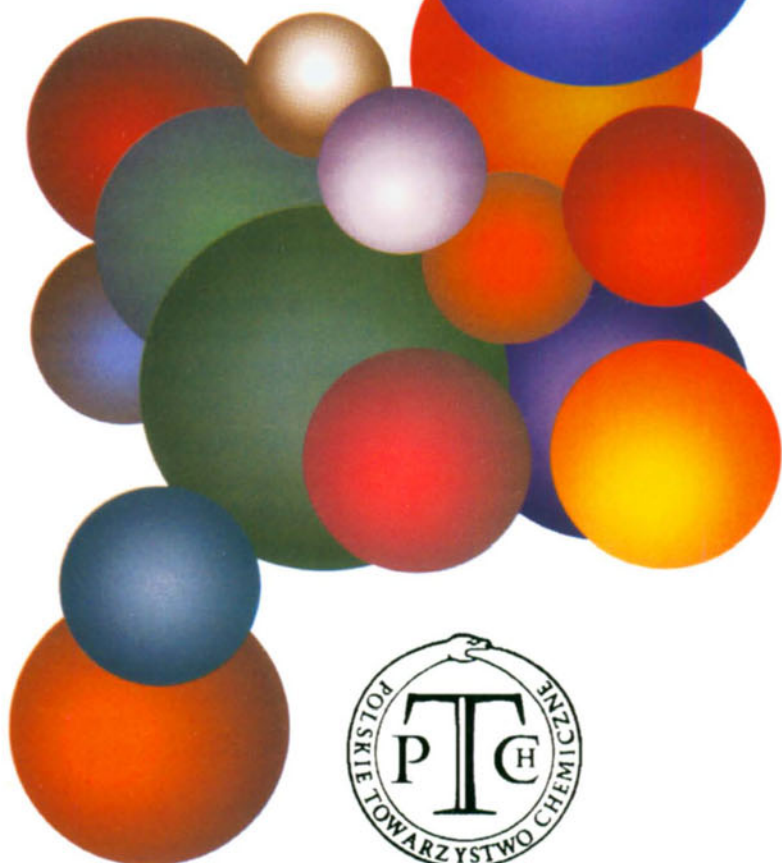


WIADOMOŚCI *chemiczne*



SYNTEZA KOROLI
THE SYNTHESIS OF CORROLES

Beata Koszarna, Daniel T. Gryko*

*Institut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44 /52, 01-224 Warszawa
daniel@icho.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Metody syntezy koroli opracowane do 1998 roku
 - 1.1. Cyklizacja a,c-biladienów
 - 1.2. Kondensacja dipirometanów z pochodnymi bipirolu
2. Metody syntezy koroli opracowane po 1998 roku
 - 2.1. Synteza bezpośrednio z aldehydu i pirolu
 - 2.2. Synteza z dipirometanów i ich pochodnych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. Daniel Tomasz Gryko – ukończył Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 1994 r. Pracę doktorską pod kierownictwem prof. Janusza Jurczaka wykonał w latach 1994–1997 w Instytucie Chemii Organicznej PAN, a przewód habilitacyjny zakończył w 2003 r. Obecnie jest kierownikiem grupy naukowej w ICHO PAN. Jego zainteresowania naukowe dotyczą syntezy, spektroskopii i fotofizyki różnych klas związków organicznych, ze szczególnym uwzględnieniem porfirynoidów. Jest autorem 60 publikacji naukowych, w tym kilku przeglądów, laureatem wielu stypendiów i nagród.

Dr Beata Koszarna – ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 2000 r. Pracę doktorską pod kierownictwem dr hab. Daniela Gryko wykonała w latach 2002–2006 w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Obecnie jest pracownikiem ICHO PAN. Jej zainteresowania dotyczą syntezy, spektroskopii i fotofizyki różnych porfirynoidów. Jest współautorką kilkunastu publikacji.

ABSTRACT

Corroles, one carbon shorter analogues of porphyrins emerged a few years ago as an independent research area (Fig. 1) [1–3]. Their coordination chemistry, photophysics, synthesis, chemical transformations, electrochemistry and other properties have recently been studied in great detail [7–11]. Discovered in 1964 [15], for many years they have been mainly synthesized *via* a,c-biladienes cyclization [19–20]. Multistep a,c-biladienes preparation discouraged broader range of chemists from studying corroles (Scheme 2).

Since initial reports by Gross [17, 18] and Paolesse [16] revealing one-pot syntheses of *meso*-substituted corroles from aldehydes and pyrrole, this reaction has been subjected to many refining studies (Scheme 4, 5; Table 2) [23–28]. As a result yields have been improved to ~ 15%. The one-pot synthesis of *meso*-substituted A₃-corroles from aldehydes and pyrroles consists of two independent steps. The first step is an acid-mediated electrophilic substitution to yield a mixture of various aldehyde-pyrrole oligocondensates including bilane (tetrapyrane) – the direct precursor of corrole (Scheme 6). The second step is the oxidative ring-closure. Maximizing bilane formation while minimizing the formation of dipyrromethanes, tripyrane and higher oligocondensate is a difficult task due to the similar reactivity of all these compounds [30–32].

Recently new and efficient conditions for the synthesis of *meso*-substituted corroles have been developed [33]. The first step, namely the reaction of aldehydes with pyrrole, was carried out in a water-methanol mixture in the presence of HCl. A relatively narrow distribution of aldehyde-pyrrole oligocondensates was controlled by their solubility in the reaction medium. After thorough optimization of various reaction parameters high yields of bilanes were obtained. As a result, many A₃-corroles were obtained in the highest yield (~25–30%) reported to date.

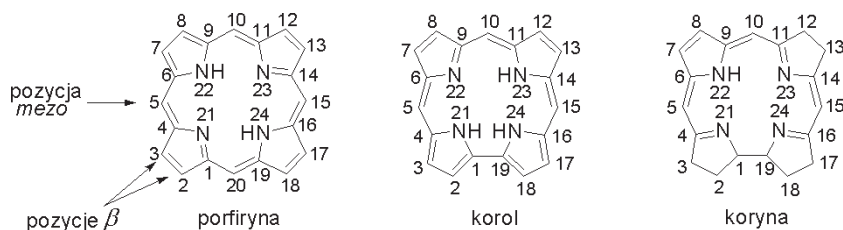
Corroles bearing two various substituents at *meso* positions were synthesized for the first time from dipyrromethanes and aldehydes (Scheme 10) [35]. This method continues to prevail in the literature [36–38]. Performance of this reaction in H₂O/MeOH/HCl mixtures allows to obtain *trans*-A₂B-corroles in yields up to 56% (Scheme 11) [33]. Last developments in the chemistry of corroles make these compounds more accessible than respective porphyrins.

Keywords: corroles, porphyrins, electrophilic substitution, macrocyclization, oxidation

Słowa kluczowe: korole, porfiryny, podstawienie elektrofilowe, makrocyklizacja, utlenianie

WPROWADZENIE

Makrocycliczne układy tetrapiolowe, ze względu na unikalną kombinację właściwości chemicznych i fizycznych (absorpcja światła w zakresie widzialnym, doskonałe zdolności koordynacyjne, trwałość kationo- i aniono-rodników, itd.), zostały wykorzystane przez naturę jako istotny fragment bardziej złożonych systemów regulujących podstawowe czynności życiowe – fotosyntezę u roślin (chloryny) i oddychanie u zwierząt (porfiryryny) [1–3]. Ze względu na fundamentalne znaczenie tych procesów, porfiryryny i pokrewne układy porfiryrynowe, np. chloryny i koryny, już od ponad stu lat są obiektem badań chemików, biochemików, biologów, fizyków itd. [4–6].

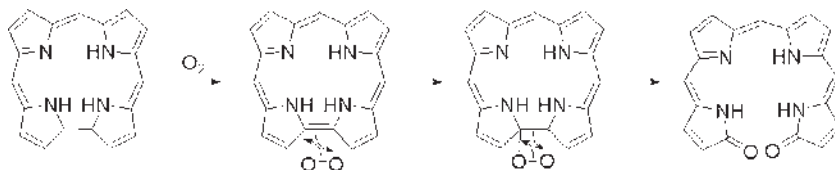


Rysunek 1

Jednym z najprostszych strukturalnie analogów porfiryryny są korole, które w miejscu jednego z mostków metinowych posiadają bezpośrednie wiązanie pirol-pirol (Rys. 1). Korole, podobnie jak porfiryryny, są związkami aromatycznymi i mają charakterystyczne pasma w widmie absorpcyjnym (UV-VIS), silne ok. 400 nm (pasmo Soreta) oraz słabsze w zakresie 500–600 nm (pasmo Q) [7]. Zmniejszona luka makrocycliczna, niższa symetria cząsteczki, a także obecność trzech atomów azotu typu pirolowego to podstawowe różnice strukturalne pomiędzy korolami i porfiryrynami. Różnice te mają ogromny wpływ na fizyczne i chemiczne właściwości koroli [3, 8]. Stabilizacja jonów metali na wyższych stopniach utlenienia, bogata chemia koordynacyjna, możliwość wykorzystania jako sensorów i katalizatorów uczyniły te związki bardzo interesującym obiektem badań [9]. Warto tu wspomnieć o analogii strukturalnej między korolem a koryną, która stanowi kluczowy fragment witaminy B₁₂ (Rys. 1).

Obecność trzech protonów wewnątrz pierścienia sprawia, że korole są silniejszymi kwasami niż porfiryryny [10, 11]. W rozpuszczalnikach organicznych, po dodaniu zasady, korole łatwo tworzą monoaniony, natomiast w rozcieńczonych kwasach ulegają protonowaniu, które zachodzi na atomie azotu. Pod działaniem silnych kwasów następuje zmiana wyglądu widma absorpcyjnego, co wiąże się z utratą aromaticzności utworzonego dikationu. W tym przypadku, protonowaniu ulega także węgiel w pozycji *mezo*, co prowadzi do przerwania sprzężonego układu π -elektro-nów.

Jednym z najtrudniejszych aspektów pracy z korolami jest ich ograniczona trwałość. W roztworze, pod wpływem światła i tlenu z powietrza, korole łatwo ulegają utlenieniu, które polega na oksydacyjnym rozerwaniu pierścienia w miejscu bezpośredniego wiązania pirol-pirol i prowadzi do utworzenia biliwerdyny oraz innych produktów rozpadu (Schemat 1) [12]. Reakcja ta świadczy o tym, że wiązanie między węglami C1 i C19 ma częściowo charakter wiązania podwójnego. Natomiast łatwość, z jaką ten proces zachodzi, wskazuje na niski potencjał utleniania koroli. Trwałość koroli można poprawić przez wprowadzenie w pozycję *mezo* podstawników elektronoakceptorowych [13].



Schemat 1

Obliczenia molekularne oraz ^1H NMR w niskiej temperaturze wykazały, że ze względu na obecność trzech protonów wewnątrz układu makrocyklicznego, korole mogą występować w czterech różnych formach tautomerycznych. Szybka przemiana tautomeryczna, zachodząca w temperaturze pokojowej, sprawia, że efektywna symetria pierścienia korolu wynosi C_{2v} [14].

Numeracja atomów w pierścieniu korolu oparta jest na numeracji w porfirynach, stąd brak atomu węgla o numerze 20, który w porfirynach jest czwartym mostkiem metinowym (Rys. 1). Atomy azotu mają takie same numery jak w porfirynach, a numeracja zaczyna się od pirolowego atomu azotu przy bezpośrednim wiązaniu pirol-pirol. Podstawniki w korolach mogą być usytuowane w dwóch różnych pozycjach: przy mostku metinowym (tzw. pozycja *mezo*) lub przy pirolu (tzw. pozycja β).

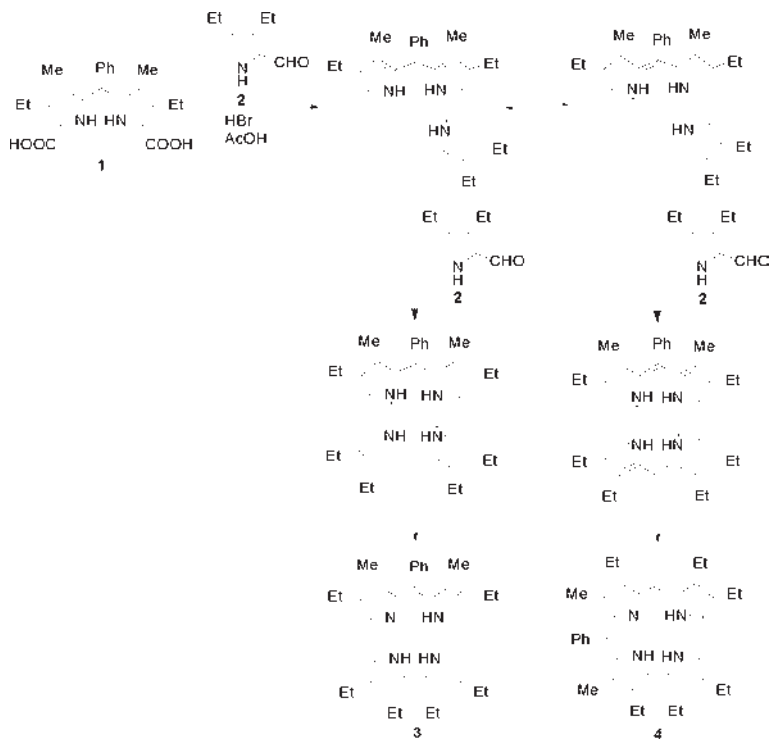
Korole zostały po raz pierwszy zsyntetyzowane w 1965 roku przez Kay'a i Johnsona, którzy bez powodzenia próbowali je zastosować jako prekursorzy pierścienia korynowego w syntezie witaminy B_{12} [15]. Mimo ciekawych właściwości, chemia koroli przez wiele lat pozostawała w cieniu chemii porfiryn. Było to głównie spowodowane wieloetapową, długą i pracochłonną syntezą tych makrocykli. Sytuacja zmieniła się w 1999 roku, kiedy to opracowano bezpośrednią metodę syntezy *mezo*-podstawionych koroli z pirolu i aldehydów [16–18]. Dalsze badania, prowadzone również w naszym zespole, doprowadziły do wzrostu zainteresowania korolami i opracowania nowych metod syntezy tych związków.

1. METODY SYNTEZY KOROLI OPRACOWANE DO 1998 ROKU

1.1. CYKLIZACJA a,c-BILADIENÓW

Synteza koroli z a,c-biladienów była pierwszą i do 1999 roku najbardziej ogólną metodą otrzymywania koroli [15]. Tetrapirołowy substrat do tej syntezy otrzymuje się w katalizowanej silnym kwasem kondensacji kwasu dipirometano-1,9-dikarboksylowego **1** z dwoma ekwiwalentami 2-formylopirołu (**2**). Reakcję przeprowadza się w obecności HBr, a produkt wydziela się w postaci krystalicznego bromowodoru, który następnie, w obecności czynnika indukującego, poddaje się cyklizacji prowadzącej do otrzymania korolu **3** i **4**. W oryginalnej metodzie Johnson i Kay przeprowadzili foto-indukowaną cyklizację w zasadowym roztworze metanolu i otrzymali korol z wydajnością w granicach 20–60% [15]. W późniejszych modyfikacjach fotochemiczną cyklizację zastąpiono reakcją z różnymi czynnikami utleniającymi, np. *p*-chloranilem [19].

Mechanizm cyklizacji a,c-biladienu był przedmiotem wielu badań, z których wynika, że pierwszym etapem reakcji jest deprotonowanie biladienu i tworzenie bilatrienu, który w następnych etapach ulega przemianom prowadzącym do korolu (Schemat 2) [12, 20].



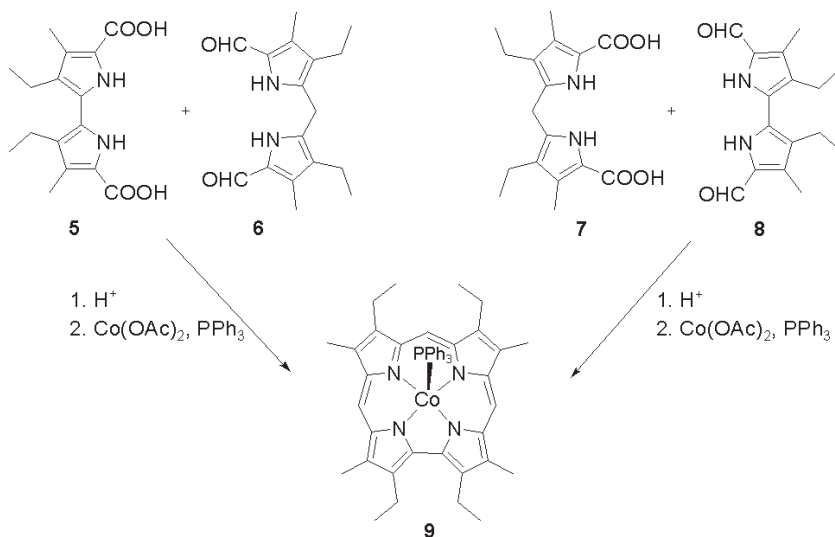
Schemat 2

Pomimo opracowania wielu modyfikacji, korole otrzymywane tą metodą zawsze posiadają podstawniki w pozycjach β . Wprowadzenie podstawników w pozycję *mezo* nastęrcza wiele trudności i często jest związane z izomeryzacją [20].

Podsumowując należy stwierdzić, że pionierska metoda Johnsona i Kay'a doczekała się wielu modyfikacji, co zapewniło jej uniwersalność. Mimo niewątpliwej wady, jaką jest długa, pracochłonna i często mało wydajna synteza prekursorów, w przypadku syntezy *mezo*, β -podstawionych koroli, metoda ta używana jest do dzisiaj.

1.2. KONDENSACJA DIPIROMETANÓW Z POCHODNYMI BIPIROLU

Zaproponowana przez Johnsona i współpracowników metoda syntezy koroli [2+2] polega na katalizowanej kwasem reakcji pochodnej 2,2'-bipirolu (**5**, **8**) z odpowiednio podstawionym dipirometanem (**6**, **7**) [21]. Produkt wydziela się w postaci kompleksu z kobaltem **9**, z wydajnością około 16% (Schemat 3).



Schemat 3

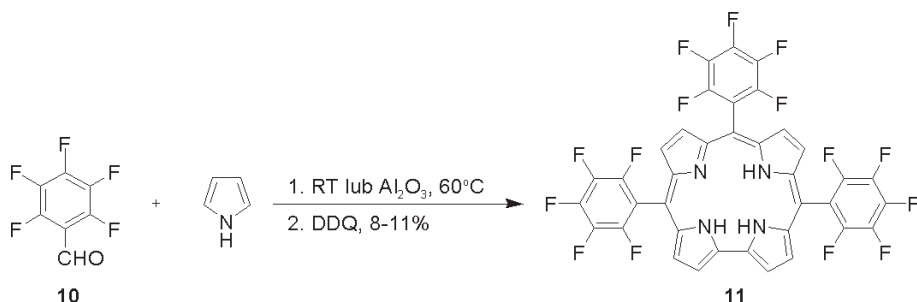
W reakcji tej obecność jonów kobaltu jako czynnika templatującego jest konieczna, ponieważ stabilizują one tetrapirolowy produkt przejściowy oraz zapewniają mu odpowiednią geometrię, niezbędną do zamknięcia pierścienia [22]. Obecność kłopotliwego do wytworzenia wiązania pirol-pirol w jednym z substratów, z syntetycznego punktu widzenia, okazała się raczej utrudnieniem niż ułatwieniem.

2. METODY SYNTEZY OPRACOWANE PO 1998 ROKU

2.1. SYNTEZA BEZPOŚREDNIO Z ALDEHYDU I PIROLU

Swego rodzaju rewolucją w dziedzinie syntezy koroli były prace dwóch grup badawczych opublikowane w 1999 roku. Oba te zespoły, niezależnie od siebie, opracowały prostą metodę syntezy A_3 -koroli bezpośrednio z aldehydów i pirolu [16–18].

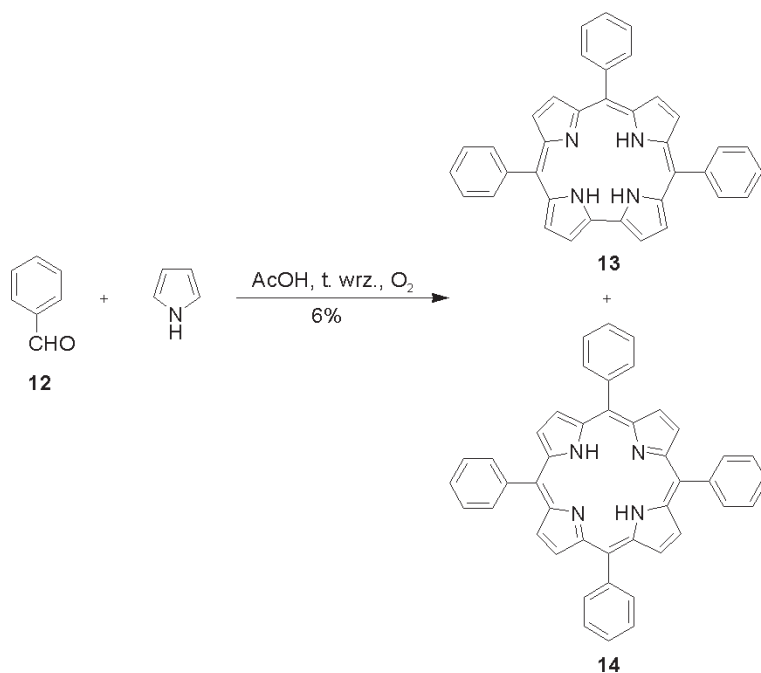
Pionierska praca Grossa obejmowała reakcję pirolu i pentafluorobenzaldehydu (**10**) zachodzącą w nieobecności rozpuszczalnika i katalizatora (Schemat 4) [17, 18]. Utlenianie mieszaniny reakcyjnej prowadziło do otrzymania tris(pentafluorofenylo)korolu (**11**). Wydajność reakcji była zadowalająca jedynie dla pentafluoro-, 2,6-difluoro- i 2,6-dichlorobenzaldehydu. Próby przeprowadzenia reakcji dla innych aldehydów aromatycznych prowadziły do znacznego zmniejszenia wydajności oraz do tworzenia produktów ubocznych: porfiryn i innych liniowych układów oligopirolowych.



Schemat 4

Pomimo wielu ograniczeń tej metody, tris(pentafluorofenylo)korol (**11**) stał się pierwszym handlowo dostępnym korolem.

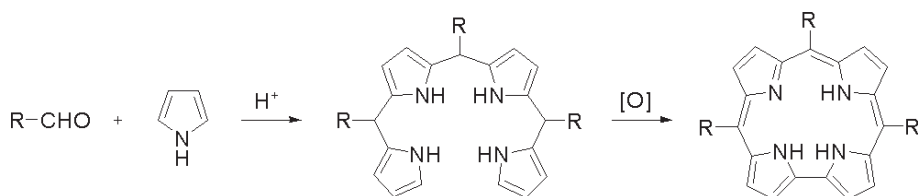
W tym samym czasie Paolesse i współpracownicy opisali syntezę 5,10,15-trifenylkorolu (**13**). Wykazali oni, że modyfikacja metody syntezy porfiryn Adlera-Longo, polegająca na zmianie stosunku molowego pirolu do aldehydu z 1/1 na 3/1 i na zastąpieniu kwasu propionowego kwasem octowym, prowadzi do otrzymania mieszaniny korolu **13** i porfiryny **14** (Schemat 5) [16, 23]. Reakcję tę przeprowadzono z wieloma aldehydami aromatycznymi (zawierającymi takie podstawniki jak: NO_2 , Br, Cl, CH_3 , OCH_3 , F) uzyskując wydajności koroli w granicach 4–22%. Najwyższe wydajności otrzymano dla aldehydów z grupami elektronoakceptorowymi, np. w przypadku aldehydu 4-nitrobenzoesowego uzyskano wydajność 22%. Niestety wpływ czynników sterycznych sprawił, że otrzymanie tą metodą koroli z 2,6-dipodstawionych benzaldehydów było niemożliwe.



Schemat 5

Niewątpliwą zaletą zastosowania zmodyfikowanej metody Adlera-Longo do syntezy koroli jest jej prostota. Umożliwia ona otrzymywanie koroli z różnymi podstawnikami, w jednoetapowej syntezie, z handlowo dostępnych substratów i z rozsądnymi wydajnościami. Głównym ograniczeniem tej metody jest równoczesne powstawanie porfiryny, niejednokrotnie w ilościach zbliżonych do korolu, co znacznie utrudnia oczyszczanie i uniemożliwia przeprowadzenie syntezy w dużej skali.

Obydwu wyżej opisanych odkryć dokonano przypadkowo [16–18]. Jednak po opublikowaniu tych prac zorientowano się, że powstawanie korolu w bezpośredniej reakcji pirolu i aldehydu jest niemal regułą i wiąże się z tworzeniem tetrapirolowego prekursora — bilanu o ogólnym wzorze przedstawionym na Schemacie 6. Bilan w sprzyjających warunkach może ulec oksydatywnej makrocyklizacji prowadzącej do korolu. Fakt, że nie zaobserwowano powstawania koroli jako produktów ubocznych w syntezie porfiryn był prawdopodobnie spowodowany tym, że proporcja substratów (aldehydu/pirolu) wynosiła 1:1. W takich warunkach bilan reaguje z aldehydem tworząc porfirylogen lub liniowe oligokondensaty.

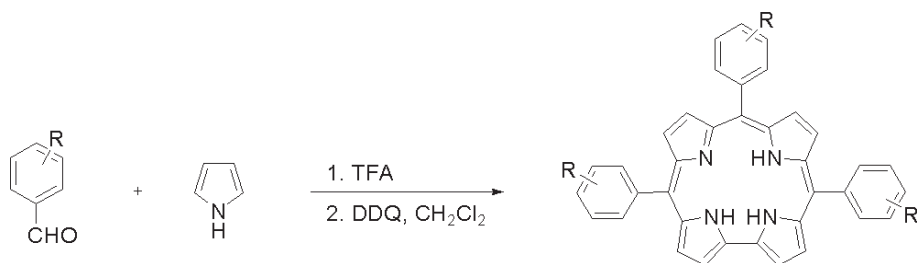


Schemat 6

W kolejnych latach opisano wiele wariantów tej metody syntezy A_3 -koroli [24–26]. Wszystkie one polegały na katalizowanej kwasem kondensacji aldehydu i pirolu prowadzącej do utworzenia bilanu, który w kolejnym etapie ulegał oksydatywnej makrocyclizacji. Wysiłki badaczy (w sposób świadomy lub nie) skupiły się na optymalizacji stosunku molowego pirolu i aldehydu, oraz na odpowiednim dobraniu rodzaju i stężenia kwasu tak, aby wydajność bilanu była jak najwyższa.

Oryginalna metoda Grossa doczekała się wielu modyfikacji [27, 28]. Naturalnym kierunkiem rozwoju syntezy A_3 -koroli było zastosowanie mocnego kwasu jako katalizatora reakcji tworzenia bilanu. Wiadomo było, że aldehydy reagują z pirolem w obecności takich kwasów, jak: TFA czy $BF_3 \cdot OEt_2$, dając mieszaninę oligo- i polikondensatów, zarówno cyklicznych, jak i liniowych. Ich wzajemny stosunek zależy od proporcji reagentów, stężenia kwasu, rozpuszczalników użytych w reakcji itd. W opracowanej w 1994 roku przez Lindseya'a i Lee metodzie syntezy dipirometanów, w celu zminimalizowania tworzenia się tripiranów i tetrapiranów, stosuje się 25 ekwiwaleatów pirolu na jeden mol aldehydu [29]. Nasuwa się więc wniosek, że zmniejszenie tej proporcji powinno znacząco zwiększyć wydajność tworzenia bilanów (a tym samym koroli). Pierwszą tego typu syntezę zaproponował Lee i współpracownicy [30]. W reakcji aldehydów z 3-krotnym nadmiarem pirolu, przeprowadzonej bez rozpuszczalnika i katalizowanej kwasem (TFA), otrzymali oni bilany, które następnie zostały wydzielone i oczyszczone. Utlenianie przeprowadzone w roztworze MeCN lub EtCN, często w obecności soli nieorganicznych (NH_4Cl , $NaCl$), pozwoliło autorom uzyskać korole.

W 2003 r. w naszym zespole zaproponowaliśmy znaczącą modyfikację tej metody [31]. Reakcję pirolu z aldehydami przeprowadziliśmy w dwóch etapach, bez wydzielania produktów pośrednich. Opracowaliśmy trzy zestawy warunków reakcji zależnych od reaktywności aldehydów. Oddzielnie dla każdej grupy przeprowadziliśmy optymalizację warunków obu etapów syntezy koroli, tzn. katalizowanej kwasem kondensacji aldehydów i pirolu oraz rodnikowej, oksydatywnej makrocyclizacji. Poszczególne warunki różniły się między sobą przede wszystkim stosunkiem pirolu do aldehydu oraz ilością użytego kwasu (Tabela 1). Dzięki starannej optymalizacji, udało się nam otrzymać kilkanaście *mezo*-podstawionych A_3 -koroli z wydajnością 10–20% (Schemat 7). Opisałiśmy też, po raz pierwszy, syntezę 5,10,15-trimezityłokorolu.



Schemat 7

Tabela 1. Porównanie warunków reakcji otrzymywania koroli z aldehydów i pirolu
 Table 1. Comparison of reaction conditions for the synthesis of corroles from aldehydes and pyrrole

	Aldehydy z podstawnikami silnie elektrono-akceptorowymi	Aldehydy o reaktywności zbliżonej do benzaldehydu	Aldehydy sterycznie zatłoczone
Pirol/aldehyd	1,5	3	5
TFA/aldehyd	0,012	0,023	0,23
Czas pierwszego etapu	10 min	1 h	16 h
Średnia wydajność	17%	13%	8%

Paolesse i współpracownicy opracowali analogiczny wariant syntezy koroli [32]. Tym razem pierwszy etap reakcji – kondensację pochodnych benzaldehydu z dziesięciokrotnym nadmiarem pirolu przeprowadzono w chlorku metylenu, jako rozpuszczalniku, i w obecności kwasu trifluoroctowego, jako katalizatora. Otrzymany w ten sposób bilan, bez wydzielania z mieszaniny reakcyjnej, został utleniony za pomocą *p*-chloranilu. W warunkach tych otrzymano korole z dobrą wydajnością (14–21%), podczas gdy porfiryny nie powstawały wcale lub powstawały jedynie w śladowych ilościach. Metoda ta pozwala również otrzymać korole z 2,6-dipodstawionych benzaldehydów, co więcej, można też otrzymać w pełni podstawione β -oktaalkilo-*mezo*-arylokoroale.

Pomimo ogromnego wysiłku włożonego w usprawnienie syntezy *mezo*-podstawionych koroli, wydajności reakcji pozostawały nadal niezadowalające. W większości przypadków, wydajność syntezy A_3 -koroli, w stosunku do pierwszych prac Grossa i Paolesse, udało się poprawić zaledwie o kilka procent. W 2006 roku, w naszym zespole zostały opracowane nowe warunki syntezy A_3 -koroli [33]. Reakcja pirolu z aldehydem została przeprowadzona w mieszaninie HCl/MeOH/H₂O, co stworzyło idealną możliwość kontroli proporcji poszczególnych produktów (dipirometanu, tripiranu, tetrapiranu itd.), opartą na ich malejącej rozpuszczalności w układzie MeOH/H₂O. Wyczerpujące badania doprowadziły do ustalenia optymalnych

warunków, w których następnie przeprowadzono syntezę ponad dziesięciu koroli. W przypadku aldehydów, takich jak 4-fluorobenzaldehyd, 4-metylobenzaldehyd itp. uzyskano korole z wydajnością powyżej 20%, znacząco przekraczającą wyniki uzyskane za pomocą wcześniejszych metod [28, 31]. Dla aldehydów zawierających grupy elektronoakceptorowe wydajności były zbliżone do uzyskanych wcześniejszymi metodami (10–23%) [31]. Zdecydowanie mniejszą wydajność uzyskano jedynie dla aldehydów sterycznie zatłoczonych.

Czynnikiem o kluczowym znaczeniu jest tu bez wątpienia różnica rozpuszczalności poszczególnych aldehydów i powstałych produktów kondensacji z pirolem (dipirometanów i bilanów). Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę, to szybkość strącania się poszczególnych produktów kondensacji oraz wydajność samej makrocyclizacji. Zależność wydajności reakcji od rozpuszczalności aldehydów jest pewną niedogodnością tej metody. Warto jednak zaznaczyć, że dla wielu aldehydów istnieje potencjalna możliwość podwyższenia wydajności poprzez zmianę proporcji metanolu do wody.

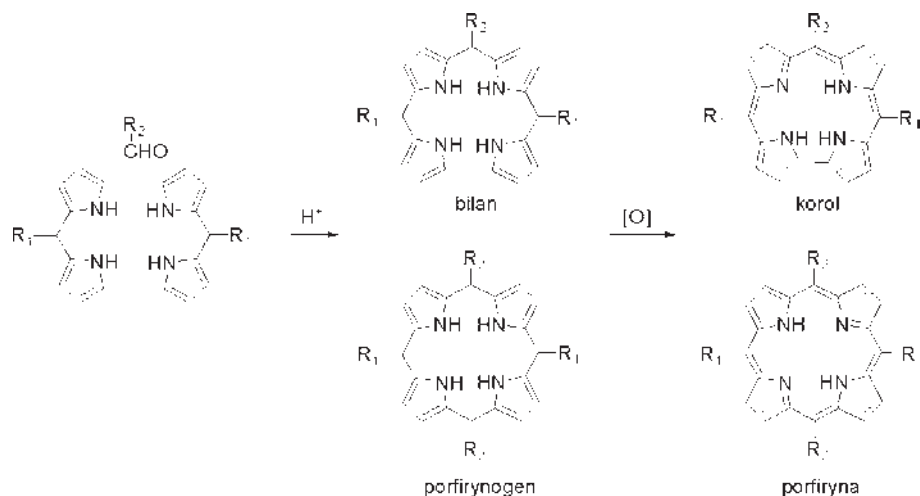
Podsumowując wszystkie opisane powyżej warianty metody syntezy *mezo*-podstawionych A_3 -koroli z aldehydów i pirolu należy stwierdzić, że najbardziej ogólne i wydajne wydają się metody zaproponowane przez Lee i Paolesse oraz warunki syntezy A_3 -koroli opracowane w naszym zespole. Prowadząc kondensację pirolu i aldehydu w mieszaninie MeOH/H₂O/HCl, w większości przypadków, można otrzymać korole z wydajnościami zdecydowanie lepszymi niż dotychczas. Nie mniej jednak, wybór warunków syntezy zależy przede wszystkim od natury podstawników w cząsteczce aldehydu. Dla ułatwienia, różnice w warunkach reakcji pomiędzy poszczególnymi metodami zostały przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie warunków reakcji aldehydów z pirolem prowadzącej do A_3 -koroli
Table 2. Comparison of reaction conditions for the synthesis of A_3 -corroles from aldehydes and pyrrole

	Stosunek molowy pirol/ald.	Rodzaj kwasu	Rozp.	Wyd. (%)	Lit.
Gross	1/1	brak	brak	8–11	[18]
Paolesse	3/1	AcOH	AcOH	4–22	[23]
Lee	10/1	TFA	brak	10	[30]
Gryko	Tabela 1.	TFA	brak	7–21	[31]
Paolesse	10/1	TFA	CH ₂ Cl ₂	14–21	[32]
Gryko	2/1	HCl	MeOH/H ₂ O	5–27	[33]

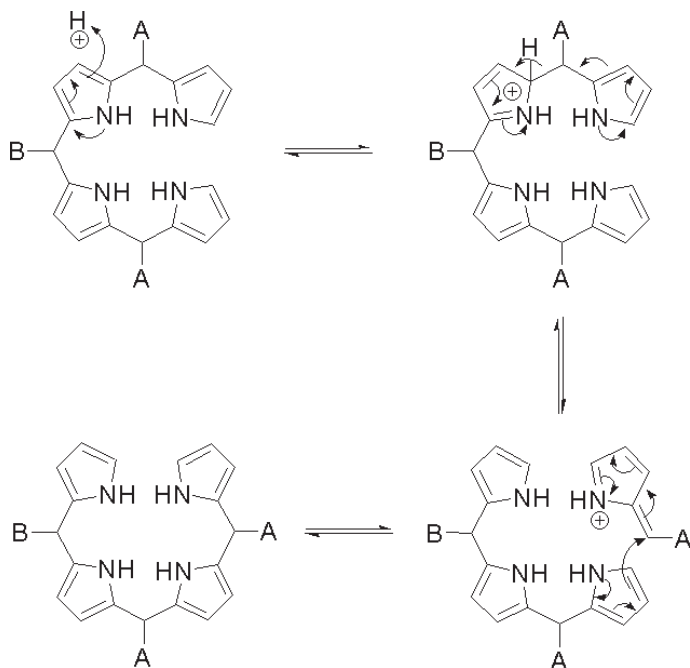
2.2. SYNTEZA Z DIPIROMETANÓW I ICH POCHODNYCH

Analiza struktury bilanów będących bezpośrednimi prekursorami koroli wskazuje, że można je otrzymać nie tylko w katalizowanej kwasem kondensacji aldehydów z pirolem, ale również z dipirometanów lub ich pochodnych. Taka synteza, chociaż dłuższa, ma tę dodatkową zaletę, że pozwala otrzymać korole posiadające 2 lub 3 różne podstawniki w pozycjach *mezo*, bez konieczności żmudnego chromatograficznego rozdzielania regioizomerów. Najprostszym przykładem tego typu syntezy jest reakcja dipirometanów z aldehydami, którą prowadzi się w obecności kwasu jako katalizatora. W tych warunkach, konkurencyjną reakcją do otrzymywania bilanu jest powstawanie porfiryngenu, który po utlenieniu daje porfiryne (Schemat 8). W celu podwyższenia wydajności koroli, kluczowe wydaje się dobranie takich warunków reakcji, aby porfiryngen powstawał w jak najmniejszej ilości.



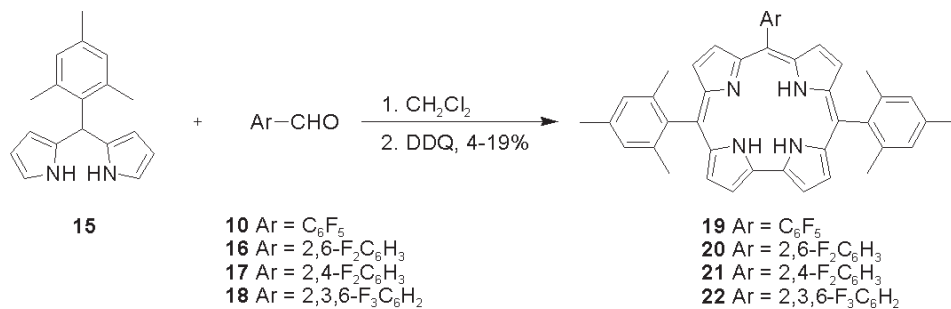
Schemat 8

Poważnym ograniczeniem opisanych poniżej metod jest niekorzystne zjawisko katalizowanego kwasem rozpadu dipirometanów i ich analogów (np.: bilanu), połączone z rekombinacją fragmentów (Schemat 9) [34]. Prowadzi ono do powstawania produktów z różnym rozkładem podstawników (tzn. ABA, AAB, AAA, BBB, BAB, BBA). Zjawisko to (ang. *scrambling*) zdecydowanie utrudnia oczyszczenie produktu, ogranicza wydajność korolu oraz uniemożliwia prowadzenie reakcji w większej skali. Dlatego w poniższych metodach warunki musiały być tak dobrane, aby uniknąć fragmentacji. Wydaje się, że problem ten został rozwiązany i przedstawione poniżej metody umożliwiają syntezę *trans*-A₂B-koroli z wysoką wydajnością.



Schemat 9

Pierwsza realizacja opisaną powyżej idei została opracowana w 2000 r., w naszym zespole [35]. W reakcji mezytylodipirometanu (**15**) z reaktywnymi aldehydami **10**, **16–18**, przeprowadzonej bez dodatku katalizatora, otrzymano korole **19–22** ze średnią wydajnością nieprzekraczającą 12% (Schemat 10) i jedynie śladowymi ilościami porfiryny. Fakt, że reakcja ta jest ograniczona jedynie do ciekłych aldehydów może oznaczać, że niewielkie ilości kwasów fluorobenzoesowych (powstałe wskutek autooksydacji wyjściowego aldehydu) są rzeczywistymi katalizatorami kondensacji dipirometanów z aldehydami.



Schemat 10

W 2001 r., prawie jednocześnie trzy zespoły badawcze opracowały nowy wariant syntezy *mezo*-podstawionych koroli typu *trans*-A₂B z zastosowaniem katalizowanej kwasem kondensacji odpowiednio podstawionych dipirometanów z aldehydami [36–38]. Warto zaznaczyć, że używane w tych syntezach dipirometany zostały otrzymywane w jednoetapowej reakcji pirolu z aldehydami [39].

Pierwszy z opisanych wariantów został opracowany w naszym zespole i polega na zachodzącej w obecności katalizatora — kwasu trifluorooctowego — reakcji stechiometrycznych ilości dipirometanu i aldehydu [36]. Szczegółowe badania warunków reakcji wykazały, że kluczowe dla tworzenia korolu jest odpowiednie dobranie stężenia substratów i katalizatora. Okazało się, że przy niskim stężeniu kwasu a wysokim substratów preferowane jest tworzenie bilanu (a tym samym korolu), natomiast przy wysokim stężeniu kwasu a niskim stężeniu substratów głównym produktem reakcji jest porfiryngen. Ze względu na katalizowany kwasem rozpad prekursorów koroli, osobno zostały dobrane warunki reakcji dla sterycznie zatłoczonych i niezatłoczonych dipirometanów. W tych warunkach otrzymano szereg koroli z różnymi podstawnikami i wydajnością wahającą się w granicach 3–25%. Niestety, we wszystkich opisanych przykładach, jako produkt uboczny powstawała porfiryra, co zdecydowanie utrudniało oczyszczanie mieszaniny preakcyjnej.

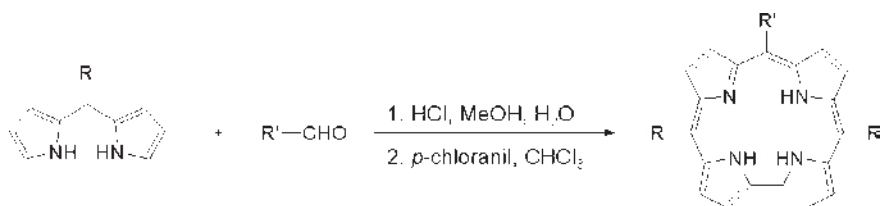
Drugim z opublikowanych w 2001 r. wariantów syntezy *trans*-A₂B-koroli jest metoda opracowana przez Brücknera i współpracowników [37]. Pierwszym etapem tej syntezy jest otrzymywanie dipirometanu, który następnie w sześciokrotnym nadmiarze jest używany do reakcji z kolejnym aldehydem. W celu otrzymania koroli podstawionych różnymi podstawnikami, zastosowano zamiennie dwa rodzaje warunków reakcji, różniące się temperaturą i rozpuszczalnikiem. Pomimo dobrych wydajności (18–40%), poważną wadą tej metody jest stosowanie dużego nadmiaru dipirometanu.

Inny wariant syntezy koroli zaproponowali Dehaen i współpracownicy [38]. Różni się on od poprzednio opisanych zastosowaniem BF₃•Et₂O, jako katalizatora. Ze względu na użycie tak mocnego kwasu, reakcja ta ogranicza się jedynie do syntezy koroli z 2,6-dipodstawionych dipirometanów (bardziej odpornych na katalizowany kwasem rozpad) i reaktywnych aldehydów.

W ostatnich latach reakcja otrzymywania koroli z aldehydów i dipirometanów była bardzo intensywnie badana i optymalizowana [31, 36–38]. Najwyższe wydajności udało się osiągnąć stosując dipirometany zatłoczone sterycznie, znacząco niższe obserwowano w reakcjach aldehydów i dipirometanów z grupami elektronodonorowymi. Próby poprawienia wydajności przez zwiększenie stężenia kwasu powodowały katalizowany kwasem rozpad dipirometanu i w rezultacie prowadziły do mieszaniny różnych produktów.

W 2006 roku, w naszym zespole, opracowano nowatorską metodę syntezy *trans*-A₂B koroli [33]. Obserwacja przebiegu reakcji aldehydu i pirolu w mieszaninie HCl/MeOH/H₂O skłoniła nas do przeprowadzenia w podobnych warunkach reakcji dipirometanów z aldehydami. W tych warunkach otrzymano korole ze znaczną wydaj-

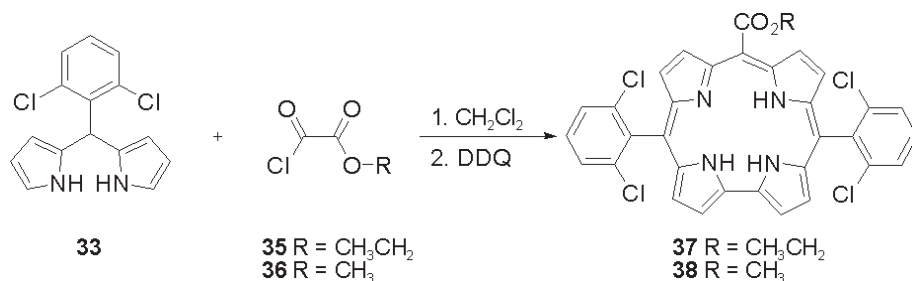
nością i ku ogromnemu zaskoczeniu nie zaobserwowano powstawania innych produktów będących wynikiem, katalizowanego kwasem, rozpadu wyjściowego dipirometanu. Również ilość porfiryny powstającej w reakcji była jedynie śladowa. Precyzyjna optymalizacja warunków reakcji aldehydów z dipirometanami przeprowadzona została zarówno dla dipirometanów niezatłoczonych, jak również dla zatłoczonych sterycznie. Obejmowała ona zmianę stężenia i stosunku molowego substratów i katalizatora w mieszaninie reakcyjnej oraz optymalizację drugiego etapu reakcji, która skupiona była głównie na zmianie stężenia bilanu, rodzaju rozpuszczalnika i utleniacza. Zoptymalizowane warunki reakcji aldehydów z dipirometanami nie różniły się znacząco od warunków zastosowanych do syntezy A₃-koroli. Wśród zastosowanych dipirometanów znalazły się zarówno dipirometany z podstawnikami elektronodonorowymi, jak i elektroakceptorowymi (Schemat 11). Do syntezy koroli użyto też różnych aldehydów. Niewątpliwym sukcesem było to, że wszystkie korole otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami, zazwyczaj oscylującymi wokół 50%, podczas gdy wcześniej wydajności te wynosiły zaledwie 6–7%.



DPM	R	Aldehyd	R'	Korol	Wyd. ^a
23		24	NC-	25	56% (7)
23		26	O ₂ N-	27	53%(6)
28	NC-	12		29	47%
30		24	NC-	31	20%(19)
15		24	NC-	32	30%(31)
33		24	NC-	34	27%(13)

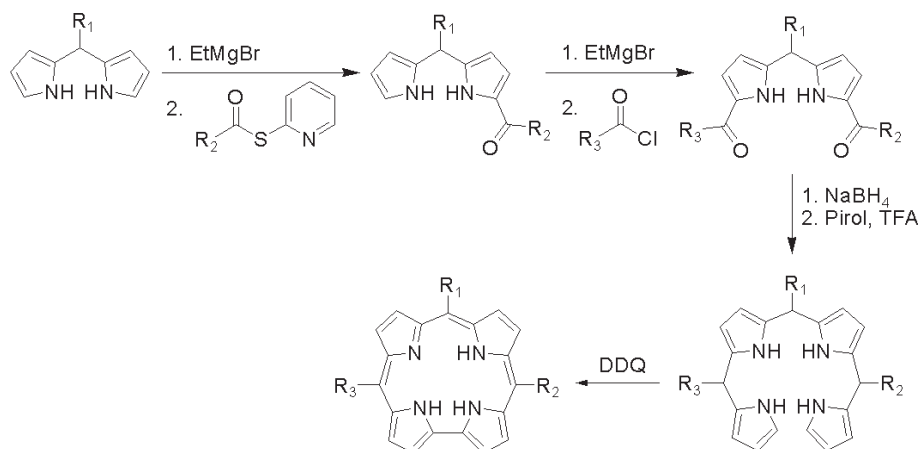
^a W nawiasach podano najwyższe wydajności koroli uzyskane wcześniejszymi metodami.

Podsumowując należy zaznaczyć, że wykorzystanie różnic w rozpuszczalności między substratami a produktem reakcji otwiera nową, wydajną drogę syntezy koroli, szczególnie użyteczną w przypadku otrzymywania *trans*-A₂B-koroli z niezatłoczonych sterycznie dipirometanów. Bardzo intrygujący jest brak katalizowanego kwasem rozpadu dipirometanu i produktów jego kondensacji z aldehydami w reakcji prowadzonej w mieszaninie HCl/MeOH/H₂O. Stężenie kwasu solnego jest tu około 150 razy wyższe niż to, które w CH₂Cl₂ wywołuje daleko idący rozpad. Wytlumaczenie tego faktu nie jest proste, a szybkie wytrącanie się bilanu na pewno nie jest jedynym czynnikiem mającym tu znaczenie. Dobranie odpowiednich proporcji objętości MeOH i H₂O umożliwi osiągnięcie bardzo dobrych wydajności, przekraczających 50%. Brak porfiryny oraz stosunkowo niewielka ilość innych zanieczyszczeń umożliwia przeprowadzenie reakcji na większą skalę (1,5 g). Nieco gorsze wydajności otrzymywania koroli, osiągnięte dla dipirometanów sterycznie zatłoczonych, związane są z niższą wydajnością pierwszego etapu reakcji. Wydajności makrocyklizacji zarówno dla bilanów z grupami zwiększającymi zatłoczenie steryczne, jak również dla pozostałych przekraczają 60%.



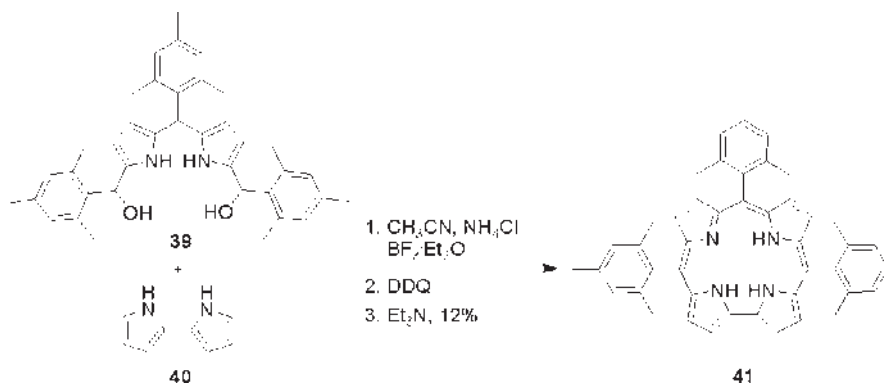
Schemat 12

Podstawowa metoda otrzymywania *trans*-A₂B-koroli polega na reakcji dipirometanów z aldehydami i prowadzi do otrzymania bilanów, które w kolejnym etapie są utleniane do odpowiednich koroli. Etapem limitującym wydajność otrzymywania koroli jest katalizowana kwasem kondensacja prowadząca do otrzymania bilanu. Ciekawym pomysłem zwiększenia wydajności reakcji tworzenia bilanów jest zastąpienie aldehydów przez chlorki kwasowe. Pierwsze tego typu próby zostały wykonane w naszym zespole i polegały na przeprowadzeniu reakcji reaktywnych chlorków kwasowych **35** i **36** z 2,6-dichlorofenyldipirometanem (**33**, Schemat 12) [40]. Reakcję prowadzono w bezwodnym chlorku metylenu i otrzymano korole **37** i **38**, z wydajnością odpowiednio 16 i 8%. Były to pierwsze przykłady otrzymania koroli z podstawnikiem estrowym w pozycji *mezo*-10. Otrzymanie tego typu koroli innymi metodami było do tej pory niemożliwe. Niestety, nie udało się rozszerzenie zastosowania tej metody do syntezy koroli z dipirometanów i mniej reaktywnych chlorków kwasowych.



Schemat 13

Większość opisanych do tej pory metod syntezy *mezo*-podstawionych koroli ma tę wadę, że jako produkty uboczne powstają w nich porfiryny. Chociaż zazwyczaj powstają one w małych ilościach, to ze względu na podobne właściwości fizykochemiczne, oddzielenie ich od właściwego produktu niejednokrotnie stwarza duże trudności. Aby ominąć te problemy, w naszym zespole, we współpracy z zespołem prof. Guilarda, opracowaliśmy uniwersalną metodę syntezy *mezo*-podstawionych koroli przez stopniową konstrukcję bilanów z diacylodipirometanów (Schemat 13) [13, 41]. Celem tej metody było całkowite wykluczenie możliwości tworzenia się porfirynogenu. Udało się to przez zastosowanie sekwencji reakcji obejmującej diacylowanie dipirometanów, redukcję powstałych diketonów do dioli, reakcję dioli z pirolem prowadzącą do powstania tetrapiranów i oksydatywne zamknięcie pierścienia połączone z aromatyzacją. Całkowita wydajność syntezy koroli w takich warunkach wynosi 30–40%. Tą metodą udało się również otrzymać niedostępne wcześniej korole z trzema różnymi podstawnikami ($R_1 \neq R_2 \neq R_3$) w pozycjach *mezo* (tzw. ABC-korole). W żadnym przykładzie nie zaobserwowano tworzenia porfirynogenu, co jest niewątpliwą zaletą takiego podejścia do syntezy koroli. Metoda ta została zoptymalizowana przez Geiera i współpracowników, m.in. poprzez zastosowanie tryflanów lantanowców jako katalizatorów [42].



Schemat 14

Inną metodę syntezy koroli z użyciem pochodnych dipirometanu opracowali Collman i Decréau [43]. Jest ona oparta na reakcji odpowiednio podstawionego diolu **39** z bipirole (40) (Schemat 14). Niestety wymaga użycia dużych ilości kwaśnego katalizatora i długiego czasu reakcji (24 godziny). Zdecydowanie ogranicza to możliwości jej zastosowania jedynie do dipirometanów sterycznie zatłoczonych, bardziej odpornych na zachodzący w warunkach kwaśnych rozpad. Ze względu na słabą rozpuszczalność bipirolu, wymaga ona zastosowania dużych rozcieńczeń, co ma znaczący wpływ na możliwość przeprowadzenia reakcji w większej skali. Warto tu dodać, że niepodstawiony bipirol, pomimo swojej prostej struktury, nie jest dostępny handlowo, a jego synteza w rozsądnej skali przy obecnie stosowanej metodologii jest raczej niemożliwa [44, 45].

Mezo-podstawione korole posiadające trzy różne podstawniki zostały też otrzymane w katalizowanej kwasem kondensacji aldehydu z dwoma różnymi dipirometanami [32]. Reakcja ta nie jest zbyt atrakcyjnym podejściem do syntezy ABC-koroli, bo prowadzi do mieszaniny trzech produktów: właściwego korolu i dwóch *trans*- A_2B -koroli. Pomimo swojej prostoty, ze względu na pracochłonną chromatografię konieczną do wydzielenia właściwego produktu, nie może ona konkurować z metodą otrzymywania ABC-koroli z diacylodipirometanów i pirolu. Jej zastosowanie jest możliwe jedynie w przypadku substratów znacząco różniących się polarnością.

PODSUMOWANIE

Metodologia syntezy koroli przebyła długą drogę od odkrycia tej klasy związków. Obecnie dysponujemy kilkoma metodami wzajemnie się uzupełniającymi. Ostateczny wybór metody zależy od takich czynników, jak: ilość i typ podstawników oraz pożądana ilość korolu. Dla wszystkich metod, które można zastosować w praktycznej skali wspólnym mianownikiem jest utlenianie tetrapiranów (bilanów) do koroli. Ostatnie postępy w metodologii syntezy koroli spowodowały, że *trans*- A_2B -korole są obecnie łatwiej dostępne niż analogiczne A_3B -porfiryny. Doprowa-

dzi to prawdopodobnie do dalszego wzrostu zainteresowania właściwościami koroli.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] D. Dolphin, *The Porphyrins*, Academic: New York, 1978, Vol. 1–8.
- [2] K.M. Smith, *Porphyryns and Metalloporphyryns*, Elsevier: Amsterdam, 1976.
- [3] K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrin Handbook*, Academic Press: San Diego, 2000.
- [4] (a) F.P. Montforts, M. Glasenapp-Breiling, *Prog. Heterocycl. Chem.*, 1998, **10**, 1. (b) W. Flitsch, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1988, **43**, 73.
- [5] (a) P.H. Hynninen, *Chlorophylls*, H. Sheer, Ed., CRC Press: Boca Raton, FL, 1991, pp 145–209. (b) M.R. Wasielewski, *Chlorophylls*, H. Sheer, Ed., CRC Press: Boca Raton, FL, 1991, pp 269–286.
- [6] M. Triesschejin, M. Ruevekamp, M. Alders, P. Baas, F.A. Stewart, *Photochemistry and Photobiology*, 2004, **80**, 236.
- [7] T. Ding, E.A. Alemán, D.A. Modarelli, C.J. Ziegler, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 7411.
- [8] J.L. Sessler, S.J. Weghorn, *Expanded, Contracted & Isomeric Porphyrins*, Pergamon, Oxford, 1997, pp 11–125.
- [9] B. Ventura, A.D. Esposti, B. Koszarna, D.T. Gryko, L. Flamigni, *New. J. Chem.*, 2005, **29**, 1559.
- [10] R. Grigg, R.J. Hamilton, M.L. Josefowicz, C.H. Rochester, R.T. Terrell, H. Wickwar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1973, 407.
- [11] A. Mahammed, J.J. Weaver, H.B. Gray, M. Abdelas, Z. Gross, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2077.
- [12] C. Tardieux, C.P. Gros, R. Guilard, *J. Heterocyclic Chem.*, 1998, **35**, 965.
- [13] R. Guilard, D.T. Gryko, G. Canard, J.M. Barbe, B. Koszarna, S. Brandes, M. Tasiar, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4491.
- [14] (a) Y.S. Balazs, I. Saltsman, A. Mahammed, E. Tkachenko, G. Golubkov, J. Levine, Z. Gross, *Magn. Reson. Chem.*, 2004, **42**, 624. (b) J.M. Dyke, N.S. Williams, I.S. Woolsey, *Mol. Physics*, 1971, **20**, 1149. (c) A. Ghosh, K. Jynge, *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 823.
- [15] A.W. Johnson, I.T. Kay, *J. Chem. Soc.*, 1965, 1620.
- [16] R. Paolesse, L. Jaquinod, D.J. Nurco, S. Mini, F. Sagone, T. Boschi, K.M. Smith, *Chem. Commun.*, 1999, 1307.
- [17] Z. Gross, N. Galili, I. Saltsman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1427.
- [18] Z. Gross, N. Galili, L. Simkhovich, I. Saltsman, M. Botoshansky, D. Blaser, R. Boese, I. Goldberg, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 599.
- [19] R. Guilard, C.P. Gross, F. Bolze, F. Jérôme, Z. Ou, J. Shao, J. Fischer, R. Weiss, K.M. Kadish, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 4845.
- [20] R. Paolesse, R.K. Pandey, T.P. Forsyth, L. Joquinod, K.R. Gerzevske, D.J. Nurco, M.O. Senge, S. Licoccia, T. Boschi, K.M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 3869.
- [21] M. Conlon, A.W. Johnson, W.R. Overend, D. Rajapaksa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 2281.
- [22] E. Vogel, M. Bröring, J. Fink, D. Rosen, H. Schmickler, J. Lex, K.W.K. Chan, Y.D. Wu, D.A. Plattner, M. Nendel, K.N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 2511.
- [23] R. Paolesse, S. Nardis, F. Sagone, R.G. Khoury, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 550.
- [24] S. Nardis, D. Monti, R. Paolesse, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2005, **2**, 546.
- [25] D.T. Gryko, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1735.
- [26] D.T. Gryko, J.P. Fox, D.P. Goldberg, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2004, **8**, 1091.

