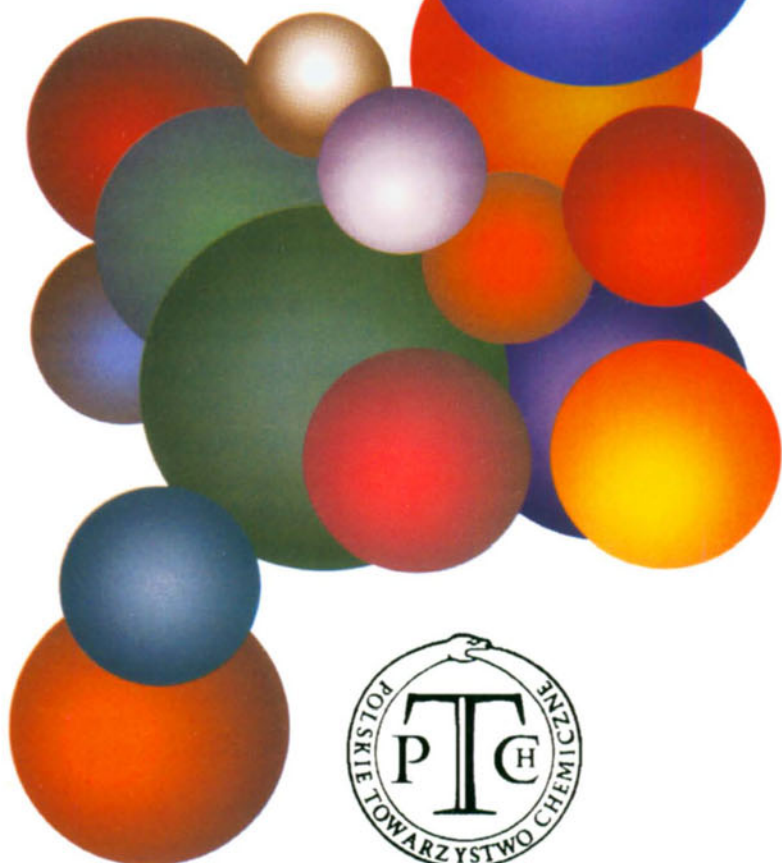


WIADOMOŚCI *chemiczne*



**PROF. DR HAB. INŻ. JÓZEF J. ZIÓLKOWSKI,
DR H.C. MULT, (1934–2008)
– AN OBITUARY**

**PROF. DR HAB. INŻ. JÓZEF J. ZIÓLKOWSKI,
DR H.C. (1934–2008)
– WSPOMNIENIE**



Chemicy jakoś tak dziwnie odchodzą... Jedni, podejmując ryzykowne i niebezpieczne dla zdrowia, ba – życia! eksperymenty, umierają młodo, zbyt młodo. Drudzy, jakby na przekór twierdzeniom o szkodliwości chemii, dożywają sędziwych lat i w otoczeniu swoich wychowanków, dopełniają swój dorobek naukowy. Do tej grupy jak nam się wydawało, miał dołączyć profesor Józef Julian Ziółkowski.

Miał, gdyż zaskakująco nagle, opuścił nas, odszedł do swojego Wiecznego Uniwersytetu, by jak kiedyś tam zaplanowano, od 5 listopada 2008 zaczął wykłady z chemii nieorganicznej, w szczególności z chemii koordynacyjnej i katalizy homogenicznej z udziałem związków kompleksowych i metaloorganicznych jako katalizatorów.

Profesor przygotowywał się do tej roli już dawno, gdy z końcem lat 60-tych zainicjował program badań w tym kierunku i przez wiele lat był jego koordynatorem w kraju, a potem także współkoordynatorem badań prowadzonych w ramach współpracy międzynarodowej. Nie sposób tu nie wspomnieć o jednej z wielu prac, którą zajmował się do ostatniej chwili, a mianowicie przygotowaniem specjalnego wydania z serii Biblioteka *Wiadomości Chemicznych*, książki pt.: „Chemia koordynacyjna w Polsce” (Historia, stan obecny i perspektywy rozwoju).

Profesor Józef J. Ziółkowski zdobył bardzo znaczącą pozycję międzynarodową wśród specjalistów zajmujących się chemią koordynacyjną i katalizą. Wysoka ocena Jego działalności naukowej za granicą zaowocowała wyborem na członka Międzynarodowych Komitetów Organizacyjnych tak prestiżowych konferencji jak ISHC (*International Symposium on Homogeneous Catalysis*), ICCC (*International Conference on Coordination Chemistry*) oraz *International Symposium on Relations Between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis*. Profesor J.J. Ziółkowski współpracował i utrzymywał kontakty naukowe z ponad 20 uczelniami w 12 krajach, był często zapraszany na wykłady, a Jego poglądy na sprawy nauki były bardzo wysoko cenione.

Niezwykle ważną częścią współpracy międzynarodowej o istotnym znaczeniu, także dla rozwoju chemii koordynacyjnej i katalizy w kraju, była organizacja Letnich Szkół Chemii Koordynacyjnej - 15 konferencji odbyło się w latach 1969–2004. Dzięki swojej niezwyklej aktywności Profesor potrafił zapewnić udział w konferencjach wybitnych specjalistów z całego świata, co zapoczątkowało wiele owocnych kontaktów i współpracy realizowanej często przez wiele lat.

Dowodem uznania wiedzy i autorytetu naukowego prof. J.J. Ziółkowskiego w kraju było powierzanie Mu wielokrotnie funkcji recenzenta prac doktorskich, habilitacyjnych i wniosków profesorskich.

Trzy bardzo prestiżowe wyróżnienia – członkostwo w *Academia Europaea* (od czerwca 2000 r.) oraz doktoraty *honoris causa* Uniwersytetu w St. Petersburgu (2000 r.) (Fot. 1) i Uniwersytetu Jagiellońskiego (2005 r.) (Fot. 2) potwierdzają najwyższe uznanie osiągnięć zawodowych prof. J.J. Ziółkowskiego.



Fot. 1. Profesor Józef J. Ziółkowski podczas uroczystości nadania Mu doktoratu *honoris causa* Uniwersytetu w St. Petersburgu (2000 r.)



Fot. 2. Profesor Józef J. Ziółkowski doktor *honoris causa* Uniwersytetu Jagiellońskiego z Rektorem U.J. profesorem Franciszkiem Ziejką (Kraków 2005 r.)

Wyniki badań naukowych prof. J.J. Ziółkowskiego, przedstawione w ponad 250 publikacjach i ponad 350 wystąpieniach konferencyjnych, z czego ok. 70 było wykładami na zaproszenie, stanowią trwały i istotny wkład do poznania struktury i reaktywności związków kompleksowych i metaloorganicznych. Świadczy o tym liczba ponad 1000 niezależnych cytowań.

Profesor J.J. Ziółkowski był niezwykle utalentowanym chemikiem o szerokich i różnorodnych zainteresowaniach badawczych, w których mieszczą się zarówno zagadnienia podstawowe, jak i aplikacyjne.

Istotne i znaczące miejsce w dorobku prof. J.J. Ziółkowskiego zajmują prace dotyczące chemii rodu, rozpoczęte w latach 60-tych (w czasie stażu w Stanford, USA) badaniami niezwykle aqua-dimeru Rh(II), $[\text{Rh}_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{4+}$. Rozwój tych badań doprowadził do syntezy oryginalnych dimerów z mieszanymi stopniami utlenienia zawierających rdzeń Rh(II)-Rh(III) $(\text{Rh}^{\text{II}}\text{Rh}^{\text{III}}(\text{RCOO})_4(\text{H}_2\text{O})_2)^+$ o strukturze udokumentowanej analizą rentgenowską i zinterpretowanej z wykorzystaniem teorii orbitali molekularnych. Związki Rh(II) i Rh(III) znalazły zastosowanie jako katalizatory reakcji selektywnego rozkładu wodoronadtlenków, a niektóre z nich okazały się aktywatorami tlenu molekularnego. Efektem badań chemii rodu na niższych stopniach utlenienia (Rh(0), Rh(I)) było otrzymanie i pełna charakterystyka kilkudziesięciu nowych kompleksów, z których większość wykazuje zdolność aktywacji diwodoru, tlenku węgla oraz związków nienasyconych. Na bazie tych kompleksów opracowano wiele aktywnych układów katalitycznych do wodorowania, hydroformylacji i izomeryzacji różnorodnych związków organicznych – obok alkenów także dienów, nienasyconych alkoholi i estrów oraz nienasyconych związków cyklicznych. Wyizolowano i scharakteryzowano kilka pośrednich form aktywnych katalizatorów, których działanie wyjaśniono na drodze badań modelowych oraz obliczeń teoretycznych. Badania dotyczące reakcji hydroformylacji, zainspirowane kontaktami prof. J.J. Ziółkowskiego z Zakładami Azotowymi i Instytutem Ciężkiej Syntezy Organicznej w Kędzierzynie wyjaśniły rolę właściwości donorowo-akceptorowych i sterycznych ligandów fosforowych w układach katalitycznych, a także wpływ tlenu, kwasów karboksylowych i związków żelaza na aktywność katalizatorów rodowych. Wyniki tych badań mają podstawowe znaczenie dla ogólnej teorii katalizy homogenicznej z udziałem kompleksów metali przejściowych a ponadto praktyczne znaczenie dla efektywnego wykorzystania katalizatorów rodowych w procesach przemysłowych, głównie hydroformylacji. Publikacje dotyczące chemii związków rodu zostały zauważone w środowisku naukowym i doczekały się licznych cytowań. Część tych badań dotyczy przemysłowego układu katalitycznego stosowanego w Zakładach Azotowych w Kędzierzynie i ma walor zarówno badań podstawowych, jak i stosowanych.

Dalszym rozwinięciem tematyki dotyczącej katalizatorów rodowych był zrealizowany przez prof. J.J. Ziółkowskiego projekt opracowania nowych układów katalitycznych dla reakcji hydroformylacji i karbonylacji, aktywnych w roztworach wodnych, a więc w wersji bardziej przyjaznej dla środowiska.

W ostatnich kilku latach prof. J.J. Ziółkowski wraz z zespołem rozwinął nową tematykę badawczą, dotyczącą opracowania nowych układów katalitycznych do karbonylacji halogenków arylowych na bazie kompleksów palladu oraz koloidów palladowych.

Opracowano kilka nowych układów katalitycznych do reakcji karbonylacji bromku benzyłu i stwierdzono, że wydajność estru zależy w większym stopniu od sterycznych niż od elektronowych właściwości liganda fosforowego i wyższe wydajności estru otrzymuje się w obecności ligandów fosforowych o mniejszej zawadzie sterycznej. Znaczącymi osiągnięciami w tym zakresie było wyizolowanie z układu katalitycznego i kompletne scharakteryzowanie pierwszych w literaturze kompleksów benzylowych palladu, produktów reakcji oksydacyjnej addycji substratu, które powstają w warunkach reakcji. Właśnie związki benzytowe są najistotniejszymi związkami przejściowymi w reakcji karbonylacji, ponieważ tylko z nich mogą się tworzyć w wyniku insercji CO właściwe produkty – kwasy karboksylowe lub estry.

Ważnym rezultatem badań układu zawierającego jako prekursor kompleks palladu bez liganda fosforowego było wykazanie, że w warunkach reakcji metoksykarbonylacji kompleks ten ulega redukcji do koloidalnego palladu. Dalsze badania pozwoliły zaproponować, że koloidalny pallad odgrywa zasadniczą rolę w układach katalitycznych bez ligandów fosforowych. Podobnie jest w reakcji Hecka, gdzie w nieobecności ligandów fosforowych tworzące się *in situ* nanocząstki Pd(0) uczestniczą w cyklu katalitycznym. Reakcja Hecka może biec na powierzchni nanocząstek (układ pseudo-heterogeniczny), a w obecności soli tetraalkiloamonioowych mogą tworzyć się rozpuszczalne kompleksy uczestniczące w reakcji homogenicznej.

Najważniejszym wynikiem uzyskanym w tym obszarze było zarejestrowanie po raz pierwszy znacznej dyspersji cząstek koloidu palladowego spowodowanej jego reakcją zarówno z substratami reakcji Hecka jak i reakcji karbonylacji. Pozwoliło to na zaproponowanie udziału rozpuszczalnych kompleksów palladu w reakcjach katalizowanych koloidalnym palladem, co znalazło już istotny oddźwięk w literaturze.

Wśród rozległych zainteresowań badawczych prof. J.J. Ziółkowskiego znajdują się także problemy związane z ochroną środowiska. Z ostatnio realizowanych warto wymienić temat dotyczący eliminacji SO₂ z gazów przemysłowych w Hucie „Legnica” (proces „Solinox”). Zastosowano w tym celu otrzymany w zespole pod kierunkiem prof. J.J. Ziółkowskiego bardzo selektywny absorbent SO₂, polieter glikolowy, który umożliwia przemienną sorpcję i desorpcję dwutlenku siarki przez co jest możliwy jego odzysk oraz dalsze przetwarzanie, np. w kwas siarkowy. Produkcja absorbenta została wdrożona.

Ponadto w Hucie „Głogów” został wdrożony oryginalny proces usuwania śladów tlenków azotu z produkowanego w Hucie kwasu siarkowego pozwalający podnieść jakość tego produktu do poziomu umożliwiającego jego zbyt także za granicą.

Przedstawione wyżej badania prof. J.J. Ziółkowski prowadził wraz z Zespołem badawczym (Zespół Katalizy Homogenicznej), który utworzył w końcu lat 60-tych. W okresie dalszej działalności pod Jego kierunkiem Zespół uzyskał znaczącą pozycję naukową w kraju i za granicą. 14 członków Zespołu wykonało i obroniło prace doktorskie, a dwóch uzyskało już tytuły profesorskie i stanowiska profesora zwyczajnego. Jedna osoba zajmuje stanowisko profesora Uniwersytetu Wrocławskiego. Dzięki kontaktom i pomocy Profesora wszyscy członkowie Zespołu odbyli staże w bardzo dobrych ośrodkach zagranicznych.

Pracę dydaktyczną prof. J.J. Ziółkowski rozpoczął jako prowadzący ćwiczenia, będąc studentem V roku Politechniki Wrocławskiej. Uczestniczył w tworzeniu pierwszej we Wrocławiu studenckiej i naukowej pracowni radiochemii (w 1958 r.). W latach późniejszych działalność dydaktyczna prof. J.J. Ziółkowskiego była związana głównie z chemią nieorganiczną. Był wieloletnim kierownikiem Zakładu Chemii Nieorganicznej, opracował nowoczesny program wykładów i ćwiczeń laboratoryjnych z chemii nieorganicznej w ramach kursu podstawowego oraz program specjalizacji z chemii nieorganicznej dla studentów IV i V roku.

Z nowoczesną dydaktyką w zakresie chemii i ochrony środowiska wiąże się działalność prof. J.J. Ziółkowskiego jako koordynatora krajowego dwóch programów Tempus realizowanych w latach 1991–93 i 1994–97. W ramach tych programów po raz pierwszy studenci chemii wyjechali na praktyki zagraniczne, zostały także stworzone podstawy do opracowania i realizacji w przyszłości wspólnych z uczelniami zagranicznymi programów nauczania.

Prowadząc intensywną pracę naukową i dydaktyczną prof. J.J. Ziółkowski bardzo ofiarnie angażował się w działalność organizacyjną, w tym szczególnie należy podkreślić wielki wysiłek włożony w zorganizowanie Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, którego pierwszym Dziekanem został wybrany w 1995 r.

Wcześniej prof. J.J. Ziółkowski pełnił wiele odpowiedzialnych i ważnych funkcji, m.in. Zastępcy Dyrektora (1969–79) a następnie (1982–87) Dyrektora Instytutu Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego i Dziekana Wydziału Chemii (1995–1999). Przez trzy kadencje (1987–90, 1990–93 i 1999–2002) sprawował funkcję Prorektora d/s Nauki i Prorektora d/s Nauki i Współpracy z Zagranicą Uniwersytetu Wrocławskiego (Fot. 3).



Fot. 3. Władze Uniwersytetu Wrocławskiego: prof. dr hab. Wojciech Wrzesiński (Rektor), prof. dr hab. inż. Józef J. Ziółkowski (Prorektor), prof. dr hab. Krystyna Bukietyńska (Prorektor), prof. dr hab. Józef Frąckowiak (Prorektor) (1990)

Był członkiem Centralnej Komisji Kwalifikacyjnej. Był *vice*-przewodniczącym Prezydium Komitetu Chemii PAN, Redaktorem Naczelnym czasopisma *Wiadomości Chemiczne* i redaktorem trzech innych czasopism, oraz Przewodniczącym Zarządu Fundacji dla Uniwersytetu Wrocławskiego.

Wybitne osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne Profesora J.J. Ziółkowskiego zostały uhonorowane licznymi nagrodami (im. M. Skłodowskiej-Curie, Sekretarza PAN i Sekretarza III Wydziału PAN), odznaczeniami państwowymi (Krzyże Kawalerski, Oficerski i Komandorski OOP) i resortowymi (Medal Komisji Edukacji Narodowej).

W osobie profesora Józefa J. Ziółkowskiego pożegnaliśmy wybitnego uczonego, wspaniałego nauczyciela i wychowawcę pokoleń chemików, zasłużonego organizatora nauki, człowieka mądrego, otwartego i serdecznego, naszego przyjaciela. Będzie nam Go brakowało...

Anna M. Trzeciak

Wpłynęło do Redakcji 14 listopada 2008

**MOSTKOWANE POLISILSESKWIOKSANY
– SYNTEZA, STRUKTURA I WŁAŚCIWOŚCI
ADSORPCYJNE**

**BRIDGED POLYSILSESQUIOXANES
– SYNTHESIS, STRUCTURE AND ADSORPTION
PROPERTIES**

Mariusz Barczak*, Andrzej Dąbrowski

*Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
Plac Marii Curie-Skłodowskiej 3, 20-031 Lublin
e-mail: mbarczak@umcs.pl

Abstract

Wprowadzenie

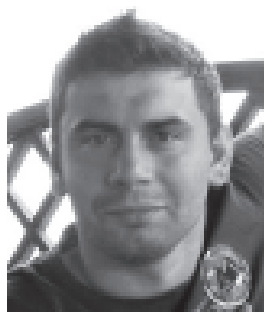
1. Synteza monomerów
2. Otrzymywanie mostkowanych polisilsekwioksanów
 - 2.1. Zalety i ograniczenia metody zol-żel
 - 2.2. Przebieg procesu zol-żel
 - 2.2.1. Hydroliza i kondensacja
 - 2.2.2. Żelowanie
 - 2.2.3. Starzenie i suszenie
 - 2.3. Modyfikacja mostkowanych polisilsekwioksanów
3. Struktura porowata mostkowanych polisilsekwioksanów
4. Zastosowanie mostkowanych polisilsekwioksanów w adsorpcji

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Prof. dr hab. Andrzej Dąbrowski urodził się w 1947 r. Po skończeniu studiów chemicznych na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w 1970 r. uzyskał doktorat w 1976 r. Do chwili obecnej pracuje w Zakładzie Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii UMCS. Jest autorem 3 monografii i ponad 130 prac naukowych. Jego zainteresowania naukowe dotyczą adsorpcji z fazy ciekłej i gazowej na powierzchni ciał stałych, chromatografii adsorpcyjnej, preparatyki i badań nowych adsorbentów.



Dr Mariusz Barczak jest absolwentem Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Obecnie jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Teoretycznej tegoż Uniwersytetu. Jest autorem ponad 20 prac naukowych. Jego główne zainteresowania związane są z syntezą nowych adsorbentów oraz wykorzystaniem procesów adsorpcji w ochronie środowiska.

ABSTRACT

Bridged polysilsesquioxanes (BPs) are an emerging group of organic-inorganic hybrid materials where organic moieties are built into a siloxane matrix by stable covalent carbon-silicon bonds [1, 2]. The simplest precursors of BP xerogels can be presented as bis(trialkoxysilanes) structures $M-(SiX_3)_n$, where X is the hydrolyzable group, and M denotes the organic bridge (spacer). By means of the appropriate precursors in the reaction of hydrolytic polycondensation it is possible to design on a molecular level the considered materials keeping control over their characteristics.

Bridges can have a different nature, e.g. they can be representative of homologue series of saturated hydrocarbons or aromatic hydrocarbons. In fact, one of the greatest advantages is a huge range of sol-gel processable monomers with different organic bridges. As they can vary in composition, length, geometry of substitution and rigidity it makes possible to affect the chemical and physical properties of final materials, including structure-adsorption properties by the choice of the precursor. Flexibility of an organic bridge plays a key role in such a behavior: materials with long elastic bridges are more susceptible to collapsing during the last stages of the sol-gel treatment (ageing and drying). Furthermore, at the same length of an organic bridge, formation of mesoporosity materials is observed in the alkaline medium, while in the acid medium – formation of microporosity. The influence of factors such as flexibility of the bridge, monomer concentration, type of catalyst, ageing time, etc. on textural characteristics of BPs materials has been widely described in the literature [1-8] and is also shortly discussed in this article.

As the formation of these solids is kinetically controlled all parameters of a synthesis are able to influence the kinetics of the sol-gel process, what in result affects both the physical and chemical properties of the final materials (19, 20, 24–29). Thus, porosity, specific surface area, pore volume or surface chemistry can be tuned during sol-gel processing by a proper choice of monomers and synthesis conditions. Some illuminative examples of influencing the structure-adsorption characteristics has been discussed here.

The possibility of tailoring of the above-mentioned final properties makes bridged polysilsesquioxanes potential candidates in adsorption application. Up to date several works have been published in the literature describing such attempts. In this paper we briefly discuss the synthetic strategy, creation of porosity and some examples of the usage of BPs as adsorbents. Several research groups have been using these materials with different bridges (see Figure 10) to adsorb different metal ions such as Ag(I), Hg(II), Au(III), Pt(IV), Pd(II) and Rh(III) [68], Co(II), Cd(II), Cu(II), Ni(II), Zn(II), Mo(VI) and U(VI) [7, 69], La, Ce, Pr, Nd(III), Pm, Sm(III), Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er(III), Tm(III), Yb, Lu [70], V(VI), Mo(VI), W(VI), Th(IV) and U(VI) [71]. Ethylene- and phenylene-bridged xerogels prepared via a surfactant template approach have been used as sorbents of phenols from solution [75]. Ethylene- and phenylene-bridged polysilsesquioxanes functionalized with amino and thiol groups have been successfully tested as adsorbents of volatile organic compounds such as: hexane, heptane, cyclohexane, benzene, and triethyloamine from the gas phase [76].

Examples shown in the article testify to a great potential of these group of hybrid materials as sorbents. BPs can partially fill the gap caused by a limited use of other type of sorbents due to their complex production technology, low chemical and mechanical stability, low efficiency or selectivity. Two significant advantages should be mentioned here. First is the possibility of a homogenic distribution of organic moieties accessible to the adsorbate particles. It allows the creation of adsorption sites which force selectivity of the adsorption process by promoting a particular type of adsorption force, for example donor-acceptor or π - π interactions. Secondly, the precise control of parameters such like the specific surface area or pore diameter induces adsorbents with predetermined characteristics. Such simultaneous control over the porosity and surface chemistry is a great advantage of bridged polysilsesquioxane materials.

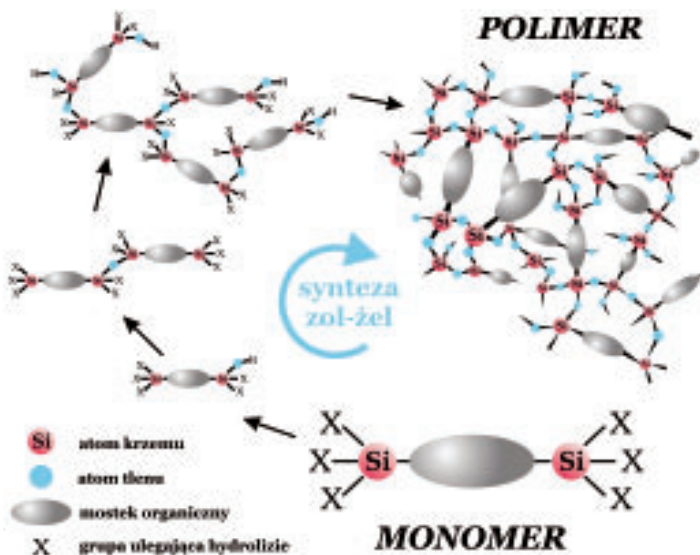
Keywords: hybrid materials, bridged polysilsesquioxanes, adsorbents, adsorption, porosity, sol-gel, functionalization

Słowa kluczowe: materiały hybrydowe, mostkowane polisilseskwioksany, adsorbenty, adsorpcja, porowatość, zol-żel, funkcjonalizacja

WPROWADZENIE

Obecnie materiały hybrydowe znajdują się w centrum zainteresowania wielu ośrodków badawczych na świecie, z uwagi na ich liczne interesujące właściwości, będące bezpośrednim następstwem koegzystencji obu komponentów – organicznego i nieorganicznego – w skali nanometrowej. Metody syntezy materiałów hybrydowych oparte głównie na technice zol-żel dają w znacznej mierze możliwość kontroli wielu końcowych własności.

Mostkowane polisilsekwioxany (MP) to jedna z grup materiałów hybrydowych, w których krzemionka stanowi nieorganiczną, zaś grupy łączące (mostki) – organiczną część, obie połączone wzajemnie w skali atomowej poprzez hydrolytycznie stabilne, kowalencyjne wiązania węgiel-krzem. Rezultatem polikondensacji charakterystycznie zbudowanych cząsteczek monomeru, reprezentowanych ogólnym wzorem $M(\text{SiX}_3)_n$ (M – mostek organiczny, X – grupa ulegająca hydrolizie), jest usieciowana struktura, w której organiczne mostki są rozproszone w całej objętości materiału stanowiąc integralną część hybrydowego szkieletu (Rys. 1). Mostki stanowią przeciętnie od kilkunastu do kilkudziesięciu procent masy końcowego materiału, a ponieważ mogą różnić się długością, sztywnością, geometrią podstawienia lub funkcyjnością, odpowiedni ich wybór pozwala regulować wiele ważnych i użytecznych właściwości, takich jak np. porowatość, stabilność termiczna, odporność chemiczna i mechaniczna, indeks załamania światła, luminescencja, nieliniowe właściwości optyczne, przezroczystość, hydrofobowość czy stała dielektryczna [1–3].



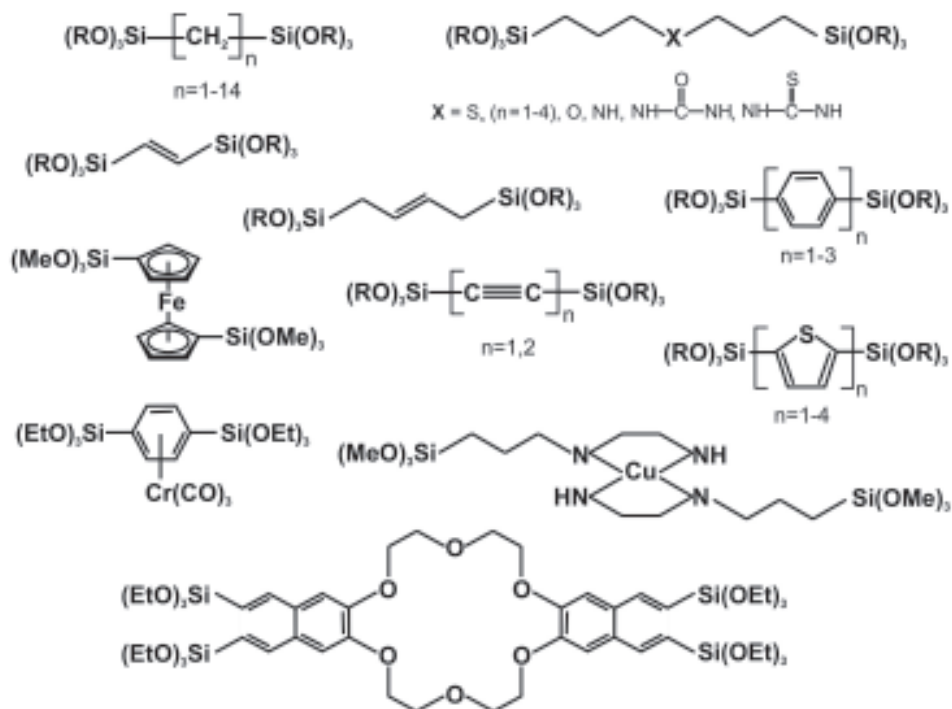
Rysunek 1. Schemat tworzenia usieciowanej struktury polisilsekwioxanowej na skutek polikondensacji zol-żel cząsteczek monomeru

Figure 1. Scheme of the network crosslinking as a result of sol-gel polycondensation of bridged polysilsesquioxane monomers

Po raz pierwszy o użyciu tego typu monomerów do stworzenia organicznie domieszkowanych materiałów krzemionkowych doniesiono w 1989 roku [4]. W ciągu kilkunastu lat od tego momentu nastąpił znaczący wzrost zainteresowania mostkowanymi polisilseskwioksanami, co w głównej mierze związane było łatwością funkcjonalizacji krzemionkowej struktury nowymi mostkami organicznymi nadającymi tym materiałom żądane właściwości strukturalne. Szczególną uwagę poświęcano dokładnemu opisowi i próbom kontroli struktury porowatej – jednemu z najważniejszych czynników rzutuujących na zastosowanie MP w technikach sorpcyjnych, separacyjnych i katalitycznych [5–8].

1. SYNTEZA MONOMERÓW

Jedną z największych zalet chemii mostkowych polisilseskwioksanów (MP) jest łatwość przygotowania monomerów do ich syntezy. Liczba nowych monomerów stale rośnie, z czego dużą część stanowią produkty dostępne komercyjnie. Kilka przykładów przedstawiono na Rysunku 2.



Rysunek 2. Wybrane przykłady monomerów używanych do syntezy mostkowanych polisilseskwioksanów
 Figure 2. Representative bridged polysilsesquioxane monomers

Istnieje wiele sposobów syntezy monomerów z powszechnie dostępnych związków chemicznych, lecz niemal zawsze można je zaliczyć do jednej z trzech głównych metod [1]:

- Metalacja związków zawierających grupy aryłowe, alkilowe bądź alkanyłowe, i poddanie reakcji otrzymanego produktu z tetraalkoksylianem, chlotrialkoksylianem lub innymi silnymi elektrofilami.
- Hydrosylilowanie dienów lub polienów, posiadających co najmniej dwa terminalne wiązania podwójne, poprzez reakcję z trialkoksylianami bądź trichlorosilanami.
- Funkcjonalizacja organicznych trialkoksylianów – reakcja dwufunkcyjnych związków z organicznym trialkoksylianem posiadającym reaktywną grupę funkcyjną. Ta metoda jest bardzo często stosowana, ponieważ umożliwia syntezę monomerów z łatwo dostępnych związków.

Poza wyżej wymienionymi metodami istnieje również szereg innych o mniejszym znaczeniu, jak np. silylowanie winylotrioksylianu, winylowanie Hecka, reakcja Diesla-Aldera, sprzęganie Murai. Możliwa jest także synteza monomerów zawierających kompleksy metali jako mostki; rolę ligandów pełnią wtedy najczęściej zasadowe grupy Lewisa, takie jak np. izonitryłowe, fosfinowe, aminowe czy tiolowe.

2. OTRZYMYWANIE MOSTKOWANYCH POLISILSESKWIOKSANÓW

2.1. ZALETY I OGRANICZENIA METODY ZOL-ŻEL

Metoda zol-żel stała się obecnie standardowym sposobem syntezy organiczno-nieorganicznych materiałów hybrydowych opartych na krzemionce. Do najważniejszych zalet metody zol-żel zaliczyć można [9–11]:

- niskie temperatury prowadzenia syntez, najczęściej temperatury pokojowe, minimalizujące rozkład termiczny materiału;
- łagodne warunki syntezy – synteza, mimo iż jest katalizowana mediami kwasowymi bądź zasadowymi, może być prowadzona w „bezpiecznym” zakresie pH. Jest to szczególnie ważne w przypadku syntezy materiałów zawierających biokomponenty (np. enzymy lub nawet całe komórki); po uważnie przeprowadzonym procesie syntezy mogą one zachować swoje funkcje biologiczne;
- regulacja szybkości hydrolizy i kondensacji poprzez odpowiedni wybór monomeru, co pozwala na kontrolę szeregu właściwości końcowych, takich jak porowatość, stopień hydrofobowości oraz polarność powierzchni – w przypadku syntezy adsorbentów ma to kluczowe znaczenie;
- możliwość kontrolowanego domieszkowania struktury cząstkami metalu *in situ*, poprzez użycie odpowiednich monomerów zawierających wprowadzany metal;

- możliwość selektywnego usunięcia komponentu organicznego oraz wykorzystanie pozostawionych pustych miejsc o kształcie i wielkości odpowiadającej usuniętym fragmentom, jako specyficznych miejsc adsorpcyjnych, Jest to tzw. technika odcisku molekularnego – materiał taki może zostać wykorzystany do selektywnej adsorpcji, detekcji lub katalizy kształtoselektywnej.

Wadami procesu zol-żel są natomiast wysokie ceny prekursorów oraz ich duża wrażliwość na wilgoć ograniczająca możliwość wielkoskalowej produkcji. Kolejnym mankamentem jest czasochłonność – często konieczne jest długotrwałe starzenie żelu – jak również niekorzystne zmiany podczas suszenia i starzenia. Prowadzą one do nieodwracalnych zmian w strukturze, co skutkuje słabą wytrzymałością mechaniczną materiału i naprężeniami skurczowymi powstającymi podczas suszenia i obróbki temperaturowej.

Powyższe ograniczenia można w dużym stopniu zminimalizować dzięki wielu badaniom, zaś materiały otrzymane metodą zol-żel są wykorzystane przede wszystkim w tych przypadkach, gdy wymagane są właściwości charakterystyczne tylko dla tych materiałów i nieosiągalne innymi metodami syntezy.

Tradycyjne procesy wysokotemperaturowe, w porównaniu z metodą zol-żel, mają szereg wad: straty w wyniku ulatniania się składników, niepożądane reakcje ze ściankami pojemnika i naprężenia spowodowane kurczeniem się materiału podczas stygnięcia. Dlatego ostatnimi laty procesy niskotemperaturowe zdobywają coraz większą popularność.

Niezmiernie ważnym aspektem metody zol-żel jest fakt, iż nawet niewielka zmiana warunków prowadzenia syntezy, takich jak np. rodzaj i stężenie substratów, typ i stężenie katalizatora, temperatura, czas starzenia powoduje znaczną zmianę we właściwościach otrzymanego materiału, a często prowadzi do powstania materiału o zupełnie innej strukturze. To powoduje, iż końcowe właściwości MP są trudne do przewidzenia, aczkolwiek przy zachowaniu tych samych warunków syntezy, są one powtarzalne.

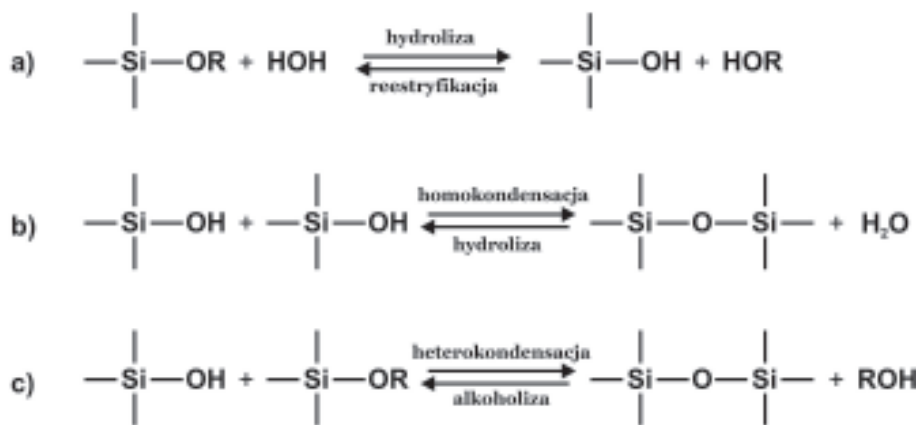
2.2. PRZEBIEG PROCESU ZOL-ŻEL

Otrzymywanie MP metodą zol-żel jest procesem wieloetapowym, na który składają się: hydroliza, kondensacja, żelowanie, starzenie i suszenie, w wyniku których monomer zostaje przekształcony w usieciowany produkt. Oprócz jednego lub kilku monomerów w początkowej mieszaninie reakcyjnej znajduje się woda, rozpuszczalnik i katalizator.

Synteza materiałów metodą zol-żel jest typowym procesem kontrolowanym kinetycznie, tzn. struktura produktu zależy od kinetyki wszystkich etapów syntezy: począwszy od hydrolytycznej dysocjacji wiązań –OR, przez kondensację i utworzenie szkieletu siloksanowego $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$ aż do kolejnych kroków prowadzących do otrzymania usieciowanego materiału [12].

2.2.1. Hydroliza i kondensacja

Sieciowanie mostkowanych polisilsekwioxanów realizowane jest przez serię odwracalnych reakcji hydrolizy grup alkoksylowych i ich heterokondensacji z grupami silanolowymi, jak również homokondensacji grup silanolowych. Reakcje te zostały przedstawione na Rysunku 3. Szybkości hydrolizy i późniejszej kondensacji mostkowanych trialkoksylanów są znacznie większe niż tetraalkoksylanów podczas prowadzenia procesu w warunkach kwasowych i niższe w warunkach zasadowych [13, 14]. Do zainicjowania reakcji konieczna jest pewna ilość wody; ta wynikająca ze stechiometrii odpowiada sześciokrotnej liczbie moli monomeru¹. Nie jest jednak konieczne wprowadzenie dokładnie takiej ilości, jako że woda powstaje także podczas kondensacji cząstek monomeru (Rys. 3b).



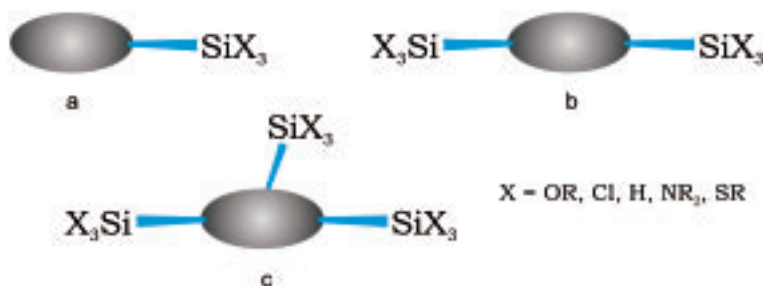
Rysunek 3. Reakcje: a) hydrolizy, b) homokondensacji, c) heterokondensacji, zachodzące podczas polikondensacji zol-żel

Figure 3. Reactions involved in hydrolysis and condensation steps of the sol-gel process: a) hydrolysis, b) water condensation, c) alcohol condensation

Oprócz wody, niezbędna jest obecność organicznego rozpuszczalnika: jego rodzaj jest jednym z najważniejszych parametrów wpływających na końcowe właściwości produktu. Do najczęściej stosowanych rozpuszczalników należą niskocząsteczkowe alkohole, ale także tetrahydrofuran [5], toluen oraz dwutlenek węgla w stanie nadkrytycznym [15].

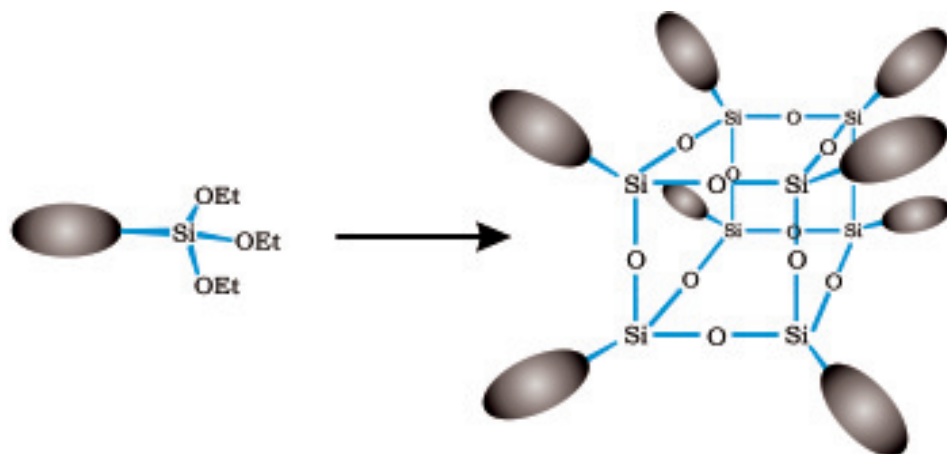
Jako grup ulegających hydrolizie najczęściej używa się grup trialkoksylowych: $-\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$, $-\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, $-\text{Si}(\text{OC}_3\text{H}_7)_3$. Rzadziej stosowane są grupy $-\text{SiCl}_3$, $-\text{SiH}_3$, $-\text{Si}(\text{NR}_2)_3$ czy $-\text{Si}(\text{SR})_3$ [12, 16]. Ilość terminalnych grup $-\text{SiX}_3$ może być różna (Rys. 4).

¹Dotyczy to monomerów disililowanych, w przypadku monomerów zawierających n atomów krzemu, stechiometryczna ilość moli wody stanowi 3n-krotną ilość moli monomeru.



Rysunek 4. Monomery: a) monosililowane, b) disililowane, c) trisililowane
 Figure 4. a) monofunctional precursor, b) difunctional precursor, c) trifunctional precursor

W przypadku hydrolizy jednej grupy Si–X, produktami kondensacji są dimery, dwóch – polimery łańcuchowe, zaś w celu otrzymania usieciowanego produktu teoretycznie wystarczająca jest hydroliza trzech grup Si–X i ich kondensacja prowadząca do otrzymania szkieletu silseskwioxanowego $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$. W przypadku reakcji polikondensacji prowadzonej z użyciem monomerów jednosililowanych obecność grup organicznych ze względów sterycznych często faworyzuje powstawanie klatkowych oligosilseskwioxanów [17, 18] – zostało to schematycznie przedstawione na Rysunku 5.

