, *J. Chem. Soc.*, 1914, 389.
- [10] H.J. Ozawa, *J. Pharmaceutical Soc. Japan*, 1951, 71, 1180.
- [11] T. Kanno, *Sci. Rep., RITU*, 1958, A-10, 251.
- [12] J. Terpiłowski, R. Mańczyk, M. Kopacz, *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 1970, 22, 389.
- [13] M. Kopacz, D. Nowak, S. Kopacz, *Patent nr 174 297*.
- [14] M. Kopacz, B. Nitka, J. Pusz, S. Kopacz, *Zh. Obshch. Khim.*, 1983, 19, 1681.
- [15] M. Kopacz, *Pol. J. Chem.*, 1981, 55, 227.
- [16] J.G. Swenny, M.B. Wilkinson, *J. Agric Food Chem.*, 1981, 29, 563.
- [17] J. Pusz, B. Nitka, S. Wołowicz, *Pol. J. Chem.*, 2001, 75, 795.
- [18] M. Kopacz, B. Bujonek, D. Nowak, S. Kopacz, *Chem. Anal. (Warsaw)*, 2001, 46, 621.
- [19] M. Kopacz, *J. Anal. Chem.*, 2003, 58, 258.
- [20] Z. Kokot, B. Kupcewicz, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Research*, 1998, 55, 423.

- [21] M. Kopacz, A. Bartecki, *Koord. Khim.*, 1978, 4, 1845.
- [22] M. Kopacz, A. Bartecki, *Roczn. Chem.*, 1974, 48, 2259.
- [23] A. Bartecki, M. Kopacz, M. Sowińska, *Koord. Khim.*, 1976, 2, 461.
- [24] M. Kopacz, D. Nowak, *Zh. Neorg. Khim.*, 1979, 24, 1566.
- [25] M. Kopacz, *Zh. Neorg. Khim.*, 1979, 24, 1864.
- [26] M. Kopacz, D. Nowak, *Zh. Neorg. Khim.*, 1980, 25, 2692.
- [27] M. Kopacz, D. Nowak, *Zh. Neorg. Khim.*, 1987, 32, 1921.
- [28] J. Pusz, M. Kopacz, S. Kopacz, *Zh. Neorg. Khim.*, 1988, 33, 2573.
- [29] M. Kopacz, *Zeszyty Naukowe PRz, Nr 77, Chemia*, z. 7, 1991, 37.
- [30] M. Kopacz, D. Nowak, *Microchem. J.*, 1993, 47, 338.
- [31] M. Kopacz, P. Cmoch, S. Kopacz, *Zeszyty Naukowe PRz, Nr 128, Chemia*, z. 12, Rzeszów 1995, 9.
- [32] M. Kopacz, D. Nowak, *Polish J. Chem.*, 2000, 74, 303.
- [33] M. Kopacz, D. Nowak, M.H. Umbreit, J. Kłós, *Polish J. Chem.*, 2003, 77, 1787.
- [32] M. Kopacz, A. Kuźniar, *Polish J. Chem.*, 2003, 77, 1777.
- [35] J. Pusz, *Polish J. Chem.*, 2001, 75, 1401.
- [36] M. Kopacz, Patent PRL, Nr 143587 (1988).
- [37] A. Danyś, D. Ziemia, M. Kaszczyńska, J. Mazur, Raport of the project *Investigation of quercetin-5'-sulfonic acid (QSA) as putative antagonist and mercury poisonings* (Polish), Instytut Farmaceutyczny, Warszawa, 1993.
- [38] M. Kopacz, D. Nowak, S. Kopacz, M. Śliwoska, *Zeszyty Naukowe PRz, Nr 194, Chemia*, z. 18, Rzeszów 2002, 41.
- [39] M. Kopacz, D. Nowak, B. Nitka, *Stud. Mat. Monogr. IPM Łódź*, 1989, 34, 152.
- [40] M. Kopacz., Kompleksy niektórych jonów metali p- i d-elektronowych z kwercetyną i moryną oraz ich sulfonowymi pochodnymi, *Zeszyty Naukowe PRz, Nr 55, Chemia*, z. 4, Rzeszów 1989.
- [41] M. Kopacz, *Fizykochemia niektórych flawonoidów i ich kompleksów z metalami p- i d-elektronowymi*, Politechnika Wrocławska., Seria: Monografie Nr 21, Wrocław 1982.
- [42] M. Kopacz, S. Kopacz, E. Skuba, *Materiały III Konferencji, Flawonoidy i ich zastosowanie*, Rzeszów 2000, 257.
- [43] M. Spickett, A. Wojtoń, M. Kopacz, B.J. Oleksyn, *Materiały IV Konferencji, Flawonoidy i ich zastosowanie*, Rzeszów 2002, 321.
- [44] A. Szelaż, J. Magdalan, M. Kopacz, A. Kuźniar, P. Kowalski, M. Pieśniewska, *Polish J. Pharm.*, 2003, 55, 1097.
- [45] Z.P. Czuba, W. Król, M. Kopacz, D. Nowak, M. Błońska, G. Pietsz, T. Sadowski, *Materiały IV Konferencji, Flawonoidy i ich zastosowanie*, Rzeszów 2002, 331.
- [46] W. Król, Sz. Dworniczak, G. Pietsz, Z.P. Czuba, M. Kunicka, M. Kopacz, D. Nowak, M. Błońska, T. Sadowski, *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2002, 59, 77.
- [47] B. Czerny, *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*, 1994, 40, 65.
- [48] Eur. Pat. 24731 (1981).
- [49] US Pat. 4. 285. 985 (1981).
- [50] A. Kucharska, J. Oszmiański, M. Kopacz, E. Lamer-Zarawska, *Materiały II Konferencji, Flawonoidy i ich zastosowanie*, Rzeszów 1998, 193.
- [51] J. Robak, M. Kopacz, *J. Pharmacol. Pharm.*, 1989, 41, 469.

FELIETON NAUKOWY



NOTATKI CHAOTYCZNE
LIII. DOKTOR PIOTR

Ignacy Z. Siemion

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



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 22 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 7 książek, 260 prac oryginalnych i ponad 100 artykułów przeglądowych oraz dotyczących

historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”.

Temat tej notatki wynikał zupełnie przypadkowo. Latem, przebywając w letnim domu na wsi, sięgnąłem po przewracający się wśród innych książek tomik opowiadań Stefana Żeromskiego. Zaplątał się tam wraz z innymi szkolnymi lekturami mojej synowej, Marty. Chciałem sprawdzić, jak też odczytam te opowiadania po latach, które od takich u mnie lektur upłynęły. W zbiorze tym znajdowało się opowiadanie pt. *Doktor Piotr*. Czytając je znajdowałem tam coś dobrze mi znanego i dość szybko uświadomiłem sobie, że odtwarza ono dokładnie życiowe losy naszego wybitnego chemika, Leona Pawła Marchlewskiego. No bo spójrzmy. Bohater opowiadania, Piotr Cedzyna, jako osiemnastolatek i bez grosza przy duszy wyjeżdża na studia chemiczne do Zurychu. Doktoryzuje się z chemii i rozpoczyna pracę, jako asystent swojego zuryskiego profesora. Ale ciągle jeszcze szuka jakiegoś zaczepienia w kraju. „Nadaremnie – mówi nam bohater opowiadania – w ciągu ostatnich trzech lat wysłałem tyle strzełiście rekomendowanych afektów do Łodzi, Zgierza i tym podobnych Pabianic, upraszając o posadę z płacą czterdzieści, trzydzieści – niech tam zresztą wszyscy diabli! – dwadzieścia pięć rubli miesięcznie.” I wtedy jego profesor dostaje list od uczonego Anglika, Jonatana Mundsleya, byłego profesora chemii, który urządził sobie prywatne laboratorium w nadmorskim mieście Hull i potrzebuje prywatnego asystenta. Profesor rekomenduje więc na tę posadę Cedzynę i nawet pożycza mu pieniędzy na koszty podróży. Ale „doktor Piotr” przed podjęciem decyzji jedzie jeszcze do kraju, do żyjącego samotnie ojca. Ojciec, zrzucony ze szczerem obywatel ziemski, wysługuje się pewnemu dorobkiewiczowi, jako nadzorca prac w zagubionej w głuchej prowincji polskiej cegielni. Ów dorobkiewicz pozwolił jednak ojcu, by ten niedopłacone robotnikom pieniądze zabierał sobie. W ten sposób ojciec gromadził środki przeznaczone na pomoc dla studiującego w Szwajcarii syna. Poznawszy tę gorzką prawdę, syn postanawia tym bardziej wyjechać do pracy w Anglii, by w ten sposób zdobyć środki na spłatę tego swojego honorowego wobec robotników długu.