- [27] I.H. Wasbotten, T. Wondimagegn, A. Ghosh, *J. Am. Chem.Soc.*, 2002, **124**, 8104.
- [28] J.P. Collman, R.A. Decréau, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1207.
- [29] C.H. Lee, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 11427.
- [30] J.W. Ka, W.S. Cho, C.H. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 8121.
- [31] D.T. Gryko, B. Koszarna, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 350.
- [32] R. Paolesse, A. Marini, S. Nardis, A. Froiio, F. Mandoj, D.J. Nurco, L. Prodi, M. Montalti, K.M. Smith, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2003, **7**, 25.
- [33] B. Koszarna, D.T. Gryko, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 3707.
- [34] B.J. Littler, Y. Ciringh, J.S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2864.
- [35] D.T. Gryko, *Chem. Commun.*, 2000, 2243.
- [36] D.T. Gryko, K. Jadach, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4267.
- [37] R.P. Brinas, C. Brückner, *Synlett*, 2001, 442.
- [38] C.V. Asokan, S. Smeets, W. Dehaen, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4483.
- [39] B.J. Littler, M.A. Miller, C.H. Hung, R.W. Wagner, D.F. O'Shea, P.D. Boyle, J.S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1391.
- [40] B. Koszarna, R. Voloshchuk D.T. Gryko, *Synthesis*, 2007, **9**, 1339.
- [41] D.T. Gryko, M. Tasior, B. Koszarna, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2003, **7**, 239.
- [42] G.R. Geier III, J.F.B. Chick, J.B. Callinan, C.G. Reid, W.P. Auguscinski, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4159.
- [43] R.A. Decréau, J.P. Collman, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3323.
- [44] H. Rapoport, N. Castagnoli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 2178.
- [45] J. Sankar, V.G. Anand, S. Venkartaman, H. Rath, T.K. Chandrashekar, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4233.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 grudnia 2007

**ODDZIAŁYWANIA ELEKTRONOWE
W DWUCENTROWYCH KOMPLEKSACH
NITROZYLOWYCH MOLIBDENU**

**ELECTRONIC INTERACTIONS
IN BINUCLEAR MOLYBDENUM
NITROSYL COMPLEXES**

Andrzej Włodarczyk, Piotr Romańczyk

*Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska
ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków*

Abstract

Wprowadzenie

1. Budowa i właściwości kompleksów $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})(\text{X})(\text{Y})]$
2. Kompleksy dwucentrowe $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}^{n+}$
 - 2.1. Kompleksy μ -okso
 - 2.2. Kompleksy z mostkami difenolanowymi
 - 2.3. Kompleksy zawierające mostki diamidobenzenowe
 - 2.4. Molibdenowy analog jonu Creutz-Taubego
 - 2.5. Molibdenowe analogi *bis*-pirydylowych kompleksów Ru
 - 2.6. Kompleksy z nasyconymi mostkami cyklicznymi
 - 2.7. Kompleksy z mostkami *n*-alkanodiolanowymi

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. inż. Andrzej Włodarczyk, urodzony w 1944 r. w Krakowie, jest absolwentem Wydziału Chemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Od 1968 r. pracuje w Politechnice Krakowskiej, w Zakładzie Chemii Fizycznej, na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej. W Politechnice Krakowskiej obronił pracę doktorską pt. „Wpływ zakoksowania katalizatora krakingowego, glinokrzemianowego na przebieg procesu krakingu katalitycznego”, a w 1999 r. uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy n.t. „Dwurdzeniowe nitrozyłowe związki kompleksowe molibdenu” w Uniwersytecie Wrocławskim. Kilka lat pracował na kontraktach jako pracownik naukowy w Uniwersytetach w Sheffield, Birmingham i Bristolu zajmując się badaniami nitrozyłowych kompleksów molibdenu i wolframu, ze szczególnym uwzględnieniem oddziaływań elektronowych w związkach o mieszanej walencyjności. Współpracując z przemysłem był kierownikiem naukowym kilkudziesięciu prac badawczych, z których kilka wdrożono. Od 2002 r. pracuje na stanowisku profesora nadzwyczajnego Politechniki Krakowskiej.



Dr Piotr Romańczyk, urodzony w 1979 r. w Krakowie, ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Międzynarodowe Studium Doktoranckie przy Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie. Jego zainteresowania naukowe związane są głównie z zagadnieniami chemii koordynacyjnej metali d-elektronowych. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 2007 r. Przedmiotem rozprawy doktorskiej (promotor dr hab. inż. A. Włodarczyk) były badania oddziaływań metal-metal w tris(pirazolilo)boranowych kompleksach nitrozyłowych molibdenu i wolframu. Aktualnie Piotr Romańczyk pracuje na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Fizycznej Politechniki Krakowskiej.

ABSTRACT

Design and synthesis of redox active binuclear complexes in which metal centres are linked *via* bridging ligands enabling electronic and magnetic interactions between them are crucial for an understanding of key processes in chemistry and biology. In biological systems, such as proteins, electron transfer involves a charge transport over a considerable distance ($>10 \text{ \AA}$) [8–11,13–19]. On the other hand, long range electronic interactions are central in the development of potential elements for molecular electronics like molecule-sized wires, diodes, light activated switches, transistors (Fig. 1), logic gates *etc.* [1–7].

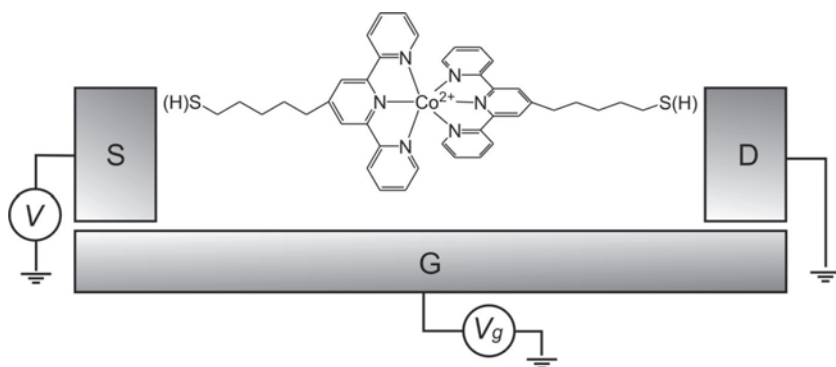
This article reviews some of the work performed in the area of bimetallic nitrosyl molybdenum complexes containing *tris*(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)hydroborato ligand (Fig. 4). Numerous examples of mixed-valence species have been described, showing a wide range of behaviour from fully delocalized to valence-trapped systems of which electrochemical (voltammetry, Fig. 3), spectroscopic (EPR (Fig. 5), IR and UV-Vis/NIR spectroscopy) and magnetic susceptibility were studied. These results are summarised in Table 1. Many such complexes show exceptionally strong electrochemical (ΔE_p) and magnetic exchange interactions (J) between metal centres depending on the features of the bridging ligand such as length, degree of conjugation, dihedral angles between aromatic rings, substitution pattern, and symmetry [28, 41]. For example, in $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{Cl}\}_2\{4,4'\text{-bipy}\}]$ (Fig. 9) ΔE_f equals 765 mV, being an order of magnitude greater when compared to the $\{\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\}^{2+/3+}$ analogue, and $J = -33 \text{ cm}^{-1}$ [43, 68, 69]. Using 3,3'-dimethyl-4,4'-bipy as a bridge forces a twist between the two pyridyl rings and decreases both ΔE_f and J down to 380 mV and 3.5 cm^{-1} , respectively [42, 71]. The introduction of a saturated section into the bridge, which breaks the conjugation, *e.g.* in 1,2-*bis*(4-pyridyl)ethane ligand, considerably decreases ΔE_f (105 mV) but does not exclude electronic and magnetic through-bridge interactions [43]. Recently a series of bimetallic complexes based on $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ centres comprising *n*-alkanediolate bridges (Fig. 12) have been prepared. These species exhibited intermediate metal-metal interactions (310 mV in ethane-1,2-diolate) [54, 55] which prompted investigation of electronic interactions through saturated alkyl chains by DFT [64].

Keywords: molybdenum nitrosyl complexes, bimetallic complexes, *tris*(pyrazolyl)borato complexes, electronic interactions, magnetic interactions

Słowa kluczowe: kompleksy nitrozyłowe molibdenu, kompleksy bimetaliczne, kompleksy *tris*(pirazolilo)boranowe, oddziaływania elektronowe, oddziaływania magnetyczne

WPROWADZENIE

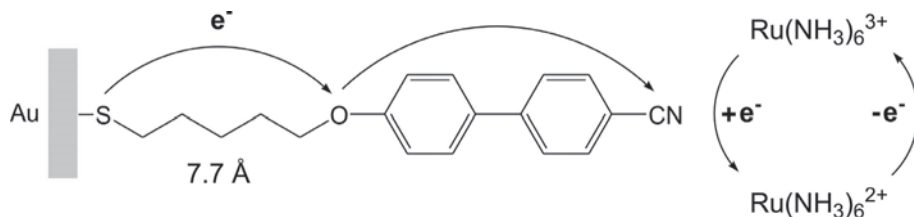
Projektowanie i synteza układów donor-mostek-akceptor, umożliwiających badanie oddziaływań elektronowych na znaczne odległości, wzbudza duże zainteresowanie z powodu możliwości ich potencjalnego zastosowania w elektronice molekularnej [1–7] oraz kluczowego znaczenia w układach biologicznych [8–11]. Mikroelektronika oparta na krzemie i pochodnych materiałach półprzewodnikowych może być w niedalekiej przyszłości zastąpiona przez elektronikę konstruowaną z cząsteczek spełniających funkcję przewodników („druty molekularne”), diod lub prostowników, elementów przełączających (cząsteczki bistabilne, aktywowane przez światło lub pole elektryczne bądź magnetyczne), bramek logicznych czy pamięci molekularnych o dużej gęstości magazynowania informacji (materiały magnetyczne). Przykładem jest układ $[\text{Co}(\text{tpy}-(\text{CH}_2)_5-\text{SH})_2]^{2+}$ działający jako molekularny tranzystor (Rys. 1) [12]. Rewolucyjne znaczenie tych układów wynika z faktu, że dalsza miniaturyzacja tradycyjnych elementów elektronicznych osiąga kres, ze względu na bariery fizyczne: granice skalowalności układów CMOS oraz trudności w odprowadzaniu wytwarzanego ciepła.



Rysunek 1. Przykład molekularnego tranzystora (S = źródło, D = dren, G = bramka)
Figure 1. Example of a molecular transistor (S = Source, D = Drain, G = Gate)

Pary donorowo-akceptorowe (D-A) pełnią szczególną rolę w układach biologicznych. W procesach przenoszenia elektronu (ET) na znaczne odległości ($> 10 \text{ \AA}$) uczestniczą np. niebieskie białka miedziowe z układem redoks $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{Cu}^{\text{I}}$ [13], cytochromy ($\text{Fe}^{\text{III}}-\text{Fe}^{\text{II}}$) [14], ferredoksyny zawierające klaster $n\text{Fe}-m\text{S}$ [15], a także centra reakcji fotosyntetycznych [16]. Szybkość przeniesienia elektronu w białkach maleje wykładniczo z odległością donor-akceptor (r_{DA}), co wskazuje na tunelowanie elektronu przez białko: $k_{\text{ET}} = k_0 \exp(-\beta r_{\text{DA}})$ [17]. Współczynnik zanikania β opisuje wpływ otaczającego parę D/A środowiska na proces przeniesienia elektronu. Dla przykładu, wartości β wynoszą: $1,0-1,4 \text{ \AA}^{-1}$ dla białek, $\leq 0,2-1,4 \text{ \AA}^{-1}$ dla DNA, $0,8-1,0 \text{ \AA}^{-1}$ dla nasyconych mostków węglowodorowych, $0,2-1,6 \text{ \AA}^{-1}$ dla nienasyconych fenyleń, polienów, poliinów [18]. Możliwe drogi przeniesienia elektronu,

dla których opracowano syntetyczne modele [19], stanowią kombinacje cząstkowych udziałów transportu przez wiązania kowalencyjne, wiązania wodorowe i przez przestrzeń. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania oddziaływaniami pomiędzy centrami D/A połączonymi przez *nasycone* mostki węglowodorowe [20–23]. W badaniach zależności szybkości procesów ET od długości, struktury i otoczenia łańcucha alkilowego są szeroko stosowane samoorganizujące się warstwy *alkanotioli* zaadsorbowane na powierzchni złota (Rys. 2) z wykorzystaniem metod voltamperometrii i skaningowej mikroskopii tunelowej [24, 25].



Rysunek 2. Schemat przeniesienia elektronu przez samoorganizującą się warstwę tiolu alkoksycyanobifenylowego zaadsorbowanego na powierzchni Au (pokrycie powierzchni > 99,9%).

Dla dłuższych łańcuchów alkilowych, C₈ i C₁₀, proces przeniesienia elektronu jest zahamowany [26]
Figure 2. The diagram of electron transfer through self-assembled monolayer of alkoxycyanobiphenyl thiol adsorbed on gold (surface coverage > 99.9%).

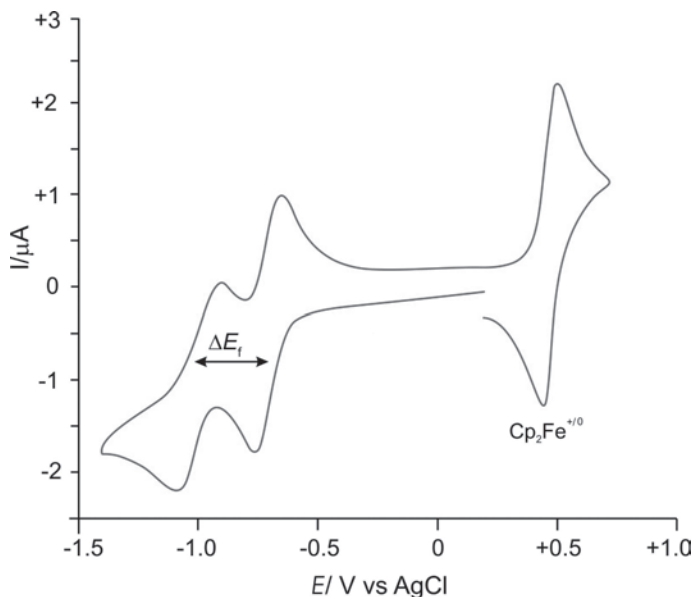
For longer alkyl chains, C₈ and C₁₀, the electron transfer is retarded [26]

Odkrycie przez Creutz i Taubego jonu [$\{\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\}_2(\text{pz})\]^{5+}$ (pz = pirazyna) [27] spowodowało intensywny rozwój badań nad oddziaływaniami elektronowymi w dwucentrowych kompleksach, w których aktywne redoksowo centra metaliczne połączone są ligandem mostkowym, zawierającym układ wiązań π -sprzężonych (znakomita większość), lub mostkiem nasyconym [28]. W wymienionym jonie kompleksowym Ru, otrzymanym przez *utlenienie* izowalencyjnego jonu [$\{\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\}_2(\text{pz})\]^{4+}$, niesparowany elektron zajmuje orbital molekularny położony wzdłuż osi Ru-pz-Ru, co wykazano metodą EPR (układ Klasy III według Robina-Daya) [29]. W podczerwieni obserwowano pasma, których częstości były uśrednione, w porównaniu do pasm w widmach form izowalencyjnych Ru(II)-Ru(II) i Ru(III)-Ru(III). Wielkość oddziaływań charakteryzuje również parametr sprzężenia H_{ab} , liczony na podstawie charakterystyki pasma IVCT (ang. *intervalence charge transfer*) związanego z przeniesieniem elektronu pomiędzy centrami metalicznymi przez ligand mostkujący. Dla jonu CT pasmo to rejestruje się w bliskiej podczerwieni ($\lambda_{\text{max}} = 1570 \text{ nm}$, $H_{ab} = 3300 \text{ cm}^{-1}$). Powyższe wyniki doświadczalne potwierdzono obliczeniami DFT [30, 31].

Zsyntetyzowano wiele układów spokrewnionych z jonem Creutz-Taubego zawierających inne ligandy mostkowe lub rdzenie [28]. Bardzo ciekawą grupę związków stanowią pentaaminarutenowe kompleksy o mieszanej walencyjności z całkowicie nasyconymi ligandami spiranowymi, w których na podstawie parametrów pasm IVCT ($\lambda_{\text{max}} = 910\text{--}690 \text{ cm}^{-1}$, $H_{ab} = 113\text{--}22 \text{ cm}^{-1}$) i przeprowadzonych obliczeń metodą

CNDO/2 wykazano tunelowanie elektronu przez układ wiązań σ (mechanizm hiper-sprężonego przeniesienia elektronu) na odległość Ru...Ru nawet 17,5 Å [32].

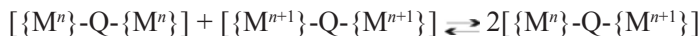
Jeśli zmiana gęstości elektronowej po redukcji/utlenieniu jednego z równocennych centrów jest 'odczuwalna' przez drugie centrum, to na woltamperogramie (CV) obserwuje się dwa sygnały (Rys. 3). Różnica pomiędzy nimi, ΔE_p , odpowiada *oddziaływaniom elektrochemicznym*, które zależą od metalu, jego otoczenia, długości oraz geometrii mostka i jego właściwości elektronowych, a także stosowanego rozpuszczalnika.



Rysunek 3. Typowy woltamperogram cykliczny kompleksu bimetalicznego (II, Tabela 1) ulegającego dwóm quasi-odwracalnym procesom redukcji

Figure 3. A typical cyclic voltammogram of a bimetallic complex (II, Table 1) showing two quasi-reversible reductions

Termodynamiczną miarą zasięgu oddziaływań jest stała trwałości kompleksu o mieszanej walencyjności [$\{M^n\}$ -Q- $\{M^{n+1}\}$], zdefiniowana jako stała równowagi reakcji opisananej równaniem:



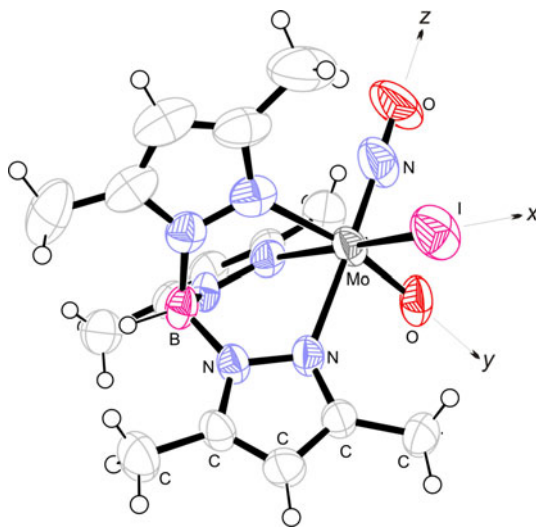
$$K_c = \exp(F\Delta E_p/RT).$$

Dla kompleksów, w których nie występują oddziaływania pomiędzy centrami metalicznymi, dochodzi do ustalenia się równowagi statystycznej, której odpowiada stała $K_c = 4$ i $\Delta E_p = 35,6$ mV. Różnica potencjałów ΔE_p jest wypadkową oddziaływań elektronowych *przez przestrzeń* (oddziaływania kulombowskie) i *przez wiązania*

(π – efekt mezomeryczny lub σ – efekt indukcyjny) [28]. Dla jonu Creutz-Taubego K_c wynosi 3×10^6 ($\Delta E_f = 390$ mV), natomiast w wymienionych powyżej układach bimetalicznych Ru z mostkami spiranowymi nie wykryto oddziaływań *elektrochemicznych* (stała K_c bliska 4).

1. BUDOWA I WŁAŚCIWOŚCI KOMPLEKSÓW $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})(\text{X})(\text{Y})]$

Kompleksy nitrozyłowe molibdenu z ligandem *tris*(3,5-dimetylopirazol-1-ilo)hydroboranowym (Tp^{Me_2}), $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})(\text{X})(\text{Y})]$ (X, Y = ligandy anionowe, np. halogenek, alkoksy, amido lub neutralne, np. pirydyna), mimo formalnie $16e$ konfiguracji centrum metalicznego (lub $17e$ w kompleksie z ligandami typu pirydyna), są kinetycznie i termodynamicznie trwałe [33]. Fragment struktury kompleksu $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{I}\{\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3\}]$, obrazujący budowę rdzenia $\{\text{Mo}^{\text{II}}(d^4)(\text{NO}^+)(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ przedstawia Rys. 4.



Rysunek 4. Fragment struktury krystalicznej $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{I}\{\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3\}]$ obrazujący budowę rdzenia $\{\text{Mo}^{\text{II}}(d^4)(\text{NO}^+)(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ [55]
 Figure 4. A fragment of the crystal structure of $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{I}\{\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3\}]$ showing the $\{\text{Mo}^{\text{II}}(d^4)(\text{NO}^+)(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ core [55]

Trójkleszczowy ligand Tp^{Me_2} (symetria pseudo- C_3) [34] zajmuje znaczną objętość, zapewniając centrum metalicznemu osłonę steryczną przed atakiem czynników zewnętrznych, w skutek czego podwyższa trwałość tych koordynacyjnie nienasyconych kompleksów. Przyczyną dystorsji geometrii oktaedrycznej jest m.in. sztywna konstrukcja liganda Tp^{Me_2} , zajmującego trzy miejsca *fac*.

Jedną ze szczególnych cech liganda nitrozylowego, który – traktowany jako NO^+ – jest izoelektronowy z CO, jest jego zdolność do przyjmowania znacznej porcji ładunku przez oddziaływania $d\pi(\text{Mo})-\pi^*(\text{NO})$ (bardzo silny π -akceptor), co wiąże się ze stabilizacją niskich stopni utlenienia metalu [35]. W widmach IR drganie rozciągające NO występuje w postaci intensywnego i ostrego pasma w zakresie liczb falowych 1600–1700 cm^{-1} . Częstość absorpcji $\nu(\text{NO})$ odzwierciedla gęstość elektronową na centrum metalicznym (wpływającą na stałą siłową wiązania N-O), która zależy od właściwości elektronowych ligandów X i Y. Pomimo niskich częstości $\nu(\text{NO})$, układ Mo-N-O jest prawie liniowy. Biorąc pod uwagę właściwości π -akceptorowe NO^+ , znacznie silniejsze niż liganda CO, które potęgują deficyt elektronów na metalu, σ -donorowe działanie liganda Tp^{Me_2} i dodatkowo dużą elektroujemność halogenu, oczywiste jest, że rdzeń $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ wykazuje niezwykle silne właściwości ściągające elektrony. Niedobór elektronów na metalu jest przyczyną donacji $p\pi(\text{donor}) \rightarrow d\pi(\text{Mo})$, skutkiem czego są wyjątkowo krótkie wiązania Mo-atom donorowy. W kompleksach alkoksylanowych odległość Mo-O wynosi ok. 1,86 Å [36, 37], natomiast długość „czystego” wiązania σ $\text{Mo}^{\text{II}}-\text{O}$, znaleziona w $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2]$, wynosi ok. 2,11 Å [38].

Zaletą rdzenia $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ jest tworzenie kompleksów, które mają dobrze zdefiniowany, często odwracalny potencjał redukcyjny E_p , odzwierciedlający energię orbitalu LUMO, która z kolei zależy od efektywnego ładunku jądra Mo. Wartość E_f można dokładnie ustalać w zakresie aż do ok. 2200 mV, dobierając ligandy X, Y. Obecność ligandów ściągających elektrony zwiększa efektywny ładunek jądra Mo, obniża energię LUMO ułatwiając redukcję kompleksu, która zachodzi przy bardziej dodatnim potencjale. Liniowe korelacje między stałymi σ Hammetta *para*-podstawników (Z) i E_p , które określono np. dla $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{I}(p\text{-NHC}_6\text{H}_4\text{Z})]$, potwierdzają powyższe rozumowanie [39]. Zredukowane kompleksy jodkowe molibdenu łatwo odszczepiają anion I^- i dlatego procesy redukcji $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{I}(\text{Y})]$ często są nieodwracalne [40].

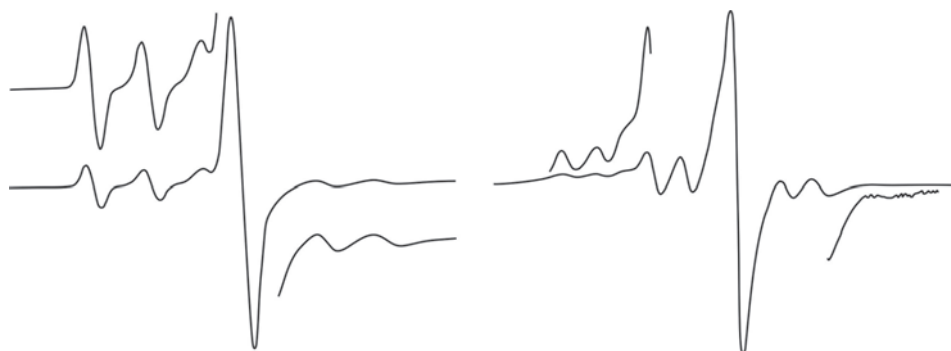
2. KOMPLEKSY DWUCENTROWE $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\text{N}^+$

Związki dwucentrowe $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}_2\text{Q}]$ (X = halogenek), zawierające dwuujemne ligandy mostkowe Q, ulegają dwóm procesom jednoelektronowej redukcji (często odwracalnym lub quasi-odwracalnym jeśli X = Cl lub Br), w wyniku których tworzą się kolejno kompleksy o mieszanej walencyjności $\{16e:17e\}^-$ i formy izowalencyjne $\{17e:17e\}^{2-}$. Przy odpowiednio dużej różnicy potencjałów redukcji 16e centrów metalicznych ($\Delta E_f > 200$ mV) można selektywnie zredukować (elektrochemicznie lub chemicznie) tylko jedno centrum, uzyskując związek o mieszanej walencyjności $\{16e:17e\}^-$. Bimetaliczny kompleks z mostkiem jednoujemnym zawiera parę $\text{Mo}^{\text{I}}/\text{Mo}^{\text{II}}$, a z ligandem neutralnym parę $\text{Mo}^{\text{I}}/\text{Mo}^{\text{I}}$.

W Tabeli 1 zebrano przykłady dwucentrowych kompleksów zawierających rdzenie $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}^{-1,0,1+}$ połączone ligandami mostkowymi Q. W porównaniu

z jonom Creutz-Taubego, kompleks Mo z pirazyną wykazuje znacznie silniejsze oddziaływania elektrochemiczne, a uzyskana różnica potencjałów, $\Delta E_f = 1440$ mV, należy do największych z dotychczas wykrytych. Należy zaznaczyć, że pomiary metodą woltamperometrii cyklicznej wykonano dla jonu Creutz-Taubego w roztworze wodnym, podczas gdy kompleksy $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{n+}$ badano w dichlorometanie.

Zachowanie niesparowanego elektronu w kompleksach Mo o mieszanej walencyjności [41] badano metodą spektroskopii EPR (skala czasowa 10^8 s⁻¹). Izotopy ⁹⁵Mo i ⁹⁷Mo mają spin jądrowy $I = 5/2$ i łącznie stanowią ok. 25% molibdenu występującego w przyrodzie. Wartość stałej oddziaływania nadsubtelnego elektron-spin jądrowy, A_{Mo} , informuje o lokalizacji elektronu na jednym centrum metalicznym (Klasa I) lub o jego delokalizacji pomiędzy dwoma centrami (Klasa III lub Klasa II z silnymi oddziaływaniami). Typowe widma EPR dla kompleksów Mo Klasy I i III przedstawiono na Rys. 5.



Rysunek 5. Widma EPR kompleksów Mo o mieszanej walencyjności

a) Klasy I (A_{Mo} ok. 5,0 mT), b) Klasy III (A_{Mo} ok. 2,5 mT)

Figure 5. EPR spectra of mixed-valence Mo complexes

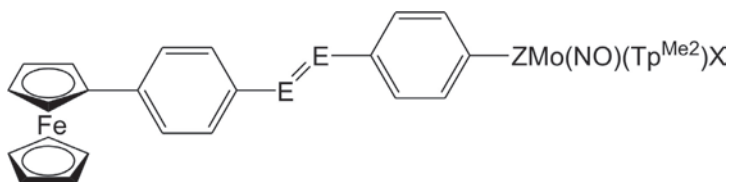
a) Class I (A_{Mo} ca. 5.0 mT), b) Class III (A_{Mo} ca. 2.5 mT)

Stany elektronowe centrów metalicznych określa się również metodą spektroskopii IR (skala czasowa 10^{13} s⁻¹), ponieważ częstość drgania rozciągającego $\nu(\text{NO})$ silnie zależy od gęstości elektronowej na metalu. Dwucentrowe kompleksy nitrozytowe Klasy I dają dwa sygnały $\nu(\text{NO})$, natomiast w widmach kompleksów Klasy III występuje jedno pasmo (centra równocenne).

Dwurodniki o formalnej konfiguracji $\{17e:17e\}^{0,-1,-2}$ mogą wykazywać oddziaływania magnetyczne (J), których występowanie stwierdzono również w kompleksach zawierających *nasycone fragmenty* w mostku wykluczające znaczną delokalizację elektronu [42, 43].

Otrzymano wiele kompleksów z rdzeniem $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^{2+}$ o nieliniowych właściwościach optycznych. Przykładem jest grupa związków $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{C}_6\text{H}_4\text{E}=\text{EC}_6\text{H}_4\text{Z}\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}]$ (Rys. 6) zdolnych do generowania

drugiej harmonicznej [44–46]. Dla większości z nich zarejestrowano niewielkie wartości względnego natężenia drugiej harmonicznej \mathcal{E} , jednak liczne kompleksy charakteryzowały się wartościami \mathcal{E} do 125 (dla wzorcowego mocznika $\mathcal{E} = 1$).



Rysunek 6. Kompleksy potencjalnie generujące drugą harmoniczną;
E = N lub CH, Z = NH lub O, X = Cl, Br lub I)

Figure 6. Complexes potentially exhibiting second harmonic generation;
E = N or CH, Z = NH or O, X = Cl, Br or I)

Kompleksy o najbardziej interesujących właściwościach elektronowych omówiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Oddziaływania elektrochemiczne (ΔE_p) i magnetyczne (J) w kompleksach zawierających rdzenie $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}^n$ ($n = -1, 0, +1$; X = Cl, o ile nie zaznaczono inaczej)

Table 1. Electrochemical and magnetic interactions in complexes with $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}^n$ ($n = -1, 0, +1$; X = Cl, if not otherwise stated) core

Kompleks (nr)	Ligand mostkowy Q	ΔE_p /mV	K_c	Klasa ^a	J^b /cm ⁻¹	Lit.
	$\{16e:16e\}^{\frac{+e}{-e}}$ $\{16e:17e\}^{\frac{+e}{-e}}$ $\{17e:17e\}^{2-}$ Kompleksy z pojedynczymi mostkami					
(1)	O	1220	$4,2 \times 10^{20}$	I ^{c,d}		[47]
(2)	1,4-OC ₆ H ₄ O	460	$6,0 \times 10^7$	I ^c	$ J \gg A_{\text{Mo}}$	[48, 49]
(3)	1,3-OC ₆ H ₄ O	260	$2,5 \times 10^4$	I ^c		[48, 50]
(4)	OC ₆ H ₄ C ₆ H ₄ O	110	72			[51]
(5)	OC ₆ H ₄ SC ₆ H ₄ O	138	215	I ^c	$ J \gg A_{\text{Mo}}$	[51, 52]
(6)	OC ₆ H ₄ S(O) ₂ C ₆ H ₄ O	75	18,5		$ J \gg A_{\text{Mo}}$	[49, 51, 52]
(7)	OC ₆ H ₄ C(O)C ₆ H ₄ O	85	27		$ J \gg A_{\text{Mo}}$	[49, 51, 52]
(8)	OC ₆ H ₄ C ₆ H ₄ C ₆ H ₄ O	65	13		$ J \gg A_{\text{Mo}}$	[52]
(9)	OC ₆ H ₄ (2,5-C ₄ H ₂ S) ₂ C ₆ H ₄ O	670 (red) 180 (ox)	$2,1 \times 10^{11}$ $1,1 \times 10^3$			[53]
(10)	2,7-O ₂ C ₁₀ H ₆	150	343			[50]
(11–13)	O(CH ₂) _n O ($n = 2-4$)	310–90	$1,7 \times 10^{5-33}$	I ^d ($n = 2$)		[54–56]
(14)	OCH ₂ CH=CHCH ₂ O	150	349			[57]
(15)	OCH ₂ C≡CCH ₂ O	120	108			[57]

Tabela 1. Ciąg dalszy
Table 1. Continuation

Kompleks (nr)	Ligand mostkowy Q	$\Delta E_p/mV$	K_c	Klasa ^a	J^b/cm^{-1}	Lit.
(16)	OCH ₂ (CF ₂) ₃ CH ₂ O	70	15			[55]
(17)	1,2-O ₂ C ₆ H ₁₀	302	$1,3 \times 10^5$			[58]
(18)	1,3-O ₂ C ₆ H ₁₀	193	$1,8 \times 10^3$			[58]
(19)	1,4-O ₂ C ₆ H ₁₀	160	515			[58]
(20)	1,3-SC ₆ H ₄ S	240	$1,1 \times 10^4$			[50]
(21)	1,4-NHC ₆ H ₄ NH	923	$4,0 \times 10^{15}$	III ^{c,e} /I ^d		[59, 60]
(22)	1,2-NHC ₆ H ₄ NH	779	$1,5 \times 10^{13}$	III ^{c,e} /I ^d		[59, 60]
(23)	1,3-NHC ₆ H ₄ NH	381	$2,8 \times 10^6$	I ^{c,d}		[59, 60]
(24)	NHC ₆ H ₄ OC ₆ H ₄ S(O) ₂ C ₆ H ₄ OC ₆ H ₄ NH	58	9,6		$ J \gg A_{Mo}$	[60]
(25,26)	NHC ₆ H ₄ (CH ₂) _n C ₆ H ₄ NH (X = I, n = 1–2)	62–45	11–5,8			[51]
(27)	N(CH ₂ CH ₂) ₂ N	ok. 560	ok. $2,9 \times 10^9$	I ^c		[61]
Kompleksy z dwoma mostkami						
(28)	2,7-O ₂ C ₁₀ H ₆ izomer <i>syn</i>	174	874			[62]
(29,30)	4,4'-OC ₆ H ₄ CH ₂ C ₆ H ₄ O izomery <i>syn</i> i <i>anti</i>	ok. 90	ok. 33			[63]
(31)	OCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ O izomer <i>anti</i>	ok. 85	ok. 27			[63]
(32)	OCH ₂ CH ₂ O	(> 300)				[54, 64]
$\{16e:17e\} \overset{+e}{-e} \{17e:17e\}^- \overset{+e}{-e} \{17e:18e\}^{2-}$						
(33)	OC ₆ H ₄ C ₃ H ₄ N	180	–	I ^c	$ J \gg A_{Mo}$	[65]
(34)	OC ₆ H ₄ NC ₃ H ₃ N	–		I ^c	$ J \gg A_{Mo}$	[66]
$\{17e:17e\} \overset{+e}{-e} \{17e:18e\}^- \overset{+e}{-e} \{18e:18e\}^{2-}$						
Kompleksy z pojedynczymi mostkami						
(35)	pz (X = Br)	1440(red) 100 (ox)	$2,2 \times 10^{24}$ 49	III ^{c,d} I ^{c,d}		[67]
(36)	4,4'-bipy	765	$8,6 \times 10^{12}$		–33	[43, 68, 69]
(37)	3,4'-bipy	460	$6,0 \times 10^7$		+0,8	[69]
(38)	3,3'-bipy	210	$3,5 \times 10^3$		–1,5	[43, 69]
(39-42)	py(CH=CH) _n py (n = 1–4)	582–110	$6,9 \times 10^9$ – 72		–18 (n = 1)	[43, 68,70]
(43)	3,4'-pyCH=CHpy	490	$1,9 \times 10^8$		+2,4	[69]
(44)	3,3'-pyCH=CHpy	190	$1,6 \times 10^3$		–1,5	[69]

Tabela 1. Ciąg dalszy
Table 1. Continuation

Kompleks (nr)	Ligand mostkowy Q	$\Delta E_f/mV$	K_c	Klasa ^d	J^b/cm^{-1}	Lit.
(45)	pyC≡Cpy	560	$2,9 \times 10^9$			[71]
(46)	pyN=Npy	500	$2,8 \times 10^8$			[71]
(47)	py-C ₆ H ₄ -py	260	$2,5 \times 10^4$			[71]
(48)	pyCH ₂ CH ₂ py	105	60		$ J \gg A_{Mo}$	[43]
(49)	py(2,5-C ₄ H ₂ S) ₂ py	220	$5,2 \times 10^3$			[53]
(50)	3,3'-dimetylo-4,4'-bipy	380	$2,7 \times 10^6$		-3,5	[42, 71]

^a Klasyfikacja związku o mieszanej walencyjności wg Robina-Daya.

^b J definiuje wyrażenie: $H = -JS_1^z S_2^z$, dodatni znak J oznacza antyferromagnetyzm, natomiast ujemny odpowiada oddziaływaniu ferromagnetycznemu.

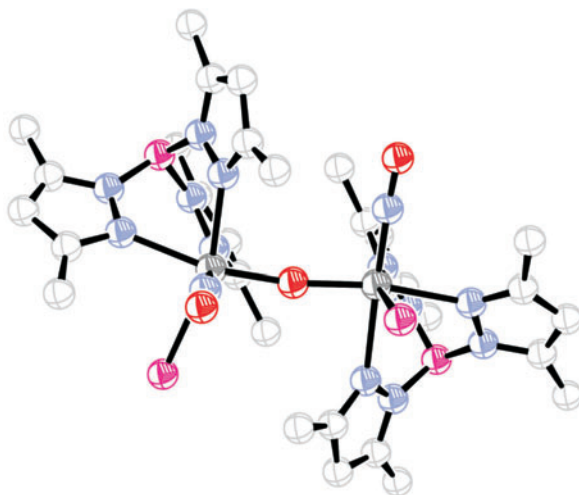
^c Skala czasowa EPR (ok. 10^{-8} s).

^d Skala czasowa IR (ok. 10^{-13} s).

^e Klasa III lub Klasa II z silnymi oddziaływaniami.

2.1. KOMPLEKSY μ -OKSO

Badania strukturalne [$\{Mo(NO)(Tp^{Me_2})I\}_2(\mu-O)$] (Rys. 7) wykazały, że układ Mo-O-Mo jest nieco asymetryczny, co powoduje zróżnicowanie centrów molibdenowych, przejawiające się obecnością dwóch pasm $\nu(NO)$ w widmie IR kompleksu $\{16e:16e\}$ [47]. Różnica potencjałów, ΔE_f , rzędu 1000 mV świadczy o silnych oddziaływaniach pomiędzy centrami metalicznymi w związku o mieszanej walencyjności 1^- . Pomimo znacznej wartości ΔE_f i bliskiej odległości Mo...Mo, wynoszącej 3,80 Å, niesparowany elektron w [$\{Mo(NO)(Tp^{Me_2})X\}_2(\mu-O)^-$] jest sprzężony z jednym centrum Mo w skali czasowej EPR (stała sprzężenia nadsubtelnego $A_{Mo} = 5,0$ mT). Widma IR monoanionów wykazują dwa pasma $\nu(NO)$ przesunięte batochromowo, w porównaniu z formami obojętnymi (szczególnie dla kompleksu chlorkowego), co dowodzi, że omawiany związek jest Klasy I również w tej skali czasowej. Wzajemnie prostopadłe ułożenie grup nitrozylowych, widoczne w strukturze kompleksu [$\{Mo(NO)(Tp^{Me_2})I\}_2(\mu-O)$], prowadzi do wniosku, że orbitale d_{xy} centrów Mo (wiązania Mo-N-O definiują oś z) są ortogonalne względem siebie, co wyklucza sprzężenie centrów przez orbitale p tlenu i delokalizację elektronu w układzie Mo-O-Mo. Zupełnie odmienne właściwości wykazuje jon [$\{Ru(NH_3)_5\}_2(\mu-O)^{5+}$], w którym niesparowany elektron jest zdelokalizowany [72].



Rysunek 7. Struktura krystaliczna kompleksu $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}2})\text{I}\}_2(\mu\text{-O})]$.

Dla przejrzystości rysunku pominięto atomy wodoru [47]

Figure 7. Crystal structure of $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}2})\text{I}\}_2(\mu\text{-O})]$ complex.

All hydrogen atoms are omitted for clarity [47]

Otrzymano również symetrycznie i asymetrycznie podstawione kompleksy dwucentrowe $[\text{Y}(\text{Tp}^{\text{Me}2})(\text{NO})\text{MoOMo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}2})\text{X}]$, gdzie $\text{X} = \text{Y} = \text{OH}$, OR , OCOMe lub OCOPh ; $\text{X} = \text{I}$, $\text{Y} = \text{OH}$, OMe , NHR [73]. Dla monoanionu $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}2})(\text{OCOPh})\}_2(\mu\text{-O})]^-$ zarejestrowano podobne do chlorkowego kompleksu widmo EPR, świadczące o jego spułapkowanej walencyjności $[\text{Mo}^{\text{II}}\cdots\text{Mo}^{\text{I}}]$. Szacunkowa wartość oddziaływań metal-metal ΔE_f w tym układzie wynosi 1240 mV.

W voltamogramach omawianych związków obserwuje się także nieodwracalne procesy anodowe, odpowiadające powstawaniu nietrwałych monokationów $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}2})\text{X}(\text{Y})\}_2(\mu\text{-O})]^+$.

2.2. KOMPLEKSY Z MOSTKAMI DIFENOLANOWYMI

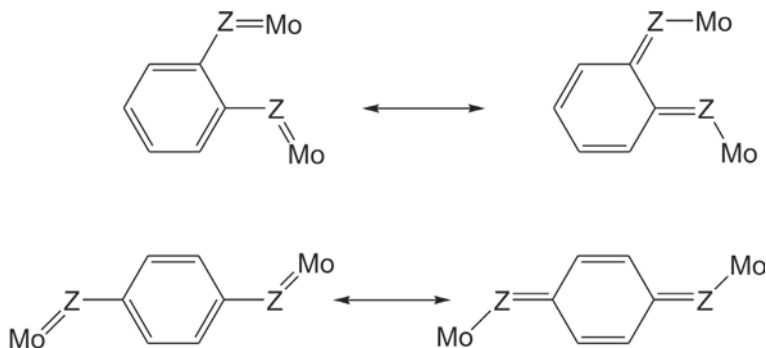
W kompleksach, w których ligand difenolanowy był powiększany o grupę C_6H_4 , zbadano wpływ długości tego typu mostka na oddziaływania między centrami metalicznymi [52]. Wartości ΔE_f wynoszą dla $\text{Q} = 1,4\text{-OC}_6\text{H}_4\text{O}$ 460 mV, $\text{Q} = \text{OC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ 110 mV, a dla $\text{OC}_6\text{H}_4(\text{C}_6\text{H}_4)_n\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$, gdy $n = 1$, 65 mV, i $n = 2$, ΔE_f jest niemierzalna. W dwucentrowych związkach, w których $\text{Q} = 4,4'\text{-OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$, $4,4'\text{-OC}_6\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ lub $\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$, wzajemne oddziaływania centrów metalicznych są tak małe, że nie da się wyznaczyć ΔE_f [49].

Widma EPR kompleksów 2^{2-} , 6^{2-} , 7^{2-} wyraźnie wskazują na oddziaływania wymienne (ang. *pairwise electron exchange*) pomiędzy dwoma niesparowanymi elektronami, a stała $|J|$ jest znacznie większa od częstości sprzężenia nadsubtelnego A_{Mo} . Zupełnie inny typ widma EPR daje dwuanion $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}2})\text{Cl}\}_2\{\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}$

(O)(C₆H₄)₂C(O)C₆H₄O}]}²⁻ (widmo drugiego rzędu), co wynika ze słabszych oddziaływań wymiennych pomiędzy dwoma elektronami, spowodowanych wydłużeniem mostka. Stała $|J|$ jest tego samego rzędu co stała sprzężenia nadsubtelnego. Jest to pierwszy opisany przypadek znaczącego zmniejszenia się szybkości wymiany elektronów pomiędzy paramagnetycznymi 17e centrami metalicznymi [49].

2.3. KOMPLEKSY ZAWIERAJĄCE MOSTKI DIAMIDOBENZENOWE

Określono wpływ geometrii liganda mostkowego na właściwości stanów o mieszanej walencyjności w kompleksach **21–23** zawierających mostki 1,4-, 1,2- i 1,3-diamidobenzenowe. W kompleksach z 1,2- i 1,4-podstawionymi mostkami (ΔE_f odpowiednio 780 i 920 mV) stwierdzono znacznie większe oddziaływania elektrochemiczne niż w kompleksie **23** z ligandem 1,3-podstawionym (380 mV). Niesparowany elektron w monoanionach 1,2- i 1,4- $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}_2\{(\text{NH})_2\text{C}_6\text{H}_4\}]^-$ (X = Cl, Br, I) jest zdelokalizowany w skali czasowej EPR, ale jest zlokalizowany w skali czasowej IR, co pozwala na oszacowanie szybkości wymiany elektronu w tych związkach między 10^8 a 10^{13} s⁻¹. Izomer *meta* w stanie o mieszanej walencyjności jest układem o spułakowanym elektronie $[\text{Mo}^{\text{II}}\cdots\text{Mo}^{\text{I}}]$ w obu skalach czasowych. Dla pierwszych dwóch izomerów delokalizacja jest możliwa ze względu na istnienie form chinoidowych (Rys. 8), co potwierdza występowanie pasm IVCT w widmach elektronowych.



Rysunek 8. Formy chinoidowe mostków opartych o pierścienie *ortho*- i *para*-benzenowe (Z = NH lub O)
Figure 8. Quinonoidal forms derived from *ortho*- and *para*-substituted benzene-based bridges (Z = NH or O)

Podobne cechy wykazują bimetaliczne kompleksy pentaaminarutenowe o mieszanej walencyjności, zawierające mostki: 1,*n*- $[(\text{NC})_2\text{C}_6\text{H}_4]$ ($n = 2-4$), pirymidynę lub pirazynę. Stwierdzono, że mostki 1,3-podstawione znacznie obniżają oddziaływanie metal-metal, w porównaniu z 1,2 i/lub 1,4 analogami [74]. Dla kompleksów z rdzeniami $\{\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\}^{2+/3+}$ otrzymano jednak dużo mniejsze wartości ΔE_f niż dla analogów molibdenowych.

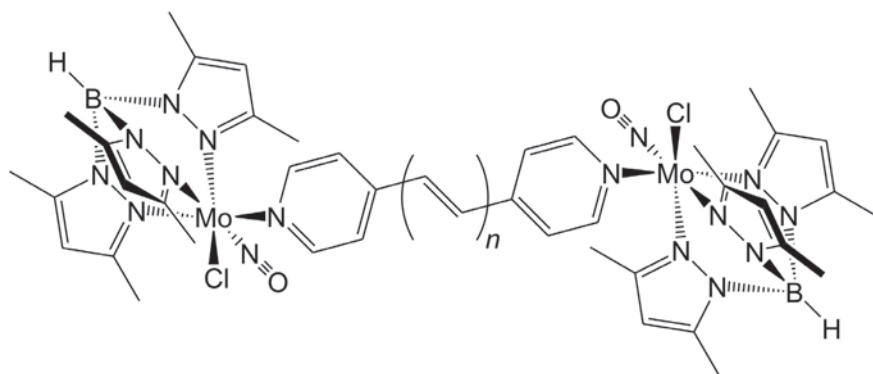
Różnicę w zachowaniu kompleksów 2^- (Klasa I) i 21^- (Klasa III lub II) można wytłumaczyć występowaniem formalnej hybrydyzacji sp^2 i większego przestrzennego orbitalu p_z atomów azotu w mostku diamidowym, co umożliwi lepsze nakładanie $d\pi-p\pi-p\pi$ w całym fragmencie Mo-NH-fenyl, w porównaniu z Mo-O-fenyl. Dla kompleksu **22** wyznaczono o ponad 15% mniejszą wartość ΔE_f niż w **21**. Wyjaśnienie przynosi struktura krystaliczna kompleksu $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{I}\}_2\{1,2-(\text{NH})_2\text{C}_6\text{H}_4\}]$ [75], w której widoczna jest niepłaska geometria mostka Mo-N-C-C-N-Mo, co jest konsekwencją oddziaływań sterycznych. Tym sposobem wpływ efektu mezomerycznego w izomerze *orto* jest ograniczony.

2.4. MOLIBDENOWY ANALOG JONU CREUTZ-TAUBEGO

Kompleks **35**, zawierający jako ligand mostkowy pirazyne, ulega zarówno dwóm odwracalnym procesom jednoelektronowej redukcji ($\Delta E_f = 1440$ mV), jak i dwóm odwracalnym jednoelektronowym procesom utlenienia ($\Delta E_f = 100$ mV), co zdarza się wyjątkowo rzadko. Układ ten może więc istnieć w pięciu stanach walencyjnych o formalnych konfiguracjach: $\{18e:18e\}^{2-}$, $\{18e:17e\}^-$, $\{17e:17e\}$, $\{17e:16e\}^+$ i $\{16e:16e\}^{2+}$. Niebieski, paramagnetyczny monoanion $\{18e:17e\}^-$ daje widmo EPR, które wskazuje na sprzężenie elektronu z dwoma centrami molibdenowymi ($A_{\text{Mo}} = 2,9$ mT) oraz jedno pasmo $\nu(\text{NO})$ w podczerwieni. Oznacza to, że szybkość wymiany elektronu w tym w pełni zdelokalizowanym stanie (Klasa III), jest równa lub większa od 10^{13} s^{-1} . Zupełnie inne zachowanie, świadczące o jego spułapkowanej walencyjności (Klasa I) wykazuje monokation.

2.5. MOLIBDENOWE ANALOGI BIS-PIRYDYLOWYCH KOMPLEKSÓW Ru

Molibdenowe analogi (Rys. 9) *bis*-pirydylowych układów pentaaminarutenowych mają centra metaliczne o formalnej konfiguracji $\{17e:17e\}$. W jednoelektronowo zredukowanych kompleksach $\{17e:18e\}^-$ obserwuje się silne oddziaływania elektrochemiczne: dla $n = 0$ ΔE_f wynosi 765 mV, a dla układu z czterema wiązaniami podwójnymi, w którym centra Mo są odległe o 20,764(3) Å, ok. 110 mV [43, 68, 70]. Dalsze wydłużenie mostka powoduje zanik oddziaływań elektrochemicznych. Otrzymane wartości różnicy potencjałów są większe, w porównaniu z ΔE_f dla układów rutenowych [76, 77], o rząd wielkości. W kompleksie **48** z mostkiem, w którym pierścienie pirydylowe połączone są *nasyconym* fragmentem $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, wykryto oddziaływania elektrochemiczne ($\Delta E_f = 105$ mV) i magnetyczne ($|J| \gg A_{\text{Mo}}$).



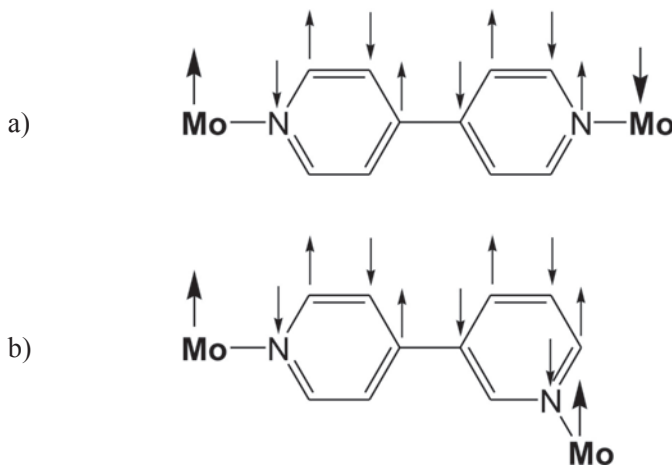
Rysunek 9. Dwucentrowe kompleksy molibdenu z ligandami *bis*-pirydylowymi,



Figure 9. Binuclear molybdenum complexes with *bis*-pyridyl ligands



Wpływ struktury liganda mostkowego na oddziaływania magnetyczne ilustruje Rys. 10. Zmiana podstawienia z 4,4' na 3,4', a następnie na 3,3' w ligandach *bis*-pirydylowych (kompleksy **36–38**, **39**, **43**, **44**) powoduje odwrócenie znaku J . Wpływ na wartość tego parametru ma również konformacja liganda mostkowego. Dla kompleksu **50** zawierającego skręcone pierścienie pirydylowe otrzymano o 90% mniejszą wartość J , w porównaniu z **36**.



Rysunek 10. Mechanizm indukowanej polaryzacji spinu:

a) sprzężenie antyferromagnetyczne przez mostek 4,4'-bipirydylowy

i b) sprzężenie ferromagnetyczne przez mostek 3,4'-bipirydylowy

Figure 10. Induced spin-polarisation mechanism:

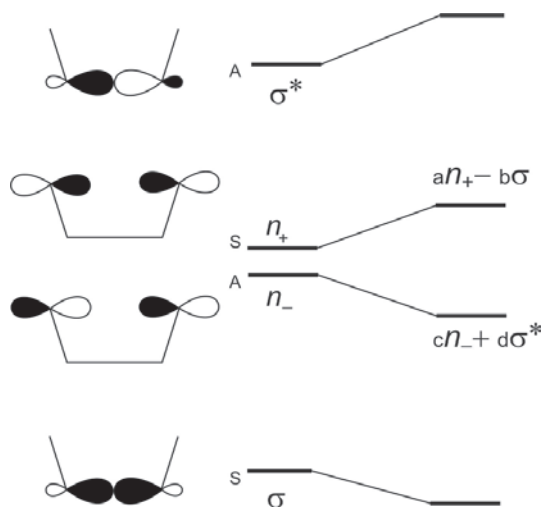
a) antiferromagnetic coupling across 4,4'-bipyridine bridge

and b) ferromagnetic coupling across 3,4'-bipyridine bridge

2.6. KOMPLEKSY Z NASYCONYMI MOSTKAMI CYKLICZNYMI

Silne oddziaływania, ΔE_f ok. 560 mV, występują między centrami metalicznymi w kompleksie 27^- z „nieprzewodzącym”, cyklicznym *nasyconym* mostkiem – 1,4-diazacykloheksanem. Kompleks scharakteryzowano strukturalnie i stwierdzono, że ligand mostkowy przyjmuje konformację krzesłową, a centra metaliczne są dostatecznie daleko (6,77 Å), aby wykluczyć bezpośrednie nakładanie orbitali 4d metali. Dla otrzymanego w wyniku elektrolizy monoanionu 27^- zarejestrowano widmo EPR. Wartość stałej $A_{M_0} = 4,89$ mT, identyczna z otrzymaną dla kompleksu jednocentrowego, świadczy, że dodatkowy elektron jest zlokalizowany na jednym z centrów molibdenowych w tej skali czasowej. Znaczna stabilizacja stanu o mieszanej walencyjności ($K_c = 3 \times 10^9$) wynika zatem głównie z oddziaływania elektrostatycznego przez przestrzeń, ale nie można wykluczyć istotnego wkładu efektu indukcyjnego. Proces redukcji drugiego centrum był nieodwracalny, a ponieważ stałą K_c powinno się liczyć dla procesów elektrochemicznie odwracalnych, otrzymaną wartość należy traktować jako przybliżoną.

Zgodnie z wynikami obliczeń wykonanych poszerzoną metodą Hückla dla podobnego, potencjalnie mostkowego liganda, diazabicyklooktanu, które potwierdzono pomiarami spektroskopii fotoelektronowej, oddziaływania między centrami w tego typu układach mogą zachodzić nie tylko przez przestrzeń, ale również przez wiązania σ (za pośrednictwem orbitali σ i σ^* mostka, Rys. 11) [78].



Rysunek 11. Oddziaływanie wolnych par elektronowych atomów azotu przez trzy wiązania σ .

S, A – symetryczna i antysymetryczna kombinacja liniowa oddziaływujących orbitali [78]

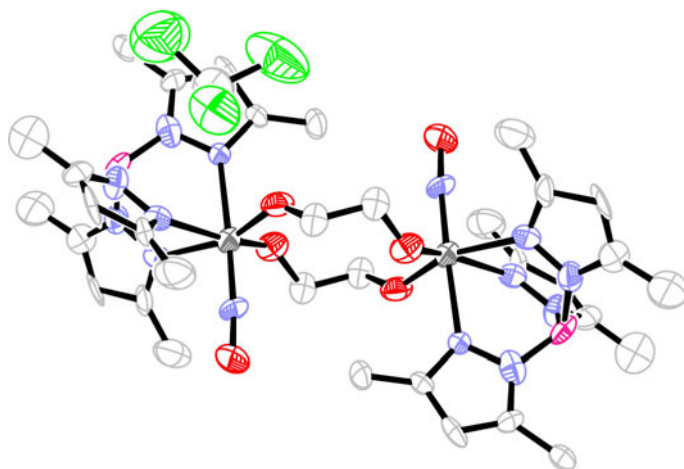
Figure 11. Interaction between nitrogen lone electron pairs over three σ bonds.

S, A – symmetric and antisymmetric linear combinations of interacting orbitals, respectively [78]

Stwierdzono, że w kompleksie **19**, zawierającym mostek cykloheksano-1,4-diolanowy, wartość ΔE_f jest ok. 300 mV mniejsza niż w **2**, co wynika z braku efektu mezomerycznego w pierwszym układzie. Badania spektroelektrochemiczne przeprowadzone dla kompleksu **18** nie wykazały obecności czytelnych pasm IVCT, nie dając tym samym bezpośredniego dowodu na udział wiązań σ mostka w oddziaływaniach pomiędzy centrami metalicznymi w tych układach.

2.7. KOMPLEKSY Z MOSTKAMI *n*-ALKANODIOLANOWYMI

Oddziaływania elektrochemiczne w dwucentrowych kompleksach [$\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{Cl}\}_2\{\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}\}$] ($n = 2-6$) są największe dla kompleksu **11** (ΔE_f ok. 310 mV; Rys. 3) i maleją o ok. 100 mV na grupę CH_2 przy wydłużaniu się mostka od C_2 do C_4 ($n = 2-4$). Począwszy od mostka C_5 ($n = 5$) oddziaływania elektrochemiczne są niewykrywalne i wobec tego zakłada się statystyczną wartość różnicy $\Delta E_f = 35,6$ mV. Stabilizacja kompleksów $\{16e:17e\}^-$ (K_c w zakresie od 10 do 10^5) jest przede wszystkim związana z oddziaływaniem elektronowym przez przestrzeń. W widmie IR zredukowanego kompleksu **11**⁻ występują dwa pasma absorpcji $\nu(\text{NO})$ przy 1605 i 1542 cm^{-1} , co oznacza, że monoanion $\{16e:17e\}^-$ jest układem Klasy I w skali czasowej IR. Zróżnicowanie centrów Mo potwierdzono obliczeniami DFT (B3LYP/LanL2DZ) przeprowadzając analizę gęstości spinowej, energii stabilizacji stanów zlokalizowanych oraz widm IR [64]. Odległość $\text{Mo}\cdots\text{Mo}$ dla optymalnej geometrii **11** wynosi 6,67 Å. Dla monoanionu z dwoma ligandami mostkowymi, **32**⁻ rozkład gęstości spinowej wskazuje na częściową, 10% delokalizację niesparowanego elektronu, podczas gdy w kompleksie **11**⁻ jest ona zaniedbywalna. Początkową geometrię rdzeni $\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}_2^{2+}$ oparto na strukturze krystalicznej rozwiązanej dla kompleksu **32**, którą przedstawiono na Rys. 12 [54].



Rysunek 12. Struktura krystaliczna kompleksu $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\{\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}\}_2]_2 \cdot 4\text{CHCl}_3$. Dla przejrzystości rysunku pominięto atomy wodoru i pokazano tylko jedną cząsteczkę CHCl_3 .

Odległość $\text{Mo} \cdots \text{Mo}$ wynosi $5,28 \text{ \AA}$ [54]

Figure 12. The crystal structure of $[\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\{\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}\}_2]_2 \cdot 4\text{CHCl}_3$.

All hydrogen atoms are omitted and only one CHCl_3 molecule is shown for clarity.

$\text{Mo} \cdots \text{Mo}$ distance is 5.28 \AA [54]

Kompleksy $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}_2\{\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}\}]$ ($n = 2-4$) ulegają dwóm nieodwracalnym procesom katodowym, zaś zredukowane formy – dodatkowemu procesowi anodowemu. Nie można wykluczyć, że dodatkowa fala jest związana z utlenieniem układu, w którym jon Γ pozostaje w bliskiej odległości od $\{17e\}$ centrum, a całość jest stabilizowana we wnętrzu rozpuszczalnika (ang. *solvent cavity*). Dlatego wartość ΔE_f dla tych związków należy traktować z ostrożnością. Dyskusja oddziaływań metal-metal w kompleksach $[\{\text{Mo}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{Cl}\}_2\{\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}\}]$ ($n = 2, 3$) również nie jest możliwa z powodu nieodwracalności procesów redukcji, co jest charakterystyczne dla kompleksów $\{\text{Mo}^{\text{I}}(\text{NO})(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\}^+$ zawierających protony N-H w mostku.

Występowanie mierzalnej różnicy potencjałów redukcji (ΔE_f wynosi 70 mV), w kompleksie **16** zawierającym mostek fluorowany można wytłumaczyć ułatwioną polaryzacją wiązań σ , dzięki występowaniu silnego efektu indukcyjnego.

PODSUMOWANIE

W przeglądzie przedstawiono przykłady bimetalicznych kompleksów $\{\text{Mo}(\text{NO})-(\text{Tp}^{\text{Me}_2})\text{X}\}^n$ ($n = -1, 0, +1$), które zależnie od struktury liganda mostkowego tworzą zlokalizowane bądź zdelokalizowane stany o mieszanej walencyjności (Klasy I–III). W wielu przypadkach stwierdzono występowanie wyjątkowo silnych oddziaływań elektrochemicznych (ΔE_f) i magnetycznych (J) pomiędzy centrami metalicznymi. Omówione związki posiadają wiele cech pożądanych w elektronice molekularnej.