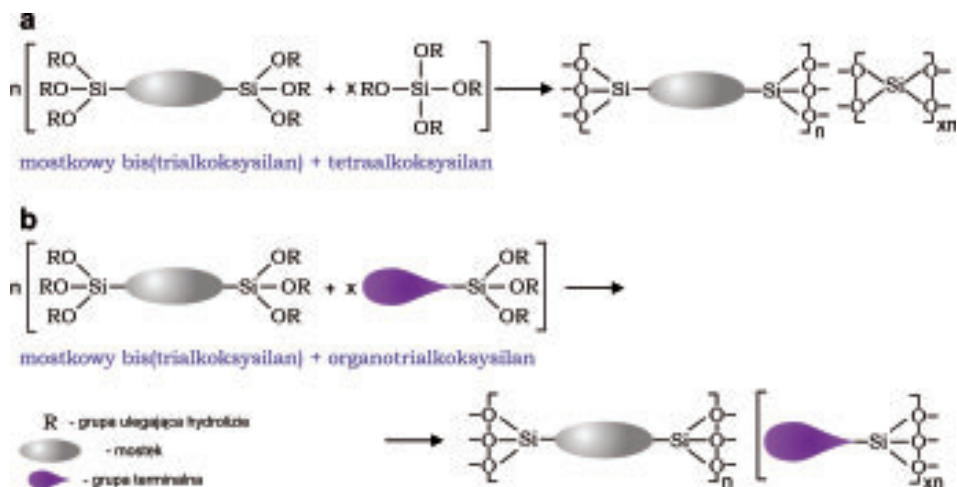


Rysunek 5. Steryczny wpływ mostka na tworzenie się oligomerycznej struktury
 Figure 5. Oligosilsesquioxane structure formed by processing of monofunctional precursor as a result of steric effect of its organic pendant group

Użycie polisililowanych monomerów jest znacznie powszechniejsze; spośród nich najczęściej stosuje się monomery disililowane, które mając sześć terminalnych grup –SiX, tworzą wysoko usieciowaną strukturę, zaś położenie tych grup po obu stronach mostka minimalizuje wpływ efektów sterycznych. W dalszej części artykułu poprzez termin *mostkowane polisilseskwioxany* (MP) będą rozumiane materiały

powstałe w wyniku polikondensacji disililowanych monomerów (mostkowanych bistrialkoksylanów) przedstawionych na Rysunku 4b. W przypadku monomerów przedstawionych na Rysunku 4a lub produktów ich polikondensacji stosowany będzie termin *organiczne trialkoksylany*. Użycie tego terminu wydaje się bardziej poprawne, jako że grupa organiczna nie jest w tym przypadku mostkiem – rozumianym jako łącznik dwóch fragmentów danej molekuly lub struktury – ale terminalną grupą funkcyjną.

Katalizatorem reakcji hydrolizy i kondensacji może być kwas (np. HCl), zasada (np. NH₄OH, NaOH, KOH), jak również silny nukleofil (np. F⁻). Typ katalizatora jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na kinetykę reakcji, a co za tym idzie, również na właściwości, takie jak np. porowatość i hydrofobowość powierzchni [19]. W środowisku zasadowym formowane są większe cząstki pierwotne, toteż powstaje materiał mezoporowaty², a w środowisku kwaśnym, gdzie tworzone są mniejsze cząstki pierwotne – mikroporowaty. Środowisko reakcji wpływa także na strukturę cząstek pierwotnych – te formowane w warunkach zasadowych są bardziej usieciowane od tych tworzonych w warunkach kwasowych [20]. Zależność typu struktury porowatej od środowiska reakcji jest łatwo wytłumaczalna przez analizę tworzących się w trakcie procesu zol-żel produktów przejściowych hydrolizy i kondensacji [10]. Pamiętać należy, iż rodzaj katalizatora jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na proces i w dokładniejszych rozważaniach konieczne jest uwzględnienie jednoczesnego wpływu wszystkich parametrów.



Rysunek 6. Przykłady współkondensacji różnych monomerów
 Figure 6. Scheme of co-condensation of different monomers

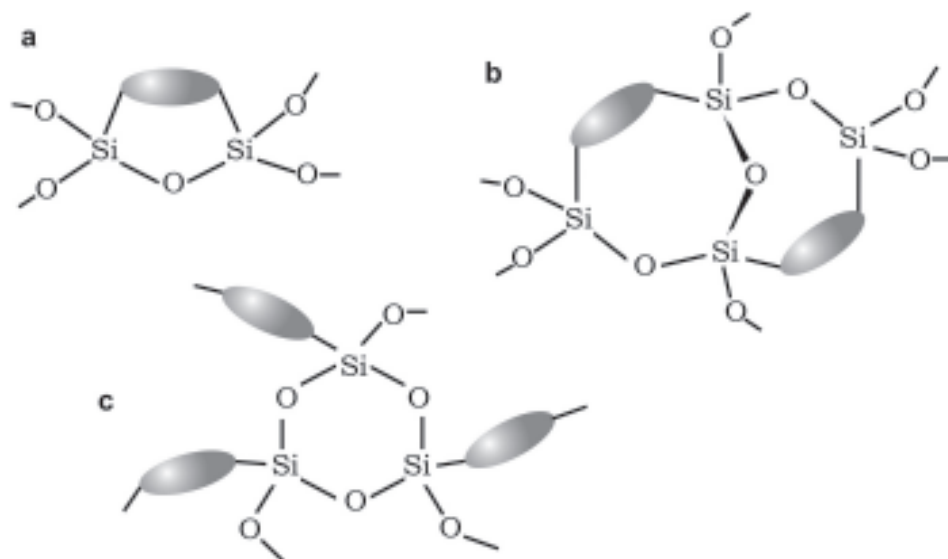
² Zgodnie z klasyfikacją IUPAC mikropory to pory o rozmiarze mniejszym niż 2 nm, mezopory od 2–50 nm, zaś makropory powyżej 50 nm.

Warto zauważyć, że istnieje możliwość przeprowadzenia hydrolizy i późniejszej współkondensacji MP z tetraalkoksylanem (najczęściej TEOS) lub organicznymi trialkoksylanami. Schematyczny przebieg takiego procesu przedstawiono na Rysunku 6. Wraz ze wzrastającą ilością tetraalkoksylanu w stosunku do mostkowego bistralkoksylanu zmniejsza się zawartość organicznych grup – produkt staje się bardziej „nieorganiczny”.

Współkondensacja kilku monomerów pozwala także na dodatkową funkcjonalizację końcowego materiału poprzez wprowadzanie do układu pożądanych grup funkcyjnych [21, 22].

2.2.2. Żelowanie

Łatwość, z jaką mostkowane polisilsekwioksany ulegają żelowaniu jest jedną z właściwości najbardziej odróżniających je od klasycznych żeli krzemionkowych – etap żelowania trwa bowiem od minuty do kilku godzin dla większości MP już przy stężeniu monomeru ok. 0,1 M [8]. Jest to kilkukrotnie niższe stężenie od stężenia TEOS, używanego zwykle w syntezach zol-żel, gdzie czas żelowania mierzony jest w dniach. Przy stężeniach monomerów z mostkami aryłowymi wynoszącym ok. 2 M żelowanie następuje tak szybko, że roztworu nie można do końca wymieszać. Dla porównania większość monomerów monosililowanych w ogóle nie ulega żelowaniu w takich warunkach, tworząc klatkowe oligosilsekwioksany.



Rysunek 7. Cykliczne struktury mogące powstawać we wczesnych stadiach żelowania i obecne w końcowym materiale: a, b) pierścienie karbosiloksanowe, c) pierścień siloksanowy

Figure 7. Cyclic structures present in the final crosslinked network formed during early stage of gelation: a) and b) carbosiloxane rings, c) siloxane ring

Podczas procesu żelowania zachodzą także reakcje cyklizacji [8, 23], które mogą znacznie wydłużyć, a czasem nawet zahamować postęp reakcji. Jednakże w odróżnieniu od reakcji zol-żel dla krzemionki tworzenie się pierścieni siloksanowych (Rys. 7c) nie jest aż tak istotnym czynnikiem hamującym reakcję, co wynika z większej liczby hydrolizowalnych grup w przypadających na jedną cząsteczkę monomeru. Jedynie w przypadku wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, prowadzącej do utworzenia pierścieni karbosiloksanowych (Rys. 7a,b), czas żelowania ulega znacznemu wydłużeniu. Reakcje cyklizacji dominują, szczególnie w przypadku monomerów zawierających kilka jednostek $-\text{CH}_2-$ w mostku, mających konfigurację *cis*, bądź wiązanie podwójne [24, 25].

Przebieg żelowania jest bardzo czuły na rodzaj środowiska reakcji: w warunkach kwasowych struktura żelu jest słabiej usieciowana (stopień kondensacji³ 65–75%) i zawiera więcej resztkowych grup alkoksylowych i silanolowych, zaś w warunkach zasadowych usieciowanie jest wyższe (stopień kondensacji 75–90%) [1]. Ilość nieskondensowanych grup hydroksylowych wpływa na polarność otrzymanego żelu: słabiej usieciowany żel ma bowiem większą ilość polarnych grup, silniej usieciowany – mniejszą. Drugim, równie ważnym czynnikiem wpływającym na polarność jest rodzaj mostka organicznego obecnego w żelu. W tym przypadku uwidacznia się ważna różnica pomiędzy żelami polisilsekwioxanowymi a żelami krzemionkowymi. W żelach krzemionkowych polarność można zmniejszyć jedynie przez siliłowanie dostępnych grup na powierzchni, co pociąga za sobą wzrost hydrofobowości. W przypadku mostkowanych polisilsekwioxanów zmianę polarności można osiągnąć przez wybór odpowiedniego mostka organicznego, zachowując nie naruszone powierzchniowe grupy silanolowe, a tym samym nie zmieniając stopnia hydrofobowości materiału.

Rodzaj grup alkoksylowych oraz rodzaj i natura mostków organicznych bardzo silnie wpływają na przebieg procesu żelowania, a zatem również na finalną strukturę materiału hybrydowego. Podobnie jak w przypadku żeli krzemionkowych otrzymywanych poprzez polikondensację TEOS, szybkość procesu żelowania maleje wraz ze wzrostem rozmiaru grup alkoksylowych: od grupy metoksylowej $-\text{OCH}_3$ poprzez etoksylową $-\text{OC}_2\text{H}_5$ do propoksylowej $-\text{OC}_3\text{H}_7$. Materiały otrzymane z metoksylowych monomerów mają więcej mezoporów i makroporów w końcowej strukturze, w porównaniu z bardziej mikroporowatymi kserożelami otrzymanymi z monomerów z grupami etoksyloowymi [26].

Obecność pewnych mostków może zostać wykorzystana do częściowego uporządkowania struktury przez wymuszenie określonej wzajemnej orientacji mostków. Mostki zawierające elektrony π w obecności jonów metali d-elektronowych mogą

³Stopień kondensacji jest to procent grup funkcyjnych (np. alkoksylowych), które uległy polikondensacji tworząc usieciowaną strukturę. Niskie wartości stopnia kondensacji świadczą o obecności dużej ilości niezhydrolizowanych grup alkoksylowych oraz nieskondensowanych grup hydroksylowych a zatem o słabszym usieciowaniu końcowego materiału. Termin ten nie powinien być kojarzony ze stopniem polikondensacji.

ulegać częściowej organizacji, na skutek koordynowania elektronów π przez ww. jony.

Na uwagę zasługują również syntezy MP bez obecności jonów metali, gdzie organiczne grupy ulegają samoczynnej organizacji podczas hydrolizy i kondensacji. Jako przykład można podać użycie mostków mocznikowych ulegających wzajemnej orientacji przez utworzenie sieci silnych wiązań wodorowych [27].

2.2.3. Starzenie i suszenie

Produkt otrzymany w wyniku żelowania jest ciałem stałym, lecz pomimo faktu iż w tej fazie szybkości reakcji chemicznych i przemian fizycznych zachodzących w reagującym układzie maleją, układ jest wciąż dynamiczny, co potwierdza m.in. synereza⁴. Ma ona duży wpływ na teksturę i porowatość końcowego produktu, dlatego bardzo ważne jest kontrolowanie czasu starzenia i warunków, w jakich ono przebiega – jest to kolejny ważny parametr wpływający na strukturę końcowego produktu [28].

Suszenie żelu ma na celu usunięcie pozostałości alkoholu, wody i ewentualnych resztek nieprzereagowanego podczas syntezy monomeru. Z uwagi na niskie stężenia monomerów stosowane zwykle podczas syntezy mostkowanych polisilsekwioksanów w czasie suszenia żel traci nawet do 95% swojej masy. Skutkiem tego jest zmniejszenie struktury porowatej, a niekiedy całkowity zanik porowatości. Większość MP zachowuje porowatość w granicach od 200 do 1200 m²/g podczas ostrożnego suszenia na powietrzu – produkt końcowy takiej obróbki nazywany jest kserożelem. Zastąpienie mieszaniny wody i alkoholu niepolarnym rozpuszczalnikiem przed procesem suszenia skutkuje zwiększeniem rozmiarów porów w porównaniu do metody do zwykłego suszenia. Jest to jednakże proces dość czasochłonny i zwykle słabo wydajny.

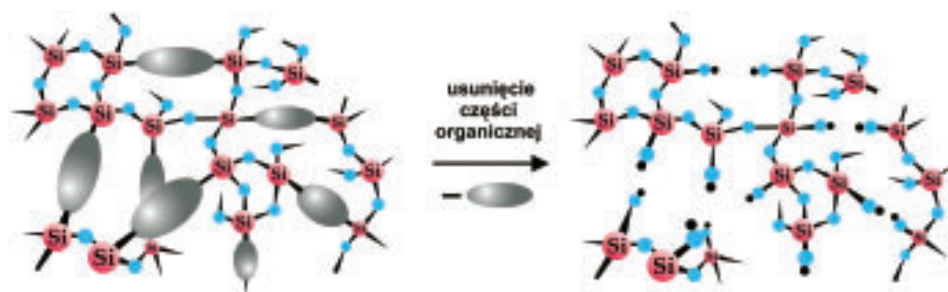
Żel można również poddać ekstrakcji nadkrytycznym CO₂ lub usunąć rozpuszczalnik w warunkach nadkrytycznych – produkt końcowy nazywany jest wówczas aerożelem. Nadkrytyczne CO₂ wypiera rozpuszczalnik podczas ekstrakcji, a potem stopniowo sam zostaje usunięty z próbki – proces ten przebiega na tyle powoli, że nie zachodzą gwałtowne zmiany w strukturze żelu i zachowana zostaje pierwotna struktura porowata lub jest ona zmieniona w niewielkim stopniu. Aerożele mogą być także otrzymane bezpośrednio przez syntezę w nadkrytycznym CO₂ lub kwasie mrówkowym.

Różnica w porowatości pomiędzy kserożelami a aerożelami polisilsekwioksanowymi jest znacząca, i bez żadnego znanego wyjątku powierzchnie właściwe aerożeli są większe od powierzchni właściwych kserożeli dla analogicznych materiałów syntezowanych w tych samych warunkach, osiągając nawet 1800 m²/g [29].

⁴Synereza to wydzielanie się ośrodka dyspersyjnego z żelu związane z procesami koagulacji. Objętość żelu staje się coraz mniejsza, zachowując pierwotny kształt naczynia, w którym się znajduje.

2.3. MODYFIKACJA MOSTKOWANYCH POLISILSESKWIOKSANÓW

MP można poddać dalszej modyfikacji. Jednym z jej sposobów jest usunięcie organicznych mostków ze struktury materiału przez wykorzystanie różnicy w termicznych lub chemicznych właściwościach obydwu komponentów: krzemionkowego i organicznego. Zostało to schematycznie przedstawione na Rysunku 8. W rezultacie zostają wygenerowane dodatkowe pory odpowiadające kształtowi i rozmiarom usuwanych mostków. W przypadku, kiedy poddawany obróbce materiał jest nieporowaty, tworzące się pory mogą zostać wykorzystane jako specyficzne miejsca adsorpcyjne, np. w adsorpcji bądź katalizie kształtoselektywnej. W tej ostatniej technice (będącej w istocie techniką odcisku molekularnego) organiczny mostek pełni rolę tymczasowego szablonu. Modyfikacja przez usunięcie części organicznej została pomyślnie zastosowana dla polimerów krzemooorganicznych, gdzie poprzez utlenienie bocznych grup organicznych otrzymano mikroporowate materiały [30].



Rysunek 8. Tworzenie porowatości poprzez usuwanie mostków organicznych
Figure 8. Creation of porosity by selective removal of organic bridges

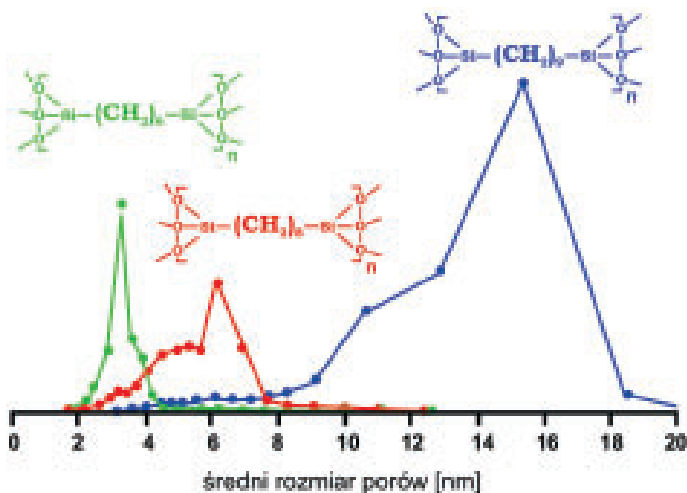
Do organicznych mostków lub grup bocznych można także przyłączyć dodatkowe grupy funkcyjne, służące np. do zakotwiczenia ligandów metali lub do wymuszenia organizacji polimeru, zanim jeszcze nastąpi żelowanie. Często używa się monomerów będących kompleksami metalu z odpowiednimi ligandami. Rezultatem polikondensacji jest wówczas materiał zawierający homogenicznie rozproszone atomy metalu w całej objętości materiału [31–33].

Kompleksacja metali przez grupy łączące w wielu przypadkach wpływa na kinetykę procesu żelowania; wykazano np. wzrost szybkości żelowania monomeru z mostkiem butylenowym, w obecności soli palladu(II) [34]. Sole palladu(II) zmniejszają czasy żelowania polisilsekwioksanów z mostkiem etylenowym ponad tysiąc-krotnie. Jednakże procesy te są komplikowane przez redukcję palladu(II) do palladu(0), zachodzące na skutek utleniania etanolu uwolnionego podczas polikondensacji.

3. STRUKTURA POROWATA MOSTKOWANYCH POLISILSESKWIOKSANÓW

Porowatość jest jedną z najważniejszych cech rzutujących na potencjalne zastosowania MP jako katalizatorów, wypełnień chromatograficznych, membran czy adsorbentów. Dwa najważniejsze czynniki wpływające na strukturę porowatą to stopień usieciowania żelu, będący funkcją stopnia kondensacji oraz elastyczność mostka organicznego. W dokładniejszych rozważaniach uwzględnić należy wpływ innych czynników, takich jak: pH, rodzaj i stężenie katalizatora, temperatura, rozpuszczalnik, czas starzenia.

Użycie monomerów z długimi, elastycznymi łańcuchami prowadzi czasem do całkowitego zaniku porowatości, co można zaobserwować szczególnie podczas syntezy prowadzonej w warunkach kwasowych. Prowadzenie polikondensacji w warunkach zasadowych oraz użycie monomerów ze sztywnymi mostkami niemal zawsze prowadzi do otrzymania struktur zachowujących strukturę porowatą podczas suszenia [35].



Rysunek 9. Wpływ długości mostka na średni rozmiar porów [7]
Figure 9. Influence of the length of a spacer on the average pore diameter [7]

MP wytworzone z monomerów ze sztywnymi mostkami aryłowymi, etylenowymi lub acetylenowymi mają wysokie powierzchnie właściwe i są mikroporowate. Aerożele aryłowe, ekstrahowane nadkrytycznym CO_2 , nie tylko nie tracą swojej mikroporowatości, ale dodatkowo, w wyniku przemian zachodzących w żelu podczas suszenia, zostaje wytworzona dodatkowa mezoporowatość, co powoduje wzrost powierzchni właściwej nawet do $1800 \text{ m}^2/\text{g}$ [29]. MP z mostkami alkylenowymi o długości do 10 atomów węgla w łańcuchu otrzymane w obecności katalizatora zasadowego tworzą mezoporowate żele, a średnica porów jest z grubsza proporcjo-

nalna do długości organicznego mostka. Przykład takiej zależności pokazano na Rysunku 9. Obecność nienasyconych lub arylowych grup jako mostków powoduje usztywnienie struktury i zapobiega zapadaniu się porów podczas suszenia.

W przypadku kserozeli kwasowych mezoporowatość występuje wtedy, gdy mostek ma mniej niż 4 atomy węgla w łańcuchu, a w przypadku kserozeli zasadowych – mniej niż 14 [36–39]. Dłuższe mostki prowadzą do otrzymania nieporowatych struktur.

Podsumowując należy stwierdzić, że porowatość jest bezpośrednią funkcją natury organicznego mostka, przede wszystkim jego sztywności. Sztywne mostki arylowe ułatwiają tworzenie słabo podatnej na zmiany struktury, więc utrata porowatości podczas suszenia jest nieznaczna. W przypadku bardziej giętkich grup alkylonowych, utrata porowatości podczas suszenia następuje prawdopodobnie z powodu większej podatności na destrukcję mniej skondensowanej struktury, co jest szczególnie widoczne w warunkach kwasowych. Żele otrzymane w warunkach zasadowych mają większy stopień kondensacji i dopiero dłuższe mostki są na tyle nie sztywne, że nie zapobiegają zniszczeniu porowatości podczas suszenia.

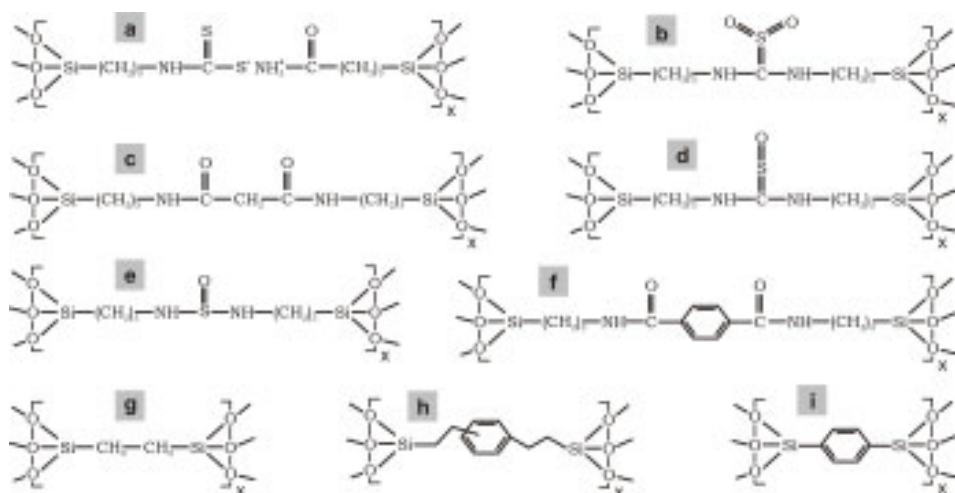
Połączenie metody zol-żel z techniką odwzorowania (ang. *templating*) pozwala na otrzymanie struktury porowatej złożonej z układu uporządkowanych porów o takich samych rozmiarach [40]. Użycie surfaktantów lub polimerów blokowych tworzących w określonych warunkach micide, na których zachodzi polikondensacja, a następnie usunięcie matrycy po zakończeniu procesu zol-żel, prowadzi do uzyskania materiału porowatego, zawierającego sieć mniej lub bardziej regularnych porów o rozmiarach odpowiadających rozmiarom usuniętego templat. W takich materiałach często obecna jest również sieć niejednorodnych porów tworzona na skutek procesu żelowania zachodzącego w całej objętości produktu. Gama stosowanych surfaktantów sięga od halogenków alkylotrimetyloamoniowych do kopolimerów blokowych. Po syntezie uwięziony w porach templat usuwa się najczęściej przez kalcynację lub ekstrakcję. W przypadku użycia do syntezy mostkowanych monomerów polisiloksokwioxanowych otrzymane materiały oznacza się skrótem PMO, od ich angielskiej nazwy *Periodic Mesoporous Organosilicas*. Ostatnimi laty zainteresowanie tą grupą materiałów stale wzrasta, nie tylko z uwagi na możliwość otrzymania periodycznie uporządkowanych struktur zawierających mostki organiczne różnego typu [41–44], ale także ze względu na możliwość otrzymania struktur krystalicznych [45, 46], w tym nawet uporządkowanych hierarchicznie [47]. Większość opisywanych w literaturze zastosowań dotyczy użycia materiałów typu PMO jako sorbentów różnego typu substancji organicznych i nieorganicznych z fazy wodnej. Dokładna charakterystyka tych struktur wykracza poza ramy niniejszego przeglądu, chociażby z uwagi na bardzo dużą i stale rosnącą liczbę doniesień o syntezie i zastosowaniu materiałów typu PMO [48].

4. ZASTOSOWANIE MOSTKOWANYCH POLISILSESKWIOKSANÓW W ADSORPCJI

Pierwsze zastosowania mostkowanych polisilsekwioksanów związane były z ich użyciem jako modyfikatorów powierzchni i promotorów adhezji, np. związków z mostkami siarczkowymi użyto jako wypełniaczy gumy [49]; stosowano je także jako składniki powłok ochronnych lub porogeny w nieorganicznych membranach [50]. Nieporowate membrany otrzymane z kserożelu z mostkiem bisamidoarylowym wykazywały wysoką selektywność rozdziału mieszaniny wódór/metan (120:1), zachowując podobną prędkość przepływu do membran opartych na organicznych polimerach [51]. Doniesiono także o membranach przewodzących protony do produkcji ogniw paliwowych, opartych na klasterach kwasu wolframianofosforowego, rozproszonych w różnych nieporowatych mostkowanych polisilsekwioksanach – wykazały one przewodnictwo 0,03 S/cm w 160°C [52–54].

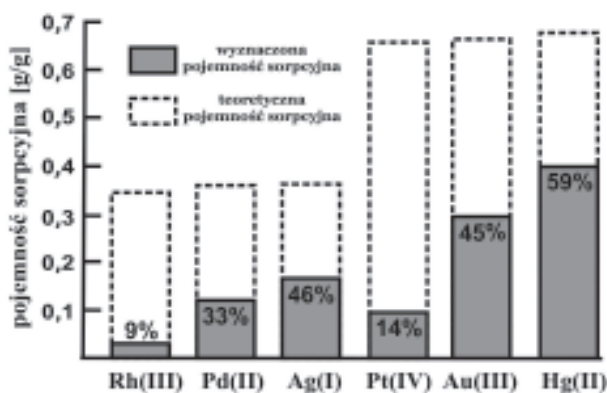
Rozwinięta powierzchnia właściwa i obecność różnych grup chemicznych na powierzchni sprawia, iż MP są potencjalnymi materiałami na nośniki katalizatorów. Serię hybryd z uwięzionym w matrycy rutenem [55], irydem [56] i rodem [57] otrzymano i użyto do hydrogenizacji aldehydów, olefin i arenów. Aktywność takich katalizatorów rosła w szeregu ruten → iryd → rod. Związki z rodem użyte w reakcjach hydroformylowania olefin wykazały dobrą selektywność w stosunku do terminalnych atomów węgla. Kontrolę stopnia kondensacji wykorzystano do nadania materiałom pożądaných właściwości mechanicznych i chemicznych.

Te same grupy funkcyjne, stosowane jako ligandy metali, w zastosowaniach katalitycznych mogą zostać użyte do adsorbowania metali. MP z mostkiem dipropyloaminowym użyto do adsorpcji metali z roztworów wodnych [58–60]. Kompleksy miedzi z etylenobis(aminopropylo)trietoksyloksyanem posłużyły do funkcjonalizacji wewnętrznych ścian porów MCM-41 [61]. Miedź usunięto pozostawiając grupy etylenodiaminowe usytuowane preferencyjnie w strukturze żelu. MP z mostkami eterokoronowymi wykorzystano do wiązania kationów metali alkalicznych [62, 63]. Zauważyć tutaj należy, że metoda zol-żel różni się od klasycznej immobilizacji kompleksów metali przejściowych na powierzchni krzemionki [64]: matryca tlenkowa budowana jest dookoła kompleksu, czego ujemną stroną jest fakt, iż część kompleksów (a zatem i aktywnych miejsc katalitycznych) jest niedostępna, ponieważ nie leży na powierzchni. Zaletą natomiast jest homogeniczne rozproszenie miejsc katalitycznych w całej masie materiału. To poprawia stabilność katalizatora oraz – biorąc pod uwagę strukturę porowatą i dużą powierzchnię właściwą – znacznie zwiększa ilość aktywnych miejsc adsorpcyjnych dostępnych dla reagentów [65]. Doniesiono już o syntezie mikroporowatych amorficznych mieszanych katalizatorów tlenkowych materiałów z regulowaną polarnością powierzchni [66] oraz katalizatorów kształtoselektywnych [67].



Rysunek 10. Przykłady monomerów MP badanych pod kątem ich przydatności jako adsorbentów [40]
 Figure 10. Representative of organic bridges used in adsorption applications (Figure adapted from [40])

Grupa badawcza z Nowosybirsk podjęła obszerne badania mające na celu sprawdzenie właściwości sorpcyjnych mostkowanych polisilsekwioxanów w odniesieniu do roztworów metali ciężkich. Kserozele z mostkami ditiokarbamatowymi (Rys. 10a) zastosowano jako adsorbenty jonów Ag(I), Hg(II), Au(III), Pt(IV), Pd(II) i Rh(III) z fazy ciekłej [68]. Użyte materiały wykazywały obiecujące właściwości, w szczególności jeżeli chodzi o sorpcję jonów Hg(II) i Au(II) (Rys. 11).



Rysunek 11. Pojemności sorpcyjne kserozeli z mostkami ditiokarbamatowymi, w odniesieniu do badanych jonów metali [68]
 Figure 11. Theoretical and observed static sorption capacities for different metals [68]

Wbudowując w strukturę MP mostki przedstawione na Rysunku 10b i 10c, badano sorpcję wanadu(V) z wodnych roztworów zawierających mieszaninę róż-

nych jonów: Co(II), Cd(II), Cu(II), Ni(II), Zn(II), Mo(VI) i U(VI) [69]. Wykazano, że sorpcja wanadu(V) obecnego w roztworze w postaci jonów VO_2^+ jest ponad stukrotnie większa od sorpcji pozostałych jonów i wynosi ~ 400 mg/g. Zaadsorbowane jony zostały łatwo desorbowane przez użycie HCl, NH_4OH czy Na_2CO_3 , co nie powodowało żadnych zmian w strukturze adsorbentów.

Stosując kserożele z mostkami przedstawionymi na Rysunku 10b–10e użyto jako sorbentów całej gamy lantanowców: La, Ce, Pr, Nd(III), Pm, Sm(III), Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er(III), Tm(III), Yb, Lu z kwaśnych roztworów [70]. Zmierzone wartości pojemności sorpcyjnych mieściły się w zakresie 76–215 mg/g. Materiał o strukturze przedstawionej na Rysunku 10e okazał się szczególnie dobrym sorbentem i został użyty do odzyskiwania resztek lantanowców ze ścieków przemysłowych.

Inne badania prowadzone przez grupę z Nowosybirsk obejmowały metale, takie jak V(VI), Mo(VI), W(VI), Th(IV) i U(VI), i ich adsorpcję z kwaśnych wodnych roztworów zawierających jony Cu(II), Zn(II), Ni(II), Cd(II) i Co(II) [71, 72]. Badania wykazały, że nawet w tysiącrotnym nadmiarze jonów interferujących selektywna adsorpcja nie jest powstrzymana w przypadku sorpcji jonów Mo(VI), W(VI). Adsorbenty były łatwo regenerowane przy użyciu 6M HCl. Stosowano również organiczne trialkoksylany do sorpcji jonów Hg(II), Bi(III) i Cd(II) [73].

Burleigh i in. otrzymali selektywne sorbenty jonów Cu(II), Ni(II) i Zn(II) używając podczas syntezy właśnie tych jonów, jako matryc kreujących specyficzne miejsca sorpcyjne [74]. Wykazano że badane metale są selektywnie adsorbowane a otrzymane adsorbenty oprócz wysokiej selektywności wykazują dobre właściwości kinetyczne. Było to szczególnie widoczne dla miedzi, której ponad 99% adsorbowało się w czasie krótszym niż minuta. Otrzymane sorbenty były łatwo regenerowane za pomocą HNO_3 .

Dzięki homogenicznej dystrybucji organicznych mostków i wysokim powierzchniom właściwym, polisilsekwioksany okazały się potencjalnymi adsorbentami fenoli z wodnych roztworów [75]. Kserożele z mostkami 1,4-bis(trimetoksyliletyleno)fenylowymi i 1,2-bis(trietoksyliletyleno)etanowymi (Rys. 10g,h) otrzymane techniką zol-żel w obecności surfaktanta wykazały dobre właściwości sorpcyjne w odniesieniu do analizowanych związków. Dużą rolę odegrała obecność pierścieni aromatycznych w strukturze kserożeli, promująca adsorpcję poprzez oddziaływania π - π pomiędzy pierścieniami adsorbentu i adsorbatu.

MP z mostkami etylenowymi i fenylenowymi zostały również użyte jako adsorbenty szeregu związków organicznych z fazy gazowej [76]. Wykazano, iż mogą one być stosowane jako skuteczne adsorbenty związków, takich jak: heksan, heptan, cykloheksan czy benzen. W wielu przypadkach pojemności sorpcyjne badanych materiałów przewyższały pojemności sorpcyjne innych typów adsorbentów.

Uporządkowane mezoporowate materiały krzemionkowe typu PMO (ang. *periodic mesoporous organosilicas*) także zostały przetestowane jako sorbenty różnych jonów metali. Materiały z mostkami tetrasulfidowymi ($-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-$) okazały się być dobrymi selektywnymi sorbentami jonów rtęci(II), wykazując jednocześnie słabe powinowactwo do jonów Pb(II), Cd(II), Zn(II) i Cu(II) [77]. Materiały z most-

kami *N,N*-bis(trimetoksyl)propyloetylenodiaminowymi ($-(\text{CH}_3)_3\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-}$) skutecznie adsorbują jony Cu(II) [78], przy czym skuteczność ta jest kilkunastokrotnie wyższa, jeżeli podczas syntezy użyte zostaną jony miedzi(II) preferencyjnie orientujące grupy aminowe, co powoduje, iż elastyczne mostki po usunięciu ww. jonów tworzą specyficzne miejsca adsorpcyjne [79].

PODSUMOWANIE

Mostkowane polisilsekwoksany (MP) są grupą materiałów hybrydowych wzbudzającą coraz większe zainteresowanie, ze względu na wiele potencjalnych zastosowań związanych, głównie z adsorpcją, katalizą i technikami separacyjnymi. Ich synteza oparta na technice zol-żel jest prosta, a odpowiedni wybór monomerów oraz kontrola warunków prowadzenia syntezy pozwala na dość precyzyjną regulację właściwości końcowych materiałów; w odniesieniu do sorbentów najważniejszymi z nich są: porowatość oraz skład chemiczny powierzchni. Pojawiające się ostatnimi laty doniesienia opisujące użycie MP procesach adsorpcyjnych [58–76] wyznaczają jeden z możliwych obszarów zastosowań tych hybrydowych struktur.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną podziękować MNiSW za finansowanie badań nad mostkowymi polisilsekwoksanami w ramach projektu N204 172 31/3815.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] K.J. Shea, J. Moreau, D.A. Loy, R.J.P. Corriu, B. Boury, [w:] *Functional Hybrid Materials*, P. Gomez-Romero, C. Sanchez, Eds, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2004.
- [2] G. Kickelbick, [w:] *Hybrid Materials*, G. Kickelbick, Eds, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2007.
- [3] S. Nahar-Borchert, E. Kroke, R. Riedel, B. Boury, R.J. Corriu, *Organomet. Chem.*, 2003, **686**, 127.
- [4] K.J. Shea, D.A. Loy, O.J. Webster, *Chem. Mater.*, 1989, **1**, 572.
- [5] K.J. Shea, D.A. Loy, O.J. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6700.
- [6] S.T. Hobson, K.J. Shea, *Chem. Mater.*, 1997, **9**, 616.
- [7] K.J. Shea, D.A. Loy, *Chem. Mater.*, 2001, **13**, 3306.
- [8] K.J. Shea, D.A. Loy, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 707.
- [9] C.J. Brinker, G.W. Scherer, *Sol-gel science*, Academic Press, London, 1990.
- [10] J.D. Wright, J.M. Sommerdijk, *Sol-gel materials. Chemistry and Applications*, CRC Press, Washington, D. C. 2001.
- [11] R.J.P. Corriu, A. Mehdi, C. Reye, *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**, 4437.
- [12] G. Cerveau, R.J.P. Corriu, *Coord. Chem. Rev.*, 1998, **178–180**, 1051.
- [13] F.D. Osterholtz, E.R. Pohl, *J. Adhes. Sci. Technol.*, 1992, **6**, 127.

- [14] R.J. Hook, *J. Non-Cryst. Solids*, 1996, **195**, 1.
- [15] A. Martino, S.A. Yamanaka, J.S. Kawola, D.A. Loy, *Chem. Mater.*, 1997, **9**, 423.
- [16] P.J. Barrie, S.W. Carr, D. Li Ou, A.C. Sullivan, *J. Chem. Mater.*, 1995, **7**, 265.
- [17] M.T. Reetz, A. Zonta, *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 301.
- [18] G.E. Wheeler, S.A. Fleming, [w:] *Ultrastructure Processing of Advanced Materials*, D.R. Uhlmann, D.R. Ulrich, Eds, Wiley, New York 1992.
- [19] G. Cerveau, R.J.P. Corriu, E. Framery, *Polyhedron*, 2000, **19**, 307.
- [20] T.J. Barton, L.M. Bull, W.G. Klemperer, D.A. Loy, B. McEnaney, M. Misono, P.A. Monson, G. Pez, G. W. Scherer, J.C. Vartuli, O.M. Yaghir, *Chem. Mater.*, 1999, **11**, 2633.
- [21] Y.L. Zub, I.V. Melnyk, N.V. Stolyarchuk, H.I. Dobryans'ka, M. Barczak, A. Dąbrowski, *Prog. Solid State Chem.*, 2005, **33**, 179.
- [22] A. Dąbrowski, M. Barczak, N.V. Stolyarchuk (Shvaykovska), I.V. Melnyk, Yu. L. Zub, *Adsorption*, 2005, **11**, 501.
- [23] D.A. Loy, *Chem. Mater.*, 1997, **9**, 423.
- [24] D.A. Loy J.P. Carpenter, S.A. Myers, R.A. Assink, J.H. Small, J. Greaves, K.J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 8501.
- [25] D.A. Loy J.P. Carpenter, S.A. Yamanaka, M.D. McClain, J. Greaves, S. Hobson, K.J. Shea, *Chem. Mater.*, 1998, **10**, 4129.
- [26] D.A. Loy, B.M. Baugher, S. Prabakar, R.A. Assink, K.J. Shea, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, 1995, **371**, 229.
- [27] J.J.E. Moreau, L. Vellutini, M.W.C. Man, C. Bied, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 1509.
- [28] D.A. Loy, J.H. Small, K.A. DeFriend, K.V. Wilson Jr., M. Minke, B.M. Baugher, C.R. Baugher, D. A. Schneider, K.J. Shea, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 2005, **847**, 99.
- [29] D.A. Loy, K.J. Shea, E.M. Russick, [w:] *Better Ceramics Through Chemistry V*, M.J. Hampden-Smith, W.G. Klemperer, C.J. Brinker, Eds, MRS Symp. Proc., Material Research Society: Pittsburgh, 1992, **271**, 699.
- [30] D.D. Whitehurst, T.O. Mitchell, German Patent 2 511 344, 1975.
- [31] K. Nakanishi, R. Takahashi, H. Soga, *J. Non-Cryst. Solids*, 1992, **147–148**, 291.
- [32] U. Schubert, N. Husing, A. Lorenz, *Chem. Mater.*, 1995, **7**, 2010.
- [33] U. Schubert, *New J. Chem.*, 1994, **18**, 1049.
- [34] R.J.P. Corriu, J.J.E. Moreau, P. Thepot, M.W. Chi Man, *J. Mater. Chem.*, 1994, **4**, 987.
- [35] D.A. Loy, J.H. Small, K.A. DeFriend, K.V. Wilson Jr., M. Minke, B.M. Baugher, C.R. Baugher, D.A. Schneider, K.J. Shea, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 2005, **847**, 165.
- [36] D.A. Loy, K.J. Shea, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 1431.
- [37] D.A. Loy, G.P. Jamison, B.M. Baugher, E.M. Russick, R.A. Assink, S. Prabakar, K.J. Shea, *J. Non-Cryst. Solids*, 1995, **186**, 44.
- [38] J.H. Small, K.J. Shea, D.A. Loy, *J. Non-Cryst. Solids*, 1993, **160**, 234.
- [39] H.W. Oviatt, Jr., K.J. Shea, J.H. Small, *Chem. Mater.*, 1993, **5**, 943.
- [40] A. Dąbrowski, M. Barczak, *Croat. Chem. Acta*, 2007, **80**, 367 i prace tam cytowane.
- [41] T. Asefa, M.J. MacLachlan, N. Coombs, G.A. Ozin, *Nature*, 1999, **402**, 867.
- [42] T. Asefa, M. Kruk, M.J. MacLachlan, N. Coombs, H. Grondy, M. Jaroniec, G.A. Ozin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 8520.
- [43] R.M. Grudzien, B.E. Grabicka, S. Pikus, M. Jaroniec, *Chem. Mater.*, 2006, **18**, 1722.
- [44] J. Morell, M. Gungerich, G. Wolter, J. Jiao, M. Hunger, P.J. Klar, M. Froba, *J. Mater. Chem.*, 2006, **16**, 2809.
- [45] J.J.E. Moreau, B.P. Pichon, M. Wong Chi Man, C. Bied, H. Pritzkow, J.-L. Bantignies, P. Diu-donne, J.-L. Sauvajol, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **13**, 203.
- [46] M. Cornelius, F. Hoffmann, M. Fröba, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 6674.