Leon Paweł Marchlewski

A teraz rzućmy okiem na życiorys Leona Marchlewskiego. Jako osiemnastolatek właśnie i bez pieniędzy udał się on w 1888 roku na studia w Szwajcarii. W roku 1890 ukończył je ze stopniem „chemika technicznego”. W 1892, jako asystent profesora technologii chemicznej Jerzego Lungego (1839–1923), uzyskał doktorat z chemii, przedkładając rozprawę pt. *Kritische Studien uber die Sulfidschwefelbestimmungsmethoden*. Pracował wtedy nad ulepszeniem metod analizy tlenków siarki i gazów nitrozowych oraz nad metodami oznaczania zawartości węgla w żelazie. Wraz ze swym szefem opracował model nowego aparatu gazomierniczego, znanego jako aparat Lungego-Marchlewskiego. Poważnym dziełem młodego chemika było też wypracowanie tabel gęstości właściwych roztworów kwasów: solnego i azotowego. Do tej chwili wszystko dzieje się jak u Żeromskiego. Można przypuszczać, że również okoliczności wyjazdu Marchlewskiego do Anglii wiernie zarysowane są w opowiadaniu. W każdym razie, późną jesienią 1892 roku Marchlewski wyjechał do Kersal pod Manchesterem, gdzie Edward Schunck (1820–1903) miał prywatne laboratorium chemiczne. Tak przedstawiają koleje życia Marchlewskiego liczne artykuły biograficzne [1]. Spójrzmy, że nawet imię literackiego Cedzyny, „doktor Piotr”, wykazuje pewną łączność z postacią naszego chemika. Przecież „Piotr” kalendarzowo wymieniany jest razem z „Pawłem”, a takie przecież było drugie (i jak się wydaje właśnie to używane) jego imię.

Budzi jednak niepokój postać ojca Leona Pawła. Jego biografowie podkreślają, że rzeczywiście był on zrujnowanym posiadaczem ziemskim w Ziemi Dobrzyńskiej, ale został zamożnym kupcem zbożowym we Włocławku i miał za co kształcić swoje dzieci. Było zaś ich sporo. Józefowi Marchlewskiemu i jego niemieckiej żonie, Auguście Ruckersfeld, urodziło się czterech synów i trzy córki. Najstarszym z dzieci był Julian, późniejszy działacz rewolucyjny. Leon Paweł, następny z rodzeństwa urodził się w roku 1869. Biografom Juliana zawdzięczamy dokładne określenie zmian w statusie materialnym rodziny [2]. Otóż, w latach 70. XIX wieku upadło przedsiębiorstwo zbożowe ojca. Wydzierżawił on wtedy hotel „Pod trzema hełmami”, istniejący we Włocławku na Rynku. Ale i ta impreza się nie powiodła. Matka z dziećmi przeniosła się do Warszawy. Tam łatwiej było dać dzieciom wykształcenie. Ojciec zamieszkał samotnie we wsi Czerniewice pod Włocławkiem, i był tam oficjalistą w przedsiębiorstwie handlu zbożem swojego szwagra. Swoje skromne dochody przysyłał rodzinie. Ta jak mogła przebijała się przez życie. Siostry Leona Pawła już jako kilkunastoletnie dziewczęta zarabiały na życie jako modystki. Brat Julian dorabiał korepetycjami, a kiedy zakończył naukę w warszawskiej Szkole Realnej został robotnikiem – farbiarzem. W kolejnych latach zdobył w tym fachu kolejno kwalifikacje podmajstra i majstra. Swoimi zarobkami wspierał studia brata, działając równocześnie w podziemiu rewolucyjnym. Aresztowania i ucieczki przed policją przerywały mu pracę zawodową. Zjawiał się wówczas w Szwajcarii, gdzie miał przecież „metę” u brata, i gdzie zresztą ukończył studia ekonomiczne. Dodajmy, że w pracach podziemnych było zaangażowane całe rodzeństwo Leona Pawła. Trzy jego siostry zostały aresztowane w 1901 roku i wydalone z Kongresówki. Przed-

siębiorstwo zbożowe brata Oskara w Toruniu było skrzynką kontaktową podziemnej partii. Te okoliczności nie mogły pozostawać bez wpływu na społeczno-polityczną postawę Leona.

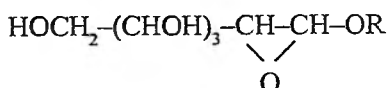
Trudno powiedzieć, czy okoliczności wyjazdu Marchlewskiego do Anglii były dokładnie takie jak Cedzyny w opowiadaniu Żeromskiego. Ale nie można wykluczyć, że pisarz mógł o nich tak właśnie zasłyszeć. To bowiem, że młody chemik i pisarz dobrze się znali nie ulega wątpliwości. Żeromski późną wiosną 1892 roku objął wspomnianą posesję w Rapperswilu pod Zurychem. Marchlewski późną jesienią tegoż roku wyjechał do Anglii. Przez kilka więc miesięcy mogli się spotykać i tak właśnie było. Oto co czytamy we wspomnieniu pisarza o innym jego bliskim przyjacielu, Marianie Abramowiczu:

„Wysuwają się ze mgły sennej dawne, w niepamięci zanurzone lata. Bujne, zawsze dowcipkujące bractwo polskich studentów w Zurichu zbiegło oto wieczorem do *Franciskanerkeller*, albo do „Kropfa”, ażeby zakończyć swój w laboratoriach dzień roboczy kuflem monachijskiego piwa, nasłuchać się nowych dykteryjek od Włodka, „Lilka”, Ratynia i innych. Do tego „obozu” przyłącza się od sąsiedniego stolika inny „obóz”, gdzie Jodek proletariatu głosi swe teorie partyjne i koronowo-piwnie, gdzie „Felek” wygraża burżuazji chudą pięścią i potrząsa barykadami włosów, nawisłemi demonicznie nad krzywizną binokli. Gwar, wrzawa, śmiech, kłótnie, paradne dowcipy. Wśród natłoku młodych (*o tempora*) twarzy uśmiecha się wyrozumiale cichy „Pawcio”, poważny już asystent przy katedrze wielkiego profesora chemii, milczy zawzięcie mały, chudy, nikły Edward Abramowski, o oczach mgłą mistyczną zawleczonych, peroruje długowłosego fanatyk Machaj i przechadza się majestatycznie olbrzym o klasycznych kształtach i regularnych, ślicznych rysach twarzy, ozdobionej łagodnym, nieustępliwym uśmiechem – Marian Abramowicz” [3].

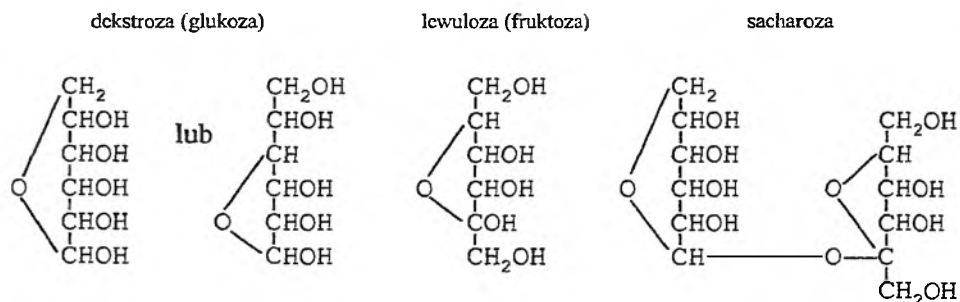
„Pawcio” to przecież nikt inny jak Leon Paweł Marchlewski. Ale tekst Żeromskiego jeszcze pod innym względem jest dla nas ważny. W skrócony sposób oddaje atmosferę panującą w tym zbiorowisku polskich studentów, w czasie gdy studiował tam Marchlewski. Atmosferę wytężonej pracy, ale i gorących sporów o wszystko co możliwe. W tych dyskusjach „wyrozumiały Pawcio” nie mógł być taki znów pojednawczy. Wiadomo np., że podczas takiej dyskusji Szymon Dierzgowski, późniejszy współpracownik Nenckiego w Petersburgu i znany przywódca polskich monarchistów, omal go nie zabił, rzucając weń ciupagą. W środowisku zaś dominowali różnej maści lewicowcy. W roku 1889 wstrząsnął nim np. wypadek w którym brali udział Aleksander Dębski i Jakub Izaak Dembo-Birnsztajn. Na górze Petersol pod Zurychem wypróbowywali oni bombę, skonstruowaną przez polskich i rosyjskich rewolucjonistów i obydwaj zostali ciężko ranni w następstwie jej przedwczesnego wybuchu.