Układy Klasy I i II wykazujące wysokie bariery przeniesienia elektronu mogą stanowić rezystory, diody lub tranzystory, natomiast układy Klasy III – druty molekularne. Praktyczne zastosowanie tej idei wymaga jednak rozwiązania podstawowego problemu, jakim jest przyłączenie cząsteczki kompleksu do metalicznej lub półprzewodnikowej powierzchni rozgraniczającej (interfejsu).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P.J. Low, Dalton Trans., 2005, 2821.
- [2] M.D. Ward, Chem. Ind., 1996, 568.
- [3] M.D. Ward, Chem. Ind., 1997, 640.
- [4] K. Szaciłowski, Wiad. Chem., 2004, **58**, 11.
- [5] N. Robertson, C.A. McGowan, Chem. Soc. Rev., 2003, **32**, 96.
- [6] H. Haken, H.C. Wolf, *Fizyka molekularna z elementami chemii kwantowej*, PWN, Warszawa 1998.
- [7] K. Venkatesan, O. Blacque, H. Berke, Dalton Trans., 2007, 1091.
- [8] G. McLendon, Acc. Chem. Res., 1988, **21**, 160.
- [9] R.J.P. Williams, J. Solid State Chem., 1999, **145**, 488.
- [10] H.B. Gray, J.R. Winkler, Annu. Rev. Biochem., 1996, **65**, 537.
- [11] C.C. Moser, J.M. Keske, K. Warncke, R.S. Farid, P.L. Dutton, Nature, 1992, **355**, 796.
- [12] J. Park, A.N. Pasupathy, J.I. Goldsmith, C. Chang, Y. Yaish, J.R. Petta, M. Rinkoski, J.P. Sethna, H.D. Abruna, P.L. McEuen, D.C. Ralph, Nature, 2002, **471**, 722.
- [13] E.L. Gross, Photosynth. Res., 1993, **37**, 103.
- [14] G.R. Moore, G.W. Pettigrew, *Cytochromes c*, Springer-Verlag, New York 1990.
- [15] S. Ciurli, F. Musiani, Photosynth. Res., 2005, **85**, 115.
- [16] S. Franzen, R.F. Goldstein, S.G. Boxer, J. Phys. Chem., 1993, **97**, 3040.
- [17] D.N. Beratan, J.N. Betts, J.N. Onuchic, Science, 1991, **252**, 1285.
- [18] M.R. Wasielewski, J. Org. Chem., 2006, **71**, 5051.
- [19] P.J.F. de Rege, S.A. Williams, M.J. Therien, Science, 1995, **269**, 1409.
- [20] M.N. Paddon-Row, Acc. Chem. Res., 1994, **27**, 18.
- [21] M.N. Paddon-Row, M.J. Shephard, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 5355.
- [22] A.M. Napper, N.J. Head, A.M. Oliver, M.J. Shephard, M.N. Paddon-Row, I. Read, D.H. Waldeck, J. Am. Chem. Soc., 2002, **124**, 10171.
- [23] J. Liu, J.J. Gooding, M.N. Paddon-Row, Chem. Commun., 2005, 631.
- [24] K. Weber, L. Hockett, S. Creager, J. Phys. Chem. B., 1997, **101**, 8286.
- [25] B. Liu, A.J. Bard, M.V. Mirkin, S.E. Creager, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 1485.
- [26] V. Ganesh, S.K. Pal, S. Kumar, V. Lakshminarayanan, J. Colloid Interface Sci., 2006, **296**, 195.
- [27] C. Creutz, H. Taube, J. Am. Chem. Soc., 1973, **95**, 1086.
- [28] M.D. Ward, Chem. Soc. Rev., 1995, **24**, 121.
- [29] J.K. Beattie, N.S. Hush, P.R. Taylor, Inorg. Chem., 1976, **15**, 992.
- [30] A. Bencini, I. Ciofini, C.A. Daul, A. Ferretti, J. Am. Chem. Soc., 1999, **121**, 11418.
- [31] D. Yokogawa, H. Sato, Y. Nakao, S. Sakaki, Inorg. Chem., 2007, **46**, 1966.
- [32] C.A. Stein, N.A. Lewis, G. Seitz, A.D. Baker, Inorg. Chem., 1983, **22**, 1124.
- [33] J.A. McCleverty, Chem. Soc. Rev., 1983, **3**, 331.
- [34] S. Trofimenko, *Scorpionates: The Coordination Chemistry of Poly(pyrazolyl)borate Ligands*, Imperial College Press, London 1999.
- [35] J.A. McCleverty, Chem. Rev., 2004, **104**, 403.

- [36] C.J. Jones, J.A. McCleverty, B.D. Neaves, S.J. Reynolds, H. Adams, N.A. Bailey, G. Denti, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1986, 733.
- [37] J.A. McCleverty, D. Seddon, N.A. Bailey, N.W. 'Joe' Walker, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, 898.
- [38] F.A. Cotton, J.G. Norman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 5697.
- [39] G. Denti, C.J. Jones, J.A. McCleverty, B.D. Neaves, S.J. Reynolds, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 474.
- [40] T.N. Briggs, C.J. Jones, J.A. McCleverty, B.D. Neaves, N. El Murr, H.M. Colquhoun, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1985, 1249.
- [41] J.A. McCleverty, M.D. Ward, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 842.
- [42] V.A. Ung, A.M.W. Cargill Thompson, D.A. Bardwell, D. Gatteschi, J.C. Jeffery, J.A. McCleverty, F. Totti, M.D. Ward, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 3447.
- [43] S.L. W. McWhinnie, C.J. Jones, J.A. McCleverty, D. Collison, F.E. Mabbs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 940.
- [44] B.J. Coe, J.-D. Foulon, T.A. Hamor, C.J. Jones, J.A. McCleverty, D. Bloor, G.H. Cross, T. L. Axon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1994, 3427.
- [45] B.J. Coe, T.A. Hamor, C.J. Jones, J.A. McCleverty, D. Bloor, G.H. Cross, T.L. Axon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1995, 673.
- [46] M. Malaun, R. Kowallick, A.M. McDonagh, M. Marcaccio, R.L. Paul, I. Asselberghs, K. Clays, A. Persoons, B. Bildstein, C. Fiorini, J.-M. Nunzi, M.D. Ward, J.A. McCleverty, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2001, 3025.
- [47] A. Włodarczyk, J.P. Maher, S. Coles, D.E. Hibbs, M.H.B. Hursthouse, K.M.A. Malik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 2597.
- [48] S.M. Charsley, C.J. Jones, J.A. McCleverty, B.D. Neaves, S.J. Reynolds, G. Denti, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1988, 293.
- [49] R. Cook, J.P. Maher, J.A. McCleverty, M.D. Ward, A. Włodarczyk, *Polyhedron*, 1993, **12**, 2111.
- [50] S.M. Charsley, C.J. Jones, J.A. McCleverty, *Trans. Met. Chem.*, 1986, **11**, 329.
- [51] S.M. Charsley, C.J. Jones, J.A. McCleverty, B.D. Neaves, S.J. Reynolds, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1988, 301.
- [52] A. Abdul-Rahman, A.A. Amoroso, T.N. Branston, A. Das, J.P. Maher, J.A. McCleverty, M.D. Ward, A. Włodarczyk, *Polyhedron*, 1997, **16**, 4353.
- [53] J. Hock, A.M.W. Cargill Thompson, J.A. McCleverty, M.D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, 4257.
- [54] P. P. Romańczyk, M. N. Guzik, A. J. Włodarczyk, *Polyhedron*, 2007, **26**, 1182.
- [55] A. J. Włodarczyk, P. P. Romańczyk, S. S. Kurek, W. Nitek, J. A. McCleverty, *Polyhedron*, 2008, **27**, 783.
- [56] P. Romańczyk, rozprawa doktorska *Oddziaływania elektronowe pomiędzy centrami metalicznymi w kompleksach nitrozylowych molibdenu i wolframu zawierających mostkowe ligandy n-alkandiolanowe*, Politechnika Krakowska 2007.
- [57] J.A. Thomas, C.J. Jones, J.A. McCleverty, M.G. Hutchings, *Polyhedron*, 1996, **15**, 1409.
- [58] S.L.W. McWhinnie, C.J. Jones, J.A. McCleverty, L.J. Yellowlees, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, 4401.
- [59] A. Włodarczyk, J.P. Maher, J.A. McCleverty, M.D. Ward, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2397.
- [60] A. Włodarczyk, J.P. Maher, J.A. McCleverty, M.D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 3287.
- [61] N. Al Obaidi, T.A. Hamor, C.J. Jones, J.A. McCleverty, K. Paxton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1987, 2653.

- [62] F.S. McQuillan, H. Chen, T.A. Hamor, C.J. Jones, K. Paxton, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 4458.
- [63] F.S. McQuillan, H. Chen, T.A. Hamor, C.J. Jones, H.A. Jones, R.P. Sidebotham, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 1555.
- [64] K. Noga, P.P. Romańczyk, A.J. Włodarczyk, E. Broclawik, *Polyhedron*, submitted.
- [65] A. Das, J.C. Jeffery, J.P. Maher, J.A. McCleverty, E. Schatz, M.D. Ward, G. Wollermann, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 2145.
- [66] J.P. Maher, J.A. McCleverty, M.D. Ward, A. Włodarczyk, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1994, 143.
- [67] A. Włodarczyk, G.A. Doyle, J.P. Maher, J.A. McCleverty, M.D. Ward, *Chem. Commun.*, 1997, 769.
- [68] S.L.W. McWhinnie, J.A. Thomas, T.A. Hamor, C.J. Jones, J.A. McCleverty, D. Collison, F.E. Mabbs, C.J. Harding, L.J. Yellowlees, M. G. Hutchings, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 760.
- [69] A.M.W. Cargill Thompson, D. Gatteschi, J.A. McCleverty, J.A. Navas, E. Rentschler, M.D. Ward, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 2701.
- [70] J.A. Thomas, C.J. Jones, J.A. McCleverty, D. Collison, F.E. Mabbs, C.J. Harding, M.G. Hutchings, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1796.
- [71] A. Das, J.P. Maher, J.A. McCleverty, J.A. Navas Badiola, M.D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1993, 681.
- [72] J.A. Baumann, T.J. Meyer, *Inorg. Chem.*, 1980, **19**, 345.
- [73] A. Włodarczyk, S.J. Coles, M.B. Hursthouse, K.M. Abdul, H.F. Lieberman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 2921.
- [74] D.E. Richardson, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 40.
- [75] N.J. AlObaidi, S.L.W. McWhinnie, T.A. Hamor, C.J. Jones, J.A. McCleverty, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1992, 3299.
- [76] S. Weitellier, J. P. Launay, C. W. Spangler, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 758.
- [77] A.-C. Ribou, J.-P. Launay, K. Takahashi, T. Nihira, S. Tarutani, C. W. Spangler, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 1325.
- [78] R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.*, 1971, **4**, 1.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 stycznia 2008

**KOMPLEKSY ALKOHOLANÓW Ti(IV) I Zr(IV)
Z LIGANDAMI O-DONOROWYMI.
SYNTEZA, CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA
I ZASTOSOWANIA**

**Ti(IV) AND Zr(IV) ALKOXO COMPLEXES
WITH O-DONOR LIGANDS.
SYNTHESIS, STRUCTURAL CHARACTERIZATION
AND APPLICATIONS**

Piotr Piszczek

*Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika,
ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń*

Abstract

Wstęp

1. Synteza i charakterystyka strukturalna kompleksów Ti(IV) z ligandami O-donorowymi
 - 1.1. Reakcje alkoholów Ti(IV) z β -diketonami
 - 1.2. Reakcje alkoholów Ti(IV) z kwasami karboksylowymi
2. Synteza i charakterystyka strukturalna kompleksów Zr(IV) z ligandami O-donorowymi
 - 2.1. Reakcje alkoholów Zr(IV) z β -diketonami
 - 2.2. Otrzymywanie wielordzeniowych pochodnych karboksylanowych Zr(IV)
3. Zastosowanie kompleksów Ti(IV) i Zr(IV) z β -diketonianami i karboksylanami w metodach otrzymywania nanomateriałów
 - 3.1. Prekursory cienkich warstw TiO₂ i ZrO₂ otrzymywanych metodami CVD
 - 3.2. Nieorganiczno-organiczne polimery hybrydowe

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr Piotr Piszczek, jest absolwentem Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Na macierzystej uczelni uzyskał stopień doktora (1998). Pracuje w Katedrze Chemii Nieorganicznej Wydziału Chemii UMK i zajmuje się syntezą, badaniem właściwości oraz zastosowaniem związków koordynacyjnych metali przejściowych, jako prekursorów cienkich warstw metalicznych i tlenków metali metodą chemicznego osadzania z fazy gazowej.

ABSTRACT

Extensive studies of complexes of titanium(IV) and zirconium(IV) alkoxides with O-donor ligands observed for the last few years are a result of their wide applications in nanomaterial technologies. Various physico-chemical properties of TiO_2 and ZrO_2 including high refractive factor ($n = 2,616\text{--}2,903$ TiO_2), low absorption in visible range, photoluminescence, high dielectric constant ($\epsilon_{\text{TiO}_2} = 120$ for rutile), high stability and chemical resistance have significant influence on their use. Thin metal oxide layers are prepared by vaporization and condensation methods [1], hydrolysis in the flame [2], vacuum deposition, sol-gel techniques, and also chemical vapor deposition (CVD). The last two methods are most often used to prepare high quality ceramic materials, thin metal oxide layers, organic-inorganic hybrid polymers, doped materials ($\text{M}_2\text{O}/\text{M}'$; $\text{M} = \text{Ti}, \text{Zr}$; $\text{M}' = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}, \text{Pt}, \text{Pd}$) as well as mesoporous materials [3–15]. In both techniques a very important role is played by precursors, which influence CVD process, and the structure of deposited layers.

Ti(IV) and Zr(IV) alkoxides ($\text{M}(\text{OR})_4$) are usually used as CVD precursors of thin TiO_2 and ZrO_2 layers. However, high reactivity of $\text{M}(\text{OR})_4$ towards nucleophilic reagents, in particularly hydrolysis and condensation of metal alkoxides, lead to precipitation of oxo-polymers. In order to stabilize the alkoxo precursor, Ti(IV) and Zr(IV) complexes containing anionic bidentate groups, such as β -diketones, carboxylates, alkylamides, sulfonates have been studied [14–17]. In the presented paper, the review of synthetic methods and structural characterization of the following type of complexes $[\text{M}(\text{OR})_{4-x}(\text{L})_x]$ ($\text{M} = \text{Ti(IV)}, \text{Zr(IV)}$, OR = alkoxo ligand, L = β -diketones, carboxylates) has been carried out. The volatile properties of these compounds as well as their low reactivity towards water caused that above mentioned complexes are used as TiO_2 and ZrO_2 precursors in CVD processes and therefore a special attention has been paid to this problem.

Substitution of alkoxo groups by β -diketonate ligands in the alkoxide/ β -diketonate molar ratio of 1:1 makes possible the synthesis of monomeric complexes of the general formula $[\text{Ti}(\text{OR})_2(\beta\text{-diketonate})_2]$. The use of an excess of β -diketonate (1:2) leads to the formation of dimeric complexes $([\text{Ti}(\text{OR})_2(\beta\text{-diketonate})_2])_2$ (Fig. 2) [27]. Sensitivity of these compounds to moisture was significant lower than the parent Ti(IV) alkoxides. Suitable volatility of the mentioned complexes and thermal decomposition to TiO_2 caused that their use as CVD precursors is possible. Deposition experiments proved that pure TiO_2 layers of anatase form were obtained at temperatures higher than 573 K using $[\text{Ti}(\text{dpm})_2(\text{O}^i\text{Pr})_2]$ [25] and $[\text{Ti}(\text{mpd})(\text{mdop})(\text{m-OME})_2]$ [93] as precursors.

From Zr(IV) β -diketonate derivatives, only $[\text{Zr}(\text{OR})_2(\text{thd})_2]$ ($\text{R} = \text{O}^i\text{Pr}, ^t\text{Bu}$) and $[\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{thd})_2]$ were used for the deposition of ZrO_2 by CVD methods [98]. According to the literature reports, above mentioned β -diketonates were less reactive and easier to handle than parent alkoxides, but their volatility was significantly lower. ZrO_2 layers were also prepared using $[\text{Zr}(\text{acac})_2(\text{hfip})_2]$ but in deposited films, traces of fluorine contaminations were observed [103].

Oxo-alkoxo carboxylate Ti(IV) derivatives were synthesized in reactions of Ti(IV) alkoxides with carboxylic acids (Fig. 4). The structure of these complexes consists of oxo-metallic skeletons (Fig. 5), which size and structure depends on (a) metal alkoxide/carboxylic acid molar ratio, (b) type of alkoxide and carboxylate ligand, and (c) reaction temperature. Results of these works suggest that Ti(IV) complexes, which structure consists of $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_4(\text{OOCR})_6]$ ($\text{R} = \text{O}^i\text{Pr}, ^t\text{Bu}, ^i\text{Bu}, \text{R}' = \text{H}, \text{Me}, ^t\text{Bu}, \text{CH}_2\text{Bu}, \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Et}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Oph}$) clusters are the most stable (Fig. 7) [34, 44]. These types of Ti(IV) complexes were also prepared in the reaction of Ti(IV) trimethylsiloxide with 2 fold excess of organic acids [45]. Thermolysis of $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_4(\text{OOCR})_6]$ proceeds with their partial decomposition and formation of a volatile and stable Ti(IV) alkoxide and Ti(IV) carboxylate [43]. Results of CVD experiments confirm that these types of complexes have promising properties as titanium dioxide precursors [88, 94]. Thin titanium dioxide films have been deposited in the temperature range 673–873 K on Si(111) substrates. The structure and surface morphology of the layers change with an increase of temperature from the large grain of TiO_2 anatase ($T_D = 713\text{--}733$ K), to close-packed crystals of rutile form ($T_D = 853\text{--}873$ K).

A result of the reaction of Zr(IV) alkoxides with organic acids are oxo/hydroxo Zr(IV) carboxylate or oxo/hydroxo Zr(IV) carboxylate alkoxides (Fig. 9) [57–59]. Their low volatility and high thermal stability makes them unsuitable for CVD processes. Application of fluorinated carboxylate ligands increases the volatility of these compounds. ZrO_2 layers have been deposited by CVD using $[\text{Zr}_6\text{O}_6(\text{OH})_4(\text{O}^i\text{Pr})_4(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R}' = \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_3\text{F}_7$) as precursors, at ~853 K. Analysis of the literature data showed that carboxylate substituted oxozirconium complexes can be applied for the preparation of inorganic-organic hybrid polymers [104, 105].

Keywords: titanium(IV) and zirconium(IV) complexes, crystal structure, IR, NMR, thermal properties

Słowa kluczowe: kompleksy tytanu(IV) i cyrkonu(IV), struktura krystaliczna kompleksów, IR, NMR, właściwości termiczne

WSTĘP

Cienkie warstwy ditlenków tytanu(IV) i cyrkonu(IV) należą do materiałów często wykorzystywanych we współczesnych technologiach. Stosowane są one w mikroelektronice, optyce, optoelektronice, fotokatalizie oraz jako powłoki ochronne (antykorozyjne, antyseptyczne itp.). Tak różne zastosowania wynikają z właściwości fizykochemicznych TiO_2 i ZrO_2 , z których najważniejsze to: wysoki współczynnik załamania światła ($n = 2,616\text{--}2,903$ TiO_2), niska absorpcja w zakresie widzialnym, właściwości foto- i elektroluminescencyjne, wysoka stała dielektryczna ($\epsilon_{\text{TiO}_2} = 120$ dla rutylu), niskie przewodnictwo termiczne, duża stabilność i odporność chemiczna. Cienkie warstwy tlenków metali otrzymuje się technikami odparowania i kondensacji [1], hydrolizy w płomieniu [2], naporowywania próżniowego, zol-żel, a także chemicznego osadzania z fazy gazowej (CVD). Spośród wymienionych metod dwie ostatnie należą do najczęściej wykorzystywanych w procesach otrzymywania wysokiej jakości materiałów ceramicznych, nanowarstw tlenków metali, nieorganiczno-organicznych materiałów hybrydowych, materiałów kompozytowych typu $\text{M}_2\text{O}/\text{M}'$ ($\text{M} = \text{Ti}, \text{Zr}; \text{M}' = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}, \text{Pt}, \text{Pd}$) oraz materiałów mezoporowatych [3–15].

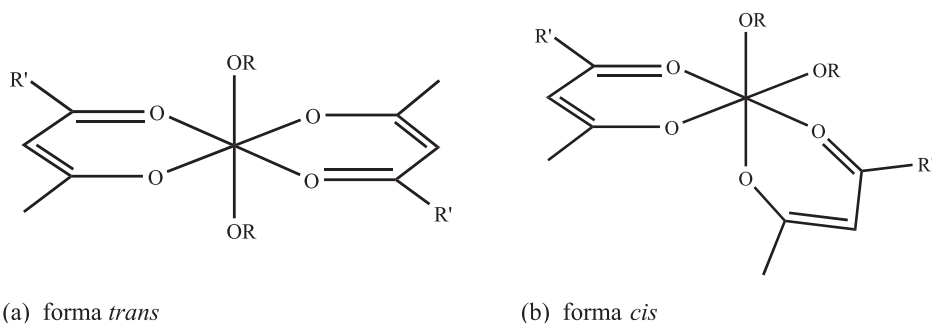
Istotną rolę w metodach CVD odgrywają prekursorzy, tj. związki chemiczne, których termiczny rozkład prowadzi do utworzenia warstwy tlenku metalu o wysokiej czystości, ściśle określonej strukturze i właściwościach. Związki te muszą charakteryzować się odpowiednią lotnością i termiczną stabilnością, niską temperaturą rozkładu do tlenku metalu (np. dla zastosowań w mikroelektronice temperatura osadzania powinna być niższa niż 300°C), tanią i prostą syntezą. Prekursorami najczęściej stosowanymi w technikach CVD są alkoholany Ti(IV) i Zr(IV) ($\text{M}(\text{OR})_4$). Jednak wysoka reaktywność tej grupy związków z reagentami nukleofilowymi, szczególnie ich podatność na hydrolizę nawet przy śladowej obecności wody w powietrzu, spowodowała rozpoczęcie poszukiwań nowych połączeń Ti(IV) i Zr(IV) o niższej reaktywności. Jednym z kierunków prac jest synteza związków kompleksowych Ti(IV) i Zr(IV) będących wynikiem podstawienia ligandów alkoholanych przez anionowe, ligandy dwudonrowe, takie jak β -diketoniany, karboksylany, alkilamidami, sulfonianami [14–17]. Reakcje te pozwalają na otrzymanie mono- i wielordzeniowych związków kompleksowych tytanu i cyrkonu o właściwościach odpowiednich do ich zastosowania w procesach CVD oraz metodach zol-żel.

W prezentowanej pracy podsumowano wyniki badań nad syntezą, charakterystyką strukturalną i termicznymi właściwościami kompleksów Ti(IV) i Zr(IV) z β -diketonianami, β -diketoestrami i karboksylanami. Przedyskutowano również możliwości ich zastosowania w procesach osadzania cienkich warstw TiO_2 i ZrO_2 metodami chemicznego osadzania z fazy gazowej (CVD) oraz wykorzystania tego typu połączeń do otrzymywania nieorganiczno-organicznych polimerów hybrydowych.

1. SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA KOMPLEKSÓW Ti(IV) Z LIGANDAMI O-DONOROWYMI

1.1. REAKCJE ALKOHOLANÓW Ti(IV) Z β -DIKETONAMI

Pierwsze doniesienia na temat otrzymywania połączeń alkoholów Ti(IV) z β -diketonami pochodzą z lat 50. XX wieku. Dotyczą one reakcji $Ti(OR)_4$ ($R = Et, Pr, Bu$) z acetyloacetonem (acac) i etylo acetyloacetonem (etac), prowadzonych przy zachowaniu stosunku molowego reagentów 1:1 i 1:2 [20, 21]. Głównymi produktami były stałe lub ciekłe połączenia monordzeniowych kompleksów o wzorach sumarycznych $[Ti(OR)_3(\beta\text{-diketonian})]$ (1:1; $R = Et, Pr, Bu$) oraz $[Ti(OR)_2(\beta\text{-diketonian})_2]$ (1:2; $R = Et, Pr, Bu$; $\beta\text{-diketonian} = acac, etac$). Badania spektroskopowe (IR, 1H NMR) wykazały, że kompleksy typu $[Ti(OR)_2(\beta\text{-diketonian})_2]$ mogą tworzyć izomery, w których ligandy alkoholowe zajmują położenia *trans* lub *cis* (Rys. 1).

(a) forma *trans*(b) forma *cis*

Rysunek 1. Schemat struktury (a) *trans*- i (b) *cis*- $[Ti(OR)_2(\beta\text{-diketonian})_2]$

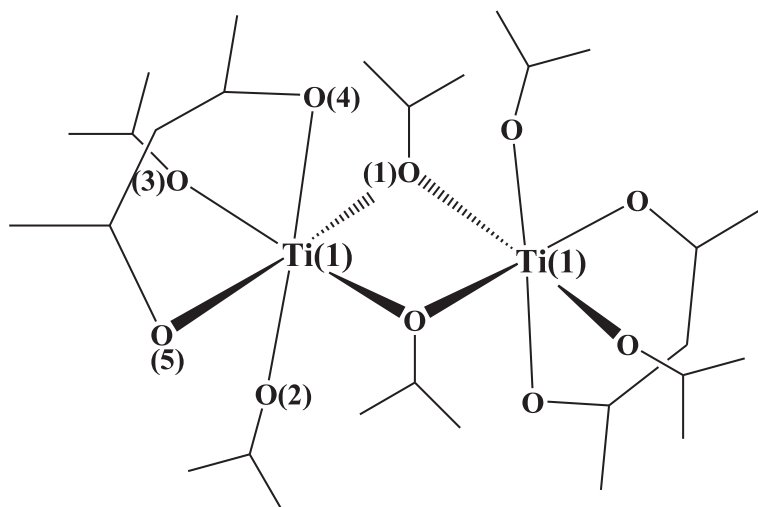
($R = Et, Pr, Bu$, $\beta\text{-diketonian} = acetylacetonian (acac)$ i etylo acetyloacetonian (etac)) [21]

Figure 1. Scheme of the molecular structure of (a) *trans*- and (b) *cis*- $[Ti(OR)_2(\beta\text{-diketonate})_2]$

($R = Et, Pr, Bu$, $\beta\text{-diketonate} = acetylacetonate (acac)$, ethyl acetylacetonate (etac)) [21]

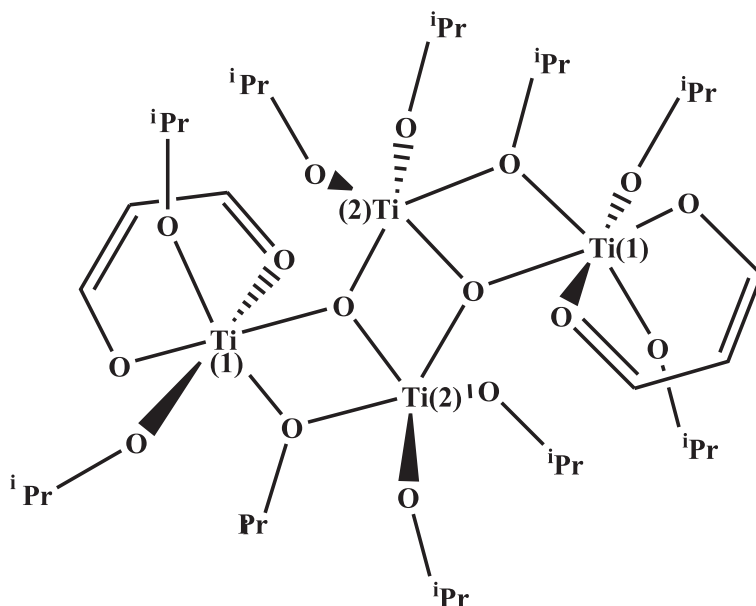
Analiza danych krystalograficznych oraz widm 1H NMR wykazała [22, 23], że zarówno w sieci krystalicznej, jak i roztworach najbardziej stabilną formą tego typu kompleksów jest forma *cis*, czego przykładem są: $[Ti(O^iPr)_2(thd)_2]$ (thd – 2,2,6,6-tetrametyl-3,5-heptanodion) [24], $[Ti(O^iPr)_2(dpm)_2]$ (dpm – 2,2,6,6-tetrametyloheptan-3,5-dion) [25] oraz $[Ti(OEt)_2(bzac)_2]$ (bzac – 1-fenylobutani-1,3-dion) [26]. Badając różnice mas cząsteczkowych kompleksów $[Ti(OR)_2(\beta\text{-diketonian})_2]$ ($R = Et, Pr, Bu$; $\beta\text{-diketonian} = acac, etac$), Yamamoto i Kambara zwrócili uwagę na możliwość tworzenia struktur dimerycznych typu $[TiO(acac)_2]_2$ [21, 27]. Badania krystalograficzne Erringtona i współpracowników wykazały, że reakcja $Ti(OR)_4$ ($R = Me, Et, ^nPr, ^iPr$) z β -diketonami (acac, tmhd (tmhd = 2,2,6,6-tetrametyloheptan-3,5-dion)) prowadzi do otrzymania kompleksów typu $[Ti(OR)_3(\beta\text{-diketonian})]_2$ [28]. W fazie stałej związki te tworzą dwurdzeniowe struktury centrosymetryczne,

w których oktaedrycznie otoczone atomy Ti(IV) połączone są mostkującymi ligandami alkoholowymi (Rys. 2). Analizując widma ^1H NMR stwierdzono, że w roztworze izopropanolowym $[\text{Ti}(\text{OR})_3(\beta\text{-diketonian})]_2$ tworzy mieszaninę złożoną z dimerów $[\text{Ti}(\text{OR})_3(\beta\text{-diketonian})]_2$, monomerów $[\text{Ti}(\text{OR})_2(\beta\text{-diketonian})_2]$ oraz $\text{Ti}(\text{OR})_4$. Zauważono przy tym, że na przewagę jednej z form w roztworze bezpośredni wpływ ma rodzaj liganda alkoholowego. Dominację formy monomerycznej ($[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\beta\text{-diketonian})_2]$) zaobserwowano w przypadku stosowania ligandów izopropanolowych. Natomiast przewagę form dimerycznych $[\text{Ti}(\text{OR})_3(\beta\text{-diketonian})]_2$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, ^i\text{Pr}$) stwierdzono w widmach ^1H NMR roztworów HOR ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, ^i\text{Pr}$) [28].



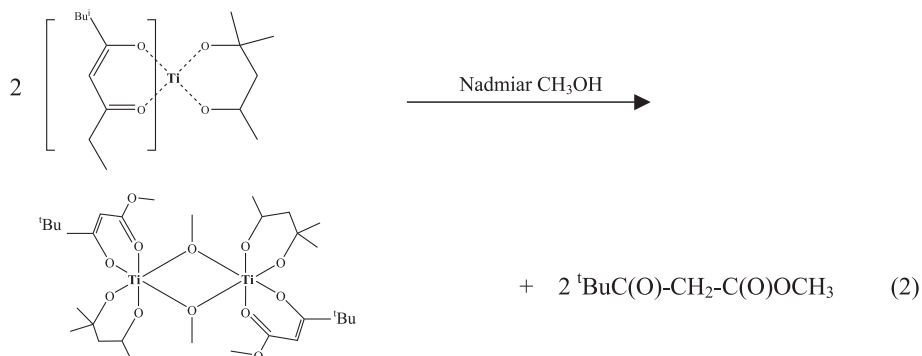
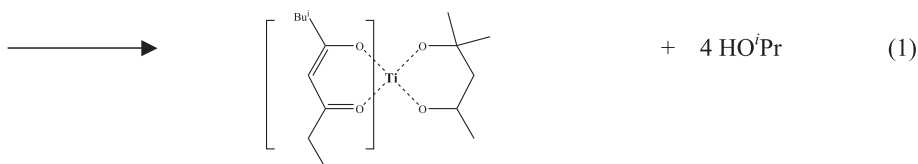
Rysunek 2. Schemat struktury krystalicznej $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3(\text{acac})]_2$ [27]
 Figure 2. Scheme of the crystal structure of $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3(\text{acac})]_2$ [27]

Stosując dwukrotny nadmiar acetylacetonianu w reakcji z $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ otrzymano czterordzeniowy kompleks o wzorze ogólnym $[\text{Ti}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-O}^i\text{Pr})_2(\text{O}^i\text{Pr})_8(\text{acac})_2]$ [29]. Jego strukturę tworzą tleno/alkoholanowe rdzenie typu $[\text{Ti}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-O}^i\text{Pr})_2]$, stabilizowane przez mostkujące ligandy β -diketonianowe i alkoholowe, zapobiegające tworzeniu klastrów złożonych z większej liczby atomów tytanu. Atomy Ti(IV) mają dwa typy otoczeń: (a) pseudooktaedryczne (Ti(1)) oraz (b) skręconej piramidy kwadratowej Ti(2) (Rys. 3). Sferę koordynacyjną atomu Ti(1) tworzą dwa atomy tlenu liganda acetylacetonowego, dwa atomy tlenu terminalnych ligandów izopropanolowych oraz dwa atomy tlenu dwóch mostkujących ligandów alkoholowych. Natomiast otoczenie atomów Ti(2) tworzą atomy tlenu dwóch terminalnych i trzech mostkujących ligandów izopropanolowych (Rys. 3).



Rysunek 3. Schemat struktury krystalicznej $[\text{Ti}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-O'Pr})_2(\text{O'Pr})_8(\text{acac})_2]$ [29]
 Figure 3. Scheme of the crystal structure of $[\text{Ti}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-O'Pr})_2(\text{O'Pr})_8(\text{acac})_2]$ [29]

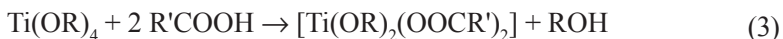
Wielordzeniowe kompleksy Ti(IV) otrzymywano również w wyniku reakcji alkoholów Ti(IV) z β -diketoestrami. Badania strukturalne wykazały, że atomy tytanu tworzą słabsze wiązania tytan-ligand, co ma bezpośredni wpływ na łatwiejszy termiczny rozkład tego typu kompleksów do ditlenku tytanu, a tym samym możliwość ich zastosowania w procesach osadzania [30]. Badania kompleksów estrów winianowych Ti(IV) wykazały, że w zależności od stosunku molowego oraz rodzaju liganda powstają pochodne dimeryczne typu $[\text{Ti}_2(\text{DIET})_3(\text{ONBn}_2)_2]$ (DIET = winian diisopropylowy, $\text{ONBn}_2 = N,N$ -dibenzylksoamina). Równania (1) i (2) przedstawione na Schemacie 1 prezentują proponowany mechanizm tworzenia wspomnianego kompleksu.



Schemat 1. Proponowany mechanizm reakcji izopropanolanu Ti(IV) z β -diketoeestrem [30]
 Scheme 1. Proposed mechanism for the reaction of Ti(IV) isopropoxide and β -diketoester [30]

1.2. REAKCJE ALKOHOLANÓW Ti(IV) Z KWASAMI KARBOKSYLOWYMI

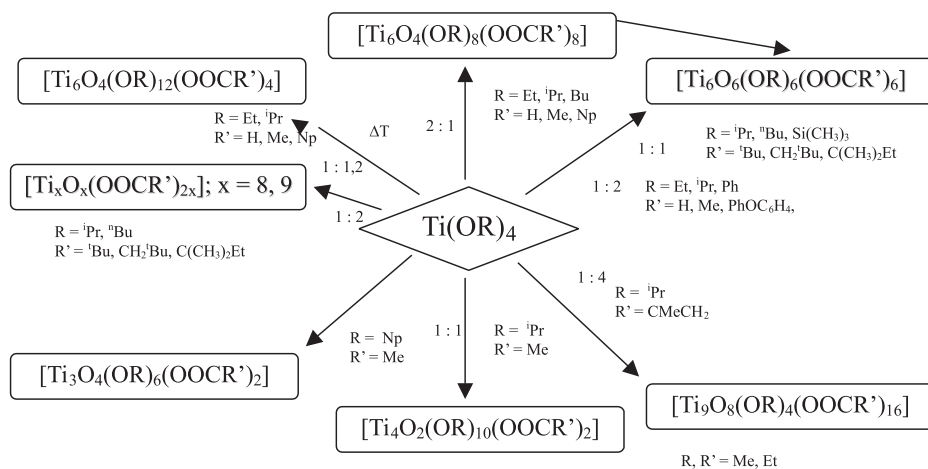
Szczególnie interesujące są reakcje alkoholów tytanu(IV) z kwasami karboksylowymi, w których te ostatnie pełnią podwójną rolę [31–33]. Z jednej strony karboksylany zachowują się jak ligandy dwudonorowe, co prowadzi do utworzenia odpowiednich alkoholano-karboksylanowych kompleksów Ti(IV). Z drugiej strony, wobec nadmiaru kwasu i procesów estryfikacji, powstają odpowiednie tleno-karboksylanowe lub tleno-alkoholano karboksylanowe kompleksy Ti(IV). Przykładem są reakcje etanolanu lub izopropanolanu Ti(IV) z kwasem benzoesowym [31, 32]. Stosując dwukrotny nadmiar kwasu, otrzymano związki kompleksowe o wzorach ogólnych $[\text{Ti}(\text{OR})_2(\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ ($\text{R} = \text{Et}, i\text{Pr}$), zgodnie z równaniem (3).



Natomiast używając trzykrotnego nadmiaru kwasu karboksylowego otrzymano tleno-karboksylanowe kompleksy Ti(IV), zgodnie z równaniami (4) i (5).



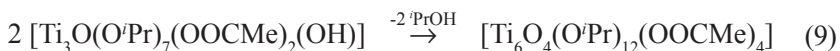
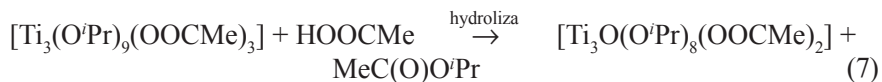
W zależności od rodzaju alkoholano Ti(IV), kwasu organicznego, a także warunków reakcji (temperatura, stosunek molowy alkoholano/karboksylan) otrzymywano tleno-alkoholano karboksylanowe lub tleno-karboksylanowe kompleksy Ti(IV), o zróżnicowanym składzie i wielkości tleno-tytanowego rdzenia (Rys. 4) [34–36].

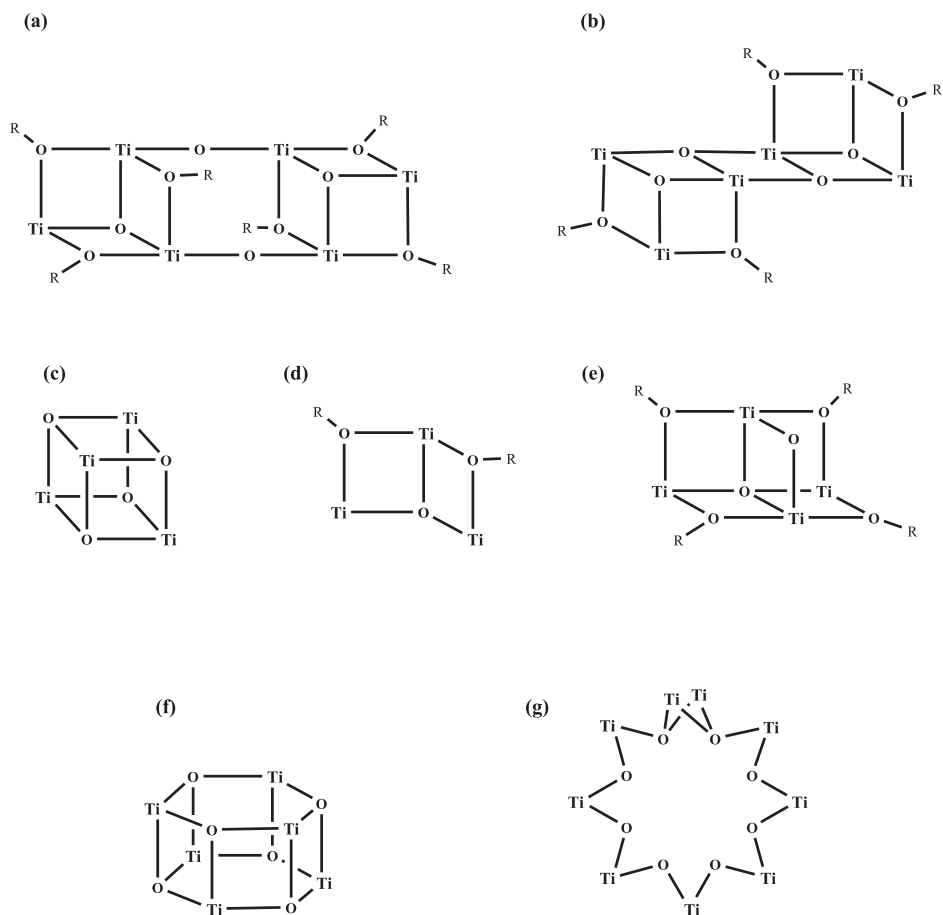


Rysunek 4. Reakcje alkoholano Ti(IV) z różnymi kwasami karboksylowymi [34]
 Figure 4. Reactions of Ti(IV) alkoxides with various carboxylic acids [34]

Analiza danych krystalograficznych pozwoliła na wyróżnienie siedmiu typów tleno-tytanowych szkieletów, które występują w sieci krystalicznej wymienionych związków Ti(IV) (Rys. 5) [37, 38].

W wyniku reakcji $Ti(OR)_4$ (R = Et, ⁱPr, ⁿBu) z kwasem octowym, przy zachowaniu stosunku molowego 1:1 lub 1:2, otrzymano związki, które można opisać wzorem ogólnym $[Ti_6O_4(OR)_{16-4n}(OOCMe)_{4n}]$ (R = Et (1:1), ⁱPr (1:1 lub 1:2), ⁿBu (1:2)) [39–41]. Przykładem jest $[Ti_6O_4(O^iPr)_{12}(OOCMe)_4]$, którego mechanizm tworzenia przebiega zgodnie z równaniami (6)–(9) [39].





Rysunek 5. Przykłady tytanowo-tlenowych rdzeni ($[\text{Ti}_x(\mu_n\text{-O})_y]$ ($n = 2, 3$)) tworzonych w strukturach związków kompleksowych Ti(IV), otrzymywanych w wyniku reakcji $\text{Ti}(\text{OR})_4$ z kwasami karboksylowymi:

- (a) wzajemnie odwrócone sześciiany mostków tlenowych z usuniętymi narożnikami, (b) wzajemnie odwrócone sześciiany o wspólnych krawędziach z usuniętymi narożnikami, (c) sześciian, (d) sześciian z usuniętymi dwoma narożnikami, (e) sześciian o wspólnej ścianie i zwiarcie usuniętych narożników, (f) graniastosłup heksagonalny, (g) rozeta [37, 38]

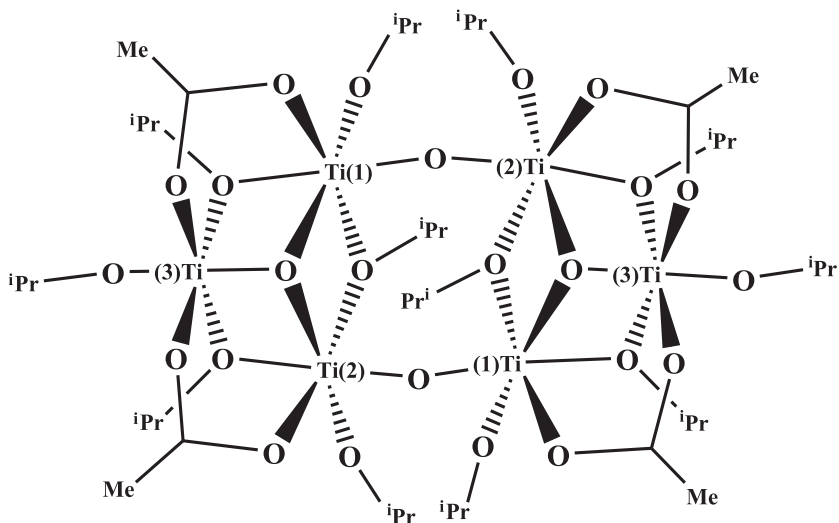
Figure 5. Examples of oxo cores ($[\text{Ti}_x(\mu_n\text{-O})_y]$ ($n = 2, 3$)) formed in structures of Ti(IV) complexes synthesized in the reaction of $\text{Ti}(\text{OR})_4$ with carboxylic acids: (a) inversion-related, corner-removed, oxide-bridge cube, (b) inversion-related, corner-removed, edge-shared cube, (c) cube, (d) dual corner-missing cube, (e) face-shared, mirror corner-removed cube, (f) hexagon prism, (g) rosette [37, 38]

Sześciordzeniowa struktura pokazana na Rysunku 5(a), powstaje w wyniku połączenia dwóch trygonalnych jednostek ($[\text{Ti}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OOCMe})_2(\mu_2\text{-O}^i\text{Pr})_3\text{-}(\text{O}^i\text{Pr})_5]$), tworzonych jako układy pośrednie (równania (6) i (7)). Utworzenie mostka tlenowego, typu $\mu_3\text{-O}$, może być wynikiem:

- (a) bezpośredniej estryfikacji wewnątrz trimeru $[\text{Ti}_3(\text{O}^i\text{Pr})_9(\text{OOCMe})_3]$, zgodnie z mechanizmem katalizy homogenicznej, występującej zawsze w przypadku alkoksioctanów,

(b) estryfikacji polegającej na powolnej wymianie cząsteczek kwasu organicznego i alkoholu. W trakcie tego procesu tworzą się cząsteczki wody, co prowadzi do homogenicznej hydrolizy i kondensacji.

Hydroliza jednej z terminalnych grup alkoholowych $[\text{Ti}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OOCMe})_2(\mu_2\text{-O}^i\text{Pr})_3(\text{O}^i\text{Pr})_5]$ skutkuje utworzeniem formy $[\text{Ti}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OOCMe})_2(\mu_2\text{-O}^i\text{Pr})_3(\text{O}^i\text{Pr})_4(\text{OH})]$ (równanie (8)). Kompleks $[\text{Ti}_6\text{O}_4(\text{O}^i\text{Pr})_{12}(\text{OOCMe})_4]$ powstaje otrzymywany w wyniku eliminacji cząsteczek alkoholu (HO^iPr , równanie (9)) z dwu ulegających hydrolizie trimerycznych jednostek $[\text{Ti}_3\text{O}(\text{O}^i\text{Pr})_7(\text{OOCMe})_2(\text{OH})]$ (Rys. 6) [39]. Zastosowanie w powyższej reakcji kwasu 3,3-dimetylobutyowego ($\text{HOOCCH}_2^i\text{Bu}$ (HONc)) doprowadziło do otrzymania kompleksu, którego tytanowo-tlenowy szkielet przedstawiono na rysunku 5(b). Dane literaturowe dotyczące $[\text{Ti}_4\text{O}_4(\text{O}^i\text{Bu})_4(\text{OOC}^i\text{Pr})_4]$ wskazują, że strukturę tego kompleksu tworzą sześciany, posiadające w narożach cztery atomy tytanu i cztery atomy tlenu mostków $\mu_3\text{-O}$ (Rys. 5(c)) [42]. Obecność tlenowo-tytanowych szkieletów, przedstawionych na Rys. 5(d) i 5(e), stwierdzono w sieci krystalicznej $[\text{Ti}_3\text{O}(\text{OCH}_2^i\text{Bu})(\text{OOCMe})_2]$ [38] i $[\text{Ti}_4(\mu_4\text{-O})(\mu\text{-O})(\text{OOCH})_2(\text{O}^i\text{Pr})_{10}]$ [37].



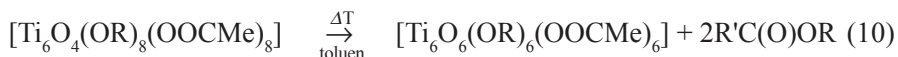
Rysunek 6. Struktura krystaliczna $[\text{Ti}_6\text{O}_4(\text{O}^i\text{Pr})_{12}(\text{OOCMe})_4]$ [39]

Figure 6. Crystal structure of $[\text{Ti}_6\text{O}_4(\text{O}^i\text{Pr})_{12}(\text{OOCMe})_4]$ [39]

Stosując dwukrotny nadmiar kwasu karboksylowego (HOOCR' ; $\text{R}' = \text{H}, \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_4\text{OPh}$), zgodnie z równaniem (10), otrzymano sześciordzeniowe kompleksy o wzorze ogólnym $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R} = \text{Et}, i\text{Pr}$) [34, 37].

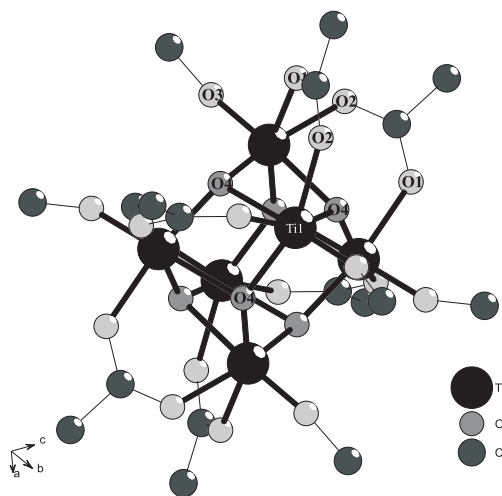


Połączenia tego typu otrzymano również w wyniku reakcji alkoholów Ti(IV) ($\text{Ti}(\text{OR})_4$; $\text{R} = \textit{i}\text{Pr}$, $\textit{n}\text{Bu}$, $\textit{t}\text{Bu}$) oraz trimetylosilanolanu Ti(IV) z HCOOR' ; gdzie $\text{R}' = \textit{t}\text{Bu}$, $\text{CH}_2\textit{t}\text{Bu}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Et}$, przy zachowaniu stosunku molowego 1:1 [43–45]. Badania krystalograficzne i spektroskopowe potwierdziły tworzenie się analogicznego typu struktury, jak w przypadku układów otrzymywanych przy zachowaniu stosunku molowego 1:2. Kompleksy $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCMe})_6]$ ($\text{R} = \text{Et}$ lub $\textit{i}\text{Pr}$) otrzymywano także w wyniku ogrzewania (15 h) układów typu $[\text{Ti}_6\text{O}_4(\text{OR})_8(\text{OOCMe})_8]$ [46]. Zgodnie z proponowanym mechanizmem, w trakcie ogrzewania następuje eliminacja dwu cząsteczek estru i utworzenie heksamerycznego klasteru typu $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCMe})_6]$ (równanie (11)).



gdzie $\text{R} = \text{Et}$ lub $\textit{i}\text{Pr}$

Inną metodę syntezy, prowadzącą do otrzymania analogicznego typu kompleksu, zastosowali Ammala i współpracownicy [47]. Prowadząc reakcję $[\text{Fe}_4(\mu_3\text{-O})_2(\text{OOCPh})_8(\text{py})_2]$ z *n*-propanolem Ti(IV) otrzymali pochodne żelaza i tytanu zawierające zarówno grupy karboksylanowe, jak i alkoholowe. Dodatek $\text{HOCH}_2\textit{t}\text{Bu}$ do mieszaniny reakcyjnej doprowadził do wykrystalizowania $[\text{Ti}_6(\mu_3\text{-O})_6(\text{OCH}_2\textit{t}\text{Bu})_6(\text{OOCPh})_6]$, co potwierdziły wyniki badań krystalograficznych [47]. Strukturę krystaliczną tych kompleksów tworzą heksagonalne rdzenie $[\text{Ti}_6(\mu_3\text{-O})_6]$ (Rys. 5(f)), w których atomy tytanu znajdują się w narożach skróconego oktaedru. Atomy tytanu połączone są mostkami tlenowymi typu $\mu_3\text{-O}$. Utworzony rdzeń jest stabilizowany przez sześć mostków karboksylanowych typu *syn-syn* i sześć terminalnych ligandów alkoholowych (Rys. 7).



Rysunek 7. Struktura krystaliczna $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{O}'\text{Pr})_6(\text{OOC}'\text{Bu})_6]$ [44]

Figure 7. Crystal structure of $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{O}'\text{Pr})_6(\text{OOC}'\text{Bu})_6]$ [44]

Porównanie danych krystalograficznych kompleksów $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R} = \text{'Pr}$, $\text{R}' = \text{H}$, 'Bu , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ph}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{'Bu}$, $\text{R}' = \text{Ph}$; Tab. 1) wskazuje, że rodzaj kwasu organicznego ma bezpośredni wpływ na sposób upakowania cząsteczek w sieci krystalicznej.

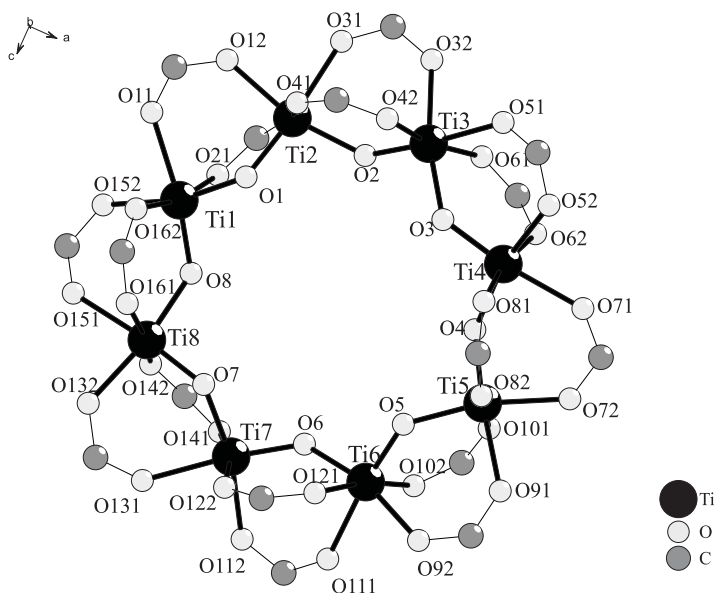
Tabela 1. Średnie odległości Ti-O i kąty O-Ti-O szkieletu $[\text{Ti}_6(\mu_3\text{-O})_6]$ tworzących strukturę krystaliczną kompleksów $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R} = \text{'Pr}$, $\text{R}' = \text{H}$, 'Bu , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ph}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{'Bu}$, $\text{R}' = \text{Ph}$)
Table 1. Average Ti-O distances and O-Ti-O angles for $[\text{Ti}_6(\mu_3\text{-O})_6]^{12+}$ skeletons of $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R} = \text{'Pr}$, $\text{R}' = \text{H}$, 'Bu , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Ph}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{'Bu}$, $\text{R}' = \text{Ph}$)

R'	H	'Bu	Ph	C ₆ H ₄ Ph
Układ krystalograficzny	jednoskośny	trygonalny	romboedryczny	trójskośny
	$P2_1/c$	$R\bar{3}r$	$R\bar{3}(\#148)$	$P\bar{1}$
Długości wiązań [Å]				
Ti-O ⁱ	1,88	1,88	1,88	1,88
Ti-O ⁱⁱ	1,94	1,89	1,92	1,91
Ti-O ⁱⁱⁱ	2,15	2,14	2,15	2,15
Kąty [deg]				
O ⁱ -Ti-O ⁱⁱ	99,9	100,6	101,7	brak danych
O ⁱ -Ti-O ⁱⁱⁱ	101,0	100,2	127,9	brak danych
O ⁱⁱ -Ti-O ⁱⁱⁱ	134,1	134,0	130,1	brak danych
Lit.	[34]	[44]	[47]	[37]

Jednocześnie wyniki badań strukturalnych wskazują na brak wyraźnego wpływu rodzaju kwasu na odległości Ti-O mostków tlenowych wewnątrz rdzenia $[\text{Ti}_6(\mu_3\text{-O})_6]^{12+}$. Uwagę zwracają wyraźne różnice w wielkościach kątów O-Ti-O kompleksów $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OCH}_2\text{'Bu})_6(\text{OOCPh})_6]$ i $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{O'Pr})_6(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R}' = \text{H}$, 'Bu), które mogą być spowodowane wpływem liganda karboksylanowego.

Kompleks mający strukturę rozety (Rys. 5(g)) otrzymano w wyniku reakcji *n*-propanolanu Ti(IV) z czterokrotnym nadmiarem kwasu metakrylowego. Strukturę $[\text{Ti}_9\text{O}_8(\text{'Pr})_4(\text{OMc})_{16}]$ tworzy pierścień złożony z 9 oktaedrów $[\text{TiO}_6]$, połączonych przez sześć mostków tlenowych typu $\mu_2\text{-O}$ i dwa typu $\mu_3\text{-O}$. Siedem spośród sąsiadujących oktaedrów jest połączonych 14 mostkami karboksylanowymi typu *syn-syn* [48]. Natomiast otoczenie dwu atomów tytanu tworzy sześć atomów tlenu; mostków $\mu_3\text{-O}$, ligandów metakrylanowych i terminalnych ligandów *n*-propanolowych. Pochodne tleno-karboksylanowe Ti(IV) o strukturze rozety otrzymano również w wyniku reakcji izopropanolanu Ti(IV) z kwasami organicznymi typu HOOCR' , gdzie $\text{R}' = \text{'Bu}$, $\text{CH}_2\text{'Bu}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Et}$ [49], przy zachowaniu dwukrotnego nadmiaru

kwasy karboksylowe. Strukturę tego kompleksu tworzą pierścienie ośmiu atomów tytanu(IV) połączonych mostkami μ_2 -O i szesnastoma mostkami μ -OOCR' (Rys. 8).



Rysunek 8. Struktura rozetowa $[\text{Ti}_8\text{O}_8(\text{OPr})_4(\text{OOC}'\text{Bu})_{16}]$ [49]
Figure 8. The rosette structure of $[\text{Ti}_8\text{O}_8(\text{OPr})_4(\text{OOC}'\text{Bu})_{16}]$ [49]

2. SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA KOMPLEKSÓW Zr(IV) Z LIGANDAMI O-DONOROWYMI

2.1. REAKCJE ALKOHOLANÓW Zr(IV) Z β -DIKETONAMI

Reakcje β -diketonów z alkoholami cyrkonu(IV) ($\text{Zr}(\text{OR})_4$) zachodzą z przeniesieniem kwasowego protonu grupy β -diketonianowej (BL) do liganda alkoholowego (OR) i prowadzą do powstania głównie monomerycznych kompleksów o wzorze ogólnym $[\text{Zr}(\text{OR})_{4-x}(\text{BL})_x]$ oraz odpowiednich alkoholi (równanie (12)).



Przykładem są związki kompleksowe otrzymane w wyniku reakcji $\text{Zr}(\text{OR})_4$ ($\text{R} = {}^n\text{Pr}, {}^i\text{Pr}, \text{Bu}$), z takimi β -diketonianami jak: acetyloacetonian (acac), 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetyloacetonian (hfac), 1,1,1-trifluoropentano-2,4-dionan (tfac), *tert*-butyloacetyloacetonian (tbaoc) [50–52]. Struktury dimeryczne, w których dwa, heksago-

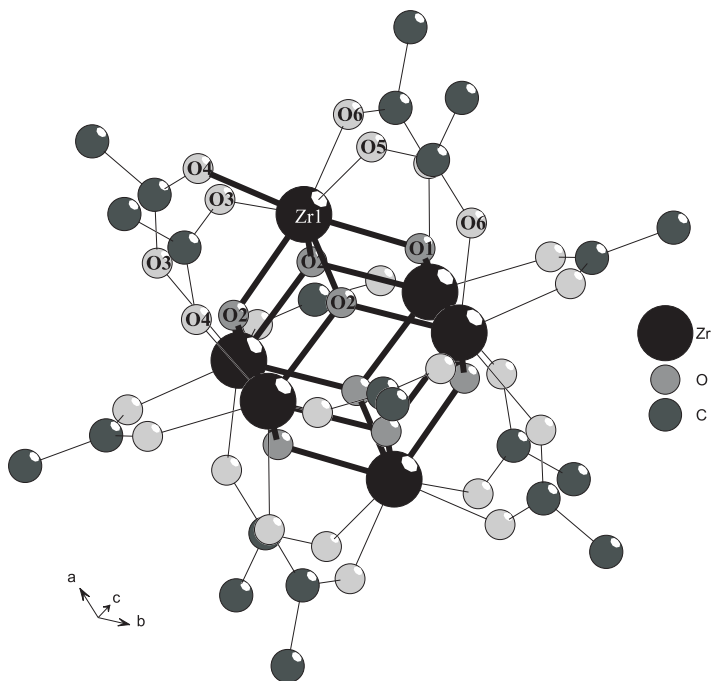
nalnie otoczone atomy Zr(IV) są połączone mostkami tworzonymi przez ligandy izopropanolowe, otrzymano w wyniku reakcji $[\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4 \cdot ({}^i\text{PrOH})]$ z β -diketonami [53, 54]. Przykładem jest kompleks $[\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_3(\text{tmhd})_2]$, który jak wykazały badania krystalograficzne [54], tworzy podobny typ struktury do przedstawionej na Rys. 2 (liczba koordynacyjna atomów cyrkonu(IV) wynosi 6).