- [47] S. Inagaki, S. Guan, T. Ohsuna, O. Terasaki, *Nature*, 2002, **416**, 304.
- [48] B. Hatton, K. Landskron, W. Whitnall, D. Perovic, G.A. Ozin, *Acc. Chem. Res.*, 2005, **38**, 305 i prace tam cytowane.
- [49] F. Thurn, S. Wolff, *Kautsch. Gumami, Kunstst.*, 1975, **28**, 733.
- [50] C.J. Brinker, R. Sehgal, S.L. Hietala, R. Deshpande, D.M. Smith, D. Loy, C.S. Ashley, *J. Membr. Sci.*, 1994, **94**, 508.
- [51] C. Guizard, P. Lacan, *New J. Chem.*, 1994, **18**, 1097.
- [52] I. Honma, H. Nakajima, O. Nishikawa, T. Sugimoto, S. Nomura, *J. Electrochem. Soc.*, 2003, **150**, 616.
- [53] I. Honma, H. Nakajima, O. Nishikawa, T. Sugimoto, S. Nomura, *J. Electrochem. Soc.*, 2002, **149**, 1389.
- [54] I. Honma, H. Nakajima, O. Nishikawa, T. Sugimoto, S. Nomura, *Electrochemistry*, 2002, **70**, 920.
- [55] E. Lindner, A. Jager, F. Auer, W. Wielandt, P. Wagner, *J. Mol. Catal.*, 1998, **129**, 91.
- [56] E. Fache, C. Mercier, N. Panier, B. Despeyroux, P. Panter, *J. Mol. Catal.*, 1993, **79**, 117.
- [57] H. Gao, R.J. Angelici, *Organometallics*, 1999, **18**, 989.
- [58] P. Panster, R. Gradl, P. Kleinschmit, Patent DE 3,837,418 (1990).
- [59] P. Panster, S. Wieland, Patent DE 3,925,359 (1991).
- [60] P. Panster, K.H. Koenig, E. Schopenhauer-Gehrmann, P. Kleinschmit, Patent DE 3706523 (1998).
- [61] S. Dai, M.C. Burleigh, Y.H. Ju, H.J. Gao, J.S. Lin, S.J. Pennycook, C.E. Barnes, Z.L. Xue, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 992.
- [62] C. Chuit, R.J.P. Corriu, G. Dubois, C. Reye, *Chem. Commun.*, 1999, **8**, 723.
- [63] G. Dubois, C. Reye, R.J.P. Corriu, C. Chuit, *J. Mater. Chem.*, 2000, **10**, 1091.
- [64] F.R. Hantle, *Supported Metal Complexes*, Reidel, Dordrecht 1985.
- [65] U. Schubert, *New J. Chem.*, 1994, **18**, 1049 i prace tam cytowane.
- [66] S. Klein, W.F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 2230.
- [67] W.F. Maier, J.A. Martens, S. Klein, J. Heilmann, R. Parton, K. Vercruyse, P.A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 180.
- [68] Yu. N. Pozhidaev, E.N. Oborina, L.I. Belousova, N.N. Vlasova, M. G. Voronkov, *Dokl. Chem.*, 2004, **399**, 250.
- [69] A.I. Kirillov, E.V. Panezhda, N.N. Vlasova, Yu. N. Pozhidaev, O.A. Minchenko, L.I. Belousova, M.G. Voronkov, *Rus. J. Appl. Chem.*, 2001, **74**, 950.
- [70] Yu. N. Pozhidaev, E.V. Panezhda, O. Yu. Grigor'eva, A.I. Kirillov, L.I. Belousova, N.N. Vlasova, M.G. Voronkov, *Dokl. Chem.*, 2003, **393**, 283.
- [71] Yu. N. Pozhidaev, E.V. Panezhda, O. Yu. Grigor'eva, A.I. Kirillov, L.I. Belousova, N.N. Vlasova, M.G. Voronkov, *Dokl. Chem.*, 2003, **389**, 768.
- [72] A.I. Kirillov, E.V. Panezhda, L.I. Belousova, O. Yu. Grigor'eva, Yu. N. Pozhidaev, N. Vlasova, M.G. Voronkov, *Rus. J. Appl. Chem.*, 2002, **75**, 724.
- [73] Yu. N. Pozhidaev, E.V. Panezhda, A.I. Kirillov, L.I. Belousova, N.N. Vlasova, M.G. Voronkov, *Dokl. Chem.*, 2002, **385**, 218.
- [74] M.C. Burleigh, S. Dai, E.W. Hagaman, J.S. Lin, *Chem. Mater.*, 2001, **13**, 2537.
- [75] M.C. Burleigh, M.A. Markowitz, M.S. Spector, B.P. Gaber, *Env. Sci. Technol.*, 2002, **36**, 2515.
- [76] A. Dąbrowski, M. Barczak, E. Robens, N.V. Stolyarchuk, G.R. Yurchenko, O.K. Matkovskii, Yu. L. Zub, *Appl. Surf. Sci.*, 2007, **253**, 5747.
- [77] L. Zhang, W. Zhang, J. Shi, Z. Hua, Y. Li, J. Yan, *Chem. Commun.*, 2003, 210.
- [78] K. Hossain, L. Mercier, *Adv. Mater.*, 2002, **14**, 1053.
- [79] H. Zhu, D. Jones, J. Zając, R. Dutartre, M. Rhomari, J. Roziere, *Chem. Mater.*, 2002, **14**, 4886.

**MODYFIKOWANE WĘGLE AKTYWNE
– OTRZYMYWANIE ORAZ PERSPEKTYWICZNE
KIERUNKI ICH WYKORZYSTANIA**

**MODIFIED ACTIVE CARBONS
– PREPARATION AND PROSPECTIVE APPLICATION**

Piotr Nowicki, Helena Wachowska

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
Zakład Chemii i Technologii Węgla
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Abstract

Wprowadzenie

1. Otrzymywanie węgla aktywnych wzbogaconych w tlenowe grupy funkcyjne
2. Otrzymywanie węgla aktywnych wzbogaconych w azot
3. Perspektywiczne kierunki wykorzystania węgla aktywnych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Piotr Nowicki jest adiunktem w Zakładzie Chemii i Technologii Węgla na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Stopień magistra uzyskał w 2004 r., a tytuł doktora w 2008 r. na Wydziale Chemii UAM.

Jego tematyka badawcza koncentruje się wokół wytwarzania i badania właściwości fizyko-chemicznych nowych rodzajów sorbentów węglowych, ze szczególnym uwzględnieniem węgla aktywnych modyfikowanych azotem.

Jest współautorem 18 publikacji w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz 25 prezentacji na konferencjach krajowych i zagranicznych.



Prof. dr hab. Helena Wachowska jest kierownikiem Zakładu Chemii i Technologii Węgla na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Stopień magistra uzyskała w 1963 r., doktora – 1970, dr hab. – 1981, tytuł naukowy profesora – 1996, od 2003 profesor zwyczajny.

Główne zainteresowania naukowe to: chemia i technologia węgla, technologia chemiczna oraz preparatyka węgla aktywnych, ich modyfikacja, charakterystyka i zastosowanie (m.in. w ochronie środowiska i elektrochemii).

Jest autorką i współautorką ponad 110 artykułów naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz ponad 100 komunikatów i referatów na konferencjach krajowych i zagranicznych.

ABSTRACT

The attractive properties of active carbons are determined by the well-developed surface area and the type, number and mode of bonding of different heteroatoms (oxygen, sulphur, nitrogen, boron, phosphorus, chlorine) with the carbon surface [3–16].

Recently, much attention has been devoted to oxygen and/or nitrogen-enriched active carbons because of a wide gamut of their applications: for adsorption of compounds of acidic character such as SO_2 , H_2S , NO_x , CO_2 from the gas phase [77–90] or for adsorption of metal ions [96–100]. Modified active carbons are also very effective in removal of many organic compounds, such as aromatic and aliphatic amines or phenol and its derivatives [101–107]. Of particular importance is the application of these carbons for production of electrodes in electrochemical capacitors in order to increase their capacity [21, 61, 117–121].

This article presents a survey of literature devoted to methods of synthesis and application of modified active carbons. A special emphasis was placed on the method of preparation nitrogen-enriched active carbons.

Keywords: active carbons, chemical treatment, surface functional groups, oxidation, nitrogen introduction

Słowa kluczowe: węgle aktywne, modyfikacje chemiczne, powierzchniowe grupy funkcyjne, utlenianie, wzbogacanie w azot

WPROWADZENIE

Obserwowany w ostatnich latach wzrost wykorzystania węgla aktywnych, otrzymywanych z węgla kopalnych [1], spowodowany jest zarówno bogatą bazą surowcową, niskim kosztem produkcji, jak również ich korzystnymi właściwościami, takimi jak: bardzo dobrze rozwinięta powierzchnia właściwa, wysoka wytrzymałość mechaniczna i chemiczna, łatwość degradacji zużytego materiału oraz dobre właściwości jonowymienne, które niekiedy są znacznie lepsze niż właściwości materiałów syntetycznych i mineralnych [2].

Właściwości węgla aktywnych zależą w dużym stopniu od rodzaju prekursora użytego do ich produkcji, a także od stopnia rozwinięcia powierzchni właściwej oraz wielkości i rozkładu porów. Jednak największy wpływ na właściwości fizykochemiczne węgla aktywnych mają heteroatomy wbudowane w ich strukturę.

W zależności od metody modyfikacji, w strukturę węgla aktywnych można wprowadzić takie heteroatomy, jak tlen [3, 4], siarka [5, 6], azot [7, 8], bor [9], fosfor [10, 11] oraz halogenowce – głównie chlor [12–14] oraz, w mniejszym stopniu, fluor [15] i jod [16].

Wbudowane heteroatomy mogą być związane ze szkieletem węglowym w dowolny sposób. Większość z nich tworzy bardzo reaktywne grupy funkcyjne z powierzchniowymi atomami węgla występującymi w narożach i na krawędziach krystalitów. Pozostałe tworzą mało reaktywne połączenia w przestrzeni międzykrystalitowej lub też w zdefektowanych obszarach poszczególnych płaszczyzn grafenowych tworzących krystality, przyczyniając się tym samym do stabilizacji układu [2].

Powierzchnię węgla aktywnych można również modyfikować poprzez nanoszenie różnego typu związków organicznych i nieorganicznych. Są to między innymi związki platyny, miedzi, chromu, srebra, potasu, sodu, cynku i kobaltu, a także pirydyna [17]. Uzyskuje się w ten sposób materiały o znacznie podwyższonych i selektywnych zdolnościach sorpcyjnych.

Grupy funkcyjne występujące na powierzchni węgla aktywnych wpływają w bardzo dużym stopniu na szereg ich właściwości fizykochemicznych, powodując zmiany między innymi ich zdolności sorpcyjnych, charakteru kwasowo-zasadowego powierzchni, hydrofobowości lub hydrofilowości, a także właściwości elektrochemicznych, katalitycznych i utleniająco-redukujących.

Obecność ugrupowań funkcyjnych na powierzchni węgla może mieć zarówno korzystny, jak i negatywny wpływ na ich właściwości fizykochemiczne. Na przykład obecność polarnych grup tlenowych poprawia wyraźnie hydrofilowość powierzchni węgla, która z natury ma charakter hydrofobowy [18]. Efekt ten ma szczególnie duże znaczenie przy produkcji katalizatorów metalicznych na nośnikach węglowych metodą impregnacji z roztworów wodnych. Negatywny wpływ grup tlenowych obserwuje się podczas adsorpcji z fazy gazowej, kiedy to ograniczają one cząsteczkom adsorbentu dostęp do części mikroporów, powodując tym samym pogorszenie zdolności sorpcyjnych węgla.

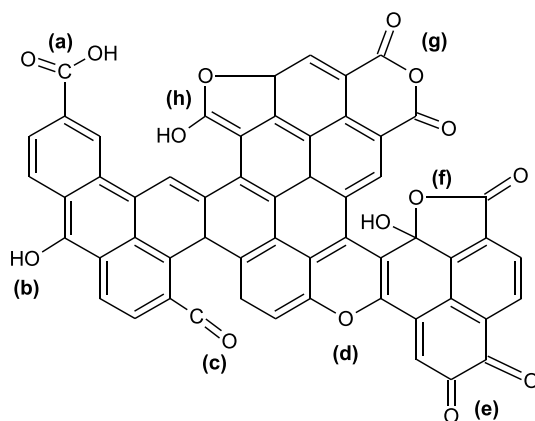
Największym zainteresowaniem spośród wymienionych węgla modyfikowanych cieszą się te, które w swej budowie zawierają tlen i azot. Związane jest to z możliwością wykorzystania ich w wielu dziedzinach, np. jako adsorbenty do usuwania zanieczyszczeń z fazy gazowej i ciekłej [19–21], jako katalizatory lub nośniki katalizatorów [22–24] oraz jako materiały elektrodowe dla kondensatorów elektrochemicznych, w celu poprawy ich parametrów pojemnościowych [25].

1. OTRZYMYWANIE WĘGLI AKTYWNYCH WZBOGACONYCH W TLENOWE GRUPY FUNKCYJNE

Powierzchniowe grupy funkcyjne mogą pochodzić z surowca wyjściowego, z którego został otrzymany węgiel aktywny, ale też mogą być wytworzone podczas procesu aktywacji. W przypadku węgla aktywnych nie poddanych dodatkowym modyfikacjom, decydujący wpływ na właściwości chemiczne ma obecność lub brak tlenu na powierzchni.

Ugrupowania tlenowe mogą powstawać samoczynnie na skutek chemisorpcji tlenu na powierzchni węgla aktywnego lub też mogą się tworzyć na drodze różnego rodzaju modyfikacji chemicznej. Jednym ze sposobów wytwarzania znacznej ilości ugrupowań tlenowych jest aktywacja materiałów węglowych za pomocą utleniaczy gazowych, takich jak para wodna, tlenek węgla(IV), tlen oraz tlenki azotu [4, 17]. Znacznie bardziej efektywną metodą generowania grup tlenowych jest utlenianie materiałów węglowych za pomocą roztworów utleniających, takich jak HNO_3 , H_2O_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, NaOCl , CH_3COOOH , czy też mieszanina HNO_3 i H_2SO_4 [26–32].

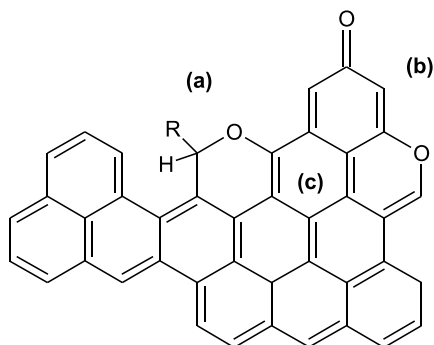
Ugrupowania tlenowe występujące na powierzchni węgla aktywnych mogą mieć charakter kwasowy (Rys. 1) lub zasadowy (Rys. 2) [2, 4, 17, 19].



Rysunek 1. Typy powierzchniowych tlenowych grup funkcyjnych o charakterze kwasowym: a) karboksylowa, b) fenolowa, c) karbonylowa, d) eterowa, e) chinonowa, f) laktolowa, g) bezwodnikowa, h) laktonowa

Figure 1. Types of surface oxygen functional groups of acidic character:

a) carboxylic, b) phenol, c) carbonyl, d) ether, e) quinone, f) lactol, g) anhydride, h) lactone



Rysunek 2. Typy powierzchniowych tlenowych grup funkcyjnych o charakterze zasadowym:

a) chromenowa, b) pironowa, c) elektrony π płaszczyzn grafenowych
 Figure 2. Types of oxygen surface functional groups of basic character:
 a) chromene, b) pyrone-like, c) π electrons of graphene layers

Grupy zasadowe powstają zazwyczaj w wyniku chemisorpcji tlenu na powierzchni węgla lub podczas wygrzewania węgla o charakterze kwasowym w atmosferze gazu obojętnego, w temperaturze powyżej 800°C. Wzrost temperatury powoduje rozkład grup kwasowych i wytworzenie na powierzchni węgla bardzo reaktywnych centrów aktywnych (wolnych rodników), które po ochłodzeniu w strumieniu gazu obojętnego do temperatury poniżej 200°C i ponownej ekspozycji materiału węglowego na działanie powietrza, chemisorbują tlen tworząc ugrupowania o charakterze zasadowym [33].

Węgłe aktywne o charakterze zasadowym można uzyskać również poprzez wygrzewanie węgla o charakterze kwasowym w atmosferze redukującej, np. w przepływie wodoru [34]. Tak otrzymane węgle wykazują bardziej zasadowy charakter niż wygrzewane w atmosferze gazu obojętnego, a zarazem mniejszą podatność na ponowne utlenianie. Zasadowość węgla jest tym większa, im wyższa jest temperatura wygrzewania węgla w strumieniu wodoru. Jest to spowodowane stabilizacją centrów aktywnych, powstających na skutek rozkładu grup kwasowych, poprzez atomy wodoru.

Ugrupowania kwasowe na powierzchni węgla aktywnych powstają głównie w wyniku utleniania węgla w fazie ciekłej (niezależnie od rodzaju użytego utleniacza) oraz podczas utleniania tlenem (w temperaturze 400–450°C) i ozonem, a także parą wodną (w temp. 400–500°C) oraz ditlenkiem węgla (w temp. 400–600°C) [17, 26, 30, 35–39]. W zależności od typu czynnika utleniającego, obserwuje się zróżnicowane przyrosty ilości powierzchniowych tlenowych grup funkcyjnych, które powodują zmiany we właściwościach powierzchniowych i w strukturze porowatej węgla. Podczas utleniania węgla aktywnych w fazie gazowej zawartość tlenu może wzrosnąć do 15%, podczas gdy w przypadku utleniania w fazie ciekłej nawet do 25% [40].

Utlenianie węgla w fazie gazowej jest rzadziej stosowane w praktyce. Tak przeprowadzona obróbka utleniająca powoduje bowiem nie tylko zmiany we właściwoś-

ciach fizykochemicznych węgla, ale również modyfikuje je pod względem technologicznym. Zmiany te są tym większe, im wyższa temperatura procesu i im niższy stopień uwęglenia materiału [41].

W przypadku utleniania tlenem atmosferycznym z powietrza, makrocząsteczki węgla ulegają przemianom z utworzeniem nowych cząsteczek, które reagując z tlenem tworzą najczęściej CO_2 , CO i H_2O . Równolegle zachodzi proces wbudowywania się atomów tlenu w strukturę aromatyczną węgla. Mechanizm utleniania można przedstawić następująco: sorpcja tlenu na aktywnych centrach powierzchni węgla prowadząca do wytworzenia kompleksów węglowo-tlenowych (najczęściej w miejscu występowania grup $-\text{CH}_2-$) [42]. Wobec czego ugrupowania węgla alifatycznego w położeniu α do pierścienia aromatycznego lub ugrupowań $-\text{OR}$ ulegają działaniu tlenu w pierwszej kolejności [41]. W czasie procesu utleniania następuje wzrost masy próbki na skutek tworzenia się nadtlenków i wodoronadtlenków, które rozpadają się na grupy funkcyjne zawierające tlen: $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}$ [43]. Ilość grup tlenowych wzrasta, a proces utleniania zachodzi coraz szybciej i przenosi się w głąb masy węgla [44].

Znacznie bardziej efektywną metodą wytwarzania grup tlenowych jest utlenianie węgla za pomocą roztworów utleniających, głównie HNO_3 , H_2O_2 i $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$. Zarówno ilość, jak i rodzaj ugrupowań wprowadzonych podczas utleniania w fazie ciekłej, zależy przede wszystkim od temperatury i czasu trwania procesu, a także od stężenia czynnika utleniającego.

Tlen wbudowuje się w substancję organiczną węgla, głównie w postaci grup karboksylowych, fenolowych, karbonylowych i enolowych. W przypadku kwasu azotowego(V), obok wzrastającej ilości tlenowych grup funkcyjnych wzrasta również zawartość azotu w materiale węglowym. Przyrost azotowych grup funkcyjnych, jest konsekwencją tworzenia się ugrupowań nitrowych i nieodwracalną adsorpcją jonów azotu w materiale węglowym. Tworzenie się grup funkcyjnych wpływa przede wszystkim na kwasowość utlenianych węgli, która jest kilkakrotnie razy większa niż dla odpowiadających im prekursorów. Zmiany te są szczególnie widoczne dla próbek utlenianych HNO_3 . W przypadku innych czynników utleniających, tj. H_2O_2 czy $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, są to zmiany o znacznie mniejszym zasięgu [26].

Proces utleniania wywiera ponadto znaczny wpływ na parametry struktury porowatej materiału węglowego. Wielkość tych zmian zależy w głównej mierze od rodzaju utleniacza. Im silniejszy jest roztwór utleniający, tym pogorszenie parametrów teksturalnych jest bardziej zaznaczone. Jest to szczególnie widoczne dla węgla utlenianych kwasem azotowym(V), które charakteryzują się o wiele mniejszą powierzchnią właściwą i objętością mikroporów niż węgle utleniane np. ditlenkiem diwodoru czy perokso-disiarczanem amonu. Pogorszenie struktury porowatej węgla może być konsekwencją zarówno tworzenia się kompleksów tlenowych, które lokują się na wejściu do porów i ograniczają do nich dostęp, jak również częściowym utlenianiem się struktury porowatej i zamianą mikroporów w mezopory lub powiększeniem się wymiarów mezoporów. Poprawę zdolności sorpcyjnych adsorbentów węglowych można uzyskać na drodze wygrzewania utlenianej próbki w atmosferze gazu

obojętnego. W wysokiej temperaturze węgiel ulega procesowi częściowej gazyfikacji, co w rezultacie prowadzi do usunięcia nadmiaru grup tlenowych [26].

2. OTRZYMYWANIE WĘGLI AKTYWNYCH WZBOGACONYCH W AZOT

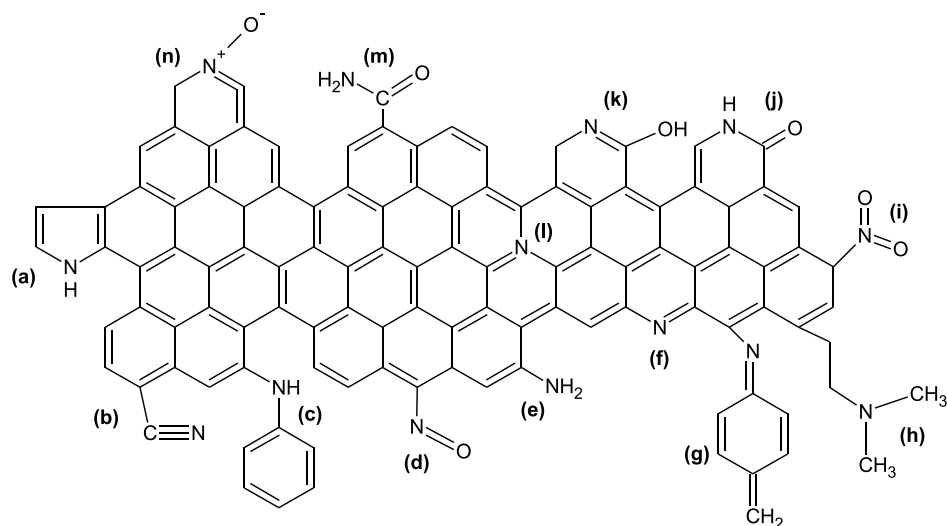
Znaczny wpływ na szereg właściwości fizykochemicznych węgla aktywnych mają również azotowe grupy funkcyjne. Jednak ze względu na stosunkowo niską zawartość azotu w prekursorach węglowych, ich ilość na powierzchni węgla aktywnych jest wyraźnie niższa, aniżeli tlenowych grup funkcyjnych. Dlatego też obecnie opracowuje się nowe technologie wzbogacania materiałów węglowych w azot.

Pierwsze próby uzyskania tego typu materiałów przeprowadzono już na początku XX wieku, kiedy to azotowane węgle aktywne otrzymywano poprzez karbonizację i aktywację substancji organicznych zawierających znaczne ilości azotu, np. poliamidów lub krwi [17]. W późniejszym okresie nastąpił gwałtowny rozwój badań nad otrzymywaniem węgla aktywnych wzbogaconych w azot oraz nad ich potencjalnym wykorzystaniem.

Obecnie węgle aktywne wzbogacone w azot otrzymuje się trzema zasadniczymi metodami. Pierwsza z nich polega na obróbce termicznej materiału węglowego w obecności czynnika azotującego. Najczęściej stosowanymi *N*-reagentami są amoniak i mocznik [45–48]. W literaturze można też znaleźć doniesienia o wykorzystaniu takich związków jak: melamina [49], cyjanowodór [50], woda amoniakalna [51], formamid [52], pirol [53], $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ [54], dicyjanodiamina [55], akrydyna i karbazol [56], hydroksyloamina i hydrazyna [57] oraz tlenki azotu [58].

W zależności do rodzaju czynnika azotującego oraz metody modyfikacji, uzyskuje się materiały węglowe o zróżnicowanej zawartości azotowych grup funkcyjnych, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Typy azotowych ugrupowań funkcyjnych występujących w węglach aktywnych przedstawiono na Rys. 3 [35].

Z badań przeprowadzonych przez Jansena i Bekkuma [45] wynika, że modyfikacje węgla aktywnych w temperaturze 200–420°C za pomocą amoniaku lub mieszaniny amoniaku i powietrza są bardzo efektywnymi metodami wzbogacania materiałów węglowych w azot. Wygrzewanie węgla w strumieniu amoniaku prowadzi do wytworzenia na powierzchni węgla ugrupowań laktamowych i imidowych, podczas gdy reakcja z mieszaniną NH_3 /powietrze generuje głównie grupy amidowe.



Rysunek 3. Typy azotowych grup funkcyjnych: a) pirolowa, b) nitylowa, c) aminowa (II rzędowa), d) nitrozylowa, e) aminowa (I rzędowa), f) pirydynowa, g) iminowa, h) aminowa (III rzędowa), i) nitrowa, j) laktamowa, k) pirydonowa, l) azot czwartorzędowy, m) amidowa, n) tlenek *N*-pirydyny

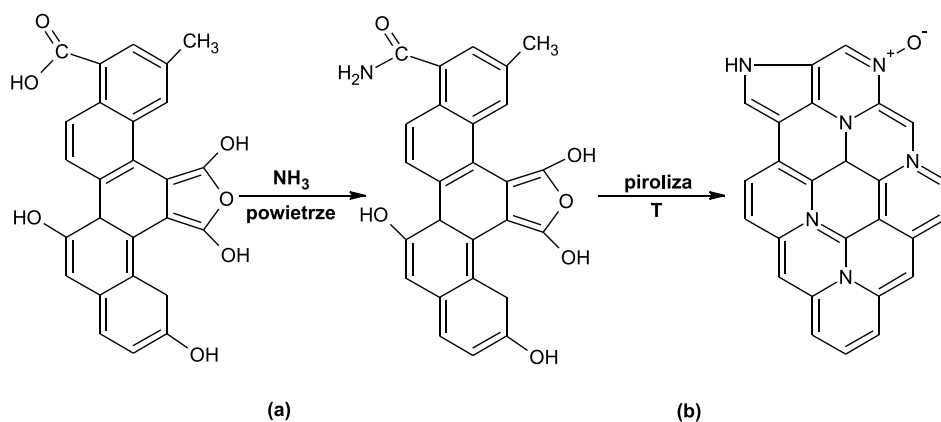
Figure 3. Types of nitrogen surface functional groups: a) pyrrole, b) nitrile, c) secondary amine, d) nitroso, e) primary amine, f) pyridine, g) imine, h) tertiary amine, i) nitro, j) lactam, k) pyridone, l) quaternary nitrogen, m) amide, n) pyridine-*N*-oxide

Badania Zawadzkiego [59] wykazały, że obecność na powierzchni węgla tlenowych grup funkcyjnych znacznie ułatwia wprowadzanie ugrupowań azotowych poprzez reakcję z amoniakiem. Amoniak reaguje z utlenioną powierzchnią węgla aktywnych już w temperaturze 25°C, tworząc sole amonowe, a w wyższej temperaturze powstają grupy aminowe oraz amidowe.

Dlatego o wiele bardziej interesującym i efektywnym sposobem otrzymywania węgla aktywnych wzbogaconych w azot jest reakcja utleniającej amonolizy (amoksydacji), podczas której procesy utleniania i azotowania materiału węglowego zachodzą jednocześnie.

Badania przeprowadzone przez Pietrzaka i in. [60] wykazały, że poddanie węgla brunatnego procesowi amoksydacji pozwala uzyskać materiały zawierające ponad 20% wagowych azotu, głównie w postaci grup aminowych i amidowych (Rys. 4a). Uzyskane w ten sposób ugrupowania azotowe charakteryzują się jednak niską stabilnością termiczną, co powoduje znaczne obniżenie zawartości azotu w modyfikowanym materiale po poddaniu go obróbce termicznej obejmującej procesy karbonizacji i aktywacji parą wodną. Część z tych ugrupowań podczas pirolizy ulega przekształceniu do form bardziej stabilnych termicznie, tj. azotu typu pirydynowego, pirolowego oraz N-Q (Rys. 4b). Z badań tych wynika również, że ilość ugrupowań azotowych wprowadzonych do węgla zależy w bardzo dużym stopniu od etapu otrzymywania węgla aktywnego, na którym prowadzi się proces azotowania. Najwięcej azotu wbudowuje się na etapie przygotowania prekursora (21,3%), znacznie mniej

na etapie otrzymywania karbonizatu (11,4%), a najmniej w przypadku węgla aktywnego (7,2%). Drugim czynnikiem warunkującym efektywność procesu amoksydacji jest temperatura. Podczas azotowania w temperaturze 350°C niezależnie od etapu, na którym modyfikowany jest materiał węglowy, wprowadza się znacznie większe ilości azotu, aniżeli w temperaturze 300°C.



Rysunek 4. Schemat reakcji zachodzących podczas:

a) amoksydacji węgla, b) karbonizacji materiału wzbogaconego w azot

Figure 4. Scheme of reactions proceeding:

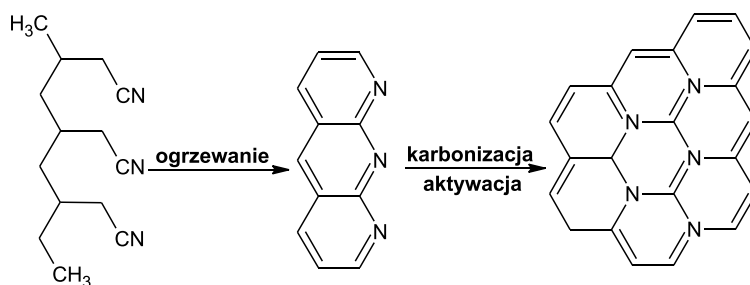
a) during amoxidation of coal, b) during pyrolysis of amoxidised coal

Z badań przeprowadzonych przez Jurewicza i współpracowników [61] wynika, że istotny wpływ na ilość wbudowanego do materiału węglowego azotu ma także stosunek objętościowy składników mieszaniny powietrzno-amoniakalnej. Podczas amoksydacji węgla brunatnego w temperaturze 250°C, przeprowadzonej przy stosunku amoniak:powietrze równym 1:3, uzyskano materiał o znacznie niższej zawartości azotu (o około 8% wag.), w porównaniu z próbką azotowaną przy stosunku wynoszącym 2:3.

Równie efektywnym sposobem otrzymywania azotowanych węgli aktywnych jest reakcja z mocznikiem. Z badań przeprowadzonych przez Bimera i in. [57] wynika, że ilość azotu wbudowanego w trakcie reakcji z mocznikiem w warunkach podwyższonego ciśnienia jest wprost proporcjonalna do zawartości grup karboksylowych występujących na powierzchni węgla. Badania te wykazują również, że ugrupowania funkcyjne, wbudowane w strukturę węgla podczas reakcji z mocznikiem, charakteryzują się znacznie wyższą stabilnością termiczną, w porównaniu z grupami wytworzonymi podczas reakcji z amoniakiem. Świadczy o tym znacznie mniejszy ubytek azotu podczas procesów pirolizy i aktywacji. Podobnie jak w przypadku węgla amoksydowanych, podczas procesu pirolizy zachodzi transformacja powierzchniowych grup azotowych do bardziej stabilnych form cyklicznych typu N-6, N-5 i N-Q.

Ciekawy sposób otrzymywania azotowanych węgli aktywnych zaproponowali również Pietrzak i współpracownicy [62]. Polega on na ogrzewaniu mieszaniny materiału węglowego z mocznikiem w atmosferze utleniającej, pod ciśnieniem atmosferycznym. Uzyskuje się w ten sposób węgle aktywne o bardzo dobrze rozwiniętej powierzchni właściwej (do 3000 m²/g), zawierające około 5% wag. azotu. Badania Pietrzaka i in. wykazały również, że podobnie jak w przypadku reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, ilość azotu wbudowanego w strukturę węgla zależy w bardzo dużym stopniu od zawartości tlenu w materiale wyjściowym.

Drugą metodą otrzymywania węgli aktywnych wzbogaconych w azot jest karbonizacja i aktywacja tworzyw sztucznych zawierających w swej strukturze ugrupowania azotowe. Schemat takiej metody przedstawiono na Rys. 5.



Rysunek 5. Schemat otrzymywania węgli aktywnych wzbogaconych w azot z tworzyw sztucznych
Figure 5. Preparation of nitrogen-enriched active carbons from polymers

Wykorzystuje się w tym celu między innymi: poliakrylonitryl [63], poliwinylpirydynę [64], żywicę melaminowo-formaldehydową [65], żywicę mocznikowo-formaldehydową [66], poliamidy [67] i poliimidy [68]. Uzyskane w ten sposób węgle charakteryzują się znaczną zawartością azotu, występującego w postaci stabilnych termicznie ugrupowań funkcyjnych. Inne zalety tej metody to: możliwość uzyskania materiałów o dowolnym kształcie geometrycznym granul lub ziaren, wykazujących wysoką odporność mechaniczną, a także o kontrolowanym składzie chemicznym oraz zawartości zanieczyszczeń [69].

Trzecią, powszechnie stosowaną metodą otrzymywania węgli aktywnych wzbogaconych w azot, jest nanoszenie na ich powierzchnię związków organicznych zawierających azot. Najczęściej immobilizowanymi na powierzchni węgli aktywnych związkami azotu są aminy i iminy o różnej rzędowości. Są to między innymi polietylenoamina [20, 70], etylenodiamina, heksametylenodiamina [71] oraz dietylenotriamina [72]. Poprzez immobilizację związków organicznych uzyskuje się węgle o kilkuprocentowej zawartości azotu i zasadowym charakterze powierzchni, ale o znacznie zmniejszonej powierzchni właściwej.

Węgle aktywne o niewielkiej zawartości azotu można również uzyskać poprzez utlenianie kwasem azotowym(V) o różnym stężeniu [26, 73]. Otrzymane w ten sposób materiały wykazują wyraźnie kwasowy charakter powierzchni, ze względu na

znaczną zawartość tlenowych grup funkcyjnych. Wbudowany azot występuje głównie w postaci grup nitrowych i zaadsorbowanych nieodwracalnie jonów azotanowych.

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia literaturowe o bardzo nowatorskich metodach syntezy materiałów węglowych wzbogaconych w azot. Na uwagę zasługują między innymi badania Kodamy i in. [74], którzy opracowali metodę otrzymywania węgla o bardzo wysokiej zawartości azotu (do 30% wag.) poprzez karbonizację pianki melaminowej, materiału powszechnie stosowanego do produkcji gąbek do mycia.

Równie ciekawy sposób zaproponowali Kim i in. [75], którzy otrzymali węgle wzbogacone w azot w wyniku karbonizacji i aktywacji parą wodną włókien jedwabiu. Źródłem azotu były w tym przypadku wiązania peptydowe występujące w fibroinie, składniku budulcowym włókien jedwabnych. Uzyskane w ten sposób węgle, podobnie jak te otrzymane przez grupę Kodamy, wykazują bardzo ciekawe właściwości elektrochemiczne i mogą być wykorzystane jako materiał elektrodowy dla kondensatorów elektrochemicznych.

Na uwagę zasługuje także metoda syntezy azotowanych nanowłókien węglowych, opracowana przez Shalaginę i współpracowników [76]. Otrzymali oni włókna węglowe zawierające około 7 % azotu, poprzez katalityczny rozkład mieszaniny etylenu i amoniaku, w obecności katalizatorów metalicznych. Uzyskane w ten sposób nanowłókna mogą być wykorzystane jako sensory chemiczne i biologiczne oraz do produkcji różnego rodzaju kompozytów.

3. PERSPEKTYWICZNE KIERUNKI WYKORZYSTANIA WĘGLI AKTYWNYCH

Węgla aktywne, dzięki bardzo dobrze rozwiniętej strukturze porowatej i wyjątkowym właściwościom fizykochemicznym, znajdują zastosowanie w bardzo wielu dziedzinach przemysłu oraz w ochronie środowiska.

Jednym z głównych kierunków wykorzystania węgla aktywnych jest adsorpcja z fazy gazowej. Sorbenty węglowe najczęściej stosuje się do usuwania związków o charakterze kwaśnym [77]. Ważną rolę odgrywają w tej dziedzinie azotowane węgle aktywne, które ze względu na zasadowy charakter powierzchni wykazują podwyższoną zdolność sorpcyjną wobec tego typu związków. Węgla zawierające azot można z powodzeniem stosować do katalitycznego lub niekatalitycznego usuwania tlenku siarki(IV) [78–81] oraz siarkowodoru [49, 82, 83]. Azotowane węgle aktywne można również stosować do adsorpcji tlenku azotu(II) [84, 85] oraz tlenku węgla(IV) [56, 72, 86, 87]. Z badań przeprowadzonych między innymi przez grupy badawcze Huanga [88], Szymańskiego [89] i Muniza [90] wynika, że obecność ugrupowań azotowych powoduje również zwiększenie efektywności procesu selektywnej redukcji tlenków azotu za pomocą NH_3 .

Kolejnym ważnym zastosowaniem węgla aktywnych jest odzyskiwanie rozpuszczalników organicznych z gazów produkcyjnych lub odlotowych. Do takich rozpuszczalników należą m.in. benzyna, eter dietylowy oraz chlorowcopochodne węglowodorów. Proces ten ma ważne znaczenie zarówno pod względem ekonomicznym (odzyskanie cennych surowców), jak również z punktu widzenia ochrony środowiska (zabezpieczenie przed przedostawaniem się do atmosfery szkodliwych substancji).

Węgle aktywne są również bardzo skuteczne przy usuwaniu nieprzyjemnego zapachu z powietrza (deodoryzacji), wywołanego obecnością małych ilości takich związków, jak np. fenol, chlorofenol, pirydyna, merkaptany. Badania przeprowadzone przez Bagreeva i in. [91], Bandsz i in. [92] oraz Tamaiego i in. [93] wykazały, że azotowane węgle aktywne można z powodzeniem stosować do adsorpcji lub utleniającej adsorpcji metanotolu (merkaptanu metylowego).

Węgle aktywne wykorzystuje się również przy produkcji pochłaniaczy do półmasek i masek gazowych, ochraniających drogi oddechowe przed zanieczyszczeniami przemysłowymi oraz gazami bojowymi [2, 94, 95]. Węgle aktywne pełnią tutaj najczęściej rolę nośników, na które nanosi się sole chromu, miedzi, srebra, potasu, itp.

Drugim z głównych kierunków wykorzystania węgla aktywnych jest adsorpcja z fazy ciekłej. W ostatnich latach coraz większą popularnością cieszy się technologia uzdatniania wody na ziarnowym i granulowanym węglu aktywnym. Zaletą tej technologii jest przede wszystkim wysoka skuteczność usuwania z wody zanieczyszczeń organicznych i nieorganicznych [21] oraz możliwość stabilizacji biologicznej wody uzdatnionej. Oczyszczanie wody na węglu aktywnym stosuje się nie tylko w wodociągach uzdatniających wody powierzchniowe, ale również tam, gdzie ujmuje się wody podziemne. Materiały węglowe są także wykorzystywane do oczyszczania ścieków przemysłowych. Węgle aktywne wykorzystuje się między innymi do usuwania jonów metali ciężkich, takich jak miedź, chrom, ołów, nikiel, kadm i kobalt [96, 97]. Bardzo skutecznymi przy adsorpcji jonów metali okazały się węgle wzbogacone w azot, które wykazują podwyższoną zdolność sorpcyjną wobec jonów miedzi(II) [98, 99] oraz chromu(VI) i (III) [100].

Sorbenty węglowe, w tym również azotowane węgle aktywne, są także bardzo skuteczne przy usuwaniu wielu związków organicznych, m.in. amin aromatycznych [101] i alifatycznych [102], fenolu i jego pochodnych [103–105] oraz substancji pogarszających smak i zapach wody [106, 107].

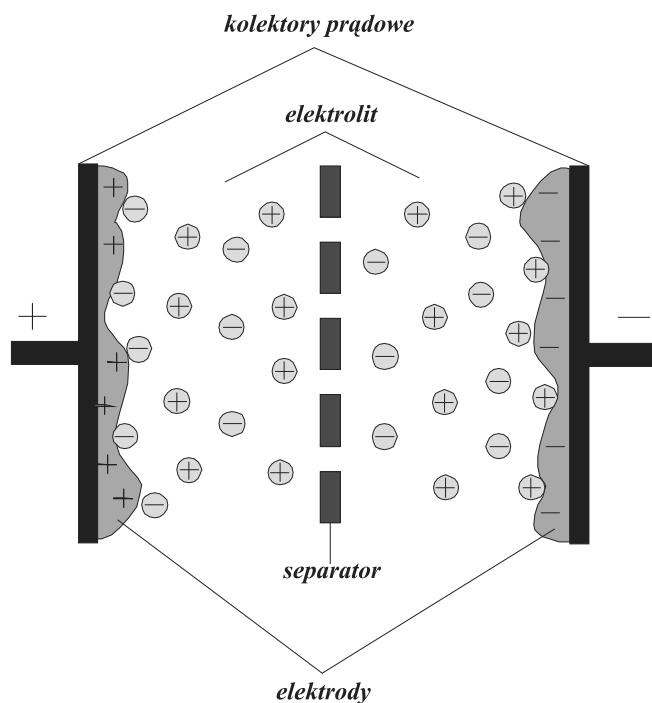
Modyfikowane węgle aktywne stosuje się także w celu poprawy jakości produktów przemysłu spożywczego (dekoloryzacja i usuwanie zanieczyszczeń z alkoholu, syropów cukrowych, olejów), farmaceutycznego (oczyszczanie antybiotyków, witamin, steroidów) [108] oraz chemicznego (oczyszczanie odczynników, np. kwasów organicznych, amin, glikoli, aminokwasów i węglowodorów) [109].

Sorbenty węglowe znajdują również szerokie zastosowanie w medycynie. Wykorzystuje się je do usuwania różnego rodzaju toksyn, które mogą wnikać z otoczenia

do organizmu przez skórę, oczy, układ oddechowy i pokarmowy lub też mogą być wytwarzane przez wadliwie pracujące organy wewnętrzne [110].