Wyjazd Marchlewskiego do Anglii w największym stopniu zdeterminował kierunek jego przyszłej pracy badawczej. Schunck, którego asystentem został, zajmował się chemią produktów naturalnych, a zwłaszcza barwników roślinnych. W kon-

sekwencji ta właśnie tematyka stała się obiektem zainteresowań Marchlewskiego. W swoich badaniach Schunck stosował m.in. jako narzędzia pracy spektroskopię w zakresie widzialnym i nadfioletu. Ta też stała się ważnym środkiem badawczym w rękach Marchlewskiego. Badając zaś glikozydy roślinne musiał młody badacz zainteresować się również chemią cukrów. Rychło (w 1893 roku) ogłosił własną hipotezę o budowie chemicznej glikozydów. [4] Części cukrowej w glikozydach przypisał budowę pierścieniową, typu:



Pierścień w reszcie cukrowej miał być więc według Marchlewskiego trójczłonowy. Za taką strukturą przemawiał zdaniem Marchlewskiego ten fakt, iż pozycja 2 reszty cukrowej w glikozydach nie była podatna na reakcję z fenolohydrazyną. Nie była to jednak pierwsza propozycja dotycząca pierścieniowej budowy cząsteczek monosacharydów. Dziesięć lat wcześniej podobną wysunął B. Tollens (ten od „reakcji Tollensa” na cukry redukujące) i była ona zresztą bliższa prawdy, niż propozycja Marchlewskiego [5]. Dla glukozy, fruktozy i sacharozy zaproponował bowiem Tollens następującą strukturę:



Wielki mistrz chemii cukrów, Emil Fischer, był jednak (i słusznie) zdania, iż jeśli już decydować, czy uznać pierścieniową strukturę, to raczej należy poprzeć propozycję Tollensa [6].

Kilka lat później, już pracując w Krakowie, podjął Marchlewski ambitną próbę syntezy sacharozy ze składowych monosacharydów. Wziął do tego celu acetylochloroglukozę i sodową pochodną fruktozy [7]. W kraju oceniano jego wynik jako znakomity. Dalsze lata negatywnie zweryfikowały wynik Marchlewskiego. „Dawniejsze wysiłki (np. Marchlewskiego) – czytamy w monografii W. Włostowskiej [8] – spełzły na niczem, gdyż jako materiały wyjściowe stosowano glukopyranozę i fruktopyranozę, podczas gdy w sacharozie składnik fruktozowy obecny jest pod postacią cukru nietrwałego (fruktofuranozy)”.

Wyniki młodego badacza w chemii cukrów były więc niezbyt udane, lecz z drugiej strony można podziwiać jego odwagę badawczą. Znacznie ważniejszy był natomiast wkład Marchlewskiego do chemii barwnika liści roślin, chlorofilu.

Kolejne etapy historii badań nad chlorofilami krótko zestawił w swoim czasie Walden. Najlepiej więc posłużyć się tutaj tłumaczeniem tekstu Waldena [9]:

„Barwniki liści. Chlorofile

1818 J. Pelletier i J.B. Caventou wprowadzają dla barwnika zielonych liści nazwę „chlorofil”.

1837 i lata dalsze. Berzelius (Ann., 21, 257; 27, 206) przeprowadza pierwsze wyczerpujące badanie „zieleni liści” lub chlorofili” i rozróżnia trzy ich modyfikacje (α , β i γ).

1851 Verdeil (Compt. rend., 33, 689) zwraca uwagę na podobieństwo pigmentów liści i krwi.

1860 E. Fremy [Compt. rend., 50, 405; J. prakt. Chem., 87, 319 (1862)] przeprowadza ważne metodycznie badanie: w układzie: roztwór wodny kwasu solnego – eter rozdziela żółtą filoksyantynę, pozostającą w warstwie eterowej, od niebieskiej „filocyjaniny”, przechodzącej do warstwy wodnej; wodorotlenek glinu tworzy ciemnozielony lak a żółte komponenty barwnika rozpuszczają się w alkoholu.

1870 K. Timirjaziew (1843–1920) nazywa zielony komponent „chlorofiliną” (komponent uzyskiwany z alkoholowego wyciągu z liści, traktowanego alkalicznie i kwasami) i przeprowadza spektralną analizę chlorofili.

1872 A. Baeyer uważa, że otrzymał ciało podobne do chlorofilu na drodze syntezy z furfurolem i rezorcynolem.

1876 A. Mayer stwierdza, że w zielonych substancjach chlorofilowych regularnie występuje żelazo (Agrikulturchemie, 1876, s. 54).

1879 F. Hoppe-Seyler (1825–1895), równocześnie z A. Gautierem (1837–1920) otrzymuje „krystaliczny” chlorofil („chlorofilan”). Według analizy Hoppe-Seylera zawiera on 1,38% fosforu i 0,34% magnezu; w dalszych swych pracach sprawy występowania Mg Hoppe-Seyler więcej nie podnosił.

1880 F. Hoppe-Seyler stwierdza, że niebiesko-purpurowy roztwór uzyskanej przezeń „filoporfiryny” swoimi własnościami spektroskopowymi przypomina „hematoporfirynę” krwi (Z. physiol. Chem., 4, 201).

1881 J. Borodin zauważa pod mikroskopem kryształki chlorofilu (rozpoznane przez M. Cwieta [Ber., 43, 31–39 (1910)] jako mieszanina).

1884 A. Tschirch publikuje *Untersuchung über das Chlorophyll*. Berlin 1884.

1885 i lata następne. E. Schunck (Proc. Roy. Soc., 1885, 348 i dalsze) rozpoczyna badania nad filoksyantyną i filocyjaniną i przekształceniem filoksyantyny w filocyjaninę. Filocyjaninę (Fremy) rozpoznaje jako słabą zasadę, rozpuszczającą się w rozcieńczonych alkaliach i tworzącą z solami metali (Cu, Zn, Fe, Ag) zielono zabarwione osady, nierozpuszczalne w wodzie, średnio rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych

- i nie ulegające rozkładowi z siarkowodorem (sole kompleksowe!). Według Schuncka metal odgrywa w nich podobną rolę, jak żelazo w hematinie [Proc. Roy. Soc., **38**, 336 (1885)]; chlorofil trzeba więc zaliczyć do kompleksowych związków metali.
- 1893 N. Monteverde izoluje mikrokrystaliczny chlorofil, stosując metodę domieszkowania Krausa.
- 1894 E. Schunck i L. Marchlewski (Ann., **278**, 329) donoszą, że filocyjanina daje z octanem miedzi „sól podwójną” $C_{68}H_{71}N_5O_{17}Cu_2$.
- 1895 E. Schunck i L. Marchlewski [Ann., **284**, 81 (1895); **290**, 306 (1907)] uzyskują „filoporfirynę” $C_{16}H_{18}ON_2$ i stwierdzają podobieństwo jej widma absorpcji z widmem hematoporfiryny Nenckiego. Na tej podstawie wnioskuje o podobieństwie barwników liści i krwi. Obserwują też powstawanie z filoporfiryny związku pirolowego.
- 1896 A. Tschirch (Ber. d. D. botan. Ges., 1986, 76) obserwuje w widmach UV pochodnych chlorofilu pasmo odpowiadające fioletowemu pasmu Soreta we krwi (Ber., **29**, 1766); to samo stwierdzają Schunck i Marchlewski (Ber., **29**, 1347).
- 1896 M. Nencki podnosi sprawę genetycznego pokrewieństwa barwników liści i krwi (Ber., **29**, 2877); Nencki i J. Zaleski postulują, że filoporfiryna jest pochodną pirolową, podobną do hematoporfiryny [Ber., **34**, 1008 (1901)].
- 1900 M. Cwiet wyróżnia w „krystalicznym chlorofilu” Borodina α - i β -chlorofiliny [patrz Biochem. Z., **10**, 414 (1908); Ber., **43**, 3139 (1910); **44**, 1123 (1911)].
- 1903 C.A. Schunck stwierdza na drodze spektroskopowej, że żółtymi barwnikami kwiatów są trzy ksantofile (L, B i Y) (Proc. Roy. Soc., **72**, 165).
- 1906 M. Cwiet wprowadza „chromatograficzną analizę absorpcyjną” (Ber. d. D. botan. Ges., **24**, 316; 384) i oddziela żółte komponenty barwne („karotynoidy”) od niebieskiej α -chlorofiliny i zielonej β -chlorofiliny.
- 1906 Początek prac R. Willstättera (Ann., **350**, 1, a zwłaszcza 48 i dalsze”).