2.2. OTRZYMYWANIE WIELORDZENIOWYCH POCHODNYCH KARBOKSYLANOWYCH Zr(IV)

Karboksyłanowe pochodne cyrkonu(IV) otrzymywano zarówno w wyniku reakcji tetrachlorku Zr(IV), jaki i alkoholów Zr(IV) z kwasami organicznymi. Obie metody prowadziły do utworzenia wielordzeniowych okso/hydrokso karboksylanowych kompleksów cyrkonu(IV). Pierwsza z nich pozwoliła na otrzymanie $[\text{Zr}_6\text{O}_6(\text{OH})_2(\text{OOCCHPh}_2)_{10}(\text{phen})_2] \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ ($\text{phen} = 1,10$ -fenantrolina) [55] i $[\text{Zr}_4\text{O}_3(\text{OH})_7(\text{CH}_3\text{COO})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [56]. Strukturę $[\text{Zr}_6\text{O}_6(\text{OH})_2(\text{OOCCHPh}_2)_{10}(\text{phen})_2] \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ tworzą szkielety typu $[\text{Zr}_6\text{O}_6(\text{OH})_2]$, w których sześć atomów cyrkonu(IV) znajduje się w narożach skrzyżowanego oktaedru. Atomy Zr(IV) połączone są sześcioma mostkami tlenowymi typu $\mu_3\text{-O}$ i dwoma $\mu_2\text{-OH}$, które tworzą dwa typy ośmiokoordynacyjnych otoczeń [55]. Atomy Zr(1) tworzą wiązania z atomami tlenu mostków $\mu^3\text{-O}$ (2 atomy), $\mu_2\text{-OH}$ (2 atomy), mostków karboksylanowych typu *syn-syn* (2 atomy) oraz atomami azotu chelatowo wiązanych grup fenantrolinowych (2 atomy). Natomiast otoczenie atomów Zr(2) i Zr(3) tworzą cztery atomy tlenu mostków $\mu_3\text{-O}$, dwa atomy tlenów chelatowo (Zr(2)) i jednodonorowo (Zr(3)) wiązanych grup karboksylanowych oraz dwa atomy tlenu mostkujących ligandów karboksylanowych.

Pochodne karboksylanowe, których strukturę tworzą rdzenie $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]$, otrzymywano w wyniku reakcji alkoholów Zr(IV) z kwasami organicznymi. Zastosowanie 2-10-krotnego nadmiaru kwasu organicznego prowadziło do otrzymania połączeń typu $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{OOCR}')_{12}]$ ($\text{R}' - {}^i\text{Bu}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Et}$ [57], $\text{R}' - (\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2$ [58]) oraz $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{OOCR}')_{12}] \cdot ({}^n\text{PrOH})$ ($\text{R}' - \text{Ph}$, $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2$, [59]). Badania krystalograficzne wykazały wyraźne różnice w budowie wymienionych związków, na które bezpośredni wpływ ma rodzaj użytego kwasu organicznego. W przypadku pochodnej kwasu metakrylowego ($[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{OOC}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2)_{12}]$), otoczenie szkieletu $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]$ składało się z trzech chelatowo wiązanych grup karboksylanowych oraz dziewięciu ligandów karboksylanowych, tworzących dwudonorowe mostki typu *syn-syn* [58]. Uwagę zwraca asymetria cząsteczki $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{OOC}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2)_{12}]$, która wynika z asymetrycznego usytuowania chelatujących i mostkujących ligandów $\text{OOC}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2$ stabilizujących szkielet $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]$ [58]. Stosując w powyższej reakcji kwas akrylowy, otrzymano dimeryczny kompleks o wzorze ogólnym $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{OOCCH}=\text{CH}_2)_{12}]_2 \cdot 4({}^n\text{PrOH})$, w którego strukturze dwie jednostki $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{OOCCH}=\text{CH}_2)_{10}]$ są połączone czterema mostkującymi ligandami karboksylanowymi [59]. W reakcjach z kwasami: trimetylooctowym i 2,2-dimetylobutylovym, bez względu na rodzaj zastosowanego alkoholu Zr(IV)

($Zr(OR_4)$; $R = 'Pr, C(CH_3)_2Et$) otrzymano kompleksy o wzorach ogólnych $[Zr_6O_4(OH)_4(OOCR')_{12}]$. Jednak, w tych przypadkach, rdzenie $[Zr_6O_4(OH)_4]$ stabilizowane są przez dwanaście równoważnych mostków karboksylanowych typu *syn-syn* (Rys. 9) [57].



Rysunek 9. Struktura krystaliczna $[Zr_6O_4(OH)_4(OOCR')_{12}]$ ($R' = 'Bu, C(CH_3)_2Et$) [57]
 Figure 9. Crystal structure of $[Zr_6O_4(OH)_4(OOCR')_{12}]$ ($R' = 'Bu, C(CH_3)_2Et$) [57]

Również i tutaj zastosowanie innego kwasu karboksylowego (3,3-dimetylobutyłowego) doprowadziło do otrzymania kompleksu dimerycznego, o wzorze ogólnym $[Zr_6O_4(OH)_4(OOCCH_2'Bu)_9(OH)_3]_2 (Zr(O'Pr)_4)$, (temperatura pokojowa, atmosfera Ar). Strukturę tego związku tworzą dwie jednostki $[Zr_6O_4(OH)_4(OOCCH_2'Bu)_9]$ połączone sześcioma grupami hydroksylowymi, co potwierdzają wyniki badań spektroskopowych (IR, NMR).

Wpływ rodzaju liganda alkoholowego na strukturę wielordzeniowych alkoholano karboksylanowych kompleksów Zr(IV) przejawia się między innymi zmianą liczby koordynacyjnej atomu cyrkonu. W omawianych wyżej połączeniach karboksylanowych, otrzymywanych z izopropanolanu Zr(IV), liczba koordynacyjna wynosiła 8. Kompleksy typu $[Zr_6O_2(OBu)_{10}(OOCCH=CH_2)_{10}]$ i $[Zr_6O_2(OMe)_4(OBu)_2(OOCCH=CH_2)_{14}]$, w których liczba koordynacyjna wynosiła 7, otrzymano w wyniku reakcji *n*-butanolanu Zr(IV) z kwasem metakrylowym [60]. Ich strukturę tworzą dimery, w których szkielety typu $[Zr_3O]$ są stabilizowane przez chelatujące i mostku-

jące ligandy karboksylanowe, mostki tworzone przez ligandy alkoholowe oraz mostki alkoholowe (*n*-butanolowe lub metanolowe). Połączenia, w których atomy Zr(IV) mają liczbę koordynacyjną 6, otrzymano w wyniku reakcji $[\text{Zr}(\mu\text{-O}^i\text{Pr})(\text{O}^i\text{Pr})_3(\text{H-O}^i\text{Pr})_2]$ z HOOCR' ($\text{R}' = \text{H, Me, }^i\text{Pr, }^i\text{Bu, CH}_2^i\text{Bu}$), przy zachowaniu stosunku molowego 1:1 [61]. Przeprowadzone badania wykazały, że podstawienie ligandów O^iPr przez proste ligandy karboksylanowe (OOR' ; $\text{R}' = \text{H, Me, }^i\text{Pr, }^i\text{Bu, CH}_2^i\text{Bu}$) prowadziło do otrzymania pochodnych czterordzeniowych, dwurdzeniowych), a także częściowo zhydrolizowanych trójrzeniowych [61]. Reakcje $\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4$ z wymienionymi wyżej kwasami organicznymi skutkowały otrzymaniem połączeń, których tleno-tytanowy szkielet tworzyło pięć atomów Zr(IV) [61].

3. ZASTOSOWANIE KOMPLEKSÓW Ti(IV) I Zr(IV) Z β -DIKETONIANAMI I KARBOKSYLANAMI W METODACH OTRZYMYWANIA NANOMATERIAŁÓW

3.1. PREKURSORY NANOWARSTW TLENKOWYCH OTRZYMYWANYCH METODAMI CVD

Metody otrzymywania nanowarstw ditlenku tytanu(IV), a także ich fizykochemiczne właściwości i zastosowania należą do tematów szczególnie intensywnie badanych w ostatnich latach. Wynika to z faktu, że materiały te posiadają interesujące właściwości optyczne i elektro-optyczne [62–64], foto i elektroluminescencyjne [65–67], a także wykazują aktywność katalityczną i fotokatalityczną [68–71]. Zastosowanie metod chemicznego osadzania z fazy gazowej (CVD) pozwala na sterowanie przebiegiem procesu osadzania warstw TiO_2 o ściśle określonej strukturze krystalicznej, składzie stechiometrycznym oraz stabilności fazowej [72–75]. Szczególnie ważnym problemem jest opracowanie metod otrzymywania warstw TiO_2 o ściśle określonej strukturze i stechiometrii (anataz, rutil) [62, 74, 76]. Jednym ze sposobów rozwiązania tego zagadnienia jest użycie prekursorów pozwalających na tworzenie się warstw tlenkowych o zdefiniowanej strukturze. Warstwy ditlenku tytanu, w metodach CVD, są otrzymywane z halogenków tytanu(IV) (TiCl_4 , TiI_4), w wyniku reakcji z O_2 , H_2O , H_2O_2 [77–79] lub termicznego rozkładu alkoholów Ti(IV) ($\text{Ti}(\text{OR})_4$ ($\text{R} = \text{Et, }^i\text{Pr, }^i\text{Bu}$)) [80–85] (Tab. 2). Podatność tych związków na hydrolizę, nawet wobec śladów wody w powietrzu, zanieczyszczenia warstw tlenków metali halogenkami, to główne mankamenty stosowania wymienionych wyżej prekursorów w procesach CVD. Jednocześnie dane dotyczące najczęściej stosowanych prekursorów TiO_2 (Tab. 2) wskazują, że w większości przypadków otrzymywane są warstwy anatazu lub mieszanina anataz/rutil. Czyste warstwy TiO_2 rutilu otrzymywano stosując izopropanolan Ti(IV), w temperaturach osadzania wyższych niż 1000 K lub przez wyżarzanie wcześniej otrzymanych warstw anatazu, również powyżej 1000 K.

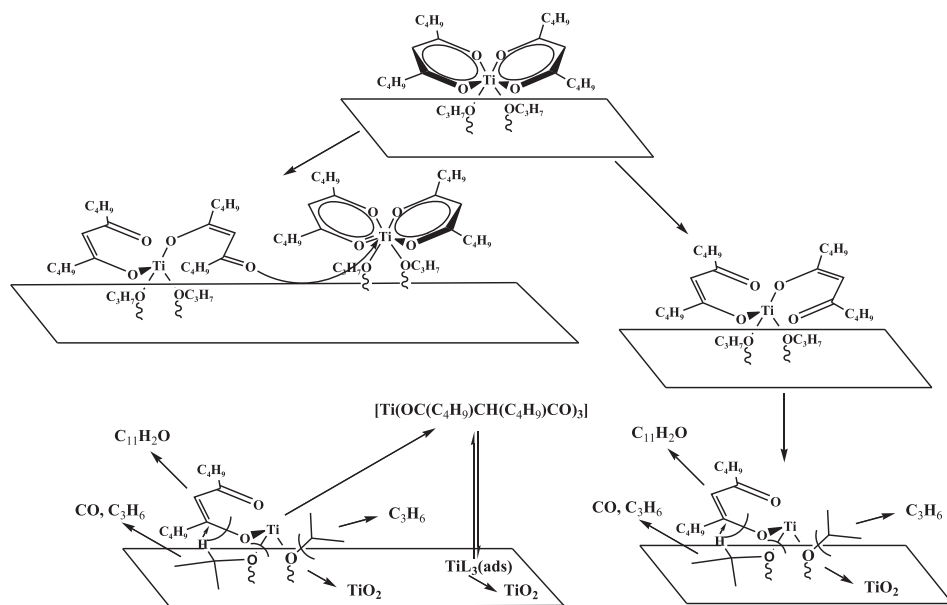
Jedynie stosując Ti_4 osadzano warstwy czystego rutylu w zakresie temperatur 548–648 K, czego potwierdzeniem były badania dyfrakcji rentgenowskiej (XRD) [91].

Tabela 2. Prekursory TiO_2 stosowane w metodach CVD
Table 2. TiO_2 precursors used in CVD methods

Prekursor	Metoda	T_D [K]	Forma alotropowa	Lit.
$Ti(OMe)_4$	ALD	473–673	Amorficzna-Anataz	[79]
$Ti(O^iPr)_4$	MOCVD- Anneling MOCVD ECR LPMOCVD	573–973 1173 773–1023 298–823 423–1123	Anataz- Rutyl Rutyl Anataz Anataz-Rutyl	[80, 81] [82] [83] [83]
$Ti(O^tBu)_4$	PCVD MOCVD	873	Anataz	[84]
$[Ti(\mu-ONep)(ONep)_3]_2$	MOCVD	573	Anataz	[85]
$[Ti(dpm)_2(OPr^i)_2]$	MOCVD	573–773	Anataz	[86]
$[Ti(mpd)(mdop)(\mu-OMe)]_2$	MOCVD	648–723		[87]
$[Ti_6O_6(O^iPr)(OOC^tBu)_6]$	MOCVD	713–873	Anataz-Rutyl	[88]
$[Ti_6O_6(OSiMe_3)(OOC^tBu)_6]$	MOCVD	713–873	Anataz	[45]
$TiCl_4$	CVD	903	Anataz	[89]
Ti_4	CVD, ALD	548–983 548–648	Anataz-Rutyl Rutyl	[90] [91]
$Ti(NO_3)_4$	CVD	603–1173	Anataz-Rutyl	[92]

mpd – 2-metylo-2,4-pentadienolan; mdop – 4,4-dimetylo-3-oxopentanon; dpm – 2,2,6,6-tetrametyloheptan-3,5-dion.

Z tego względu poszukuje się nowych prekursorów TiO_2 , których właściwości osadzania byłyby podobne do stosowanych obecnie alkoholanów $Ti(IV)$, lecz ich stabilność wobec wilgoci byłaby wyższa. Przykładem są prace nad wykorzystaniem w procesach CVD połączeń kompleksowych typu $[Ti(OR)_{4-x}(BL)_x]$ ($BL = \beta$ -diketoniany). Badania termicznych właściwości $[Ti(O^iPr)_2(dpm)_2]$ [86] wykazały, że związek ten charakteryzuje się dobrą lotnością i odpowiednią stabilnością termiczną. Ponadto, w porównaniu z izopropanolanem $Ti(IV)$, jego reaktywność z wodą jest niższa. Turgambaeva i współpracownicy [86], opierając się na wynikach badań z zastosowaniem spektrometrii masowej, zaproponowali mechanizm termicznego rozkładu wspomnianego kompleksu, który przebiega na powierzchni podłoża i prowadzi do utworzenia warstwy TiO_2 (Schemat 2). Należy przy tym zauważyć, że czyste warstwy TiO_2 anatazu otrzymano w zakresie 403–773 K, tj. w temperaturach niższych niż, gdy jako prekursor stosowano izopropanol $Ti(IV)$ (Tab. 2).

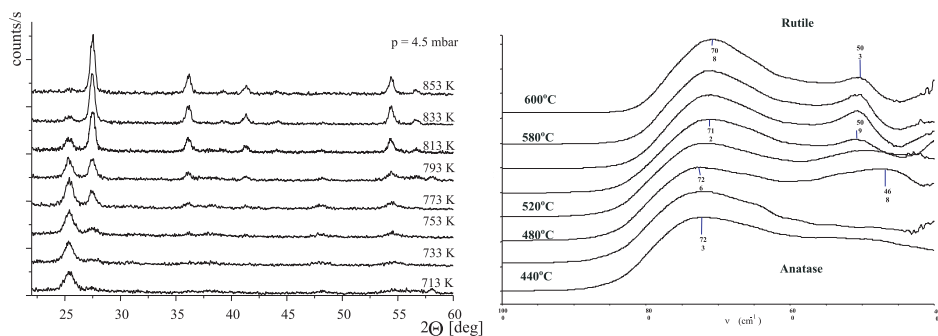


Schemat 2. Proponowany mechanizm termicznego rozkładu $[\text{Ti}(\text{O}'\text{Pr})_2(\text{dpm})_2]$,
jaki zachodzi na powierzchni podłoża [86]

Scheme 2. Proposed mechanism of thermal decomposition of $[\text{Ti}(\text{O}'\text{Pr})_2(\text{dpm})_2]$ on a substrate surface [86]

Czyste warstwy ditlenku tytanu otrzymano przy użyciu $[\text{Ti}(\text{mpd})(\text{mdop})-(\mu\text{-OMe})_2]$ [93]. Strukturę tego związku tworzą dimery podobne do tych, które pokazano na Rys. 2 [93]. Analiza termogravimetryczna wykazała, że temperatura topnienia tego kompleksu wynosiła około 423 K, a termiczny rozkład zachodził powyżej 573 K. Wyniki eksperymentów CVD wykazały, że najwyższą szybkość osadzania (24 nm/min) warstw TiO_2 obserwowano w zakresie 698–748 K. Natomiast w temperaturze 648 K szybkość osadzania wynosiła jedynie 4,5 nm/min [93].

Interesującą, z punktu widzenia zastosowania w procesach CVD, jest grupa sześciordzeniowych tleno-alkoholano karboksylanów Ti(IV). Badając właściwości termiczne $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{O}'\text{Pr})_6(\text{OOCH})_6]$ zwrócono uwagę, że związek ten łatwo sublimuje w temperaturze 423 K, przy ciśnieniu 10^{-3} mbar [37]. Badania kompleksów $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR})_6(\text{OOCR}')_6]$ ($\text{R} = \text{tPr}, \text{SiMe}_3, \text{R}' = \text{tBu}, \text{CH}_2\text{tBu}$) wykazały, że w trakcie termolizy następuje ich częściowy rozkład [43, 60, 94]. Zastosowanie metod spektrometrii masowej (MS EI, 353–573 K) oraz zmiennotemperaturowej spektroskopii IR (VT IR) do analizy składu par tworzonych w zakresie 353–633 K udowodniły, że pomiędzy 533, a 573 K składnikami par są lotne połączenia Ti-alkoholan oraz Ti-karboksylan. Ponadto stwierdzono, że termiczna stabilność wymienionych połączeń metal-ligand pozwala na ich transport w fazie gazowej. Wyniki eksperymentów CVD wykazały, że w zależności od temperatury osadzania, otrzymywano warstwy amorficzne (653–713 K), warstwy anatazu (713–733 K) oraz rutyłu (853–873 K) [88]. Potwierdziły to wyniki badań warstw TiO_2 metodą dyfrakcji rentgenowskiej (XRD, Rys. 10(a)) i refleksyjnej spektroskopii IR (DRIFT, Rys. 10(b)).



Rysunek 10. Wyniki badań (a) XRD i (b) DRIFT, warstw TiO₂ otrzymanych z zastosowaniem [Ti₆O₆(O'Pr)₆(OOC'Bu)₆], jako prekursora
 Figure 10. Results of (a) XRD and (b) DRIFT of TiO₂ layers deposited by CVD methods using [Ti₆O₆(O'Pr)₆(OOC'Bu)₆] as a precursor

Szybkość osadzania w zakresie temperatur 753–793 K wynosiła 3,7 nm/min, dla [Ti₆O₆(O'Pr)₆(OOC'Bu)₆] i 1,1 nm/min, w przypadku [Ti₆O₆(O'Pr)₆(OOCCH₂'Bu)₆] (przy oznaczaniu szybkości osadzania stosowano 50 mg naważki prekursora i czas osadzania $t = 60$ min). Zwiększając masę naważki do 200 mg i prowadząc osadzanie w temperaturach osadzania czystej formy TiO₂ anatazu (713 K) i rutylu (873 K) stwierdzono, że szybkość osadzania gwałtownie rosła i wynosiła odpowiednio 20,7 i 63,0 nm/min. Otrzymane wyniki wskazują, że właściwości tego prekursora są lepsze niż [Ti(mp)(mdop)(μ-OMe)]₂, a uwzględnienie jego wysokiej stabilności na powietrzu czyni go konkurencyjnym w stosunku do Ti(O'Pr)₄. Ponadto prekursor ten pozwala na kontrolę struktury warstwy i składu stechiometrycznego.

Szerokie zastosowanie ditlenku cyrkonu, np. jako warstw utwardzających narzędzia tnące, jako filtrów optycznych, pokryć termiczno-izolacyjnych oraz warstw dielektrycznych w mikroelektronice, również i w tym przypadku wpłynęło na zwiększenie intensywności badań nad metodami otrzymywania. Ditlenek cyrkonu występuje w trzech formach krystalicznych: jednoskośnej, stabilnej poniżej 1273 K oraz tetragonalnej i kubicznej, stabilnych w wysokich temperaturach (1373 K i 2573 K). Dotychczas jako prekursor w klasycznych metodach CVD stosuje się tetrachlorek cyrkonu(IV), jednak jego główny mankament to konieczność stosowania temperatur osadzania powyżej 1073 K. W tak wysokich temperaturach otrzymywano warstwy w formie drobnokrystalicznych proszków [89]. Niska lotność i wysoka reaktywność alkoholanów cyrkonu z wody powoduje, że ich przydatność jako prekursorów CVD jest stosunkowo niska [89]. Wysoka termiczna stabilność β-diketonianów cyrkonu(IV) prowadzi do osadzania filmów ZrO₂ w temperaturach wyższych niż 873 K (Tab. 3), co ogranicza możliwości zastosowania metody CVD w niektórych technologiach, np. w mikroelektronice.

Tabela 3. Prekursory ZrO₂ stosowane w metodach CVDTable 3. TiO₂ precursors used in CVD methods

Prekursor	Metoda	T _D [K]	Forma krystaliczna	Lit.
Zr(O ⁱ Bu) ₄	MOCVD	653–1098	tetragonalny	[95]
[Zr(μ-ONep)(ONep) ₃] ₂	MOCVD	573–613	tetragonalny	[85]
[Zr(O ⁱ Pr) ₂ (thd) ₂]	MOCVD	623–823	Brak danych	[96]
[Zr(O ⁱ Bu) ₂ (thd) ₂]	MOCVD	623–823	Brak danych	[96]
[Zr(O ⁱ Bu) ₂ (tbaoc) ₂]	MOCVD	723–973	jednoskośna	[97]
[Zr(O ⁱ Pr) ₃ (thd) ₂]	MOCVD	523–873	Brak danych	[98]
[Zr(O ⁱ Pr) ₃ (tmhd) ₂]	MOCVD		Brak danych	[99]
Zr(acac) ₄	MOCVD	> 873	kubiczna	[100]
Zr(thd) ₄	MOCVD	> 873	Brak danych	[96]
Zr(tfac) ₄	MOCVD	< 573	Brak danych	[96]
Zr(NO ₃) ₄	CVD	673–1073	kubiczna	[101]
[Zr ₆ O ₄ (OH) ₄ (O ⁱ Pr) ₆ (OOC ₂ F ₅) ₆]	MOCVD	853	Brak danych	[94]
[Zr ₆ O ₄ (OH) ₄ (O ⁱ Pr) ₆ (OOC ₃ F ₇) ₆]	MOCVD	853	Brak danych	[94]

thd – 2,2,6,6-tetrametylo-3,5-heptanonid; acac – pentane-2,4-dion; tmhd – 2,2,6,6-tetrametyloheptan-3,5-dion; tfac – 1,1,1-trifluoropentano-2,4-dion; tbaoc – *tert*-butylacetoacetonian;

Znacznie lepsze wyniki uzyskano stosując monomeryczne i dimeryczne kompleksy Zr(IV) z alkoholami i β-diketonianami. W zależności od rodzaju liganda β-diketonianowego, temperatury osadzania zmieniają się od 623–973 K dla układów monomerycznych. Obiecujące wyniki uzyskano stosując [Zr(OⁱPr)₃(thd)₂], który tworzy strukturę dimeryczną. Amorficzne warstwy ZrO₂ uzyskiwano już w temperaturach około 523 K. Podstawowym problemem przy wykorzystaniu wymienionych wyżej związków była czystość osadzanych warstw tlenkowych. Warstwy ZrO₂ otrzymywane z [Zr(OⁱBu)₂(thd)₂] zawierały około 12,6 at.% zanieczyszczeń węglowych [102]. Filmy ditlenku cyrkonu zawierające poniżej 1 at.% zanieczyszczeń węglowych otrzymano stosując jako prekursor [Zr(OⁱPr)₃(thd)₂] [99]. Użycie kompleksów z fluorowanymi ligandami alkoholowymi, np. [Zr(acac)₂(hfip)₂] (hfip = OCH(CF₃)₂), prowadziło do poprawienia właściwości lotnych prekursora, ale warstwy były zanieczyszczone pochodnymi fluorowymi [103]. Zbyt duża termiczna stabilność pochodnych karboksylanowych powoduje, że nie jest możliwe ich zastosowanie jako prekursorów ZrO₂ w metodach CVD. Właściwości lotne, tego typu kompleksów, poprawiono stosując fluorowane ligandy karboksylanowe. Badania widm IR par tworzonych w trakcie termicznego rozkładu [Zr₆O₄(OH)₄(OⁱPr)₆(OOCR')₆] (R' = C₂F₅, C₃F₇)

wykazały obecność lotnych i stabilnych połączeń metal-ligand alkoholowy. Badania CVD z użyciem tego typu prekursorów wykazały, że amorficzne warstwy ZrO_2 otrzymano w temperaturze ~ 853 K (Tab. 3).

Dotychczasowe badania potwierdziły, że właściwości tleno-alkoholanowych kompleksów Ti(IV) i Zr(IV) z β -diketonianami lub karboksylanami pozwalają na ich zastosowanie jako prekursorów CVD cienkich warstw TiO_2 i ZrO_2 . Wyższa termiczna stabilność lotnych połączeń metal-ligand, z jednej strony pozwala na kontrolę procesów osadzania i otrzymywanie warstw tlenkowych o ściśle określonej strukturze, z drugiej zaś wymaga stosowania wyższych temperatur, co ogranicza możliwości zastosowania tego typu prekursorów w mikroelektronice oraz optoelektronice. Jednak ich niższa reaktywność z wodą, w porównaniu do alkoholów Ti(IV) i Zr(IV), umożliwia łatwiejsze przechowywanie i wprowadzanie do reaktora. Z tego względu dalsze prace będą zmierzały do otrzymania takich połączeń kompleksowych Ti(IV) i Zr(IV) z ligandami O-donorowymi, których właściwości będą konkurencyjne w stosunku do prekursorów stosowanych obecnie.

3.2. NIEORGANICZNO-ORGANICZNE POLIMERY HYBRYDOWE

W ostatnich latach obserwuje się rozwój metod otrzymywania nowych nieorganiczno-organicznych materiałów hybrydowych [104–106]. W materiałach tego typu organiczne polimery są sieciowane przez tleno-metaliczne szkielety, o ściśle określonej wielkości i strukturze. Tworzone materiały hybrydowe posiadają interesujące właściwości optyczne, magnetyczne oraz katalityczne. Wpływ na to ma głównie rodzaj i wielkość odpowiedniego tleno-metalicznego rdzenia. Dotychczas w syntezie materiałów hybrydowych wykorzystano $[Zr_6O_4(OH)_4(OOC(CH_3)C=CH_2)_{12}]$ [58] (Rys. 10), $[Zr_6O_2(OOC(CH_3)C=CH_2)_{12}]$ [58], $[Ti_6O_4(OEt)_8(OOC(CH_3)C=CH_2)_8]$ [107] oraz $[Ti_4O_2(O^iPr)_6(OOCCH=CH_2)_6]$ [108]. Kopolimeryzacja wymienionych kompleksów tytanu i cyrkonu z metylometakrylanem lub kwasem metakrylowym (stosunek molowy 1:50 i 1:200) doprowadziła do uzyskania polimerów, w których łańcuchy polimerowe są sieciowane przez tleno-metaliczne rdzenie [109–111]. Produktem reakcji z metylometakrylanem były odporne na rozpuszczanie materiały szklane, natomiast nierozpuszczalne proszki otrzymywano w wyniku reakcji z kwasem metakrylowym [65, 112, 113]. Przeprowadzone badania wykazały, że wielkość i kształt szkieletów $[M_xO_y]$, a także liczba grup funkcyjnych mogących polimeryzować na ich powierzchni, odgrywają niewielki, ale znaczący wpływ na strukturę i właściwości polimerów hybrydowych [69]. Przykładem tego mogą być wyniki badań termicznej stabilności otrzymanych kopolimerów, która była wyższa niż polimerów, które nie domieszkowano klastrami tleno-metalicznymi [70].

PODSUMOWANIE

Reakcje alkoholów Ti(IV) i Zr(IV) z ligandami O-donorowymi, takimi jak β -diketoniany oraz karboksylany, doprowadziły do otrzymania interesującej grupy połączeń kompleksowych o zróżnicowanej strukturze i właściwościach. Prosta i tania synteza wymienionych wyżej kompleksów tytanu(IV) i cyrkonu(IV), szkieletowa struktura tych związków, ich termiczny rozkład do ditlenków odpowiednich metali (TiO_2 , ZrO_2) i obecność aktywnych centrów reaktywności na powierzchni szkieletu powoduje, że są one stosowane w technologiach pozwalających na otrzymywanie nanomateriałów. Przykładem jest wykorzystanie wymienionych związków Ti(IV) prekursorów Zr(IV) jako prekursorów TiO_2 i ZrO_2 w technikach CVD, a także procesach otrzymywania nieorganiczno-organicznych materiałów hybrydowych metodami zol-żel.

Podstawienie ligandów alkoholowych przez ligandy β -diketonianowe, przy zachowaniu stosunku molowego alkohol/ β -diketonian 1:1, umożliwiło otrzymanie monomerycznych związków kompleksowych o wzorze ogólnym $[\text{Ti}(\text{OR})_2(\beta\text{-diketonian})_2]$. Nadmiar β -diketonianu (1:2) prowadził do utworzenia kompleksów dimerycznych $([\text{Ti}(\text{OR})_3(\beta\text{-diketonian})_2])_2$. Otrzymane związki charakteryzowały się niższą reaktywnością wobec wody zawartej w powietrzu, w porównaniu do odpowiednich alkoholów Ti(IV). Ponieważ wymienione rodzaje kompleksów charakteryzowały się odpowiednią lotnością, a głównym produktem ich termicznego rozkładu był TiO_2 , związki te zastosowano jako prekursory w procesach CVD. Czyste warstwy TiO_2 anatazu otrzymywano w temperaturach wyższych niż 573 K, stosując $[\text{Ti}(\text{dpm})_2(\text{OPri})_2]$ i $[\text{Ti}(\text{mpd})(\text{mdop})(\mu\text{-OMe})_2]$ jako prekursory.

Reakcje alkoholów Ti(IV) z kwasami karboksylowymi prowadziły do otrzymania tleno-alkoholano karboksylanowych kompleksów Ti(IV). Strukturę tych związków tworzą tleno-metaliczne rdzenie, których wielkość zależy od (a) stosunku molowego alkohol/karboksylan, (b) rodzaju zastosowanego alkoholu oraz kwasu organicznego, a także (c) temperatury reakcji. Wyniki badań sugerują, że najbardziej stabilne są kompleksy Ti(IV), o wzorze ogólnym $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR}_4)_6(\text{OOCR}')_6]$. Połączenia tego typu otrzymywano zarówno w wyniku bezpośredniej reakcji alkoholu Ti(IV) z kwasami organicznymi, jak i przez eliminację cząsteczek estru w trakcie ogrzewania innych typów klastrów. Kompleksy Ti(IV), których strukturę tworzą analogicznego typu klastry, otrzymywano również w wyniku reakcji trimetylosilanolanu Ti(IV) z rozgałęzionymi kwasami organicznymi (np. ^tBu , CH_2^tBu , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Et}$). Badania procesów termicznego rozkładu związków typu $[\text{Ti}_6\text{O}_6(\text{OR}_4)_6(\text{OOCR}')_6]$ wykazały, że przebiegają one z utworzeniem lotnych i stabilnych połączeń alkohol-Ti(IV) oraz karboksylan-Ti(IV). Z tego względu podjęto prace nad ich wykorzystaniem jako prekursorów warstw TiO_2 w procesach CVD. Niewątpliwą zaletą tego typu prekursorów jest możliwość otrzymywania warstw o ściśle określonej strukturze i właściwościach, w zależności od temperatury osadzania. Zastosowanie wymienionych prekursorów umożliwiło osadzenie czystych (zawartość zanieczyszczeń

węglowych była poniżej 2 at.%) warstw TiO_2 w postaci anatazu ($T_D = 713\text{--}733\text{ K}$) i rutyłu ($T_D = 853\text{--}873\text{ K}$), a także warstw mieszanych TiO_2 anataz/rutyl. Stwierdzono, że rodzaj liganda alkoholowego oraz karboksylanowego wpływa na właściwości lotne prekursora, a także strukturę osadzanych warstw TiO_2 . W porównaniu do alkoholów Ti(IV) , związki te wykazują zdecydowanie niższą reaktywność ze śladami wody zawartymi w powietrzu. Możliwość prowadzenia procesów osadzania z zastosowaniem dużych porcji prekursora czyni je atrakcyjnymi kandydatami do szerszego wykorzystania w metodach CVD.

Zainteresowanie otrzymywaniem β -diketonianowych lub karboksylanowych pochodnych Zr(IV) jest wynikiem poszukiwań związków, które można zastosować w procesach CVD jako prekursorzy ZrO_2 . Spośród dotychczas stosowanych związków, najważniejsze znaczenie mają kompleksy typu $[\text{Zr(OR)}_{4-x}(\text{BL})_x]$, które tworzą struktury monomeryczne i dimeryczne, podobne do kompleksów Ti(IV) . Ich wykorzystanie w metodach CVD pozwoliło na otrzymanie warstw ZrO_2 w zakresie temperatur 523–973 K.

Głównym produktem reakcji alkoholów Zr(IV) z kwasami organicznymi są tleno/hydroksylowe kompleksy Zr(IV) z alkoholami i karboksylanami. Niska lotność i termiczna stabilność powodują, że nie nadają się do zastosowania jako prekursorzy CVD. Wyjątek stanowią fluorowane pochodne karboksylanowe Zr(IV) , które umożliwiły osadzenie warstw ZrO_2 (~853 K).

Interesującym zagadnieniem jest wykorzystanie omawianej grupy kompleksów Ti(IV) i Zr(IV) do otrzymywania polimerów hybrydowych. Dotychczasowe badania wskazują, że domieszkowanie polimerów za pomocą tleno-metalicznych klastrów wpływa na poprawę właściwości fizyko-chemicznych otrzymywanych materiałów. Wykorzystanie w procesach kopolimeryzacji związków, których strukturę tworzą wielordzeniowe tleno-metaliczne klastry, otwiera nowe możliwości badawcze nad kompleksami tworzonymi przez alkohole Ti(IV) i Zr(IV) z ligandami O-donorowymi.

PODZIĘKOWANIE

Praca naukowa finansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach grantu N204 116 31/2635

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J.D.G. Ramsey, R.G. Avery, *J. Mater. Sci.*, 1974, 1681.
- [2] P. Kleinschmit, *Specjalność Inorganic Materials*, ed. R. Thompson Special Publ. (London: Roy. Soc. Chem.), 1980, **40**, 196.
- [3] E. Scolan, C. Sanchez, *Chem. Mater.*, 1998, **10**, 3217.

- [4] R.L. Putnam, N. Nakagawa, K.M. McGrath, N. Yao, I.A. Aksay, S.M. Gruner, A. Navrotsky, *Chem. Mater.*, 1997, **9**, 2690.
- [5] Schubert, *Chem. Mater.*, 2001, **13**, 3487.
- [6] U. Schubert, N. Hüsing, A. Lorenz, *Chem. Mater.*, 1995, **7**, 2010.
- [7] Y. Gao, N. Roy, J. Matison, U. Schubert, B. Moraru, *Chem. Mater.*, 2002, **14**, 4522.
- [8] A. Conde-Gallardo, M. Guerrero, N. Castillo, A.B. Soto, R. Fragoso, J.G. Cabanas-Moreno, *Thin Solid Films*, 2005, **473**, 68.
- [9] H.Y. Ha, S.W. Nam, T.H. Lim, I.-H. Oh, S.-A. Hong, *J. Membrane Sci.*, 1966, **111**, 81.
- [10] E. Halary-Wagner, T. Bret, P. Hoffmann, *Chem. Vap. Dep.*, 2005, **11**, 21.
- [11] K. Kukli, M. Ritala, M. Leskelä, *Chem. Vap. Dep.*, 2000, **6**, 297.
- [12] A.C. Jonem, H.C. Aspinall, P.R. Chalker, R.J. Porter, T.D. Manning, Y.F. Loo, R. O'Kane, J.M. Gaskell, L.M. Smith, *Chem. Vap. Dep.*, 2006, **12**, 83.
- [13] M. Thelakkat, C. Schmitz, H.-W. Schmidt, *Adv. Mater.*, 2002, **14**, 577.
- [14] J. Arbiol, J. Cerda, G. Dezanneau, A. Cerera, F. Peiró, A. Cornet, J.R. Morante, *J. Appl. Phys.*, 2002, **92**, 853.
- [15] T. Bokhimi, A. Morale, O. Novaro, T. López, O. Chimal, M. Asomoza, R. Gómez, *Chem. Mater.*, 1997, **9**, 2616.
- [16] C. Sanchez, M. In, *J. Non-Cryst. Solids*, 1992, **147**, **148**, 1.
- [17] S. Hino, M. Nakayama, K. Takahashi, H. Funakubo, E. Tokumitsu, *Japa, J. Appl. Phys., Part 1*, 2003, **42**, 6015.
- [18] T. Kemmitt, M. Darglish, *Inorg. Chem.*, 1998, **37**, 2063.
- [19] S.F. Pedersen, J.C. Dewan, R.R. Eckman, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 1279.
- [20] R.E. Reevers, L.W. Marzeno, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 2533.
- [21] A. Yamamoto, S. Kambara, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 4344.
- [22] D.C. Bradly, C.E. Holloway, *J. Chem. Soc. (a)*, 1969, 282.
- [23] P. Comba, H. Jakob, B. Nuber, B.K. Keppler, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 3396.
- [24] H. Yamazaki, T. Tsuyama, I. Kobayashi, Y. Sugimori, *Jpn. J. Appl. Phys.* 1992, **31**, 2995.
- [25] V.V. Krisyuk, A.E. Turgambaeva, I.K. Igumenov, V.G. Bessergenev, L.V. Khemelinskii, R.J.F. Pereira, *Chemical Vapor Deposition* (Eds. A.D. Allendorf, T.M. Besmann), *Electrochemical Soc. Proc.*, Vol. 2000-13. The Electrochemical Society, Pennington, NJ 2000.
- [26] E. Dubler, R. Buschmann, H.W. Schmalle, *J. Inorg. Biochem.*, 2003, **95**, 97.
- [27] M. Balog, M. Schieber, *J. Cryst. Growth* 1972, **17**, 298.
- [28] R.J. Errington, J.R.W. Clegg, R.A. Coxall, J.M. Sherwood, *Polyhedron*, 1998, **17**, 659.
- [29] P.D. Moran, C.E.F. Rickard, G.A. Bowmaker, R.P. Cooney, *Inorg. Chem.* 1998, **37**, 1417.
- [30] K. Woo, W.I. Lee, J.S. Lee, S.O. Kang, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 2378.
- [31] K.C. Pande, R.C. Mehrotra, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1957, **290**, 95.
- [32] K.C. Pande, R.C. Mehrotra, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1957, **291**, 97.
- [33] I.D. Varma, R.C. Mehrotra, *Z. Prakt. Chem.*, 1959, **8**, 235.
- [34] R. Papiernik, L.G. Hubert-Pfalzgraf, J. Vaissermann, M.C.H.B. Goncalves, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1998, 2285.
- [35] X. Lei, M. Slang, T.P. Fehlner, *Organometallics*, 1996, **15**, 3779.
- [36] X. Lei, M. Slang, T.P. Fehlner, *Organometallics*, 1997, **16**, 5289.
- [37] T.J. Boyle, T.M. Alam, C.J. Tafoya, B.L. Scott, *Inorg. Chem.* 1998, **37**, 5588.
- [38] T.J. Boyle, R.P. Tyner, T.M. Alam, B.L. Scott, J.W. Ziller, B.G. Potter, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 12104.
- [39] N. Steunou, F. Robert, K. Boubekeur, F. Ribot, C. Sanchez, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **279**, 144.
- [40] I. Laaziz, A. Larbot, C. Guizard, J. Durand, L. Cot, J. Joffre, *Acta Cryst. Sect. C*, 1990, **46**, 2332.
- [41] S. Doeuff, Y. Dromzee, F. Taulelle, C. Sanchez, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **28**, 4439.

- [42] T.J. Boyle, T.M. Alam, E.R. Mechenbeir, B.L. Scott, J.W. Ziller, *Inorg. Chem.* 1997, **36**, 3293.
- [43] P. Piszczek, *Polyhedron*, 2007, **26**, 93.
- [44] P. Piszczek, A. Grodzicki, M. Richert, A. Wojtczak, *Inorg. Chim. Acta*, 2004, **357**, 2769.
- [45] P. Piszczek, M. Richert, A. Wojtczak, *Polyhedron*, 2008, **27**, 602.
- [46] L. Gautier-Luneau, A. MOSFET, MOSFET. Galy, *Z. Krystallogr.* 1987, **180**, 83.
- [47] P.S. Ammala, S.R. Batten, C.M. Kepert, L. Spiccia, A.M. van den Bergen, B.O. West, *Inorg. Chim. Acta*, 2003, **353**, 75.
- [48] G. Kickelbick, U. Schubert, *Eur. J. Inorg. Chem.* 1998, 159.
- [49] P. Piszczek, M. Richert, A. Grodzicki, T. Głowiak, A. Wojtczak, *Polyhedron*, 2005, **24**, 663.
- [50] M.J. Percy, J.R. Bartlett, L. Spiccia, B.O. West, J.L. Woolfrey, *J. Sol-Gel Sci. Techn.*, 2000, **19**, 315.
- [51] U. Patil, R. Thomas, A. Milanov, R. Bhakta, P. Ehrhart, R. Waser, R. Becker, H.W. Becker, M. Winter, K. Merz, R.A. Fischer, A. Devi, *Chem. Vap. Dep.*, 2006, **12**, 172.
- [52] P.A. Williams, J.L. Roberts, A.C. Jonem, P.R. Chalker, N.L. Tobin, J.F. Bickley, H.O. Davies, L.M. Smith, T.J. Leedham, *Chem. Vap. Dep.*, 2006, **8**, 163.
- [53] U.B. Saxena, V.K. Mathur, R.C. Mehrotra, D. Radford, *J. Chem. Soc. A*, 1970, 904.
- [54] K.A. Fleeting, P. O'Brain, D.J. Otway, A.J.P. White, D.J. Williams, A.C. Jones, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 1432.
- [55] M.Y. Reza, H. Matsushima, M. Koikawa, M. Nakashima, T. Tokii, *Polyhedron*, 1999, **18**, 787.
- [56] G.Y. Guo, Y.L. Chen, *Ceramics Int.*, 2004, **30**, 469.
- [57] P. Piszczek, A. Radtke, A. Grodzicki, A. Wojtczak, J. Chojnacki, *Polyhedron*, 2007, **26**, 679.
- [58] G. Kickelbick, U. Schubert, *Chem. Ber.* 1997, **130**, 473.
- [59] G. Kickelbick, P. Wiede, U. Schubert, *Inorg. Chim. Acta*, 1999, 1.
- [60] B. Moraru, S. Gross, G. Kickelbick, G. Trimmel, U. Schubert, *Monatsh. Chem.*, 2001, **132**, 993.
- [61] T.J. Boyle, L.A. Ottley, M.A. Rodrigez, *Polyhedron*, 2005, **24**, 1727.
- [62] M.I. Liter, J.A. Navio, *J. Photoche. Photobiol. A, Chem.*, 1996, **98**, 171.
- [63] K. Ikeda, K. Hashimoto, A. Fujishima, *J. Electrochem. Chem.* 1997, **437**, 241.
- [64] X. Zhang, M. Zhou, L. Lei, *Karbon*, 2005, **43**, 1700.
- [65] L. Wachowski, A. Grodzicki, P. Piszczek, M. Richert, M. Hofman, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 2007, **91**, 93.
- [66] A.C. Jonem, T.J. Leedham, J. Brooks, H.O. Davies, *J. Phys. IV*, 1999, **9**, Pr8-553.
- [67] K. Nakaso, K. Okuyama, M. Shimada, S.E. Pratsinis, *Chem. Eng. Sci.* 2003, **58**, 3327.
- [68] A. Chemseddine, T. Moritz, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, **8**, 2073.
- [69] M.L. Hitchman, J. Zhao, *J. Phys. IV*, 1999, **9**, Pr8-357.
- [70] J.-S. Chen, S. Chao, J.-S. Kao, G.-R. Lai, W.-H. Wang, *Appl. Opt.* 1997, **36**, 4403.
- [71] L.F.O. Furtado, A.D.P. Alexiou, L. Gonçaves, H.E. Toma, K. Araki, *Anegw. Chem.*, 2006, **118**, 3215.
- [72] M. Thelakkat, C. Schmitz, H.-W. Schmidt, *Adv. Mater.* 2002, **14**, 577.
- [73] W.F. Zhang, M.S. Zhang, Z. Yin, Q. Chen, *Appl. Phys. B*, 2000, **70**, 261.
- [74] V. Melnyk, V. Shymanovska, G. Puchkovska, T. Bezrodna, G. Klishevich, *J. Mol. Struc.* 2005, **744–747**, 573.
- [75] T. Houzouji, N. Saito, A. Kudo, T. Sakata, *Chem. Phys. Lett.*, 1996, **254**, 109.
- [76] H.-K. Ha, M. Yashimoto, H. Koinuma, B.-H. Moon, H. Ishiwaru, *Appl. Phys. Lett.*, 1999, **68**, 2965.
- [77] S.E. Pratsinis, H. Bai, P. Biswas, M. Frenklach, S.V.R. Mastrangelo, *J. Am. Ceram. Sci.*, 1990, **73**, 309.
- [78] K. Kukli, M. Ritala, M. Schuisky, M. Leskelä, T. Sajavaara, J. Keinonen, T. Uustare, *Chem. Vap. Deposition*, 2000, **6**, 303.

- [79] V. Pore, A. Rahtu, M. Leskelä, M. Ritala, T. Sajavaara, J. Keinonen, *Chem. Vap. Deposition*, 2004, **10**, 143.
- [80] B.-C. Kang, S.-B. Lee, J.-H. Boo, *Surface and Coating Technology*, 2000, **131**, 88.
- [81] D.-J. Won, C.-H. Wang, H.-K. Jang, D.-J. Choi, *Appl. Phys. A.*, 2001, **73**, 595.
- [82] C.-K. Jung, B.-C. Kang, H.-Y. Chae, Y.-S. Kim, M.-K. Seo, S.-K. Kim, S.-B. Lee, J.-H. Boo, Y.-J. Moon, J.-Y. Lee, *J. Cryst. Growth*, 2002, **235**, 450.
- [83] J.S. Lee, H.W. Song, W.J. Lee, B.G. Yu, K. No, *Thin Solid Films*, 1996, **287**, 120.
- [84] M. Morstein, M. Karches, C. Bayer, D. Casanova, P.R. von Rohr, *Chem. Vap. Deposition*, 2000, **6**, 16.
- [85] J.J. Gallegos III, T.L. Ward, T.J. Boyle, M.A. Rodriguez, L.P. Francisco, *Chem. Vap. Deposition*, 2000, **6**, 21.
- [86] A.E. Turgambaeva, V.V. Krisyuk, S.V. Sysoev, I.K. Igumenov, *Chem. Vap. Deposition*, 2001, **7**, 121.
- [87] J.S. Lee, S.H. Hong, K. Woo, W.I. Lee, *Chem. Vap. Deposition*, 2004, **10**, 67.
- [88] P. Piszczek, M. Richert, A. Grodzicki, E. Talik, J. Heiman, *Chem. Vap. Deposition* 2004, **11**, 399.
- [89] W.S. Rees, Jr, *CVD of Nonmetals*, VCH Weinheim, 1996, 372.
- [90] M. Schuisky, A. Harsta, *J. Phys. IV France* 1999, **9**, 381.
- [91] K. Kukli, M. Ritala, M. Schuisky, M. Leskela, T. Sajavaara, J. Keinonen, T. Uustare, A. Harsta, *Chem. Vap. Deposition* 2000, **6**, 303.
- [92] C.J. Taylor, D.C. Gilmer, D.G. Colombo, G.D. Wilk, S.A. Campbell, J. Roberts, W.L. Gladfelter, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 5220.
- [93] J.S. Lee, S.-H. Hong, K. Woo, W.I. Lee, *Chem. Vap. Deposition*, 2004, **10**, 67.
- [94] P. Piszczek, M. Richert, A. Radtke, 9th Polish Supramolecular Chemistry Network Conference NANO 2007, Jagiellonian University, Kraków 2007, 66.
- [95] D.J. Bursleson, J.T. Roberts, W.L. Gladfelter, S.A. Campbell, R.C. Smith, *Chem. Mater.*, 2002, **14**, 1269.
- [96] A.C. Jones, T.J. Leedham, P.J. Wright, M.J. Crosbie, P.A. Lane, D.J. Williams, K.A. Fleeting, D.J. Otway, P. O'Brien, *Chem. Vap. Deposition* 1998, **4**, 46.
- [97] U. Patil, R. Thomas, A. Milanov, R. Bhakta, P. Ehehart, R. Waser, R. Becker, H.-W. Becker, M. Winter, K. Merz, R.A. Fischer, A. Devi, *Chem. Vap. Deposition* 2006, **12**, 172.
- [98] A.C. Jones, T.J. Leedham, P.J. Wright, M.J. Crosbie, D.J. Williams, K.A. Fleeting, H.O. Davies, D.J. Otway, P. O'Brien, *Chem. Vap. Deposition* 1998, **4**, 197.
- [99] K.A. Fleeting, P. O'Brien, D.J. Otway, A.J.P. White, D.J. Williams, A.C. Jones, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 1432.
- [100] R.C. Smith, T. Ma, N. Hoilien. L.Y. Tsung, M.J. Bevan, L. Colombo, J. Roberts, S.A. Campbell, W.L. Gladfelter, *Adv. Mater. Opt. Electron.*, 2000, **10**, 105.
- [101] D.G. Colombo, D.C. Gilmer, J.V.G. Young, S.A. Campbell, W.L. Gladfelter, *Chem. Vap. Deposition* 1998, **4**, 220.
- [102] A.C. Jones, *Chem. Vap. Deposition* 1998, **4**, 169.
- [103] M. Morstein, I. Pozsgai, N.D. Spencer, *Chem. Vap. Deposition* 1999, **5**, 151.
- [104] U. Schubert, *Chem. Mater.*, 1995, **7**, 2010.
- [105] M. Hong, *Crystal Growth Des.*, 2007, **7**, 10.
- [106] G. Kickelbick, *Hybrid Materials: Synthesis, Characterization, and Applications*, Wiley-VCH, 2007, 433.
- [107] U. Schubert, E. Arpac, W. Glaubitt, A. Helmerich, C. Chau, *Chem. Mater.*, 1992, **4**, 291.
- [108] B. Moraru, G. Kickelbick, U. Schubert, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2001, 1295.
- [109] G. Trimmel, P. Fratzl, U. Schubert, *Chem. Mater.*, 2000, **12**, 602.
- [110] G. Kickelbick, U. Schubert, *Monatsh. Chem.*, 2001, **132**, 13.

[111] U. Schubert, Chem. Mater., 2001, **13**, 3487.

[112] B. Moraru, N. Hüsing, G. Kickelbick, U. Schubert, P. Fratzl, H. Peterlik, Chem. Mater., 2002, **14**, 2732.

[113] Y. Gao, N.R. Choudhury, J. Matison, U. Schubert, B. Moraru, Chem. Mater., 2002, **14**, 4522.

Praca wpłynęła do Redakcji 20 grudnia 2007

REDOKS AKTYWNE RECEPTORY KATIONÓW I ANIONÓW

REDOX-ACTIVE RECEPTORS OF CATIONS AND ANIONS

Katarzyna Zięba, Joanna Taraszewska*

*Institut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk,
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
* e-mail: jota@ichf.edu.pl*

Abstract

Wstęp

1. Redoks aktywne receptory kationów
 - 1.1. Mechanizm oddziaływania przez wiązanie
 - 1.2. Mechanizm oddziaływania przez przestrzeń
 - 1.3. Mechanizm polegający na zmianie konformacji
 - 1.4. Mechanizm polegający na bezpośredniej koordynacji
2. Redoks aktywne receptory anionów
 - 2.1. Receptory z metaloorganiczną częścią aktywną redoks
 - 2.2. Receptory z częścią aktywną redoks będącą kompleksem metalu

Piśmiennictwo cytowane



Prof. dr hab. Joanna Taraszewska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (1959). Stopień doktora (1967), doktora habilitowanego (1987), tytuł profesora (1998) i stanowisko profesora otrzymała w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Warszawie. W 2001 r. została również mianowana profesorem w Uniwersytecie Kardynała Stefana Wyszyńskiego.

Jej zainteresowania naukowe obejmują adsorpcję na granicy faz elektroda/roztwór rozpuszczalników organicznych z mieszanin wodno-organicznych oraz wpływ rozpuszczalnika na kinetykę procesów elektrodowych. W ostatnich latach jej badania dotyczą fizyko-chemii i elektrochemii kompleksów supramolekularnych metali przejściowych, modyfikacji elektrod kompleksami makrocyklicznymi – zastosowanie w elektrokatalizie oraz badanie kompleksów inkluzyjnych substancji ważnych z farmaceutycznego punktu widzenia z cyklodekstrynami.



Dr inż. Katarzyna Zięba w 1999 r. ukończyła studia na Wydziale Chemii Politechniki Rzeszowskiej. Stopień doktora uzyskała w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Warszawie. Zajmuje się badaniem właściwości fizykochemicznych kompleksów supramolekularnych i ich zastosowaniem w detekcji elektrochemicznej.

ABSTRACT

The electrochemical recognition of cationic, anionic and neutral guests is a fast expanding research area on the interface of electrochemistry and supramolecular chemistry. Its aim is the development of highly sensitive and selective receptors [2, 3]. The redox-active receptors usually consist of two units: the guest binding site and the redox-active unit. After complexation of a guest at the binding site, the changes of the electrochemical properties of redox-active center give information about the complexation. The idea of redox-active receptors is presented in Scheme 1.

The present review is devoted to different types of redox-active receptors for cationic and anionic guests. Receptors able to recognize cations are presented according to the mechanism of a communication between redox-active and binding units. These mechanisms are: through bonds communication, through space communication, direct coordination of a cation to redox-active center and the conformational change of redox-center mechanism.

In the next chapter are discussed the redox-active receptors for anions according to the type of the redox-active center. In complexation of anionic guests the major role plays the possibility of the creation of hydrogen bonds between anion and receptor.

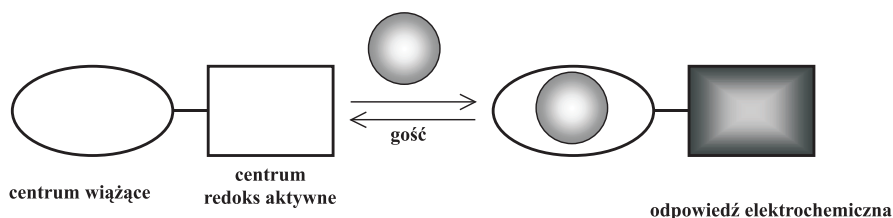
The most extensively studied redox center was ferrocen. Nowadays, in the construction of redox-active receptors more often complexes of metal cations are used [53, 54].

Keywords: redox-active receptors, electrochemistry, complexation, cations, anions

Słowa kluczowe: aktywne receptory redoks, elektrochemia, kompleksowanie, kationy, aniony

WSTĘP

Elektrochemiczne rozpoznawanie molekularne jest szybko rozwijającą się dziedziną na pograniczu elektrochemii i chemii supramolekularnej. Głównym celem tego działu chemii jest wynalezienie wysoko selektywnych i czułych elektrochemicznych sensorów dla kationów, anionów oraz gości neutralnych.

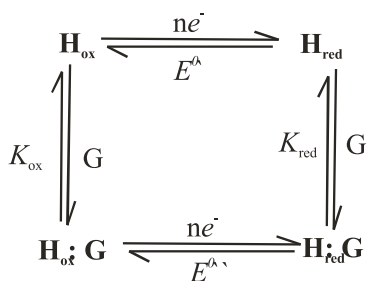


Schemat 1. Schemat aktywnego receptora redoks
Scheme 1. Scheme of the redox-active receptor

Rozpoznanie molekularne można zdefiniować jako proces obejmujący zarówno wiązanie i selekcję gościa przez daną cząsteczkę receptora, jak również możliwie specyficzną funkcję sygnalizującą to wiązanie. Samo wiązanie substratu nie jest rozpoznaniem. Można powiedzieć, że rozpoznanie jest procesem wiązania zawierającym w sobie określony cel, a mianowicie tworzenie dobrze strukturalnie zdefiniowanych układów oddziaływań cząsteczkowych [1]. Ideę rozpoznawania molekularnego przedstawia Schemat 1. Receptor w swej budowie posiada miejsce wiążące i grupę aktywną redoks w bliskim sąsiedztwie. Po zajściu kompleksowania dobrze zdefiniowane elektrochemiczne zachowanie aktywnej grupy redoks ulega zmianie.

Najczęściej do badania oddziaływania gość-redoks aktywny receptor wykorzystuje się metody, takie jak woltamperometria cykliczna i pulsowa, woltamperometria różnicowa, pozwalające, w odróżnieniu od metod potencjometrycznych, na jednoczesne mierzenie potencjału i prądu.

Redoks aktywny gospodarz H w nieobecności cząsteczki bądź jonu gościa G wykazuje potencjał standardowy (lub formalny) $E^{0'}$. Tworzenie kompleksu $H:G$ w wyniku oddziaływań elektrostatycznych, niekwalencyjnych lub zmian konformacyjnych pociąga za sobą zmianę potencjału do $E^{0''}$. Równowagi wynikające z tworzenia kompleksów 1:1 ($H:G$) przedstawia Schemat 2.



Schemat 2. Równowagi tworzenia kompleksu o stechiometrii 1:1, gospodarz (H)-gość (G)
 Scheme 2. Equilibria involved in the formation of 1:1 complex, host (H)-guest (G)

Obserwowany potencjał E_{obs} zależy od wartości stałej trwałości zarówno w formie utlenionej (K_{ox}), jak i zredukowanej (K_{red}), a także od stężenia gościa ($[G]$), zgodnie z równaniem:

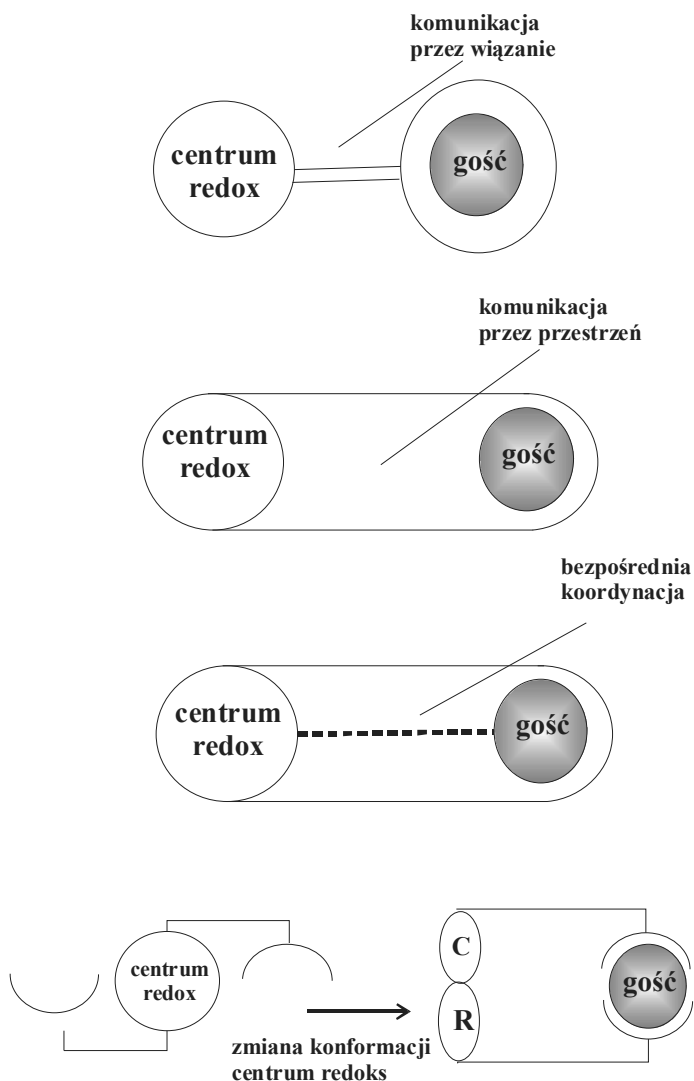
$$E_{\text{obs}} = E^{0'} + \frac{RT}{nF} \ln\left(\frac{1 + K_{\text{red}}[G]}{1 + K_{\text{ox}}[G]}\right) \quad (1)$$

Ogólnie mówiąc, jeżeli K_{ox} i K_{red} są niezbyt duże, obserwujemy stopniowe przesuwanie się potencjału E_{obs} , w zależności od stężenia gościa. Zgodnie z równaniem (1), obserwuje się anodowe przesunięcie potencjału E_{obs} , jeżeli K_{red} jest większe niż K_{ox} . W przypadku gdy K_{red} i K_{ox} są duże, wówczas równanie (1) upraszcza się do równania (2) [2]:

$$E_{\text{obs}} = E^{0''} = E^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{K_{\text{red}}}{K_{\text{ox}}} \quad (2)$$

W granicznych przypadkach, podczas badań elektrochemicznych pojawiają się dwie oddzielne fale woltametryczne (przy potencjałach $E^{0'}$ i $E^{0''}$) obserwowane w zakresie stężeń $0 < [G] < [H]$, a maksimum prądu każdej z nich zależy od stężenia H i $H:G$ obecnych podczas pomiaru. Jak widać, potencjał jest niezależny od stężenia gościa $[G]$ i nie można wyznaczyć jednocześnie stałych trwałości K_{ox} i K_{red} na podstawie tylko badań woltamperometrycznych [2]. Nie znając wcześniej jednej ze stałych można jedynie wyznaczyć stosunek stałych trwałości $K_{\text{red}}/K_{\text{ox}}$, zwany współczynnikiem wzmocnienia wiązania (ang. *binding enhancement factor*, BEF) [3].