Bardzo interesująca z praktycznego punktu widzenia jest również możliwość wykorzystania węgla aktywnych do adsorpcyjnego magazynowania gazów, w szczególności metanu [111, 112] i wodoru [113, 114]. Najbardziej efektywnymi adsorbentami w procesach adsorpcyjnego magazynowania gazów są węgle aktywne o silnie rozwiniętej strukturze mikroporowatej, pozwalające zarówno na znaczne zwiększenie gęstości magazynowej paliw, jak również na obniżenie kosztów sprężania gazów.

Ze względu na stosunkowo wysokie przewodnictwo elektryczne, dużą trwałość oraz szeroką dostępność i niską cenę, węgle aktywne są wykorzystywane również jako materiały elektrodowe w ekologicznych, chemicznych źródłach prądu: w ogniwach paliwowych typu PEMFC (ogniwa paliwowe z membraną do wymiany protonów) [115] oraz ogniwach typu DMFC (ogniwa paliwowe zasilane bezpośrednio metanolem) [116], a przede wszystkim w kondensatorach elektrochemicznych nazywanych również superkondensatorami [25, 61, 117–120]. Są to źródła energii elektrycznej, których działanie polega na elektrostatycznym kumulowaniu ładunków elektrycznych w podwójnej warstwie elektrycznej tworzącej się na pograniczu faz elektrolit – elektroda (Rys. 6).



Rysunek 6. Schemat kondensatora elektrochemicznego
Figure 6. Scheme of electrochemical capacitor

Szczególnie dobrze, jako materiał elektrodowy dla superkondensatorów, prezentują się węgle aktywne zawierające tlenowe i azotowe grupy funkcyjne. Wprowadzenie na powierzchnię elektrody heteroatomowych ugrupowań funkcyjnych zmienia bowiem w znaczny sposób ich właściwości utleniająco-redukujące (elektronodonorowe i akceptorowe), poprawia zwilżalność materiału elektrodowego oraz przyczynia się do generowania efektów pseudopojemnościowych, przez co sprzyja poprawie ich parametrów pojemnościowych [121].

PODSUMOWANIE

Z przedstawionego przeglądu literatury wynika, że opracowano dotąd wiele efektywnych metod otrzymywania węgla aktywnych wzbogaconych w tlenowe i azotowe ugrupowania funkcyjne. W zależności od sposobu i warunków modyfikacji węgla aktywnych, uzyskuje się szeroką gamę materiałów węglowych o bardzo zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych, przez co mogą one znaleźć zastosowanie zarówno w wielu technologiach przemysłowych i ochronie środowiska, jak również w nowoczesnych i ekologicznych źródłach energii.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H.H. Schobert, C. Song, *Fuel*, 2002, **81**, 15.
- [2] H. Jankowska, A. Świątkowski, J. Choma, *Węgiel aktywny*, WNT, Warszawa 1985.
- [3] T.A. Centeno, F. Stoeckli, *Carbon*, 1995, **35**, 581.
- [4] J.L. Figueiredo, M.F.R. Pereira, M.M.A. Freitas, J.J.M. Orfao, *Carbon*, 1999, **37**, 1379.
- [5] W. Feng, E. Borguet, R.D. Vidic, *Carbon*, 2006, **44**, 2990.
- [6] W. Feng, E. Borguet, R.D. Vidic, *Carbon*, 2006, **44**, 2998.
- [7] S. Biniak, G. Szymański, J. Siedlewski, A. Świątkowski, *Carbon*, 1997, **12**, 1799.
- [8] J.P. Boudou, M. Chehimi, E. Broniek, T. Siemieniewska, J. Bimer, *Carbon*, 2003, **41**, 1999.
- [9] T. Shirasaki, A. Derre, M. Menetrier, A. Tressaud, S. Flandois, *Carbon*, 2000, **38**, 1461.
- [10] A.M. Puziy, O.I. Poddubnaya, A. Martinez-Alonso, A. Castro-Muniz, F. Suarez-Garcia, J.M.D. Tascon, *Carbon*, 2007, **45**, 1941.
- [11] A.M. Puziy, O.I. Poddubnaya, A. Martinez-Alonso, F. Suarez-Garcia, J.M.D. Tascon, *Carbon*, 2002, **40**, 2857.
- [12] J. Gonzalez, M.C. Ruiz, A. Bohe, D. Pasquevich, *Carbon*, 1999, **37**, 1979.
- [13] J.A.F. MacDonald, M.J.B. Evans, S. Liang, S.E. Meech, P.R. Norman, L. Pears, *Carbon*, 2000, **38**, 1825.
- [14] A.F. Perez-Cadenas, F.J. Maldonado-Hodar, C. Moreno-Castilla, *Carbon*, 2003, **41**, 473.
- [15] G. Li, K. Kaneko, S. Ozeki, F. Okino, R. Ishikawa, M. Kanda, H. Touhara, *Langmuir*, 1995, **11**, 716.
- [16] C.M. Yang, K. Kaneko, *J. Colloid Interf. Sci.*, 2002, **246**, 34.
- [17] H. Jankowska, A. Świątkowski, L. Starostin, J. Ławrinienko-Omiczyńska, *Absorpcja jonów na węglu aktywnym*, PWN, Warszawa 1991.
- [18] J.A. Menendez-Diaz, I. Martin-Gullon, *Types of carbon adsorbents and their production*, [w:] T.J. Bandosz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.

- [19] R.C. Bansal, J.-B. Donnet, F. Stoeckli, *Active Carbon*, Marcel Dekker INC, Nowy Jork 1988.
- [20] M.M. Maroto-Valer, Z. Tang, Y. Zhang, *Fuel Process. Technol.*, 2005, **86**, 1487.
- [21] T. Otowa, Y. Nojima, T. Miyazaki, *Carbon*, 1997, **35**, 1315.
- [22] F. Rodriguez-Reinoso, *Carbon*, 1998, **36**, 159.
- [23] A. Valente, C. Palma, I.M. Fonseca, A.M. Ramos, J. Vital, *Carbon*, 2003, **41**, 2793.
- [24] M.-C. Huang, H. Teng, *Carbon*, 2003, **41**, 951.
- [25] R. Pietrzak, K. Jurewicz, P. Nowicki, K. Babel, H. Wachowska, *Fuel*, 2007, **86**, 1086.
- [26] B.K. Pradhan, N.K. Sandle, *Carbon*, 1999, **37**, 1323.
- [27] T. Grzybek, K. Kreiner, *Langmuir*, 1997, **13**, 909.
- [28] J.P. Chen, S. Wu, *Langmuir*, 2004, **20**, 2233.
- [29] S. Haydar, M.A. Ferro-Garcia, J. Rivera-Utrilla, J.P. Joly, *Carbon*, 2003, **41**, 387.
- [30] C. Moreno-Castilla, M.V. Lopez-Ramon, F. Carrasco-Marin, *Carbon*, 2000, **38**, 1995.
- [31] R. Pietrzak, H. Wachowska, *Fuel*, 2003, **82**, 705.
- [32] W. Darlewski, R. Stankiewicz, A. Świątkowski, *Przem. Chem.*, 2004, **83**, 36.
- [33] E. Fuente, J.A. Menendez, D. Suarez, M.A. Montes-Moran, *Langmuir*, 2003, **19**, 3505.
- [34] J.A. Menendez, J. Phillips, B. Xia, L.R. Radovic, *Langmuir*, 1996, **12**, 4404.
- [35] T. J. Bandoz, C.O. Ania, *Surface chemistry of activated carbons and its characterization*, [w:] T.J. Bandoz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.
- [36] V. Gomez-Serrano, F. Piriz-Almeida, C.J. Duran-Valle, J. Pastor-Villegas, *Carbon*, 1999, **37**, 1517.
- [37] V. Gomez-Serrano, P.M. Alvarez, J. Jaramillo, F.J. Beltran, *Carbon*, 2002, **40**, 513.
- [38] V. Gomez-Serrano, P.M. Alvarez, J. Jaramillo, F.J. Beltran, *Carbon*, 2002, **40**, 523.
- [39] G. Mul, J.P.A. Neef, F. Kapteijn, J.A. Moulijn, *Carbon*, 1998, **36**, 1269.
- [40] E. Sikorska-Sobiegraj, S. Zieliński, *Przem. Chem.*, 2006, **85**, 189.
- [41] K. Kubica, Z. Stempel, J. Jastrzębski, M. Czaplicka, *Koks, Smoła, Gaz*, 1991, **8**, 189.
- [42] R. Pietrzak, H. Wachowska, *Karbo*, 2006, **2**, 77.
- [43] J. Hayashi, S. Aizawa, H. Kumagai, T. Chiba, T. Yosida, S. Morooka, *Energ Fuel*, 1999, **13**, 69.
- [44] A. Czaplinski, *Węgiel kamienny*, Wydawnictwo AGH, Kraków, 1994.
- [45] R.J.J. Jansen, H. Bekkum, *Carbon*, 1994, **32**, 1507.
- [46] A. Andrzejak, H. Wachowska, *Prace kom. Mat.-Przyr. PTPN, Poznań 1970*, **XII**, 105.
- [47] L. Wachowski, M. Hofman, *Thermochim. Acta*, 2005, **437**, 82.
- [48] P. Burg, P. Fydrych, D. Cagniant, G. Nanse, J. Bimer, A. Jankowska, *Carbon*, 2002, **40**, 1521.
- [49] A. Bagreev, J.A. Menendez, I. Dukhno, Y. Tarasenko, T.J. Bandoz, *Carbon*, 2004, **42**, 469.
- [50] B. Stohr, H.P. Boehm, R. Schlogl, *Carbon*, 1991, **29**, 707.
- [51] J. Przepiórski, M. Skrodzewicz, H. Konno, A.W. Morawski, *Karbo*, 2004, **3**, 127.
- [52] L. Cossarutto, T. Zimny, J. Kaczmarczyk, T. Siemienievska, J. Bimer, J.V. Weber, *Carbon*, 2001, **39**, 2339.
- [53] A. Garsuch, R.R. Sattler, S. Witt, O. Klepel, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2006, **89**, 164.
- [54] H. Benaddi, T.J. Bandoz, J. Jagiełło, J.A. Schwarz, J.N. Rouzaud, D. Legras, F. Beguin, *Carbon*, 2000, **38**, 669.
- [55] E. Raymundo-Pinero, D. Cazorla-Amoros, A. Linares-Solano, *Carbon*, 2003, **41**, 1925.
- [56] A. Arenillas, F. Rubiera, J.B. Parra, C.O. Ania, J.J. Pis, *Appl. Surf. Sci.*, 2005, **252**, 619.
- [57] J. Bimer, P.D. Sałbut, S. Berłozęcki, J.P. Boudou, E. Broniek, T. Siemienievska, *Fuel*, 1998, **77**, 519.
- [58] P. Garcia, F. Coloma, C.S.M. de Lecea, F. Mondragon, *Fuel Process. Technol.*, 2002, **77–78**, 255.
- [59] J. Zawadzki, *Pol. J. Chem.*, 1981, **55**, 1875.
- [60] R. Pietrzak, H. Wachowska, P. Nowicki, K. Babel, *Fuel Process. Technol.*, 2007, **88**, 409.
- [61] K. Jurewicz, K. Babel, A. Ziółkowski, H. Wachowska, M. Kozłowski, *Fuel Process. Technol.*, 2002, **77–78**, 191.

- [62] R. Pietrzak, H. Wachowska, P. Nowicki, *Energ. Fuel.*, 2006, **20**, 1275.
- [63] K. Laszko, E. Tombacz, K. Josepovits, *Carbon*, 2001, **39**, 1217.
- [64] J. Machnikowski, B. Grzyb, H. Machnikowska, J.V. Weber, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2005, **82**, 113.
- [65] W. Li, D. Chen, Z. Li, Y. Shi, Y. Wan, G. Wang, Z. Jiang, D. Zhao, *Carbon*, 2007, **45**, 1757.
- [66] T.C. Drage, A. Arenillas, K.M. Smith, C. Pevida, S. Piippo, C.E. Snape, *Fuel*, 2007, **86**, 22.
- [67] J.P. Boudou, P. Parent, F. Suarez-Garcia, S. Vilar-Rodil, A. Martinez-Alonso, J.M.D. Tascon, *Carbon*, 2006, **44**, 2452.
- [68] E. Pollak, G. Salitra, A. Soffer, D. Aurbach, *Carbon*, 2006, **44**, 3302.
- [69] J. Lahaye, G. Nanse, A. Bagreev, V. Strelko, *Carbon* 1999, **37**, 585.
- [70] C.Y. Yin, M.K. Aroua, W.M. Ashri Wan Daud, *Colloid Surface*, 2007, **307**, 128.
- [71] H. Tamai, K. Shiraki, T. Shiono, H. Yasuda, *J. Colloid Interf. Sci.*, 2006, **295**, 299.
- [72] M.G. Plaza, C. Pevida, A. Arenillas, F. Rubiera, J.J. Pis, *Fuel*, 2007, **86**, 2204.
- [73] A.A. El-Hendawy, *Carbon*, 2003, **41**, 713.
- [74] M. Kodama, J. Yamashita, Y. Soneda, H. Hatori, K. Kamegawa, *Carbon*, 2007, **45**, 1105.
- [75] Y. Kim, Y. Abe, T. Yanagiura, K.C. Park, M. Shimizu, T. Iwazaki, S. Nakagawa, M. Endo, M.S. Dresselhaus, *Carbon*, 2007, **45**, 2116.
- [76] A.E. Shalagina, Z.R. Ismagilov, O.Y. Podyacheva, R.I. Kvon, V.A. Ushakov, *Carbon*, 2007, **45**, 1808.
- [77] A.W. Morawski, J. Ziebro, J. Przepiórski, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemysle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [78] C.L. Mangun, J.A. De Bahr, *J. Economy, Carbon*, 2001, **39**, 1689.
- [79] A. Bagreev, S. Bashkova, T.J. Bandosz, *Langmuir*, 2002, **18**, 1257.
- [80] C.L. Mangun, K. Benak, *J. Economy, K.L. Foster, Carbon*, 2001, **39**, 1809.
- [81] K. Li, L. Ling, C. Lu, W. Qiao, Z. Liu, L. Liu, I. Mochida, *Carbon*, 2001, **39**, 1803.
- [82] F. Adib, A. Bagreev, T.J. Bandosz, *Langmuir*, 2000, **16**, 1980.
- [83] S. Bashkova, F.S. Baker, X. Wu, T.R. Armstrong, V. Schwartz, *Carbon*, 2007, **45**, 1354.
- [84] M. Abe, K. Kawashima, K. Kozawa, H. Sakai, K. Kaneko, *Langmuir*, 2000, **16**, 5059.
- [85] J. Muniz, G. Marban, A.B. Fuertes, *Appl. Catal. B-Environ.*, 1999, **23**, 25.
- [86] A. Arenillas, T.C. Drage, K. Smith, C.E. Snape, *J. Anal. Appl. Pyrol.*, 2005, **74**, 298.
- [87] A. Arenillas, K.M. Smith, T.C. Drage, C.E. Snape, *Fuel*, 2005, **84**, 2204.
- [88] M.C. Huang, H. Teng, *Carbon*, 2003, **41**, 951.
- [89] G.S. Szymański, T. Grzybek, H. Papp, *Catal. Today*, 2004, **90**, 51.
- [90] J. Muniz, G. Marban, A.B. Fuertes, *Appl. Catal. B-Environ.*, 2000, **27**, 27.
- [91] A. Bagreev, J.A. Menendez, I. Dukhno, Y. Tarasenko, T.J. Bandosz, *Carbon* 2005, **43**, 195.
- [92] S. Bashkova, A. Bagreev, T.J. Bandosz, *Langmuir*, 2003, **19**, 6115.
- [93] H. Tamai, H. Nagoya, T. Shiono, *J. Colloid Interf. Sci.*, 2006, **300**, 814.
- [94] D. Grzywaczewska, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemysle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [95] P. Lodewyckx, *Adsorption of chemical warfare agents*, [w:] T.J. Bandosz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.
- [96] E. Bezak-Mazur, *Wykorzystanie regenerowanych węgla aktywnych do ograniczenia migracji metali ciężkich w glebie*, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemysle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [97] J. Lach, E. Ociepa, L. Stępiak, *Sorpcja metali ciężkich na utlenionych węglach aktywnych*, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemysle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [98] S. Biniak, M. Pakuła, G.S. Szymański, A. Świątkowski, *Langmuir*, 1999, **15**, 6117.

- [99] M. Walczyk, S. Biniak, *Wpływ modyfikacji powierzchni materiałów węglowych na proces adsorpcji jonów miedzi*, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemyśle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [100] J. Lach, S. Biniak, M. Walczyk, *Wpływ utleniających modyfikacji powierzchni węgla aktywnego na pojemności sorpcyjne w stosunku do Cr(III) i Cr(VI)*, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemyśle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [101] M. Koh, T. Nakijima, *Carbon*, 2000, **38**, 1947.
- [102] Y. El-Sayed, T.J. Bandosz, *Langmuir*, 2005, **21**, 1282.
- [103] J. Przepiórski, *J. Hazard. Mater.*, 2006, **135**, 453.
- [104] E. Lorenc-Grabowska, G. Gryglewicz, *Wpływ charakteru chemicznego powierzchni węgla aktywnego na adsorpcję fenoli z wody*, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemyśle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2006.
- [105] J. Przepiórski, M. Skordzewicz, A.W. Morawski, *Adsorpcja fenolu z wody przez chemicznie modyfikowane węgle aktywne*, [w:] *Węgiel aktywny w ochronie środowiska i przemyśle*, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2004.
- [106] T. Karanfil, *Activated carbon adsorption in drinking water treatment*, [w:] *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, T. J. Bandosz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.
- [107] P. Le Cloirec, C. Faur, *Adsorption of organic compounds onto activated carbon – applications in water and air treatments*, [w:] *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, T.J. Bandosz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.
- [108] Z. Guo, G. Zhu, B. Gao, D. Zhang, G. Tian, Y. Chen, W. Zhang, S. Qiu, *Carbon*, 2005, **43**, 2344.
- [109] J. Przepiórski, *Activated Carbon Filters and their Industrial Applications*, [w:] *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, T.J. Bandosz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.
- [110] S.V. Mikhilovsky, V.G. Nikolaev, *Activated carbons as medical adsorbents*, [w:] *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, T.J. Bandosz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006.
- [111] A. Perrin, A. Celzard, J.F. Marech, G. Furdin, *Carbon*, 2004, **42**, 1249.
- [112] Y. Zhou, Y. Wang, H. Chen, L. Zhou, *Carbon*, 2005, **43**, 2007.
- [113] M. Jorda-Beneyto, F. Suarez-Garcia, D. Lozano-Castello, D. Cazorla-Amoro, A. Linares-Solano, *Carbon*, 2007, **45**, 293.
- [114] K. Jurewicz, E. Frąckowiak, F. Beguin, *Fuel Process. Technol.*, 2002, **77-78**, 415.
- [115] J. Ozaki, T. Anahara, N. Kimura, A. Oya, *Carbon*, 2006, **44**, 3358.
- [116] F. Su, J. Zeng, Y. Yu, L. Lv, J. Y. Lee, X. S. Zhao, *Carbon*, 2005, **43**, 2366.
- [117] R. Kotz, M. Carlen, *Electrochim. Acta*, 2000, **45**, 2483.
- [118] K. Jurewicz, K. Babel, A. Ziółkowski, H. Wachowska, *J. Phys. Chem. Solids*, 2004, **65**, 269.
- [119] K. Jurewicz, K. Babel, A. Ziółkowski, H. Wachowska, *Electrochim. Acta*, 2003, **48**, 1491.
- [120] K. Jurewicz, R. Pietrzak, P. Nowicki, H. Wachowska, *Electrochim. Acta*, 2008, **53**, 5469.
- [121] E. Raymundo-Pinero, F. Beguin, *Application of nanotextured carbons for supercapacitors and hydrogen storage*, [w:] *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, T.J. Bandosz, Elsevier Ltd. 2006.

**WSPÓŁCZESNE I PRZYSZŁE
MATERIAŁY WYBUCHOWE**

CONTEMPORARY AND PROSPECTIVE
EXPLOSIVES

Stanisław Cudzilo

*Wojskowa Akademia Techniczna
ul. S. Kaliskiego 2, 00 908 Warszawa
scudzilo@wat.edu.pl*

Abstract

Wstęp

1. Indywidualne materiały wybuchowe – związki wybuchowe
 - 1.1. Inicjujące materiały wybuchowe (MWI)
 - 1.2. Kruszące materiały wybuchowe (MWK)
 - 1.3. Miotające materiały wybuchowe (MWM)
2. Nowoczesne mieszaniny wybuchowe
 - 2.1. Nanostrukturalne materiały wybuchowe
 - 2.2. Materiały wybuchowe o podwyższonej zdolności burzącej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. inż. Stanisław Cudziło, prof. WAT, jest absolwentem Wojskowej Akademii Technicznej w Warszawie. Na rodzimej uczelni uzyskał stopień doktora (1994) i doktora habilitowanego (2003). Pracuje w Instytucie Chemii WAT. Jest specjalistą z zakresu chemii i technologii materiałów wysokoenergetycznych.

ABSTRACT

The replacement of black powder with nitro compounds in the middle of the 19th century revolutionized warfare, mining and civil engineering. The performance of the explosives that came into use at that time and which are still commonly used (nitroglycerine, nitrocellulose, trinitrotoluene) is three times higher than that of black powder. Within the next 150-year evolutionary development of explosives, their performance has been increased by about 60%. During that period, useful explosives were searched among organic compounds containing carbon, hydrogen, nitrogen and oxygen. The search was quite successful. For example stable caged nitroamines (HNIW, Fig. 3) were synthesized which densities are higher than 2 g/cm³ and detonation velocity exceeds 10 km/s. Recently, potential candidates for high energy density materials (HEDM) have been observed among meta-stable compounds (e.g. all-nitrogen compounds), molecular composites where fuel and oxidizer are mixed at a molecular level or nano-systems of reactive materials. It is assessed that in this way useful explosives can be produced with performance even ten times higher than that of HMX – the best explosive that is in use today. Such an increase in energy content would make possible miniaturization of ammunition and the fire power of small arms would become comparable to the contemporary artillery. This means not only enormous change in the battlefield tactics but also new threats of terrorist attacks on the critical infrastructure.

Keywords: explosive compounds and mixtures, primary and high energy density explosives, propellants, nanostructured and enhanced blast thermobaric explosives

Słowa kluczowe: związki i materiały wybuchowe: inicjujące, kruszące, miotające i wyso-koenergetyczne, nanostrukturalne i termobaryczne materiały wybuchowe

WSTĘP

Materiały wybuchowe (MW) są specyficznymi substancjami, zdolnymi do skrajnie szybkich przemian chemicznych, którym towarzyszy wydzielenie gazowych produktów i uwolnienie znaczących ilości energii, co powoduje gwałtowny wzrost temperatury (do 5000 K) i ciśnienia (do 50 GPa). Ekspandujące produkty detonacji wprawiają w ruch otaczający je ośrodek i wytwarzają w nim falę obciążenia (falę uderzeniową). Siłą sprawczą tych zjawisk jest przede wszystkim proces spalania, a konkretnie utlenianie węgla i wodoru. Niezwykle duża szybkość reakcji utleniania w przemianach wybuchowych to wynik wyeliminowania lub przynajmniej ograniczenia do minimum powolnych procesów mieszania i dyfuzji reagentów, które limitują szybkość zwykłego spalania. W materiałach wybuchowych będących mieszaninami dwóch lub kilku składników (z których żaden nie jest indywidualnym MW) przestrzenna bliskość tlenu, węgla i wodoru jest co najmniej na poziomie mikroskopowym, natomiast w wybuchowych związkach chemicznych atomy tych pierwiastków stanowią elementy jednej cząsteczki, czyli są w odległościach rzędu długości wiązań chemicznych. Stabilność termodynamiczną i jednocześnie zdolność do egzotermicznych przemian takich układów zapewnia azot – czwarty, typowy składnik współczesnych, a także w dającej się przewidzieć perspektywie, również przyszłych MW.

Historia materiałów wybuchowych obejmuje niemal dwa tysiąclecia. Ich protoplastami to ogień grecki, wynaleziony w antycznej Grecji i stosowany do późnego średniowiecza, oraz chiński proch czarny, który dominował na polach bitew aż do połowy XIX wieku. Czym w istocie był ogień grecki, pozostaje do dziś tajemnicą. Stosowano go jako broń zapalającą, a zatem można uznać go za poprzednika współczesnego napalmu. Proch czarny był początkowo używany jedynie w pokazach ogni sztucznych. Jego pierwsze militarne zastosowania sięgają prawdopodobnie XIV wieku. Użyto go wówczas jako prochu strzelniczego. Okazał się znacznie skuteczniejszym narzędziem walki niż ogień grecki – Cesarstwo Bizantyjskie upadło w 1453 r. głównie dlatego, że tureccy najeźdźcy znali proch strzelniczy, a obrońcy Konstantynopola wciąż posługiwali się ogniem greckim [1].

Era prochu czarnego definitywnie skończyła się w drugiej połowie XIX, po otrzymaniu pierwszych związków nitrowych – nitrogliceryny, nitrocelulozy, kwasu pikrynowego i trotylu. Został szybko wyparty z wszystkich swych dotychczasowych zastosowań, a więc z roli materiału kruszącego przez nitroglicerynę i później kwas pikrynowy oraz trotyl, a z roli materiału miotającego przez prochy bezdymne zawierające nitrocelulozę i nitroglicerynę.

Pierwszy proch bezdymny, poprawnie działający w karabinach i trzykrotnie silniejszy niż proch czarny wynalazł Paul Vieille, we Francji, w 1886 r. Umożliwił on obniżenie kalibru ręcznej broni i masy amunicji i w związku z tym wywarł natychmiastowy wpływ na sposób prowadzenia działań bojowych. Na pewien czas francuski karabin Lebel kalibru 8 mm (dla porównania angielski Brown Bess miał kaliber 19 mm) stał się dominującym uzbrojeniem piechoty w Europie [1].

Materiały wypełniające pociski artyleryjskie muszą być stosunkowo mało wrażliwe, aby nie dochodziło do ich detonacji w lufie na skutek gwałtownego przyśpieszenia, jakiemu podlegają w czasie strzału. Znany od 1867 r. dynamit okrzemkowy Nobla zawierał ok. 75% nitrogliceryny. Był potężnym materiałem wybuchowym kruszącym, jednak nie nadawał się do elaboracji pocisków z powodu nadmiernej wrażliwości. Z powodzeniem stosowano go natomiast do kruszenia nawet najbardziej zwartych skał. Umożliwiało to szybką realizację śmiałych projektów budowlanych. Na przykład drogę przez przełęcz Św. Gotharda wraz z 324 mostami i 80 tunelami zbudowano w ciągu zaledwie 10 lat (1872–1882), zamiast planowanych ok. 50 lat, gdyby jedynym dostępnym środkiem strzałowym był proch czarny [1].

W 1871 r. Sprengel odkrył, że kwas pikrynowy może wybuchać, jeżeli zostanie pobudzony dostatecznie mocnym detonatorem. Początkowo sądzono, że podobnie jak dynamit, nie jest przydatny do napełniania pocisków. Jednak jego mieszaniny z nitrocelulozą, azotanem potasu i innymi substancjami okazały się dostatecznie mało wrażliwe. Pociski napełnione takimi kompozycjami zastosowali Brytyjczycy już w 1898. Ich skuteczność była wówczas porażająca. W bitwie pod Omdurmanem 20 tys. żołnierzy brytyjskich, wspartych 24 działami, doszczętnie rozgromiło 50 tys. armię derwiszów, zabijając ok. 11 tys. przeciwników i tracąc przy tym zaledwie 48 własnych żołnierzy [1].

Powyższe przykłady dobitnie świadczą, że materiały wybuchowe to jeden z najdonioślejszych wynalazków w dziejach ludzkiej cywilizacji. Ich rola w wydarzeniach historycznych i rozwoju gospodarczym jest szczególnie widoczna po odkryciu jakościowo nowych (głównie zasobniejszych w energię) rodzajów tych substancji. Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie chemii związków wysokoazotowych i nanostrukturalnych mieszanin utleniająco-redukujących pozwalają stwierdzić, że zbliżamy się do kolejnego przełomu w rozwoju materiałów wybuchowych – prawdopodobnie bardziej brzemiennego w skutki niż ten sprzed 150 lat.

1. INDYWIDUALNE MATERIAŁY WYBUCHOWE – ZWIĄZKI WYBUCHOWE

Z chemicznego punktu widzenia większość współczesnych, indywidualnych MW to organiczne związki nitrowe szeregów aromatycznego (np. trotyl), heterocyklicznego (np. heksogen, oktogen) lub alifatycznego (np. nitrometan, pentryt), posiadające jedną lub kilka grup nitrowych związanych ze szkieletem cząsteczki przez atom węgla (C–NO₂), azotu (N–NO₂) albo tlenu (O–NO₂). Poza grupą nitrową, duże praktyczne znaczenie jako element strukturalny nadający właściwości wybuchowe (tzw. eksplozofor) ma grupa azydkowa (–N₃). Sole metali ciężkich kwasu azotowodorowego (HN₃) oraz niektóre azydki organiczne stanowią ważną grupę związków wybuchowych, których cechą szczególną jest zdolność do detonacji w bardzo małych ładunkach (nawet miligramowych) przy pobudzeniu impulsem w postaci uderzenia, nakłucia czy płomienia. Związki tego typu są podstawą mate-

riałów wybuchowych inicjujących (MWI), tzn. zapoczątkowujących proces spalania lub detonacji ładunków materiałów wybuchowych kruszących (MWK) i materiałów wybuchowych miotających (MWM), czyli prochów lub paliw raketowych.

1.1. INICJUJĄCE MATERIAŁY WYBUCHOWE (MWI)

Przez ponad sto lat piorunian rtęci ($\text{Hg}(\text{ONC})_2$), azydek ołowiu ($\text{Pb}(\text{N}_3)_2$) i trinitrorezorcynian ołowiu (TNRPb) były podstawowymi inicjującymi materiałami wybuchowymi (MWI). Jednakże związki te, mimo że charakteryzują się dobrą zdolnością inicjującą, posiadają szereg wad, spośród których najważniejsze to: (I) wyjątkowo duża wrażliwość na bodźce mechaniczne (tarcie i uderzenie), (II) brak odporności na oddziaływanie wilgoci i ditlenku węgla, (III) brak zgodności kontaktowej z materiałami, z których wykonuje się korpusy środków inicjujących, oraz (IV) duża toksyczność zarówno samych związków, jak i produktów ich rozkładu [2].

Badania nad nowymi MWI prowadzone są w celu znalezienia bezpieczniejszych w produkcji i użytkowaniu substancji, nie zawierających ołowiu i rtęci, które jednocześnie mają się charakteryzować większą zdolnością inicjującą niż obecnie stosowane MWI. Nowoczesne MWI powinny być bardziej odporne na incydentalne bodźce inicjujące (wyładowanie elektrostatyczne, oddziaływania mechaniczne), ale jednocześnie muszą w sposób pewny zapalać się lub detonować, np. od rozgrzanego elektrycznie drutu oporowego. Ich odporność termiczna nie może jednak być zbyt mała, aby uniknąć przypadkowych wybuchów amunicji poddanej oddziaływaniu strumienia ciepłego. Z drugiej strony, poszukiwane substancje muszą być zdolne do szybkiego przejścia palenia w detonację. Pogodzenie tylu sprzecznych wymagań nie jest proste, jednak szczegółowa analiza doniesień literaturowych dowodzi, iż jest to możliwe [3].

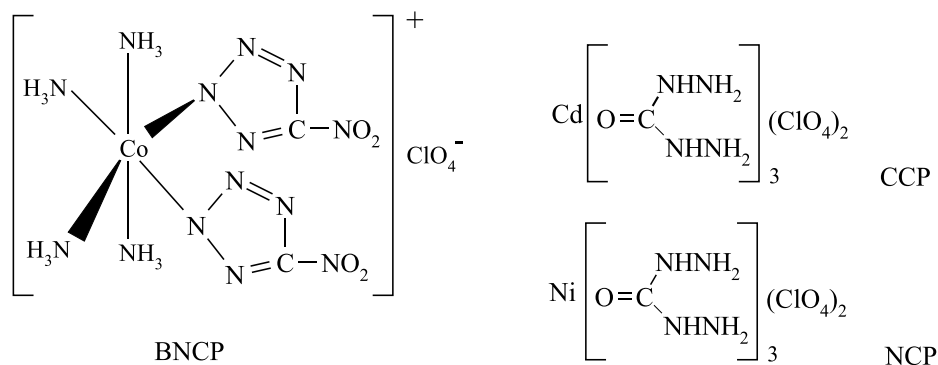
Perspektywicznym kierunkiem poszukiwań okazały się związki kompleksowe o wzorze ogólnym $\text{M}_x(\text{L})_y(\text{An})_z$, gdzie: M – kation metalu, L – ligand, An – anion kwasu tlenowego. Kation metalu pełni rolę strukturotwórczą (przez swe oddziaływanie koordynujące), zapewniając trwałość związku oraz wymagany poziom bezpieczeństwa. Zwykle jest także katalizatorem pierwszego etapu rozkładu kompleksu, gwarantując tym samym szybką transformację spalania w detonację – nieodłączną cechą inicjujących materiałów wybuchowych. W celu maksymalizacji efektu energetycznego rozkładu takich struktur, wskazane jest, aby ich skład pierwiastkowy umożliwiał pełne wewnętrzcząsteczkowe utlenienie węgla i wodoru. Dzięki temu ciepło wybuchu koordynacyjnych MWI jest znacznie większe od ciepła wybuchu azydków i piorunianów, zapewniając im tym samym wysoką zdolność inicjującą [4].

Potencjalna możliwość zastosowania soli złożonych (związków kompleksowych) w roli materiałów wybuchowych została dostrzeżona ponad 50 lat temu. Jednakże zbyt duża wrażliwość i niedostateczna trwałość pierwszych MWI tego typu powstrzymała na pewien czas rozwój tej dziedziny chemii materiałów wybuchowych. Ponowny wzrost zainteresowania zastosowaniem związków kompleksowych

w roli MWI przypada na początek lat osiemdziesiątych XX wieku. Uruchomiono wówczas w USA (*Sandia Laboratories*) obszerny program badawczy mający na celu opracowanie nowych, bezpiecznych MWI. Zapoczątkowane tym programem intensywne badania wykazały, że najlepsze charakterystyki wybuchowe posiadają sole złożone metali przejściowych z czwartego okresu układu okresowego (np. Co, Cr, Cu, Ni, Cd, Zn), zawierające anion z możliwie dużą zawartością aktywnego tlenu (np. $(N(NO_2))^{-1}$, $(NClO_3)^{-2}$, $(C(NO_2)_3)^{-1}$, $(ClO_4)^{-1}$, $(ClO_3)^{-1}$, $(MnO_4)^{-1}$, $(BrO_3)^{-1}$, $(JO_4)^{-1}$) oraz ligandy w postaci bogatych w azot i wodór związków – optymalnie wysoko azotowych związków heterocyklicznych o dużej dodatniej wartości entalpii tworzenia [4–10].

Pierwszym związkiem tej grupy, który już w 1986 r. został uznany za jeden z najbardziej efektywnych inicjujących MW, jest chloran(VII) tetraamina-*cis*-bis(5-nitro-2*H*-tetrazol- N^2)kobaltu(III) (BNCP) (Rys. 1). Związek ten charakteryzuje się krótkim czasem przejścia palenia w detonację i może pełnić rolę zarówno ładunku pierwotnego, jak i wtórnego, ponieważ przy gęstości $1,97 \text{ g/cm}^3$ detonuje z prędkością 8100 m/s [4].

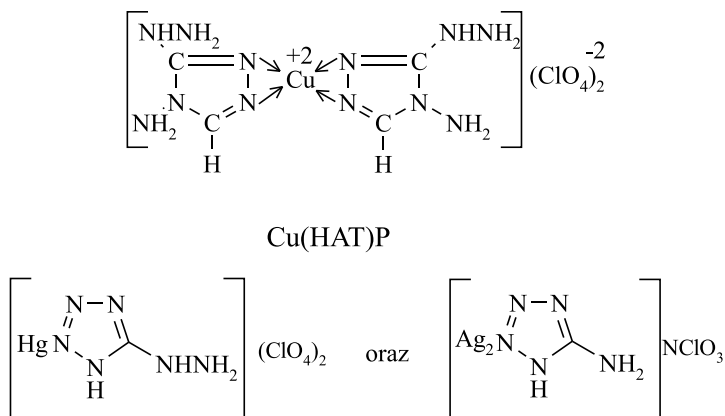
Bardzo interesującymi MWI są kompleksowe nadchlorany kadmu (CCP) i niklu (NCP) zawierające karbohydrazyd w roli ligandu (Rys. 1). Otrzymano je w byłym Związku Radzieckim, w latach dziewięćdziesiątych XX w. CCP i NCP ulegają rozkładowi dopiero po ogrzaniu do temperatur z zakresu $220\div 285^\circ\text{C}$, posiadają energie aktywacji z przedziału $140\div 180 \text{ kJ/mol}$, a ich wrażliwość na uderzenie, tarcie i wyładowanie elektryczne wynosi odpowiednio: 12 J , 10 N i $0,12 \text{ J}$ [11]. Są to wartości nawet o dwa rzędy wielkości większe od podawanych dla azydku ołowiu.



Rysunek 1. Struktury nowo opracowanych MWI z grupy związków kompleksowych
Figure 1. Structures of primary explosives from the group of complex compounds

Inną, niezwykle intrygującą właściwością niektórych MWI z grupy związków kompleksowych jest ich duża wrażliwość na promieniowanie laserowe. Progowa gęstość energii promieniowania lasera $1,06 \mu\text{m}$, niezbędna do zainicjowania detonacji dichloranu(VII) *bis*(4-amino-3(5)-hydrazyno-1,2,4-triazol)miedzi(II) ($\text{Cu}(\text{HAT})\text{P}$) na Rys. 2), wynosi jedynie ok. 40 mJ/cm^2 [12]. W ostatnim czasie doniesiono też

o uzyskaniu związków kompleksowych rtęci(II) i srebra(I) (Hg(HT)P i Ag(AT)AC na Rys. 2) o rekordowo dużej wrażliwości na promieniowanie laserowe. Najmniejsza gęstość energii promieniowania laserowego, 1,06 μm , potrzebna do zainicjowania tych kompleksów, jest o rząd wielkości mniejsza od wartości otrzymanej dla Cu(HAT)P. Związek Hg(HT)P detonuje z prędkością ok. 6000 m/s [13].



Rysunek 2. Struktury MWI wrażliwych na promieniowanie laserowe
Figure 2. Structures of primary explosives sensitive to laser radiation

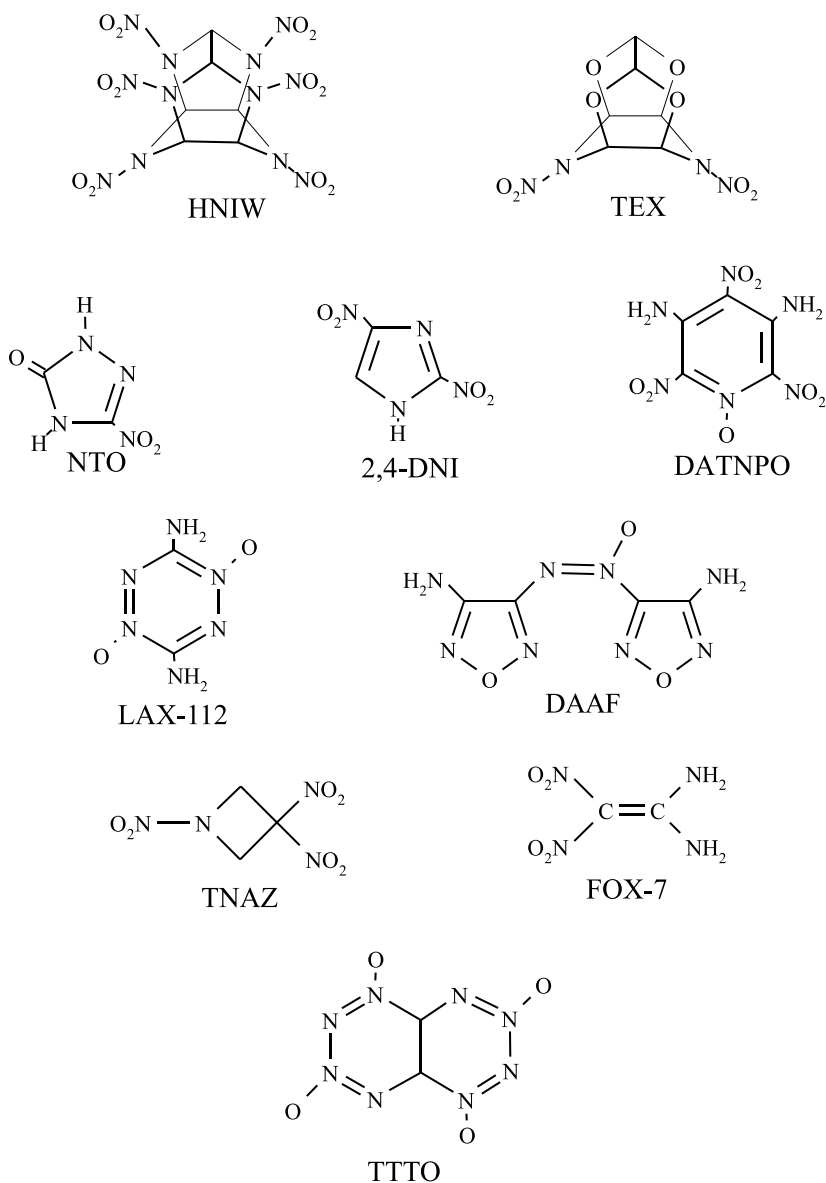
Wykorzystanie laserów do inicjowania detonacji ładunków materiałów wybuchowych zapewnia bezpieczne prowadzenie prac strzałowych wszędzie tam, gdzie zawiodą klasyczne metody inicjowania. Laserowy system inicjowania jest zupełnie niewrażliwy na oddziaływania elektromagnetyczne i wyładowania elektrostatyczne. Dzięki temu, jest proponowany do zastosowań w ekstremalnych warunkach, na przykład w obszarach narażonych na występowanie silnych pól elektromagnetycznych, w systemach automatyki samolotów i statków kosmicznych wykorzystujących piro-naboje i ładunki materiałów wybuchowych. Z powodzeniem może być także stosowany w górnictwie, szczególnie w sytuacji zagrożenia gazowego i pyłowego, oraz w głębokich odwiertach wydobywczo-poszukiwawczych. We wszystkich tych zastosowaniach impuls laserowy jest przesyłany od głowicy lasera do zapalników przez światłowody. Innym kierunkiem wykorzystania inicjowania detonacji za pomocą promieniowania laserowego są specjalne technologie wybuchowe, w których niezbędne jest jednoczesne pobudzenie MW do detonacji na dużych, często niepłaskich powierzchniach. W tym przypadku materiał wybuchowy wrażliwy na promieniowanie laserowe jest nanoszony na inicjowany ładunek w postaci cienkiej warstwy i oświetlany wiązką promieniowania bezpośrednio przez powietrze. Umożliwia to powierzchniowe generowanie fal detonacyjnych o złożonych kształtach, np. koncentrycznie zbieżnych i rozbieżnych, stożkowych, itp. [13].