Przytoczone wyżej zestawienie podstawowych dat w historii badań nad chlorofilem daje niezły pogląd na tę sprawę. Szczególnie ciekawie rysuje się tutaj sprawa powstawania a potem zapominania, gubienia i powtórnego przypominania ważnych idei badawczych. Takich, jak choćby sprawa podobieństwa chemicznego barwników liści i krwi. Albo sprawa obecności magnezu w chlorofilu. Postulowana w 1879 roku przez Hoppe-Seylera, potem zapomniana i ponownie odkryta przez Willstättera w roku 1906. Przedstawione tu zestawienie mocno przy tym akcentuje rolę polskich badaczy w badaniach nad barwnikami porfiryńowymi. Pierwsze wyraźne dowody chemicznego powinowactwa chlorofilu i hemu zdobyli, co Walden podkreśla, Schunck i Marchlewski. Dodajmy, że sam Schunck wyraźnie oddawał Marchlewskiemu pierwszeństwo w tym odkryciu. „*The discovery – pisał – was made*

in my laboratory but the merit of it is chiefly due to my friend and former collaborator dr Marchlewski” [10].

W roku 1897 porzucił Marchlewski laboratorium Schuncka i został kierownikiem pracowni badawczej firmy Claus i Ree’ w Clayton pod Manchesterem. Miał już wówczas spory dorobek badawczy, co zwróciło nań uwagę nauki krajowej. W roku 1899 został (mając lat 30) członkiem-korespondentem Akademii Umiejętności w Krakowie. Kiedy zaś w tym mieście zwolniło się stanowisko kierownika Zakładu Badania Środków Spożywczych, Marchlewski został w tej instytucji starszym inspektorem. W instytucji tej pracował wówczas doskonale rokujący biochemik, Augustyn Wróblewski. Uważał on, że to jemu powinno się dostać stanowisko objęte przez Marchlewskiego. Przy nerwowym usposobieniu Wróblewskiego musiało dojść do tarć i zdrażnień. Wróblewski chciał nawet wyzwać Marchlewskiego na pojedynek, doszło do skandalu, w który niepotrzebnie zaangażowała się profesura krakowska, stymulując oddanie Wróblewskiego pod nadzór psychiatryczny. O całej tej sprawie pisałem nie tak dawno w innym miejscu [11]. Początek pobytu Marchlewskiego w Krakowie nie był więc usłany różami. Tym niemniej, już w 1900 roku habilitował się on na UJ, a w trzy lata później został tytularnym profesorem zwyczajnym i członkiem rzeczywistym PAU. Następnie, po dalszych trzech latach (1906) został kierownikiem katedry chemii lekarskiej na UJ.

Główną domeną prac badawczych Marchlewskiego była wtedy chemia chlorofili, a zwłaszcza kwestia pokrewieństwa chemicznego barwników krwi i liści. W tym właśnie czasie pracujący w Petersburgu Marceli Nencki, poddając redukcji jodowodorem w obecności jodku fosfonowego uzyskaną z heminy hematorpofirynę, otrzymał mieszaninę alkilopiroli, która nazwał hemopirolem. Współpracując z sobą na odległość, Nencki i Marchlewski potraktowali w ten sam sposób filocyjaninę i otrzymali ten sam produkt redukcji, tj. hemopiol. Ich wspólna praca ukazała się na łamach „Rozpraw Wydziału matematyczno-przyrodniczego Akademii Umiejętności”, oraz w innych czasopismach naukowych [12]. Na rys. 1 pokazana jest pierwsza stronica wspólnej publikacji obydwu uczonych. Jeszcze innym, użytym przez Marchlewskiego, sposobem dochodzenia pokrewieństwa chlorofilu i hemu było badanie reakcji utlenienia filoporfiryny. Kuster nieco wcześniej utleniał heminę i otrzymał w tej reakcji „bezwodnik kwasu hematynowego”. „Można – wnioskował Marchlewski – twierdzić z całą pewnością, że produkt utlenienia filoporfiryny pod wpływem dwuchromianu sodowego jest identyczny z bezwodnikiem kwasu hematynowego” [13].

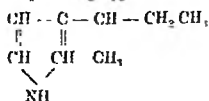
Przemiana filocyjaniny w hemopirrol i urobilinę.

Przer

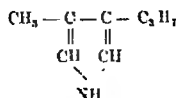
L. Marchlewskiego i M. Nenckiego.

Klucz wpięsimy na posiedzeniu Wydz. mat.-fizy. dnia 1 czerwca 1901 r.

Jak wykazał jeden z nas (M. N.) wspólnie z p. Zaleskim *) hemopirryna lub hemina przemieniają się pod wpływem jodu wodnego w obecności jodku fosforowego w nowe ciało wolne od tlenu, którego skład odpowiada wzorowi $C_{24}H_{32}N_4$, dające podczas utlenienia urobilinę i która nazwana hemopirrolem. Związek ten jest najprawdopodobniej izobutylopirrolem



lub metylopropylopirrolem

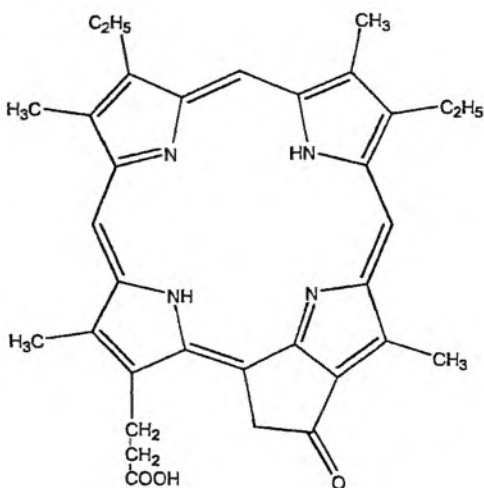


Stwierzenie tego faktu umożliwiło wyprowadzenie pierwszych wzorów konstytucyjnych hematoporfiryny i heminy, wzorów od-

*) Sprawozdania Akademii Umiejętności 1901

Rysunek 1. Kopia pierwszej strony wspólnej publikacji Marchlewskiego i Nenckiego

„Chlorofilowe” publikacje Marchlewskiego płynęły z Krakowa wartkim strumieniem. Nie sposób je dokładniej omówić w tym krótkim tekście. Warto jednak przypomnieć, że m.in. wyizolował on wtedy z kału krowiego filocytrynę, produkt przemiany chlorofilu w organizmach zwierząt, o strukturze podanej niżej:



Filocytryna

Substancja ta odegrała ważną rolę w pracach nad ostatecznym ustaleniem budowy cząsteczkowej chlorofilu. Cały posiadany zapas filoerytryny przekazał w późniejszych latach Marchlewski Hansowi Fischerowi, który dokonał tego dzieła. Uczony ten otrzymał (w 1930 roku) za badania nad strukturą heminy i chlorofilu Nagrodę Nobla. Wcześniej, bo w roku 1915, Nagrodę Nobla za badania nad pigmentami roślinnymi, w tym chlorofilu, uzyskał Richard Willstätter.

Nie sposób też nie wspomnieć o jeszcze jednym dowodzie chemicznego pokrewieństwa barwników krwi i liści, jaki przeprowadził Marchlewski. Wraz ze swym współpracownikiem, J.Z. Roblem, otrzymał filoheminę, związek kompleksowy filoporfiryny z żelazem. Produkt roślinnego pochodzenia przekształcił więc w coś, co blisko naśladowało heminę zwierząt.

Intensywną pracę badawczą Marchlewskiego w Krakowie przerwał wybuch Wojny Światowej. Kraków znalazł się na bezpośrednim zapleczu frontu. Po zakończeniu zaś wojny uczony do prac nad chlorofilem już nie wrócił. Zbyt go w międzyczasie wyprzedzili inni badacze. Ale jeszcze w toku działań wojennych przyszło mu podjąć nowe wyzwania organizacyjne. Został organizatorem Państwowego Naukowego Instytutu Rolniczego w Puławach, który tam powstawał na bazie istniejącego za rosyjskich czasów Instytutu Gospodarstwa Wiejskiego i Leśnictwa. Jak wynika ze sprawozdania, ogłoszonego w 1920 roku, w ogniu trwającej ciągle jeszcze wojny potrafił uruchomić szeroko zakrojone prace badawcze [14]. Wśród owoców pracy Marchlewskiego w puławskim instytucie trzeba wymienić np. uruchomienie pracowni badawczej witamin, a także podjęcie produkcji surowic i szczepionek przeciwko księgosuszowi.