Oddziaływanie pomiędzy skompleksowanym gościem a centrum redoks receptora może zachodzić poprzez jedną lub poprzez kombinację kilku dróg, przedstawionych na Rys. 1.



Rysunek 1. Cztery mechanizmy oddziaływań pomiędzy aktywnym receptorem redoks i skompleksowanym gościem

Figure 1. Four mechanisms of coupling complexation and redox reactions

Ponadto należy dodać, iż przez zastosowanie odpowiednich grup raportujących możliwa jest jednoczesna detekcja kilkoma metodami analitycznymi. Przykładowo kompleksowanie gości w receptorach zawierających w swej budowie grupy antraceniową lub bipyrydylową może być badane zarówno elektrochemicznie, jak i metodą spektroskopii emisyjnej (fluorescencja) [4, 5]. Z kolei użycie w konstrukcji receptora kompleksów metali przejściowych pozwala śledzić postęp kompleksowania na podstawie zmian pasma d-d na widmie UV-VIS [6].

Zasób literatury na temat redoks-aktywnych receptorów gości kationowych i anionowych jest bardzo szeroki. Z tego powodu niniejsze opracowanie zawiera tylko przykłady takich receptorów.

1. REDOKS AKTYWNE RECEPTORY KATIONÓW

Receptory zdolne do kompleksowania kationów można podzielić na dwie klasy, ze względu na rodzaj centrum aktywnego:

- receptory, w których centrum redoks (np. ferrocen) może zostać utlenione i wówczas obniża się trwałość kompleksów z kationami,
- receptory z centrum redoks zdolne do reakcji redukcji (np. chinon), co powoduje tworzenie się bardziej trwałych kompleksów [7].

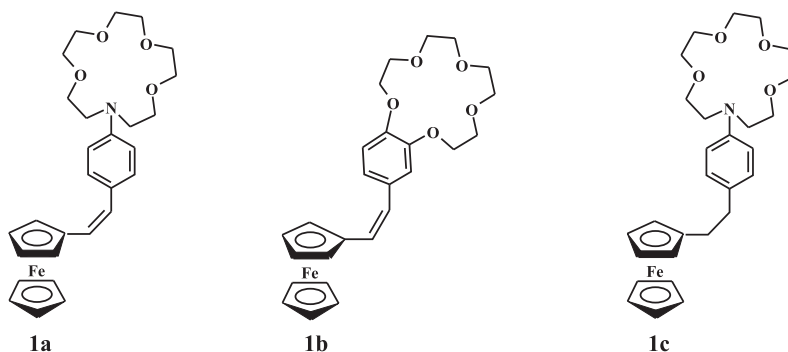
Najczęściej używaną jednostką aktywną redoks jest ferrocen [8–10]. Receptory będące pochodnymi ferrocenu z reguły charakteryzują się odwracalną reakcją redoks Fc/Fc^+ , są stabilne, łatwe do otrzymania, a także dość dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, niekiedy także w wodzie.

W literaturze nie brak przykładów różnorodnych receptorów aktywnych redoks, kompleksujących kationy metali alkalicznych, ziem alkalicznych oraz metali przejściowych i ciężkich [11, 12].

1.1. MECHANIZM ODDZIAŁYWANIA PRZEZ WIĄZANIE

Jednym z pierwszych receptorów rozpoznających kationy sodowe był opisany w latach 80-tych przez Saji ferrocen bezpośrednio połączony z eterem 15-korona-5 [13]. Jego działanie opiera się na mechanizmie będącym kombinacją elektrostatycznego oddziaływania poprzez przestrzeń i komunikacji przez wiązanie. Dwa atomy eteru koronowego są bezpośrednio związane z cyklopentadienylowym pierścieniem ferrocenu i umożliwiają sprzężenie pomiędzy wolnymi parami elektronowymi tlenu i wiązaniami pierścienia aromatycznego. Dodanie kationów sodowych do roztworu receptora powoduje pojawienie się nowego układu redoks przy bardziej dodatnim potencjale niż układ wyjściowy. Utleniona forma receptora tworzy z kationami kompleksy o dużo mniejszej stałej trwałości niż forma neutralna w wyniku elektrostatycznego odpychania pomiędzy kationem ferroceniowym a gościem. Z tego też powodu stosunek K_{red}/K_{ox} dla kationów sodowych i litowych jest duży (odpowiednio 740 i 72), a co za tym idzie, zdolności wiązania kationów mogą zostać „włączone” lub „wyłączone”, w zależności od stopnia utlenienia części aktywnej redoks. Właściwość ta została wykorzystana w transporcie metali alkalicznych przez membrany cieczowe, w których receptor był użyty jako nośnik.

Innym przykładem receptorów, w których oddziaływanie odbywa się poprzez komunikację pomiędzy centrum redoks a centrum wiążącym, są opisane przez Beera i współpracowników związku **1a–1c** [14].

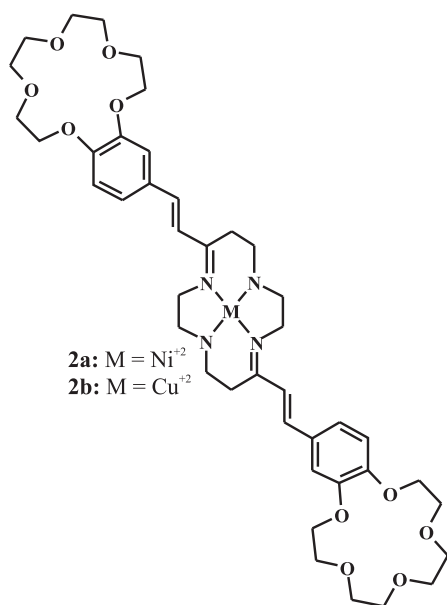


Autorzy pracy opisali zachowanie elektrochemiczne szeregu receptorów zawierających ferrocen połączony mostkiem węglowym z wiązaniem podwójnym z N-fenyllo-aza-eterem koronowym (**1a**) lub benzo-15-koroną-5 (**1b**). Z kolei receptor **1c** miał w swej budowie ferrocen połączony z N-fenyllo-aza-eterem koronowym nasyconym łańcuchem węglowym. W Tabeli 1 przedstawiono przesunięcia potencjału redoks Fc/Fc^+ , obserwowane po dodaniu 4 równoważników kationów sodowych, potasowych i magnezowych.

Tabela 1. Przesunięcia potencjału Fc/Fc^+ po dodaniu 4 równoważników kationów [14]
Table 1. Potential shifts of Fc/Fc^+ after addition of 4 equivalents of cations [14]

	1a	1b	1c
$\Delta E (\text{Na}^+)/\text{mV}$	50	30	< 5
$\Delta E (\text{K}^+)/\text{mV}$	20	20	< 5
$\Delta E (\text{Mg}^{2+})/\text{mV}$	100	70	< 20

Jak widać, obecność wiązania podwójnego ma kluczowe znaczenie w komunikacji pomiędzy centrum redoks a częścią wiążącą gości kationowych. W zespole J. Taraszewskiej [15, 16] wykonano badania szeregu związków, w których wykorzystano jako jednostki sygnalizujące makrocykliczne dienowe kompleksy metali przejściowych, głównie niklu i miedzi. Kompleksy te połączono układem wiązań podwójnych z dwoma eterami benzo-15-korona-5. W kompleksach niklowych (**2a**) badano wpływ kompleksowania kationów alkalicznych i ziem alkalicznych na odwracalny proces $\text{Ni}^{\text{II/III}}$, a w kompleksach miedziowych (**2b**) na odwracalny proces $\text{Cu}^{\text{II/I}}$.



W badanych receptorach wiązanie gości kationowych w eterze koronowym zostało potwierdzone badaniami spektrometrii mas lub badaniem oddziaływania gości na nieodwracalny pik utlenienia eteru koronowego. Okazało się jednak, że obecność dodatnio naładowanego centrum metalicznego osłabia kompleksowanie gości kationowych w eterach koronowych. Efektem tego był brak zmian potencjału redoks części sygnalizującej po skompleksowaniu gościa, spowodowany słabą komunikacją pomiędzy centrami redoks a wiążącym. W celu zwiększenia siły wiązania gościa, a przez to poprawienia komunikacji, obniżono dodatni ładunek na centrum redoks przez przykoordynowanie anionów chlorkowych. Takie działanie znacznie polepszało zachowanie się receptorów: przykładowo zmiana potencjału Cu^{III/I} w kompleksie **2b** w obecności 3 równoważników kationów Na⁺ wynosi 10 mV i 64 mV, odpowiednio w nieobecności anionów chlorkowych i z anionem Cl⁻ przykoordynowanym do centrum miedziowego.

1.2. MECHANIZM ODDZIAŁYWANIA PRZEZ PRZESTRZEŃ

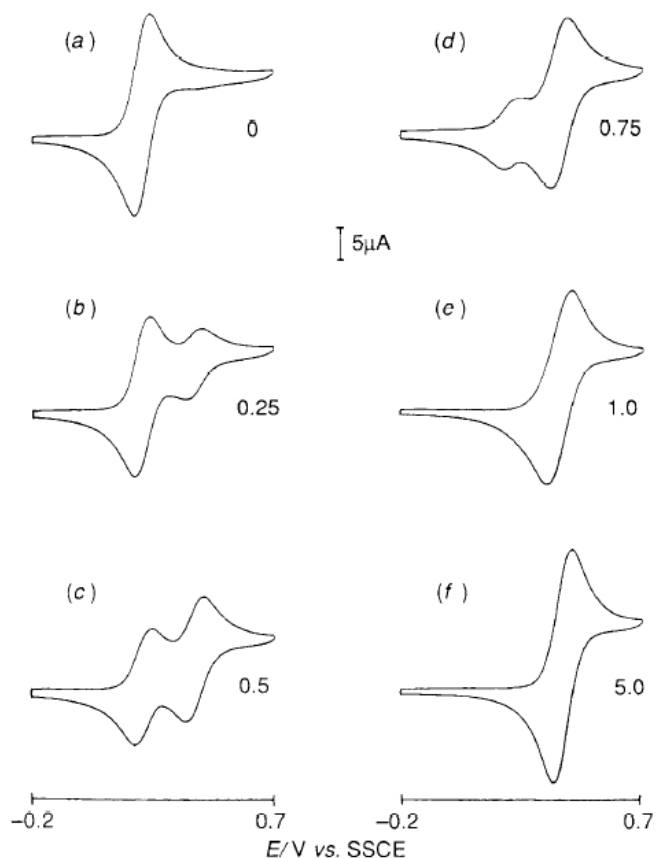
W tego typu oddziaływaniu pomiędzy gościem a receptorem na przesunięcie potencjału redoks ma wpływ szereg czynników, z których najważniejsze to:

- gęstość ładunku kationu wyrażona jako stosunek ładunku do kwadratu promienia jonowego kationu,
- odległość pomiędzy centrum redoks a skompleksowanym gościem [3].

Jednym ze wcześniejszych i dobrze obrazujących ten typ oddziaływań był opisany przez Gokela i współpracowników receptor zawierający w swej budowie ferro-

cen połączony z eterem diaza-18-korona-6 [17]. Receptor ten spełnia wszystkie warunki, aby stać się dobrym receptorem kationów metali: ferrocen ulega szybkiej i odwracalnej reakcji utleniania w szeregu różnych rozpuszczalników, zaś bezpośrednie połączenie azotów eteru koronowego z pierścieniami cyklopentadienyłowymi wymuszało bliskość części aktywnej redoks i wiążącej.

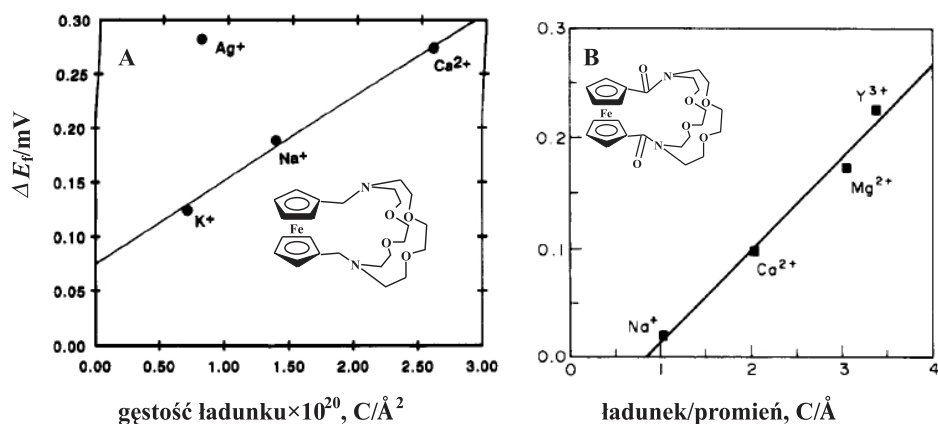
Elektrochemiczne zachowanie się tego układu po dodaniu jonów sodowych przedstawia Rys. 2. W acetonitrylu receptor ten ulega jednoelektronowej reakcji utleniania jednostki ferrocenowej przy potencjale formalnym 0,216 V względem nasyconej elektrody kalomelowej. Po dodaniu 0,25 równoważnika jonów sodowych obserwuje się zmniejszenie prądu pikowego wyjściowego i pojawienie się nowego, odwracalnego układu redoks o potencjale formalnym 0,402 V. Nowy układ pików odpowiada formie skompleksowanej receptora z kationem sodowym; obecność dodatnio naładowanego indywiduum w bliskim sąsiedztwie ferrocenu destabilizuje żelazo(III), czyniąc proces utleniania trudniejszym, w porównaniu do wolnego ligandu. Wraz ze wzrostem stężenia jonów sodowych prądy wyjściowego układu pików maleją, podczas gdy prądy pików redoks, odpowiadających formie skompleksowanej, rosną. Gdy stężenia kationu i receptora wyrównują się, następuje zanik wyjściowego układu redoks, zaś nowy układ w pełni się wykształca.



Rysunek 2. Cykliczne krzywe voltamperometryczne receptora w ACN na elektrodzie z węgla szklanego po dodaniu kationów sodowych w ilości (a) 0 eq., (b) 0,25 eq., (c) 0,5 eq., (d) 0,75 eq., (e) 1 eq., (f) 5 eq. [17]

Figure 2. Cyclic voltammograms of receptor in ACN on glassy carbon electrode after addition of different amounts of sodium cations (a) 0 eq., (b) 0.25 eq., (c) 0.5 eq., (d) 0.75 eq., (e) 1 eq., (f) 5 eq. [17]

W tej samej pracy autorzy wykazali liniową zależność pomiędzy gęstością ładunku kationu (ładunek/(promień)²) a różnicą potencjałów układu redoks wolnego ligandu i kompleksu z kationem metalu (ΔE_p) (Rys. 3A).



Rysunek 3. Przesunięcie potencjału Fc/Fc^+ receptorów po skompleksowaniu kationów w funkcji gęstości ładunku (A) i potencjału jonowego (B) [17, 19]

Figure 3. Potential shift of Fc/Fc^+ in receptors after complexation of the cationic guests vs. the charge density (A) and the ionic potential (B) [17, 19]

Dziwić może umiejscowienie na przedstawionym wykresie kationu srebrnego. W przypadku kationu Ag^+ występuje inny typ oddziaływania, a mianowicie mechanizm polegający na bezpośredniej koordynacji. W obecności kationu srebrnego pojawia się nowy układ redoks, podobnie jak obserwowano w przypadku kationu sodowego. Potencjał nowej fali, pochodzącej od skompleksowanej formy receptora, jest o 282 mV bardziej dodatni niż potencjał fali wolnego receptora i wartość ta jest większa niż w przypadku kationu sodowego (188 mV), a nawet wapniowego (274 mV). Jest to wartość niespodziewanie wysoka, zważywszy na relatywnie małą gęstość elektronową kationu Ag^+ . Ponadto badania krystalograficzne kompleksu z Ag^+ wykazały, iż odległość $Ag-Fe$ jest dużo mniejsza niż odległość $Na-Fe$ w analogicznym kompleksie sodowym, a także, w przeciwieństwie do kationów alkalicznych i ziem alkalicznych, kation Ag^+ dość znacznie przesuwają pasmo absorpcyjne ferrocenu w widmie elektronowym. Autorzy podejrzewają, iż te wyniki są rezultatem oddziaływania orbitali obu indywiduów. Jako że Ag^+ posiada dostępne orbitale d, grupa ferrocenowa może działać jak donor w sferze koordynacyjnej jonu srebrnego.

Badania tego samego kompleksu kontynuowali w późniejszych latach Hall i współpracownicy [18, 19], którzy potwierdzili tę interpretację, dodatkowo rozszerzając ją na inne kationy, m.in. ziem alkalicznych.

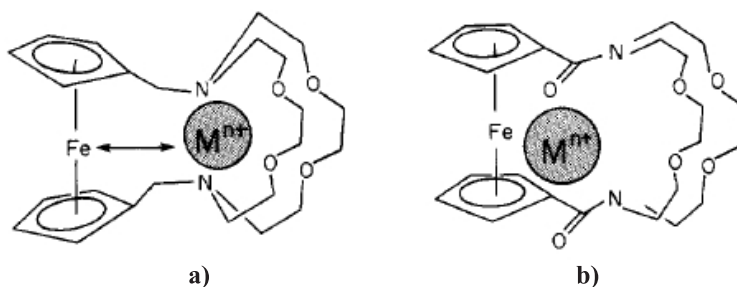
Zachowanie elektrochemiczne opisanego wyżej receptora Hall i współpracownicy porównali z zachowaniem jego odpowiednika z grupą karbonylową w mostkującym łańcuchu węglowym

Receptor ten należy do opisanych wcześniej receptorów oddziałujących z kationami na podstawie mechanizmu komunikacji poprzez wiązanie, lecz postanowiono opisać go w tym miejscu, aby zobrazować różnice w mechanizmach komunikacji poprzez wiązanie i przez przestrzeń.

Autorzy pracy dowodzą, że w przypadku receptora z grupą karboksylową korelacja pomiędzy zmianą potencjału a potencjałem jonowym kationu świadczy o komunikacji poprzez wiązanie (Rys. 3B)

Potencjał redoks po skompleksowaniu kationu jest związany z przesunięciem ładunku z ferrocenu do związanego kationu przez polaryzacje sprzężonego podwójnego wiązania karbonylowego, co zostało także potwierdzone przez badania NMR i krystalografię. Badania krystalograficzne kompleksu z jonem Y^{3+} dowodzą, że kation itrowy jest koordynowany przez karbonylowe grupy amidu i, prawdopodobnie, taka sytuacja ma także miejsce w przypadku innych kationów.

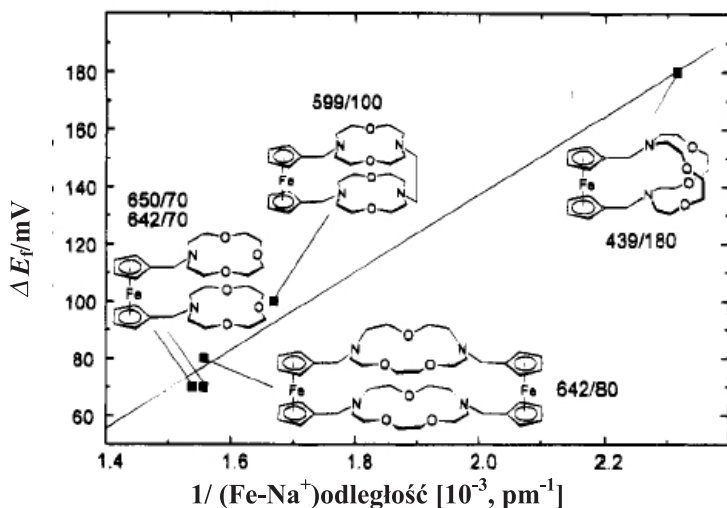
Różnicę w oddziaływaniu z kationami pomiędzy tymi dwoma receptorami dobrze obrazuje Rys. 4.



Rysunek 4. Różnica w oddziaływaniu obu receptorów z kationami [19]

Figure 4. Difference in interaction of both receptors with cations [19]

Jak wspomniano wcześniej, drugim istotnym parametrem, oprócz gęstości ładunku kationu, jest odległość części wiążącej gościa kationowego od centrum redoks. Plenio i Diodone [20] przeprowadzili badania kompleksowania kationów metali alkalicznych (Li^+ , Na^+ , K^+) przez szereg ferrocenowych receptorów zawierających jako część wiążącą aza-etry koronowe. Odwrotność odległości Fe-Na w preparatywnie otrzymanych kompleksach sodowych koreluje się liniowo z anodowymi przesunięciami potencjału redoks Fc/Fc^+ podczas eksperymentu metodą woltamperometrii cyklicznej (Rys. 5).



Rysunek 5. Odwrotność odległości Fe-Na⁺ w funkcji przesunięć potencjału Fc/Fc⁺ receptorów po kompleksowaniu kationu sodowego [20]

Figure 5. Plot of the reciprocal distances Fe-Na⁺ vs. the shifts of the redox potentials of receptors after complexation of sodium cation [20]

1.3. MECHANIZM POLEGAJĄCY NA ZMIANIE KONFORMACJI

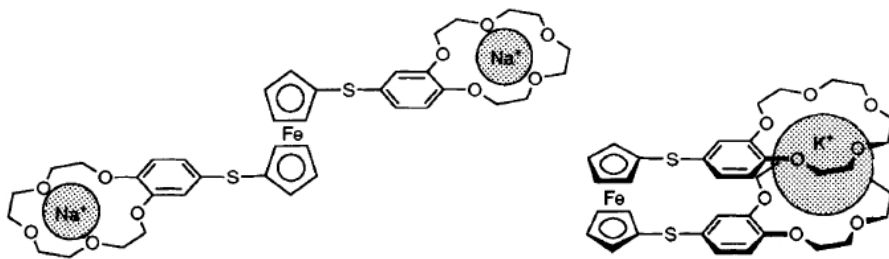
Kompleksowanie jonu bądź cząsteczki gościa może prowadzić do zmian konformacyjnych cząsteczki receptora, co pociąga za sobą zmiany jego zachowania elektrochemicznego.

Opisany przez Beera i współpracowników [21] receptor zawiera część 4,4'-bipirydyniową połączoną z dwoma eterami benzo-15-korona-5 za pomocą grupy amidowej. Grupa amidowa wykazuje działanie hamujące komunikację poprzez wiązanie [22], w związku z czym efekty zachodzące po kompleksowaniu kationu w eterze nie mogą pochodzić od oddziaływania poprzez ten mechanizm. Badania ¹H NMR, UV-VIS oraz krystalografia wykazały, że z kationami alkalicznymi oraz ziem alkalicznych tworzą się kompleksy zarówno 1:1, jak i 2:1 (kation:receptor), w zależności od wielkości kationu. Kationy Ba²⁺, NH₄⁺ oraz K⁺ tworzą intramolekularne kompleksy 1:1 tzw. „sandwich complexes”, zaś mniejsze kationy, takie jak Mg²⁺ i Na⁺, tworzą kompleksy 2:1. Zachowanie elektrochemiczne receptora po dodaniu kationów barowych lub potasowych zasadniczo różni się od efektów występujących w obecności jonów Na⁺. Kationy K⁺ i Ba²⁺ powodują anodowe przesunięcie pierwszego potencjału redukcji pierścienia bipirydyniowego 2+/1+ o odpowiednio 10 mV i 45 mV oraz katodowe przesunięcie drugiego pików redukcji 1+/0 o 40 mV i 10 mV. Z kolei Na⁺ wywołuje odwrotny efekt: katodowe przesunięcie potencjału 2+/1+ o 10 mV i anodowe potencjału pików 1+/0 o 30 mV. Zachowanie się receptora w obecności kationów barowych i potasowych autorzy tłumaczą zmianami kon-

formacyjnymi części bipirydyniowej podczas kompleksowania. Tworzenie kompleksów „sandwichowych” wymaga zgięcia jednostki bipirydyniowej, podczas gdy w przypadku kationów sodowych nie zachodzi tak duża zmiana geometrii części aktywnej redoks.

Kolejny receptor zawierający ferrocen, połączony z dwoma eterami benzo-15-korona-5 przez łączniki zawierające grupy suflidowe [23], jest interesującym przykładem tego typu mechanizmu, świadczącym o niespodziewanych efektach, jakie może przynosić ten rodzaj oddziaływań.

Dodanie kationów sodowych do roztworu receptora powoduje przesunięcie potencjału Fc/Fc^+ o 70 mV w kierunku wartości bardziej dodatnich, co jest spodziewanym wynikiem. Jednakże w obecności kationów K^+ ma miejsce przesunięcie potencjału redoks ferrocenu w kierunku wartości mniej dodatnich. Takie zachowanie świadczy o zwiększeniu gęstości elektronowej ferrocenowego pierścienia po skompleksowaniu kationu potasowego. Badania ^1H NMR oraz spektrometrią mas wykazały, w przypadku kationu potasowego, tworzenie kompleksów o stechiometrii 1:1 z kationem umiejscowionym pomiędzy dwoma eterami koronowymi (Rys. 6). Według autorów, taka konformacja wymusza zbliżenie do siebie atomów siarki, co może być powodem odpychania się wolnych par elektronowych.



Rysunek 6. Różnica w wiązaniu kationu sodowego i potasowego przez receptor zawierający ferrocen połączony z dwoma eterami benzo-15-korona-5 mostkami sulfidowymi [23]

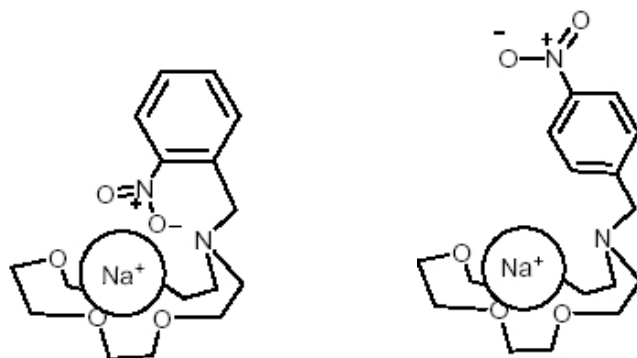
Figure 6. Difference in binding of sodium and potassium cations by receptor containing ferrocen connected with two benzo-15-crown-5 ethers by sulfide linkers [23]

1.4. MECHANIZM POLEGAJĄCY NA BEZPOŚREDNIEJ KOORDYNACJI

Bezpośrednie przykoordynowanie cząsteczki gościa do centrum aktywnego redoks zazwyczaj prowadzi do dużych zmian zachowania się elektrochemicznego receptora [3].

Przykładem, który dobrze opisuje tego typu oddziaływania, jest szereg receptorów badanych przez Kaifera i Gokela [24, 25], zawierających *para*- lub *orto*-nitrobenzen połączony z eterami koronowym. Okazało się, że w przypadku związków zawierających w swej budowie *orto*-nitrobenzen, po dodaniu kationów, np. litowego lub sodowego, na krzywych woltamperometrycznych pojawia się nowy układ pików

o potencjale formalnym znacząco różnym od wyjściowego układu pików. Przykładowo, dla jednego z receptorów zawierających *orto*-nitrobenzen potencjał formalny nowego układu pików pojawia się przy potencjale mniej ujemnym od wyjściowego układu o 280 mV w obecności kationów Na^+ i o 380 mV w obecności kationów Li^+ . W przypadku receptorów z *orto*-nitrobenzenem, kation jest wiązany przez eter koronowy, a ponadto jest zdolny do oddziaływania z podwieszoną grupą nitrową (Rys. 7). Obecność jonów Na^+ obniża gęstość elektronową jednostki nitrobenzenowej, czyniąc ją tym samym łatwiejszą do redukcji, efektem czego jest pojawianie się nowej fali przy mniej ujemnych potencjałach. Takie zachowanie elektrochemiczne obserwuje się wyłącznie w przypadku, gdy grupa nitrowa jest umiejscowiona blisko płaszczyzny eteru koronowego, co pozwala na jednoczesne oddziaływanie kationu z obu centrami, wiążącym i redoks-aktywnym



Rysunek 7. Różnica w oddziaływaniu receptorów z grupą nitrową w pozycji *orto*- i *meta*- z kationem sodowym [24]

Figure 7. Difference in binding of receptors with nitro group in *ortho*- and *meta*- position with sodium cation [24]

Pochodne *para*-nitrobenzenu po dodaniu kationów Na^+ i Li^+ wykazują jedynie relatywnie małe przesunięcia potencjału redoks, rzędu 20–60 mV.

Fakt ten świadczy wyraźnie, że oddziaływanie receptorów zawierających *orto*-nitrobenzen z kationami jest intramolekularne.

2. REDOKS AKTYWNE RECEPTORY ANIONÓW

Detekcja anionów w ostatnich latach [26–28, 30] budzi duże zainteresowanie naukowców zajmujących się chemią supramolekularną. Wiele procesów przemysłowych i rolniczych uwalnia do środowiska aniony, takie jak azotany, fosforany, których niekontrolowane stężenie może wywierać dewastujący wpływ na środowisko naturalne. Z tego powodu, uwaga wielu badaczy skupiona jest na znalezieniu niedrogiego, prostego a zarazem wiarygodnego sposobu wykrywania anionów w roztworach, szczególnie wodnych.

Mimo dużego zainteresowania, receptory anionów stanowią dużo mniejszą grupę niż receptory gości kationowych. Powodem tego są różnice pomiędzy tymi jonami, takie jak:

- rozmiar: aniony generalnie mają większe promienie jonowe, co pociąga za sobą wymagania większej luki w części wiążącej receptora,
- aniony wykazują szereg różnych geometrii kształtu, w przeciwieństwie do „kulistych” kationów. Tak np. chlorki są sferyczne, cyjanki liniowe, zaś siarczany tetraedryczne,
- aniony ulegają silniejszej hydratacji, w porównaniu do kationów o podobnym rozmiarze,
- w zależności od pH, dany anion może występować w różnych formach (np. H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-}) [29].

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, najważniejszą cechą aktywnych receptorów redoks jest tworzenie kompleksów o dużej stałej trwałości, ich wysoka selektywność, a także dobra komunikacja pomiędzy częścią wiążącą a częścią aktywną redoks. W projektowaniu receptorów anionów szczególnie niekorzystny jest fakt, że relatywnie niska gęstość elektronowa i potencjał jonowy czyni komunikację pomiędzy centrami mniej efektywną.

Najszerzej badaną grupą receptorów anionów są kationowe ligandy organiczne, takie jak np. poliaminy, poliguanidyny. W przypadku tych ligandów niemożliwa jest bezpośrednia detekcja elektrochemiczna metodami woltamperometrycznymi. W związku z czym, w niniejszym rozdziale skupiono się nad receptorami zawierającymi jako jednostki aktywne redoks części metaloorganiczne bądź kompleksy metali przejściowych. Jony metali obecne w cząsteczce receptora posiadają wiele chemicznych i fizycznych właściwości przydatnych w konstruowaniu sensorów anionów. Poza oczywistą rolę sygnalizującą kompleksowanie, jon metalu może działać jako selektywny, wiążący anion kwas Lewisa lub też może służyć jako prosty komponent strukturalny. Receptory, szczególnie te, w których jon metalu pełni rolę będącą kombinacją tych trzech właściwości, wykazują zakres funkcjonalności niedostępny dla czysto organicznych receptorów anionów [30].

2.1. RECEPTORY Z METALOORGANICZNĄ CZĘŚCIĄ AKTYWĄ REDOKS

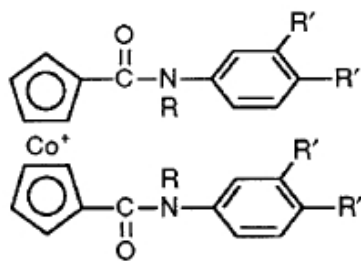
Najwcześniej używaną jednostką metaloorganiczną w konstruowaniu receptorów anionów była grupa kobaltoceniowa. Popularność jej wynika z dwóch właściwości: po pierwsze potencjał redoks układu jon kobaltoceniowy/kobaltocen sytuuje się w dogodnym zakresie potencjałów (poniżej $-1,0$ V względem Nas.E.K.), a po drugie, z powodu dodatniego ładunku na atomie kobaltu, możliwe są dogodne oddziaływania elektrostatycznie z kompleksowanymi anionami.

Pierwszy receptor, bazujący na kobaltocenie jako jednostce aktywnej redoks został zsyntetyzowany i opisany w 1989 roku [31]. Składał się z dwóch jednostek kobaltoceniowych, połączonych łańcuchami węglowymi, tworzących lukę zdolną

kompleksować aniony. Oddziaływania z takimi anionami jak bromki i chlorki, zachodziły jedynie poprzez przyciąganie elektrostatyczne.

W celu poprawienia siły wiązania, zaczęto w konstruowaniu receptorów stosować grupy mogące tworzyć z badanymi anionami wiązania wodorowe, takie jak grupy amidowe [32–34].

O ważności wpływu tworzenia wiązań wodorowych na stabilności kompleksów z anionami mogą świadczyć badania kompleksowania anionów halogenkowych przez receptory **3** oraz **4** w acetonitrylu [35].



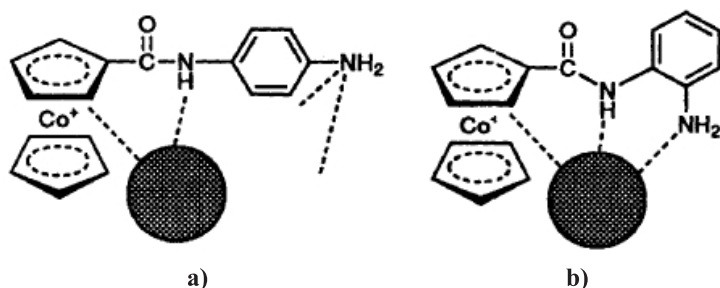
3: R=R'=H

4: R=Me; R'=H

Jedyną różnicą pomiędzy dwoma receptorami jest odmienny podstawnik przy atomie azotu grupy amidowej. Receptor **4**, nie mogący tworzyć wiązań wodorowych z powodu obecności grupy metylowej przy atomie azotu, wykazuje tylko minimalne przesunięcia potencjału redoks jednostki kobaltoceniowej (poniżej 5 mV) po dodaniu do roztworu jonów Cl⁻ i Br⁻. Aniony te nie powodują też żadnych zmian w widmie ¹H NMR receptora **4**. Natomiast w przypadku receptora **3**, katodowe przesunięcia potencjału redukcji kobaltocenu są dość znaczne (dla Cl⁻ 35 mV, dla Br⁻ 60 mV po dodaniu 4 równoważników). Na podstawie obserwowanych przesunięć protonu grupy amidowej podczas miareczkowania anionami w eksperymencie ¹H NMR wykazano, iż receptor **3** tworzy kompleksy o stechiometrii 1:1. Rezultaty te świadczą o znaczącym wpływie tworzonych wiązań wodorowych –CO-NH…A⁻ na proces kompleksowania anionów.

Innym przykładem, prezentującym stabilizujące działanie wiązań wodorowych, są receptory zawierające jednostkę kobaltoceniową połączoną poprzez mostek amidowy z aniliną, z grupą aminową w pozycji *orto*-, *meta*- lub *para*- [36]. Dodanie anionów chlorkowych do deuterowanego acetonitrylowego roztworu receptorów powoduje wyraźne przesunięcia pasm protonów w widmach ¹H NMR. Obliczone stałe trwałości wykazują duże zróżnicowanie. O ile stałe trwałości dla receptorów z grupami aminowymi w pozycjach *meta*- i *orto*- są zbliżone i wynoszą odpowiednio 770 i 630, to stała trwałości, w przypadku receptora z aniliną w pozycji *para*-, wynosi zaledwie 24. Stechiometria tworzonych kompleksów była we wszystkich przypadkach taka sama. Autorzy pracy tłumaczą to stabilizującym wpływem tworzonych

wiązania wodorowego pomiędzy anionem chlorkowym i pierwszorzędową grupą aminową. W przypadku kompleksu zawierającego anilinę z grupą NH_2 w pozycji *para*-, takie wiązanie nie jest możliwe (Rys. 8).

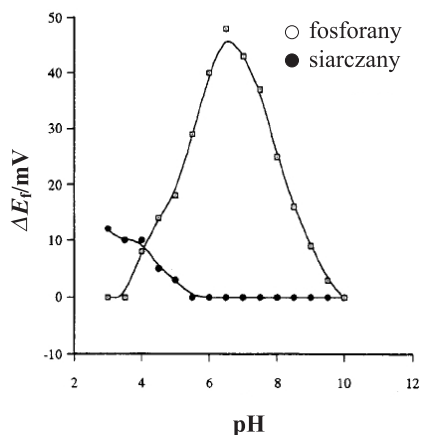
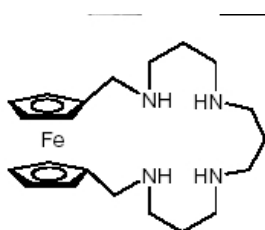
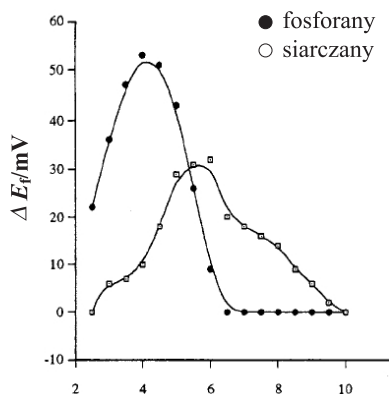
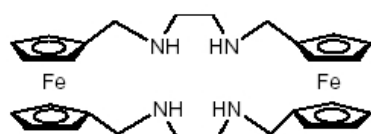


Rysunek 8. Schemat wiązania anionu chlorkowego przez receptory z grupą aminową w pozycji *para*- (a) i *ortho*- (b) [36]

Figure 8: Scheme of the binding of chloride anion by receptors with amine group in *para*- (a) and *ortho*- (b) position

Innym bardzo często używanym centrum redoks jest, podobnie jak w przypadku receptorów kationów, ferrocen [37–40]. Ferrocen, w przeciwieństwie do kobaltocenu, jest neutralny i, co za tym idzie, nie występują korzystne oddziaływania elektrostatyczne z anionami. Efektem tego są niższe stałe trwałości wiązania anionów przez receptory ferrocenowe, w porównaniu do analogicznych receptorów kobaltoceniowych. Oddziaływania elektrostatyczne mogą być jednak „włączane” poprzez utlenienie ferrocenu do kationu ferroceniowego, co sprawia, że receptory te wykazują ciekawe właściwości pod względem rozpoznawania anionów, i co czyni je potencjalnymi amperometrycznymi sensorami anionów [27].

W 1999 Beer i in. opisali syntezę szeregu ferrocenowych receptorów poliaminowych oraz ich oddziaływanie z anionami w środowisku wodnym [41]. Wzory dwóch wybranych receptorów pokazano na Rys. 9. Podczas badań skupiono się na dwóch anionach szczególnie niebezpiecznych dla środowiska naturalnego, a mianowicie na fosforanach i siarczanach. W zależności od pH środowiska, zarówno aniony, jak i receptor mogą występować w różnych postaciach i odpowiedni dobór stężenia jonów wodorowych w roztworze pozwala na maksymalnie silne kompleksowanie anionu. W przypadku receptorów aminowych możliwe jest tworzenie wiązań wodorowych, przyciąganie elektrostatyczne pomiędzy sprotonowanym receptorem a anionem oraz najsilniejsze oddziaływanie elektrostatyczne po utlenieniu jon ferroceniowy:anion. Wszystkie badane receptory wykazywały maksymalne przesunięcia potencjału redoks Fc/Fc^+ w kierunku wartości mniej dodatnich dla siarczanu przy pH w zakresie 3–5, zaś w przypadku fosforanów – w zakresie pH 6–8. Autorom udało się wykazać także selektywność badanych receptorów na dany anion, co widać wyraźnie na krzywych zależności pH od przesunięcia potencjału redoks Fc/Fc^+ (Rys. 9).



Rysunek 9. Krzywe zależności przesunięcia potencjału Fc/Fc^+ przedstawionych kompleksów w funkcji pH [41]

Figure 9. Potential shift of Fc/Fc^+ of presented complexes vs. pH [41]

Zupełnie inną strategią w konstruowaniu receptorów anionów jest zastosowanie w ich budowie grup będących kwasami Lewisa [42, 43]. Taką zasadę zastosował Shinkai wraz z zespołem [43]. Starając się znaleźć receptor selektywny na jony fluorkowe, autorzy ci połączyli ferrocen z kwasem borowym. Jony fluorkowe, będące mocną zasadą Lewisa, silnie oddziałują z borem będącym silnym kwasem Lewisa. Ponadto, blisko połączony ferrocen, po utlenieniu stający się silnie elektrono-akceptorowym jonem ferroceniowym, wzmacnia deficyt elektronowy na centrum borowym, co czyni oddziaływanie z F^- jeszcze silniejszym. Niezmiernie ważny jest też fakt, że badania te prowadzono w środowisku wodnym, w którym jon fluorkowy jest silnie hydratowany, co dodatkowo utrudnia jego rozpoznawanie. Możliwe jest jednak selektywne rozpoznawanie jonów fluorkowych przez receptor: stała trwałości

$\text{Fc}^+-\text{B}(\text{OH})_2:\text{F}^-$ wynosi 700, podczas gdy np. dla jonów chlorkowych i bromkowych jest poniżej 2. Co istotne, przesunięcia potencjału redoks Fc/Fc^+ po dodaniu jonów F^- są niezależne od obecności w roztworze jonów chlorkowych.

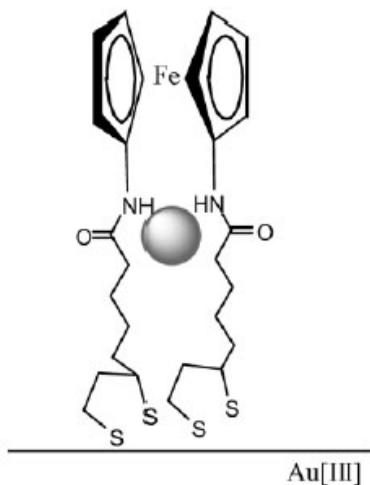
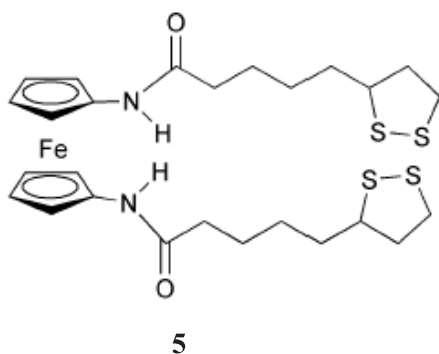
Innymi receptorami zdolnymi selektywnie wiązać aniony fluorkowe w środowiskach niewodnych są opisane przez Reynesa i współpracowników receptory składające się z pochodnych cyklamu połączonych z ferrocenami [44]. W zależności od budowy jednostki cyklamowej, kompleksowanie anionu F^- odbywało się na drodze różnych oddziaływań. Receptor zawierający cyklam z dwoma dodatnimi ładunkami na atomach azotu wiązał anion fluorkowy poprzez oddziaływanie elektrostatyczne. Z kolei, zastosowanie w konstrukcji miedziowego kompleksu cyklamowego generuje oddziaływanie polegające na bezpośredniej koordynacji dwóch jonów fluorkowych do centrum metalicznego. Efektem tych oddziaływań jest znaczna zmiana potencjału piku utlenienia jednostek ferrocenowych, a w przypadku receptora z kompleksem miedziowym – także przesunięcie potencjału redox Cu^{III} .

Jedną z ciekawszych modyfikacji ferrocenu, w celu otrzymania aktywnych receptorów redoks, było przyłączenie do niego kwasów karboksylowych. Goel i in. opisywali syntezę i rozpoznawanie anionów przez 1,1'- N,N' -ferrocenoylbisamino estry kwasów karboksylowych, takich jak glicyna, alanina i inne [45]. Oprócz anionów nieorganicznych, takich jak chlorki, fosforany itp., autorzy zbadali także oddziaływanie z neurologicznie ważnymi anionami: mleczanami, pirogronianami i glutamianami. Kompleksowanie odbywa się poprzez oddziaływania elektrostatyczne z kationem ferroceniowym oraz przez inne oddziaływania, takie jak tworzenie wiązań wodorowych lub oddziaływania hydrofobowe. Receptor zawierający β -alaninę okazał się selektywny na mleczały i pirogroniany, aczkolwiek zmiana potencjału redoks Fc/Fc^+ była niewielka.

Okazuje się, iż często receptory o prostej budowie wykazują bardzo dobre właściwości podczas rozpoznawania anionów, m.in. selektywność połączoną z wyraźną odpowiedzią elektrochemiczną. Takim receptorem jest trimetyloamoniowy kation połączony z ferrocenem [46]. Oddziaływanie z anionami polega, w tym przypadku, tylko na prostym tworzeniu par jonowych. Zdolność wiązania anionów przez ten receptor badana była w szeregu rozpuszczalników o różnej polarności. Okazało się, że w rozpuszczalnikach niepolarnych, takich jak dichlorometan, obserwowana była wyraźna selektywność względem anionu H_2PO_4^- . Już po dodaniu 1 równoważnika anionów fosforanowych pojawiał się nowy układ redoks pochodzący od utleniania się ferrocenu w receptorze ze związanym anionem. Potencjał nowego układu był aż o 470 mV mniej dodatni niż w wyjściowym, wolnym receptorze. Podobne „dwufalowe” zachowanie występuje także po dodaniu ATP^{2-} , ale wówczas przesunięcie jest o 200 mV mniejsze niż w przypadku anionów fosforanowych. Aniony HSO_4^- i NO_3^- powodują niewielkie zmiany, dla jednego równoważnika wynoszące odpowiednio 25 i 10 mV, zaś małe ilości halogenków nie powodują żadnych zmian. Wspomnieć tu też należy o odpowiednim doborze rozpuszczalnika. Silnie solwowane aniony w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak np. metanol, są zupełnie

niekompleksowane przez receptor, bądź przesunięcia potencjału są, jak w przypadku ATP^{2-} , bardzo niewielkie.

Krok dalej w konstruowaniu receptorów nadających się do wykorzystania w analitycznej detekcji anionów w różnych środowiskach poszli autorzy pracy [47], w której opisano receptor **5** selektywny na anion H_2PO_4^- , działający i jako rozpuszczony w roztworze, i jako samoorganizująca się monowarstwa na powierzchni złota (Rys. 10).



Rysunek 10. Oddziaływanie receptora **5** z anionem chlorkowym [47]
Figure 10. Interaction of receptor **5** with chloride cation [47]

Badania prowadzone w mieszaninie dichlorometan:acetonitryl pokazują, że w obu formach receptora maksymalne przesunięcia potencjału Fc/Fc^+ następują po dodaniu jonów fosforanowych (Tab. 2).

Tabela 2. Katodowe przesunięcia potencjału redoks Fc/Fc⁺ (mV) w obecności anionów [47]
 Table 2. Cathodic potential shifts of Fc/Fc⁺ (mV) in the presence of anions [47]

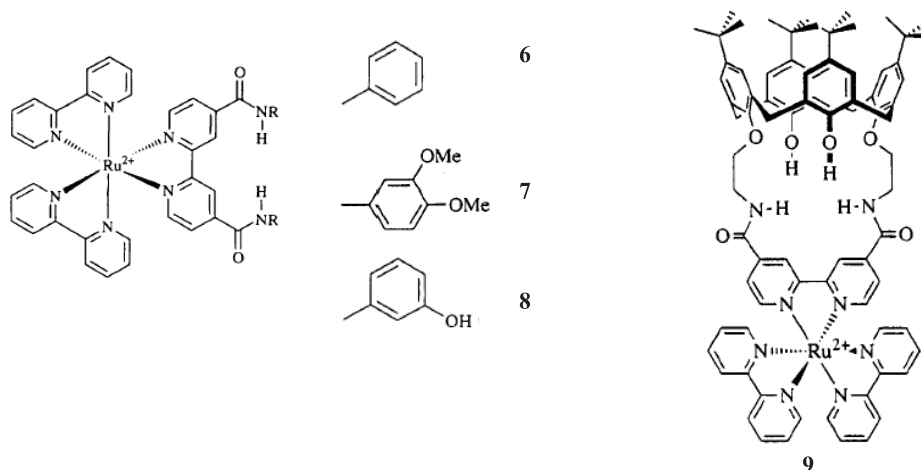
$\Delta E / \text{mV}$	Cl^-	Br^-	H_2PO_4^-
roztwór	40	20	210
monowarstwa	100	30	300

Jak widać w Tab. 2, zastosowanie receptora jako monowarstwy na powierzchni „wzmacnia” jego oddziaływanie z anionami; w przypadku fosforanów przesunięcie jest aż o 90 mV większe, w porównaniu do czysto dyfuzyjnego pomiaru w roztworze.

2.2. RECEPTORY Z CZĘŚCIĄ AKTYWNĄ REDOKS BĘDĄCĄ KOMPLEKSEM METALU

Jednym z najczęściej badanych w literaturze kompleksem metali przejściowych jest tris(2,2'-bipirydylo)ruten(II) [48, 49]. Jego właściwości, takie jak dodatni ładunek, chemiczna stabilność, prosta elektrochemia oraz zdolność do emisji światła, czynią z niego grupę aktywną przydatną do rozpoznawania anionów zarówno metodami elektrochemicznymi, jak i spektroskopowymi.

Jednym z szeregu przykładów dostępnych w literaturze są receptory 6–9 [50, 51].



Autorzy tych dwóch prac przeprowadzili badania kompleksowania anionów, głównie halogenkowych, metodami elektrochemicznymi i spektroskopowymi oraz wykonali, w niektórych przypadkach, analizę rentgenowską kryształów kompleksów z anionami. Najdobitniej podkreślanym wnioskiem wynikającym z tych badań jest rola wiązań wodorowych w zwiększaniu trwałości tworzonych kompleksów.

Badania rentgenowskie kompleksu receptora **7** z anionem chlorkowym wykazały, iż jest on stabilizowany przez 6 wiązań wodorowych: dwa pochodzące od grup amidowych oraz cztery wiązania C-H...Cl z wodorami od aromatycznych pierścieni fenylowych. Miareczkowanie $^1\text{H NMR}$ ujawniło duże różnice w stałych trwałości kompleksów. Najmniej trwałe kompleksy występują w przypadku receptora **6**, zawierającego grupę fenylową bez podstawników. W porównaniu z nim, receptor **8**, mogący tworzyć dodatkowe wiązanie wodorowe O-H...Cl, tworzy kompleksy o stałej trwałości 3 razy większej.

Elektrochemiczne zachowanie receptorów jest typowe dla grupy $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$. Na krzywej voltamperometrycznej widać jeden odwracalny układ utleniania metalu $\text{Ru}^{\text{II/III}}$ (ok. 1,3 V względem Nas.E.K) oraz trzy układy w zakresie redukcji, pochodzące od reakcji redoks ligandu bipyrydylowego (w zakresie od ok. -1,7 do -2,4 V względem Nas.E.K). Z powodu obecności grup amidowych ściągających elektrony, pierwsza fala redoks związana jest z redukcją grupy bipyrydylowej połączonej z grupami amidowymi. Właśnie ta fala, i tylko ta, wykazuje katodowe przesunięcia w obecności anionów.

Pod względem elektrochemicznym, najciekawszym z tej grupy jest kaliksarenowy receptor **9**. Duże przesunięcia potencjału redoks w obecności anionu fosforanowego zaobserwowano także w obecności innych anionów. Badania przeprowadzone przy 10-krotnym nadmiarze anionów chlorkowych i siarczanowych (5×10^{-3} M), w porównaniu do anionów fosforanowych (5×10^{-4} M), wykazały, że przesunięcie potencjału pierwszej fali redukcji jest takie same, jak w przypadku badań w obecności tylko H_2PO_4^- .

Tabela 3. Stałe trwałości kompleksów **7–10** z anionami oraz katodowe przesunięcia potencjału pierwszej fali redoks grupy bipyrydylowej [48, 49]

Table 3. The stability constants of complexes **7–10** with anions and cathodic potential shifts ($\Delta E/\text{mV}$) of the first redox wave of bipyridyl group [48, 49]

	K^a			$\Delta E / \text{mV}^b$		
	Cl^-	Br^-	H_2PO_4^-	Cl^-	Br^-	H_2PO_4^-
7	40	20	–	15	5	–
8	5×10^2	–	8×10^3	40	30	– ^c
9	$1,4 \times 10^2$	30	–	30	10	–
10	$1,6 \times 10^3$	$3,6 \times 10^2$	$2,8 \times 10^4$	70	60	175

^a Wyznaczone metodą $^1\text{H NMR}$, w roztworze $\text{DMSO}-d_6$.

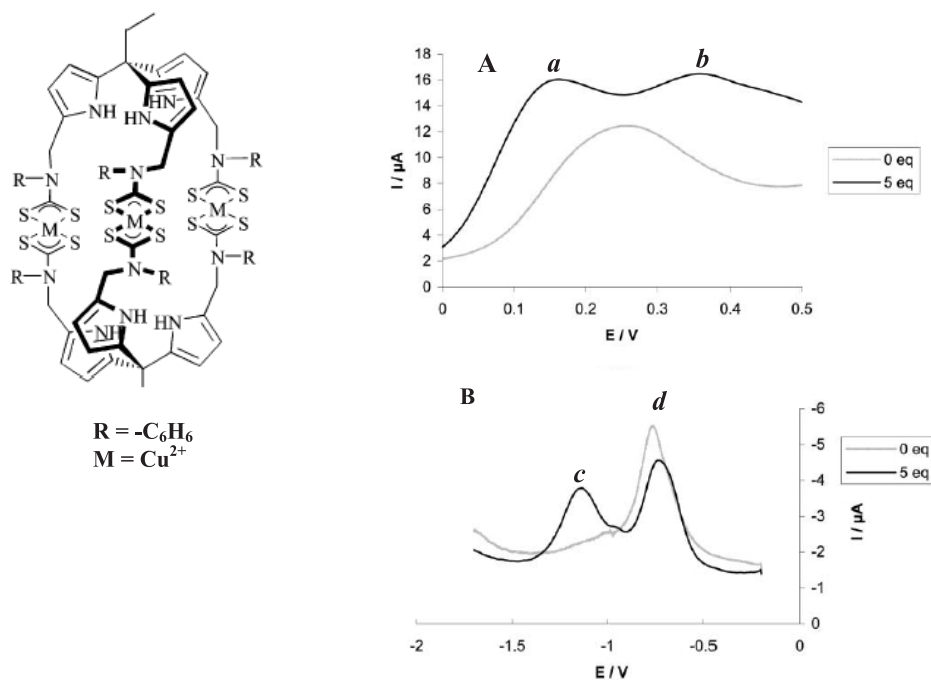
^b Wykonane w roztworze acetonitrylu zawierającym 0,1 M TBAPF_6 , w obecności nadmiaru anionów (powyżej 10 równoważników).

^c Strącanie się produktu kompleksowania.

W 2007 opisany został pseudo-kryptand składający się z jednostki Fe^{II} -bipirydyniowej, jako centrum aktywnego redoks, oraz trzech łańcuchów mocznikowych zdolnych wiązać aniony poprzez tworzenie wiązań wodorowych i oddziaływanie elektrostatyczne [52]. Kation żelaza w centrum redoks może ulec reakcjom redukcji odpowiednio do Fe^{I} i Fe^{0} . Obecność anionów chlorkowych skutkuje katodowymi przesunięciami potencjału obu reakcji redukcji, co jest związane ze stabilizacją bardziej dodatniego stanu utlenienia centrum. Udało się wyznaczyć stałe trwałości kompleksów z Cl^- dla poszczególnych etapów reakcji redukcji, tj. $\log K = 3,87$, $\log K = 3,00$ i $\log K = 2,03$, odpowiednio dla centrum redoks na stopniu utleniania Fe^{II} , Fe^{I} , Fe^{0} . Autorzy twierdzą, że zsyntetyzowali i opisali pierwszy pseudo-kryptand selektywny na anion Cl^- , w którym rozpoznawanie anionu zachodzi poprzez wiele etapów w tej samej reakcji redoks.

Innym rodzajem receptorów anionów są kompleksy metali wiążące gości za pomocą mechanizmu polegającego na bezpośredniej koordynacji. W tym przypadku część redoks pełni także funkcje części wiążącej i z tego powodu ułatwiona jest sygnalizacja zachodzenia kompleksowania. Opisując ten rodzaj oddziaływania skupiono się na cyklicznych kompleksach zawierających metale d-elektronowe okresu 4, takie jak miedź lub nikiel, czyli na receptorach najbardziej interesujących mnie ze względu na tematykę badań.

W 2003 roku Beer i in. opisali syntezę oraz oddziaływanie z anionami m.in. mono-, di- oraz trinuklearnymi pirolowymi kompleksów niklu(II) i miedzi(II), z których najciekawszy to związek miedziowy widoczny na Rys. 11 [6]. W związku tym jon metalu znajduje się w otoczeniu ligandu ditiokarbaminowego, ostatnio często wykorzystywanego przez Beera i jego współpracowników w konstruowaniu receptorów anionów [53–56].

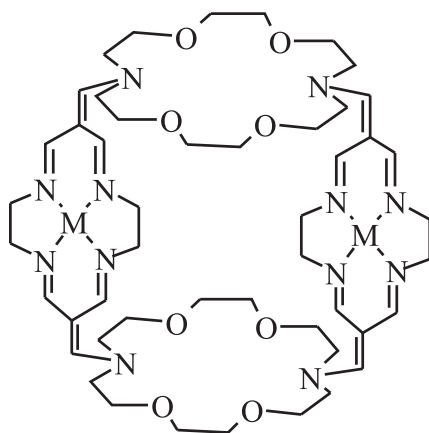


Rysunek 11. Wzór kompleksu oraz voltamogramy fali prostokątnej w nieobecności chlorków (krzywe szare) i po dodaniu 5 równoważników anionów chlorkowych (krzywe czarne) w zakresie utleniania $Cu^{II/III}$ (A) i redukcji $Cu^{III/I}$ (B) [6]

Figure 11. Square-wave voltammograms in the absence (grey curves) and after addition of 5 equivalents of chloride anions (black curves) in the range of the $Cu^{II/III}$ couple (A) and $Cu^{III/I}$ couple (B) [6]

Badania elektrochemiczne tego kompleksu w dichlorometanie wykazały pojedyncze nieodwracalne fale redoks utleniania $Cu^{II/III}$ i redukcji $Cu^{III/I}$. Pojedyncze, ale szerokie piki redukcji i utlenienia sugerują trzy jednoelektronowe fale przy podobnym potencjale, z powodu takiego samego otoczenia koordynacyjnego trzech centrów miedziowych. Dodatek 5 równoważników soli tetrabutylamoniowych, takich anionów jak chlorki, fosforany i benzoesany, powoduje rozdzielanie się pojedynczych fal redukcji i utlenienia receptora na dwie fale. Najlepiej widoczne jest to w przypadku chlorków (Rys. 11). Takie zachowanie sugeruje, iż anion chlorkowy zmienia zarówno elektronowe, jak i stereochemiczne otoczenie centrów miedziowych. W zakresie utleniania pojawiają się nowego, bardziej katodowego pik *a* jest wynikiem kompleksowania anionu i stabilizacji miedzi na stopniu utlenienia +3. Podobnie w przypadku redukcji: bardziej katodowy pik *d* jest wynikiem destabilizowania Cu^I przez elektrostatyczne oddziaływanie ze związanym anionem. Autorzy nie są pewni powodów, rozdwojenia pików. Jednym z nich może być asymetryczne wiązanie anionu w luce kompleksu. Centra miedziowe stają się nierównocenne, zmienia się ich otoczenie elektronowe i stereochemiczne.