1.2. KRUSZĄCE MATERIAŁY WYBUCHOWE (MWK)

Bez wątpienia najbardziej ekscytujące, wysokoenergetyczne struktury znaleźć można w grupie nowo opracowanych, kruszących materiałów wybuchowych. Rozwój tej grupy MW jest ukierunkowany na otrzymanie związków charakteryzujących się jak najwyższymi parametrami detonacyjnymi i jednocześnie możliwie małą wrażliwością na impuls inicjujący, aby zapewnić wysoki stopień bezpieczeństwa w trakcie ich produkcji i użytkowania. Wśród powszechnie dotychczas stosowanych MWK na uwagę zasługują trotyl (TNT), triaminotrinitrobenzen (TATB) i oktogen (HMX). Pierwszy z nich dzierży palmę pierwszeństwa pod względem masowości produkcji od niemal stu lat. Zawdzięcza to wyjątkowej trwałości, małej wrażliwości, niewygórowanej cenie i zadawalającym parametrom detonacyjnym (maksymalna prędkość detonacji TNT, D_{\max} , wynosi ok. 6940 m/s). TATB łączy względnie wysokie parametry detonacyjne (D_{\max} = ok. 8000 m/s) z ekstremalnie małą wrażliwością na bodźce termiczne i mechaniczne. Cechy te sprawiły, że jest wykorzystywany w technice kosmicznej oraz jako element łańcucha ogniowego głowic jądrowych, gdzie najważniejszym kryterium doboru MW jest mała podatność na przypadkowe zainicjowanie wybuchu [14].

Oktogen to najsilniejszy MW w powszechnym użyciu. Charakteryzuje się wyjątkowo dużą gęstością (1,91 g/cm³) oraz prędkością detonacji (9140 m/s). Przez wiele lat panowało przekonanie, że na oktogenie wyczerpały się możliwości zwiększania potencjału energetycznego molekuł związków organicznych. Z prostych oszacowań wynikało bowiem, że dla związków organicznych o strukturze liniowej lub cyklicznej, zawierających atomy węgla, wodoru i tlenu, maksymalna gęstość wynosi ok. 2 g/cm³. W tych warunkach, zakładając nawet pełne wewnętrzzasteczkowe utlenienie węgla i wodoru, prędkość detonacji nie może być większa niż 9500 m/s. Pogląd ten zmienił się dopiero na początku lat osiemdziesiątych XX wieku [14, 15].

Pojawiły się wówczas pierwsze doniesienia o otrzymaniu wielopierścieniowych związków heterocyklicznych o strukturze klatkowej i trwałości umożliwiającej substytucję wodorów grupą nitrową. Odkrycia te stworzyły nowe możliwości syntezy wysoko symetrycznych struktur molekularnych, dla których prognozowane gęstości osiągały nawet 2,5 g/cm³. Pierwszym przedstawicielem tej grupy związków, który robi zawrotną karierę jako składnik nowych kruszących i miotających materiałów wybuchowych, jest HNIW (znany też pod nazwą CL-20 – Rys. 3). Jest to materiał wybuchowy o najwyższych parametrach detonacyjnych spośród dotychczas znanych związków wybuchowych. Zastąpienie oktogenu za pomocą HNIW w kompozycjach kruszących czy miotających pozwala zwiększyć efektywność ich działania o 10÷15 %. W ten sposób udało się po raz pierwszy uzyskać prasowane ładunki MW o gęstości 1,97 g/cm³, detonujące z prędkościami dochodzącymi do 9300 m/s. Niestety pod względem bezpieczeństwa materiał ten nie spełnia obecnych, zastrzonych wymagań. Jego charakterystyki wrażliwościowe są porównywalne z heksogenem [16].



Rysunek 3. Struktury nowo opracowanych kruszących materiałów wybuchowych
 Figure 3. Structures of novel high energy explosives

TEX – analog strukturalny HNIW – jest mało wrażliwym MW, jednak jego parametry detonacyjne są o ok. 10% mniejsze od parametrów oktogenu. Podobne właściwości mają pozostałe nowo opracowane związki wybuchowe. Proponowane są więc jako mało wrażliwe substytuty heksogenu. Niektóre z nich, np. NTO, 2,4-DNI, DATNPO, DAAF i LAX-112, są również mało podatne na pobudzenie do

detonacji, jak TNT czy nawet TATB. Niezwykłymi związkami wybuchowymi są DAAF i LAX-112, ponieważ nie zawierają w ogóle grup nitrowych. Są to natomiast struktury bardzo bogate w azot i charakteryzujące się dzięki temu względnie małymi wartościami ciepła i temperatury detonacji i jednocześnie relatywnie wysokimi prędkościami detonacji [17, 18].

Perspektywnym materiałem wybuchowym wydaje się być także TNAZ. Pod względem charakterystyk detonacyjnych tylko nieznacznie ustępuje okogenowi ($D_{\max} = 9000$ m/s), ale za to topi się w temperaturze 101°C , a zatem można go odlewać, podobnie jak TNT. Wprowadzenie TNAZ na uzbrojenie ułatwiłoby formowanie wysokoenergetycznych ładunków o złożonych kształtach [19].

Jedynym niecyklicznym związkiem, proponowanym jako mało wrażliwy, wysokoenergetyczny MW, jest FOX-7 (DADNE). Jego parametry detonacyjne są porównywalne z odpowiednimi parametrami heksogenu ($D_{\max} = 8870$ m/s), natomiast wrażliwość na uderzenie jest mniejsza niż w przypadku TNT. To niezwykle połączenie jest rezultatem struktury tego związku umożliwiającej tworzenie silnych, międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, które stabilizują cząsteczki [20, 21].

Tetratlenek tetrazynotetrazyny (TTTO) nie został dotychczas otrzymany, ale wyniki obliczeń sugerują, że pod względem parametrów detonacyjnych będzie przewyższał oktogen ponad dwukrotnie (gęstość $2,38$ g/cm³, prędkość i ciśnienie detonacji, odpowiednio, 11000 m/s i 131 GPa). Obecnie uważa się to za górną granicę możliwości gromadzenia energii w związkach węgla, wodoru azotu i tlenu.

Rozważania teoretyczne sugerują, że znacznie większe możliwości oferują związki poliazotowe. Wynika to z olbrzymich różnic w wartości energii pojedynczych (163 kJ/mol), podwójnych (418 kJ/mol) i potrójnych (954 kJ/mol) wiązań azot-azot. Ponadto jedynym produktem wybuchowych przemian cząsteczek zbudowanych z azotu jest wyłącznie azot cząsteczkowy N_2 – substancja zupełnie nieszkodliwa. To czyni je szczególnie użytecznymi paliwami raketowymi do napędu statków kosmicznych i wręcz idealnymi wysokoenergetycznymi materiałami wybuchowymi.

Niestety pomimo potencjalnej stabilności termodynamicznej wielu cząsteczek poliazotowych, dotychczas otrzymano zaledwie kilka takich połączeń. Najbardziej znany jest oczywiście anion azydkowy N_3^- , zsyntetyzowany w 1890 r. przez Curtisa. W 1999, a więc po upływie niemal 110 lat, doniesiono o otrzymaniu cyklicznego anionu N_5^- i liniowego kationu N_5^+ oraz wyizolowaniu trwałej soli tych jonów N_5N_5^- . Parametry detonacyjne tego związku powinny być o ok. 60% większe od parametrów oktogenu.

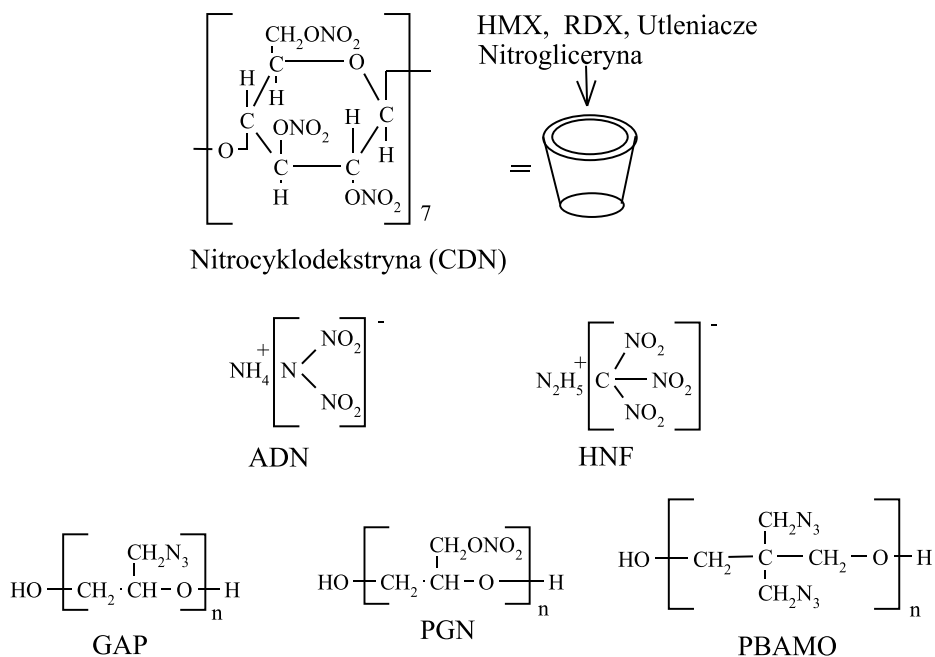
Ten powolny postęp w zakresie syntezy związków azotu nie zniechęca teoretyków, ponieważ widzą oni możliwość istnienia tak egzotycznych cząsteczek, jak np. N_4 (struktura tetraedryczna), N_8 (struktura kubanu), N_{60} (azotowy analog fulereny C_{60}), a nawet polimerycznego azotu N_n (azotowy analog diamentu). Zniszczenie przestrzennej sieci pojedynczych wiązań azot-azot prowadziłoby do uwolnienia niewiarygodnie dużej ilości energii – ponad dziesięciokrotnie większej niż podczas wybuchu takiej samej ilości oktogeny [14].

Polimeryczny azot już otrzymano w mikrogramowych ilościach. Stwierdzono, że może być przetrzymywany w temperaturze pokojowej, ale ciśnienie musi wówczas przekraczać 42 GPa. Nie wyklucza to jednak możliwości praktycznego wykorzystania polimerycznego azotu, ponieważ mogą istnieć stabilniejsze odmiany alotropowe tej substancji.

1.3. MIOTAJĄCE MATERIAŁY WYBUCHOWE (MWM)

Każda prezentacja dotycząca materiałów wybuchowych miotających powinna rozpoczynać się od stwierdzenia, że od ponad 30 lat podstawowe składniki prochów, a w części także paliw raketowych, nie zmieniły się. Najważniejszymi składnikami wciąż pozostaje nitroceluloza i nitrogliceryna oraz inne estry kwasu azotowego [22].

Nowe możliwości rozwoju w dziedzinie prochów i paliw raketowych, opartych na azotanach polialkoholi, pojawiły się w 1998 roku, kiedy to doniesiono o otrzymaniu nitrocyklodekstryn (CDN) oraz polinitrocyklodekstryn (Rys. 4).



Rysunek 4. Struktury nowych składników miotających materiałów wybuchowych
Figure 4. Structures of novel components of propellants

Zaletą CDN i jej polimerów jest zdolność do zamykania w pierścieniach CD małych cząsteczkowych związków wybuchowych i utleniaczy (nitrogliceryny, heksogenu, NH_4NO_3 , NH_4ClO_4), dzięki czemu możliwe będzie otrzymanie nieznanych dotych-

czas, mało wrażliwych prochów i paliw raketowych na bazie estrów kwasu azotowego i polialkoholi. O trwałości kompleksów nitrocyklodekstryny z nitrogliceryną świadczy np. to, iż ich rozkład następuje w temperaturze o 30°C wyższej od temperatury rozkładu czystej nitrogliceryny [23].

Rozwój złożonych paliw raketowych obejmuje przede wszystkim próby szerszego wprowadzenia bogatszych w aktywny tlen utleniaczy i doskonalszych polimerów oraz plastyfikatorów, posiadających w swej strukturze grupy azotanowe lub azydkowe. Wśród nowych utleniaczy na uwagę zasługuje przede wszystkim sól amonowa dinitroaminy (ADN) i nitroformek hydrazyny (HNF). W stosunku do powszechnie stosowanego w tej roli nadchloranu amonu (NH_4ClO_4), związki te mają dwie istotne zalety: umożliwiają zwiększenie impulsu jednostkowego paliwa o kilkanaście procent i eliminują z produktów spalania chlorowódz, który pozostawia białą smugę kondensacyjną ułatwiającą wykrycie pocisku raketowego [24, 25].

Najbardziej perspektywiczne polimery, zawierające grupy funkcyjne będące nośnikami energii, otrzymywane są w wyniku polimeryzacji lub kopolimeryzacji pochodnych oksiranu lub oksetanu, podstawionych jednym albo dwoma ugrupowaniami $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$ lub $-\text{CH}_2\text{NF}_2$. Powstające polimery posiadają końcowe grupy hydroksylowe (np. GAP, PGN, PBAMO) i mogą być sieciowane za pomocą poliizocjanianów, dając gumo-podobne tworzywa. Ich indywidualny rozkład ma charakter egzotermiczny, co przyczynia się do poprawy bilansu energetycznego paliwa raketowego. Właściwości mechaniczne paliw zawierających nowe polimery są modyfikowane dodatkami kompatybilnych plastyfikatorów, będących produktami polimeryzacji wspomnianych pochodnych oksiranu lub oksetanu, ale zawierających tylko kilka jednostek merowych [26].

2. NOWOCZESNE MIESZANINY WYBUCHOWE

Przez ponad 1200 lat, tj. od czasu wynalezienia prochu czarnego, materiały wybuchowe są produkowane w wyniku wymieszania paliwa z utleniaczem albo na drodze syntezy związków chemicznych zawierających jednocześnie ugrupowania atomów o charakterze utleniającym i redukującym (np. TNT). W mieszaninach wybuchowych można z łatwością regulować wartości parametrów energetycznych poprzez zmianę wzajemnego stosunku paliwa i utleniacza. Największą gęstość energii (dochodzącą obecnie nawet do 23 kJ/cm³) uzyskuje się zazwyczaj, gdy skład mieszaniny jest zbilansowany na całkowite przereagowanie składników palnych z utleniaczami. Jednakże z powodu ziarnistej struktury stałych mieszanin utleniacz-reduktor, szybkość reakcji chemicznych w trakcie przemiany wybuchowej jest zwykle uzależniona od szybkości transportu masy pomiędzy reagentami. Dlatego, pomimo dużej koncentracji energii, szybkość jej uwalniania jest znacznie mniejsza od tej, jaką można uzyskać w procesach wybuchowych, w których nie dyfuzja, lecz kinetyka chemiczna określa szybkość reakcji.

Rozkład molekularnych materiałów wybuchowych charakteryzuje się dużo większymi mocami, ponieważ transport masy odbywa się w tym przypadku na bardzo krótkich odległościach – rzędu kilku długości wiązań chemicznych. Podstawowym ograniczeniem jest natomiast ilość energii, która może być zawarta w jednostce objętości takiego MW. Dotychczas otrzymano związki wybuchowe (np. HNIW), dla których wartość tego parametru wynosi ok. $12,6 \text{ kJ/cm}^3$, czyli zaledwie połowę ilości energii uzyskiwanej z najlepszych mieszanin wybuchowych. Ostre wymagania odnośnie stabilności chemicznej i bezpieczeństwa praktycznie uniemożliwiają dalsze zwiększanie gęstości związków wybuchowych oraz gromadzenie większej ilości atomów utleniacza w cząsteczce. W tej sytuacji optymalnym rozwiązaniem jest stworzenie układów wybuchowych łączących doskonale charakterystyki termodynamiczne mieszanin wybuchowych z kinetyką reakcji chemicznych, właściwą dla rozkładu molekularnych materiałów wybuchowych. Osiągnięcie tego celu jest możliwe po opracowaniu metod otrzymywania mieszanin utleniacz-paliwo jednorodnych w skali nanometrycznej. Znane, unikalne właściwości wszystkich nanostrukturalnych materiałów kompozytowych są bowiem rezultatem silnie rozwiniętej powierzchni kontaktu jego składników [27, 28].

2.1. NANOSTRUKTURALNE MATERIAŁY WYBUCHOWE

Zmniejszenie wymiarów cząstek powoduje zwiększenie powierzchni wzajemnego kontaktu paliwa i utleniacza, gdyż wzrasta liczba atomów lub cząsteczek tworzących powierzchnię ziarna. W przypadku gęsto upakowanych cząstek sferycznych zawierających tysiąc atomów, 40% atomów zlokalizowanych jest na powierzchni cząstki, natomiast cząstki zbudowane z miliona atomów mają zaledwie 4% atomów powierzchniowych [29]. Jeżeli w reakcji chemicznej biorą udział wyłącznie atomy z powierzchni, nie tylko szybkość reakcji (szybkość uwalniania energii), ale również stopień przereagowania (ilość uwolnionej energii) będą bardzo gwałtownie wzrastały wraz ze zmniejszeniem wymiarów cząstek składników mieszaniny. Ponadto należy pamiętać, że atomy powierzchniowe są zasobniejsze w energię niż atomy z wnętrza cząstek, a to skutkuje zwiększeniem ich aktywności chemicznej. Malejąca wartość energii aktywacji reakcji chemicznych oznacza ostatecznie większą podatność mieszaniny na zainicjowanie przemiany wybuchowej.

Klasycznym sposobem wytwarzania stałych nanostrukturalnych materiałów wysokoenergetycznych jest mieszanie (mechaniczne lub ultradźwiękowe), w obecności rozpuszczalnika, wcześniej otrzymanych (w procesach chemicznych lub fizycznych) nanowymiarowych cząstek składników. Do tej grupy zaliczyć można mieszaniny pirotechniczne znane jako tzw. metastabilne intermolekularne kompozyty (MIC) lub supertermity. Są to jednorodne mieszaniny dwóch lub więcej składników, z których przynajmniej dwa reagują ze sobą egzotermicznie, a każda cząstka kompozytu oddalona jest od innej, z którą wchodzi w reakcję, na odległość typową dla skali

atomowej, tj. nie większą niż długość kilku wiązań chemicznych. Ponadto istnieje bariera, która chroni składniki przed spontaniczną niekontrolowaną reakcją.

Do najbardziej znanych supertermitów należą mieszaniny glinu z tlenkami molibdenu (MoO_3), żelaza (Fe_2O_3), miedzi (CuO) i wolframu (WO_3) o rozdrobieniu nanometrowym. Poza tym proponuje się wykorzystanie manganianu(VII) potasu jako wyjątkowo reaktywnego utleniacza, ponieważ – w odróżnieniu od wcześniej wspomnianych tlenków – ulega rozkładowi już w ok. 300°C . Wszystkie kompozyty MIC charakteryzują się dużymi gęstościami energii, wysoką wrażliwością na bodźce inicjujące oraz prędkościami spalania przekraczającymi 1000 m/s , a więc znacznie większymi niż prędkości spalania klasycznych termitów.

W ostatnich latach zaproponowano inną metodę, w której wzrost nanocząstek poszczególnych składników i formowanie nanokompozytu zachodzi podczas jednego procesu. Powszechnie wykorzystuje się do tego celu znaną od dawna technikę zol-żel. Synteza nanostrukturalnych materiałów metodą zol-żel przebiega w środowisku rozpuszczalnika. Wyściowy zol (roztwór koloidalny) powstaje w wyniku hydrolizy i/lub polikondensacji prekursora tworząc nanometrowe, jednorodne pod względem kształtu i wymiarów cząstki, które początkowo poruszają się swobodnie w rozpuszczalniku. Żel tworzy się wówczas, gdy w układzie koloidalnym znajduje się tak dużo cząstek, że stykają się one lub łączą ze sobą w wielu punktach, tworząc sztywną trójwymiarową sieć, która rozprzestrzenia się w całej objętości cieczy, uniemożliwiając przemieszczanie się cząstek fazy rozproszonej. Proces ten nazywa się koagulacją.

W przypadku żeli zbudowanych z polimerów, koagulacja może też następować na skutek reakcji polimeryzacji, polikondensacji lub sieciowania. Tak więc strukturę żelu tworzą połączone kowalencyjnie (lub w inny sposób, np. za pomocą wiązań wodorowych, oddziaływań jonowych lub van der Walsa) wielofunkcyjne cząstki i włókna (zazwyczaj o wymiarach $0,1\text{--}20\text{ nm}$), pomiędzy którymi występują pory ($10\text{--}50\text{ nm}$) wypełnione rozpuszczalnikiem.

Zmieniając rozpuszczalnik, temperaturę, wskaźnik pH roztworu, rodzaj i stężenie reagentów można regulować wymiary cząstek zolu, czas żelowania i strukturę żelu oraz jego zachowanie podczas procesu suszenia. Powolne, kontrolowane odparowywanie rozpuszczalnika prowadzi do otrzymania **kserożelu** – litego optycznie materiału o dużej gęstości i wytrzymałości mechanicznej. Jeżeli natomiast zawarty w porach rozpuszczalnik jest ekstrahowany w warunkach nadkrytycznych (za pomocą CO_2), powstaje **aerożel** – rodzaj sztywnej piany o wyjątkowo małej gęstości. W obydwu przypadkach są to materiały porowate, charakteryzujące się dużą powierzchnią właściwą (kilkaset m^2/g) i jednorodnym rozmieszczeniem porów w przestrzeni. Wypełnienie tych porów substancją utleniającą lub redukującą (zależnie od natury szkieletu żelu) pozwala uzyskać wysokoenergetyczny kompozyt, homogeniczny w skali nanometrowej i, dzięki temu, zdolny do szybkich przemian wybuchowych.

Wprowadzenie drugiego składnika kompozytu może być zrealizowane w następujący sposób:

- (I) przez dodanie stałych cząstek – nanometrowe proszki utleniacza, reduktora lub związku wybuchowego miesza się z zolem lub żelem pierwszego składnika, a następnie usuwa rozpuszczalnik.
- (II) przez dodanie roztworu – do roztworu/zolu pierwszego składnika dodaje się roztwór drugiego w tym samym lub kompatybilnym rozpuszczalniku, a po żelatynizacji rozpuszczalniki są odparowywane lub ekstrahowane.
- (III) przez wymianę rozpuszczalnika – faza ciepla żelu pierwszego składnika jest wymieniana na inną ciecz, w której rozpuszczony jest drugi składnik.

Zaletą wszystkich wymienionych sposobów sporządzania nanostrukturalnych materiałów wybuchowych (NanoMW) jest to, iż pozwalają one na precyzyjną kontrolę nie tylko składu i gęstości kompozycji, ale również morfologii i rozmiarów cząstek jej składników w skali nanometrycznej. Parametry te determinują z kolei najważniejsze charakterystyki użytkowe materiału, tj. jego wrażliwość oraz efekt energetyczny i moc przemiany wybuchowej. Mieszaniny wybuchowe jednorodne w skali mikrometrowej nie pozwalają na uzyskanie optymalnego zestawu wspomnianych parametrów [30–35].

2.2. MATERIAŁY WYBUCHOWE O PODWYŻSZONEJ ZDOLNOŚCI BURZĄCEJ

Pierwsze materiały wybuchowe o podwyższonej zdolności burzącej – w języku angielskim występujące pod nazwami *enhanced-blast explosives* (EBX) lub *thermobaric explosives* (TBX) – zostały opracowane w byłym Związku Radzieckim w latach 80. ubiegłego wieku. Ich zaletą jest zdolność do generowania w otaczającym ośrodku fal ciśnienia o umiarkowanej intensywności, ale jednocześnie o długim czasie trwania fazy nadciśnienia. W celu uzyskania takich obciążeń, używa się mieszanin wybuchowych o wybitnie ujemnym bilansie tlenowym, detonujących z niezbyt dużą prędkością i wytwarzających pierwotny obłok produktów detonacji, które ulegają samozapłonowi po wymieszaniu z powietrzem. Proces wtórnego spalania trwa dziesiątki milisekund, dostarczając kolejne porcje energii i gazowe produkty, co znacząco zwiększa impuls fali ciśnienia i, w konsekwencji, destrukcyjne oddziaływanie wybuchu. Dodatkowym czynnikiem rażącym jest promieniowanie termiczne, emitowane przez palący się obłok pierwotnych produktów wybuchu.

Oryginalna, rosyjska receptura na efektywny MW typu EBX jest bardzo prosta – wystarczy zmieszać sproszkowany magnez z azotanem izopropylu. Wzajemny stosunek składników dobrano tak, aby tlenu wystarczyło na pełne utlenienie magnezu. W pierwszym detonacyjnym etapie wybuchu, rozkładowi ulega azotan izopropylu, ogrzewając i rozpraszając cząstki magnezu. Już w pierwotnym obłoku powybuchowym zachodzą egzotermiczne reakcje pomiędzy produktami rozkładu azotanu izopropylu i magnezem. Etap ten trwa zaledwie ułamki milisekund, jednak w tym czasie reagujące substancje ogrzewają się do takich temperatur, aby proces dopalania mógł być kontynuowany, kiedy w mieszaninie reakcyjnej pojawi się tlen atmosferyczny. Uważa się, że zaletą azotanu izopropylu jest jego wysoka zdolność do detonacji

oraz duża reaktywność produktów detonacji (obecność wodoru i duże stężenie wolnych rodników), gwarantująca samozapłon obłoku powybuchowego przy kontakcie z tlenem atmosferycznym. W roli metalicznego paliwa zastosowano magnez, ponieważ charakteryzuje się stosunkowo niską temperaturą zapłonu.

Istotną wadą mieszaniny azotanu izopropylu z magnezem jest jej płynna forma. Ponadto azotan izopropylu jest substancją bardzo wrażliwą, lotną i toksyczną. Najnowsze kompozycje EBX nie posiadają tych wad, ponieważ w roli składnika wybuchowego zawierają stałe, wysokoenergetyczne materiały wybuchowe, takie jak okto-gen czy heksogen. Jako metaliczny składnik palny, poza wspomnianym już magnezem, stosuje się aktywowany glin (zwykły proszek glinowy jest zbyt mało reaktywny) lub stop glinu z magnezem. Ten ostatni uznaje się za najlepszy wybór, ponieważ łączy wysoką reaktywność magnezu z dużym ciepłem spalania glinu. Zawartość węgla, tlenu i wodoru reguluje się dobierając jakościowo i ilościowo ostatni składnik kompozycji, którym jest lepszycze polimerowe. Zwykle jest to chemoutwardzalne tworzywo, umożliwiające elaborację kompozycji metodą odlewania. Nowe materiały wybuchowe typu EBX charakteryzują się dużą trwałością, zapewniają wysoki poziom bezpieczeństwa w trakcie produkcji i użytkowania, a niektóre przewyższają mieszaninę azotanu izopropylu z magnezem pod względem parametrów wybuchowych – w identycznych warunkach generują impuls ciśnienia wyższy nawet o ok. 20% [36–40].

PODSUMOWANIE

Dotychczasowa historia rozwoju indywidualnych MW (ok. 200 lat) świadczy, że poszukiwanie nowych, wysokoenergetycznych związków jest żmudnym i skomplikowanym procesem, w którym wiele struktur bierze się pod uwagę, kilka syntetyzuje, jeszcze mniej zamienia w formy użytkowe, a tylko garstka znajduje szerokie zastosowanie przemysłowe i militarne. Na Rys. 1–4 przedstawiono struktury tych nowych związków, które zostały zsyntetyzowane w ilościach umożliwiającą eksperymentalną weryfikację prognozowanych dla nich parametrów. Analiza ich struktur wskazuje, że perspektywnym obszarem poszukiwań jest grupa nitrozwiązków organicznych zawierających możliwie dużo azotu. W wielu przypadkach azot wręcz zastępuje węgiel w roli strukturotwórczej, dając związki wybuchowe charakteryzujące się dużą koncentracją energii i jednocześnie małą podatnością na pobudzenie do detonacji. Ekstremalnie wysokoenergetyczne związki, zbudowane wyłącznie z azotu, to jeszcze kwestia odległej przyszłości.

Obecnie trudno jest autorytatywnie stwierdzić, czy HMX, TATB i TNT szybko znajdą godnych następców. W przypadku HMX oczywistym kandydatem jest HNIW, ponieważ na razie tylko on gwarantuje uzyskanie wyższych parametrów detonacyjnych. Jednak poważnym problemem jest złożoność procesu syntezy i, w związku z tym, wysokie koszty jego produkcji. Potencjalnych następców obecnych, mało wrażliwych MW (TATB i TNT) jest znacznie więcej. Najbardziej zaawansowane są

prace nad formami użytkowymi NTO i FOX-7. HNIW i NTO oraz FOX-7 są już produkowane na skalę półtechniczną i w nieodległej perspektywie pojawią się prawdopodobnie w nowych, bezpieczniejszych dla użytkownika i groźniejszych dla przeciwnika środkach rażenia.

Zastosowanie zasad nanoinżynierii materiałowej do otrzymywania wysokoenergetycznych kompozycji pirotechnicznych i wybuchowych pozwala na precyzyjną kontrolę składu i gęstości kompozycji, jak również morfologii i rozmiarów cząstek jej składników w skali nanometrycznej. Parametry te określają wrażliwość kompozycji i moc przemiany wybuchowej materiału. Umożliwia to także tworzenie układów wybuchowych łączących doskonale charakterystyki termodynamiczne mieszanin wybuchowych z kinetyką reakcji chemicznych, właściwą dla rozkładu molekularnych materiałów wybuchowych. Każda z omówionych grup nanostrukturalnych materiałów wybuchowych ma zalety i wady. Metastabilne intermolekularne mieszaniny wybuchowe, zwane także supertermitami, otrzymuje się wyniku mechanicznego zmieszania nanocząstek paliwa i utleniacza. Charakteryzują się dużymi gęstościami energii, wysoką wrażliwością na bodźce inicjujące oraz prędkościami spalania przekraczającymi 1000 m/s. Proponuje się wykorzystanie ich do produkcji środków inicjujących pozbawionych metali ciężkich. Wśród wad należy przede wszystkim wymienić wysoką cenę nanoprośzków utleniacza i paliwa oraz duże zagrożenie samozapłonem w trakcie sporządzania mieszaniny i jej dalszego przetwarzania. Technika zol-żel mogą być wytwarzane zarówno nanokompozyty pirotechniczne, jak i materiały wybuchowe. Jej podstawową zaletą jest prostota oprzyrządowania oraz względnie duże bezpieczeństwo procesu produkcyjnego. Dotychczas nie udało się jednak zapewnić dostatecznie dużej czystości kompozytów, a uzyskanie wymaganej homogeniczności wymaga czasami specjalnych zabiegów, nawet jeżeli syntezę realizuje się w mikroskali.

Materiały wybuchowe o podwyższonej zdolności burzącej (EBX, TBX) okazały się szczególnie skuteczne w walce w terenie górzystym i w obszarach zurbanizowanych. W ograniczonej przestrzeni pierwsza fala uderzeniowa, wytworzona w trakcie detonacji ładunku, ulega wielokrotnym odbiciom, zapewniając szybkie i efektywne wymieszanie produktów wybuchu z powietrzem. Dzięki temu ulegają one pełnemu przereagowaniu, a efekt cieplny wybuchu osiąga wartość maksymalną. Materiały typu EBX są na uzbrojeniu armii rosyjskiej i amerykańskiej. Z powodzeniem wykorzystywano je w Afganistanie, Czeczeni i Iraku do zwalczania żołnierzy ukrywających się w jaskiniach i wąwozach. Kompozycje typu EBX wypełniają lukę pomiędzy ładunkami paliwowo-powietrznymi (ang. *Fuel-Air Explosives*, FAE) i konwencjonalnymi, kruszącymi materiałami wybuchowymi (MWK). Podobnie jak MWK, są pewne w działaniu i proste w użyciu, ale jednocześnie ich zdolność burząca osiąga wartości typowe dla wybuchów paliwowo-powietrznych.

PODZIĘKOWANIE

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2006–2009 jako projekt badawczy nr 0 T00C 010 30

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Brown, *Historia materiałów wybuchowych, Od prochu czarnego do bomby termojądrowej*, Książka i Wiedza, Warszawa 2001.
- [2] M. Hang, PNAS, 2006, **103**, 5409.
- [3] M. Ilushin, I. Teslynsky, Russ. J. Chem., 1997, **41**, 3.
- [4] M. Ilushin, I. Teslynsky, Russ. J. Chem., 2001, **45**, 72.
- [5] M. Ilushin, et al., *Coordination complexes as inorganic primary explosives*, 6th Int. Seminar New Trends in Research of Energetic Materials, str. 146–152, Pardubice, Czech Republic, 2003.
- [6] S. Cudziło, R. Szmigielski, Biul. WAT, 2000, **49**, 12.
- [7] M. Talwar, A. Agrawal, J. Chhabra, S. Asthana, J. Hazard. Mat. A, 2004, **113**, 57.
- [8] M. Talwar, A. Agrawal, J. Chhabra, S. Asthana, J. Hazard. Mat. A, 2004, **113**, 27.
- [9] M. Hiskey, V. Huynh, Patent Application Publication US 2006/0030715 A1, 2006.
- [10] M. Lieberman, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 1985, **24**, 436.
- [11] V. Andreev, *Primer detonator (variants)*, Patent RU 2 104 466 C1, 1998.
- [12] M. Ilushin, I. Teslynsky, *The influence of the structure of the salts of azoles upon the processes of their thermal and laser initiation*, 8th Int. Seminar New Trends in Research of Energetic Materials, str. 213–221, Pardubice, Czech Republic, 2005.
- [13] M. Ilushin, I. Teslynsky, Russ. J. Appl. Chem., 2000, **73**, 1305.
- [14] H. Östmark, *High energy density materials (HEDM): overview*, 9th Int. Seminar New Trends in Research of Energetic Materials, str. 231–250, Pardubice, Czech Republic, 2006.
- [15] A. Sikder, N. Sikder, J. Hazard. Mat. A, 2004, **112**, 1.
- [16] H.R. Bricher, *Properties of CL-20 based high explosives*, Proc. of 29th International Annual Conference of ICT, Karlsruhe, Germany, 1998.
- [17] P. Pagoria, Thermochemica Acta, 2002, **384**, 187.
- [18] J. Agrawal, Prog. Energy Combust Sci., 1998, **24**, 1.
- [19] N. Sikder, J. Hazard. Mat. 2004, **113**, 35.
- [20] S. Cudziło, Z. Chylek, Wiad. Chem., 2006, **60**, 763.
- [21] A.J. Bellamy, *FOX-7 (1,1-Diammino-2,2-dinitroethene)*, Structure and Bonding, High Energy Density Materials, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2007.
- [22] N. Kubota, *Propellants and explosives*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, 2007.
- [23] G. Statton, B. Kossowski, *Synthesis of cyclodextrin polymer (Poly CD), a raw material for insensitive, high energy and shock survivable explosives*, Proc. of 29th International Annual Conference of ICT, Karlsruhe, Germany, 1998.
- [24] L. Chan, *Advances in solid propellant formulations, Solid Propellant Chemistry, Combustion and Motor Interior Ballistics*, (Eds.: V Yang, B. Brill, W. Ren) Progress in Astronautics and Aeronautics 185, Chapter 1.7, AIAA, Washington DC, 2000.
- [25] J. Louwers, J. Prop. Power, 1999, **15**, 772.
- [26] A. Provatás, *Energetic polymers and plasticisers for explosive formulations – a review of recent advances*, DSTO-TR-0966, Defence Science & Technology Organisation, Salisbury, SA, 2000.

- [27] U. Teipel, ed., *Energetic materials – particle processing and characterization*, str. 238, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005.
- [28] B. Vogelsanger, B. Berger, *Energetic materials – performance and safety*, 36th International Annual Conference of ICT, str. 1–15, Karlsruhe, Germany, 2005.
- [29] A. Pivkina, *Propellants, Explos. Pyrotech.* **29**, 39, 2004.
- [30] S.F. Son, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 2004, **800**, 161.
- [31] A. Gash, *Nanostructured energetic materials with sol-gel chemistry*, Materials Research Society Fall Meeting, Boston, MA, USA, 2003.
- [32] G.A. Fox, et al., *Chemistry and processing of nanostructured materials*, Lawrence Livermore National Laboratory, USA, Report UCRL-ID-146820, 2002.
- [33] K.J. Blobaum, et al., *J. Appl. Phys.*, **94**, 2915, 2003.
- [34] L. Menon, et al., *Appl. Phys. Lett.*, **84**, 4735, 2004.
- [35] S. Cudziło, W. Kiciński, *Wiad. Chem.*, 2007, **61**, 189.
- [36] R.A. Schaefer, S.M. Nicolish, *Development and evaluation of new high blast explosives*, Proceedings of 36th International ICT-Conference, Karlsruhe, 2005.
- [37] *Thermobaric explosives*, in *Advanced Energetic Materials*, The National Academic Press, Washington 2004.
- [38] M.L. Chan, G.W. Meyers, *Advanced thermobaric explosive compositions*, Patent US 6,955,732 B1, 2005.
- [39] M.L. Chan, et al., *Castable thermobaric explosive formulations*, Patent US 6,969,434 B1, 2005.
- [40] R.H. Guirguis, *Reactively induced fragmenting explosives*, Patent US 6,846,372 B1, 2005.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 września 2008

**KOMBRETASTATYNA A-4 (CA-4) I JEJ ANALOGI.
SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA**

**COMBRETASTATIN A-4 (CA-4) AND ITS ANALOGUES.
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY**

**Krystyna Dzierzbicka*, Paweł Kubacka,
Seweryna Renusz, Aleksander M. Kołodziejczyk**

*Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska,
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk
e-mail: kd@chem.pg.gda.pl

Abstract

Wstęp

1. Kombretastatyna A-4 (CA-4)
2. Synteza CA-4 i jej pochodnej CA-4P
3. Analogi CA-4 - zależność struktura-aktywność (SAR)
 - 3.1. Modyfikacje pierścienia A w cząsteczce CA-4
 - 3.2. Modyfikacje pierścienia B w cząsteczce CA-4
 - 3.3. Modyfikacje mostka olefinowego w cząsteczce CA-4
 - 3.4. Modyfikacje pierścieni fenylowych i wiązania podwójnego w cząsteczce CA-4
 - 3.4.1. Aminowe analogi CA-4
 - 3.4.2. Aminobenzofenony
 - 3.4.3. Analogi CA-4 zawierające pierścienie heterocykliczne

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



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



Inż. Seweryna Renusz w roku 2007 ukończyła studia inżynierskie na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Lekka Synteza Organiczna. Obecnie studiuje Towaroznawstwo i Zarządzanie Jakością na Wydziale Przedsiębiorczości i Towaroznawstwa Akademii Morskiej w Gdyni.



Mgr. inż. Paweł Kubacka w roku 2007 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Lekka Synteza Organiczna. Obecnie pracuje w Rafinerii Gdańskiej – Grupa Lotos.



Prof. dr hab. inż. Aleksander Kołodziejczyk w roku 1966 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej. Od 1966 roku pracuje na Politechnice Gdańskiej. W 1973 uzyskał stopień doktora, a w 1979 r. doktora habilitowanego. W latach 1990–96 był prorektorem Politechniki Gdańskiej, a w latach 1996–2000 rektorem. Obecnie jest profesorem zwyczajnym w Katedrze Chemii Organicznej. Specjalność – synteza organiczna, a szczególnie naturalne związki organiczne. Autor książki – *Naturalne związki organiczne*, PWN, Warszawa 2004.

ABSTRACT

This article described synthesis and biological activity of combretastatin A-4 (CA-4) and its analogues. Combretastatin A-4 (CA-4), a natural product isolated from the South African bush willow tree *Combretum caffrum*, binds to the colchicine binding site and inhibits the polymerization of microtubules. CA-4 exhibits potent cytotoxicity against a variety of human cancer cell lines including multidrug-resistant (MDR) cell lines [5–7]. The studies of structure-activity relationship (SAR) of CA-4 **1** (Fig. 1) showed that 3,4,5-trimethoxy substitution on the A ring and the 4'-methoxy group on the B ring and the *cis*-olefin configuration are crucial for potent cytotoxicity, while the 3'-hydroxy group is optional [5–7]. A many of CA-4 analogues were synthesized where the double bond have been replaced by introduction of nonheterocyclic groups (e.g. ethers, olefins, ketones, sulfonates, sulfonamides, amide derivatives, amine, cyclopentanes) or heterocyclic groups containing five-membered rings (e.g. pyrazoles, thiazoles, triazoles, tetrazoles, oxazoles, furans, dioxolanes, thiophenes) and indoles [5, 7, 41, 56] (Fig. 9–12). Up to now, many CA-4 analogues and their biological activity have been extensively studied and three derivatives are currently in clinical trials: a water-soluble disodium phosphate derivative of CA-4 (CA-4P) **11c** (Fig. 3); Oxi-4503, a water-soluble combretastatin A-1 (CA-1 diP) **4a** (Fig. 1); and AC7700 **59e** (Scheme 7) an aminocombretastatin prodrug developed in Japan in 1998 [5–10, 34].