Z ówczesnym pobylem Marchlewskiego w Puławach wiąże się jeszcze inne mało znane wydarzenie. W 1919 roku odwiedził go tam brat Julian, wtedy wybitny działacz w rządzie Lenina. Przedostał się on nielegalnie do kraju z misją, którą podobno podjął bez porozumienia z kimkolwiek, a która miała na celu dotarcie przy użyciu dawnych kontaktów do Piłsudskiego, by go skłonić do zawieszenia walk na wschodzie. Trwała zwycięska początkowo ofensywa generała Denikina i Bolszewikom potrzebne było wytchnienie na froncie polskim. Do Piłsudskiego Julian Marchlewski wprawdzie nie dotarł, ale kontakty zostały nawiązane. Piłsudski rzeczywiście wstrzymał walki na wschodzie, bo uważał, że zwycięstwo białego generała, Denikina, byłoby dla Polski nieszczęściem.

Nie był to odosobniony przypadek zaangażowania się, choć w tym przypadku tylko pośredniego, Leona Marchlewskiego w sprawy wielkiej polityki. W roku 1910 kupił on i prowadził w Konarach koło Mogilan średniej wielkości gospodarstwo rolne. Zbliżyło go to politycznie do ruchu ludowego. W roku 1924 wstąpił więc do Polskiego Stronnictwa Ludowego Wincentego Witosa, a w latach 1930–1935 był nawet senatorem z ramienia tego stronnictwa. Były to lata przesilenia politycznego Piłsudski rozprawiał się dość brutalnie z sejmową opozycją. Opozycja zmontowała porozumienie stronnictw lewicowych i centrowych w postaci „Centrolewu” i zwołała (w 1930 roku) ich kongres do Krakowa. Ten opozycyjny kongres otwierał w Krakowie Leon Marchlewski.

Witosowy PSL „Piast” reprezentował zachowawcze skrzydło ruchu ludowego. Wydaje się jednak, że sam Marchlewski ustawiony był na lewicy stronnictwa. Taka musiała być powszechna opinia tych lat. Wybitny publicysta, Ksawery Pruszyński, stwierdzał np.: „Nasze obecne uniwersytety przepełnione są ponad miarę potrzeby. Nie jest to zdanie konserwatystów, wypowiedział je jeszcze dziesięć lat temu, gdy sytuacja nie była tak groźna, jeden z naszych najbardziej lewicowych profesorów, znakomity chemik, Marchlewski” [15].

W tym świadectwie lewicowości uczonego jego poglądy na sprawy uniwersytetów zostały jednak przeinaczone. Marchlewski biadał nie nad przesadnym rozrostem kształcenia uniwersyteckiego, a nad jego niedoinwestowaniem. Bo cóż bowiem czytamy w wypowiedzi uczonego: „Jeśli chodzi o uczelnie, to praca twórcza posuwać się będzie żółtym krokiem dopóty, dopóki rozmiary naszych pracowni i ich urządzenia pozostawać będą w obecnym ich stanie. Żadna pracownia nie jest dostosowana do tak olbrzymiej frekwencji, jaka jest obecnie, brak wskutek tego po prostu miejsca, do którego można by wtłoczyć owe niestosunkowo duże rzesze praktykantów. Personel asystencki przeciążony jest pracą dydaktyczną w warunkach nie pozwalających na skupienie myśli. Pracę naukową wykonywa się w czasie, że tak powiem kradzionym, późną nocą, albo wczesnym rankiem. Zniechęcenie skutkiem tego na całej linii. Postulat rozporządzenia Prezydenta Rzeczypospolitej o obowiązkach profesorów, głoszący, że naczelnym obowiązkiem profesora jest praca twórcza jest niewykonalny (...). W obecnej sytuacji profesor wszechniczy schodzi do poziomu nauczyciela gimnazjalnego. Wiem, że ciężkie położenie finansowe Państwa nie pozwala na usunięcie w bliskiej przyszłości w całej pełni istniejących braków, mam jednak wrażenie, że przy dobrych chęciach można by niejedno poprawić” [16]. Dziwnie współcześnie brzmi ta wypowiedź.

Osobiście, mimo nawału prac organizacyjnych, Marchlewski nie poddawał się. Rozwinął badania nad spektroskopią związków organicznych w ultrafiolecie. W ich toku uzyskał doświadczalny dowód na to, że struktura monosacharydów jest istotnie pierścieniowa. „Potem jak Henri (V. Henri, *Etudes de Photochimie*, 1919, s. 64) rozpoznał pasmo absorpcji przy 2800 Å, jako charakterystyczne dla wolnej grupy karbonylowej – czytamy w monografii związków cukrowych Tollensa-Elsnera [17] – można było wykorzystać takie pomiary do stwierdzenia obecności okso postaci w roztworach cukrów. Niederhoff [P. Niederhoff, *Z. physiol. Chem.*, **165**, 130 (1927); **167**, 310 (1927)] stwierdził, że takie pasmo dla glukozy występuje. Ale obserwacje innych badaczy [L. Kwieciński, L. Marchlewski, *Z. physiol. Chem.*, **169**, 300 (1927); *Bull.*, **43**, 725 (1928); *Z. physiol. Chem.*, **176**, 292 (1928).] pokazały, że to nieprawda”.

Innym ważnym wynikiem badań Marchlewskiego było otrzymanie widma UV zasad purynowych. Stało się to podstawą analitycznej metody oznaczania mikrowartości kwasów nukleinowych w preparatach mikroskopowych, opracowanej przez Casperssona.

Dzięki splotowi okoliczności Marchlewski uniknął losu aresztowanych w Krakowie profesorów UJ. Okupację spędził w trudnych warunkach w Krakowie, pracując nad przygotowaniem nowych podręczników akademickich ze swojej specjalności. Wierzył więc głęboko, że sytuacja w jakiej przyszło mu żyć musi się zmienić. Zmarł krótko po wojnie, 16 stycznia 1946 roku. Tak dopełnił się pracowity żywot „Doktora Piotra”.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] B. Skarżyński, *Leon Marchlewski*, [w:] *Polscy badacze przyrody*, WP, Warszawa 1959, s. 289–312; B. Skarżyński, *Prof. Leon Paweł Marchlewski*, *Roczniki Chem.*, 1948, **22**, 1–18; M. Samecka-Keller, *Biochemia na Uniwersytecie Jagiellońskim – przeszłość i teraźniejszość*, *Studia i Mat. z Dziejów Nauki Polsk.*, 1981, *Seria C, Z. 25*, 87–105; W. Ostrowski, *Leon Marchlewski – jedność świata roślin i zwierząt*, *Postępy Bioch.*, 1967, Nr 13; W. Ostrowski, *Chemia lekarska i biochemia w Polskiej Akademii Umiejętności*, [w:] *Polska Akademia Umiejętności 1872–1952. Nauki lekarskie, ścisłe, przyrodnicze i o ziemi*, Oss., Wrocław 1974, s. 101–113.
- [2] F. Tych, H. Schumacher, *Julian Marchlewski. Szkic biograficzny*, KiW, Warszawa 1966.
- [3] S. Żeromski, *Maryan Abramowicz*, [w:] *Elegie*, Warszawa-Kraków 1928, s. 61–62.
- [4] L. Marchlewski, *Ber.*, 1893, **26**, 2928.
- [5] B. Tollens, *Ber.*, 1883, **16**, 921.
- [6] E. Fischer, *Ber.*, 1893, **26**, 2400.
- [7] A. Pomaski, *Ciała cukrowe. Monografia do użytku cukrowników*, Warszawa 1911, s. 7.
- [8] W. Włostowska, *Chemia węglowodanów*, Warszawa 1933, s. 155.
- [9] P. Walden, *Geschichte der organischen Chemie*, Bd. 2, Berlin 1941, s. 715–717.
- [10] E. Schunck, *J. Soc. Chem. Industry*, 1897, 590.
- [11] I.Z. Siemion, *Sława i zniesławienie. O życiu i pracach Augustyna Wróblewskiego*, *Analecta*, **11**, 251–297 (2002).
- [12] L. Marchlewski, M. Nencki, *Rozpr. Wydz. mat.-przyr. AU*, **41A** (Seria III 1A), 333–336 (1901); M. Nencki, L. Marchlewski, *Arch. Sci. biol.*, **9**, 393 (1901); *Ber.*, **34**, 1687 (1902).
- [13] L. Marchlewski, *Rozpr. Wydz. mat.-przyr. AU*, **42A**, 4 (1902).
- [14] L. Marchlewski, *Pamiętnik Puławski*. Osobne odbicie z zes. 15 i 16 „Gazety Rolniczej”, 1920 r.
- [15] K. Pruszyński, *Siódmy uniwersytet w Polsce*, [w:] *Publicystyka*, T. 1, PIW, Warszawa 1990, s. 342.
- [16] L. Marchlewski, *Uwagi o potrzebach nauki w Polsce, Nauka polska, jej potrzeby, organizacja i rozwój*, T. X, Warszawa 1929, s. 22.
- [17] *Tollens-Elsner kurzes Handbuch der Kohlenhydrate*. 4 Aufl., neubearbeitet von H. Elsner, Leipzig 1935, s. 86.