Kolejną pracą traktującą o receptorach anionów, zawierających kilka centrów aktywnych, jest artykuł z 2006 roku omawiający bis-cyklidenowe, homo- i heteronuklearne kompleksy niklu(II) i miedzi(II) [57].



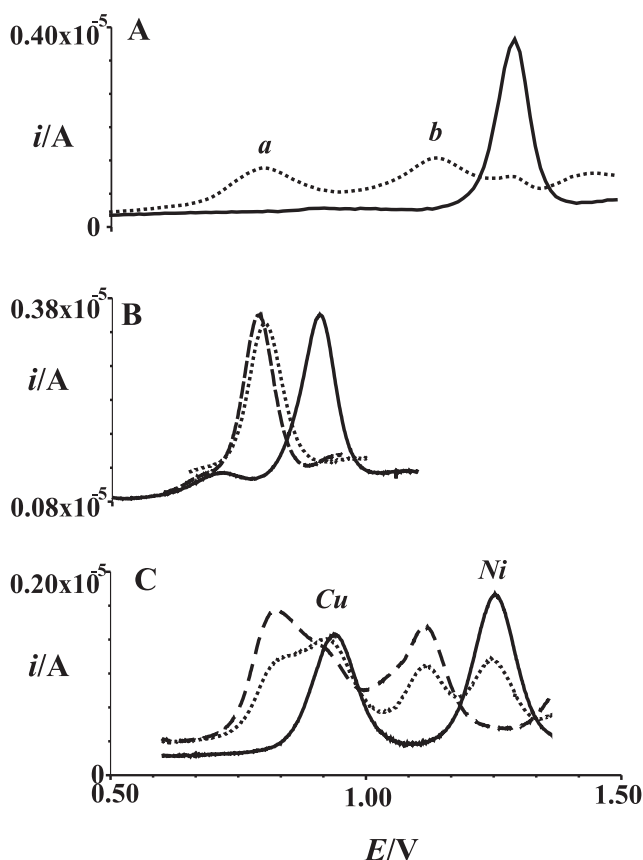
10a: Ni-Ni

10b: Cu-Cu

10c: Cu-Ni

Charakterystyczną cechą kompleksów **10a**, **10b**, **10c** jest ich struktura „klatkowa”, co znaczy, że podjednostki cyklidenowe znajdują się w dostatecznej odległości od siebie, aby mogło zajść wewnątrzcząsteczkowe wiązanie gości. Najciekawsze zachowanie badanych receptorów zaobserwowano w obecności anionów chlorkowych. W zależności od rodzaju kationu, wiązanie anionów Cl^- zachodzi według różnych mechanizmów. W homonuklearnym kompleksie niklowym jeden z centralnych kationów niklu(II) koordynuje dwa aniony, czego efektem jest pojawienie się dwóch nowych pików na voltamogramach (Rys. 12A). Pik *a* odpowiada utlenieniu centrum niklu z dwoma przykoordynowanymi chlorkami. Obecność anionów chlorkowych w sferze koordynacyjnej jednego z kationów Ni^{II} wpływa na proces utlenienia drugiego cztero-koordynacyjnego centrum niklowego i w rezultacie ulega on utlenieniu w pik *b*. Tworzenie się kompleksów o takiej właśnie stechiometrii zostało potwierdzone badaniami ^1H NMR.

Z kolei centra miedziowe w kompleksie **10b** również koordynują dwa aniony Cl^- , jednak dopiero po utlenieniu centrów do Cu^{III} . W efekcie obserwuje się stopniowe przesuwanie potencjału redoks $\text{Cu}^{\text{II/III}}$ wraz ze wzrostem stężenia jonów chlorkowych (Rys. 12B).



Rysunek 12. Pulsowe woltamogramy różnicowe bismakrocyclicznych kompleksów (A):

kompleks **10a**: linia ciągła – w nieobecności anionów chlorkowych;

linia kropkowana – 1 równoważnik Cl^- . (B): kompleks **10b**: linia ciągła – w nieobecności anionów chlorkowych; linia kropkowana – 2 równoważniki Cl^- ; linia przerywana – 3 równoważniki Cl^- . (C) kompleks **10c** – linia ciągła – w nieobecności anionów chlorkowych; linia kropkowana – 0,5 równoważnika Cl^- ; linia przerywana – 1 równoważnik Cl^- [57]

Figure 12. Differential pulse voltammograms of bismacrocylic complexes (A) complex **10a** – solid line without chloride anions, dotted line – 1 equiv. of chloride anions. (B): complex **10b** – solid line without chloride anions, dotted line – 2 equiv. of chloride, broken line – 3 equiv. of chloride. (C) **10c** – solid line without chloride anions, dotted line – 0.5 equiv. of chloride, broken line – 1 equiv. of chloride [57]

W mieszanym kompleksie **10c** obserwuje się jeszcze inne zachowanie: dodanie anionów Cl^- powoduje pojawienie się dwóch nowych pików na woltamogramach (Rys. 12C). Pík przy potencjale 0,823 V prawdopodobnie odpowiada utlenieniu miedzi(II) z przykoordynowanym anionem Cl^- . Obecność anionu w bliskim sąsiedztwie centrum miedziowego wywiera wpływ na proces utlenienia Ni^{II} , który odbywa się przy potencjale 1,116 V.

Innym przykładem receptora działającego na podstawie mechanizmu bezpośredniej koordynacji do centrum metalicznego jest pentaazamakrocycliczny kom-

pleks niklu(II), badany jako rozpuszczony w roztworze oraz jako samoorganizująca warstwa SEM na powierzchni elektrody złotej [58]. Badania zachowania elektrochemicznego SEM metodą woltamperometrii cyklicznej w roztworach wodnych różnych elektrolitów (NaNO_3 , Na_2SO_4 , NaClO_4 i inne) wykazały, oprócz oczywistej różnicy potencjałów formalnych $\text{Ni}^{\text{II/III}}$ zależnej od użytego elektrolitu, także – co ciekawsze – odwracalność zmian potencjałów formalnych po przeniesieniu monowarstwy z roztworu jednego elektrolitu do drugiego. W kompleksach azamakrocyclicznych nikiel(III) przyjmuje geometrię oktaedryczną, z przykoordynowanymi anionami w pozycjach aksjalnych. Przykoordynowany anion stabilizuje kation niklu na +3 stopniu utlenienia, poprzez zwiększenie gęstości elektronowej na centrum metalicznym. W zależności od zdolności koordynacyjnej anionu, potencjał formalny $\text{Ni}^{\text{II/III}}$ jest przesuwany mniej lub bardziej w kierunku wartości mniej dodatnich. Zdolność do odwracalnego wiązania anionu przez monowarstwę receptora czyni z niego potencjalnego sensora anionów, nadającego się do wykorzystania wielokrotnie i powtarzalnie do ich detekcji. Aby to zbadać, autorzy wykonali pomiary w 0,1 M roztworze NaNO_3 w obecności 1 mM różnych nieaktywnych elektrochemicznie anionów, w szczególności ważnych biologicznie fosforanów adenozyliny AMP, ADP i ATP. Wykazano, że obecność tych anionów w różny sposób zmienia potencjał $\text{Ni}^{\text{II/III}}$. Przesunięcia w kierunku wartości mniej dodatnich w porównaniu do potencjału $\text{Ni}^{\text{II/III}}$ zarejestrowanego w 0,1 M NaNO_3 dla H_2PO_4^- , AMP, ADP i ATP wynoszą odpowiednio 88, 90, 180 i 240 mV. Co najważniejsze, są to przesunięcia odwracalne: potencjał utlenienia $\text{Ni}^{\text{II/III}}$ zarejestrowany w roztworze 0,1 M NaNO_3 w nieobecności anionów jest taki sam, bez względu na to, czy wcześniej ta sama warstwa była badana w roztworze zawierającym fosforany czy nie.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J.-M. Lehn, *Chemia Supramolekularna*, ICHP PAN Warszawa 1993, s. 25.
- [2] P.V. Bernhardt, E.G. Moore, *Aust. J. Chem.* 2003, **56**, 239.
- [3] P.D. Beer, P.A. Gale, G.Z. Chen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1999, 1897.
- [4] L. Fabbri, A. Poggi, *Chem. Soc. Rev.*, 1995, 197.
- [5] P.D. Beer, J. Cadman, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **205**, 131.
- [6] P.D. Beer, A.G. Cheetham, M.G.B. Drew, O.D. Fox, E.J. Hayes, T.D. Rolls, *Dalton Trans.*, 2003, 603.
- [7] P.D. Beer, P.A. Gale, Z. Chen, *Advances in Physical Organic Chemistry*, Vol. 31, 1, Academic Press, 1998.
- [8] I. Ion, J.-C. Moutet, A. Popescu, E. Saint-Aman, L. Tomazewski, I. Gautier-Luneau, *J. Electroanal. Chem.*, 1997, **440**, 145.
- [9] M.C. Grossel, D.G. Hamilton, J.I. Fuller, E. Millan-Barios, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 3471.
- [10] H. Plenio, C. Aberle, *Organometallics*, 1997, **16**, 5950.
- [11] P.D. Beer, Z. Chen, M.G.B. Drew, A.O.M. Johnson, D.K. Smith, P. Spencer, *Inorg. Chim. Acta*, 1996, **246**, 143.

- [12] H. Plenio, C. Aberle, Y. A. Shihadeh, J.M. Lloris, R. Martinez-Manez, T. Pardo, J. Soto, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 2848.
- [13] T. Saji, *Chem. Lett.*, 1986, 275.
- [14] P.D. Beer, C. Blackburn, J.F. McAleer, H. Sikanyika, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 378.
- [15] J. Taraszewska, K. Zięba, B. Korybut-Daszkiewicz, *Electrochimica Acta*, 2004, **49**, 2675.
- [16] J. Taraszewska, K. Zięba, B. Korybut-Daszkiewicz, J. Kowalski, *Electrochimica Acta*, w druku.
- [17] J.C. Medina, T.T. Goodnow, M.T. Rojas, J.L. Atwood, B.C. Lynn, A.E. Kaifer, G.W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 10583.
- [18] C.D. Hall, N.W. Sharpe, I.P. Danks, Y.P. Sang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1989, 419.
- [19] C.D. Hall, S.Y.F. Chu, *J. Organomet. Chem.*, 1995, **489**, 221.
- [20] H. Plenio, R. Diodone, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 3964.
- [21] P.D. Beer, Z. Chen, A. Grieve, J. Haggitt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 2413.
- [22] P.D. Beer, H. Sikanyika, C.A.M.Z. Slawin, D.J. Williams, *Polyhedron*, 1989, **8**, 879.
- [23] P.D. Beer, J.P. Danks, D. Heseck, J.F. McAleer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 1735.
- [24] A. Kaifer, D.A. Gustowski, L. Echegoyen, V.J. Gatto, R.A. Schultz, T.P. Cleary, C.R. Morgan, D.M. Goli, A.M. Rios, G.W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 1958.
- [25] S.R. Miller, D.A. Gustowski, Z. Chen, G.W. Gokel, L. Echegoyen, A.E. Kaifer, *Anal. Chem.*, 1988, **60**, 2021.
- [26] P.D. Beer, E.J. Hayes, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **240**, 167.
- [27] P.D. Beer, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 71.
- [28] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. Garcia-Espana, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley VCH, New York, 1997.
- [29] F. Davis, S.D. Collyer, S.P. Higson, *Top. Curr. Chem.*, 2005, **255**, 97.
- [30] P.D. Beer, S.R. Bayly, *Top. Curr. Chem.*, 2005, **255**, 125.
- [31] P.D. Beer, A.D. Keefe, *J. Organomet. Chem.* 1989, **375**, C40.
- [32] P.D. Beer, C. Hazlewood, D. Heseck, J. Hodacova, S.E. Stokes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1993, 1327.
- [33] P.D. Beer, M.G.B. Drew, J. Hodacova, S.E. Stokes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995, 3447.
- [34] P.D. Beer, D. Heseck, J.E. Kingston, D.K. Smith, S.E. Stokes, *Organometallics*, 1995, **14**, 3288.
- [35] P.D. Beer, D. Heseck, J. Hodacova, S.E. Stokes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 270.
- [36] P.D. Beer, M.G.B. Drew, A.R. Graydon, D.K. Smith, S.E. Stokes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995, 403.
- [37] O. Reynes, F. Maillard, J.-C. Moutet, G. Royal, E. Saint-Aman, G. Stanciu, J.-P. Dutasta, I. Gosse, J.-C. Mulatier, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **637–639**, 356.
- [38] K. Kavallieratos, S. Hwang, R. Crabtree, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 5184.
- [39] J.-L. Thomas, J. Howarth, K. Hanlon, D. McGuirk, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 413.
- [40] M.E. Padilla-Tosta, R. Martinez- Mánez, T. Pardo, J. Soto, M.J.L. Tendo, *Chem. Commun.*, 1997, 887.
- [41] P.D. Beer, J. Cadman, J.M. Lloris, R. Marínez-Mánez, M.E. Padilla, T. Pardo, D.K. Smith, J. Soto, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 127.
- [42] R. Altmann, O. Gausset, D. Horn, K. Jurkschat, M. Schürmann, *Organometallics*, 2000, **19**, 430.
- [43] C. Dusemund, K.R.A.S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, 333.
- [44] O. Reynes, C. Bucher, J.-C. Mouter, G. Royal, E. Saint-Aman, E.-M. Ungureanu, *J. Electroanal. Chem.*, 2005, **580**, 291.
- [45] A. Goel, N. Brennan, N. Brady, P.T.M. Kenny, *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, **22**, 2047.
- [46] O. Reynes, J.-C. Moutet, J. Pecaut, G. Royal, E. Saint-Aman, *New. J. Chem.*, 2002, **26**, 9.
- [47] P.D. Beer, J.J. Davis, D.A. Drillsma-Milgrom, F. Szames, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2002, 1716.

- [48] P. Hartman, M.J.P. Leiner, M.E. Lippitsch, *Anal. Chem.*, 1995, **67**, 88.
- [49] A.P. Martin, T.A. Nieman, *Anal. Chem.*, 1993, **281**, 475.
- [50] F. Szemes, D. Heseck, Z. Chen, S.W. Dent, M.G.B. Drew, A.J. Goulden, A.R. Graydon, A. Grieve, R.J. Mortimer, T. Wear, J.S. Weigtman, P.D. Beer, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 5868.
- [51] P.D. Beer, S.W. Dent, T.J. Wear, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1996, 2341.
- [52] T. Nabeshima, S. Masubuchi, N. Taguchi, S. Akine, T. Saiki, S. Sato, *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**, 1595.
- [53] W.W.H. Wong, D.E. Phipps, P.D. Beer, *Polyhedron*, 2004, **23**, 2821.
- [54] W.W.H. Wong, D. Curiel, S.-W. Lai, M.G.B. Drew, P.D. Beer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2005, 774.
- [55] P.D. Beer, N.G. Berry, A.R. Cowley, E.J. Hayes, E.C. Oates, W.W.H. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2003, 2408.
- [56] P.R.A. Webber, M.G.B. Drew, R. Hibbert, P.D. Beer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2004, 1127.
- [57] J. Taraszewska, K. Zięba, J. Kowalski, B. Korybut-Daszkiewicz, *Electrochimica Acta*, 2007, **52**, 3556.
- [58] K.V. Gobi, T. Ohsaka, *J. Electroanal. Chem.*, 2000, **485**, 61.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 grudnia 2007

**W KIERUNKU POZNANIA REAKCJI
PRZENIESIENIA FOSFORYLU:
WYKORZYSTANIE BIOCYDÓW
FOSFOROORGANICZNYCH W BADANIACH**

**TOWARD A BETTER UNDERSTANDING
OF PHOSPHORYL TRANSFER REACTION:
THE USE OF PHOSPHOROORGANIC BIOCIDES
IN RESEARCH STUDIES**

Witold Przychodzeń

*Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej,
ul. Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk
e-mail: witold@chem.pg.gda.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Struktura i toksyczność BFO
2. Aktywne farmakologicznie BFO
3. Symulanty BFO
4. Metody detekcji i oznaczanie BFO
5. Metody unieszkodliwiania BFO
 - 5.1. Metody chemiczne
 - 5.2. Metody biologiczne
6. Reaktywacja AChE i leczenie zatruc
7. Badania mechanizmu reakcji przeniesienia grupy fosforylowej
8. Nowe metody syntezy BFO

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr inż. Witold Przychodeń jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Organicznej PG. Zajmuje się badaniem mechanizmów reakcji elektrofilowych związków fosforu z pochodnymi hydroksyloamin. Główny nurt zainteresowań naukowych – metody badań mechanizmów reakcji, badania strukturalne i spektroskopowe kwasów hydroksamowych i ich pochodnych.

Specjalność: chemia organiczna.

ABSTRACT

Among organophosphorus biocides (OPB), VX is the most toxic, but multi-ton production of less toxic OP pesticides, solvents, plasticizers, and engine anti-wear additives as well as their precursors can also have a detrimental impact on our health. V-gases have been feared as the „nuclear weapon” of poorer nations and terrorist groups because their manufacturing is relatively simple and the starting materials are readily available. Comparison of toxicity of OPB, of both synthetic and natural origin is presented in Table 1.

It is well-known that some OBP were used in ophthalmology. Rationally designed OBP can be active in treatment of Alzheimer or Parkinson disease [9–11] or as β -lactamase inhibitor in the future [12].

The extreme toxicity of V-gases often mandates research laboratories to employ safer model compounds called simulants instead of the actual compounds. Some examples of recently involved simulants are presented (Fig. 3) and the influence of their structure on reactivity is reported [13–14].

Many efforts have recently been performed in order to find new and effective methods of detection of OPB and their degradation products (Ch. 4). Although sophisticated chromatographic techniques are involved [15], they are not optimal for rapid detection. The most promising methods seem to be antibody-based recognition [18] and the use of chemical [17] and biological sensors [19].

A great deal of work is devoted to develop efficient methods capable of eliminating persistent OPB under comparatively mild conditions. Chemical methods with the emphasis on nucleophile promoted hydrolysis are the most preferred reaction. Especially, supernucleophilic reagents facilitate OPB hydrolysis and some of them act as strong oxidants [25–27]. Otherwise, enzyme-like systems including micelles and microemulsions have been used in decomposition by nucleophiles. It was found that OPB methanolysis can be accelerated with the use of lanthanum and cupric ions by a factor of 10^9 [29–32]. The use of reactive polymers, which are prone to transesterification [28] is quite a novel approach to the detoxification of OPB. This methodology allows immobilizing phosphoric residue on polymeric particles and completely removes OPB from their solutions (Fig. 6). Detoxification of VX is an extremely serious, yet unsolved scientific problem. Its hydrolysis (and oxidation) is a relatively slow process and proceeds to the formation of other toxic compounds (Fig. 5) [22]. A number of groups have looked at the creation of catalytic antibodies which can be used for the degradation of VX [13, 37–38]. Haptens bearing amine oxides, phosphorane and α -hydroxyphosphinate structures have been designed for the selection of antibodies in order to hydrolyse paraoxone and VX, respectively (Fig. 8 and 9). Also, considerable efforts have been made concerning the hydrolysis of V-gases with enzymes [33–36].

Until now, reactivation of AChE is realized by only one family of antidotes known as pyridinium oximes although some improvements of their structure have been made [39–41] (Fig. 10).

Studies of uncatalyzed [44, 48–52] and enzymatic phosphoryl transfer (PT) and thiophosphoryl group transfer reaction [43–47] have been undertaken in various laboratories in an effort to understand the mechanism of this important biological process.

Additionally, few examples of improvements in OPB synthesis are presented (Fig. 13) which could have the influence on the progress in OPB-based research.

Keywords: phosphoroorganic biocides, phosphoryl transfer reaction, chemical and biological methods for the detection and detoxication of biocides, AChE inhibitors and reactivators

Słowa kluczowe: biocydy fosforoorganiczne, reakcja przeniesienia grupy fosforylowej, chemiczne i biologiczne metody detekcji i unieszkodliwiania biocydów, inhibitory i reaktywatory AChE

WYKAZ SKRÓTÓW

AChE	acetylocholinesteraza
BChE	butyrylocholinesteraza
BFO	biocydy fosforoorganiczne
DAPP	fosforan dialkilowo-fenylowy
DOXP	1-deoksy-D-ksylulozo-5-fosforan
DPF	fluorek kwasu diizopropylometylofosfonowego
HAA	kwas hydroksamowy
HOBt	1-hydoroksybenzotriazol
MPA	kwas metylofosfonowy
Ox	oksym
Ph-X	ester <i>O</i> -etylowo- <i>S</i> -(2-diizopropylaminoetylowy) kwasu fenyl- lofosfonowego
PAM	aldoksym pirydyniowy
PNPDPP	fosforan difenylowo p-nitrofenylowy
PTE	fosfotriesteraza
Reakcja TF	reakcja przeniesienia grupy fosforylowej (ang. <i>phosphoryl transfer reaction</i>)
V gazy	VX oraz PhX (fosfoniany <i>N,N</i> -dialkilotiocholiny)
VX	ester <i>O</i> -etylowo- <i>S</i> -(2-diizopropylaminoetylowy) kwasu metylo- lofosfonowego

WPROWADZENIE

Obserwowany w ostatnim czasie trend wzmożonych poszukiwań skutecznych metod wykrywania i niszczenia najsilniejszych trucizn fosforoorganicznych spowodowany był zbliżaniem się daty ostatecznej likwidacji zasobów broni chemicznej (kwiecień 2007), chociaż można go odebrać również jako sygnał wzrostu poczucia realnego zagrożenia. Wydarzenia z 11 września 2001 roku pokazały przecież, jak wielka może być skala ataków terrorystycznych, i unaocznily determinację terrorystów, którzy mogą wykorzystać V-gazy. Z drugiej strony, ograniczenie produkcji herbicydów chloroorganicznych, pojawienie się odpornych odmian chwastów, ciągle zwiększanie efektywności produkcji rolnej wymuszane wzrostem liczby ludności, zdecydowana poprawa warunków i potrzeba utrzymania wysokiego standardu życia powodują, że produkcja pestycydów fosforoorganicznych wciąż rośnie.

Biocydy fosforoorganiczne (BFO) cechują się silną i zróżnicowaną toksycznością zarówno wobec szkodników (pestycydy), jak i organizmów pożytecznych. Gazy paralityczno-drgawkowe (V-gazy) należą do najszybciej działających i najbar-

dziej toksycznych trucizn chemicznych, mniej toksyczne są fosforoorganiczne pestycydy, rozpuszczalniki, plastyfikatory, uszlachetniacze olejów silnikowych oraz ich prekursorzy – odpowiednie chlorki fosforu [1]¹.

Zanotowane przypadkowe zatrucia dużych grup ludzi były najczęściej spowodowane nieświadomym spożyciem żywności i napojów alkoholowych skażonych pestycydami (paration [2]) lub rozpuszczalnikami (fosforan tri-*o*-krezylu, TOCP). Znane są przypadki użycia gazów bojowych (iracki atak na Kurdów w Birjinni, w 1993 roku, sekta terrorystyczna AUM Shinriyo w Osace i w metrze tokijskim w 1995 roku) już po wprowadzeniu oficjalnego zakazu stosowania broni chemicznej. Zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami, 29 kwietnia 2007 roku upłynął termin ostatecznej likwidacji światowych zasobów broni chemicznej i środków jej wytwarzania, ustanowiony przez międzynarodową Konwencję o Broni Chemicznej (CWC) z 1993 roku [3]. Niezależna organizacja OPCW (ang. *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons*) została powołana do monitorowania procesu likwidacyjnego. Stany Zjednoczone, jako jeden z 182 krajów, które ratyfikowały traktat, zamknęły już fabryki produkujące gazy bojowe, w 2006 roku likwidując prawie 1300 ton gazu VX. Sam proces neutralizacji VX trwał blisko 2 lata i był bardzo kosztowny (na realizację projektu przeznaczono 24 mld dolarów, a poważnym problemem były ścieki pohydrolityczne, które zawierały produkty rozpadu VX). Istnieje uzasadniona obawa, że brak odpowiednich technologii i środków finansowych mógł zahamować program likwidacji zasobów gazów bojowych w innych krajach, w tym w Rosji, gdzie znajdowały się największe arsenały broni chemicznej. Z drugiej strony, kontrola nielegalnego posiadania i wytwarzania fosforoorganicznych gazów bojowych jest utrudniona, ponieważ technologia ich produkcji przypomina produkcję środków ochrony roślin, nie jest skomplikowana, a na dodatek oparta na łatwo dostępnych, tanich reagentach fosforowych. Nic więc dziwnego, że V-gazy nazywa się „bronią atomową biednych”.

Prezentowany artykuł przeglądowy pokazuje, jak jedna klasa związków (BFO) skupia uwagę eksperymentatorów z wielu dziedzin nauki. BFO są wykorzystywane w badaniach toksykologicznych (ostatnio mało popularnych, ze względu na ograniczenia finansowania przez NIH w USA), biochemicznych, fizykochemicznych, w immunologii, enzymologii, medycynie, agrochemii, syntezie organicznej i analizie środowiska. BFO pozostają w centrum uwagi wojskowych, ekologów, polityków i szerokiej opinii publicznej.

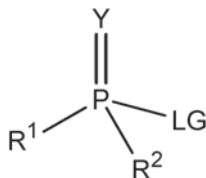
Tematyki badawcze opisane w poszczególnych rozdziałach, mimo iż wydają się dość odległe, wiążą się ściśle ze sobą. Łączy je reakcja przeniesienia grupy fosforylowej (TF). Jest to proces, z którym mamy do czynienia podczas inhibicji lub reaktywacji AChE, likwidacji i neutralizacji V-gazów, podczas wiązania się BFO

¹ Szacuje się, że rocznie używa się na świecie 200 tys. ton pestycydów. Duże niebezpieczeństwo stwarza także wielkotonażowa produkcja toksycznych prekursorów pestycydów (ponad 250 tys. ton. rocznie w USA) i bliżej nieokreślone ilości zgromadzonych V-gazów.

z czujnikiem analitycznym lub biologicznym, czy syntezy nowych pochodnych fosforoorganicznych w laboratorium. Należy także pamiętać, że reakcja TF jest kluczowym procesem biochemicznym.

1. STRUKTURA I TOKSYCZNOŚĆ BFO

Strukturę V-gazów i pestycydów określa wzór pokazany na Rys. 1. Według Schradera – pioniera badań nad insektycydami fosforoorganicznymi – skuteczne BFO muszą zawierać w swej strukturze centralny atom fosforu, połączony wiązaniem podwójnym z atomem tlenu lub siarki oraz jedną grupę będącą anionem mocnego kwasu o $pK_a \leq 8$ (nieorganicznego lub organicznego). Tak więc, wspólną cechą wszystkich BFO jest obecność elektrofilowego atomu fosforu.



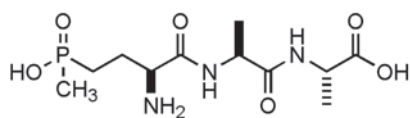
Rysunek 1. Wzór ogólny trujących BFO zaproponowany przez Schradera
(Y = O lub S, LG = grupa odchodząca, R¹ i R² = alkil, aryl, alkoksyl, fenoksyl, hydroksyl)
Figure 1. General formula of toxic OPB proposed by Schrader
(Y = O or S, LG = leaving group, R¹ and R² = alkyl, aryl, alkoxy, phenoxy, hydroxy)

Działanie toksyczne BFO związane jest z inhibicją acetylocholinesterazy AChE (EC 3.1.1.7) poprzez fosforylację/fosfonylację grupy hydroksylowej seryny znajdującej się w centrum aktywnym enzymu. Pojawiający się w organizmie nadmiar neurotransmitera (acetylocholina) powoduje efekt nadprzewodnictwa cholinergicznego w synapsach układu nerwowego, czego objawami są: zwężenie źrenic, wzrost wydzielania śliny, skurcze oskrzeli, drżenie mięśni i konwulsje kończące się śmiercią, spowodowaną uszkodzeniem układu oddechowego.

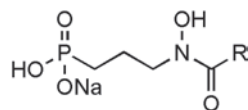
Oprócz kluczowego działania, opartego na inaktywacji cholinesteraz, BFO inhibują według ww. mechanizmu inne enzymy, takie jak: chymotrypsyna, tripsyna, esteraza wątrobowa, lipaza mleka, oksydaza cholinowa, oksydaza cytochromowa, anhidraza węglanowa, amylaza, karboksylaza i dehydrogenaza. Należy jednak zaznaczyć, że objawy inhibicji cholinesterazy są dominujące w pierwszych przejawach zatrucia.

Działanie fizjologiczne BFO zależy również od ich czynności optycznej. Stwierdzono, że określone enancjomery (lub diastereoizomery) związków chiralnych są bardziej aktywne od swych izomerów [4]. Może to być związane zarówno z ich większym powinowactwem do AChE, jak i z mniejszą podatnością na procesy metaboliczne.

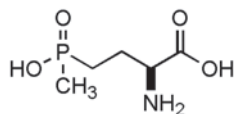
Silną aktywność biologiczną przejawiają również naturalne BFO, które nie należą do ogólnej klasy związków o wzorze 1. Mechanizm działania naturalnych kwasów fosfinowych i fosfonowych (Rys. 2) jest odmienny i opiera się na inhibicji innych niż hydrolazy kluczowych enzymów organizmów inwazyjnych. Aktywność herbicydalna bialafosu oraz fosfonotryksyny izolowanych odpowiednio ze szczepów *Streptomyces* i *Saccharothrix* sp. ST-888 związana jest z inhibicją syntetazy glutaminowej [5]. Antybiotykiem stosowanym w terapii przeciwko malarii wywołanej zarodźcem sierpowym (*Plasmodium falciparum*) jest fosmidomycyna (pochodna kwasu propylofosfonowego – homologu pierwszego odkrytego w przyrodzie kwasu 2-aminoetylofosfonowego, cyliatyny), wyizolowana w 1980 roku ze *Streptomyces lavendulae*. Z kolei fosfidomycyna jest unikatowym połączeniem zawierającym w swej strukturze fragmenty kwasu fosfonowego i kwasu hydroksamowego, które mają silne właściwości chelatowania jonów metali przejściowych. Predysponuje to ten antybiotyk do skutecznej inhibicji metaloenzymów. Z tych względów, fosfidomycyna jest silnym i specyficznym inhibitorem reduktiozomeryazy DOXP – kluczowego enzymu w organizmie pierwotniaków. Antybiotyk ten wykazuje wysoką selektywność toksyczną, gdyż szlak biosyntetyczny z udziałem DOXP występuje jedynie u bakterii, alg oraz roślin wyższych. Jest on jednak mało aktywny po podaniu doustnym. Prowadzone są intensywne prace nad syntezą bardziej aktywnych leków przeciwmalarycznych – analogów fosfidomycyny, szybko wchłaniających się z przewodu pokarmowego. Ostatnio wykazano, że estry acyloksyalkilowe wykazują blisko 2-krotnie silniejsze działanie od najaktywniejszego analogu fosfidomycyny – FR9000098 [6]. Znaczenie w leczeniu ma również antybiotyk fosfomycyna produkowana przez kilka gatunków *Streptomyces*, *Pseudomonas syringae* i *Pseudomonas viridiflavia*. Powoduje ona nieodwracalną inhibicję transferazy pirogronowo-enolowej – enzymu katalizującego pierwszy etap biosyntezy peptydoglikanu. Dzięki bardzo niskiej toksyczności wobec ludzi i szerokiej aktywności antibakteryjnej, fosfomycyna jest powszechnie stosowana w chemoterapii w przypadkach zakażeń *Escherichia Coli* O157.



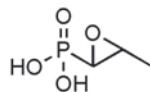
Bialafos



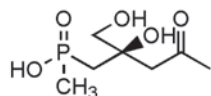
Fosmidomycyna R = H

FR9000098 R = CH₃

Fosfonotrycyna



Fosfomycyna



Fosfonotryksyna

Rysunek 2. Naturalne biocydy fosforoorganiczne (kwasy fosfinowe i fosfonowe)
Figure 2. Natural organophosphorus biocides (phosphinic and phosphonic acids)

Biosynteza naturalnych BFO była przedmiotem długoletnich badań. Opisuje ją obszernie artykuł przeglądowy Seto [7].

Toksyczność przedstawicieli związków BFO przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Toksyczność (LD₅₀ doustna lub LC₅₀ wziewna) wybranych BFO

(Y, R¹, R², X – podstawniki we wzorze 1)

Table 1. Toxicity (oral LD₅₀ or inhalation LC₅₀) for selected OPB

(Y, R¹, R², X – substituents in formula 1)

Nazwa/wzór	Y	R ¹	R ²	X	Szczur		Zastosowanie
					(LD ₅₀) mg/kg	(LC ₅₀) ppm	
TEPP	O	EtO	EtO	(EtO) ₂ P(O)O	1,5		insektycyd
Paraokson	O	EtO	EtO	O ₂ NC ₆ H ₄ O	3		insektycyd
Paration	S	EtO	EtO	O ₂ NC ₆ H ₄ O	6		insektycyd
DFP	O	iPrO	iPrO	F	5	0,25	gaz bojowy
Sarin	O	iPrO	iPrO	F	0,1		gaz bojowy
Soman	O		Me	F	0,03		gaz bojowy
Tabun	O	Me ₂ N	Me	CN	0,6		gaz bojowy
VX	O	EtO	Me	iPr ₂ N(CH ₂) ₂ S	0,008 ^a		gaz bojowy

Tabela 1. Ciąg dalszy
Table 1. Continuation

Nazwa/wzór	Y	R ¹	R ²	X	Szczur		Zastosowanie
					(LD ₅₀) mg/kg	(LC ₅₀) ppm	
POCl ₃					380	48	substrat
PSCl ₃					660	20	substrat
(EtO) ₂ P(O)Cl					11		substrat
(EtO) ₂ P(S)SSP(S)(OEt) ₂					1000		owicyd
Fosfonomycyna	O	HO	HO	CH ₃ CH(O)CH	4000		bakteriocyd
Randap	O	HO	HO	HO ₂ CCH ₂ NHCH ₂	5600		herbicyd
TOCP	O	o-CH ₃ C ₆ H ₄ O			1160		plastyfikator

^a Wartość szacunkowa (dla człowieka) [8].

^a Estimated value (for humans) [8].

2. AKTYWNE FARMAKOLOGICZNIE BFO

Zmiany aktywności cholinesteraz powiązane są z chorobą Parkinsona, Alzheimera i innymi chorobami degeneracyjnymi. Trwają racjonalne poszukiwania nowych, selektywnych inhibitorów cholinesterazy, jako leków [9]. Ostatnio zaobserwowano, iż u chorych na chorobę Alzheimera spadek poziomu acetylocholiny w mózgu następuje na skutek znacznego wzrostu aktywności BChE (o 40–90%) i obniżeniu aktywności AChE (do 45%). Dotychczas stosowane leki, takie jak takryna i riwastygmina (inhibitor odwracalny i pseudoodwracalny) czy metrifonat (MeO₂)P(O)CH(OH)CCl₃ (inhibitor nieodwracalny) działają inhibującą na oba typy cholinesteraz. Dlatego następna generacja inhibitorów, jako potencjalnych leków przeciw chorobie Alzheimera, powinna działać wybiórczo jedynie na BChE.

Wcześniej Casida badał aktywność kwasu 2-chloroetylofosfonowego (entefon) i jego pochodnych 1-arylowych. Związki te okazały się selektywnymi, ale nieodwracalnymi inhibitorami BChE [10].

Spośród syntezowanej serii fosforanów dialkilowo-fenylowych DAPP (symulanty metrifonatu) wyselekcjonowano kilka o najwyższej aktywności i 100% selektywności wobec BChE. Ester di-n-pentylowy ($K_i = 6 \mu\text{M}$) jest bardziej aktywny od estru di-n-butyloвого ($K_i = 43 \mu\text{M}$) [11]. Badane związki są inhibitorami kompetcyjnymi i wiążą się z centrum aktywnym enzymu w sposób odwracalny. Na podstawie wyników modelowania molekularnego, wspomaganego danymi rentgenostrukturalnymi (inaktywowana somanem BChE i jej kompleks z butyrylotiocholimą), stwierdzono, że dla DAPP powinowactwo rośnie natomiast siła aktywności inhibicyjnej maleje ze wzrostem długości łańcucha alkilowego.

Trwają poszukiwania skutecznych inhibitorów β -laktamaz (enzymów odpowiedzialnych za oporność bakterii na penicyliny). *N*-Fosfonoprolina całkowicie i nieodwracalnie inhibuje enzym z *Enterobacter cloacae* w pH 7 [12].

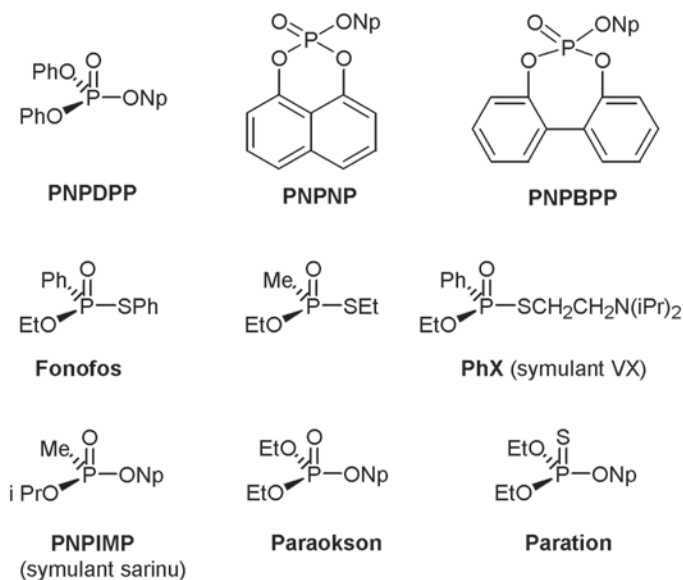
Inhibitory z grupy BFO mogą być stosowane również w okulistyce i neurologii. DFP stosowany był jako lek przeciwko zaćmie i jako podstawowy środek zwężający źrenicę oka. Obecnie używany jest jedynie w medycynie weterynaryjnej oraz w neurologii eksperymentalnej.

3. SYMULANTY BFO

Z uwagi na wysoką toksyczność niektórych BFO (kropla VX na skórze człowieka powoduje zgon), prace z ich udziałem muszą być prowadzone w wyspecjalizowanych pracowniach posiadających odpowiednie wyposażenie, wyszkolony personel i zezwolenie władz. Należą do nich takie ośrodki badawcze jak Wojskowa Akademia Medyczna im. Purkyniego w Hradcu Kralové (Czechy), Izraelski Instytut Badań Biologicznych czy Centrum Badawczo-Rozwojowe Armii USA w Edgewood, dysponujące możliwością wykorzystania somanu, sarinu, tabunu i VX do badań.

Z reguły używa się analogów V-gazów, tzw. symulantów (Rys. 3) związków o mniejszej toksyczności, ale na ogół większej reaktywności (silna toksyczność nie idzie w parze z reaktywnością). Najczęściej stosowane są estry p-nitrofenolowe kwasów fosforu. Spektrofotometryczny pomiar zmian stężenia anionu p-nitrofenolowego ($\lambda_{\max} = 400$ nm) pozwala na wyznaczenie równania kinetycznego reakcji podstawienia na atomie fosforu. Modyfikacje struktury symulanta mogą dotyczyć jednego lub wszystkich podstawników macierzystego BFO. Przypadek PhX – symulanta VX jest spektakularny. Zaprojektowany przez zespół Mioskowskiego [13] związek, przy zachowaniu wszystkich elementów struktury VX, wykazuje bardzo zbliżoną kinetykę hydrolizy, a jest przy tym 100-krotnie mniej toksyczny i, co najważniejsze, wiąże się z AChE w sposób odwracalny!

Wpływ budowy symulantów BFO na ich reaktywność badał m.in. Moss, który w tym celu zsyntezował kilka analogów PNPDP [14]. Ester bifenylowy okazał się 10-krotnie, a ester 1,8-naftyłowy (PNPNP) blisko 100-krotnie, bardziej reaktywny od estru difenylowego.



Rysunek 3. Symulanty V-gazów i BFO stosowane najczęściej w badaniach
 Figure 3. Simulants of V-gases and OPB commonly used in research

4. METODY DETEKCJI I OZNACZANIE BFO

Metody wykrywania i oznaczania związków organicznych są obecnie zdominowane przez techniki chromatograficzne. W przypadku BFO (i produktów ich degradacji), niespecyficzna analiza GC czy LC ma swoje poważne ograniczenia, ze względu na znaczną polarność, małą lotność i brak grup chromoforowych tych klas związków. Ostatnio z powodzeniem zastosowano technikę HPLC-ICP-MS – chromatografię par jonowych w odwróconym układzie faz, połączoną ze spektrometrem MS jako detektorem, gdzie źródłem jonów jest indukcyjnie sprzężona plazma z detekcją jonów fosforu ³¹P. Oznaczono w ten sposób ultra-śladowe ilości estrów *O*-alkilowych kwasów alkilofosfonowych (produktów degradacji V-gazów) w zakresie stężeń rzędu 200 pg/ml [15].

Jednocześnie kontynuowane są poszukiwania skutecznych metod oznaczania BFO w środowisku. Szybkie wykrycie BFO jest niezbędne w wypadku użycia V-gazów, kiedy istnieje potrzeba natychmiastowego podjęcia stosownych działań (diagnoza, unieszkodliwianie, zastosowanie odpowiedniej odtrutki i terapii). Metody spektroskopowe i chromatograficzne nie mogą być stosowane w warunkach polowych, wymagają stacjonarnego sprzętu, fachowej obsługi i wstępnej derywatywacji. W praktyce często stosowany jest kwas 9-akrydynohydroksamowy. Reaguje on z właściwym BFO dając nietrwały *O*-fosforylowany kwas hydroksamowy, który ulega natychmiastowej degradacji Lossena do 9-aminoakrydyny – związku o bardzo silnej, widocznej gołym okiem, fluorescencji [16].

Metody detekcji oparte na przeciwciałach monoklonalnych są bardzo czułe i selektywne. Trwają prace nad projektowaniem haptenu, które wywołują reakcję immunologiczną na kwas metylofosfonowy MPA – produkt degradacji V-gazów [17]. Odpowiedź immunologiczna na MPA jest jednak bardzo słaba (brak odpowiednio złożonej struktury warunkującej właściwe rozpoznanie przez przeciwciało). Dlatego zaprojektowano pochodną MPA – odpowiedni kwas 6-(bis-3,5-dichlorobenzylfosforylo)heksanowy, który można otrzymać w szybkiej i wydajnej reakcji z wykorzystaniem trwałego arylo Diazometanu. Otrzymany hapten połączono wiązaniem amidowym z białkiem nośnikowym KLH (hemocyjanina ze skałoczepeu *Megathura crenulata*) i poddano procesowi immunizacji myszy. Spośród 11 wyizolowanych przeciwciał wyselekcjonowano przeciwciało CD27B4 o najwyższej stałej powinowactwa $K_D \sim 1 \mu\text{m}$. Przeciwciało CD27B4 pozwala na oznaczenia MPA na poziomie 170 ± 10 ppb.

Równolegle prowadzone są również poszukiwania czujników potencjometrycznych do wykrywania i oznaczania MPA. Kopolimeryzacja w obecności MPA pozwala na otrzymanie cząstek kopolimeru zawierających zarówno inkorporowane cząsteczki MPA, jak i puste wnęki odpowiadające wielkości MPA. Z takiego kopolimeru otrzymano następnie membrany, które stanowiły integralną część ogniwa. Pomiar siły elektromotorycznej takiego ogniwa pozwala precyzyjnie oznaczać nawet bardzo niskie stężenie MPA w szerokim zakresie stężeń (5×10^{-8} do 1×10^{-4} M). Ponadto stwierdzono, iż tak skonstruowany sensor jest bardzo selektywny, a obecność innych związków fosforu nie zakłóca pomiaru [18].

Trwają również intensywne badania nad opracowaniem biosensorów selektywnych wobec konkretnych BFO. Okazało się, że zastosowanie AChE (podstawowego *targetu* dla BFO) do konstruowania biosensorów jest znacznie ograniczone, bowiem inaktywuje ją cały szereg innych toksyn od jonów metali ciężkich do białek. Z kolei hydrolaza organofosforanowa (OPH, EC 3.1.8.1) z *Pseudomonas diminuta* – enzym selektywnie hydrolizujący DFP – została z powodzeniem wykorzystana do zbudowania biosensora do bezpośredniego oznaczania DFP. Korelacja zależności stężenia DFP od anionu fluorkowego pozwala na śledzenie stężeń w zakresie $2,5 \times 10^{-5}$ do 5×10^{-3} M [19].

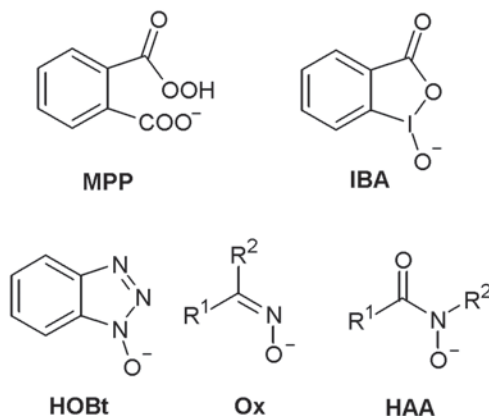
5. METODY UNIESZKODLIWIANIA BFO

W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się wyjątkową intensyfikację prac ukierunkowanych na nowe, skuteczne procedury unieszkodliwiania BFO. W literaturze dotyczącej przedmiotu można spotkać różne terminy określające procesy unieszkodliwiania BFO (detoksykacja, dekontaminacja, degradacja i neutralizacja). Pojęcia te stosowane są zamiennie, ale niekiedy mogą też odnosić się do konkretnych działań zmierzających do unieszkodliwiania BFO.

5.1. METODY CHEMICZNE

Kataliza nukleofilowa

Najprostsza technologicznie, najtańsza i możliwa do zastosowania w dużej skali jest hydroliza zasadowa (z jednoczesnym utlenieniem). Można ją wykorzystać również do odkażania terenu i sprzętu odpornego na korozję, ale nie nadaje się do celów medycznych (odkażanie skóry). Reakcja hydrolizy V-gazów jest procesem powolnym, dlatego konieczne jest użycie odpowiedniego katalizatora. W tym celu bada się wpływ różnych odczynników z grupy tzw. supernukleofili (Rys. 4) (aniony oksymów, kwasów hydroksamowych, 1-hydroksybenzotriazolu, anion wodoronadtlenkowy, o-jodozybenzoesan oraz hydrazynę i hydroksyloaminę), samych lub w połączeniu z detergentami, a także jonów metali, przeciwciał, naturalnych enzymów i ich chemicznych modeli (micele, mikroemulsje, cyklodekstryny, lipozomy).

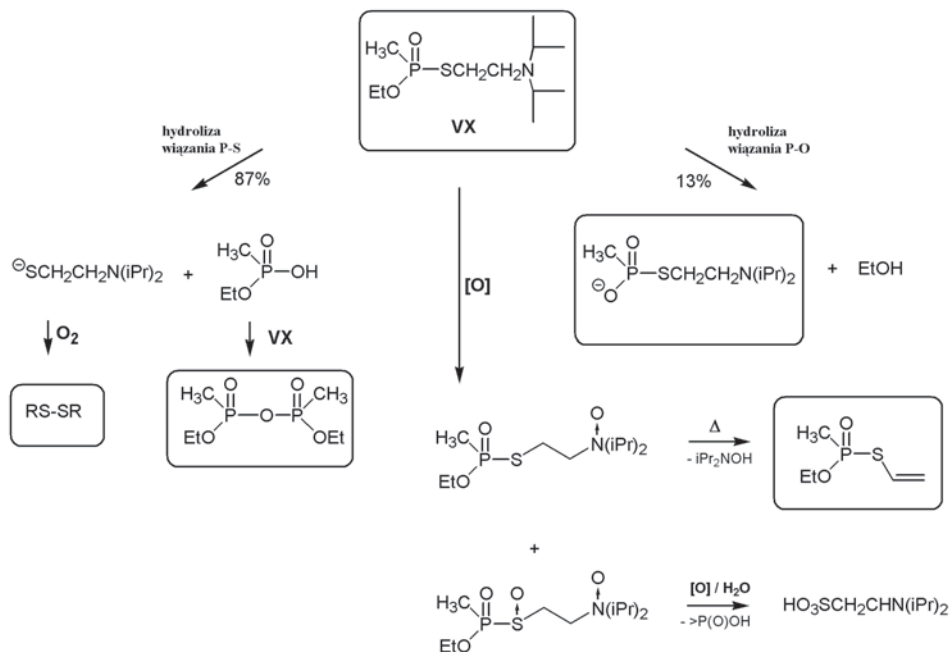


Rysunek 4. Organiczne odczynniki supernukleofilowe stosowane do detoksykacji BFO
Figure 4. Organic supernucleophilic reagents used in OPB detoxication

Od dziesięcioleci na wyposażeniu armii są uniwersalne środki odkażające, oparte na chloranach (I). Anion chloranowy (I), oprócz silnych właściwości nukleofilowych (α -nukleofil), jest także mocnym utleniaczem. Odkażalnik sporządza się bezpośrednio przed użyciem rozpuszczając go w wodzie z dodatkiem detergentu. Ostatnio Dubey [20] badał kinetykę reakcji hydrolizy sarinu i stwierdził, że mieszanina katalitycznych ilości NaClO w wodzie o pH 8,5 z dodatkiem detergentu powoduje całkowitą hydrolizę sarinu w ciągu 10 minut.

Obecnie uniwersalnym środkiem dekontaminacyjnym w wojsku jest tzw. MCBD (ang. *multi-purpose chemical, biological decontaminant*), emulsji której głównym składnikiem jest pochodna kwasu jodozybenzoowego IBA (również α -nukleofil i utleniacz). W latach 90. ubiegłego wieku wprowadzono nowy homogeniczny środek, który zawierał biodegradowalne *N*-alkilo-pirolidyny z dodatkiem Ca(ClO)₂ [21].

Niestety, ww. środki nie są zdolne do efektywnej hydrolizy VX, gdyż całkowita hydroliza wymaga użycia kilkudziesięciokrotnego nadmiaru chloranu (I). W warunkach katalitycznych hydroliza VX zachodzi 1000 razy wolniej niż sarinu, lecz, co najistotniejsze, produkty reakcji są również silnie toksyczne. Tylko nieliczne prace zawierają wyniki badań złożonych przemian VX (Rys. 5) [22].



Rysunek 5. Produkty degradacji VX powstające w warunkach hydrolizy zasadowej z dodatkiem utleniacza (zaznaczono produkty toksyczne)

Figure 5. Products of VX degradation formed upon alkaline hydrolysis with added oxidant (toxic products have been marked)

Mechanizm wewnątrzcząsteczkowego wpływu anchimerycznego grupy aminowej zależy od pH i temperatury. Hydroliza powoduje rozerwanie wiązania estrowego P-O lub tioestrowego P-S, prowadząc do produktów, które ulegają dalszym transformacjom pod wpływem utleniacza.

Najwcześniej do detoksykacji (i reaktywacji AChE) stosowano hydroksyloaminę. Szybko okazało się, że jej pochodne (oksymy **Ox** i kwasy hydroksamowe **HAA**) są kilkaset razy aktywniejsze i znacznie mniej toksyczne. Mechanizm złożonej reakcji hydroksyloaminy z diestrami kwasu fosforowego badali niezależnie Domingos [23] i Kirby [24]. W mieszaninie reakcyjnej fosforanu *bis*(2,4-dinitrofenylowego) i hydroksyloaminy powstają, oprócz produktów fosforylowania, także produkty dysproporcjonowania (N_2 , NH_3) i przegrupowań z udziałem reszty fenylowej.

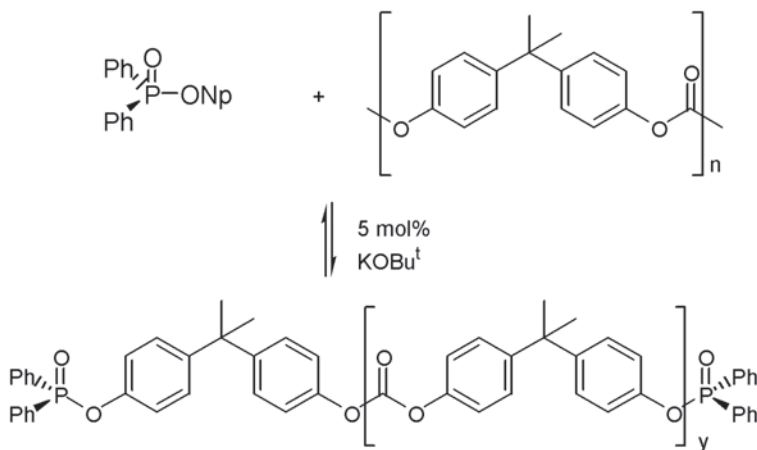
Oksymy są, jak dotąd, jedynymi odtrutkami przy zatruciach BFO (*rozdział Reaktywacja AChE*). Hydroliza BFO zachodzi kilkadziesiąt razy szybciej przy ich współ-

udziale. Zależność szybkości hydrolizy DFP i fosforanów p-nitrofenylowych od kwasowości oksymów badań Buncel [25].

Okazało się, że *N*-podstawione kwasy hydroksamowe (bardziej lipofilowe od wcześniej stosowanych niepodstawionych **HAA**) w roztworach wodnych o pH 9–10 są bardziej aktywne i przyspieszają reakcję hydrolizy paraoksonu i jego symulanta PNPDPDPP ponad stukrotnie. Aby zapewnić homogeniczność mieszaniny, używa się kationitów (sole tetraalkiloamoniowe), a właściwa reakcja zachodzi w micelach [26].

W serii syntetycznych 5- i 6-podstawionych 1-hydroksy-benzotriazoli (**HOBT**) porównano ich właściwości katalizowania reakcji hydrolizy. Okazało się, że podstawniki elektoronoakceptorowe tylko w nieznacznym stopniu przyspieszają (ok. 1000 razy) tę reakcję, w porównaniu ze związkiem niepodstawionym [27].

Nowatorską metodę immobilizacji symulantów VX (difenylfosfinian fenylu i naftyly) na polimerze zaproponował Gagné [28]. Zatrzymanie BFO na nierozpuszczalnym nośniku pozwala na skuteczne i ilościowe usunięcie go ze środowiska. Według autora, reakcja transestryfikacji pomiędzy poliwęglanem bisfenolu A a symulantem katalizowana 5% *tert*butanolanem potasu prowadzi do całkowitego usunięcia BFO z roztworu w ciągu 30 minut (Rys. 6).



Rysunek 6. Unieszkodliwianie BFO poprzez jego immobilizację na polimerze

Figure 6. Detoxication of OPB through its immobilization on polymer

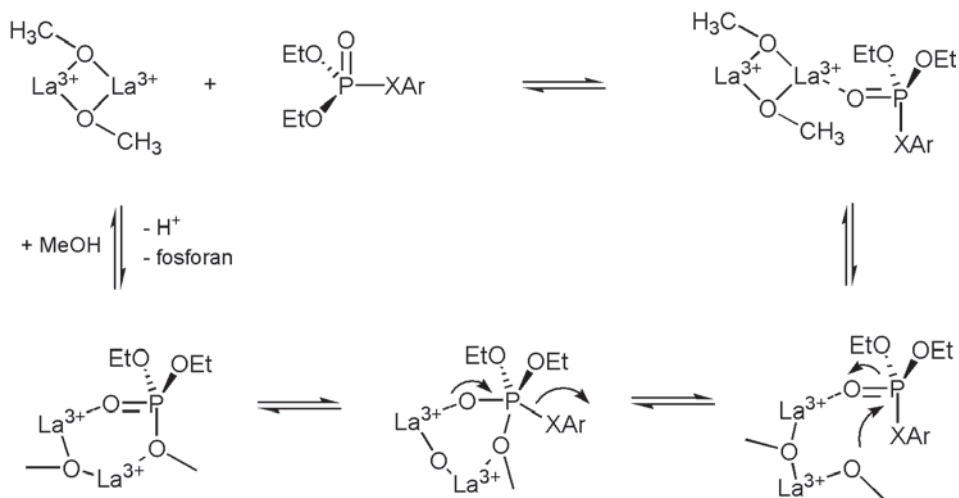
Katalityczny wpływ jonów metali

Interesującą metodykę badawczą, opartą o analizę widm ³¹P i ¹H NMR, do śledzenia mechanizmu i pomiarów kinetyki reakcji hydrolizy Demetonu S (MeO₂)P(O)S(CH₂)₂SC₂H₅ (analogu VX) pod wpływem jonów rtęci, zaproponował Pehkonen [29]. Stwierdził on, że w reakcji z Hg(NO₃)₂ tworzy się trwały, odporny na hydrolizę kompleks demetonu S. Natomiast dodatek HgCl₂ powoduje blisko 1000-

krotne przyspieszenie reakcji hydrolizy. Chociaż wyjaśnienie mechanizmu tej interesującej reakcji nie jest w pełni zadowalające, zastosowana metodyka badawcza jest bardzo obiecująca, bowiem rozszerza zakres badanych BFO poza ścisłą grupę estrów p-nitrofenylowych. Należy się spodziewać, że efekt katalityczny jonów rtęci na reakcję hydrolizy zachodzi tylko wobec związków z mostkowym atomem siarki, co wynika z dużego powinowactwa „miękkiej” rtęci do „miękkiej” siarki.

Zaobserwowany wpływ przyspieszania hydrolizy fosforanów p-nitrofenylu przez jony metali przejściowych jest zróżnicowany (między 10^1 a 10^6). Często jednak reakcja nie ma charakteru katalitycznego z powodu nieodtworzenia się katalizatora (nierozpuszczalne polimeryczne wodorotlenki w wysokim pH).

Alternatywną reakcją do hydrolizy może być metanoliza BFO. Produkty metanolizy – odpowiednie niereaktywne estry metylowe – mogą być następnie bezpiecznie składowane i spalane. Okazało się, że bardzo silny efekt katalityczny na tą reakcję wywierają wszystkie jony lantanowców, ale największe przyspieszenie reakcji ($2,2 \times 10^8$ dla paraoksonu) obserwuje się dla jonów La^{3+} (Rys. 7).



Rysunek 7. Udział katalityczny jonów La^{3+} w metanolizie BFO
Figure 7. Catalytic participation of La^{3+} ions in OPB methanolysis

Znaczący, choć o 2 rzędy mniejszy, efekt katalityczny zanotowano także dla fosforanów tiofenylowych (mostkowy atom siarki) [30]. Potwierdzono, że jony lantanowców nie katalizują reakcji metanolizy pochodnych tiofosforowych, co wynika z braku powinowactwa „twardych” jonów lantanowca do „miękkiego” atomu siarki [31]. Znaczący wpływ katalityczny na alkoholizę BFO z wiązaniem $\text{P}=\text{S}$ wywierają za to jony Cu^{2+} . Dla fenitroionu (analog parationu) zaobserwowano miliardkrotne przyspieszenie reakcji metanolizy katalizowanej jonami miedzi ($t_{1/2} = 58$ s). Szybkość tej reakcji odpowiada szybkości reakcji enzymatycznej [32].

5.2. METODY BIOLOGICZNE

Detoksykacja za pomocą enzymów

Spośród naturalnych fosfotriesteraz (PTE) jedynie kilka białek bakteryjnych i grzybowych ma zdolność degradacji BFO. Najczęściej wykorzystywane są enzymy z *Pseudomonas diminuta* i *Flavobacterium* sp., które można produkować w dużych ilościach w bakteryjnych lub drożdżowych systemach ekspresyjnych. Niektóre z enzymów, jak paraoksonaza PON1 występująca w surowicy krwi czy fluorofosfataza (EC 3.1.8.2), posiadają wyjątkową zdolność selektywnej hydrolizy konkretnych BFO.

Dzięki wynikom zespołu Raushela [33] ustalono stereoselektywność hydrolizy racemicznych analogów sarinu i somanu za pomocą naturalnej PTE. Wykazano, że stereoizomery o konfiguracji R_p ulegają preferencyjnej hydrolizie, a na stopień stereoselekcji znacząco wpływa kwasowość grupy odchodzącej (p-podstawione nitrofenole) [34]. Szeroko zakrojone badania nad aktywnością zmutowanych form PTE pozwoliły następnie na wyselekcjonowanie enzymów, które wybiórczo hydrolizują bardziej toksyczne stereoizomery o konfiguracji S_p .

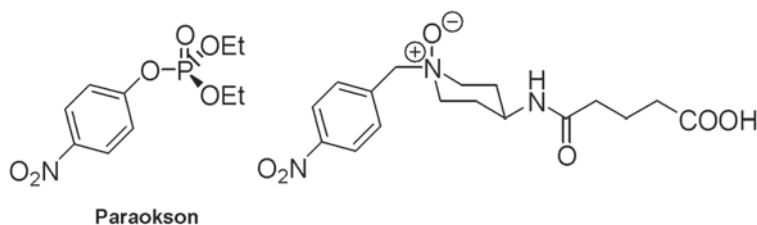
Niestety okazało się, że hydrolazy fosforoorganiczne mają niewielką zdolność hydrolizowania tioanalogów BFO z wiązaniem P-S. Przemiana ta musi być poprzedzona etapem utlenienia. W organizmach utlenianie BFO dokonuje się za pomocą cytochromu P450. *In vitro* udało się to zrealizować przy udziale oksydazy fenolowej (laktazy) z grzyba *Pleurotus ostreatus* (Po). Oczyszczony enzym z dodatkiem utleniacza jako mediatora w pH 7,4 powoduje częściową degradację komercyjnych insektycydów, takich jak fenofos EtP(S)(OEt)SPh, lecz niespodziewanie detoksykacja VX zachodzi w tych warunkach całkowicie i w krótkim czasie [35]. Jedynym wyjaśnieniem tego zaskakującego wyniku jest katalityczny udział powstającego przejściowo N-tlenku.