Keywords: inhibitors of microtubule, combretastatin A-4, CA-4, synthesis, CA-4 analogues, antitumor activity, antimetabolic activity

Słowa kluczowe: inhibitory mikrotubul, kombretastatyna A-4, CA-4, synteza, analogi CA-4, aktywność przeciwnowotworowa, aktywność antymitotyczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKÓTÓW

AC-7700	– chlorowodorek (<i>Z</i>)- <i>N</i> -[2-metoksy-5-[2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)winylo]fenylo]- <i>L</i> -seryloamidu
Boc	– <i>t</i> -butoksykarbonyl
BOP	– heksafluorofosforan tris(dimetyloamino)-1-(benzotriazoliloksy)fosfoniowy
CA-1	– [(<i>Z</i>)-1-(2,3-dihydroksy-4-metoksyfenylo)-2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)]eten (kombretastatyna A-1)
CA-1diP	– fosforan disodowy CA-1(Oxi 4503)
CA-4	– [(<i>Z</i>)-1-(3-hydroksy-4-metoksyfenylo)-2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)]eten (kombretastatyna A-4)
CA-4P	– (<i>Z</i>)-2-metoksy-5-[2,3,4-trimetoksyfenylo)winylo]fenylofosforan disodowy
¹³ C-NMR	– węglowy magnetyczny rezonans jądrowy
<i>m</i> -CPBA	– kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
DCC	– <i>N,N</i> -dicykloheksylokarbodiimid
MDR	– oporność wielolekowa
DMAP	– 4- <i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna
DME	– 1,2-dimetoksyetan
Fmoc	– 9-fluorenylometoksykarbonyl
¹ H-NMR	– protonowy magnetyczny rezonans jądrowy
HOBt	– 1-hydroksybenzotriazol
HPLC	– wysokosprawna chromatografia cieczowa
SAR	– zależność struktura–aktywność
TBAF	– fluorek tetrabutylamoniowy
TBSCl	– chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
TLC	– chromatografia cienkowarstwowa
VTAs	– leki działające na naczynia krwionośne (ang. <i>vascular targeting agents</i>)

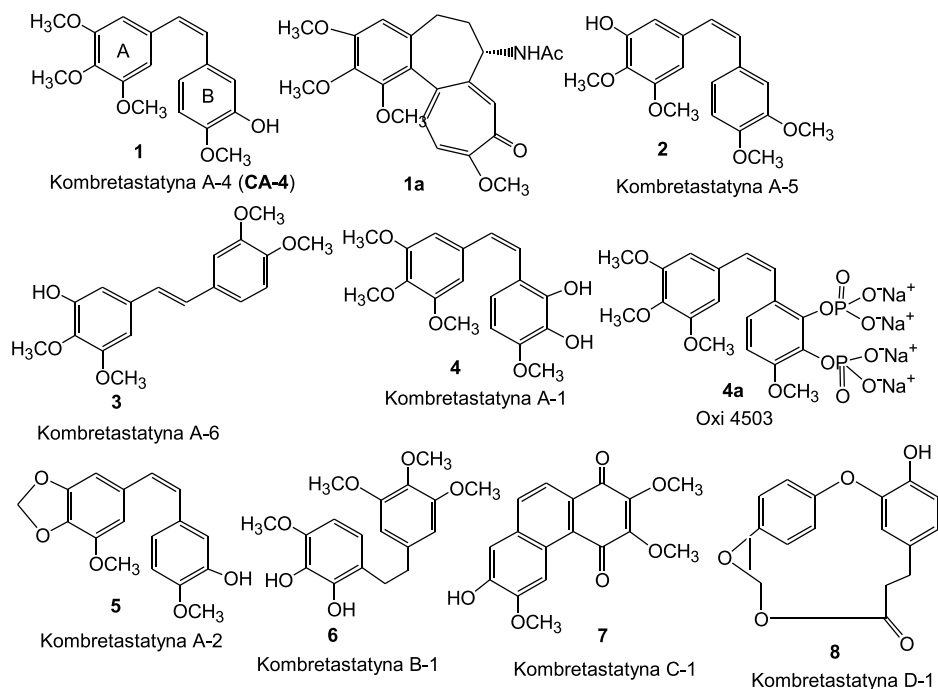
WSTĘP

Mimo dużych wysiłków zmierzających do odkrycia skutecznych leków przeciwnowotworowych, dotychczasowe rezultaty nie są zadawalające. Większość chemoterapeutyków wykazuje wysoką toksyczność i wywołuje skutki uboczne np. anemię, nudności, wymioty, biegunkę, łysienie. Problemem jest również dostępność leku w formie łatwo przyswajalnej przez organizm ludzki oraz występowanie zjawiska oporności wielolekowej (MDR) [1]. Szukanie nowych leków opiera się między innymi na modyfikacji cząsteczki znanego związku, prowadzących do korzystnej zmiany jego właściwości. Priorytetowym celem naukowców oraz firm farmaceutycznych jest zsyntetyzowanie leku, który działałby efektywnie, bezpiecznie i selektywnie na organizm pacjenta.

Spośród wielu związków przeciwnowotworowych, naturalnych i syntetycznie otrzymanych w ostatnich dwóch dekadach, na szczególną uwagę zasługują te, które powodują reorganizację mikrotubul [2]. Mikrotubule są to włókniste, cylindryczne rurki o średnicy 25–26 nm. Powstają w wyniku polimeryzacji białka tubuliny i stanowią jeden ze składników cytoszkieletu komórki [3]. Mikrotubule odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu komórek, wpływają na ruchliwość, podział komórkowy, utrzymywanie kształtu komórek, kierunek transportu wewnątrzkomórkowego, rozmieszczenie i ruch organelli komórkowych, a także pęcherzyków cytozolowych i białek. W utrzymaniu ich prawidłowej struktury decydują procesy polimeryzacji i depolimeryzacji przebiegające na końcach filamentów. Niektóre aktywne biologicznie związki oddziałują z białkami tubuliny, powodując nadmierną polimeryzację mikrotubul lub jej zahamowanie. Mikrotubule stanowią atrakcyjny farmakologiczny cel w niszczeniu komórek nowotworowych, dlatego coraz częściej wysiłki naukowców skierowane są na poszukiwanie substancji wpływających na ich organizację. Jedną z takich substancji jest opisana w artykule kombretastatyna A-4 (CA-4), związek który indukuje apoptozę proliferujących komórek śródbłonna naczyń guza nowotworowego [4, 5]. Hamuje on polimeryzację tubuliny prowadząc do rozpadu mikrotubul [5-7]. CA-4 wyizolowana została z kory wierzby afrykańskiej *Combretum cafrum* i występuje w postaci dwóch izomerów (*cis*, *trans*), z których tylko izomer *cis* wykazuje aktywność biologiczną i jest silnym inhibitorem wzrostu komórek różnych linii nowotworowych, wliczając te o oporności wielolekowej (MDR). Od czasu odkrycia jej właściwości przeciwnowotworowych, CA-4 budzi szerokie zainteresowanie wśród naukowców i lekarzy. Jednak jej ograniczona rozpuszczalność w wodzie obniża skuteczność *in vivo* i utrudnia wykorzystanie związku w formie leku. Dlatego też wysiłki chemików skierowane zostały na polepszenie rozpuszczalności i aktywności CA-4. Spośród wielu zsyntetyzowanych związków pochodna (*Z*)-2-metoksy-5-[2,3,4-trimetoksyfenilo]winylo]fenilo-fosforan disodowy (CA-4P) została wyselekcjonowana do dalszych badań i obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych [5-9].

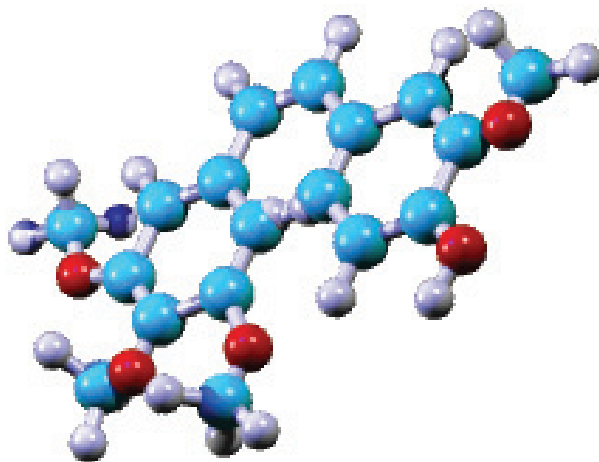
1. KOMBRETASTATYNA A-4 (CA-4)

Lecnicze właściwości sproszkowanej kory wierzby *Combretum caffrum* znane były ludom południowej Afryki od ponad 2000 lat. Uważana była za panaceum leczące wszelkie dolegliwości i przybywali po nią handlarze nawet z terenów Półwyspu Arabskiego. W końcu „cudowne” właściwości drzewa zainteresowały naukowców. Efektem wieloletnich badań Pettita i in. były publikacje [10–20], w których wykazali, że za lecznicze właściwości kory wierzbowej odpowiedzialne są związki z grupy kombretastatyn **1**, **2–4**, **5–8** (Rys. 1).



Rysunek 1. Kombretastatyny wyizolowane z kory wierzby *Combretum caffrum*
 Figure 1. Combretastatins isolated from the bark of the South African tree *Combretum caffrum*

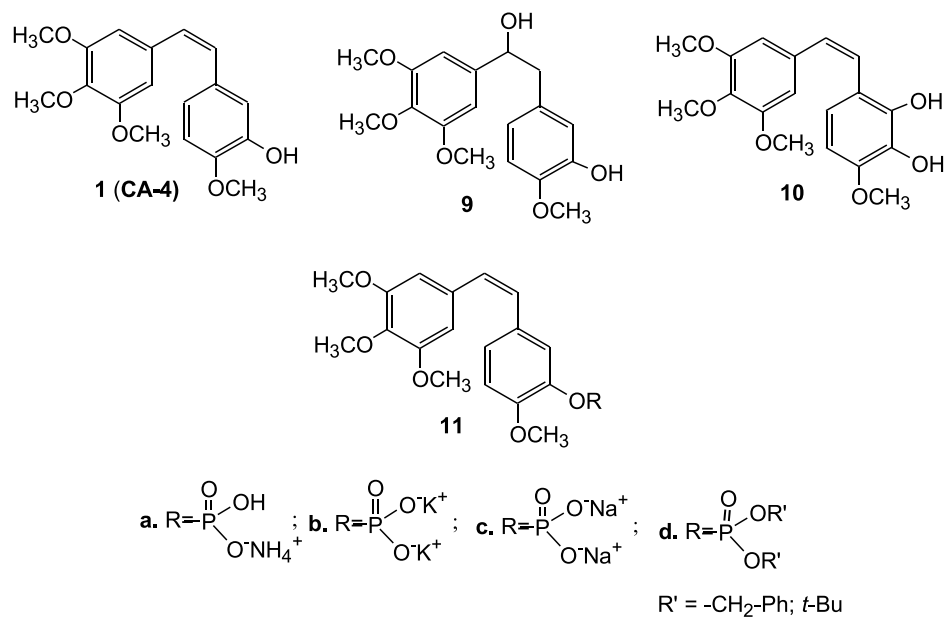
Okazało się, że związki te mają silne właściwości przeciwnowotworowe, co przejawia się w hamowaniu procesu namnażania komórek rakowych. Działają także jako inhibitory angiogenezy w guzie nowotworowym. Najsilniejszą aktywność spośród nich wykazuje kombretastatyna A-4 (CA-4) [(Z)-1-(3-hydroksy-4-metoksyfenylo)-2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)jeten **1** (Rys. 1 i 2) [4].



Rysunek 2. Cząsteczka CA-4 (opracowanie własne za pomocą programu HyperChem 7)
Figure 2. Structure CA-4 (work out own by HyperChem 7 programme)

Kombretastatyny, podobnie jak kolchicyna **1a** (Rys. 1), znany alkaloid otrzymywany z nasion zimowita jesiennego, wiążąc się z tubuliną zatrzymują podział komórki na etapie metafazy poprzez uniemożliwienie wytworzenia mikrotubul wrzeciona kariokinetycznego. Oprócz tego niszczą one cytoszkielet komórek przebywających poza fazą M cyklu komórkowego, prowadząc do nieodwracalnych zmian strukturalnych, które są sygnałem do zapoczątkowania procesów apoptozy. Kombretastatyna A-4 działa *in vitro* na komórki mysiej białaczki L-1210, a w badaniach *in vivo* na myszach okazała się bardzo aktywna przeciw nowotworowi płuc i gruczołów sutkowych [5, 7]. Jednak nie została ona dopuszczona do badań klinicznych ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie, która obniża skuteczność związku *in vivo*.

Izolacja kombretastatyny A-4 z surowców naturalnych jest skomplikowanym procesem. Pierwszy etap polega na ekstrakcji sproszkowanej kory wierzby *Combretum caffrum* układem rozpuszczalników dichlorometan–metanol. Ekstrakt ten frakcjonuje się za pomocą chromatografii podziałowej na żelu Sephadex LH-20, stosując metanol do usunięcia słabo adsorbowanych składników w tych warunkach. Frakcję zatrzymaną na żelu wymywa się mieszaniną heksan–toluen–metanol (3:1:1), oczyszcza przez chromatografię i w ostatnim etapie wykorzystuje się HPLC. Za pomocą spektroskopii $^1\text{H-NMR}$ i $^{13}\text{C-NMR}$ stwierdzono, że frakcja jest mieszaniną trzech związków **1**, **9**, **10** (Rys. 3), z których CA-4 **1** wykazuje najsilniejsze działanie przeciwnowotworowe [12, 14].



Rysunek 3. Składniki najaktywniejszej frakcji ekstraktu z drzewa *Combretum caffrum* oraz pochodne CA-4 w postaci soli i estrów

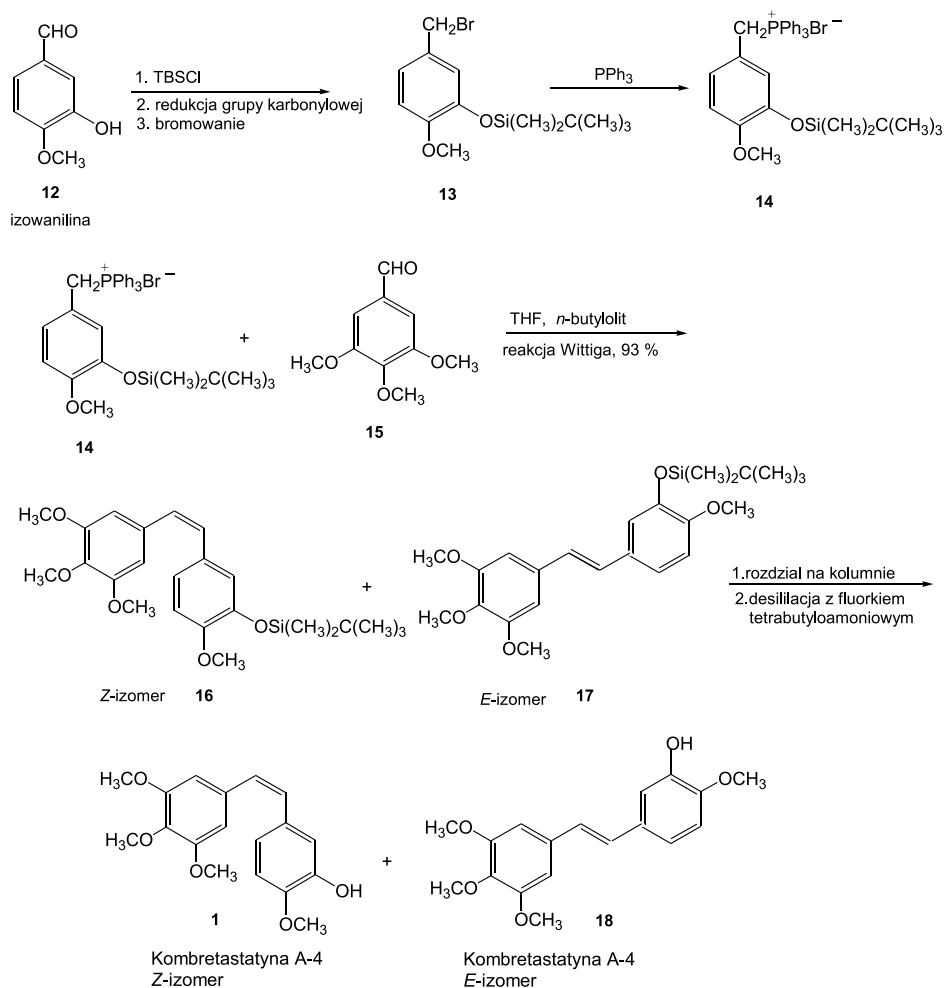
Figure 3. The components of biologically active fraction, isolated from the tree *Combretum caffrum* and CA-4 derivatives as salts or esters

Kombretastatyna A-4 zbudowana jest z dwóch pierścieni arylowych połączonych mostkiem etylenowym. Brak możliwości rotacji wokół wiązania podwójnego wydaje się być kluczowy dla właściwości tej cząsteczki. Z biologicznego punktu widzenia przydatność wykazuje tylko izomer *cis*, którego aktywność biologiczna w wielu przypadkach jest ok. 2000 razy wyższa od izomeru *trans*. Skłonność CA-4 do izomeryzacji stanowi jeden z poważniejszych problemów w procesie syntezy CA-4.

2. SYNTEZA CA-4 I JEJ POCHODNEJ CA-4P

Pierwszą metodą otrzymywania CA-4 opisaną w literaturze była zaproponowana przez Pettita i in. 5-cio etapowa synteza oparta na reakcji Wittiga [11, 17, 18] (Schemat 1). Wychodząc z izowaliny **12** w wyniku silylacji (TBSCl), redukcji do pochodnej alkoholu benzyłowego i bromowania oraz reakcji z tryfenylofosfiną otrzymuje się ylid {bromek 3-[(*tert*-butylo-dimetylosililo)oksy]-4-metoksy-benzylo-triphenylofosfoniowy} **14**, który w reakcji z butylolitem i 3,4,5-trimetoksy-benzaldehydem **15** daje mieszaninę stilbenów *Z*(**16**)/*E*(**17**). Ostatnim etapem tej syntezy jest rozdział mieszaniny izomerów na kolumnie wypełnionej żelazem krzemionkowym i desilylacja fluorkiem tetrabutylamoniowym (TBAF) dająca CA-4 **1** i *E*-izomer

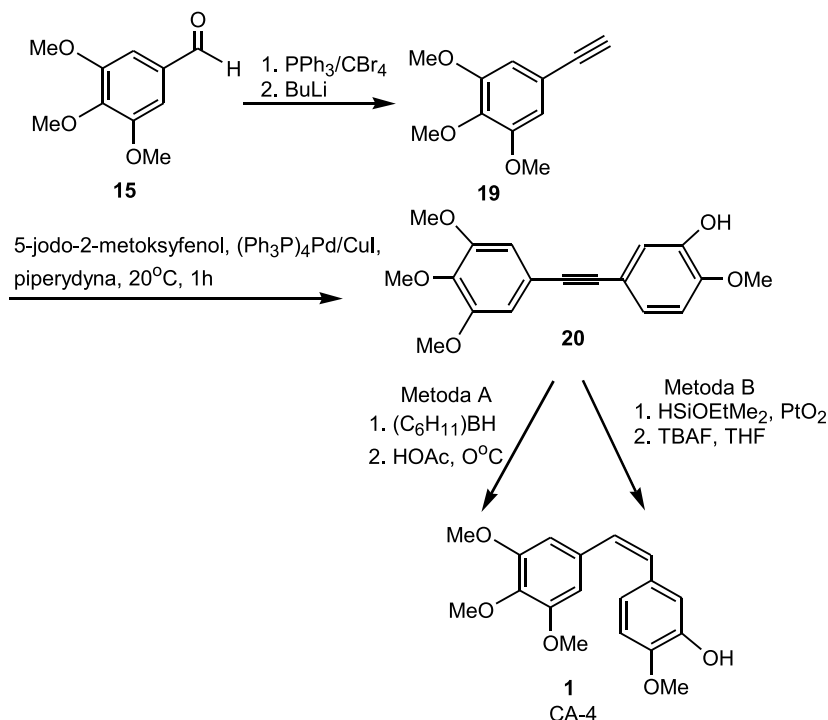
CA-4 **18**. Metoda ta jest mało stereoselektywna, przez co wydajność właściwego izomeru *Z* (**1**) nie jest wysoka. Dodatkową trudność sprawia konieczność rozdzielenia izomerów na kolumnie chromatograficznej, a później doczyszczania na preparatywnych płytkach TLC.



Schemat 1. Synteza CA-4 z zastosowaniem reakcji Wittiga [18]

Scheme 1. Synthesis of CA-4 using the Wittig reaction [18]

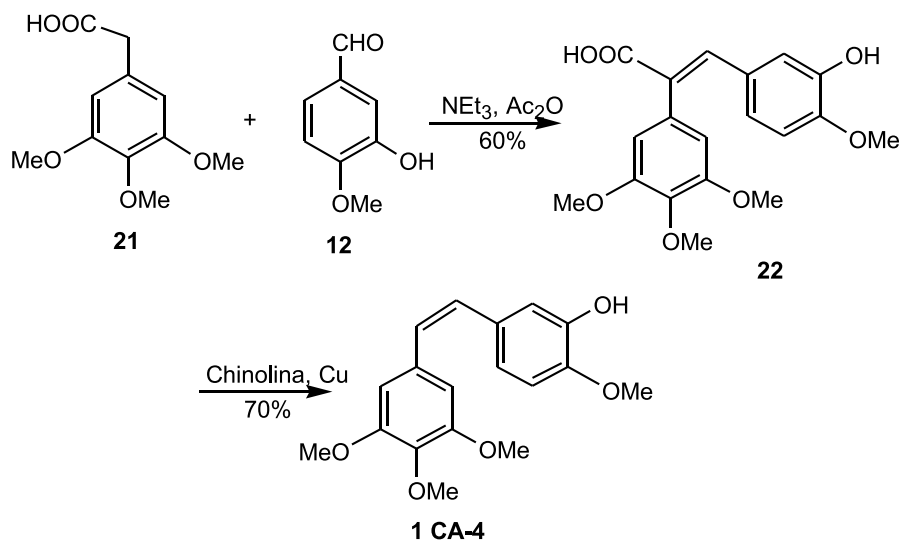
Furstner i Nikolakis [21] zaproponowali bardziej stereoselektywną syntezę wykorzystującą katalizator Lindlara podczas uwodorniania prekursora alkinowego. Metoda ta została następnie udoskonalona przez Lawrence i in. [22], którzy zastosowali reakcję Hornera-Wittiga, hydroborowanie i protonowanie diaryloalkinu [2-(3''-hydroksy-4''-metoksyfenilo)-1-(3',4',5'-trimetoksyfenilo)etyln] **20** (Schemat 2, Metoda A). Jednak oba te sposoby nie nadają się do zastosowania w większej skali.



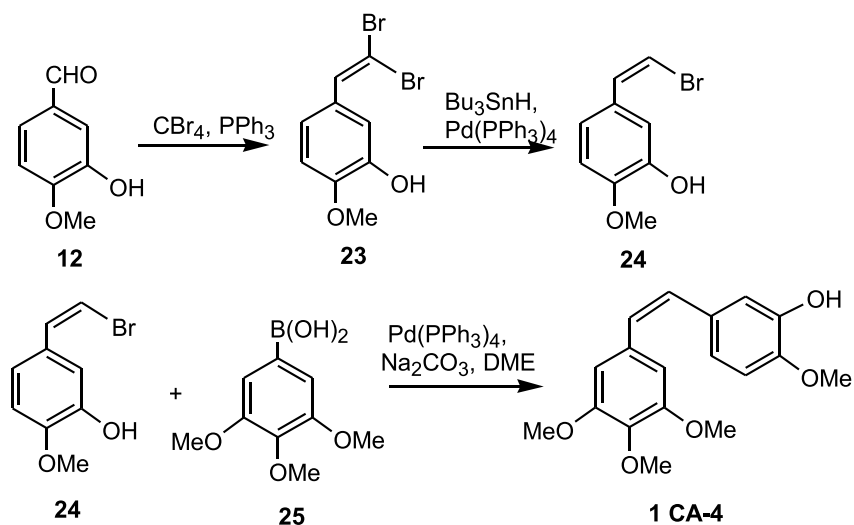
Schemat 2. Synteza CA-4 przez uwodornienie alkinu [22, 24]
Scheme 2. Synthesis of CA-4 by hydrogenation of alkyne [22, 24]

W 2001 roku Gaukroger i in. [23] opisali dwie stereoselektywne metody syntezy CA-4 **1**. Pierwsza z nich polega na wykorzystaniu kondensacji Perkina kwasu 3,4,5-trimetoksyfenylooctowego **21** z 3-hydroksy-4-metoksy-benz-aldehydem **12**, a następnie dekarboksylacji w obecności miedzi i chinoliny. CA-4 otrzymuje się z wydajnością 70% (Schemat 3).

Druga metoda wykorzystuje krzyżową reakcję Suzuki kwasu 3,4,5-trimetoksy-benzenoborowego **25** i (Z)-5-(2'-bromoetenilo)-2-metoksyfenolem **24**, która przebiega stereoselektywnie w obecności katalizatora tetrakis(trifenylfosfino) palladu(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Na_2CO_3 , 1,2-dimetoksyetanu (DME) i daje żądany produkt (Z)-CA-4 **1** z wydajnością 70%. Całkowita wydajność tej reakcji, od izowaniliny **12** poprzez (Z)-5-(2',2'-dibromoetenilo)-2-metoksy-fenol **23**, a następnie (Z)-5-(2'-bromoetenilo)-2-metoksyfenol **24**, wynosi 16%. Problemem jest tutaj otrzymanie związku **23** z odpowiednio dobrą wydajnością (Schemat 4). Dlatego też droga syntezy oparta na kondensacji Perkina (Schemat 3), która unika stosowania grup ochronnych, ale niestety wymaga chromatograficznego rozdzielania izomerów, była wykorzystana do syntezy CA-4 **1** w większej skali.

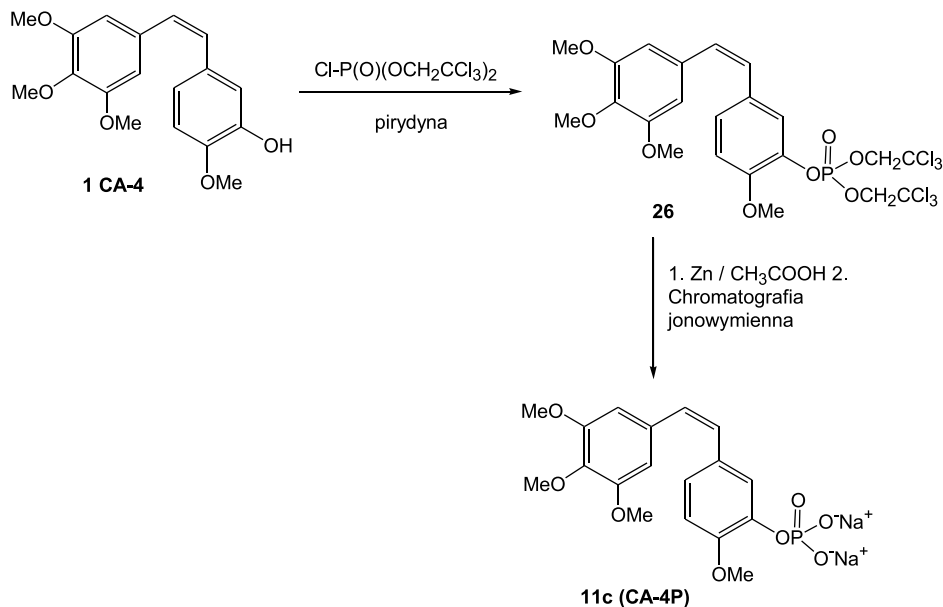


Schemat 3. Synteza CA-4 z zastosowaniem kondensacji Perkina [23]
 Scheme 3. Synthesis of CA-4 using the Perkin condensation [23]



Schemat 4. Synteza CA-4 z zastosowaniem reakcji „Suzuki cross-coupling” [23]
 Scheme 4. Synthesis of CA-4 using the „Suzuki cross-coupling” reaction [23]

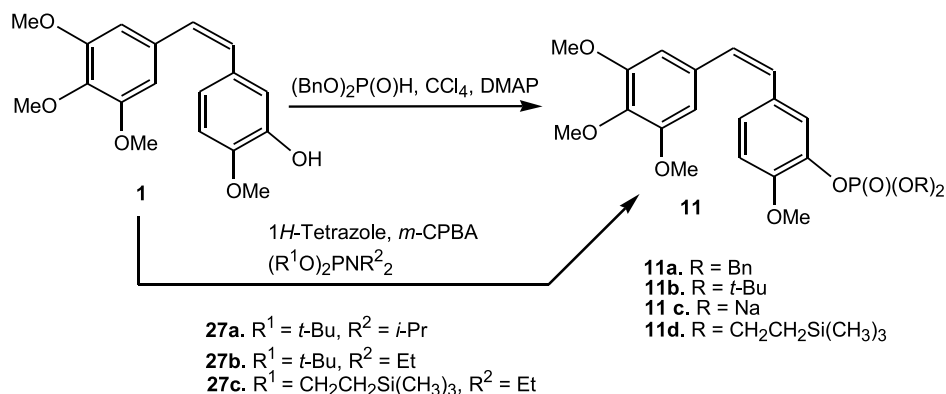
Ostatnio opublikowano nową metodę otrzymywania Z-stilbenów, w tym CA-4, polegającą na hydrosylacji diaryloalkinów **20**, a następnie desylilacji [24] (Schemat 2, Metoda B).



Schemat 5. Synteza CA-4P [16]
Scheme 5. Synthesis of CA-4P [16]

Jedną z najbardziej aktywnych pochodnych CA-4, która znajduje się w zaawansowanych badaniach klinicznych, jest fosforanowa sól disodowa (CA-4P). Wymaga ona specyficznej metody otrzymywania. Schemat 5 prezentuje najstarszą z nich, zaproponowaną przez Pettita i in. [16]. W pierwszym etapie na CA-4 działa się chlorkiem *bis*-(2,2,2,-trichloroetylo)-fosforylowym w środowisku bezwodnej pirydyny. Otrzymaną pochodną **26** redukuje się wodorem *in statu nascendi* i oczyszcza na drodze chromatografii jonowymiennej. Otrzymany w ten sposób związek, doskonale rozpuszczalny w wodzie (maksymalne stężenie ok. 150 mg/ml), należy przechowywać w fiolkach z ciemnego szkła, ponieważ wykazuje on skłonność do izomerizacji pod wpływem światła (zachodzi transformacja izomeru *cis* do nieaktywnego biologicznie *trans*).

Później Pettit i Rhodes [25] opracowali inne metody otrzymywania CA-4P (Schemat 6). Pierwsza polegała na reakcji CA-4 **1** z dibenzylfosforylem w obecności CCl_4 oraz DMAP. Z otrzymanego związku **11a** usuwa się grupy benzytowe za pomocą np. atrylotiotrimetylosilanu, w obecności jodku cynku, i następnie rozdziela się powstałe izomery na preparatywnych płytkach TLC. Po reakcji z metanolanem sodu w metanolu uzyskano CA-4P **11c** z wydajnością 90%. Druga metoda opierała się na syntezie związków **27a-c**, które w obecności katalizatora 1*H*-tetrazolu oraz *m*-CPBA poddano reakcji z CA-4 **1**. Z uzyskanych estrów fosforowych usunięto grupę *tert*-butylową oraz trimetylosililoetylową za pomocą TFA. Następnie poddano reakcji z NaOMe/MeOH, otrzymując CA-4P **11c**.



DMAP - 4-dimetyloaminopirydyna
m-CPBA - 3-chloronadbenzoesowy

Schemat 6. Synteza CA-4P opracowana przez Pettit i Rhodes [25]

Scheme 6. Synthesis of CA-4P described by Pettit and Rhodes [25]

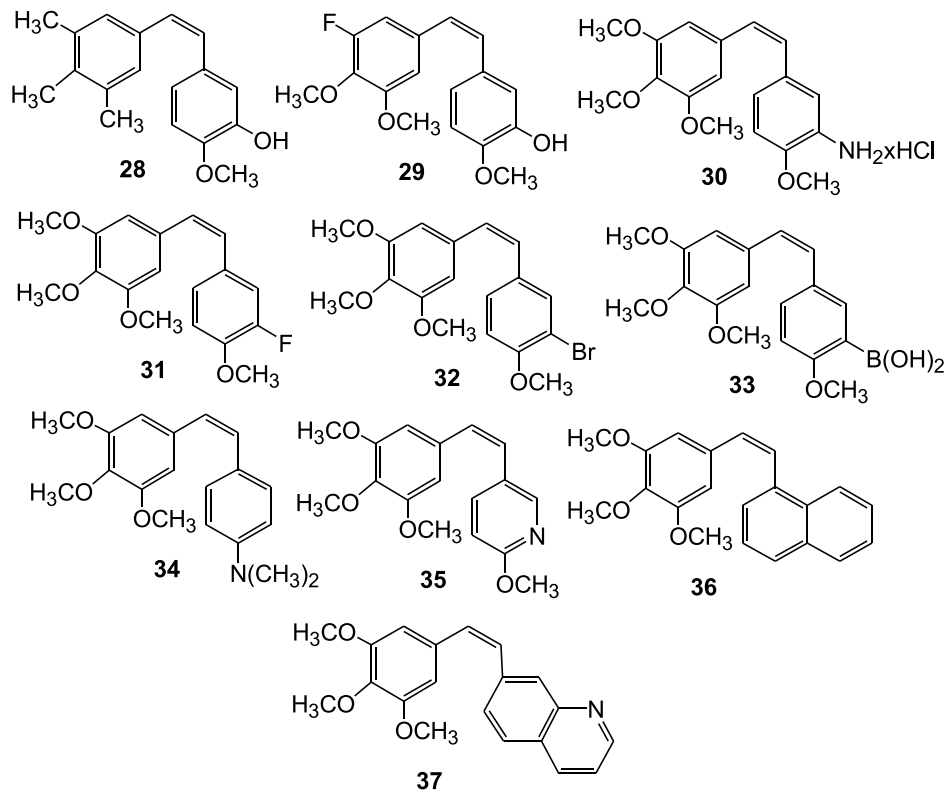
3. ANALOGI CA-4 – ZALEŻNOŚĆ STRUKTURA–AKTYWNOŚĆ (SAR)

Kombretastatyna A-4 jest związkiem nierozpuszczalnym w wodzie, dlatego też zsyntetyzowano jej analogi w poszukiwaniu związków o wyższej rozpuszczalności, co powinno zwiększyć aktywność biologiczną. Modyfikacje polegające na wprowadzaniu dodatkowych ugrupowań obejmowały zarówno pierścienie fenyłowe A i B, jak też wiązanie podwójne łączące oba pierścienie w cząsteczce CA-4 **1** (Rys. 1). Badania zależności struktura–aktywność (SAR) analogów CA-4 wykazały, że zarówno izomeria geometryczna, jak i położenie grup funkcyjnych w pierścieniach fenyłowych mają zasadnicze znaczenie dla aktywności biologicznej tego związku.

3.1. MODYFIKACJE PIERŚCIENIA A W CZĄSTECZCE CA-4

Udowodniono, że dla zachowania silnej cytotoksyczności CA-4 **1** (Rys. 1) konieczna jest obecność grup metoksyłowych, które powinny znajdować się w pozycji 3, 4, 5 w pierścieniu A, dlatego też pierścień ten był niezwykle rzadko modyfikowany. Zastąpienie grup metoksyłowych innymi grupami, np. etoksyłowymi, powoduje całkowitą utratę aktywności cytotoksycznej CA-4 [5–7].

Obecność grup trimetyłowych w pierścieniu A **28** (Rys. 4) powoduje znaczące obniżenie cytotoksyczności CA-4 przy zachowaniu aktywności antytubulinowej [26]. Pettit i in. [27] zsyntetyzowali szereg fluorokombretastatyn, w których grupa metoksyłowa w pozycji *meta* została zastąpiona fluorem (np. **29**, Rys. 4). Otrzymane związki działały jednak słabiej od CA-4, natomiast ich aktywność antytubulinowa była porównywalna.



Rysunek 4. Modyfikacje pierścienia A i B w cząsteczce CA-4 [5]
 Figure 4. Modifications of rings A and B in the structure of CA-4 [5]

3.2. MODYFIKACJE PIERŚCIENIA B W CZĄSTECZCE CA-4

Na zwiększenie rozpuszczalności z równoczesnym zachowaniem cytotoksyczności i zdolności do hamowania polimeryzacji tubuliny oraz hamowaniu wzrostu komórek nowotworowych wpływa zastąpienie grupy 3'-hydroksylowej w pierścieniu B grupą aminową w postaci chlorowodoru **30** (Rys. 4), bądź też soli sodowych lub estrów pochodnych fosforanowych **11a–d** (Rys. 3) [28–30].

Sól disodowa fosforanu kombretastatyny A-4 **11c** (CA-4P) (Rys. 3) jest jedną z najbardziej aktywnych pochodnych CA-4 i znajduje się w zaawansowanych badaniach klinicznych [5, 7–9, 31–35].

Badania *in vivo* wykazały aktywność CA-4P w leczeniu m.in. anaplastycznego przerzutowego raka tarczycy, przerzutowego nowotworu okrężnicy, nerek i kory nadnerczy, drobnokomórkowego raka płuc, złośliwego nowotworu limfatycznego i innych [8, 9]. Związek ten jest przedstawicielem grupy leków przeciwnowotworowych nazwanych VDAs (ang. *vascular disrupting agents*). Leki tej grupy różnią się

od leków antyangiogennych tym, że w przeciwieństwie do nich nie blokują procesu powstawania nowych naczyń krwionośnych, lecz selektywnie zamykają naczynia istniejące w obrębie zmian nowotworowych w bardzo krótkim czasie, w granicach od kilku minut do kilku godzin od chwili podania leku pacjentowi [9, 34, 35].

W I fazie badań klinicznych ustalono maksymalną tolerowaną dawkę CA-4P na poziomie 60–68 mg/m², dodatkowo stwierdzono, że istotną zmianę perfuzji nowotworu można osiągnąć w szerokim zakresie dawkowania. Przekroczenie dawki maksymalnej powodowało działania niepożądane, takie jak silne bóle nowotworowe, ataksję oraz zmiany sercowo-naczyniowe [7].

W oparciu o wyniki I i II fazy badań klinicznych bada się obecnie działanie CA-4P w połączeniu z innymi znanymi drogami leczenia chorób nowotworowych, m.in. chemioterapią (paklitakselem, 5-fluorouracilem, cisplatyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem, winblastyną), radioterapią, radioimmunoterapią oraz w połączeniu z innymi lekami z grupy VTAs [9, 32]. W lipcu 2007 roku firma farmaceutyczna OXiGENE zapoczątkowała III fazę badań klinicznych CA-4P w połączeniu z karboplatyną na 180 pacjentach w leczeniu raka anaplastycznego tarczycy (www.oxigene.com). Rak ten jest bardzo złośliwy, odznacza się szybkim tempem wzrostu, intensywnie nacieka inne tkanki i daje wczesne przerzuty.

Podstawienie grupy 3'-OH w pierścieniu B fluorem **31** powoduje znaczący wzrost cytotoksyczności, natomiast podstawienie bromem, analog **32** (Rys. 4), prowadzi do 10-krotnego obniżenia aktywności cytotoksycznej bez utraty aktywności antytubulinowej [5, 19]. Wprowadzenie reszty kwasu borowego w miejsce grupy 3'-OH **33** (Rys. 4) wpływa znacząco na wzrost aktywności cytotoksycznej i antytubulinowej oraz wzrost rozpuszczalności w wodzie, dlatego związek ten też został zaakceptowany do badań *in vivo* [36].

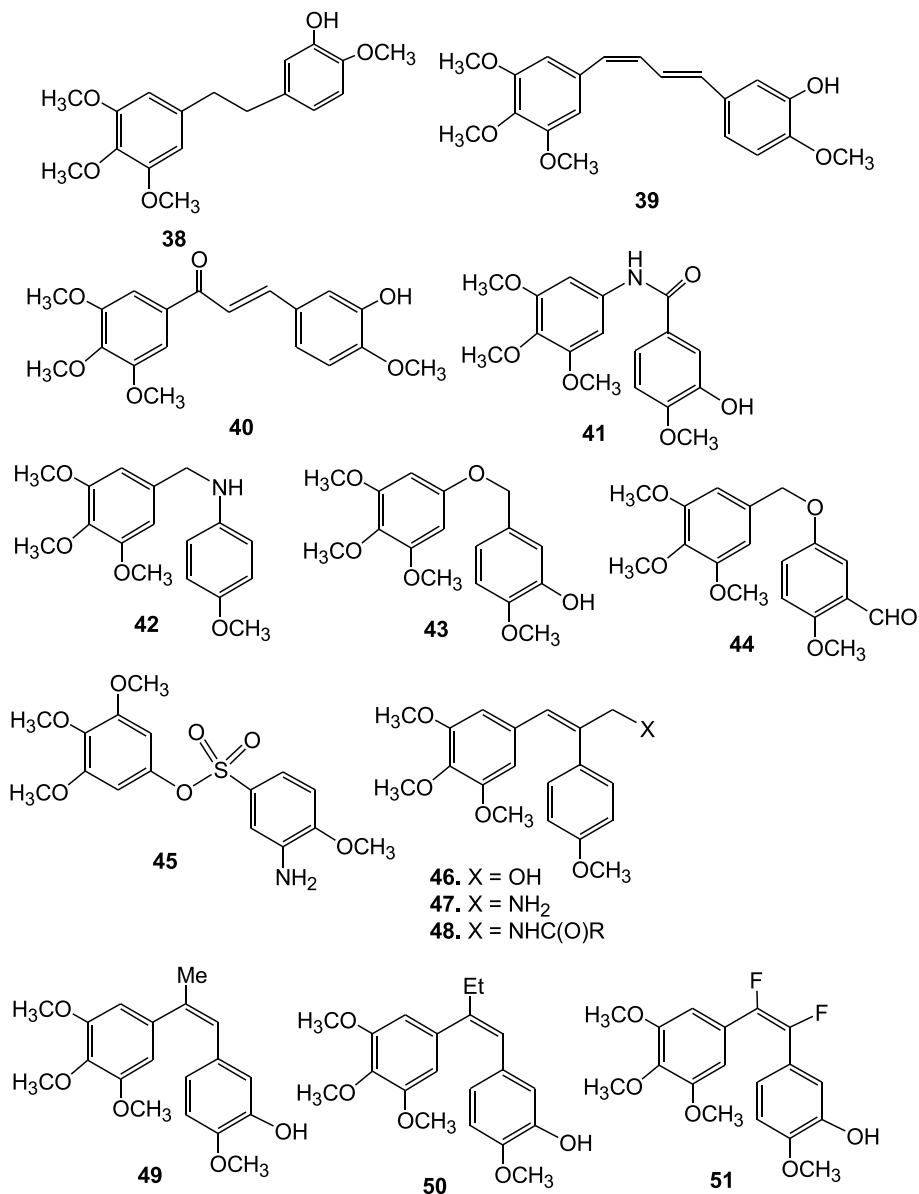
Zmiana pozycji grupy 4'-metoksy z *para* na *meta* lub zastąpienie jej grupami elektronoakceptorowymi (np. NO₂) prowadzi do obniżenia aktywności biologicznej [37]. Podstawienie grupy *p*-metoksy przez dimetyloaminową **34** (Rys. 4) powoduje 10-krotne obniżenie cytotoksyczności, przy minimalnym wpływie na polimeryzację tubuliny [5].