NOWE WYDAWNICTWA



Lucjan Piela, *Idee chemii kwantowej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003, 1138 s., okładka twarda.

Książka prof. Lucjana Piela jest zjawiskiem wyjątkowym na polskim rynku książki naukowej w naukach przyrodniczych i dlatego zasługuje na prezentację i omówienie z wielu różnych perspektyw. Z pewnością doczeka się specjalistycznego przeglądu ze strony licznych w kraju fachowców w chemii kwantowej. Ponieważ jednak jest to pozycja ważna dla całego środowiska chemików, a także dla wielu fizyków, sądzę, że przydatna będzie jej potencjalnym czytelnikom również refleksja fizykochemika, którą poniżej przedstawiam.

Idee chemii kwantowej to pierwszy tej miary podręcznik akademicki polskiego autora w naukach przyrodniczych. Nie mogą się z nim równać w chemii kwantowej ani bardziej specjalistyczny podręcznik Romana Nalewajskiego – *Podstawy i metody chemii kwantowej* (2001), ani skromniejsza pozycja Włodzimierza Kołosa i Joanny Sadlej – *Atom i cząsteczka* (1998). W innych dziedzinach chemii nikt z Polaków nie stworzył w ostatniej dekadzie całościowo nowego, autorskiego i akademickiego podręcznika tego rozmiaru, nie powstał on również w fizyce. Rynek wydawniczy zdominowały tłumaczenia oraz wznowienia, zapewne wskutek mechanizmów ekonomicznych. Profesor Lucjan Piela stworzył swój podręcznik na przekór ekonomicznym mechanizmom, z prostego zamiłowania dla wiedzy, którą studentom wykłada. Ten ciepły, osobisty stosunek do prezentowanej nauki oraz do młodego czytelnika jest wyczuwalny na każdej stronie obszernego dzieła.

Chociaż tytuł książki eksponuje chemię kwantową, już na pierwszych stronicach wstępu staje się jasne, że autora-chemika fascynuje rola jaką chemia kwantowa może odgrywać w innych obszarach chemii. A chemia jest wszędzie: „...chemia stoi przed wielkim skokiem... wybrany przez nas, ludzi, sposób rozwoju chemii (biochemii) zadecyduje o losie gatunku ludzkiego...” pisze autor w rozdziale ostatnim (s. 897). Podręcznik mógłby służyć jako droga do zrozumienia zawiłości świata atomów, cząsteczek i elektronów przez chemików praktykujących w „zwyczajnych” obszarach chemii (organiczna, nieorganiczna itp.) gdyby tylko chcieli oni uznać pożytek płynący z takiej wiedzy oraz zaryzykować zetknięcie z koniecznym aparatem pojęciowym i matematycznym. Książka przekonuje czytelnika, że warto, że można, że należy. Książka pokazuje, że to nie takie trudne; obok wstrętnych dla praktykującego chemika wzorów prezentuje ciekawy, przejrzysty i potoczny komentarz, wystarczająco długi by zatrzymać uwagę i zasmakować w subtelności lekkiego a wyszukanego języka, jednak dość zwięzły, by czytelnika nie znużyć.

Jako podręcznik chemii kwantowej, książka jest kolejnym dowodem, że chemia kwantowa (a nie chemia obliczeniowa) zyskała już równorzędną rangę kolejnego działu chemii podstawowej obok czterech uznanych działów kanonicznych chemii: nieorganicznej, analitycznej, organicznej, fizycznej. Cie-

kawe, czy stanie się zalecanym podręcznikiem w kursach chemii kwantowej, czy polscy wykładowcy przedmiotu zechcą zmierzyć się z autorytetem i talentem autora, czy też poprzestaną na czerpaniu z niej inspiracji (to pewne), a studentom polecą podręcznik bardziej standardowy. Jednakże książka ma szansę się stać czymś daleko ważniejszym, bo przyjacielem wykształconego chemika, któremu w potrzebie wyjaśni molekularne podstawy wiedzy chemicznej i poprowadzi znaną od starożytności drogą: od wiedzy, przez zrozumienie do mądrości (z maksy cytowanej na str. XXI). Z podziwu godną i niespotykaną w nauce skromnością autor dystansuje się od formalistycznych uciążliwości przedmiotu, które przecież perfekcyjnie prezentuje i wyprowadza: „Za skomplikowanymi wzorami kryją się czasem dość proste prawdy (i je przede wszystkim trzeba widzieć)” str. XXV.

Dla fizykochemika, podręcznik Pielu jest prawdziwym skarbcem aktualnych informacji. Zainteresują go przede wszystkim kwantowe, sformalizowane oraz świetnie przedyskutowane podstawy zjawisk, którym autor poświęca niewiele mniejszą objętość podręcznika niż na kluczowy dla specjalistów wykład subtelności kwantowo-chemicznych metod obliczeniowych. Oparcie książki na wiedzy eksperymentalnej jest widoczne już od świetnego rozdziału pierwszego, gdzie każdemu zjawisku kwantowemu, od fotoefektu do teleportacji(!), towarzyszy opis eksperymentalnych obserwacji. Rozdział 4 poświęcony rozwiązaniom, dla standardowych modeli ma wzorową formę, w której sens modeli został wyeksponowany („...perły z lamusa”) i nie przesłonięty przez zawiloci matematyczne. Rozdział 6 (ruch jąder i elektronów) można zalecić jako obowiązkową lekturę wstępną dla studiujących spektroskopię molekularną. Rozdział 7 zawiera świetne i przejrzyste wprowadzenie do dynamiki molekularnej dla każdego, kto nie usłyszał o niej na wykładach. Rozdziały 12–14 to już wyłącznie aplikacje: cząsteczka w polu elektrycznym i magnetycznym, oddziaływania międzymolekularne, reakcje chemiczne – znakomity wykład kluczowych zagadnień fizykochemii molekularnej, podparty ścisłym kwantowochemicznym aparatem matematycznym. Studiujących chemię fizyczną poziom tych rozdziałów wystraszy, lecz wykładowcom, a także doktorantom należy je polecić jako niezbędne uzupełnienie wykształcenia, którego w tak pełny sposób nigdzie poza książką Pielu nie znajdują. Wybitnie aplikacyjny charakter ma rozdział 9 (układy periodyczne, kryształy), lecz sądzę, że jego wartość docenią raczej specjaliści od obliczeń; poglądowy wykład teorii pasmowej w pierwszej części rozdziału ma charakter tylko koniecznego wstępu do tematu, który ma bogatą i bardziej wyczerpującą literaturę. Ostatni rozdział książki (15. Informatyczna misja chemii) jest w moim odczuciu dysonansem w tym znakomitym podręczniku poświęconym chemii kwantowej. Materia ostatniego rozdziału jest bez wątpienia listą frontowych zagadnień w nowoczesnej chemii: układy złożone, nieliniowość, zjawiska kolektywne, sprzężenia a nawet teoria informacji. Zagadnienia te bywają wykładane wyłącznie na poziomie monograficznym, jeśli są wykładane w ogóle. Ujęcie ich w formie podręcznikowej byłoby wielką wartością, jednak wymagałoby daleko większej szczegółowości, aby dorównać poziomowi na jakim prof. Pielu prezentuje chemię kwantową. Omawiając tematykę powierzchniowo autor nie pokazał przekonująco nawet przybliżonego związku tego obszaru z nakreślonym wcześniej szczegółowo obszarem chemii kwantowej, no może z wyjątkiem oczywistego dla chemika aspektu: wszystko zbudowane jest z cząsteczek, a naturę cząsteczek wyjaśnia chemia kwantowa. Być może zamiłowany w swoim przedmiocie autor nie zauważył, że nie całą nowoczesność współczesnej chemii można kojarzyć z chemią kwantową?