Istnieją przesłanki, że w procesie detoksykacji mogą też brać czynny udział transferazy glutationu (GSTs). Ostatnio udało się wykryć i zidentyfikować pochodne glutationu i modelowych BFO z wiązaniem P=S [36].

Detoksykacja za pomocą abzymów

Oprócz pozyskiwania przeciwciał monoklonalnych, w celu detekcji BFO (patrz rozdział: *Metody detekcji BFO*), trwają również badania nad wykorzystaniem przeciwciał jako katalizatorów (ang. *catalytic antibodies*) w procesie hydrolizy insektycydów fosforoorganicznych (Rys. 8). Procesy produkcji i oczyszczania abzymów (przeciwciał o charakterze enzymatycznym) są znacznie tańsze i szybsze niż genetycznie modyfikowanych enzymów. Do otrzymania skutecznego przeciwciała katalizującego hydrolizę paraoksonu wykorzystano racjonalnie zaprojektowany hapten, któ-

rego struktura przypomina substrat zarówno kształtem, jak i elementami struktury (reszta nitrofenylowa, *N*-tlenek). Obecność formalnego ładunku na atomie tlenu ułatwia koordynację odpowiednich reszt aminokwasowych w centrum aktywnym enzymu, co powinno dodatkowo stabilizować pojawiający się ładunek ujemny na atomie tlenu grupy P=O w miarę postępu hydrolizy. Z drugiej strony, ładunek dodatni na atomie azotu haptenu pozwala „ustawić” grupę hydroksylową w odpowiednim do ataku położeniu. Zastosowanie zaprojektowanego haptenu w eksperymentach immunologicznych doprowadziło do otrzymania 25 przeciwciał trwale wiążących się z ww. haptentem, w tym szczęśliwie jednego 3H5, który powodował hydrolizę paraoksonu.

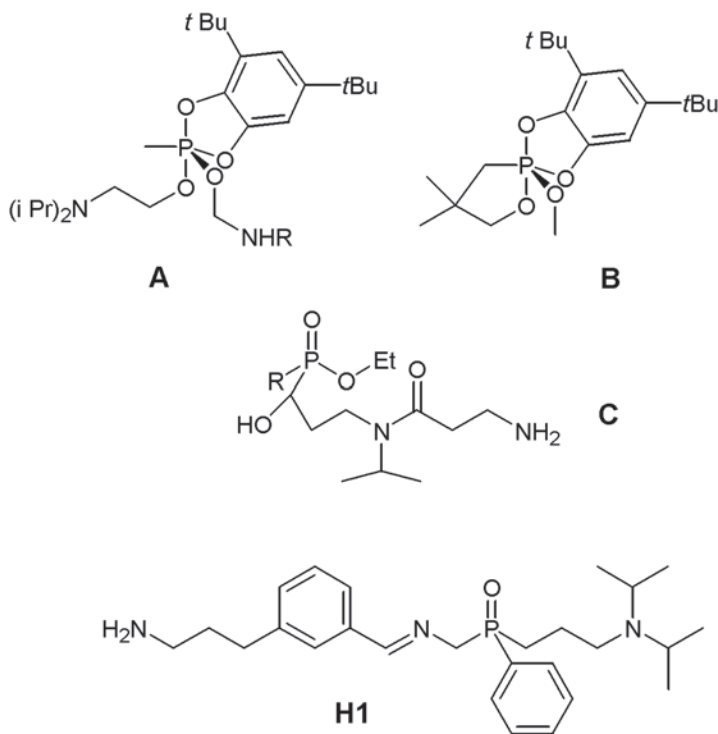


Rysunek 8. Paraokson i struktura zaprojektowanego haptenu
użytego do wygenerowania przeciwciał katalizujących jego hydrolizę

Figure 8. Paraoxon and structure of designed hapten used to generate antibodies catalyzing its hydrolysis

Innym przykładem badawczych poszukiwań przeciwciał katalitycznych dla BFO jest opracowanie izolacji przeciwciała hydrolizującego VX [13]. W związku z tym, że w reakcji hydrolizy VX etapem limitującym jest tworzenie pięciokoordynacyjnego fosforanu $\lambda^5\sigma^5$, w pierw otrzymano odpowiednie hapteny o strukturze fosforanu (Rys. 9). Z siedmiu nowych pochodnych fosforanowych tylko dwie były związkami trwałymi, lecz nie były podatne na hydrolizę. Projekt został przerwany, gdyż autorzy doszli do wniosku, że w celu zwiększenia trwałości fosforanu (odpowiedniego do badań immunologicznych) należałoby tak zmienić jego strukturę, że nie przypominałaby ona zupełnie struktury VX.

W toku dalszych badań zdecydowano się na syntezę haptenu, który naśladuje pierwszy etap hydrolizy, a mianowicie podejście cząsteczki wody do elektrofilowego atomu fosforu. Wyselekcjonowane przeciwciała odznaczały się wyjątkowo dużym powinowactwem (0,4 do 3 mM) do otrzymanych haptentów z grupy α -hydroksyfosfinianów, ale tylko jeden z nich PAR 15 powodował hydrolizę fenylowego analogu VX [37].



Rysunek 9. Przykłady haptenu do generowania przeciwciał hydrolizujących VX: o strukturze fosforanu, hydrolytycznie nietrwałego A i odpornego na hydrolizę B, aktywnego haptenu o strukturze α -hydroksyfosfinianu oraz haptenu H1
 Figure 9. Examples of haptens for generating antibodies hydrolyzing VX: of phosphorane structure, hydrolytically unstable A and resistant to hydrolysis B, active hapten of α -hydroxyphosphinate structure and hapten H1

Prace nad nowymi abzymami zdolnymi do hydrolizy VX są kontynuowane. Obiecująco wyglądają ostatnie badania Mioskowskiego nad syntezą racjonalnie zaprojektowanego haptenu H1. Związek ten naśladuje produkt przejściowy, powstający w katalizowanej oksymem pirydyniowym hydrolizie VX [38].

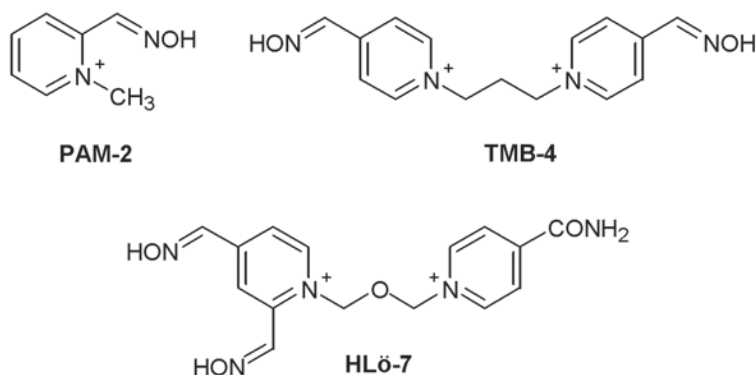
6. REAKTYWACJA AChE I LECZENIE ZATRUCÍ

Podczas nieodwracalnej inhibicji enzymu pochodna fosforowa (BFO) tworzy wiązanie kowalencyjne z grupą hydroksylową. Na tym etapie nukleofilowe reaktywatory (oksymy) są zdolne do szybkiego wyparcia reszty fosforylowej z enzymu i przywrócenia jego aktywności. Ponieważ około 300 cząsteczek acetylocholinyl jest rozszczepianych w czasie milisekundy przez jedną cząsteczkę cholinesterazy, oczywistym jest, dlaczego znikoma ilość inhibitora fosforoorganicznego może wywołać katastrofalne skutki biochemiczne. Organizm posiada liczne, właściwe sobie moż-

liwości przeciwdziałania takim zaburzeniom, może wykorzystać np. enzymy naprawcze.

Obecne standardowe leczenie zatruc toksycznymi BFO opiera się na jednoczesnym podaniu leku antycholinergicznego (np. atropina), reaktywatora AChE (oksym) i środka przeciw konwulsjom (diazepam). Niestety, jak dotąd nie znaleziono uniwersalnego reaktywatora, dlatego przed podaniem odtrutki powinno się ustalić rodzaj trucizny. Powszechna w użyciu jest również terapia profilaktyczna, polegająca na podaniu „łapaczy” BFO (ang. *nerve agents-scavengers*), takich jak BChE czy pirydostygmina, jednak ich działanie jest nieskuteczne przy dużych dawkach BFO i wiąże się z przykrymi efektami ubocznymi.

Dzięki właściwościom supernukleofilowym, kwasowości (duże stężenie anionu w pH fizjologicznym), obecności ugrupowania jonowego i małej toksyczności aldo-oksymy *N*-alkilopirydyniowe (PAM) są, jak na razie, jedynymi stosowanymi klinicznie reaktywatorami fosforylowanej i fosfonylowanej AChE. Dlatego nadal trwają intensywne badania wpływu struktury oksymów na ich efektywność reaktywacyjną [39]. Bardzo obiecujące są zwłaszcza projekty modyfikacji struktury oksymów *bis*-pirydyniowych – reaktywatorów nowej generacji [40]. Są one 10–100 razy aktywniejsze od 2-PAM i wykazują wysoki potencjał reaktywacji (ponad 10%) przy stosunkowo niskim stężeniu rzędu 10^{-4} M. W wielu krajach są już stosowane w terapii, a niektóre z nich (TMB-4 i HLö-7) znajdują się w autostrzykawkach indywidualnych pakietów przeciwchemicznych na wyposażeniu armii niemieckiej i izraelskiej (Rys. 10) [41].



Rysunek 10. Oksymy pirydyniowe o praktycznym znaczeniu w terapii
Figure 10. Pyridinium oximes of practical use in therapy

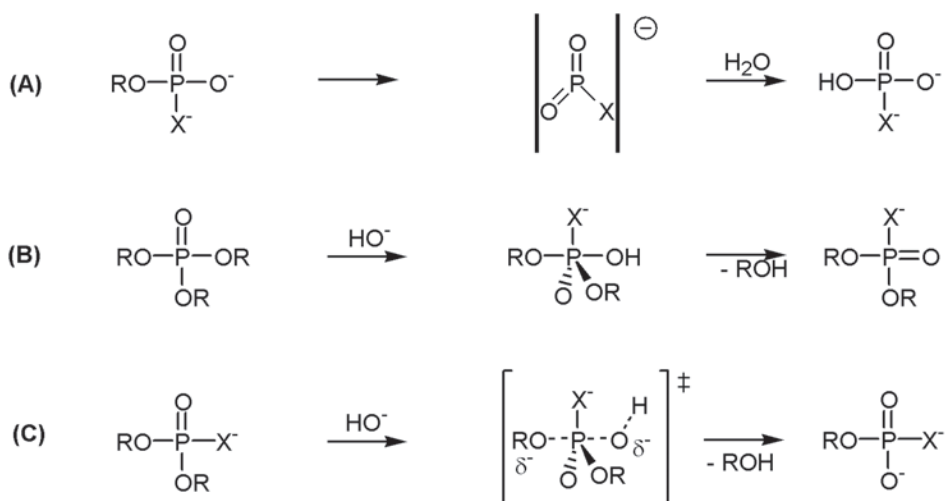
Jednak oksymy nie są skutecznymi reaktywatorami AChE unieczynnionej somanem, gdyż w tym wypadku bardzo szybko dochodzi do dealkilowania fosforylowanego enzymu i powstawania jego niereaktywnej formy (proces „dojrzewania”). Jak wynika z nakreślonych przez Kucę [39] perspektyw rozwoju badań nad reaktywatorami AChE, prace nad projektowaniem nowych klas aktywnych związków (poza

oksymami) powinny być wznowione. Należy wspomnieć, iż w latach 80. ubiegłego wieku intensywnie badano aktywność reaktywacyjną *S*-alkilowych pochodnych kwasów tiohydroksamowych [42]. Według Kucy, główny nurt poszukiwań będzie opierał się jednak nadal na modyfikacji struktury oksymów: zamianie reszty pirydynowej na inną azoaromatyczną, połączeniu kowalencyjnym z resztami o stwierdzonym, silnym powinowactwie do AChE i z naturalnymi nośnikami ułatwiającymi pokonanie bariery krew-mózg.

7. BADANIA MECHANIZMU REAKCJI PRZENIESIENIA GRUPY FOSFORYLOWEJ

Reakcja przeniesienia grupy fosforylowej (TF) jest ważnym procesem biochemicznym związanym z procesami przenoszenia energii, informacji genetycznej oraz sygnałów międzykomórkowych. Wiele cennych informacji o mechanizmie reakcji TF dostarczają opisane wyżej wyniki eksperymentów kinetycznych hydrolizy i alkoholizy BFO.

W zależności od natury związku fosforoorganicznego i odczynnika nukleofilowego, reakcje TF mogą przebiegać według różnych mechanizmów (Rys. 11): A – dysocjatywnego – poprzez reaktywny trójkoordynacyjny metafosforan $\lambda^5\sigma^3$, B – asocjatywnego z pięciokoordynacyjnym produktem przejściowym $\lambda^5\sigma^5$ z inwersją lub retencją konfiguracji lub C – jednoetapowego – poprzez pięciokoordynacyjny stan przejściowy.



Rysunek 11. Mechanizmy reakcji przeniesienia grupy fosforylowej i tiofosforylowej
Figure 11. Mechanisms of phosphoryl and thiophosphoryl group transfer reactions

Cały szereg prac opisuje procesy TF zachodzące w centrach aktywnych hydrolaz. Do opisu stanów przejściowych reakcji następczych („dojrzewanie”), polegających na rozszczepianiu wiązań C-O i P-O w enzymach związanych kowalencyjnie z BFO, w zależności od pH, wykorzystano cały szereg narzędzi badawczych: efekty izotopowe, parametry termodynamiczne i techniki obliczeniowe [43].

Wyniki badań i perspektywy wykorzystania technik badania mechanizmu niekatalizowanej reakcji TF i nie występującego w naturze przeniesienia grupy fosforylowej w odniesieniu do mono-, di- i triestrów (stereochemia, liniowa zależność energii Gibbsa od parametrów podstawnikowych, efekty izotopowe) zaprezentował ostatnio Hengee [44].

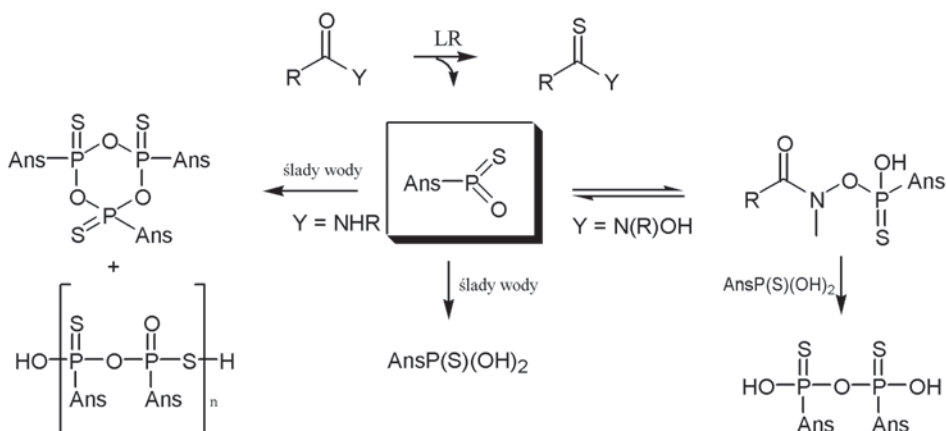
Związki 5-koordynacyjnego fosforu są znane (np. Ph_3PCl_2 , PPh_5). Wiele z nich istnieje w stanie równowagi z odpowiednim związkiem 4-koordynacyjnym: $\text{PX}_5 \rightleftharpoons \text{PX}_4^+ + \text{X}^-$. Jak dowodzą zgromadzone dane (Baza struktur związków organicznych *Cambridge Structural Database*), długość wiązania P-O lub P-N nie może być kryterium tego, czy mamy do czynienia ze związkiem cztero- czy pięciokoordynacyjnego fosforu. Długość wiązania apikalnego P-O w niektórych związkach fosforu znacznie przekracza typową wartość 1,57–1,77 Å i może wynosić nawet 2,21 Å. Ostatnie wyniki badań dotyczących chemii 5-koordynacyjnego fosforu prezentuje Swamy [45] w swoim artykule przeglądowym. Dotychczas nie udało się otrzymać w laboratorium odpowiedniej trwałej pochodnej powstającej w wyniku reakcji TF. Prawdopodobnie struktury takie będzie można obserwować w najbliższym czasie w kompleksach enzym-substrat, dzięki zastosowaniu metody wysokorozdzielczej dyfrakcji promieni rentgenowskich. W 2003 roku Dunaway-Mariano, jako pierwszy, otrzymał monokryształ produktu przejściowego reakcji przeniesienia grupy fosforylowej z glukozo-1-fosforanu na grupę karboksylową reszty kwasu asparaginowego w centrum aktywnym β -fosfoglukomutazy z *Lactococcus lactis* [46].

Pionierem rozwoju chemii hiperwalencyjnego (sześciokoordynacyjnego) fosforu jest Holmes. Do tej pory otrzymano i scharakteryzowano szereg trwałych anionów sześciokoordynacyjnego fosforu. Chociaż brak jest dzisiaj bezpośrednich dowodów na udział tego typu struktur w procesach biochemicznych, Holmes uważa, że reakcje podstawienia na atomie fosforu zachodzące w centrach aktywnych enzymów przebiegają z udziałem produktów hiperwalencyjnego fosforu. Stwierdzono, że ich energia tylko nieznacznie przewyższa energię 5-koordynacyjnych produktów przejściowych, a dzięki słabszym wiązaniom z atomem fosforu, oderwanie grupy odchodzącej jest stosunkowo łatwe. Rolę dodatkowego donora w reakcji powstawania związków sześciokoordynacyjnego fosforu może pełnić reszta silnie nukleofilowego aminokwasu, a nawet cząsteczka wody [47].

W badaniach stereochemii reakcji TF wykorzystuje się chiralne tiofosforany (próbki stereochemiczne), często znaczone izotopami tlenu ^{17}O i ^{18}O , a produkty reakcji identyfikuje się za pomocą spektroskopii ^{31}P NMR [48]. Jednak reakcja przeniesienia grupy tiofosforylowej może mieć, na co wskazują wyniki eksperymentów, całkiem inny przebieg [44] niż reakcja przeniesienia grupy fosforylowej. Wykazano,

że reakcje podstawienia w triestrach tiofosforanowych zachodzą ok. 10 razy wolniej, w diestrach do 2 razy wolniej niż w odpowiednich fosforanach, lecz zgodnie z mechanizmem asocjatywnym. Natomiast monoestry tiofosforanowe ulegają hydrolyzie znacznie szybciej, dając większe ilości produktów racemicznych, co świadczy o dominacji mechanizmu dysocjatywnego z reaktywnym metatiodiofosforanem $\lambda^5\sigma^3$, jako produktem pośrednim [49].

Przemiany z udziałem elektrofilowego reaktywnego metatiodiofosfonianu i metatiodiofosfonianu opisano w reakcji z kwasami hydroksamowymi (Rys. 12). Odczynnik Lawessonna, który jest źródłem metatiodiofosfonianu (AnsPSS), powoduje tjonację grupy karbonylowej. Powstający metatiodiofosfonian (AnsPOS) nie ulega jednak typowej polimeryzacji do sześcioczłonowego, cyklicznego trimeru i liniowych oligomerów zawierających mostkowe atomy siarki i tlenu. W kontrolowanej obecności nieprzereagowanego kwasu hydroksamowego reakcji, pośrednio przez pochodną *O*-fosfotioilową, AnsPOS ulega ostatecznie przemianie do pirofosfonianu [50].



Rysunek 12. Przemiany reaktywnego metatiodiofosfonianu w reakcji z kwasami hydroksamowymi
Figure 12. Transformations of reactive metathiofosphonate in reaction with hydroxamic acids

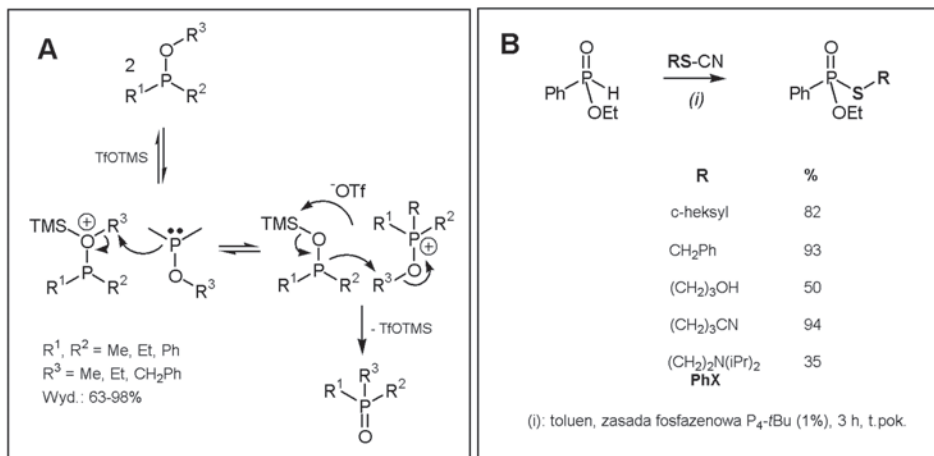
Na podstawie wyników reakcji optycznie czynnych halogenków kwasu *tert*-butylofenylofosfinowego i jego tioanalogów ($R^1 = Bu^t$, $R^2 = Ph$, $Y = O$ i S , $LG = Cl$, Br) z *O*-, *S*-, *N*- i *C*-nukleofilami, Haynes stwierdził, że dla wszystkich przypadków reakcja przeniesienia fosforylu i tiofosforylu zachodzi z inwersją konfiguracji na atomie fosforu [51].

Interesujące wyniki badań reakcji przeniesienia grupy tiofosforylowej uzyskano także dla reakcji disulfanów *bis*fosfotioilowych (R^1 , $R^2 = Aryl$, OR , NHR , $Y = S$, $LG = SP(S)<$) z kwasami hydroksamowymi. Opisane w literaturze reakcje disulfa-

nów z odczynnikami nukleofilowymi przebiegają wyłącznie na elektrofilowym atomie mostkowej siarki. Okazało się, że w reakcji z solami kwasów *N*-metylohydroksamowych atak odczynnika nukleofilowego następuje na atom fosforu disulfanu wg mechanizmu S_N2P z całkowitą inwersją konfiguracji. Wykazano, że sole kwasów *N*-*tert*butylobenzohydroksamowych nie dają odpowiednich produktów podstawienia, lecz powodują redukcję disulfanu, jednocześnie ulegając przemianie do trwałych rodników aminoksylowych [52].

8. NOWE METODY SYNTEZY BFO

Chemia i metody otrzymywania małowcząsteczkowych pochodnych kwasów fosforowego i fosfortiowego (w tym BFO) są dobrze poznane [53]. Jednak ostatnie doniesienia literaturowe, dotyczące izolacji trwałych, nieznanych dotąd jodków [54], otrzymanie chlorku *O,O'*-bispiwaliloksymetylofosforylu – nowego odczynnika do syntez fosforylowanych proleków z biolabilnymi ugrupowaniami estrowymi [55], użycia nowych katalizatorów w syntezie Arbuzowa [56] i w reakcji soli *H*-fosfoniaków z tiocyankami alkilu [57], z pewnością będą miały wpływ na rozwój badań z udziałem BFO (Rys. 13).



Rysunek 13. Katalizowana triflanem trimetylosililowym reakcja Michaelisa-Arbuzowa (A) oraz ulepszona metoda syntezy *S*-estrów kwasów fosfonowych (w tym PhX) (B)

Figure 13. Michaelis-Arbuzov reaction (A) catalyzed with trimethylsilyl triflate and improved method of phosphonic acids *S*-esters synthesis (including PhX) (B)

PODSUMOWANIE

Zaprezentowany stan wiedzy pozwala przewidzieć potencjalne kierunki rozwoju badań z wykorzystaniem BFO. Badania będą zdążać w kierunku projektowania nowych aktywnych i wysoko selektywnych inhibitorów, które wyjaśnią rolę enzymów w warunkach normalnego funkcjonowania i w procesach patologicznych. Pozwoli to na wyselekcjonowanie nowych terapeutyków w leczeniu chorób. Pełniejsze poznanie mechanizmu reakcji TF będzie pomocne również w projektowaniu nowych reaktywatorów cholinesteraz i nowych środków do detoksykacji i neutralizacji BFO. Spośród metod unieszkodliwiania BFO potrzebne są takie, które będą bardziej przyjazne dla środowiska, niekorozyjne, skuteczne w pH obojętnym, tanie (fotoliza, wykorzystanie katalizatorów metalicznych aktywujących tlen atmosferyczny). Duże nadzieje wiąże się głównie z metodami biologicznymi (abzymy i enzymy).

Analiza danych literaturowych potwierdza, że reakcja TF nie jest jeszcze w pełni poznana, co z pewnością wymaga bardziej kompleksowych badań z zastosowaniem nowoczesnych metod badań mechanizmów reakcji i identyfikacji produktów pośrednich. Zaangażowanie i ściślejsza współpraca specjalistów różnych dziedzin nauki: enzymologów, immunologów, biochemików, toksykologów, fizykochemików i syntetyków, z pewnością pozwoli na pełne poznanie mechanizmu tej kluczowej reakcji w najbliższym czasie. Większość zaprezentowanych wyników dotyczy aspektów poznawczych reakcji TF, a na efekty w postaci zastosowania ich w praktyce należy jeszcze poczekać.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Segall, G.B. Quistad, S.E. Sparks, J.E. Casida, *Chem. Res. Toxicol.*, 2003, **16**, 350.
- [2] L. London, J.E. Myers, *S. Afr. J. Sci.*, 1995, **91**, 515.
- [3] Konwencja z 1993 roku: *Proceedings, Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction*. Open for Signature. Paris. France, January 13, 1993; <http://www.cwc.gov>.
- [4] B. Morzycka, J.W. Morzycki, *Wiad. Chem.*, 2003, **57**, 855.
- [5] J.R. Vyvyan, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 1631.
- [6] R. Ortmann, J. Wiesner, A. Reichenberg, D. Henschker, E. Beck, H. Jomaa and M. Schlitzer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 2163.
- [7] H. Seto, T. Kuzuyama, *Nat. Prod. Rep.*, 1999, **16**, 589.
- [8] N.B. Munro, K.R. Ambrose, A.P. Watson, *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**, 18.
- [9] D.K. Lahiri, J.T. Rogers, N.H. Greig, K. Sambamurti, *Curr. Pharm. Design*, 2004, **10**, 3111.
- [10] N.J. Zang, J.E. Casida, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, **10**, 1281.
- [11] K.-S. Law, R.A. Acey, C.R. Smith, D.A. Benton, S. Soroushian, B. Eckenrod, R. Stedman, K.A. Kantardjieff, K. Nakayama, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, **355**, 371.
- [12] M.J. Slater, A.P. Laws, M.I. Page, *Bioorg. Chem.*, 2001, **29**, 77.
- [13] P.-Y. Renard, P. Vayron, F. Taran, Ch. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 281.
- [14] R.A. Moss, P.K. Gong, *Langmuir*, 2000, **16**, 8551.

- [15] D.D. Richardson, B.B. M. Sadi, J.A. Caruso, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2006, **21**, 396.
- [16] L. Horner, W. Hallenbach, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1984, **20**, 301.
- [17] L.M. Eubanks, T.J. Dickerson, K.D. Janda, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 458.
- [18] K.P. Prathish, K. Prasad, T. Prasada Rao, M.V.S. Suryanarayana, *Talanta*, 2007, **71**, 1976.
- [19] A.L. Simonian, B.D. DiSioudi, J.R. Wild, *Anal. Chim. Acta*, 1999, **389**, 189.
- [20] D.K. Dubey, A.K. Gupta, M. Sharma, S. Prabha, R. Vaidyanathaswamy, *Langmuir*, 2002, **18**, 10469.
- [21] Y.-Ch. Yang, J.A. Baker, J.R. Ward, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 1729.
- [22] Y.-Ch. Yang, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 109.
- [23] J.B. Domingos, E. Longhinatti, C.A. Bunton, E. Name, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 7051.
- [24] A.J. Kirby, J.F. Davies, T.A.S. Brandao. P.E. da Silva, W.R. Rocha, F. Nome, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12374.
- [25] F. Terrier, E. Le Guevel, A.P. Chatrousse, G. Moutiers, E. Bunzel, *Chem. Commun.*, 2003, 600.
- [26] K.K. Ghosh, D. Sinha, M.L. Satnami, D.K. Dubey, P. Rodgrigez-Dafonte, G.L. Mundhara, *Langmuir*, 2005, **21**, 8664.
- [27] S. Bhattacharya, V.P. Kumar, *Langmuir*, 2005, **21**, 71.
- [28] W.Y. Mills, R.M. Kissling, M.R. Gagné, *Chem. Commun.*, 1999, 1713.
- [29] S.O. Pehkonen, Z.M.A. Judeh, *Environ. Sci. Technol.*, 2005, **39**, 2586.
- [30] J.S. W. Tsang, A.A. Neverov, R.S. Brown, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 3457.
- [31] R.S. Brown, A.A. Neverov, J.S.W. Tsang, G.T.T. Gibson, P.J. Montoya-Pelaez, *Can. J. Chem.*, 2004, **82**, 1791.
- [32] A.A. Neverov, R.S. Brown, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 2245.
- [33] W.-S. Li, K.T. Lum, M. Chen-Goodspeed, M.A. Sogorb, F.M. Raushel, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 2083.
- [34] Y. Li, S.D. Aubert, F.M. Raushel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 7526.
- [35] G. Amitai, R. Adani, G. Sod-Moriah, I. Rabinovitz, A. Vincze, H. Leader, B. Chefetz, L. Leibovitz-Persky, D. Friesem, Y. Hadar, *FEBS Lett.*, 1998, **438**, 195.
- [36] K. Fujioka, J.E. Casida, *Chem. Res. Toxicol.*, 2007, **20**, 1211.
- [37] P. Vayron, P.-Y. Renard, F. Taran, Ch. Creminon, Y. Frobert, J. Grassi, Ch. Mioskowski, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, **97**, 7058.
- [38] F. Jovic, L. Louise, Ch. Mioskowski, P. Renard, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 6809.
- [39] K. Kuca, D. Jun, K. Musilek, *Mini Rev. Med. Chem.*, 2006, **6**, 269; T.-H. Kim, K.-A. Oh, N.-J. Park, Y.J. Kim, E.K. Yum, Y.-S. Jung, *J. Appl. Biomed.*, 2006, **4**, 67.
- [40] K. Kuca, J. Cabal, *Toxicol. Mech. Methods*, 2005, **15**, 247.
- [41] B. Antonijevic, M.P. Stojiljkovic, *Clin. Med. Res.*, 2007, **5**, 71.
- [42] A. Chimiak, W. Przychodzeń, J. Rachoń, *Heteroat. Chem.*, 2002, **13**, 169.
- [43] I.M. Kovach, *J. Phys. Org. Chem.*, 2004, **17**, 602.
- [44] A.C. Hengee, I. Onyido, *Curr. Org. Chem.*, 2005, **9**, 61.
- [45] K.C.K. Swamy, N.S. Kumar, *Acc. Chem. Res.*, 2006, **39**, 324.
- [46] S.D. Lahiri, G. Zhang, D. Dunaway-Mariano, K.N. Allen, *Science*, 2003, **299**, 2067.
- [47] R.R. Holmes, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 746.
- [48] Ch.M.J. Fauroux, M. Lee, P.M. Cullis, K.T. Douglas, S. Freeman, M.G. Gore, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 8385.
- [49] E. Catrina, A.C. Hengge, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 7546.
- [50] W. Przychodzeń, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2002.
- [51] T.-L. Au-Yeung, K.-Y. Chan, W.-K. Chan, R.K. Haynes, I.D. Williams, L.L. Yeung, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 453.
- [52] W. Przychodzeń, J. Chojnacki, *Heteroat. Chem.*, 2008, w druku.

- [53] C. Fest, K.-J. Schmidt, *The Chemistry of Organophosphorus Pesticides*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973.
- [54] Ch.M. Timperley, M.J. Waters, *Chem. Commun.*, 2001, 797.
- [55] Y. Hwang, P.A. Cole, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1555.
- [56] P.-Y. Renard, P. Vayron, E. Leclerc, A. Valleix, Ch. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 2389.
- [57] P.-Y. Renard, H. Schwebel, P. Vayron, L. Josien, A. Valleix, Ch. Mioskowski, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 2910.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 grudnia 2007

**NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY
ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY HIV**
NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE
INHIBITORS OF HIV

Andrzej Orzeszko^{1*,2}

^{1} Katedra Chemii, SGGW w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c,
02-787 Warszawa*

e-mail: Andrzej_Orzeszko@sggw.pl

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

Abstract

Wstęp

1. Terapia antyretrowirusowa

1.1. Inhibitory wnikania

1.2. Inhibitory proteazy

1.3. Inhibitory integrazy

1.4. Nukleozydowe inhibitory RT

1.5. Nienukleozydowe inhibitory RT

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Andrzej Orzeszko (ur. 1951 w Warszawie) zatrudniony jest na stanowiskach profesora nadzwyczajnego w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego, w Katedrze Chemii, oraz Wojskowej Akademii Technicznej w Instytucie Chemii. 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 zainteresowania koncentrują się głównie na syntezie i badaniu związków biologicznie czynnych, a w szczególności wykazujących działanie przeciwwirusowe lub przeciwbakteryjne. Swoje badania realizuje we współpracy m.in. z prof. J. Balzerinim z Rega Institute w Leuven oraz z Wydziałem Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie.

ABSTRACT

This review attempts to briefly summarise the developments in anti-HIV therapy. The main attention was paid to the inhibitors of the virus enzyme reverse transcriptase (RT).

Until 1987, no anti-HIV drug has been available, but an understanding of life cycle of HIV has led to an identification of several possible drug targets. At present, most drugs that have been developed act against the viral enzymes: reverse transcriptase, protease, as well as integrase. However, a serious problem with HIV treatment is that the virus undergoes mutations extremely easy. This results in rapid resistance to antiviral drugs.

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's) have, in addition to the nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors and fusion inhibitors, gained a definite position in the treatment of HIV-1 infection. To date three NNRTIs: Nevirapine, Delaviridine and Efavirenz have been approved by the US Food and Drug Administration for clinical use [3–8].

NNRTIs snugly fit into a specific allosteric „pocket”, located at some 10 Å from the catalytic site, of HIV-1 RT and thus disrupt its enzymatic activity [5–7, 17, 18]. Several studies have revealed a common mode of binding for chemically diverse compounds with their target site at the RT [5]. The inhibitors cause a repositioning of the three-stranded sheet in the p66 subunit containing the catalytic aspartic acid residues 110, 185 and 186. This suggests that NNRTIs inhibit HIV-1 RT by locking the active catalytic site in an inactive conformation. When bound into their pocket at the HIV-1 RT, the inhibitors maintain a very similar „butterfly-like” conformation. They roughly overlay each other in the binding pocket and appear to function as π -electron donors to aromatic side-chain residues surrounding the pocket [5].

Drug resistance is a key failure for treatment of HIV infection. The torsional flexibility of the inhibitors can generate numerous conformational variants and the compactness of the inhibitors permits significant repositioning and reorientation within the pocket. So, in this perspective, various new prototypes of NNRTI's were reported as potential lead compounds [20]. For example, Capravirine, Dapivirine as well as thiazolidinones belong to this group [24–29].

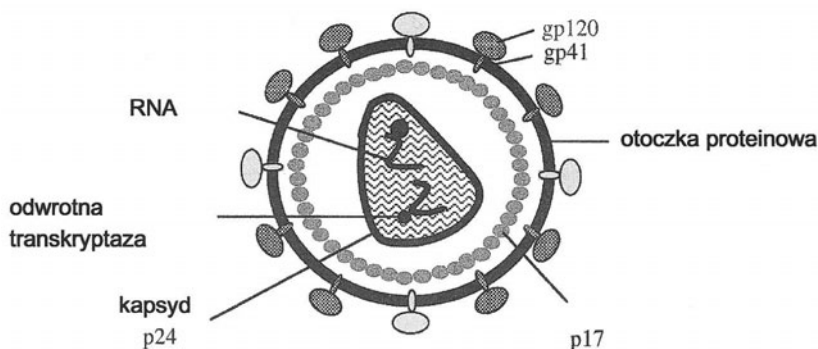
Keywords: anti-HIV drugs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Słowa kluczowe: leki przeciwko wirusowi HIV, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

WSTĘP

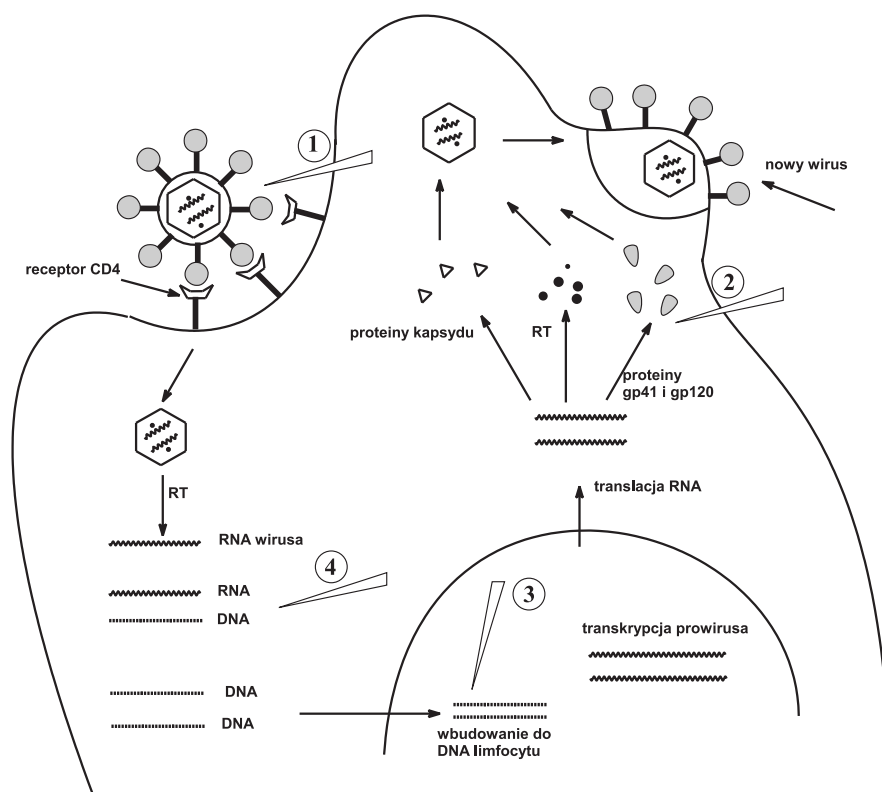
Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV) należy do retrowirusów i jest czynnikiem etiologicznym w chorobie AIDS. Obecnie znamy jego dwie główne odmiany, a mianowicie HIV-1 oraz HIV-2. Pierwszy z nich posiada zasięg globalny, natomiast HIV-2 występuje głównie na terenach zachodniej Afryki. Oba wirusy przenoszone są tymi samymi drogami, jednak HIV-2 w porównaniu do HIV-1, rzadziej jest przekazywany w kontaktach seksualnych, zwłaszcza heteroseksualnych, oraz rzadziej przenosi się na dzieci w okresie okołoporodowym. W przypadku HIV-2 występuje znacznie dłuższy okres bezobjawowy.

Dzięki mikroskopii elektronowej ustalono budowę HIV. Na Rys. 1 przedstawiono schematycznie budowę jego wirionu.



Rysunek 1. Budowa wirionu HIV-1
Figure 1. The structure of a virion of HIV

Średnica cząstki wirusa wynosi ok. 100 nm. W dojrzałym wirionie znajdują się dwie nici RNA połączone z dwoma rodzajami enzymów, a mianowicie z odwrotną transkryptazą RT (ang. *reverse transcriptase*) oraz z integrazą. Materiał genetyczny otoczony jest kapsydem zbudowanym z białka oznaczonego symbolem p24 oraz osłonką kapsydu p17. Całość okrywają glikoproteinowe otoczki gp120 i gp41, odpowiedzialne za proces adsorpcji wirusa na powierzchni infekowanych komórek. Celem ataku wirusów są receptory CD4, obecne głównie w limfocytach T oraz makrofagach.



Rysunek 2. Cykl rozwojowy wirusa HIV oraz miejsca docelowe działania inhibitorów enzymów:

1 – wnikania, 2 – proteazy, 3 – integrazy, 4 – odwrotnej transkryptazy

Figure 2. Life cycle of HIV and targets for enzyme inhibitors: (1) fusion inhibitors, (2) protease inhibitors, (3) integrase inhibitors, (4) reverse transcriptase inhibitors

Cykl rozwojowy retrowirusa, przedstawiony schematycznie na Rys. 2, rozpoczyna się, gdy wiriony HIV łączą się z atakowaną komórką poprzez wspomniane receptory. Białka wirusa gp41 oraz gp120 dokonują następnie fuzji z błoną komórkową. Kapsyd ulega rozpadowi uwalniając RNA oraz enzymy niezbędne do kontynuowania cyklu, a mianowicie proteazę oraz odwrotną transkryptazę. Na wirusowym RNA, jako matrycy, odwrotna transkryptaza (polimeraza) produkuje prowirusowe DNA. Przepisanie informacji genetycznej z RNA wirusa na DNA gospodarza nie może obyć się bez tego wirusowego enzymu, a w ludzkich komórkach takiego właśnie białka brakuje. DNA wnika następnie do jądra komórkowego, gdzie ulega wbudowaniu do chromosomu gospodarza. Proces ten jest katalizowany przez enzym zwany integrazą. W jądrze limfocytu następuje transkrypcja wirusowego DNA. Powstałe w ten sposób wirusowe RNA opuszcza jądro, a na matrycy RNA rybosomy produkują białka strukturalne i enzymatyczne, potrzebne do powstania nowych wirusów. Pod wpływem proteaz powstają białkowe otoczki nowych potomnych cząstek. Faza replikacyjna doprowadza ostatecznie do śmierci zakażonych komórek [1, 2].

Oslabia to odporność organizmu i z upływem czasu wywołuje pełnoobjawową chorobę AIDS.

Do tej pory nie udało się uzyskać skutecznej szczepionki przeciwko HIV. Stosowana terapia polega głównie na ingerencji w różne etapy cyklu rozwojowego retrowirusów poprzez podawanie inhibitorów aktywnych w tym procesie enzymów, co zaznaczono na Rys. 2. Pozwala to zahamować namnażanie się nowych wirusów, nie powodując jednak całkowitej ich likwidacji.

1. TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWA

Obecnie istnieje 27 leków antyretrowirusowych, zaaprobowanych do użytku przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Są to inhibitory enzymów należących do pięciu podstawowych grup, a mianowicie: inhibitory wejścia, zwane też inhibitorami wnikania FIs (ang. *fusion inhibitors*), nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTIs (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NNRTIs (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), inhibitory proteazy PIs (ang. *protease inhibitors*) oraz wprowadzony ostatnio do leczenia inhibitor integrazy [3–8].

1.1. INHIBITORY WNIKANIA

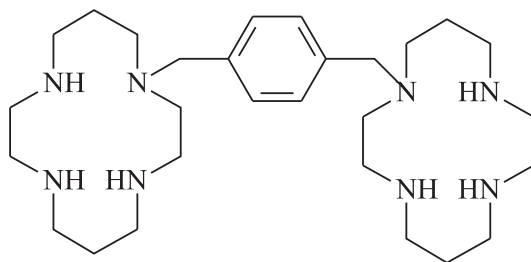
W grupie inhibitorów wnikania jako zatwierdzony lek istnieje do tej pory tylko jeden, preparat o nazwie handlowej Fuzeon[®] (enfuvirtid) oraz trzy związki, znajdujące się obecnie w III fazie badań klinicznych.

Enfuvirtid jest syntetycznym, liniowym polipeptydem o ciężarze cząsteczkowym 4492 g/mol, złożonym z 36 L-aminokwasów o następującej sekwencji:



Jego działanie polega na wiązaniu wirusowego białka otoczkowego gp41 i uniemożliwianiu w ten sposób przyczepianiu się go do receptorów CD4, a następnie wnikaniu do komórek limfocytów T [4, 9, 10].

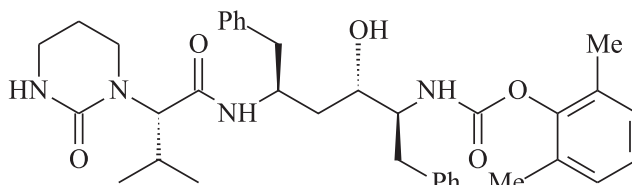
Wśród związków małowcząsteczkowych hamujących wnikanie HIV do komórki limfocyta są między innymi pochodne bicyklaminy, silnie wiążące się z receptorem wnikania CXXR4 [5, 11, 12]. Wzór takiego inhibitora, oznaczonego kodem JM 3100, przedstawiono na Rys. 3.



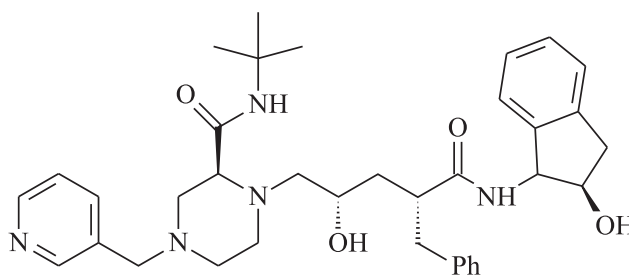
Rysunek 3. Inhibitor wnikania JM 3100
Figure 3. Fusion inhibitor JM 3100

1.2. INHIBITORY PROTEAZY

Proteaza jest enzymem koniecznym do wytworzenia białkowej otoczki wirusa. Jak wspomniano we wstępie, enzym ten uczestniczy w końcowym etapie rozwoju retrowirusów. Należy do proteaz asparaginowych. Inhibitory tego enzymu wiążą się kompetencyjnie z częścią aktywną białka, hamując procesy proteolityczne protein. Powoduje to powstawanie niedojrzałych wirusów HIV niezdolnych do zakażenia dalszych komórek. Inhibitory te posiadają silne działanie przeciwwirusowe i zmniejszają ogólną liczbę retrowirusów o ponad 90%.



lopinavir EC_{50} 17 nM



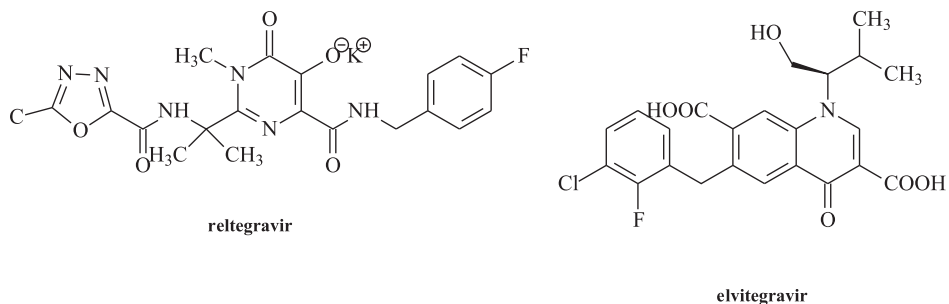
indinavir EC_{50} 0,56 nM

Rysunek 4. Wybrane inhibitory proteazy dopuszczone do leczenia
Figure 4. Selected protease inhibitors approved for clinical use

Obecnie stosuje się szereg leków z tej grupy, wśród nich m.in. Viracept® (nelfinawir), Invirase® (saquinawir), Norvir® (ritonawir), Kaletra® (lopinawir) czy Crixivan® (indinawir, Rys. 4). Leki te hamują rozwój HIV już w stężeniach nanomolowych [5, 13, 14].

1.3. INHIBITORY INTEGRAZY

Integraza jest enzymem produkowanym przez retrowirusy, uwalnianym do wnętrza komórki gospodarza w początkowym etapie cyklu rozwojowego. W przypadku HIV, jest ona białkiem o masie 32 kDa. Powoduje włączanie materiału genetycznego wirusa do DNA zainfekowanej komórki, zmuszając w ten sposób zaatakowane limfocyty do produkcji zmienionego, prowirusowego DNA. Integraza jest interesującym celem w terapii AIDS. Obszerny artykuł przeglądowy, dotyczący inhibitorów tego enzymu, został opublikowany w *Wiadomościach Chemicznych* w roku 2003 [15]. Jak z niego wynika, istnieje bardzo dużo związków hamujących aktywność proteazy HIV, jednak dopiero w październiku 2007 FDA zarejestrowała pierwszy i, jak na razie jedyny, lek z tej grupy inhibitorów, a mianowicie Isentress® (raltegravir). Innym preparatem będącym już w końcowej, trzeciej fazie badań klinicznych, i który prawdopodobnie także niedługo zostanie dopuszczony do obrotu farmaceutycznego, jest elvitegravir. Wzory obu tych związków przedstawiono na Rys. 5.



Rysunek 5. Raltegravir i elvitegravir – nowe inhibitory integrazy
 Figure 5. Raltegravir and elvitegravir – new integrase inhibitors

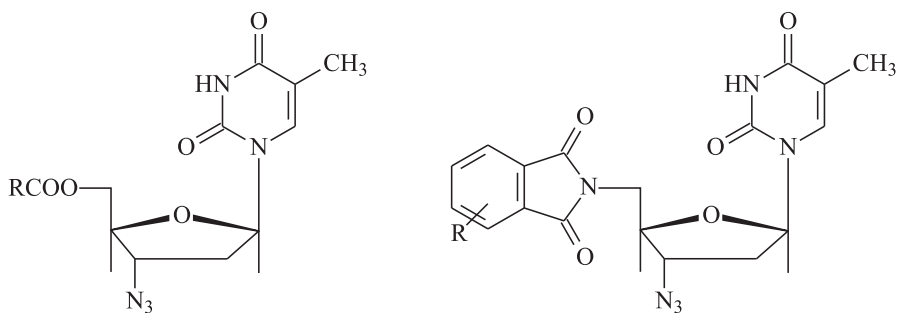
1.4. NUKLEOZYDOWE INHIBITORY RT

Pochodne nukleozydów były pierwszymi lekami, które znalazły zastosowanie w leczeniu chorych na AIDS. Są do dziś najliczniejszą i najlepiej poznaną grupą związków przeciw HIV. Posiadają one zdolność hamowania kompetencyjnego odwrotnej transkryptazy RT, najistotniejszego enzymu biorącego udział w namnażaniu się retrowirusów. Enzym ten, jak wspomniano wcześniej, „przepisuje” informacje zawarte w kwasie rybonukleinowym wirusa na prowirusowe DNA, syntety-

zowane w zaatakowanej komórce limfocytu. Sam HIV, jak wiadomo, nie posiada własnego DNA. Nukleozydowe inhibitory RT w komórkach gospodarza, pod wpływem kinaz tymidynowych, ulegają stopniowej fosforylacji do odpowiednich trifosforanów, stając się w ten sposób tzw. fałszywymi substratami. Blokując centrum katalityczne odwrotnej transkryptazy konkurują z naturalnymi nukleotydami w procesie polimeryzacji DNA. Powoduje to wcześniejsze zakończenie łańcucha powirusowego DNA i przerwanie procesu replikacji [5, 7, 16, 17].

Pierwszym poznanym lekiem z tej grupy był Retrovir[®], czyli 2',3'-dideoksy-3'-azydotymidyna (AZT) [1–8, 16]. Obecnie dopuszczono do praktyki medycznej kilkanaście pochodnych nukleozydowych, wśród nich Videx[®] (dideoksyinozyna, ddi), Epivir[®] (3TC, lamivudina) i Ziagen[®] (abacavir). Większość tych leków działa hamująco na oba reowirusy HIV-1 i HIV-2. Preparaty z tej grupy charakteryzują się stosunkowo małym indeksem terapeutycznym, co wiąże się, niestety, z ich wysoką toksycznością. Inną wadą NIRT jest wywoływanie przy długotrwałej terapii lekooporności reowirusów. Z tego względu więcej uwagi poświęcono syntezie nowych pochodnych AZT oraz innych nukleozydów. Najliczniej reprezentowaną grupą takich związków są 5'-*O*-podstawione pochodne, a w szczególności estry i etery [16]. Estryfikacja grupy hydroksylowej w tej pozycji pozwoliła na uzyskanie związków o zwiększonej lipofilowości, co spowodowało polepszenie transportu międzytkankowego hydrofilowych z natury nukleozydów oraz zdolności tych cząsteczek do pokonywania błon biologicznych i kumulacji w lipidowych fragmentach komórek.

Inną grupą pochodnych azydotymidyny są 5'-*N*-podstawione nukleozydy. W reakcji Mitsunobu, w miejsce grupy 5'-hydroksylowej wprowadzano różne podstawniki ftalimidowe, otrzymując odpowiednie 5'-*N*-ftalilopochodne AZT [17]. Na Rys. 6 przedstawiono ogólny wzór tego typu związków. Zarówno w przypadku estrów, jak i imidów mechanizm działania przeciwwirusowego badanych związków okazał się identyczny. Obydwa typy związków, mimo różnego charakteru wiązań w pozycji 5', działały w podobny sposób, jako typowe proleki. Wewnątrz komórek następowała bowiem enzymatyczna hydroliza zarówno wiązań estrowych, jak i imidowych, a „odzyskana” azydotymidyna ulegała następnie kolejnym etapom fosforylacji.



Rysunek 6. Nukleozydowe inhibitory RT: 5'-*O*-estry i 5'-*N*-ftalimido-pochodne AZT
Figure 6. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 5'-*O*-ester and 5'-*N*-phthalimide derivatives of AZT

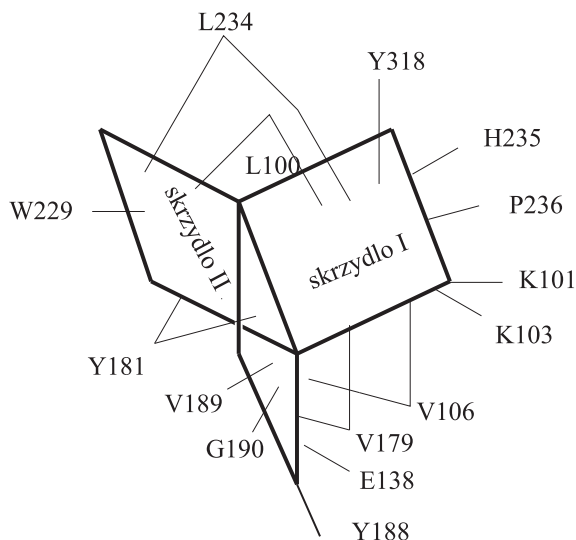
1.5. NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY RT

Związki należące do nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy charakteryzują się wysoką selektywnością w stosunku do HIV-1, są natomiast całkowicie nieaktywne wobec HIV-2. Nie wymagają wstępnej fosforylacji w zakażonej komórce gospodarza. Są zróżnicowane strukturalnie. Dotychczas poznano ponad 30 podgrup tych związków. Badania kinetyczne (wykresy Lineweavera-Burka) jednoznacznie klasyfikują te substancje jako inhibitory niekompetencyjne RT, co oznacza, że cząsteczki inhibitora wiążą się z białkiem allosterycznie, a więc poza centrum aktywnym enzymu. Badania krystalograficzne kompleksów enzym/NNIRT wykazały, że miejsce wiązania, tzw. kieszeń hydrofobowa (ang. *hydrophobic pocket*), znajduje się w niewielkiej odległości, około 10 Å, od centrum katalitycznego odwrotnej transkryptazy, w którym następuje połączenie enzymu z substratem [5–7, 17–19].

Odwrotna transkryptaza HIV jest heterodimerem składającym się z dwóch podjednostek białkowych p51 i p66. Kieszeń wiążąca znajduje się w białku oznaczonym jako p66, w subdomenie o nazwie „dłoń” (ang. *palm*). Zawiera ona, między innymi, następujące polarne reszty aminokwasowe: Y181, Y188, F227, W229, Y318 oraz hydrofobowe P95, L100, V106, V108, V179, L234 i P236, które biorą aktywny udział w wiązaniu inhibitorów odwrotnej transkryptazy [5]. Jediną resztą aminokwasową białka p51, wiążącą niektóre inhibitory RT, jest E138. Odwrotna transkryptaza może podlegać dużym zmianom konformacyjnym, dzięki czemu możliwa jest znaczna różnorodność strukturalna inhibitorów pasujących do jej kieszeni.

Jak wspomniano, centrum aktywne polimerazy leży blisko kieszeni wiążącej inhibitory. Związanie enzymu z inhibitorem wywołuje również zmiany konformacyjne w centrum aktywnym RT, blokując w ten sposób możliwość przyłączenia substratu i ostatecznie – polimeryzację DNA w komórce. Natomiast odwrotna transkryptaza HIV-2 nie posiada wspomnianej kieszeni hydrofobowej i dlatego nienukleozydowe inhibitory RT są aktywne wyłącznie wobec wirusów HIV-1.

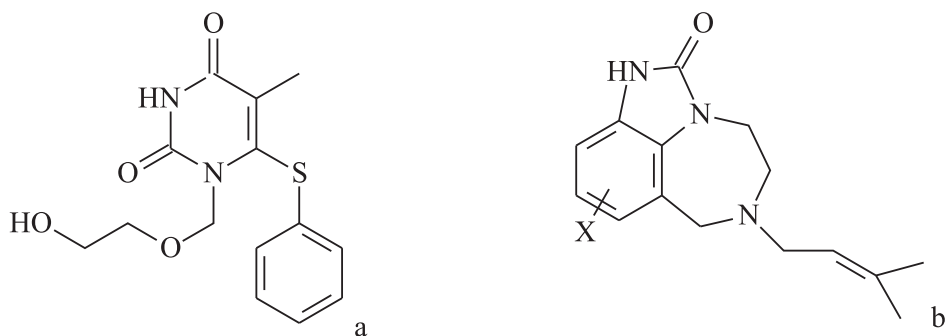
Zauważono, że większość molekuł wiążących się z kieszenią hydrofobową przyjmuje kształt litery U lub motyla. W literaturze anglojęzycznej przyjął się termin określający ten rodzaj konformacji jako „*butterfly-like conformation*”. Na Rys. 7 przedstawiono schematycznie budowę NNRTI i miejsca jego oddziaływania z poszczególnymi resztami aminokwasowymi białka p66 w kieszeni hydrofobowej.



Rysunek 7. Schematyczna budowa NNIRT obrazująca kształt motyla oraz jego miejsca oddziaływania z resztami aminokwasowymi odwrotnej transkryptazy

Figure 7. Schematic representation of the NNRTIs showing the butterfly shape and the interactions between different position of the butterfly and surrounding amino acid residues

W przypadku chiralnych cząsteczek inhibitorów, istotna jest też konfiguracja centrów asymetrii. Okazuje się bowiem, że w takich sytuacjach zazwyczaj tylko jeden enancjomer posiada aktywność przeciwwirusową, podczas gdy drugi jest prawie całkowicie inertny. Na ogół molekuly o konfiguracji *R* wielokrotnie silniej wiążą się z odwrotną transkryptazą niż ich stereoisomery *S* [20, 21].



Rysunek 8. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy:

- a) 1-[(2-hydroksyetyloksy)metylo]-6-(fenylosulfanylo)-tymina (HEPT);
 b) 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-on (TIBO)

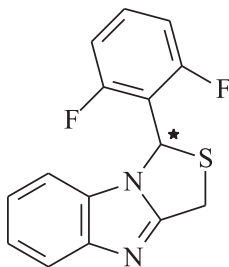
Figure 8. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors:

- a) 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT);
 b) 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-one (TIBO)

Nienukleozydowe inhibitory RT znane są od prawie dwudziestu lat. Jako pierwszy odkryto 1-[(2-hydroksyetoksy)metylo]-6-(fenylosulfanylo)-tyminę tzw. HEPT wraz z pochodnymi oraz 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepino-2(1*H*)-tion, czyli TIBO. Nieco później szczególnie aktywne okazały się też jego halogenopodstawione pochodne [8].

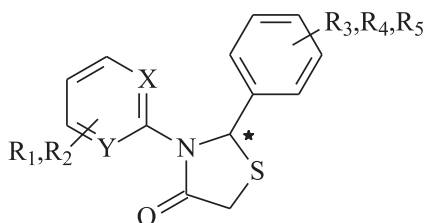
Badania rentgenowskie kompleksów RT/TIBO wskazują, że inhibitor ten wiąże się z kieszenią przyjmując wspomnianą konformację „butterfly”. Jego podstawnik dimetyloallilowy silnie oddziałuje z resztami tyrozynowymi 181, 188 oraz tryptofanową 229, natomiast grupa chlorofenyłowa wiąże się z resztami leucynową 100, lizynową 101 oraz tyrozynową 318 [21].