Wstawienie atomu azotu w miejsce atomu węgla w pierścieniu B daje związki (np. **35**, Rys. 4) o różnych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych właściwościach [5]. Okazało się, że pozycja atomu azotu odgrywa kluczową rolę. Podstawienie *orto* prowadzi do związków aktywnych, w których obniżenie cytotoksyczności jest większe niż aktywności antytubulinowej. Natomiast podstawienie atomem azotu pozycji *meta* prowadzi do związków o silnej cytotoksyczności i aktywności antytubulinowej.

Wprowadzenie reszty naftalenowej **36** (Rys. 4) powoduje 4-krotne zmniejszenie aktywności cytotoksycznej i 5-krotne obniżenie aktywności antytubulinowej [38]. Otrzymano również analogi, w których reszta naftalenowa została zastąpiona przez bardziej lipofilową, np. chinolinową **37** (Rys. 4). Związek **37** wykazuje aktywność antytubulinową; jest jednak 70-krotnie mniej cytotoksyczny niż CA-4 [39].

3.3. MODYFIKACJE MOSTKA OLEFINOWEGO W CZĄSTECZCE CA-4

Zsyntetyzowano wiele analogów, w których do wiązania podwójnego w części olefinowej wprowadzono takie ugrupowania, jak: etery, ketony, sulfonamidy, sulfoniany, aminy, pochodne amidowe, czy cyklopentany [7, 40].



Rysunek 5. Modyfikacje mostka olefinowego w cząsteczce CA-4 [5]
Figure 5. Modifications of olefinic bridge in the structure of CA-4 [5]

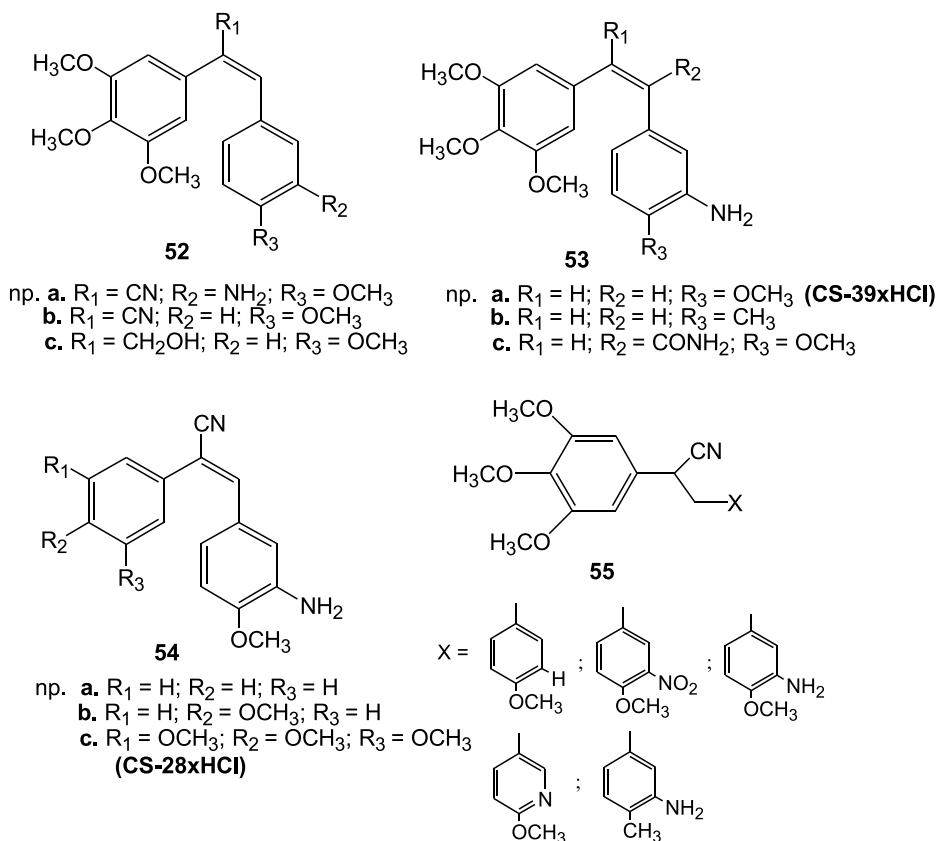
Nasycenie mostka olefinowego (alkanowe pochodne) **38**, tak samo jak wzrost nienasycenia (np. **39**), prowadzi do utraty aktywności cytotoksycznej i antytubulinowej [7, 41]. Analogi zawierające α,β -nienasycone karbonylowe linkery wykazują silną inhibitorową cytotoksyczność polimeryzacji tubuliny (np. **40**, Rys. 5) [5]. Zastąpienie wiązania podwójnego grupą amidową **41** znacząco obniża cytotoksyczność i antytubulinową aktywność, natomiast grupą aminową (np. **42**) nie powoduje znacznego obniżenia obu aktywności, w porównaniu z CA-4. Jeżeli wprowadzi się atom tlenu jako łącznik obu pierścieni A i B (np. **43**), to takie analogi są bardziej cytotoksyczne i wykazują aktywność antytubulinową, ale znacznie słabszą od CA-4. Natomiast związek **44**, zawierający w pierścieniu B w pozycji *meta* grupę formylową, powoduje zmniejszenie cytotoksyczności, jednak posiada silną aktywność antytubulinową [5]. Wprowadzenie grupy sulfonowej w miejsce podwójnego wiązania daje produkty o silnej cytotoksyczności i aktywności antytubulinowej (np. **45**) [42]. Podstawienie grupami, takimi jak: hydroksymetylowa **46**, aminometylowa **47**, amidometylowa **48** (Rys. 5) prowadzi do obniżenia aktywności biologicznej [5]. Zastąpienie wodoru przy wiązaniu podwójnym resztą metylową **49** lub etylową **50** nie powoduje znaczącego obniżenia aktywności antytubulinowej, natomiast prowadzi do 100-krotnego obniżenia cytotoksyczności, w porównaniu do CA-4 [43]. 1,2-Difluorostilbeny **51** wykazują antytubulinową aktywność porównywalną do CA-4 [5].

3.4. MODYFIKACJE PIERŚCIENI FENYLOWYCH I WIĄZANIA PODWÓJNEGO W CZĄSTECZCE CA-4

3.4.1. AMINOWE ANALOGI CA-4

Wiele interesujących analogów CA-4 zaproponowali i zsyntetyzowali Ohsumi i in. [44] **52–55** (Rys. 6). Zamieniali nie tylko podstawniki alkilowe w obrębie pierścieni arylowych, lecz także wprowadzali modyfikacje na atomach węgla w wiązaniu podwójnym. Najważniejszymi spośród zsyntetyzowanych i opisanych pochodnych są związki **53a** (CS-39·HCl) i **54c** (CS-28·HCl); w formie chlorowodoru są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Badania potwierdziły wysoką aktywność cytotoksyczną obu związków względem komórek linii Colon 26 gruczolakoraka jelita grubego u myszy, a także spowolnienie procesu polimeryzacji tubuliny.

Ohsumi i in. [45] otrzymali również aminokwasowe analogi CA-4 (Schemat 7). Dobór odczynników do syntezy chlorowodorów amido-aminokwasowych CS-28 **56a–f**, **57a,b** oraz CS-39 **59a–f** zależał od osłony grupy aminowej w kondensowanym aminokwasie. Przyłączenie aminokwasu do pochodnych aminowych **54cHCl** oraz **58aHCl** zwiększa rozpuszczalność związków **56a–f**, **57a,b** oraz **59a–f** w ludzkim osoczu. Analog zawierający D-aminokwas **57b** wykazuje niższą cytotoksyczność od tych, które zawierają L-aminokwasy, a wynika to z jego wyższej odporności na hydrolizę enzymatyczną [45].

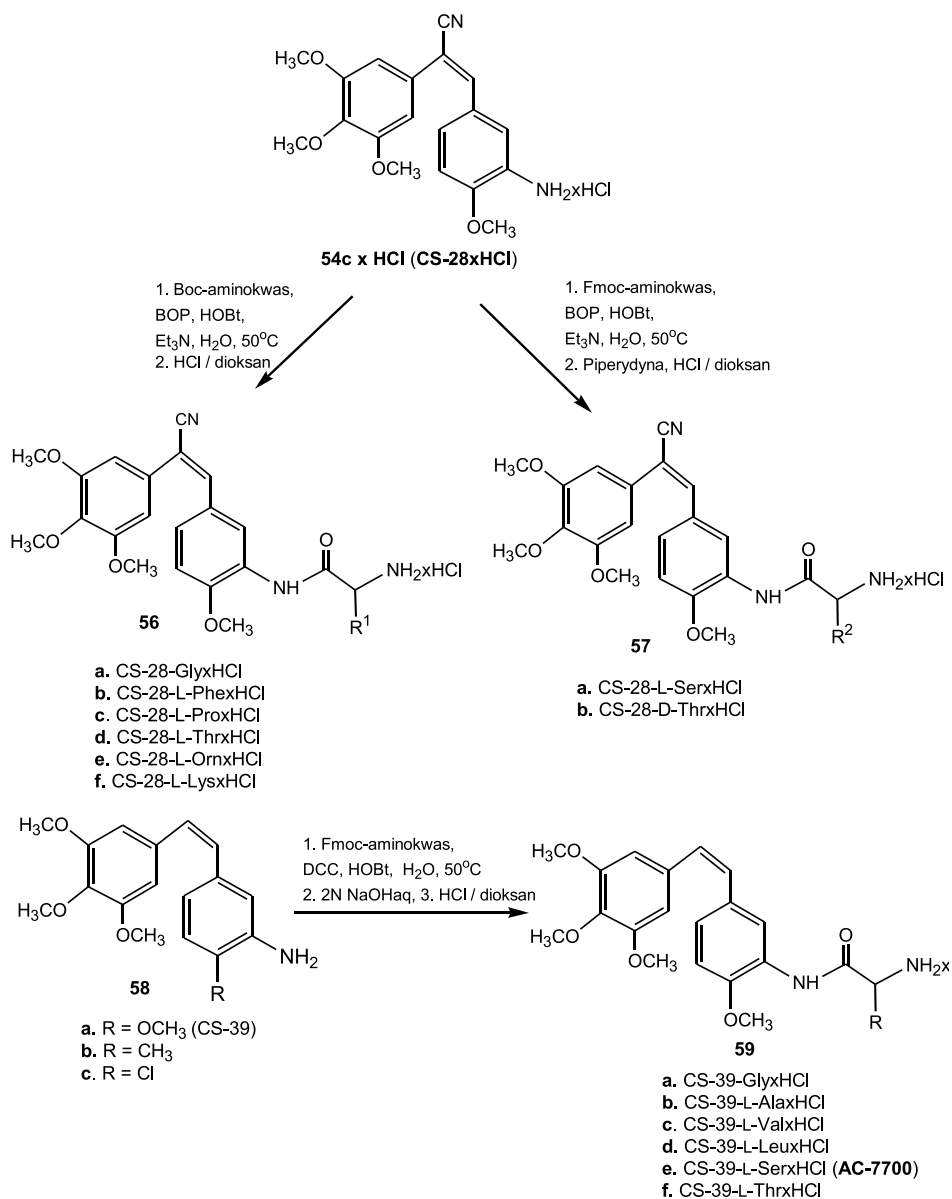


Rysunek 6. Aminowe analogi CA-4 [44]

Figure 6. Amino-analogues of CA-4 [44]

Pochodne aminokwasowe **CS-28 56c**, **56f**, mimo dobrej rozpuszczalności w osoczu, są mniej cytotoksyczne niż CA-4, co wymagałoby podawania wysokich dawek leczniczych. Spośród aminokwasowych pochodnych CS-39 **59a–f** serynowy analog CS-39-L-Ser-HCl (AC-7700) **59e** (Schemat 7), wykazuje najwyższą aktywność przeciwnowotworową [45]. Związek ten ponad dobę utrzymuje się w organizmie pacjenta, co sprawia, że może być potencjalnie skutecznym lekiem w leczeniu zaawansowanego stadium raka. Obecnie AC-7700 **59e** znajduje się w I fazie badań klinicznych w Europie i Stanach Zjednoczonych [34, 46].

Zastąpienie grupy hydroksylowej aminową, obecność grupy 4'-metoksyłowej, czy dołączenie do mostka olefinowego grupy nitrylowej zwiększa aktywność biologiczną związku (Schemat 7). Pochodne z wprowadzoną grupą metylową **58b** bądź chlorem **58c** w pozycji C-3 okazały się w takim samym stopniu aktywne przeciwnowotworowo jak CA-4 [44].

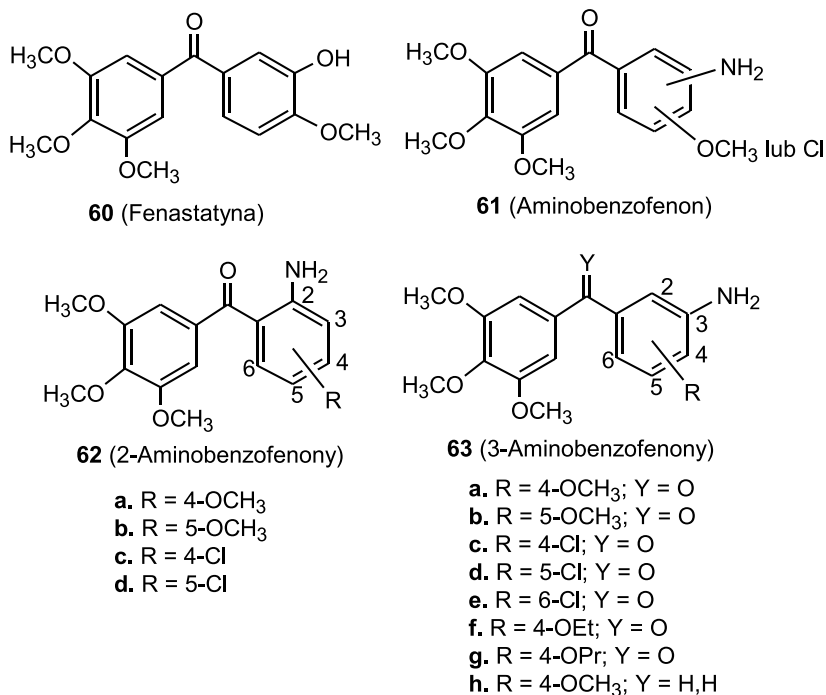


Schemat 7. Synteza aminokwasowych analogów CA-4 [45]

Scheme 7. Synthesis of amino acid analogues of CA-4 [45]

3.4.2. Aminobenzofenony

Aminobenzofenony, silne inhibitory polimeryzacji tubuliny, są zaliczane do pochodnych kombretastatyny A-4. Budowa aminobenzofenonów oparta jest na szkieletcie pochodnej aminowej CA-4 oraz benzofenonów (Rys. 7) [47–49]. Analogi 2-aminobenzofenonów **62a** i **62b** wykazują działanie zbliżone do CA-4, a w niektórych przypadkach, np. względem komórek linii Colon 205, NUGC3 i HA22T, nawet wyższą od CA-4. Natomiast najbardziej aktywnym zsyntetyzowanym 3-aminobenzofenonem okazał się związek **63a**. Zawiera on grupę aminową i metoksyłową w takim samym położeniu, jakie występuje w związkach CS-39 **58a** (Schemat 7). Pod względem cytotoksyczności związek **63a** jest porównywalny, a nawet lepszy od fenastatyny **60**, która została zsyntetyzowana przez Pettita [50]. Okazało się, że dla zachowania aktywności biologicznej tych związków konieczna jest obecność grupy karbonylowej. W przypadku jej braku aminobenzofenony tracą właściwości przeciwnowotworowe, tak jak np. pochodna **63h** [49].

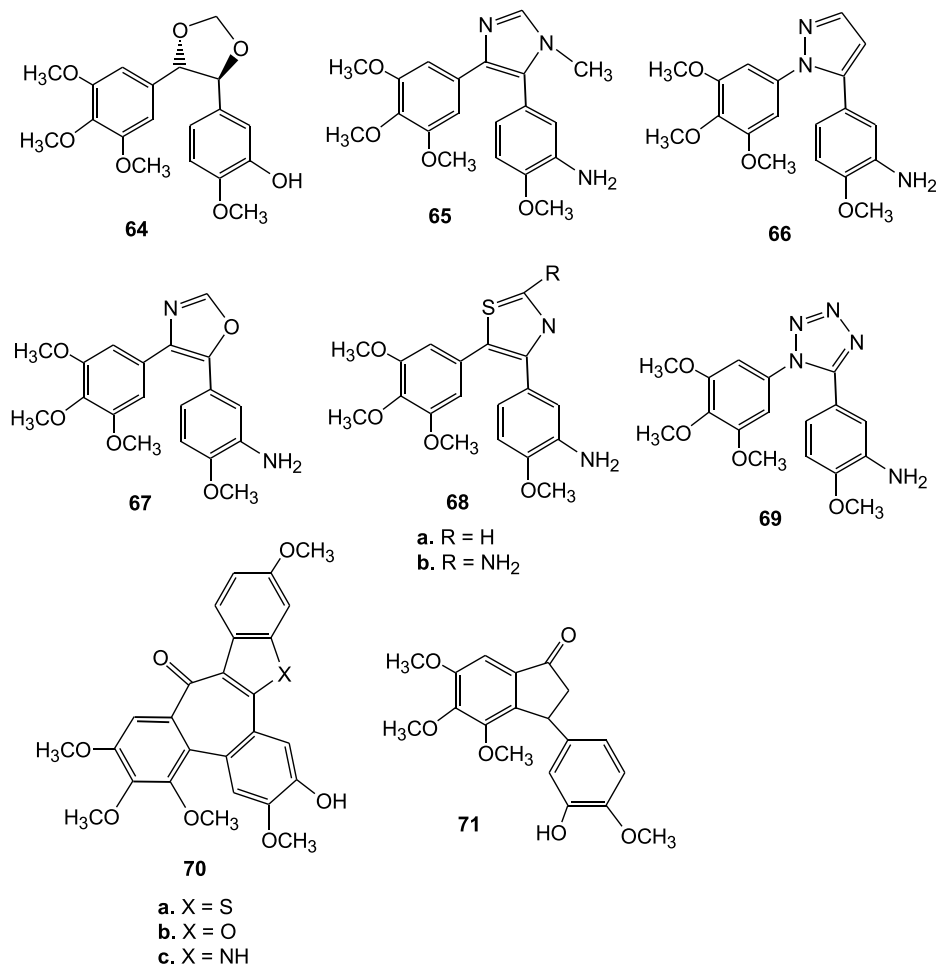


Rysunek 7. Aminobenzofenony [47–49]

Figure 7. Aminobenzophenones [47–49]

3.4.3. Analogi CA-4 zawierające pierścienie heterocykliczne

Zsyntetyzowano również szereg analogów CA-4 zawierających ugrupowania heterocykliczne, takie jak: dioksolanowe **64**, imidazolowe **65**, pyrazolowe **66**, oksazolowe **67**, tiazolowe **68a,b**, tetrazolowe **69**, benzotiofenowe **70a**, benzofuranowe **70b** oraz indolowe **70c** [51, 52] i oparte na szkielecie indanonu **71** [53] (Rys. 8).

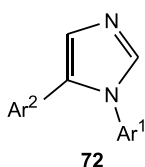


Rysunek 8. Analogi CA-4 zawierające ugrupowania heterocykliczne [51–53]
Figure 8. Analogues of CA-4 containing heterocyclic structures [51–53]

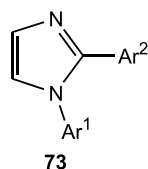
Otrzymane związki wykazują silne działanie w hamowaniu polimeryzacji mikro-tubul oraz wzrostu komórek różnych linii nowotworowych. Niektóre z tych analogów posiadają zbliżoną, a czasami nawet lepszą aktywność biologiczną niż CA-4. Analogi zawierające ugrupowania imidazolowe **65**, tetrazolowe **69** i tiazolowe **68a,b**

charakteryzują się brakiem oporności MDR oraz prowadzą do regresji komórek nowotworowych (NCI-H460, HCT-15) w modelu *in vivo* [51, 52].

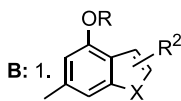
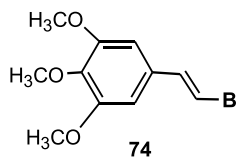
Ostatnio otrzymano także nowe analogi 1,2-diarylo-1*H*-imidazolowe **72**, **73** [54], 1,5- i 1,2-oksazylo-1*H*-benzo[*b*]-tiofenowe, benzofuranowe **74** [55] (Rys. 9), 3-aroiloindazolowe **75–79** [56] (Rys. 10) oraz zawierające pierścienie 1,2,4-triazolowe **80–83** [57] i 4,5-diaryloizoksazolowe **84a–h** [58] (Rys. 11), z których **84e** okazał się bardziej aktywny, w porównaniu z CA-4, przeciw liniom nowotworowym HeLa i HepG2 (IC₅₀ odpowiednio 0,022 i 0,065 nM).



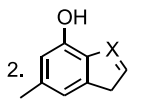
- a. Ar¹ = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; Ar² = 2-naftyl
 b. Ar¹ = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; Ar² = 4-MeOC₆H₂
 c. Ar¹ = 4-MeOC₆H₂; Ar² = 4-MeOC₆H₂
 d. Ar¹ = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; Ar² = 3-F, 4-MeOC₆H₂



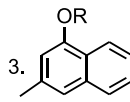
- a. Ar¹ = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; Ar² = 2-naftyl
 b. Ar¹ = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; Ar² = 4-MeOC₆H₂
 c. Ar¹ = 4-MeOC₆H₂; Ar² = 4-MeOC₆H₂
 d. Ar¹ = 4-MeOC₆H₂; Ar² = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂
 e. Ar¹ = 2-naftyl; Ar² = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂



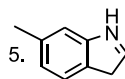
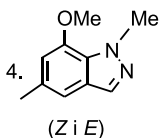
- np. X = S; R = H; R² = H (Z i E)
 X = O; R = H; R² = H (Z i E)
 X = S; R = H; R² = 2-CH₃ (Z i E)
 X = S; R = H; R² = 2-fenyl (Z i E)



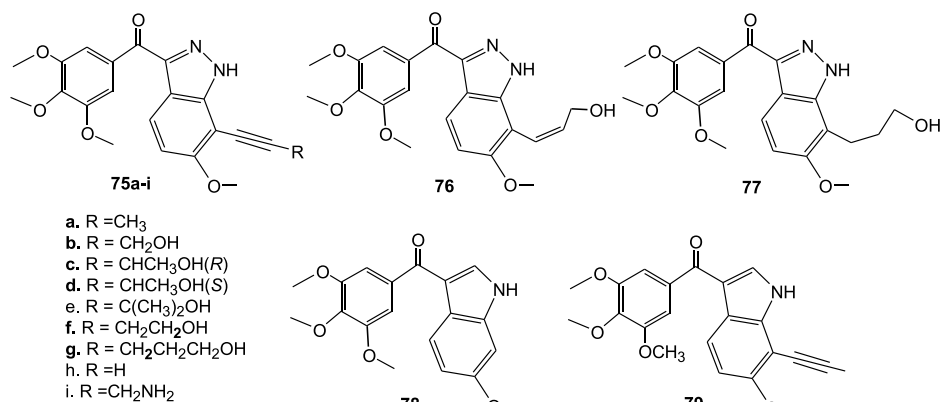
- X = S (Z i E)
 X = O (Z i E)



- R = H (Z i E)
 R = CH₃ (Z i E)

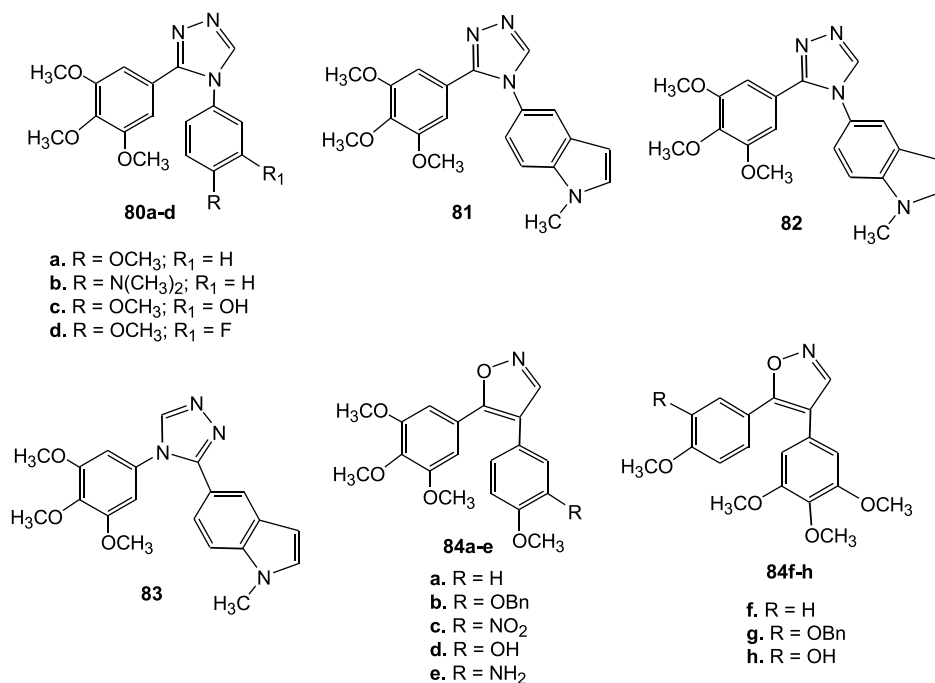


Rysunek 9. Analogi 1,2-diarylo-1*H*-imidazolowe **72**, **73**, benzotiofenowe i benzofuranowe **74** [54, 55]
 Figure 9. 1,2-Diaryl-1*H*-imidazoles **72**, **73**, benzothiophene and benzofuran **74** analogues [54, 55]



Rysunek 10. Analogi 3-aroiloindazolu 75–79 [56]

Figure 10. 3-Aroiloindazole analogues [56]

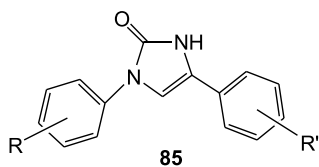


Rysunek 11. Analogi zawierające pierścienie 1,2,4-triazolowe 80–83 i 4,5-diaryloisokszazolu 84 [57, 58]

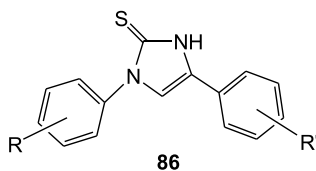
Figure 11. Analogues containing 1,2,4-triazoles 80–83 and 4,5-diaryloisoxazole 84 rings [57, 58]

W 2008 roku opisano serię nowych 1,4-diaryloimidazolowych pochodnych **85a–f** i ich siarkowych analogów **86a–f** (Rys. 12) [59]. W badaniach *in vitro* na około 60 liniach ludzkich komórek nowotworowych, przeprowadzonych w NCI

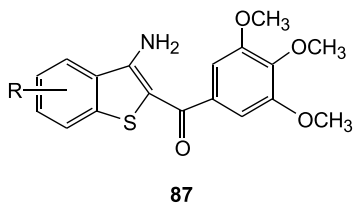
(Bethesda, USA), związek **85e** wykazał silną aktywność cytotoksyczną przeciw liniom białaczki: MOLT-4 ($GI_{50} = 20$ nM) i SR ($GI_{50} = 32$ nM).



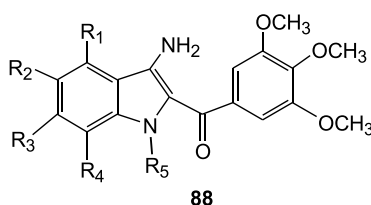
- np. a. R = 3,4,5-(MeO)₃; R' = H
 b. R = 3,4,5-(MeO)₃; R' = 4-F
 c. R = 3,4,5-(MeO)₃; R' = 4-MeO
 d. R = 4-F; R' = 3,4,5-(MeO)₃
 e. R = 4-Cl; R' = 3,4,5-(MeO)₃
 f. R = 4-MeO; R' = 3,4,5-(MeO)₃



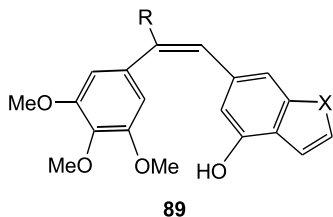
- np. a. R = 3,4,5-(MeO)₃; R' = H
 b. R = 3,4,5-(MeO)₃; R' = 4-Cl
 c. R = 3,4,5-(MeO)₃; R' = 4-MeO
 d. R = 4-Cl; R' = 3,4-Cl₂
 e. R = 4-Cl; R' = 3,4,5-(MeO)₃
 f. R = 4-MeO; R' = 3,4,5-(MeO)₃



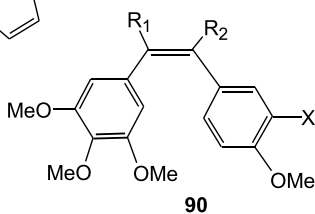
R = H; Me; OMe



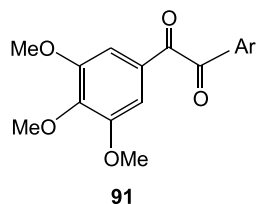
- np. a. R₁₋₅ = H
 b. R₁ = CH₃; R₂₋₅ = H
 c. R₁ = OCH₃; R₂₋₅ = H
 d. R₂ = Cl; R₁, R₃₋₅ = H
 e. R₃ = OCH₃; R_{1,2}, R₄ = H; R₅ = CH₃
 f. R₄ = OCH₃; R₁₋₃ = H; R₅ = CH₃








- a. X = S; R = F
 b. X = O; R = F
 c. X = S; R = H
 d. X = O; R = H



- np. a. X = OH; R₁, R₂ = F
 b. X = OH; R₁ = F; R₂ = H
 c. X = NO₂; R₁, R₂ = F
 d. X = NH₂; R₁, R₂ = F



- np. a. Ar = 
 b. Ar = 
 c. Ar = 
 d. Ar = 
 e. Ar = 

Rysunek 12. Analogi 1,4-diarylimidazolo-2(3*H*)-one **85**, zawierające siarkę **86**, benzo[*b*]tiofenowe **87**, indolowe **88**, fluorowe **89**, **90** oraz benzilowe **91** [59–64]

Figure 12. Analogues of 1,4-diarylimidazol-2(3*H*)-one **85**, containing sulfur **86**, benzo[*b*]thiophene **87**, indole **88**, fluorine **89**, **90** and benzil **91** derivatives [59–64]

Romagnoli i in. w 2007 roku [60] opisali analogi benzo[*b*]tiofenu **87**, a w 2008 roku [61] otrzymali nowe antymitotyczne związki **88a–f** (Rys. 12), będące inhibitorami tubuliny. Związki te badane były na czterech liniach nowotworowych: L1210 (mysiej białaczce), FM3A (rak mysich gruczołów sutkowych) oraz Molt/4 i CEM (ludzkich komórkach T-limfoblastycznych). Najbardziej aktywne okazały się pochodne **88e** i **88f**.

W 2006 roku [62] otrzymano fluorowe heterokombretastatyny **89** (Rys. 12), a 2008 roku Alloatti i in. [63] zsyntetyzowali nowe pochodne zawierające fluor **90**. Pozycja atomu fluoru w wiązaniu podwójnym wpływa na hamowanie polimeryzacji tubuliny i aktywność cytotoksyczną tych związków.

Mousset i in. [64] opisali benzilowe pochodne **91** (Rys. 12) o strukturze podobnej do CA-4. Rezultaty badań wykazały, że wiązanie *Z*-olefinowe w cząsteczce CA-4 może być zastąpione przez ugrupowanie 1,2-diketonowe bez znaczącego obniżenia cytotoksyczności i aktywności antytubulinowej. Pochodne **91d** i **91e** wykazały aktywność najbardziej zbliżoną do aktywności CA-4.

PODSUMOWANIE

Kombretastatyna A-4 (CA-4) jest jednym z najsilniej działających naturalnych antymitotycznych związków. Wykazuje ona silną cytotoksyczność w niskich nanomolarnych stężeniach przeciw różnym komórkom nowotworowym, jest inhibitorem proliferacji i migracji komórek śródbłonna. Jej ograniczona rozpuszczalność w wodzie skłoniła do poszukiwania analogów o lepszych właściwościach farmakologicznych, w tym zwiększonej rozpuszczalności. Trzy spośród tych analogów znajdują się w badaniach klinicznych: fosforanowa sól disodowa (CA-4P, Zybrestat) **11c** (Rys. 3), rozpuszczalny w wodzie prolek CA-4; Oxi-4503 **4a** (Rys. 1), rozpuszczalny w wodzie prolek kombretastatyny A-1; oraz AC-7700 **59e** (Schemat 7), aminokombretastatyna A-4, otrzymana w Japonii w 1998 roku [34].

Literatura naukowa na bieżąco informuje o nowych, coraz bardziej skutecznych analogach CA-4, o potencjalnym zastosowaniu w terapii przeciwnowotworowej. Potwierdza to niesłabnące zainteresowanie naukowców strukturą oraz właściwościami kombretastatyny A-4 (CA-4) [65–73].

PODZIĘKOWANIE

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

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] R. Nowak, J. Tarasiuk, *Post. Biochem.*, 2004, **50**, 330.
- [2] K. Dzierzbicka, A.M. Kołodziejczyk, *Wiad. Chem.*, 2006, **60**, 345.
- [3] A. Bruce, *Podstawy biologii komórki: wprowadzenie do biologii molekularnej*, przekł. pod red. J. Michejda, J. Augustyniak, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1999.
- [4] G.R. Pettit, S.B. Singh, E. Hamel, C.M. Lin, D.S. Alberts, D. Garcia-Kendall, *Experimentia*, 1989, **45**, 209.
- [5] G.C. Tron, T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Busacca, A.A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 3033.
- [6] K. Dzierzbicka, A.M. Kołodziejczyk, *Pol. J. Chem.*, 2004, **78**, 323.
- [7] N.H. Nam, *Curr. Med. Chem.*, 2003, **10**, 1697.
- [8] A. Dowlati, K. Robertson, M. Cooney, W.P. Petros, M. Stratford, J. Jesberger, N. Rafie, B. Overmoyer, V. Makkar, B. Stambler, A. Taylor, J. Waas, J.S. Lewin, K.R. McCrae, S.C. Remick, *Cancer Res.*, 2002, **61**, 3408.
- [9] C.M.L. West, P. Price, *Anti-Cancer Drug*, 2004, **15**, 179.
- [10] S.L. Young, D.J. Chaplin, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2004, **13**, 1171.
- [11] G.R. Pettit, G.M. Cragg, D.L. Herald, J.M. Schmidt, P. Lohavanijaya, *Can. J. Chem.*, 1982, **60**, 1374.
- [12] G.R. Pettit, S.B. Singh, G.M. Cragg, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3404.
- [13] G.R. Pettit, S.B. Singh, M.L. Niven, E. Hamel, J.M. Schmidt, *J. Nat. Prod.*, 1987, **50**, 119.
- [14] G.R. Pettit, G.M. Cragg, S.B. Singh, *J. Nat. Prod.*, 1987, **50**, 386.
- [15] G.R. Pettit, S.B. Singh, *Can. J. Chem.*, 1987, **65**, 2390.
- [16] G.R. Pettit, C. Temple, V.L. Narayanan, R. Varna, M.J. Simpson, M.R. Boyd, G.A. Rener, N. Bansal, *Anti-Cancer Drug Design*, 1995, **10**, 299.
- [17] G.R. Pettit, J.W. Lippert, D.L. Herald, E. Hamel, R.K. Pettit, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 969.
- [18] G.R. Pettit, S.B. Singh, M.R. Boyd, E. Hamel, R.K. Pettit, J.M. Schmidt, F. Hogan, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 1666.
- [19] G.R. Pettit, M.R. Rhodes, D.L. Herald, E. Hamel, J.M. Schmidt, R.K. Pettit, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 4087.
- [20] S.B. Singh, G.R. Pettit, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4105.
- [21] A. Furstner, K. Nikolakis, *Liebigs Ann. Chem.*, 1996, 2107.
- [22] N.J. Lawrence, F.A. Ghani, L.A. Hepworth, J.A. Hadfield, A.T. McGown, R.G. Pritchard, *Synthesis*, 1999, 1656.
- [23] K. Gaukroger, J.A. Hadfield, L.A. Hepworth, N.J. Lawrence, A.T. McGown, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8135.
- [24] A. Giraud, O. Provot, A. Hamze, J-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1107.
- [25] G.R. Pettit, M.R. Rhodes, *Anti-Cancer Drug Design*, 1998, **13**, 183.
- [26] K. Gaukroger, J.A. Hadfield, N.J. Lawrence, S. Nolan, A.T. McGown, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3033.
- [27] G.R. Pettit, M.D. Minardi, H.J. Rosenberg, E. Hamel, M.C. Bibby, S.W. Martin, M.K. Jung, R.K. Pettit, T.J. Cuthberston, J.C. Chapuis, *J. Nat. Prod.*, 2005, **68**, 1450.
- [28] R.T. Brown, B.W. Fox, J.A. Hadfield, A.T. McGown, S.P. Mayalarp, G.R. Pettit, J.A. Woods, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1*, 1995, 577.
- [29] S.B. Bedford, C.P. Quarterman, D.L. Rathbone, J.A. Slack, B.J. Griffin, M.F.G. Stevens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 157.
- [30] J. Hua, Y. Sheng, K.G. Pinney, C.M. Garner, R.R. Kane, J.A. Prezioso, G.R. Pettit, D.J. Chaplin, K. Edvardsen, *Anticancer Res.*, 2003, **23**, 1433.

- [31] W. Badn, S. Kalliomaki, B. Widegren, H.O. Sjogren, *Clin. Cancer Res.*, 2006, **12**, 4714.
- [32] Q.S. Ng, V. Goh, D. Carnell, K. Meer, A.R. Padhani, M.I. Saunders, P.J. Hoskin, *Int. J. Radiat. Oncol.*, 2007, **67**, 1375.
- [33] B.A. Salmon, D.W. Siemann, *Int. J. Radiat. Oncol.*, 2007, **68**, 211.
- [34] J.W. Lippert III, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 605.
- [35] S.X. Cai, *Recent Pat. Anti-Canc.*, 2007, **2**, 79.
- [36] Y. Kong, J. Grembecka, M.C. Edler, E. Hamel, S.L. Mooberry, M. Sabat, J. Rieger, M.L. Brown, *Chem. Biol.*, 2005, **12**, 1007.
- [37] K.G. Pinney, M.P. Mejia, V.M. Villalobos, B.E. Rosenquist, G.R. Pettit, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 2417.
- [38] M. Medarde, A.B. Maya, C. Perez-Melero, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2004, **19**, 521.
- [39] C. Perez-Melero, A.B. Maya, B. del Rey, R. Pelaez, E. Caballero, M. Medarde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 3771.
- [40] A.B. Maya, C. Perez-Melero, C. Mateo, D. Alonso, J.L. Fernandez, C. Gajate, F. Mollinedo, R. Pelaez, E. Caballero, M. Medarde, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 556.
- [41] J.P. Liou, Y.L. Chang, F.M. Kuo, C.W. Chang, H.Y. Tseng, C.C. Wang, Y.N. Yang, J.Y. Chang, S.J. Lee, H.P. Hsieh, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 4247.
- [42] S.L. Gwaltney, H.M. Imade, K.J. Barr, Q. Li, L. Gehrke, R.B. Credo, R.B. Warner, J.Y. Lee, P. Kovar, J.Y. Wang, M.A. Nukkala, N.A. Zielinski, D. Frost, S.C. Ng, H.L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 871.
- [43] J.A. Hadifield, K. Gaukroger, N. Hirst, A.P. Weston, N.J. Lawrence, A.T. McGown, *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, **40**, 529.
- [44] K. Ohsumi, K. Nakagawa, Y. Fukuda, T. Hatanaka, Y. Morinaga, Y. Nihei, K. Ohishi, Y. Suga, Y. Akiyama, T. Tsuji, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 3022.
- [45] K. Ohsumi, T. Hatanaka, R. Nagakawa, Y. Fukuda, Y. Morinaga, Y. Suga, Y. Nihei, K. Ohsini, Y. Akiyama, T. Tsuji, *Anti-Cancer Drug Des.*, 1999, **14**, 539.
- [46] Y. Nihei, Y. Suga, Y. Morinaga, K. Ohishi, A. Okano, K. Ohsumi, T. Hatanaka, R. Nakagawa, T. Tsuji, Y. Akiyama, S. Saito, K. Hori, Y. Sato, T. Tsuruo, *Jpn. J. Cancer Res.*, 1999, **90**, 1016.
- [47] J.P. Liou, C.W. Chang, J.S. Song, Y.N. Yang, C.F. Yeh, H.Y. Tseng, Y.K. Lo, C.M. Chang, H.P. Ksleh, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 2556.
- [48] H.P. Hsieh, J.P. Liou, Y.L. Chang, J.S. Song, Y.N. Yang, C.F. Yeh, H.Y. Tseng, Y.K. Lo, C.M. Chang, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 2556.
- [49] J.P. Liou, J.Y. Chang, C.Y. Chang, N. Mahindroo, F.M. Kuo, H.P. Hsieh, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 2897.
- [50] G.R. Pettit, B. Toki, D.I. Herald, P. Verdier-Pinard, M.R. Boyd, E. Hamel, R.K. Pettit, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 1688.
- [51] L. Wang, K.W. Woods, Q. Li, K.J. Barr, R.W. McCroskey, S.M. Hannick, R.B. Gherke, Y.H. Hui, K. Marsh, R. Warner, J.Y. Lee, N. Zieliński-Mozng, D. Frosi, S.H. Rosenberg, H.L. Sham, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1697.
- [52] R. Shirai, H. Takayama, A. Nishikawa, Y. Koiso, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 1997.
- [53] N.J. Lawrence, E. Simon, M. Armitage, B. Greedy, D. Cook, S. Ducky, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1637.
- [54] F. Bellina, S. Causeruccio, S. Monti, R. Rossi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 5757.
- [55] D. Simoni, R. Romagnoli, R. Baruchello, R. Rondanin, M. Rizzi, M.G. Pavani, D. Alloatti, G. Giamnini, M. Marcellini, T. Riccioni, M. Castorina, M.B. Guglielmi, F. Bucci, P. Carminati, C. Pisano, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 3143.
- [56] J.-X. Duan, X. Cai, F. Meng, L. Lan, Ch. Hart, M. Matteucci, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 1001.