Styl i organizacja książki są własnym wynalazkiem profesora – warto zajrzeć do książki już nawet tylko dlatego, aby się z nimi zapoznać. Kluczem do książki jest drzewo: wielkie, realistycznie wyrysowane na wewnętrznej stronie okładki. Na pniu, konarach i gałązkach umieszczono hasła i tytuły występujące w treści, razem ponad 50. Student powinien się na drzewo wspinać o własnych siłach, bez drabiny, poczynając od pnia. Gdy dotrze do konarów, może już wybrać własną drogę. Gdy sięgnie do listowia, znajdzie się wśród zagadnień, którym chemia kwantowa służy: reakcje chemiczne, oddziaływania międzycząsteczkowe, oddziaływania z polem. Taka „drzewo-struktura” jest dobrym przewodnikiem dydaktycznym: jasno widać że nie można sięgać gałązek omijając pień i konary. Ale dziwne, że przy całej pomysłowości autor nie zaproponował sposobu pokazania, że jego drzewo stoi w lesie! Strefa liści i gałązek spleciona jest z wieloma innymi, równie bujnymi drzewami innych obszarów chemii, fizyki, biologii i in. których rozdzielić nie sposób, choć każde ma doskonale zdefiniowany pień własnej metodologii, a wszystkie stoją na twardym gruncie naukowej metody poznawania świata.

Autor z rozmysłem nadaje książce styl rozmowy ze studentem, choć wie że „...tak się książek nie pisze...” (str. XXVI), zna trudności, które student napotka, uprzedza je, stopniuje przeszkody, prowadzi go metodycznie przez rozdziały zorganizowane wg oryginalnego i starannie umotywowanego schematu, wyodrębniając kolejno punkty: Gdzie jesteśmy (na drzewie); Przykład (zawsze konkretne zadanie!); O czym to będzie (plan); Dlaczego to takie ważne (by ocenić, czy to rozdział jest dość ważny aby go studiować!); Co jest potrzebne (ostrzeżenie, co trzeba wiedzieć); Prace klasyczne (szczypta historii tematu); Treść (zasadniczy tekst rozdziału); Podsumowanie (czy było warto?); Główne koncepcje, nowe terminy (repetitorium przed egzaminem); Z frontu badań (o współczesnym stanie wiedzy); *Ad futurum* (czy to ma przyszłość?); Dalsza lektura (odsyłacze literaturowe); Próbuje sił (10 pytań testowych); Odpowiedzi (do testu). Mało tego – student znajdzie w książce propozycję systemu P_4O_6 (wiadomo, chemia) od: Przeglądnij; Pytania własne; Przeczytaj; Przeglądnij ponownie; Odpowiedz; Opowiedz. Ciekaw jestem, czy autor przeprowadzał badania skuteczności swoich wynalazków – narzędzi metodycznych.

Bogactwem książki *Idee chemii kwantowej* jest nie tylko jej tekst. Jej przypisy, to odrębny świat wiedzy i jednocześnie arcyciekawy obszar żywego kontaktu z autorem. W przypisach (bardzo licznych) można zauważyć dwa gatunki: literaturowe oraz refleksyjne. Te pierwsze, podające bądź źródła, bądź aktualne lub bardziej szczegółowe publikacje, stanowią rutynowa zawartość podręczników, jednak u Pieli i im towarzyszy często osobisty komentarz. Przebogate odnośniki refleksyjne są ozdobą książki, dowodem niebywałej erudycji autora, świadectwem jego swady, poczucia humoru, towarzyskich kontaktów lecz i dystansu do trudnej materii. Czytając przypisy nawiązujemy bezpośredni kontakt z autorem, jakby prowadzącym z czytelnikiem dyskurs przy kawiarnianym stoliku – nie wykład z uniwersyteckiej katedry. Równie świetnie opracowane są ramki biograficzne dla bardzo wielu postaci występujących na kartach podręcznika. Zwięzłe życiorysy opracowano krytycznie, eksponując największe dzieła ludzi, lecz nie zamazując śladów ich błędzenia.

Ponad 10% objętości książki zajmują dodatki oznaczone literami od A do X. W założeniu jest to prezentacja tych zagadnień, których wyprowadzanie i dowodzenie niepotrzebnie rozrywałoby ciągłość myślową tekstu. Jest tam i matematyka ogólna (macierze, wyznaczniki, przestrzenie), są specjalistyczne metody matematyczne (ortogonalizacja, diagonalizacja itp.), są zagadnienia fizyczne (rozwiązanie multipolowe, druga kwantyzacja), są i zagadnienia monograficzne (cząsteczka H_2^+ , analizy populacyjne, struktury donorowo-akceptorowe). Niestety dostępu do bogactwa zawartych tam informacji nie ułatwiają tym razem lakoniczne sformułowania spisu treści. Czy można by oczekiwać, że pod tytułem dodatku C „Teoria grup w chemii” kryje się znakomita jasna i przystępna monografia zastosowań teorii grup w spektroskopii?

Podręcznik prof. Lucjana Pieli odegra z pewnością wielką rolę w kształceniu nowoczesnych chemików w Polsce, niekoniecznie jako pomoc w zdawaniu egzaminu z chemii kwantowej, której na wielu uczelniach brak. Książka stanie się punktem odniesienia w ogromnym obszarze wiedzy fizykochemicznej opartej na molekularnym obrazie świata, który dziś przyjmują za chemikami i fizycy, i biolodzy. Dlatego nie sposób nie zwrócić uwagi na charakterystyczny i niestandardowy aspekt języka autora: *Idee chemii kwantowej* to książka o molekułach, nie o cząsteczkach. Choć oba terminy są legalne, choć dla wykształconego chemika ich jednoznaczność jest oczywista, nie sposób pominąć problemu milczeniem właśnie dlatego, że książka będzie punktem odniesienia poza obszarem chemii oraz będzie służyć studentom, szczególnie wyczulonym na spójność językową i terminologiczną między przedmiotami. Sprawdzam na swojej półce: we wszystkich poważnych podręcznikach chemii ogólnej, nieorganicznej, organicznej i analitycznej występuje wyłącznie cząsteczka. W chemii fizycznej to samo: Atkins (tłumaczenie pod redakcją Najbara), Pigoń i Ruziewicz, Sobczyk i Kiszka, *Wykłady chemii fizycznej* (praca zbiorowa WNT), wcześniej Gumiński, Barrow (tłum.), Brdicka (tłum.) i praca zbiorowa PWN – wszyscy mówią o cząsteczkach. Nie znalazłem molekuly także w podręcznikach chemii teoretycznej i kwantowej: Gumińskiego, Gołębiowskiego, Nalewajskiego; nie ma jej u Kołosa, nauczyciela i duchowego mistrza autora *Idee chemii kwantowej*. Polscy fizycy też nie demonstrują przywiązania do molekul: nie używał tego terminu Szczeniowski, nie stosują Wróblewski i Zakrzewski, brak go w *Encyklopedii fizyki współczesnej*,

nie występuje w nowym wykonanym pod redakcją Prochorowa tłumaczeniu książki Hakena i Wolfa. Szukam więc w podręcznikach bardziej specjalistycznych. O molekułach pisze Sadlejowa w wydanej 1977 monografii metod półempirycznych, lecz ta sama autorka pisze już o cząsteczkach we wchodzącej w skład cyklu *Wykłady chemii fizycznej* książeczce *Spektroskopia molekularna* (2002). Jednak inny podręcznik z tej dziedziny, Kęckiego *Podstawy spektroskopii molekularnej* demonstruje przywiązanie do molekuł, podobnie jak podręcznik *Fizyka chemiczna* (pod redakcją Janikowej). Historia używania terminów „molekuła” i „cząsteczka” warta jest, jak pokazał przegląd mojej biblioteczki, opracowania źródłowego, a w braku pisanych zasad, *de gustibus non est disputandum*. Pozostanie sekretem autora, dlaczego postanowił wylansować ekscentryczną i obcą molekułę, ku ucieście studentów, zawsze gotowych wyłapać językowe potknięcia i oryginalności, oraz na utrapienie przyszłych autorów literatury chemicznej i ich wydawców, na których przykład *Idei* będzie oddziaływał.