W latach następnych, jak wspomniano na wstępie, zsyntetyzowano i zbadano ponad 30 klas NNIRT. Wśród ostatnio otrzymanych związków wykazujących obiecujące właściwości anty-HIV znajdują się pochodne tiazolobenzimidazoli, z których szczególnie aktywny okazał się przedstawiony na Rys. 9 1-(2,6-difluorofenylo)-1*H*,3*H*-tiazolo[3,4-*a*]benzimidazol (TBZ) [22–24]. Podstawnik 2,6-dihalofenyłowy występujący w tych pochodnych jest typową grupą farmakoforową obecną w bardzo wielu inhibitorach RT. Warto też zwrócić uwagę, że z dwóch enancjomerów tego związku tylko izomer *R* wykazywał istotną aktywność przeciwwirusową.



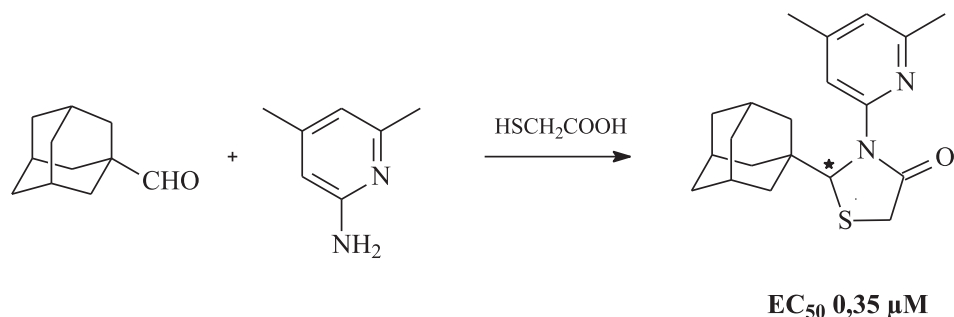
Rysunek 9. TBZ, czyli 1-(2,6-difluorofenylo)-1*H*,3*H*-tiazolo[3,4-*a*]benzimidazol
Figure 9. TBZ: 1-(2,6-difluorophenyl)-thiazolo[3,4-*a*]benzimidazole

Inną, pokrewną i intensywnie obecnie badaną grupą NNIRT są pochodne tiazolidynonów [24–28]. I w tym wypadku pochodne zawierające grupę 2,6-dihalofenyłową odznaczały się największą zdolnością hamowania RT nawet już przy subnanomolowych stężeniach inhibitora. Na Rys. 10 przedstawiono ogólny wzór tej klasy związków.



Rysunek 10. 2-Adamantylopodstawione tiazolidynony o znaczącej aktywności anti-HIV-1
Figure 10. 2-Adamantylsubstituted thiazolidinones showing remarkable anti-HIV activity

W roku 2007 odkryto nową podgrupę związków należących do klasy tiazolidynonów [29]. Pochodne te posiadały w pozycji 2- lub 3- grupę adamantylową. Synteza tych związków polega na kondensacji adamantylkarbaldehydu z odpowiednią aminą pierwszorzędową oraz kwasem tioglikolowym. Na Rys. 11 przedstawiono reakcję otrzymywania najaktywniejszego wobec HIV-1 tiazolidynonu [29].



Rysunku 11. Synteza tiazolidynonu o najwyższej aktywności przeciwko HIV-1
Figure 11. The synthesis of the most active thiazolidinone

Wprowadzenie grupy adamantylowej do struktury tych związków podyktowane było wieloma względami. Z jednej strony 1-aminoadamantan (amantadyna) i jego pochodne są jednymi z najstarszych znanych leków przeciwwirusowych [30]. Są one skuteczne przeciwko wirusowi grypy typu A, a także przeciwko niektórym odmianom ptasiej grypy. Grupa adamantylowa jest znanym farmakoforem, występującym w wielu innych lekach i związkach biologicznie czynnych. Istnieją również związki adamantanu wykazujące znaczącą aktywność przeciw HIV [16, 17, 31, 32]. Interesujące więc było pytanie, czy tak duża, hydrofobowa grupa węglowodorowa, w połączeniu z wielopięścieniowymi układami heterocyklicznymi tiazolidynonu, może odgrywać pozytywną rolę w procesie hamowania enzymu RT.

Z drugiej strony, wprowadzenie tej dużej grupy przestrzennej, zwiększającej lipofilowość cząsteczki, powinno ułatwić także penetrację ścian komórkowych.

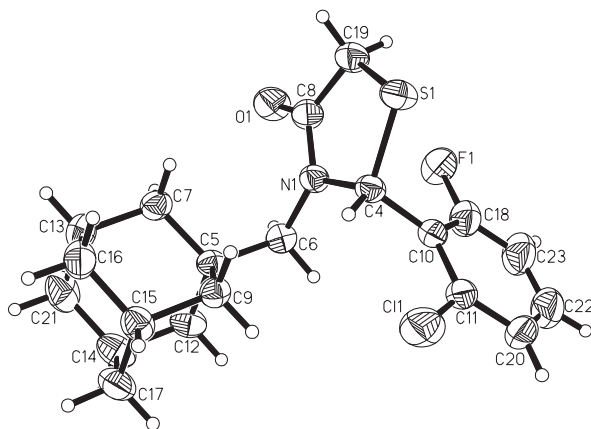
Biorąc pod uwagę, że w miejscu wiązania inhibitorów RT stwierdzono silne oddziaływania hydrofobowe pomiędzy kieszenią a fragmentami niepolarnymi częs-

teczek inhibitorów, grupa adamantylowa powinna dobrze pasować do owej kieszeni lipofilowej RT i ułatwiać powstawanie silnego kompleksu RT/NNRTI.

Jak się okazało, spośród ponad czterdziestu nowych tiazolidynonów zawierających podstawnik adamantylowy, kilka rzeczywiście wykazywało istotne właściwości przeciw HIV-1, a dwa związki przedstawione na Rys. 10, hamowały namnażanie się wirusów, nawet przy stężeniach znacznie poniżej 1,0 μM . Indeks terapeutyczny w obu przypadkach był stosunkowo wysoki i wynosił ok. 200 [29].

Jak łatwo zauważyć, przedstawiony na Rys. 11 związek posiada centrum chiralności. Jednak wstępne badania mikrobiologiczne tiazolidynonów przeprowadzono stosując mieszaniny racemiczne otrzymywane w drodze kondensacji. W przypadku najaktywniejszego związku, to znaczy 2-adamant-1-ylo-3-(4,6-dimetylo-pirydyn-2-ylo)-tiazolidyn-4-onu, przeprowadzono rozdzielanie racematu rozkrystalizowując diastereoizomeryczne sole tego tiazolidynonu z kwasem (+)-kamforosulfonowym. Czystość enancjomeryczna potwierdzona za pomocą HPLC wynosiła > 99%. Pomiar dyfrakcji rentgenowskiej dla monokryształów tych soli umożliwiły także ustalenie konfiguracji absolutnej poszczególnych stereoizomerów. Badania przeciwretrowirusowe obu optycznych izomerów pokazały, że zgodnie z wcześniejszymi spostrzeżeniami, enancjomer *R* także w tym przypadku okazał się eutomerem ($\text{EC}_{50} = 0,175 \mu\text{M}$), a współczynnik eudysmiczny wynosił około 100, co dowodzi, że drugi izomer był praktycznie nieaktywny wobec RT [29].

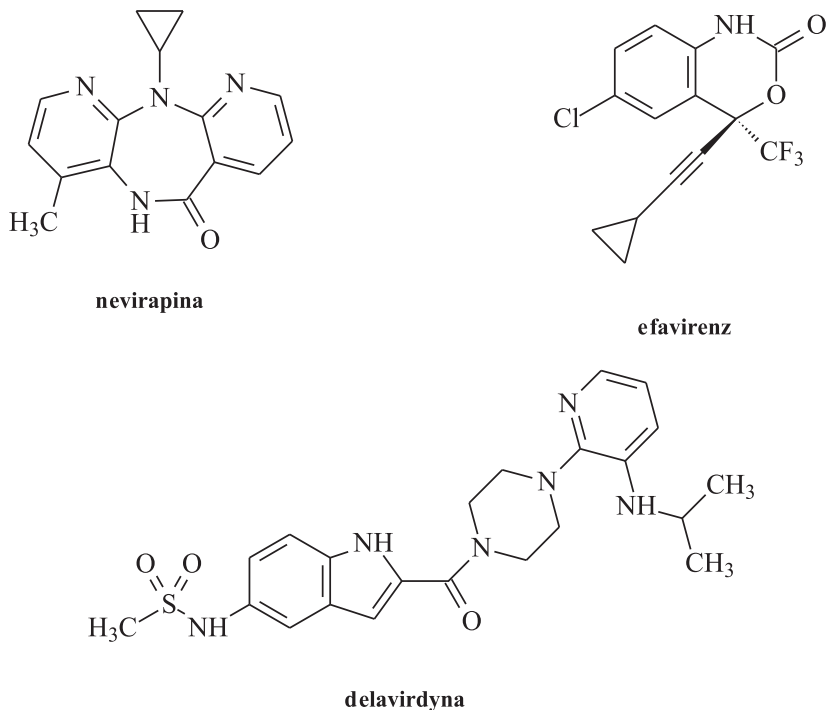
Struktury cząsteczek tiazolidynonów, uzyskane dzięki badaniom dyfrakcji rentgenowskiej odpowiednich monokryształów, wykazały ponadto, że wspomniane adamantylowe pochodne przyjmują konformację motyla, typową dla wielu znanych NNRTI [29]. Na Rys. 12 przedstawiono obraz ORTP dla cząsteczki 3-adamantan-1-ylo-2-(2-chloro-6-fluorofenylo)-tiazolidyn-4-onu.



Rysunek 12. Konformacja „butterfly” 3-adamantan-1-ylo-2-(2-chloro-6-fluorofenylo)-tiazolidyn-4-onu. Obraz uzyskany przy pomocy dyfrakcji rentgenowskiej (ORTEP)

Figure 12. Butterfly-like conformation of 3-adamant-1-ylmethyl-2-(2-chloro-6-fluorophenyl)thiazolidin-4-one. ORTP plot

Pomimo istnienia bardzo wielu pochodnych należących do NNIRT, do obecnej chwili tylko trzy z nich zostały dopuszczone przez FDA do praktyki klinicznej. Są to przedstawione na Rys. 13 Viramune® (nevirapina), Rescriptor® (delavirdyna) i Sustiva® (efavirenz).



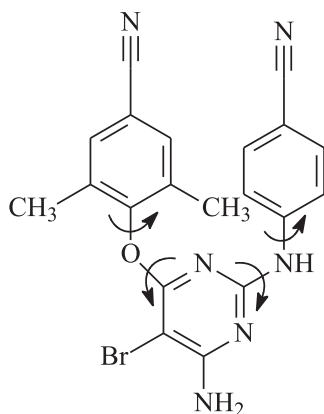
Rysunek 13. Nienukleozydowe inhibitory RT dopuszczone jako leki do praktyki klinicznej
 Figure 13. NNRTIs approved for clinical use

Badania rentgenowskie kompleksów tych leków z enzymem dowiodły, że inhibitory wiążą się allosterycznie z tą samą kieszenią, lecz z wykorzystaniem różnych reszt aminokwasowych. Cząsteczka nevirapiny usytuowana jest w kieszeni hydrofobowej następująco: grupa 4-metylopirydylowa leży w zachodniej jej części i wiąże się z resztami tyrozynowymi 181 i 188. Drugi podstawnik pirydynowy znajduje się po stronie wschodniej i oddziałuje z L100, V106 i V176 [20].

Delavirdyna związana jest w następujący sposób: podstawnik pirydynowy, podobnie jak w przypadku nevirapiny, oddziałuje z resztami tyrozynowymi 181 i 188. Podstawnik aminoizopropylowy z Y188 oraz z W229. Ponadto pierścień indolowy, poprzez wiązania wodorowe, oddziałuje z proliną 236, natomiast wiązanie karbonylowe – z lizyną 103.

Efavirenz należy do nowszej generacji leków, ale sposób jego wiązania z kieszenią jest podobny. Grupa cyklopropanowa, podobnie jak nevirapina, związana jest z resztami tyrozynowymi 181 i 188 znajdującymi się u wejścia do kieszeni [18].

Podobnie jak w przypadku wielu zakażeń bakteryjnych czy wirusowych, długo-trwała terapia wywołuje zjawisko oporności mikroorganizmów na dany lek. Najczęściej przyczyną jest mutacja wirusów lub bakterii. Podobną sytuację obserwuje się także w terapii AIDS. Ponad dziesięć lat temu pojawiły się zmutowane odmiany wirusa HIV-1, odporne między innymi na działanie NNIRT [8, 20]. Stwierdzono, że owe zmiany następują wewnątrz lub w okolicy kieszeni odpowiedzialnej za wychwyt cząsteczek inhibitorów. Przeważnie mutacje polegają na zamianie następujących par aminokwasów w sekwencjach białka p66: L100I, K103N, V106A, Y181C, Y188L i G190A. Zmiany te mogą pojawiać się pojedynczo lub w dowolnych kombinacjach. Jak widać, leżą one w kluczowych miejscach wiązania kompleksu enzym/inhibitor. Osłabiają lub wręcz uniemożliwiają wiązanie inhibitorów, zarówno ze względów elektronowych, jak i sterycznych. Dlatego jedną ze strategii przyjmowaną przy projektowaniu nowych inhibitorów RT jest zapewnienie tym cząsteczkom zdolności dopasowywania się do zmienionych w wyniku mutacji centrów aktywnych w kieszeni hydrofobowej. Można to osiągnąć projektując struktury o wielu możliwościach konformacyjnych. Taką grupą związków są pochodne etraviryny, przedstawionej na Rys. 14. W wyniku rotacji wokół zaznaczonych wiązań, odpowiednie podstawniki mogą przyjmować różnorodne położenia w przestrzeni, dopasowując się w ten sposób do zmiennej topografii miejsca wiążącego. Związek ten znajduje się obecnie w fazie intensywnych badań klinicznych [8, 20].



Rysunek 14. Cząsteczka etraviryny (TMC 125)
Figure 14. The molecule of etravirine (TMC 125)

Z uwagi na omówioną zdolność do mutowania wirusów HIV-1 i HIV-2, a co za tym idzie, na uodparnianie się ich na działanie aplikowanych leków, monoterapia polegająca na podawaniu tylko jednego, wybranego leku szybko staje się nieskuteczna. Obecnie stosuje się tzw. intensywną terapię anty-HIV tzw. HART (ang. *highly active antiretroviral therapy*). Polega ona na równoczesnym podawaniu pacjentowi kombinacji co najmniej trzech preparatów z dwu lub trzech grup związków prze-

ciwretrowirusowych. Stosując jednocześnie trzy różne inhibitory, zmniejsza się prawdopodobieństwo, że w wyniku mutacji wyselekcjonuje się rodzina wirusów równocześnie odporna na wszystkie stosowane preparaty. Terapia HART powoduje zahamowanie replikacji HIV aż do stanu niewykrywalności obecnie dostępnymi testami. Nie oznacza to jednak, że wirusy zostają całkowicie wyeliminowane z organizmu. Szacuje się, że czas życia wcześniej zdiagnozowanego pacjenta, od momentu rozpoczęcia terapii, przekracza 30 lat. Mimo powikłań, jakie niesie ze sobą wspomniana metoda leczenia (zespół lipidodystrofii, kwasica mleczanowa, oporność na insulinę itp.), pozwala ona na zahamowanie postępu AIDS oraz umożliwia odbudowę układu immunologicznego oraz zmniejsza ilość komplikacji związanych z naturalnym przebiegiem choroby [33].

Podsumowując należy podkreślić, że chociaż z punktu widzenia budowy chemicznej, NNRTI należą do różnych klas związków, to mechanizm hamowania replikacji retrowirusa jest bardzo podobny. Pochodne te są inhibitorami niekompetencyjnymi, wiążącymi się z enzymem odwrotnej transkryptazy w kieszeni hydrofobowej położonej ok. 10 Å od centrum katalitycznego. Dzięki pomiarom rentgenowskim kompleksów enzym/NNRTI, ustalono strukturę niektórych połączeń i rodzaj reszt aminokwasowych biorących w nich udział. Dominujące siły wiążące enzym z molekułą inhibitora mają naturę oddziaływań van der Waalsa oraz oddziaływań π -elektronowych pomiędzy pierścieniami aromatycznymi. Miejsce wychwytu inhibitora charakteryzuje się dużą „elastycznością”, co pozwala mu łączyć się ze związkami o bardzo zróżnicowanej strukturze. Generalnie jednak, optymalną konformacją dla NNIRT jest ta, w której cząsteczka przyjmuje kształt motyla lub litery U.

PODZIĘKOWANIE

Niniejsza praca była częściowo finansowana z grantu MNiSW nr PBZ-MIN 014/PO5/2004.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G.L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 3rd ed., Oxford University Press, 2005.
- [2] H.R. Matthews, R.A. Freedland, R.L. Miesfeld, *Biochemia i Biologia Molekularna w zarysie*, Prószyński i S-ka, 2000.
- [3] E. de Clercq, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989, **23**, 35.
- [4] E. de Clercq, *Farmaco*, 2001, **56**, 3.
- [5] E. de Clercq, *Collect. Chem. Commun.*, 1998, **63**, 449.
- [6] E. de Clercq, *Farmaco* 1999, **54**, 26.
- [7] E. de Clercq, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2002, **1**, 13.
- [8] E. de Clercq, *Chem. Biodivers.*, 2004, **1**, 44.
- [9] J.G. Sodorski, *Cell*, 1999, **99**, 243.

- [10] C.T. Wild, D.C. Shugars, T.K. Greenwell, C.B. McDanal, T.J. Matthews, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1994, **91**, 9770.
- [11] E. de Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, J. Balzarini, M. Witvrouw, K. de Vreese, Z. Debyser, B. Rosenwirth, P. Peichl, R. Datema, D. Thornton, R. Skerlj, F. Gaul, S. Padmanabhan, G. Bridger, G. Henson, M. Abrams, Antimicrob. Agents Chemother., 1994, **38**, 668.
- [12] D. Schols, J.A. Ester, G. Henson, E. de Clercq, Antiviral Res. 1997, **35**, 147.
- [13] E. de Clercq, Int. J. Antimicrob. Agents, 1997, **9**, 21.
- [14] M.S. Saag, M. Holodniy, D.R. Kuritzkes, W.A. O'Brien, R. Coombs, M.E. Poscher, D.M. Shaw, D.D. Richman, P.A. Volberding, Nat. Med., 1996, **2**, 625.
- [15] H. Niedbała, J. Polański, R. Gieleciak, Wiad. Chem., 2003, **57**, 289.
- [16] K. Parang, L.I. Wiebe, E.E. Knaus, Curry. Med. Chem., 2000, **7**, 995.
- [17] J. Balzarini, E. de Clercq, B. Kaminska, A. Orzeszko, Antiviral Chem. Chemother., 2003, **14**, 139.
- [18] A. Basavapathruni, K.S. Anderson, Curry. Pharm. Des., 2006, **12**, 1857.
- [19] B.L. de Carte, J. Med. Chem., 2005, **48**, 1689.
- [20] K. Das, P.J. Lewi, S.H. Hughes, E. Arnold, Prog. Biophys. Mol. Biol., 2005, **88**, 209.
- [21] T.K. Venkatachalam, C. Mao, F.M. Uckun, Bioorg. Med. Chem., 2004, **12**, 4275.
- [22] A. Chimirri, S. Grasso, A.M. Monforte, P. Monforte, M. Zapala, Farmaco, 1991, **46**, 817.
- [23] A. Chimirri, S. Grasso, C. Molica, A.M. Monforte, P. Monforte, M. Zapala, Farmaco, 1996, **51**, 279.
- [24] A. Chimirri, S. Grasso, C. Molica, A.M. Monforte, P. Monforte, M. Zapala, G. Bruno, F. Nicolo, M. Witvrouw, H. Jonckheere, J. Balzarini, E. De Clercq, Antiviral Chem. Chemother., 1997, **8**, 383.
- [25] A. Chimirri, S. Grasso, A.M. Monforte, P. Monforte, A. Rao, M. Zapala, G. Bruno, F. Nicolo, C. Pannecouque, M. Witvrouw, E. De Clercq, Antiviral Chem. Chemother., 1998, **9**, 431.
- [26] A. Chimirri, S. Grasso, P. Monforte, A. Rao, M. Zapala, A.M. Monforte, G. Bruno, C. Pannecouque, M. Witvrouw, J. Balzarini, E. De Clercq, Antiviral Chem. Chemother., 1999, **10**, 211.
- [27] A. Rao, A. Carbone, A. Chimirri, E. De Clercq, A.M. Monforte, P. Monforte, C. Pannecouque, M. Zapala, Farmaco, 2002, **57**, 747.
- [28] A. Rao, J. Balzarini, A. Carbone, A. Chimirri, E. De Clercq, A.M. Monforte, P. Monforte, C. Pannecouque, M. Zapala, Farmaco, 2004, **59**, 33.
- [29] J. Balzarini, B. Orzeszko, J.K. Maurin, A. Orzeszko, Eur. J. Med. Chem., 2007, **42**, 993.
- [30] W.L. Davies, R.R. Grunert, R.F. Haff, J.W. McGahen, E.M. Neumayer, M. Paulshock, J.C. Watts, T.R. Herman, C.E. Hoffmann, Science, 1964, **114**, 862.
- [31] N. Kolocouris, A. Kolocouris, G.B. Fascolos, G. Fytas, J. Neyts, E. Padalko, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei, E. de Clercq, J. Med. Chem., 1996, **39**, 3307.
- [32] A. Orzeszko, Wiad. Chem., 2004, **58**, 599.
- [33] A. Szczeklik (red.), *Choroby wewnętrzne*, t. II, Medycyna Praktyczna, 2005.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 stycznia 2008 r.

FELIETON NAUKOWY



**OKRUCHY. IV.
O OGNIU GRECKIM I PROCHU STRZELNICZYM.
WYPISY Z LEKTUR PRZYGODNYCH**

Ignacy Z. Siemion

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



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

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

„Warto dalej zwrócić uwagę – pisał Franciszek Bacon – na moc, wydolność i następstwa wynalazków, co w niczym nie występuje tak wyraźnie, jak w trzech odkryciach, które były nieznane starożytnym, a których początki, chociaż niedawne, są nieznane i nikomu nie przyniosły sławy; mamy na myśli wynalazek druku, prochu strzelniczego i busoli morskiej. Te trzy bowiem wynalazki zmieniły całkowicie oblicze rzeczy i stosunki w świecie: pierwszy w dziedzinie nauki, drugi w sztuce wojennej, trzeci w żegludze morskiej. W ślad za tym poszły niezliczone dalsze zmiany tak, że żadna władza, żadna sekta, żadna gwiazda nie wywoła – zdaje się – większego skutku i jakby wpływu na sprawy ludzkie, jak te wynalazki techniczne” [1].

Ogień grecki i proch strzelniczy to pierwsze bodaj bronie chemiczne w rękę człowieka. Nic lepiej, niż wynalazek prochu, nie uzmysławia wielostronnego wpływu odkryć chemicznych na życie społeczeństw ludzkich i w tym względzie wypowiedź Bacona jest wysoce znamienita. Ogień grecki, przerażający wynalazek Bizantyjczyków, ich główna broń w bitwach morskich, był wcześniejszy od wynalazku prochu. Skład tej palnej mieszaniny pozostał tajemnicą. Wrogów Bizancjum przerażało, iż zapalała się ona przy zetknięciu z wodą i płonęła na wodzie. Była to, jak się zdaje mieszanina oleju skalnego, żywicy, a może asfaltu, siarki i saletry. Jako zapłon służył dodatek niegaszonego wapna. Legenda o św. Mikołaju, zapisana przez Jakuba de Voragine, świadczy iż wynalazkowi przypisywano pochodzenie od sił nieczystych. Bohater legendy był arcybiskupem Myrry, stolicy Lycji, starożytnego kraju u wybrzeży Morza Egejskiego. „Kiedy kraina owa – czytamy w tekście legendy – jeszcze służyła bożkom, lud czcił szczególnie posąg obrzydłej Diany, i to tak bardzo, że jeszcze za czasów św. Mikołaja niektórzy wieśniacy gorliwie oddawali się owemu bezecnemu zabobonowi i pod jakimś drzewem, poświęconym Dianie, uprawiali swoje pogańskie obrządki. Otóż mąż Boży wypędził ów obrządek z całego kraju, a samo drzewo to rozkazał ściąć. Rozgniewał się o to nań jego odwieczny wróg, a sporządziwszy w naczyniu olej, który wbrew prawom natury płonie w wodzie i na kamieniach, przybrał postać pewnej pobożnej kobiety, która w łodzi wypłynęła naprzeciw pątników, udających się do męża Bożego, i rzekła im tak: – Chciałabym i ja z wami popłynąć do świętego męża, ale niestety nie mogę; proszę was więc, abyście ofiarowali tę oliwę do jego kościoła, a resztą pomazali w moim imieniu ściany jego pałacu. – To powiedziawszy znikła. A oto ujrzeli inną łódź, a w niej kilka godnych osób, wśród których był ktoś zupełnie podobny do św. Mikołaja, i tak rzekł im: – Hej! cóż ta kobieta wam mówiła, co przyniosła? – Oni zaś wszystko po kolei opowiedzieli. Rzekł im tedy: – To jest bezwstydną Diana, a jeśli chcecie się przekonać, czy mówię prawdę, wrzucicie ten olej do morza. – Gdy tylko wrzucili go, powstał wielki ogień na morzu i długo jeszcze widzieli, jak wbrew prawom natury płonął na wodzie” [2].

Czasy św. Mikołaja to wiek czwarty naszej ery. Czy znano już wtedy ogień grecki, to sprawa wątpliwa. Bo w wielkiej encyklopedii Izydora z Sewilli (pt. „Etymologie”), gdzie jest spory ustęp o saletrze, nie ma jeszcze mowy ani o jej użyciu do przygotowania owego materiału, ani też nawet małej wzmianki o prochu. A Izydor

z Sewilli działał na przełomie szóstego i siódmego stulecia. W następnych wiekach skład ognia greckiego stał się nadzwyczaj ważną tajemnicą państwową. Cesarz Konstantyn VII (panował w latach 913–959) wydał nawet edykt ogłaszający, że ogień ten został przyniesiony przez anioła i że zdradzenie jego tajemnicy byłoby świętokradztwem. Zdraycy zaś grozi kara boska, tj. porażenie piorunem przez Boga [3].

W czasach Konstantyna VII ogień grecki, jak świadczy „Powieść minionych lat” – staroruska kronika Nestora – pokonał zastępy kniazia Igora. „Roku 6449 (941) – czytamy tam – poszedł Igor na Greków ...Teofan zaś spotkał ich na łodziach z ogniem i zaczął puszczać rurami ogień na łodzie ruskie. I widać było straszne widowisko. Ruś zaś, ujrawszy płomień, rzuciła się do wody morskiej, chcąc ją przebyć. I tak resztki wróciły do domu. I gdy przyszli do swej ziemi, opowiadał każdy swoim o tym co było, i o łodzianym ogniu. „Coś jak błyskawice z niebios – mówili – mają Grecy u siebie i puszczać je podpalili nas, przeto nie zwyciężyliśmy ich” [4].

Opis bitwy morskiej z użyciem ognia greckiego zawiera też relacja z bitwy pomiędzy Bizantyjczykami i Pizańczykami, stoczonej w roku 1103. „Każdą z bizantyjskich galer – zapisano tam – miała na dziobie przymocowaną rurę zakończoną budzącą grozę głową lwa lub innej bestii, wykonaną z mosiądzu lub żelaza i pozłocaną. Z pyska bestii tryskał ogień miotany przez żołnierzy za pomocą miechów” [5].

Dokładniejsze wiadomości o ogniu greckim zawiera traktat Leona Filozofa (886–911). Z tego samego okresu pochodzą recepty na sporządzanie tej palnej mieszaniny, zawarte w *Liber ignium ad comburendos hostes* („Księga ognia do spopielenych wrogów”), za której autora uchodzi Marcus Graecus. W tym sześciostrońcowym tekście, wśród 36 recept, znajduje się też recepta na wytworzenie ognia greckiego. Najstarszy zaś wizerunek bizantyjskiego miotacza ognia znajduje się w rękopisie, zawierającym traktat Apollodora z Damaszku (kodeks watykański nr. 1605, w. XI) [6].

Wynalazek prochu strzelniczego odebrał znaczenie greckiemu ogniewi. Ale przecież warto jeszcze spojrzeć na nieoczekiwane odrodzenie tej broni w działaniach naszych XIX-wiecznych bojowników walk o niepodległość. Obóz Czartoryskiego wspomagał powstańcze ruchy ludów kaukaskich przeciwko Rosjanom. Podczas powstania Szamila (1846) wysłano na pomoc Czerkiesom, jako instruktora wojskowego, Kazimierza Gordona, nauczyciela szkoły wojskowej w Belgii. Zajął się on tam przygotowaniem różnych środków wybuchowych, m.in. własnego pomysłu ognia greckiego. „W czasie – pisze pamiętnikarz – przeprawy morskiej do Czerkiesów, Gordon napotkał patrole graniczne. Otoczony przez łodzie kanonierskie z rosyjskimi żołnierzami stoczył z nimi walkę przy pomocy ognia greckiego... Rozdał granaty ręczne i sikawki z ogniem greckim Czerkiesom i zachęcał do rozpaczliwej obrony. Pękały granaty na głowach Moskali. Ci z zadziwieniem, po raz pierwszy obaczyli na łodziach ten nowy rodzaj obrony... Po godzinie takiej walki dwie tylko łodzie zostały z trzydziestu, które okrążyły kaiki” [7].

Wynalazek prochu strzelniczego zapożyczyla Europa z Chin za pośrednictwem, jak się sądzi, Arabów. Sprzyjały temu Wyprawy Krzyżowe. Wśród wczesnych opisów tej nowej broni zwraca uwagę tekst zawarty w pismach Rogera Bacona (ur. 1224). Nie chcąc, aby tajemnica sporządzania prochu zbyt się upowszechniła, zaszyfrował on skład odpowiedniej mieszanki pod postacią trudnego do odczytania anagramu. Brzmi on następująco: „*salipetrae LURU VOPO VIR CAN UTRIET sulphuris...*” Dopiero na początku XX wieku pewien angielski oficer artylerii odczytał ten anagram jako: „*salipetrae R VII PART V NOV CORUL V ET sulphuris...*”, co znaczyło: Weź siedem części saletry, pięć młodej leszczyny i pięć siarki” [8]. Wyjaśnić tu trzeba, że pręty leszczyny służyły za surowiec do wypalania węgla drzewnego. W tym wczesnym prochu znajdowało się niezbyt dużo saletry, bo tylko około 40%. Później zawartość saletry stopniowo wzrastała. W „prochu mocnym”, opisanym w tłumaczonej z włoskiego broszurze pt. „O tajemnicach puszkarskich” (1547), jest jej już blisko 70% [9].

Pojawienie się prochu, a w konsekwencji artylerii, stanowiło prawdziwy społeczny i polityczny przewrót. Z dnia na dzień straciły znaczenie średniowieczne warownie i zamki. Przy użyciu artylerii można je było zdobyć w kilka dni. Równocześnie, jak mówi Buckle, proch i urządzenia potrzebne do wytwarzania go zrodziły konieczność wykształcenia zastępu specjalistów w dziedzinie zagadnień wojskowych i uwolniły znaczną część ludności we wszystkich krajach od konieczności osobistego uczestnictwa w walkach, które były udziałem wszystkich ludzi wolnych w czasach, kiedy narzędziami wojny były włócznie, łuki i strzały. „W ten sposób ogromne masy ludzi były stopniowo odciągane od swych dawnych zwyczajów wojennych, a siłą rzeczy zmuszane do życia cywilnego. Mogły one teraz poświęcić swą energię realizacji ogólnych zadań społeczeństwa i kultywowaniem sztuk pokojowych, poprzednio zaniedbywanych. W rezultacie umysły europejskie, zamiast jak dotąd być zaprzątnięte wyłącznie bądź to sprawami wojny, bądź teologii, obrały teraz drogę pośrednią i stworzyły te wielkie głębie wiedzy, którym zawdzięcza swe powstanie nowoczesna cywilizacja...” Moment ten, nawet jeżeli za wielki położono nań nacisk, jest istotny. Co więcej, wynalazek prochu przyczynił się do upadku obwarowanej na swych zamkach i pochłoniętej wojnami arystokracji feudalnej oraz do powstania nowoczesnego życia miejskiego z jego światopoglądem i bogatym różnicowaniem” [10].

Przed wojującymi armiami wynalazek prochu postawił wielkie i nowe zadania logistyczne. Hetman J. Tarnowski tak o nich pisał w dziełku (1558) pt. *Consilium rationis bellicae*: „Trzeba też do wojska, aby były działa, jeden większe, drugie mniejsze, prochów dostatek do dział i do ręcznej strzelby. Bo ku bitwie dającą każdemu pieszemu, jeśli do rucznicie tedy funt prochu, jeśli do arkiebuzy, do której tyle dwoje prochu wynidzie, tedy dwa funty. Ołowiu też do kulek. Kule i inne pożytki, przyprawa a potrzeby. Tych też rzeczy potrzeba jako ołów, saletrę, siarkę, żelazo, sztal, gwoździe większe i mniejsze, powrozy, postronki, liny większe i mniejsze, powrozy lyczane, żywica, smoła, olej konopny, konopie, węgle, octy do chłodzenia dział, gorzałka do

poprawiania prochów i moździerze do tego, latarnie (...) młyn na wozie przyprawny, albo żarna, co by ich mogło być..." [11].

Broń palna posłużyła Europie do dokonania skutecznej ekspansji na ziemie zamorskie. Pierwsze jej próby, które były dziełem Normanów, nie były skuteczne. Nowe, z przełomu XV i XVI wieków, całkowicie się powiodły. Podbojów tych dokonywano pod „szczytnym” hasłem rozpowszechnienia wiary katolickiej w Nowym Świecie. Zależność tego wyniku od posiadania przez najeźdźców broni palnej była oczywista już dla współczesnych. J. Tazbir cytuje np. następujące fragmenty z dzieła Giovanniego Imperiale (1596–1670): „nasz świat podwoił się, bo kiedy Kolumbowie, Vespucciovie, Kortezowie i inni kapitanowie hiszpańscy i portugalscy dotarli do nowych Indyi, nie udałoby im się tak łatwo ujarznić niezliczonych ludów i zdobyć tak obszernych i bogatych rejonów, gdyby nie wzniečili u owych ludów przerażenia tak straszliwymi i nieznanymi rodzajami broni; ludy te w swojej prostocie sądziły, że pociski te padają z nieba, więc stawały się posłuszne i poddane każdemu skinieniu naszych. Rezultatem tego był wspaniały owoc w postaci rozszerzenia religii katolickiej, rozprzestrzenienia jej od jednego krańca świata do drugiego, dla zwiększenia chwały Bożej” [12].

Nie mniejszy wpływ wywarł wynalazek prochu na rozumienie przez ludzi zjawisk przyrodniczych, tj. na rozwój nauk o przyrodzie. Przede wszystkim – na ówczesną fizykę. Fizyka Galileusza, która oznaczała całkowite odejście od uświęconej fizyki arystotelesowskiej, w decydującej przeciw mierze opierała się na studiach swobodnego spadania ciał i studiach trajektorii lotu pocisków. Tutaj związek z praktyką artyleryjską nie wymaga w ogóle komentarzy. Uwaga fizyków musiała też skupić się na problematyce sprężystości gazów. Pierwsze prawa dotyczące fizyki gazów, jak i w ogóle pojawienie się fizyki i chemii „pneumatycznej”, w sposób bardzo wyraźny inspirowane są praktyką użycia broni palnej. Nie mniejszy wpływ tego odkrycia zaznaczył się w ówczesnych pracach chemicznych. Nie jest przecież przypadkiem, że z epoką powszechnego użycia broni palnej skojarzone jest odkrycie kwasów mineralnych, siarkowego i azotowego. Wywodząca się od Sędziwoja teoria „saletry powietrza” też przeciw wyraźnie do roli saletry w procesach spalania nawiązuje. Pojawiają się pierwsze próby objaśnienia procesów spalania. Na przykładzie prochu podejmuje je np. F. Bacon. „Niech – pisze – własność badaną stanowi ów gwałtowny i silny ruch rozprzestrzenienia się prochu strzelniczego w płomień, skutkiem czego ogromne kolosy zostają zburzone, ogromne ciężary wyrzuczone, jak to obserwujemy w wielkich minach i działach. (...) tego rodzaju wietrzne płomienie, czy – jakby je można nazwać – wiatry ogniste, powstają ze zderzenia dwóch ciał o naturze całkiem przeciwnej: jedno z nich jest nadzwyczaj zapalne (taką własnością odznacza się siarka) – drugie boi się płomienia (takie jest surowe tchnienie znajdujące się w saletrze). (Trzeba tu dodać, że w dziele cytowanym błędnie podano zamiast terminu „saletra” termin „soda” .I.S.) Skutkiem tego wywiązuje się niezwykła walka, z jednej bowiem strony siarka, ile tylko może, zapala się (albo – trzecie ciało, mianowicie węgiel drzewny z wierzby, nie ma innego zadania,

tylko zorganizować i zjednoczyć odpowiednio dwa pozostałe) a tchnienie saletry, o ile tylko może, wydobywa się i jednocześnie rozszerza (albowiem powietrze i wszystkie ciała twarde, i woda mają tę właściwość, że się pod wpływem ciepła rozszerzają), i na skutek tej ucieczki i tego wydobywania się płomień siarki, jak gdyby pod działaniem ukrytych miechów, rozpryskuje się na wszystkie strony” [13]. Ta próba objaśnienia procesu spalania prochu wypełniona jest jeszcze relikami fizyki arystotelesowskiej. Ale – na co warto zwrócić uwagę – wykazuje też pokrewieństwo z rozumowaniem o sto lat wcześniejszym, zapisanym w cytowanym wyżej druku *O tajemnicach puszkarskich*. Czytamy tam: „Saletra jest z przyrodzenia zimna (...) gdy jest lutowana, tedy ją zważ *Sal nitri*, dlatego, iż ma insze przyrodzenie, suche a zimne, a gdzie ją ogień zachwyci, ostać się nie może przez jej przeciwne przyrodzenie, które ma z zimna a suchości; a iż siarka, która saletrze bywa przyłączona, jest przyrodzenia suchego a gorącego, z trzaskiem w mgnieniu oka ku sobie ogień przyjmuje, tam przed gorącym nie może saletra się zostać, a tak gwałtem ucieka, z wielkim trzaskiem, kamienie albo kule przed sobą będące z działa wymiata, jako znak mamy na powietrzu, gdy się gorącości z wilgotnością a ziemistością zejda, jakie gromy i łyskawice pobudzają, bo jedno drugiemu jest przeciwne” [14].

Mniej może oczywisty może się wydać wpływ odkrycia i użycia prochu na nauki medyczne. Nasz znakomity lekarz-filozof, Edmund Biernacki, tak o tym kiedyś pisał: „Potrzebę dokładnego poznania ciała ludzkiego obudziło poniekąd wynalezienie prochu i innego rodzaju rany, niż te, z którymi dotychczas miała do czynienia chirurgia. Kula, drążąca wewnątrz ciała i zmieniająca kierunek przy przejściu przez tkanki i członki, nie mogła być nieraz wydobyta bez dokładnej znajomości miejsc ciała, przez które przeszła. To też chirurdzy (Guy de Chauliac w r. 1363) zaczęli wołać: „bez anatomii nic nie można zrobić w chirurgii”. Bezpośrednie korzyści anatomii dla celów leczniczych zaczęły się uwydatniać coraz bardziej i wyżłobiły drogę dla uznania prac anatomów. Ci zaś mieli niełatwe zadanie. Potrzeba było bull papieskich, zezwoleń najwyższych instancji administracyjnych do tego, by móc otwierać trupy; w r. 1556 uniwersytet w Salamance deliberował nad zapytaniem Karola V, czy „wypada chrześcijanom katolikom otwierać trupy ludzkie”. Uniwersytet na szczęście dla nauki dał odpowiedź liberalną. (...) Ale jeszcze Vesal, pierwszy, który zachwiał autorytetem anatomicznym Galena, cierpiał prześladowanie, musiał odbyć podróż pokutniczą do Jerozolimy, ponieważ wrzekomo przy jednej sekcji, dokonanej przez niego, zauważone było drgnienie serca” [13].

Mało też znana jest wybitna rola, jaką wynalazek prochu odegrał za pośrednictwem wybitnego holenderskiego uczonego, Huygensa, w powstaniu maszyny parowej. Oto, jak o tym pisał w swoim czasie historyk nauki, F. Dannemann: „Huygens odegrał poważną rolę w wynalazku Papina, który od roku 1670 mieszkał dosyć długo w Paryżu, gdzie otrzymał, na propozycję Akademii Nauk, stanowisko pomocnika Huygensa. To Huygens podpowiedział Papinowi myśl o wykorzystaniu ognia, jako siły napędowej. Wynaleziony przez Huygensa aparat składał się z cylindra, w którym siła wybuchu prochu podnosiła tłok. Tłok opuszczał się w dół pod ciśnieniem

powietrza. Papin pomagał Huygensowi wykonać ten aparat. Maszyna prochowa Huygensa opierała się na tej samej zasadzie, co wynaleziony dopiero w XIX wieku silnik spalinowy. Maszyna parowa powstała na drodze zwykłej zamiany siły prochu przez siłę pary. Huygens miał już na uwadze taką koncepcję i jest bardzo prawdopodobne, że jego uczeń Papin zapożyczył u niego swój projekt maszyny parowej” [16].

Działo artyleryjskie było więc jakimś prekursorem silnika spalinowego. Dodajmy tu zresztą, że silnik prochowy (*gunpowder engine*) opatentował w roku 1661, w Anglii, niejaki Samuel Morland [17].

Epoka prochu czarnego trwała w Europie aż do mniej więcej połowy XIX wieku, w tym bowiem czasie wynaleziono bawełnę strzelniczą i inne wybuchowe nitrozwiazki. Zgodnie z istniejącą chemiczną legendą, wynalazek bawełny strzelniczej zawdzięcza się niemieckiemu chemikowi, Ch.F. Schonbeinowi (1799–1865). Pewnego razu (miało to być w roku 1845) rozlała mu się w pracowni mieszanina stężonych kwasów siarkowego i azotowego. Kałużę wytarł bawełnianym fartuchem laboratoryjnym i ku swojemu zdumieniu, zobaczył, że fartuch ten podczas suszenia wybuchnął.

Nitropochodne bardzo szybko wyparły dawną mieszaninę prochową. Już podczas wojny krymskiej wysadzono w Sewastopolu, przy użyciu pikrynianu amonowego, tzw. Wieżę Małachowa.

Nastąpiły czasy prochów bezdymnych. Miało to dla walczących stron skutki dość opłakane, bo dawniej pola bitwy zasnuwały dymy prochowe, maskując walczące oddziały. Teraz nie było to możliwe. Warszawski bankier i zawzięty pacyfista, Jan Bloch, w swoim ogromnym rozmiarach dziele o przyszłej wojnie, przewidywał nawet, że proch bezdymny będzie jedną z ważkich przyczyn (obok broni szybkostrzelnej, karabinów maszynowych i nowoczesnej artylerii) zakopania się wojujących armii w gąszczu okopów i przekształcenia działań w wojnę pozycyjną, gdzie o zwycięstwie zadecyduje większa wytrzymałość gospodarcza zwycięzcy. Jednym słowem, nasz rodak znakomicie przewidział charakter zmagania, jakie miały miejsce w Pierwszej Wojnie Światowej. Jeśli więc wynalazek prochu zrewolucjonizował średniowieczne sposoby wojowania, to nowemu etapowi w doskonaleniu materiałów wybuchowych towarzyszyła kolejna ich zmiana.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] F. Bacon, *Novum organum*, PWN, Warszawa 1955, s. 159.
- [2] J. de Voragine, *Złota legenda*, Warszawa 1955, s. 9.
- [3] Podaję za: G.I. Brown, *Historia materiałów wybuchowych*, KiW, Warszawa 2001, s. 12.
- [4] *Powieść minionych lat*, Ossolineum, Wrocław 1968, s. 243.
- [5] Cytuję za: G.I. Brown, dz. cyt., s. 13.
- [6] Patrz: W.M. Wilinbachow, *Wynalezienie prochu i początki jego zastosowania do celów wojennych*, w: *Studia i materiały do historii wojskowości*, T. VI. cz. I, Warszawa 1960. Patrz także G.I. Brown, dz. cyt.

- [7] M. Budzyński, *Wspomnienia z mojego życia*, T. 1, Poznań 1880, s. 420.
- [8] G.I. Brown, dz. cyt. s. 19–20.
- [9] *O Tajemnicach Puszkarskich, każdemu Rycerskiemu człowiekowi potrzebnych, które były włoskim językiem napisane, a darowane od Książęcia Ferarskiego Panu Janowi Radziwiłłowi, Krayczemu W.X.L. roku 1547*. [w:] Stanisława Łaskiego, wojewody sieradzkiego *Prace naukowe i dyplomatyczne*, Wilno 1854, s. 139–160.
- [10] Cytuję za: Ch.A. Beard i M.R. Beard, *Rozwój cywilizacji amerykańskiej*, T. 1, PWN, Warszawa 1961, s. 28–29.
- [11] J. Tarnowski, *Consilium rationis bellicae*, drukował Łazarz Andrychowic w Tarnowie 1558, przedrukował homograficznym sposobem A. Piliński, Poznań 1879.
- [12] Cytuję za: J. Tazbir, *Prace wybrane*, T. 3, *Sarmaci i Świat*, Kraków 2001, s. 230.
- [13] F. Bacon, dz. cyt. s. 270–272.
- [14] *O tajemnicach...*, s. 144.
- [15] E. Biernacki, *Istota i granice wiedzy lekarskiej*, Warszawa 1899, s. 56–57.
- [16] F. Dannemann, *Die Naturwissenschaften in ihrer Entwicklung und in ihrem Zusammenhange*, T. 3, Wyd. ros., Moskwa 1938, s. 42–43.
- [17] H. Gomme, *Patents of invention*, London 1946, s. 30.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 stycznia 2008

NOWE WYDAWNICTWA



R.E. Sioda, *Przekształcenia i struktura: wczesna chemia organiczna, jej twórcy, odkrycia i instrumenty*. Wyd. Siedleckie Towarzystwo Naukowe. Siedlce 2008, ss. 1–49.

Publikacja R.E. Siody ma charakter pomocy dydaktycznej dla studiujących chemię. Na jej treść składają się poprzedzone wstępem życiorysy 18 uczonych, których działalność w decydującej mierze przyczyniła się do rozwoju chemii organicznej we wczesnym okresie jej historii. Lektura publikacji istotnie daje pewien pogląd na tworzenie się podstaw organicznej chemii jako nauki. Pewnym brakiem publikacji jest całkowite pominięcie roli chemików – Polaków w rozwoju chemii organicznej. A przecież takie postacie jak: Filip Neryusz Walter, Jakub Natanson, August Freund, Władysław Olewiński, czy wreszcie Bronisław Radziszewski, powinny się tu znaleźć. W końcu, jednym z pierwszych w świecie podręczników chemii organicznej był (tak właśnie zatytułowany) drugi tom drugiego wydania „Początków chemii” Jędrzeja Śniadeckiego, z roku 1807. O tym też było warto wspomnieć w publikacji.

I.Z.S.

KRONIKA



IX KRAJOWE SEMINARIUM IM. PROF. ST. BRETSZNAJDERA Z UDZIAŁEM GOŚCI ZAGRANICZNYCH Płock, 27–28 września 2007 r.

Krajowe Seminarium im. prof. St. Bretsznajdera, z udziałem gości zagranicznych, ma już 30-letnią tradycję. I Seminarium zorganizowano z inicjatywy Instytutu Chemii Politechniki Warszawskiej w Płocku w 1977 roku.

Tematyka prezentowanych prac obejmowała badania mechanizmu rozkładu substancji stałych, syntez związków chemicznych, równowag fazowych, zagadnień związanych z kinetyką i termodynamiką. Pokazano zastosowania analizy termicznej i kalorymetrii w badaniach różnorodnych związków organicznych i nieorganicznych, między innymi polimerów, kompleksów, pigmentów, produktów hydratacji cementu, materiałów ceramicznych, farmaceutyków, sorbentów, produktów petrochemicznych, odpadów przemysłowych i innych.

Seminarium zostało zorganizowane przez: Instytut Chemii Wydziału Budownictwa, Mechaniki i Petrochemii Politechniki Warszawskiej w Płocku, Polskie Towarzystwo Kalorymetrii i Analizy Termicznej im. Wojciecha Świątosławskiego i Stowarzyszenie Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego Oddział przy Zakładzie Głównym Polskiego Koncernu Naftowego ORLEN S.A. w Płocku. Uczestniczyło w nim 100 osób reprezentujących wiodące krajowe ośrodki naukowe, zajmujące się tą tematyką, a także zaproszeni goście z Bułgarii, Czech, Litwy, Rosji, Słowacji, Szwajcarii i Węgier.

Urząd Miasta Płocka i Polski Koncern Naftowy ORLEN S.A. byli głównymi sponsorami Seminarium.

W czasie Seminarium trwała prezentacja firm COMEF, HAAS, METTLER-TOLEDO, NETZSCH i SPECTRO-LAB.

Komitet Honorowy: Wojciech Zielenkiewicz (IChF PAN Warszawa), Leszek Stoch (AGH Kraków), Janusz Pysiak (PW Płock), Anna Langier-Kuźniarowa (PIG Warszawa), Marek Maciejewski (SFIT Zurych), Andrzej Małecki (AGH Kraków), Henryk Piekarski (UŁ Łódź), Czesław Bugaj (SITPChem, PKN ORLEN S.A., Płock).

Komitet Naukowy: Barbara Pacewska (przewodnicząca, PW Płock), Wojciech Balcerowiak (ICSO Kędzierzyn), Wiesława Ferenc (UMCS Lublin), Małgorzata Józwiak (UŁ Łódź), Barbara Małecka (AGH Kraków), Aleksander Przepiera (PS Szczecin), Krystyna Wieczorek-Ciurowa (PK Kraków), Iwona Wilińska (PW Płock), Iwona Zięborak-Tomaszkiewicz (IChF PAN Warszawa).

Komitet Organizacyjny: Barbara Pacewska (przewodnicząca), Anna Klepańska (sekretarz), Dariusz Szychowski, Tomasz Wiśniewski (PW Płock).

Uroczystość otwarcia IX Seminarium rozpoczęto podziękowaniem dla Pana Profesora Janusza Pysiaka, inicjatora i wieloletniego przewodniczącego Komitetu Naukowego i Organizacyjnego, któremu zadedykowano Materiały IX Seminarium.

Podczas ceremonii otwarcia wręczono tytuły Członków Honorowych Polskiego Towarzystwa Kalorymetrii i Analizy Termicznej Pani Profesor Annie Langier-Kuźniarowej i Panu Doktorowi hab. Markowi Maciejewskiemu, który wygłosił referat inauguracyjny „Application of pulse thermal analysis for investigation of gas-solid reactions”.

Gośćmi IX Seminarium byli przedstawiciele przemysłu: Zastępca Generalnego Dyrektora ds. Produkcji PKN ORLEN S.A. Czesław Bugaj (członek Komitetu Honorowego Seminarium), Wiceprezes Zarządu Basell Orlen Polyolefins Sp. z o.o. Marek Karol Sęp i Prezes Zarządu Dyrektor Generalny Orlen-Laboratorium Józef Więckowski. Zaproszeni goście zaprezentowali referaty otwierające obrady IX Seminarium: „Dostosowanie Rafinerii w Płocku do europejskich wymogów regulacyjnych w zakresie produkcji paliw płynnych” (Cz. Bugaj) i „Basell Orlen Polyolefins – producent nowoczesnych poliolefin” (M.K. Sęp).

Uczestnicy Seminarium przedstawili 16 referatów i 14 komunikatów w trakcie czterech sesji oraz 56 prezentacji na dwóch sesjach posterowych. Prace te zostały opublikowane w liczących 542 strony materiałach seminaryjnych.

Zaprezentowano następujące referaty i komunikaty:

P. Šimon: Induction periods and the stability of materials

J. Šesták, J.J. Mareš: A phenomenological approach to the caloric theory of heat

V. Logvinenko: „Model free” approach in the study of decomposition kinetics for cluster compounds, inclusion compounds and coordination compounds

A. Małecki: Analiza termiczna w ocenie materiałów stosowanych w budownictwie z punktu widzenia zagrożenia dla zdrowia i środowiska naturalnego

V. Antonovič, S. Goberis, I. Pundiene, R. Stonys: Application of EXO temperature and ultrasonic testing to describe the hydration of complex binder

I. Wilińska, B. Pacewska, G. Blonkowski: Wykorzystanie kalorymetrii i absorpcji w podczerwieni w badaniach wczesnych okresów hydratacji cementu w obecności popiołu lotnego

V. Petkova, Y. Pelovski: Comparative DSC study on thermal decomposition of iron sulphates

E. Sokolovski, V. Petkova, I. Dombalov, Y. Pelovski: Thermotribochemical study on decomposition of some POP's

I. Szczygiał, A. Matraszek, T. Znamierowska: Equilibrium diagram of Ce_2O_3 - K_2O - P_2O_5 system. Synthesis and characterization of potassium-cerium(III) phosphates

L. Stoch: Reakcje wewnętrzne ciał stałych. Obraz realny a opis formalny

K. Pielichowski, A. Leszczyńska: Metody analizy termicznej w badaniach nanokompozytów polimerowych

J. Błażejowski: Filozofia kinetyki chemicznej

P. Gierycz: Common calculation of VLE, excess enthalpy and excess heat capacity in binary systems formed by alcohols and hydrocarbons

K. Wieczorek-Ciurawa: Przykłady mechanochemicznych syntez nanomateriałów funkcjonalnych

J. Zieliński: Badanie katalizatorów metalicznych metodą temperaturowo-programowanej redukcji

B. Małecka, A. Łącz, A. Małecki: Rozkład termiczny soli kadmu i wybranych kwasów karboksylowych

M. Iwan, Z. Rzączyńska, E. Mendyk, A. Dąbrowski, E. Robens: Analiza termiczna próbek gruntu księżycowego

A. Matraszek, I. Szczygiał: Synthesis of $Na_3Ce(PO_4)_2$ by modified Pechini method

A. Mianowski, A. Marecka: Efekt izokinetyczny współczynników dyfuzji Ficka wyznaczanych z krzywych kinetycznych procesu sorpcji

M. Koźbiał, J. Poznański, E. Utzig: Badania kalorymetryczne kompleksowania aminokwasów przez chiralny eter koronowy

P. Szterner, W. Zielenkiewicz: Badanie właściwości termodynamicznych wybranych amino-, nitro- i chlorowcopochodnych uracylu

I. Zięborak-Tomaszkiewicz, P. Gierycz: Heat capacity of group-III nitrides. Calculations

M. Józwiak: Termochemiczne badania wpływu zamiany karbonyłowego atomu węgla w cząsteczce acetonu (ACN) przez atom siarki (DMSO) na preferencyjną solwatację cyklicznych eterów $(-CH_2CH_2O-)_n$ gdzie $n = 2, 4, 5, 6$ w mieszaninach woda-ACN i woda-DMSO w temperaturze 298,15 K

W. Balcerowiak, S. Kudła: Kinetyka zużycia antyutleniacza bisfenolowego w stopie LDPE

A. Kasiczak, M. Kmiotek, G. Janowska, W.M. Rzymiski: Właściwości termiczne chlorosulfonowanego polietylenu

G. Janowska, A. Kucharska, E. Galoch: Właściwości termiczne kauczuków butadienowych

L. Jasińska, J.T. Haponiuk, A. Balas: Ocena stabilności kompozycji otrzymanych z nienasyconych poli(estrouretanów) sieciowanych styrenem

M. Paczusi: Zastosowanie analizy termicznej do badań struktury dyspersyjnej ropy naftowej

M. Molenda, M. Drozdek, R. Dziembaj: Właściwości elektrochemiczne kompozytowych materiałów katodowych otrzymywanych na bazie spinelu litowo-manganowego

Zgodnie z porozumieniem zawartym z redakcją Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, wybrane prace zostaną wydrukowane w specjalnym rozdziale JTAC poświęconym IX Krajowemu Seminarium im. Prof. St. Bretsznajdera. Gościnnym edytorem tego rozdziału będzie Prof. Barbara Pacewska. Jednym z gości zagranicznych Seminarium był reprezentant redakcji JTAC Dr Alfréd Menyhárd (Węgry).

B. Pacewska (Płock)

Wpłynęło do Redakcji 10 marca 2008

INFORMACJE

INFORMACJA REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” w porozumieniu z Radą Redakcyjną kontynuuje inicjatywę podjętą na konferencji Dziekanów Wydziałów Chemicznych, która odbyła się w lutym 2008 roku w Poznaniu.

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

Uwaga, zmiana w Regulaminie!

Od numeru 1-2/2008 Wiad. Chem. podpisy pod rysunkami, schematami, fotografiami, tabelami itp. należy przysyłać także w języku angielskim.



Politechnika Wroclawska

Studia Doktoranckie na Wydziale Chemicznym

Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej ogłasza nabór na czteroletnie stacjonarne **STUDIA DOKTORANCKIE** w roku akademickim 2008/2009, w następujących dyscyplinach:

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

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

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

Przewidywany termin rozmów kwalifikacyjnych: 18 - 20 czerwca.

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

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

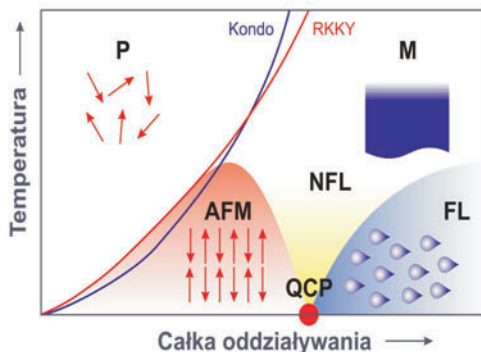
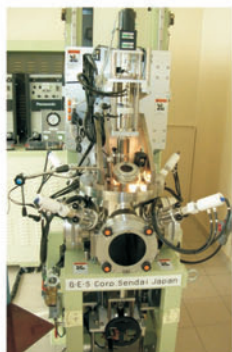


Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN
im. Włodzimierza Trzebiatowskiego
we Wrocławiu

zaprasza na 4-letnie

STUDIA DOKTORANCKIE

kształcące doktorów fizyki i chemii



Tematyka badawcza:

- ▶ Wytwarzanie i właściwości nowoczesnych materiałów magnetycznych, nadprzewodzących i optoelektronicznych.
- ▶ Zjawiska kooperatywne i krytyczne w ciele stałym.

Studium Doktoranckie INTiBS PAN kształci fizyków i chemików znajdujących zatrudnienie w akademickich ośrodkach naukowych, wielkich centrach badawczych oraz laboratoriach przemysłowych Polski, krajów Unii Europejskiej oraz USA. W trakcie trwania studiów przewiduje się przeszkolenie w innych ośrodkach europejskich.

- ▶ Od kandydatów na studia doktoranckie wymaga się ukończenia studiów wyższych z fizyki, chemii, elektroniki lub nauki o materiałach.
- ▶ Uczestnicy Studium otrzymują stypendium odpowiadające pensji asystenta. Osoby spoza Wrocławia mają możliwość uzyskania dofinansowania kosztów wynajmu mieszkania.
- ▶ Podstawą przyjęcia na Studium jest rozmowa kwalifikacyjna.
- ▶ Pełna informacja o Studium i sposobie składania zgłoszeń dostępna jest na stronie: www.int.pan.wroc.pl

- ▶ Termin składania zgłoszeń upływa **30 maja 2008 r.**
- ▶ Rozmowa kwalifikacyjna odbędzie się **pod koniec czerwca 2008 r.**



Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu oferuje, w ramach Międzynarodowej Szkoły Badawczej Maksa Plancka, **stypendium im. Włodzimierza Trzebiatowskiego** na prowadzenie badań naukowych w zakresie fizykochemii ciała stałego.

Stypendium będzie przyznawane w drodze konkursu; warunkiem przyznania stypendium są ukończone studia wyższe II stopnia i pozytywny wynik postępowania rekrutacyjnego (bardzo dobry indeks i pozytywny wynik rozmowy kwalifikacyjnej). Przy przystąpieniu do konkursu nie jest wymagane posiadanie dyplomu ukończenia studiów wyższych.

Stypendium jest przyznawane na jeden rok i może być przedłużone o kolejne dwa lata. Wysokość stypendium w roku 2008 wynosi 2400 zł.

Zgłoszenia wraz z odpisem indeksu należy składać w Sekretariacie Instytutu (Wrocław, ul. Okólna 2) do dnia 30 maja 2008 roku; przewidywany termin rozmowy kwalifikacyjnej: koniec czerwca 2008 roku.

Początek Studium: 1 października 2008 roku.