Na odrębne omówienie zasługuje *Aneks internetowy* udostępniony na stronie www wydawcy, Wydawnictwa Naukowego PWN. Pomysł jest absolutną nowością. *Idee* są jedną z zaledwie 5 pozycji PWN do których taki aneks jest dostępny. Z zainteresowaniem sprawdziłem jego zawartość, którą referuję od końca. *Errata* – zwyczajowy zestaw usterek, wykrytych przez autora i przez ujawnionych z nazwiska jego współpracowników oraz zaproszenie: znajdziesz błąd, daj znać, twoje nazwisko też się tam pojawi. Druga pozycja to *Suplementy* do 8 rozdziałów. Ich prezentacja (tekstowa) jest zaawansowana i analogiczna do dodatków. Znalazły się tam i pozycje dla obliczeń kwantowo-chemicznych konieczne (metoda Newtona) jak i raczej zbędne (konstrukcja sieci odwrotnej). We wszystkich widać lwi pazur chemika teoretyka, ich poziom formalny jest imponujący. Kolejny punkt pod nazwą *Molekuły* ma w założeniu służyć wizualizacji cząsteczek w trzech rozdziałach. Niestety narzędzia temu służące (program RasMol, Glaxo Wellcome R&D) okazał się mało przyjazny dla użytkownika standardowych narzędzi w komputerze osobistym. Natomiast podobny punkt pod nazwą *Mathematica*, obsługiwany przez niekomercyjny program MathReader poddał się łatwo obsłudze mało fachowego użytkownika. Pliki przygotowane przez autora stają się dostępne, jednak korzystanie z nich bez znajomości programu Mathematica nie jest celowe.

Navigare – to najważniejszy element aneksu. Wybrana i posegregowana kolekcja adresów internetowych, pod którymi można znaleźć wszystko – jak to na morzu (internetowym): teksty wykładów, animacje wykresy... Wszystko to jest oczywiście dostępne każdemu żeglarzowi sieci, ale *Navigare* jest jak mapa morska i kompas, pozwala trafić prosto do poszukiwanego celu. (Ilekoć korzystam z zasobów internetu zadaję sobie pytanie jak długi jest czas życia takiej informacji, zanim ulegnie zmianie, dezaktualizacji lub zniknie. A książka pozostanie.) W aneksie umieszczono również pełne teksty recenzji wydawniczych (prof. Karol Jankowski, fizyk, UMK Toruń oraz prof. Andrzej Sokalski, chemik, PWr Wrocław) co jest bardzo dobrym pomysłem wydawcy, oby stał się zwyczajem innych. Jest też obszerny punkt o autorze, ważny, lecz zawartością pasujący raczej do strony domowej autora niż do wityrny wydawcy. Trzeba życzyć wydawnictwom oraz autorom, aby podobne aneksy internetowe pojawiały się częściej, profesor Lucjan Piela zaprezentował model z którego warto korzystać, ale którego poziomowi będzie trudno dorównać.

Ludwik Komorowski

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

Nomenklatura steroidów (Zalecenia 1989), tłum. J.W. Morzycki i W.J. Szczepiek, cena 3 zł

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Z. Kluz, M. Późniczek, *Nomenklatura związków chemicznych. Poradnik dla nauczycieli*, cena 10 zł

Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia „Wiadomości Chemicznych” za lata 1988–1997, cena 3 zł.

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręk, M. Suszyńska, cena 25 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: BPH SA I O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597.

REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły referatowe, nie oryginalne prace doświadczalne, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i nie drukowane przedtem w innych czasopismach. Artykuły publikowane w „Wiadomościach Chemicznych” nie mogą być bez zgody Redakcji drukowane w innych czasopismach. Treść artykułów powinna odpowiadać stanowi wiedzy w chwili pisania artykułu. Piśmiennictwo cytowane powinno uwzględniać najnowsze prace krajowe i zagraniczne z dziedziny, której dotyczy artykuł.

Maszynopisy (wydruki komputerowe) należy nadsyłać Redakcji w **dwóch egzemplarzach**: oryginał i kopia lub kserokopia pisana jednostronnie, z zachowaniem podwójnej interlinii i marginesu szerokości 5 cm z **prawej** strony; pierwszy wiersz akapitu należy zaznaczyć wcięciem na 5 uderzeń w klawisz.

Na pierwszej stronie pod tytułem polskim należy umieścić tytuł w języku angielskim, adres autora oraz spis rozdziałów. Praca powinna zawierać obszerne streszczenie w języku angielskim (do 1,5 strony maszynopisu z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście). Na osobnej kartce prosimy o krótką (do 150 wyrazów) notkę z informacją o uprawianej przez Autora tematyce naukowej i przebiegu pracy. Prosimy o podanie tytułu naukowego i miejsca pracy oraz o dołączenie aktualnego zdjęcia. Przesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać szczegółów, odsyłając czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego. Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron wraz z tabelami i wykazem piśmiennictwa lub 100 stron, jeśli jest monografią przeznaczoną do druku w „Bibliotece Wiadomości Chemicznych”. Artykuły powinny być napisane za pomocą komputera. Redakcja prosi o dołączenie dyskietki z tekstem pracy i ilustracjami wraz z wyczerpującą informacją o użytym edytorze. Pożądany edytor Word (co najmniej wersja 6).

Rysunki (mogą być kolorowe, ale za dopłatą do druku) należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach (oryginały i kopie lub kserokopie). Oryginały rysunków muszą mieć taką formę graficzną, by nadawały się do reprodukcji. Na odwrotnej stronie należy podać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku i ten sam numer zaznaczyć w odpowiednim miejscu maszynopisu. Na osobnym arkuszu dołączyć podpisy pod rysunki. **Wzory chemiczne i schematy reakcji chemicznych**, których nie można w prosty sposób napisać na maszynie lub komputerze, powinny być wpisane ręcznie, w odpowiednich miejscach tekstu. Niezależnie od tego **do pracy należy dołączyć jeden komplet wzorów i schematów narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji**.

Tabele należy ponumerować cyframi arabskimi oraz podać ich tytuły.

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

O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny. **Maszynopisy nie odpowiadające podanym warunkom nie będą przez Komitet rozpatrywane**. Artykuły nie zakwalifikowane do druku Redakcja zwraca, zachowując kopię maszynopisu. Autorzy przeprowadzają jedną korektę tekstu. Po zakwalifikowaniu pracy do druku nie będą uwzględniane żadne poprawki rysunków.

Honoraria za wydrukowane prace są wypłacane wyłącznie tym Autorom, których artykuły zostały zamówione przez Redakcję. Autorzy wydrukowanych prac otrzymują bezpłatnie 20 nadbitek.

**DO CZYTELNIKÓW
„WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”**

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2005 r. wynosi 120 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 60 zł dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank Przemysłowo-Handlowy S.A.
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 53-316 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2005 wraz ze składką członkowską wynosi 60 zł (składka – 50 zł, prenumerata – 10 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą 25 zł (składka – 15 zł, prenumerata – 10 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą 30 zł (składka – 20 zł, prenumerata – 10 zł).

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

PTCh Warszawa, ul. Freta 16
Millennium BIG BG SA, Nr 5711602202-0000000027202458

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”



SPIS TREŚCI

Mirosław JABŁOŃSKI: Niekonwencjonalne wiązania wodorowe. I. Przegląd wyników teoretycznych	511
Marcin BRONIATOWSKI, Patrycja DYNAROWICZ-ŁĄTKA: Semifluorowane alkany (SFA) – właściwości w ciele stałym, roztworach i na granicach międzyfazowych ...	535
Barbara MALAWSKA, Krzysztof WIĘCKOWSKI: Ligandy receptorów gabaergicznych – struktura, właściwości, możliwości zastosowania w terapii	571
Andrzej ORZESZKO: Wybrane bioaktywne pochodne adamantanu	599
Małgorzata GRABARCZYK: Związki naturalne z układem gem-dimetylocykloheksanu	613
Krzysztof BRODZIK, Marek STOLARSKI, Jerzy WALENDZIEWSKI: Aerozele organiczne i węglowe	637
Z bieżących prac chemików polskich	
Maria KOPACZ, Dorota NOWAK: Sulfonowe pochodne niektórych flawonoidów i ich właściwości	661
Felieton naukowy	
Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. LIII. Doktor Piotr	671
Nowe wydawnictwa	685

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Jolanta BRYJAK: Immobilizacja enzymów. Część 1: Metody konwencjonalne
Jolanta BRYJAK: Immobilizacja enzymów. Część 2: Reaktory membranowe