- [57] Q. Zhang, Y. Peng, X.I. Wang, S.M. Keenan, S. Arora, W.J. Welsh, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 749.
- [58] Ch.-M. Sun, L.-G. Lin, H.-J. Yu, Ch.-Y. Cheng, Y.-Ch. Tsai, Ch.-W. Chu, Y.-H. Din, Y.-P. Chau, M.-J. Don, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 1078.
- [59] C. Congiu, M.T. Cocco, V. Onnis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 989.
- [60] R. Romagnoli, P.G. Baraldi, M.D. Carrion, C. Lopez-Cara, D. Preti, F. Fruttarolo, M. G. Pavani, M.A. Tabrizi, M. Tolomeo, S. Grimaudo, C. Di Antonella, J. Balzarini, J.A. Hadifield, A. Brancale, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 2273.
- [61] R. Romagnoli, P.G. Baraldi, T. Sarkar, M.D. Carrion, C. Lopez-Cara, O. Cruz-Lopez, D. Preti, M.A. Tabrizi, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, N. Zonta, J. Balzarini, A. Brancale, H.-P. Hsieh, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 1464.
- [62] D. Simoni, R. Romagnoli, R. Baruchello, R. Rondanin, M. Rizzi, M.G. Pavani, D. Alloatti, G. Giannini, M. Marcellini, T. Riccioni, M. Castorina, M.B. Guglielmi, F. Bucci, P. Carminati, C. Pisano, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 3143.
- [63] D. Alloatti, G. Giannini, W. Cabri, I. Lustrati, M. Marzi, A. Ciacci, G. Gallo, M.O. Tinti, M. Marcellini, T. Riccioni, M.B. Guglielmi, P. Carminati, C. Pisano, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 2708.
- [64] C. Mousset, A. Giraud, O. Provot, A. Hamze, J. Bignon, J.-M. Liu, S. Thoret, J. Dubois, J.-D. Brion, M. Alami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 3266.
- [65] P. Hinnen, F.A.L.M. Eskens, *Brit. J. Cancer*, 2007, **96**, 1159.
- [66] M.J. Wu, Q.M. Sun, C.H. Yang, D.D. Chen, J. Ding, Y. Chen, L.P. Lin, Y.Y. Xie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 869.
- [67] I. Vitale, A. Antocchia, C. Cenciarelli, P. Crateri, S. Meschini, G. Arancia, C. Pisano, C. Tanzarella, *Apoptosis*, 2007, **12**, 155.
- [68] K. Uno, T. Tanabea, T. Ogamino, R. Okada, M. Imoto, S. Nishiyama, *Heterocycles*, 2008, **75**, 291.
- [69] R. Siles, J.F. Ackley, M.B. Hadimani, J.J. Hall, B.E. Mugabe, R. Guddneppanavar, K.A. Monk, J.C. Chapuis, G.R. Pettit, D.J. Chaplin, K. Edvardsen, M.L. Trawick, C.M. Garner, K.G. Pinney, *J. Nat. Prod.*, 2008, **71**, 313.
- [70] X. Sun, J. Zhu, C. Zhong, K.J. Izumi, C. Zhang, *Chinese J. Chem.*, 2007, **25**, 1866.
- [71] D.M. Patterson, G.J.S. Rustin, N. Serradell, E. Rosa, J. Bolos, *Drugs Future*, 2007, **32**, 1025.
- [72] F. Zhang, C. Sun, J.X. Wu, C.Y. He, X.J. Ge, W.M. Huang, Y. Zou, X.M. Chen, W. Qi, Q.W. Zhai, *Pharmacol. Res.*, 2008, **57**, 318.
- [73] C. Cenciarelli, C. Tanzarella, I. Vitale, C. Pisano, P. Crateri, S. Meschini, G. Arancia, A. Antocchia, *Apoptosis*, 2008, **13**, 659.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 września 2008

**ROLA HIPOKSJI W POSTĘPACH
W DIAGNOSTYCE I TERAPII
CHORÓB NOWOTWOROWYCH**

**ROLE OF HIPOXIA IN ADVANCES
IN NEW ANTICANCER DIAGNOSTICS AND THERAPY**

**Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz*,
Elżbieta Mikiciuk-Olasik**

*Zakład Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

**e-mail: kasia@farm.pharm.am.lodz.pl*

Abstract

Wstęp

1. Diagnostyka chorób nowotworowych

1.1. Markery nieinwazyjne

1.2. Markery inwazyjne

2. Terapia chorób nowotworowych

2.1. Związki nitrowe

2.2. Związki o strukturze *N*-tlenku

2.3. Pochodne chinonu

Zakończenie

Piśmiennictwo cytowane

Dr n. farm. Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz, adiunkt w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków, Katedry Chemii Farmaceutycznej i Biochemii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Temat badawczy, którym się interesuje, to walka z chorobą nowotworową. Celem prowadzonych doświadczeń jest poszukiwanie nowych, biologicznie aktywnych związków przeznaczonych zarówno do wczesnej diagnostyki, jak i terapii przeciwnowotworowej. Prowadzone badania dotyczą ustalenia warunków otrzymywania nowych połączeń chemicznych. Następnie określenia najnowszymi technikami analizy farmaceutycznej, trwałości uzyskanych nowych związków w warunkach doświadczeń biologicznych oraz potwierdzenia oczekiwanej aktywności biologicznej.

Dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik, prof. UM, jest dziekanem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz kierownikiem Zakładu Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej i Biochemii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W swojej pracy naukowej zajmuje się nowoczesnymi metodami analizy leków oraz poszukiwaniem w oparciu o modelowanie komputerowe, nowych radiofarmaceutyków i substancji diagnostycznych do wczesnego wykrywania nowotworów i choroby Alzheimera.

ABSTRACT

Contemporary radiopharmacy has played a significant role in the development of early oncological diagnostics. Such radiopharmaceutics as ^{18}F -FMISO, ^{123}I -IAZA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL-91 (Fig. 1b, 3b, 7b) are used in the state-of-the art scintigraphic and tomographic techniques, i.e. in the PET and SPECT methods to determine carcinoma progression and detect cells in hypoxic state already at the early stage of carcinoma development [2, 3]. These noninvasive and selective for hypoxic cells methods are characterized by excellent sensitivity and do not exert noxious effect on the remaining cells of the human organism [4, 5]. Characteristic hypoxia of solid tumors can be also identified with invasive methods, e.g. Elisa test or measurement of oxygen concentration in pathological cells using a microprobe. However, medical interference in the tissues affects the condition of the whole organism. Technical complications and low accuracy resulting from non-uniform hypoxia of the cancerous tissue environment render rare usage of these methods in clinical practice [3]. Diagnosis of hypoxia occurring in the carcinoma-changed cells permits treatment with drugs possessing bioreductive mechanism of activity. In this group of drugs, apart from nitro compounds and chinon derivatives, we can distinguish compounds with N-oxide structure [25]. Tripazamine (Fig. 11b) and banoxantrone (Fig. 11a) represent the latter group of compounds. These are so far the drugs with the best therapeutic parameters expressed by selectivity, efficiency of action and low general toxicity [25]. Also, gene therapy with the use of adenovirus vector coding nitroreductase seems to be a promising mode of treatment. This enzyme induces cytotoxic activity of nitro compounds, e.g. CB1954 (Fig. 10c), for cancerous cells with hypoxia [26].

Keywords: radiopharmaceutics, hypoxia, antitumor drugs

Słowa kluczowe: radiofarmaceutyki, hipoksja, leki przeciwnowotworowe

ZNACZENIE SKRÓTÓW

PET	– tomografia pozytonowa
SPECT	– tomografia pojedynczego fotonu
CT	– tomografia komputerowa
MISO	– misonidazol
⁸² Br-MISO	– misonidazol znakowany bromem 82
¹⁸ F-MISO	– misonidazol znakowany fluorem 18
FETA	– fluoroetanidazol
IPENI	– 1-{2-(2-jodofenoksy)etylo}-2-nitroimidazol
FENIM	– fluoroerytronitroimidazol
¹²⁵ I-IZAR	– nukleozyd 1-(5-jodo-5-deoksy- β -D-rybofuranozyl)-2-nitroimidazolu, rybozyd jodoazomycyny znakowany jodem 125
¹³¹ I-IZAR	– nukleozyd 1-(5-jodo-5-deoksy- β -D-rybofuranozyl)-2-nitroimidazolu, rybozyd jodoazomycyny znakowany jodem 131
¹²⁵ I-IAZA	– 1-(5-jodo-5-deoksy- β -D-arabinofuranozyl)-2-nitroimidazol, arabinozyd jodoazomycyny znakowany jodem 125
¹²³ I-IAZA	– 1-(5-jodo-5-deoksy- β -D-arabinofuranozyl)-2-nitroimidazol, arabinozyd jodoazomycyny znakowany jodem 123
¹²³ I-IZAP	– 1-(4-jodo-4-deoksy-beta-L-ksylopyranozyl)-2-nitroimidazol, pyranozyd jodoazomycyny znakowany jodem 123
¹²⁵ I-IZAP	– 1-(4-jodo-4-deoksy-beta-L-ksylopyranozyl)-2-nitroimidazol, pyranozyd jodoazomycyny znakowany jodem 125
¹²⁵ I-FIAZP	– 1-(2-fluoro-4-jodo-2,4-dideoksy-beta-L-ksylopyranozyl)-2-nitroimidazol znakowany jodem 125
BMS181321	– okso[[3,3,9,9-tetrametylo-1-(2-nitro-1H-imidazol-1-ylo)-4,8-diazaundekano-2,10-dione dioksym] [3-]-N,N',N'',N]-technet
BRU59-21	– okso[[3,3,9,9-tetrametylo-5-okso-6-(2-nitro-1H-imidazol-1-ylo)-4,8-diazaundekano-2,10-dion dioksym] (3-)-N,N',N'',N]-technet
^{99m} Tc-HL91	– kompleks technetu ^{99m} z aminooksymem butylenu
EF5	– 2-(2-nitro-1H-imidazol-1-ylo)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl) acetamid.
CCI-103F	– 1-(2-nitroimidazol-1-ylo)-3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometyloetoksy)propan-2-ol
NITP	– 7(-)[4'-(2-nitroimidazol-1-ylo)-butyl]teofilina
M135	– 1-[2,2a,4,5,5a,6-heksahydro-3H-4-okso-1,2,3,4-d]imidazol-2-ylo]-5-(2-nitroimidazol-1-yl)pentan.
RSU1069	– 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-(1-azyrydynyl)-2-propanol

RB6145	– α -(2-bromoetylo)amino)metylo)-2-nitro-1H-imidazol-1- etanol
NLCQ-1	– 4-(3-(2-nitro-1-imidazolylo)-propyloamino)-7-chlorochi- nolina
CB1954	– 5-(1-azyrydinylo)-2,4-dinitrobenzamid
PR-104	– ester fosforanowy iperytu 3,5-dinitrobenzamid, Proacta, ester fosforanowy kwasu 2-((2-bromoetylo)-2-{{(2-hy- droksyetylo)amino}karbonylo}-4,6-dinitroanilino)etylo metanosulfonowego
PR-104A	– metabolit PR-104
PR-104H	– metabolit PR-104A
PR-104M	– metabolit PR-104H
CYPOR	– NADPH:cytochrom P450 oksydoreduktaza
AQ4N	– 1,4-bis-{{2-(dimetyloamino-N-okso)etylo}amino}-5,8-di- hydroksyantraceno-9,10-dion, banoksantron
AQ4	– metabolit AQ4N
P40R	– cytochrom P450
NOS	– syntetaza tlenku azotu
MDT	– maksymalna dawka tolerowana
NQO1	– oksydoreduktaza NAD(P)H: chininowa 1, DT-diaforaza
EO9	– apazichinon

WSTĘP

Medycyna nuklearna zdominowała osiągnięcia medycyny ogólnej w dążeniu do skutecznej walki z chorobą nowotworową [1]. Dzięki niej pojawiła się możliwość zastosowania nowoczesnych radiofarmaceutyków obrazujących stan hipoksji nowotworu jako nieinwazyjnej metody diagnostycznej. Jest to alternatywna metoda dla inwazyjnych procedur określających stopień niedotlenienia, takich jak:

- pomiar stężenia tlenu w komórkach tkanki nowotworowej z wykorzystaniem polarograficznej mikros sondy umieszczonej w guzie,
- uzyskanie selektywnych adduktów nitroimidazoli z tkanką nowotworową w stanie hipoksji na drodze ich wewnątrzkomórkowych, enzymatycznych przemian,
- wykrywanie uszkodzeń łańcucha DNA niedotlenionych komórek nowotworu, indukowanych napromieniowaniem.

Kliniczne wykorzystanie wymienionych wyżej metod wiązało się z licznymi komplikacjami technicznymi, a przede wszystkim z brakiem powtarzalności wyników, z uwagi na dużą heterogenność stanu utlenienia guza [2, 3]. Ograniczenia w zastosowaniu technik o naturze inwazyjnej doprowadziły do rozwoju metod nieinwazyjnych wykorzystujących cechy radiofarmaceutyków. Trwające poszukiwania idealnego kompleksu o korzystnych właściwościach biochemicznych doprowadziły do wyodrębnienia kilku istotnych połączeń, takich jak: F-18-FMISO [7, 9], I-123-IAZA [11, 12], Tc-99m-HL-91 [18] (Rys. 1b, 3b, 7b). Kompleksy te są wykorzystywane w licznych badaniach klinicznych z zastosowaniem najnowszych metod diagnostycznych – tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) oraz tomografii pozytonowej (PET) [4, 5]. W przyszłości diagnoza metodą PET czy SPECT stanie się rutynową oceną stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Wówczas będzie możliwa optymalizacja leczenia przeciwnowotworowego poprzez selekcję pacjentów wrażliwych na radioterapię, selektywną terapię lekami bioredukcyjnymi lub terapię genową ukierunkowaną na miejsca niedotlenienia [1, 25, 26]. Skuteczna terapia przeciwnowotworowa zależy od wczesnego oraz prawidłowego rozpoznania zmian chorobowych zachodzących w komórkach ludzkiego organizmu. Zatem rozwój diagnostyki i terapii przeciwnowotworowej są ściśle ze sobą połączone. Obie dziedziny medyczne w walce z chorobą nowotworową wykorzystują ten sam stan hipoksji istniejący w początkowej fazie rozwoju nowotworu [1].

1. DIAGNOSTYKA CHOROÓB NOWOTWOROWYCH

Obiecującym osiągnięciem medycyny we wczesnej diagnostyce chorób nowotworowych jest rozpoznanie miejsc chorobowo zmienionych poprzez zastosowanie nowoczesnych technik scyntygraficznych: tomografii pozytonowej (PET) oraz tomografii pojedynczego fotonu (SPECT). Metody te, połączone z techniką tomografii komputerowej (CT), dają precyzyjny obraz zmian groźnych dla życia człowieka,

zachodzących w budowie poszczególnych tkanek i narządów już w początkowym stadium ich rozwoju [1, 2, 6].

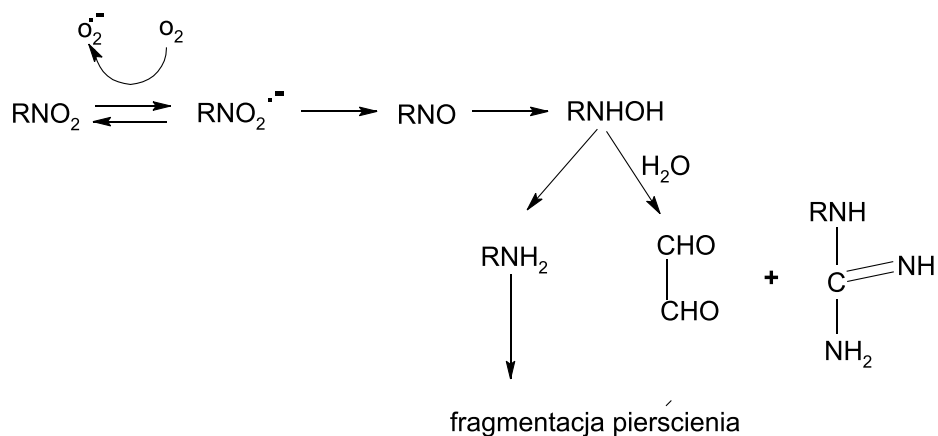
Technika PET wykorzystuje radiofarmaceutyki znakowane krótkotrwałymi izotopami ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F . Emitują one w trakcie swojego rozpadu pozytony, które łączą się z elektronami sąsiedniej materii, w tym wypadku z uszkodzoną tkanką, tworząc przy tym kwanty promieniowania gamma (γ). To promieniowanie rejestrowane jest poza organizmem i daje dokładny obraz zmian zachodzących w budowie diagnozowanego narządu. Zaletą tej metody jest fakt, iż nie stanowi ona żadnego zagrożenia dla organizmu ludzkiego. Krótki okres półtrwania radionuklidu oraz szybka eliminacja produktów metabolizmu z organizmu powoduje, że zastosowana w tym badaniu dawka promieniowania jest bardzo mała i nie wpływa na procesy życiowe badanego organizmu [4, 5].

Metoda SPECT jest kolejną tomograficzną techniką medycyny nuklearnej obrazującą zmiany w budowie i funkcji poszczególnych narządów organizmu z użyciem promieniowania gamma. Radiofarmaceutyki, które znalazły zastosowanie do diagnostyki onkologicznej, znakowane są najczęściej ^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Wykorzystywane są głównie do wykrywania nowotworów mózgu. Metoda ta jest niezwykle czuła i precyzyjna, a dawka podawanego radiofarmaceutyku wręcz znikoma [6].

Ze względu na charakterystyczną budowę guza, która warunkuje niedotlenienie komórek nowotworowych w początkowej fazie ich rozwoju, trwają poszukiwania ligandów dla radiofarmaceutyków znakowanych krótkotrwałymi izotopami, jak np.: ^{18}F , ^{123}I , ^{131}I czy $^{99\text{m}}\text{Tc}$, których cechą jest swoista specyficzność do miejsc w stanie hipoksji. Związki te, zwane markerami miejsc o obniżonej prężności tlenu, można podzielić na dwie klasy: markery nieinwazyjne i inwazyjne [1–3].

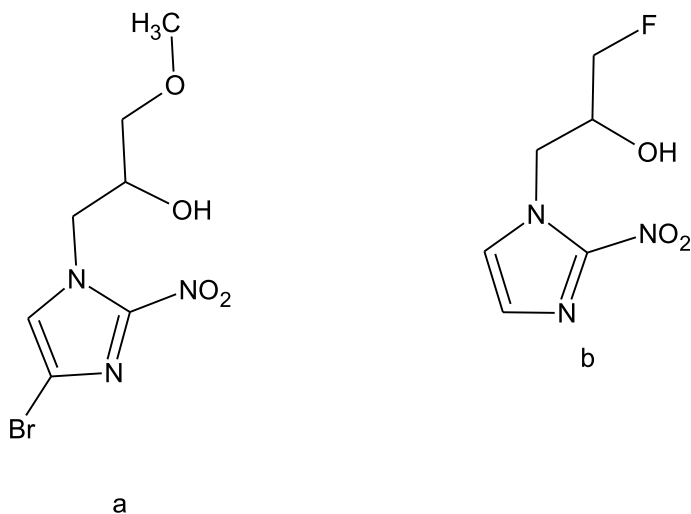
1.1. MARKERY NIEINWAZYJNE

Do pierwszej grupy należą kompleksy radioizotopów wykrywane metodami SPECT lub PET. Poszukiwania znakowanych izotopami promieniotwórczymi związków, jako potencjalnych czynników ukazujących miejsca niedotlenienia, rozpoczęły się w grupie pochodnych 2-nitroimidazolu, substancji znanych ze swojego bioredukcyjnego mechanizmu działania oraz ze zdolności do uwrażliwiania komórek nowotworowych na radioterapię. 2-nitroimidazole to grupa związków posiadających zdolność selektywnego wnikania do komórki niedotlenionej. Ich enzymatyczna redukcja, która w warunkach hipoksji jest procesem nieodwracalnym, prowadzi do powstania odpowiednio: pochodnej nirozowej ($2e^-$), hydroksyloaminy ($4e^-$) i aminy ($6e^-$). Jednak zasadniczy szlak przemian metabolicznych pochodnych 2-nitroimidazolu to fragmentacja pierścienia imidazolu, której produktem jest reaktywna cząsteczka gliksalu trwale wiązana z makromolekułami występującymi w komórkach guza (Schemat 1).



Schemat 1. Metabolizm pochodnych 2-nitroimidazolu
Scheme 1. Metabolism of 2-nitroimidazole derivatives

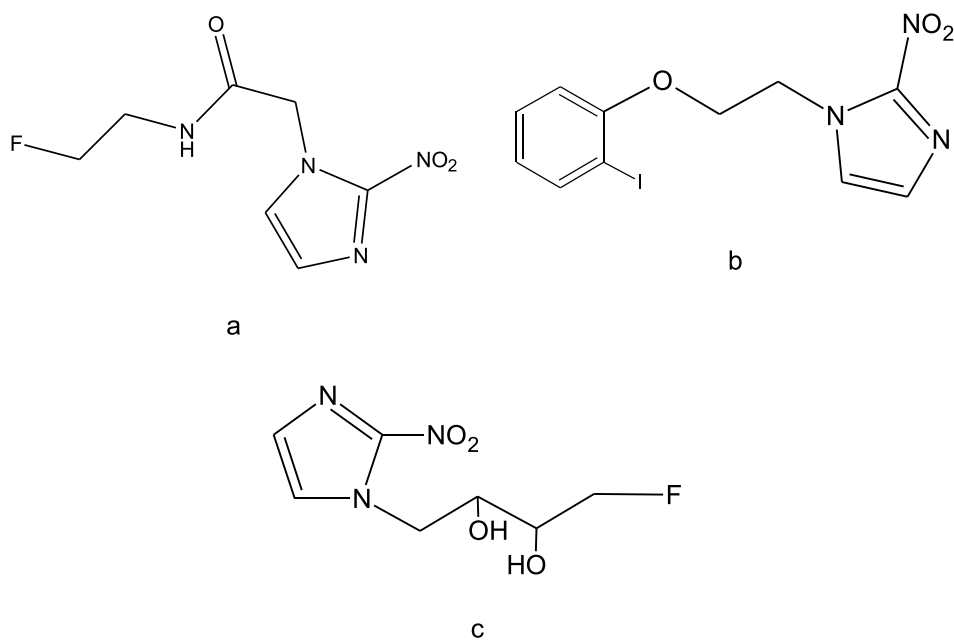
Pierwsze zsyntezowane pochodne 2-nitroimidazolu to misonidazol (MISO) znakowany bromem 82 oraz fluorem 18 [2–6]. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały, że ^{82}Br -misonidazol (^{82}Br -MISO) (Rys. 1a), ze względu na swoje właściwości lipofilowe, bardzo szybko wnika do komórek niedotlenionych, ale jednoczesna niestabilność wiązania bromu z pierścieniem imidazolu powoduje znaczne nagromadzenie bromu we krwi, co utrudnia różnicowanie tkanek patologicznych od zdrowych.



Rysunek 1. Pochodne radioznakowanego misonidazolu: a – struktura ^{82}Br -MISO, b – struktura ^{18}F -MISO
Figure 1. Derivatives of radiolabelled misonidazole: a – structure of ^{82}Br -MISO, b – structure of ^{18}F -MISO

Zdecydowanie trwalszym połączeniem okazał się związek – ^{18}F -MISO, w którym atom fluoru wprowadzono do bocznego alkilowego łańcucha pierścienia imidazolu. Cechą misonidazolu znakowanego fluorem 18 (^{18}F -MISO) (Rys. 1b) jest jego powolna, ale całkowita dyfuzja z krwi w głąb komórek niedotlenionych, przez co mogą być osiągnięte idealne warunki dla zobrazowania stanu chorobowego pacjenta. Związek ten wykorzystano do diagnostyki nowotworów nerek, płuc, prostaty, nowotworów centralnego układu nerwowego oraz nosogardzieli, a także nowotworów w obrębie głowy i szyi [2, 3, 6–9].

Podobne właściwości posiada kolejna pochodna nitroimidazolu, a mianowicie [^{18}F]fluoroetanidazol (FETA) (Rys. 2a). Jego przewaga nad znakowanym misonidazolem polega na zdecydowanie mniejszym metabolizmie w komórkach *in vivo*, co wpływa korzystnie na wynik badania diagnostycznego [10].



Rysunek 2. Wzory chemiczne radioznakowanych pochodnych 2-nitroimidazolu:

a – FETA, b – IPENI, c – FETNIM

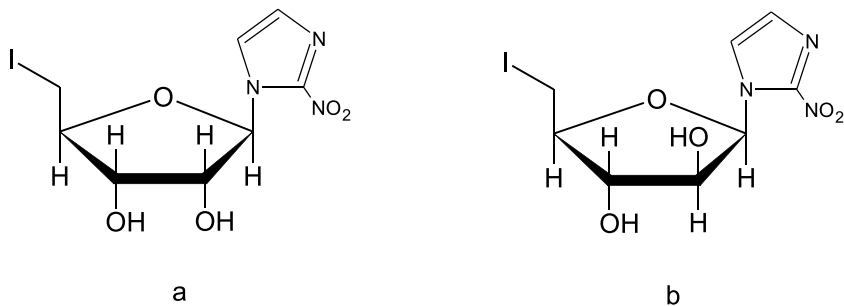
Figure 2. Chemical structure of radiolabelled derivatives of 2-nitroimidazole:

a – FETA, b – PIENI, c – FETNIM

Kolejne związki: 1{2-(2-jodofenoksy)etylo}-2-nitroimidazol (IPENI) (Rys. 2b) znakowany jodem ^{131}I oraz pochodne jodohydroksyacetyfenonu charakteryzowały się dużą lipofilowością, wysokim powinowactwem do białek krążących we krwi i, w konsekwencji, słabą penetracją w głąb komórek guza, co prawdopodobnie było uzależnione od stanu utleniania tkanek [11, 12]. Dlatego opracowanie syntez następnych związków miało na celu przezwycięzenie niekorzystnych właściwości

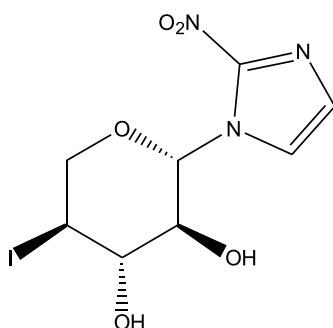
lipofilowych. Alternatywnie zaproponowano znakowany fluorem 18 fluoroerytroni-troimidazol (FETNIM) (Rys. 2c) [13]. Obecność dwóch grup hydroksylowych w strukturze tego związku warunkuje większe właściwości hydrofilowe i, w rezultacie, słabsze przenikanie bariery krew/mózg, czyli słabsze objawy neurotoksyczne.

Z myślą o zmniejszeniu właściwości lipofilowych otrzymano nukleozyd 1-(5-jodo-5-deoksy- β -D-rybofuranozylo)-2-nitroimidazolu (rybozyd jodoazomycyny – IZAR) znakowany jodem 125 (Rys. 3a), który posiadał wyższą aktywność radio-uwrażliwiająca niż misonidazol, ale był od niego bardziej toksyczny (*in vitro*) [11]. Jednocześnie w badaniach *in vivo* wykazał radiochemiczną niestabilność. Pod wpływem enzymów komórkowych następował rozkład wiązania glikozydowego tego związku. Dlatego w dalszych pracach badawczych zaprojektowano nukleozyd z resztą arabinozy. Konsekwencją tych doświadczeń jest nowa pochodna 1-(5-jodo-5-deoksy- β -D-arabinofuranozylo)-2-nitroimidazolu (arabinozyd jodoazomycyny – IAZA) (Rys. 3b) znakowana jodem 125 [11, 12]. Cechą charakterystyczną tego związku jest większa zdolność wnikania do komórek w stanie hipoksji oraz znacznie lepsza trwałość w warunkach *in vitro*, w porównaniu z ^{131}I -IAZR, 4- ^{82}Br]bromomisonidazolem czy ^{18}F -fluoromisonidazolem. Korzystne parametry IAZA oraz długi okres półtrwania radionuklidu znakowanego jodem 123 ($t_{1/2} = 13$ godzin) doprowadziły do uzyskania nowego radiofarmaceutyku. Kompleks ^{131}I -IAZA został z powodzeniem wykorzystany do diagnostyki nowotworów płuc, mięsaka tkanek miękkich oraz nowotworów w obrębie głowy i szyi [1, 11, 12].

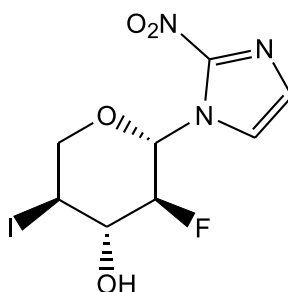


Rysunek 3. Znakowane nukleozydowe pochodne 2-nitroimidazolu: a – struktura IZAR, b – struktura IAZA
Figure 3. Labelled nucleoside derivatives of 2-nitroimidazole: a – structure of IZAR, b – structure of IAZA

Kolejne pochodne: 1-(4-jodo-4-deoksy-beta-L-ksylopyranozylo)-2-nitroimidazol (pyranozyd jodoazomycyny, IAZP) (Rys. 4) znakowany ^{123}I , ^{125}I oraz 1-(2-fluoro-4-jodo-2,4-dideoksy-beta-L-ksylopyranozylo)-2-nitroimidazol (FIAZP) (Rys. 5) znakowany ^{125}I , w badaniach przeprowadzonych na specjalnym modelu myszy doświadczalnej, wykazały korzystne parametry biodystrybucji, niską toksyczność oraz szybką eliminację z ustroju [14, 15].

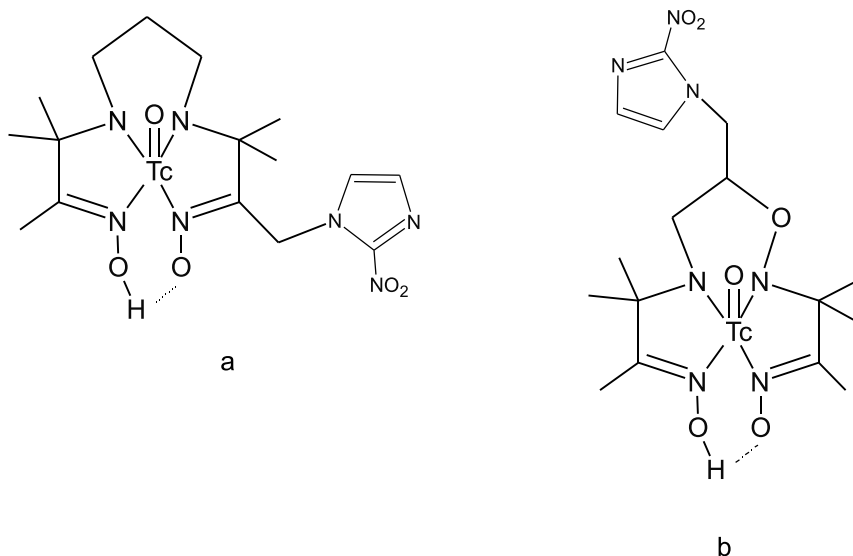


Rysunek 4. Struktura chemiczna znakowanego IAZP
Figure 4. Chemical structure of labelled IAZP



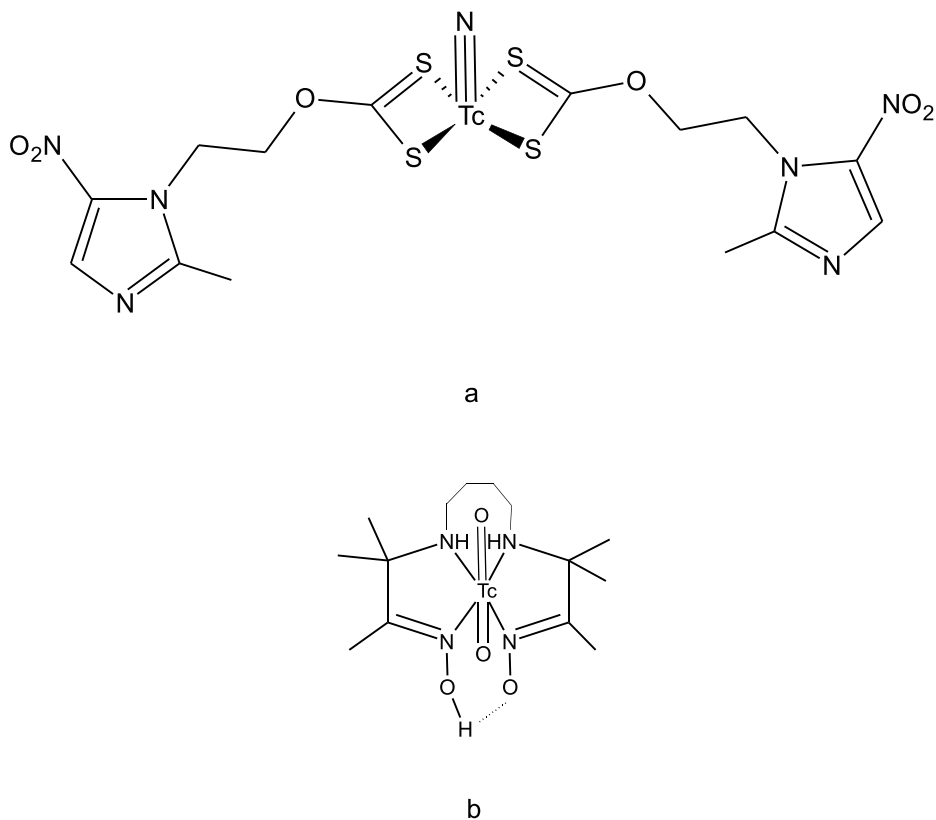
Rysunek 5. Struktura chemiczna FIAZP
Figure 5. Chemical structure of FIAZP

Przebadano również zastosowanie diagnostyczne kompleksów 2-nitroimidazolu z technetem. Duża lipofilowość tych połączeń sprzyjała gromadzeniu się związku w wątrobie. Mimo iż mechanizmy działania większości tych kompleksów są jeszcze w sferze badań doświadczalnych, to obiecujące parametry diagnostyczne tych połączeń chemicznych sprzyjają badaniom naukowym z ich użyciem. Pierwszym tego typu kompleksem był obojętny chemicznie propylenoamino oksym 1,2-nitroimidazolu (BMS181321, okso[[3,3,9,9-tetrametylo-1-(2-nitro-1H-imidazol-1-ylo)-4,8-diazaundekano-2,10-dione dioksym] [3-]-*N,N',N'',N*]-technet) (Rys. 6a) [3]. Związek ten wykazał doskonałą selektywność względem komórek niedotlenionych. Jednak jego labilność, powolna dyfuzja z krwi oraz znaczna eliminacja z ustroju wykluczyły go z dalszych doświadczeń diagnostycznych. Reprezentantem drugiej generacji kompleksów pochodnych 2-nitroimidazolu z technetem jest okso[[3,3,9,9-tetrametylo-5-okso-6-(2-nitro-1H-imidazol-1-ylo)-4,8-diazaundekano-2,10-dion dioksym] (3-)-*N,N',N'',N*]-technet (BRU59-21) (Rys. 6b) [3, 16]. Przewaga tego połączenia nad kompleksem starej generacji polega na jego chemicznej stabilności wynikającej prawdopodobnie z właściwości hydrofilowych oraz szybkiej dystrybucji z krwi do komórek guza.



Rysunek 6. Kompleksy 2-nitroimidazolem z technetem: a – struktura BMS 181321, b – struktura BRU59-21
 Figure 6. 2-Nitroimidazole complexes with technetium 99m : a – structure of BMS 181321, b – structure of BRU59-21

Porównywalne parametry selektywnej aktywności w stosunku do komórek guza wykazał najnowszy $[^{99m}\text{Tc}=\text{N}]^{2+}$ kompleks ksantatu metronidazolu (Rys. 7a) [17]. Z tej grupy kompleksów na uwagę zasługuje także połączenie technetu 99m z aminooksymem bytylenu ($^{99m}\text{Tc-HL91}$) (Rys. 7b). $^{99m}\text{Tc-HL91}$ ulega enzymatycznej redukcji w warunkach niedotlenienia, prawdopodobnie pod wpływem oksydazy ksantynowej. W formie zredukowanej, na skutek reakcji z wewnątrzkomórkowymi komponentami, jest zatrzymywany w komórkach guza. Związek ten o synonimie *prognox* jest stosowany do oznaczania stopnia niedotlenienia mięśnia sercowego, np.: w przebiegu zawału serca. Trwają badania nad klinicznym zastosowaniem tego markera do określania stopnia zaawansowania choroby nowotworowej poprzez wykrywanie miejsc w stanie hipoksji w obrębie nowotworu. Jest to jedyny, jak do tej pory, kompleks technetu, którego parametry diagnostyczne zostały wykorzystane do zlokalizowania tkanki nowotworowej organizmu ludzkiego [2, 3, 18].



Rysunek 7. Inne kompleksy technetu: a – kompleks $[^{99m}\text{Tc}=\text{N}]^{2+}$ ksantatu metronidazolu, b – ^{99m}Tc -HL91

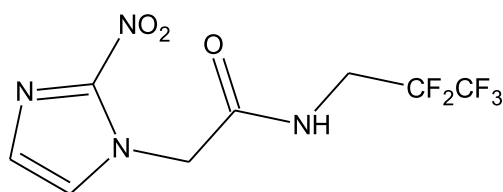
Figure 7. Other complexes of technetium 99m : a – complex of $[^{99m}\text{Tc}=\text{N}]^{2+}$ metronidazole xanthate,

b – ^{99m}Tc -HL-91

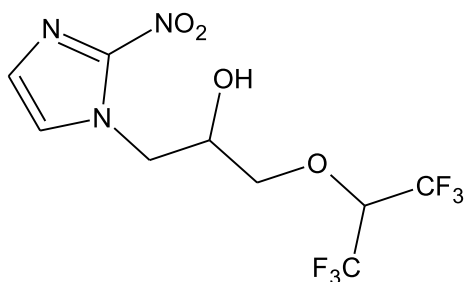
1.2. MARKERY INWAZYJNE

Diagnoza miejsc zmienionych chorobowo może odbywać się także poprzez wykorzystanie technik biochemicznych z zastosowaniem markerów inwazyjnych, np.: 2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)0)-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)acetamidu (EF5) (Rys. 8a), 1-(2-nitroimidazol-1-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometyloetoksy)propan-2-olu (CCI-103F) (Rys. 8b), 1-[2-hydroksy-3-piperidyny-lo)propyl]-2-nitroimidazolu (pimonidazolu) (Rys. 8c) lub 7(-)[4'-(2-nitroimidazol-1-yl)-butyl]teofiliny (NITP) (Rys. 8d) [2]. Jedną z tych technik wykorzystuje zdolność tworzenia adduktów w komórce guza pomiędzy pierścieniem imidazolu, zredukowanej pochodnej 2-nitroimidazolu, a wewnątrzkomórkową makromolekułą, jaką może być na przykład glutation. Po podaniu markera do organizmu i jego kilkugodzinnej biodystrybucji dokonuje się biopsji materiału biologicznego. Następnie za pomocą znakowanych przeciwciał określa się obecność związanego z badaną tkanką mar-

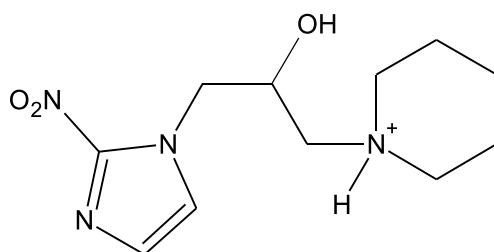
kera [19]. Inna z metod – test ELISA z udziałem syntetycznych przeciwciał – pozwala określić poprzez immunologiczną, enzymatyczną reakcję zdolność wiązania się pochodnych 2-nitroimidazolu z białkami w warunkach niedotlenienia. W ten sposób następuje różnicowanie się komórek i ich cech histologicznych ze wskazaniem na tkankę obumarłą w obrębie guza [18–21]. Wykazano doświadczalnie, przy pomocy pimonidazolu, że niskie stężenie tlenu, a nie aktywność nitroreduktazy w komórkach niedotlenionych jest głównym czynnikiem determinującym wiązanie pochodnych 2-nitroimidazolu z tkanką patologiczną [22, 23].



a



b



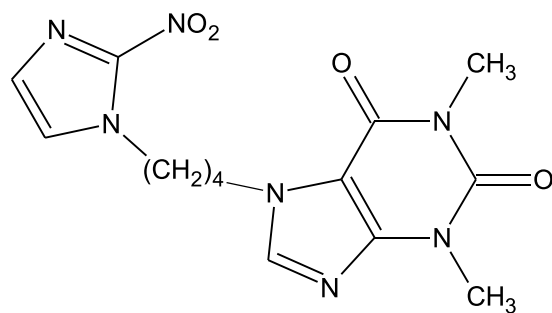
c

Rysunek 8. Chemiczna struktura inwazyjnych markerów komórek niedotlenionych:

a – EF-5, b – CCl-103F, c – pimonidazol, d – NITP.

Figure 8. Chemical structure of invasive hypoxia markers:

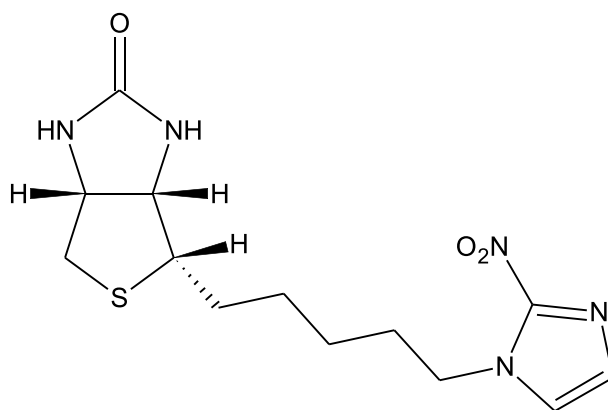
a – EF-5, b – CCl-103F, c – pimonidazol, d – NITP



d

Rysunek 8. Ciąg dalszy
Figure 8. Continuation

Jako znaczniki miejsc niedotlenionych zastosowano także pochodne 2-nitroimidazolu, które zawierały w swojej strukturze podstawnik biotyny. Wykorzystują one do różnicowania tkanek zdrowych i chorych silne powinowactwo biotyny do białka: awidyn lub streptawidyn. Badania *in vitro* dowiodły, iż zdolność tworzenia adduktów tych biomolekuł w komórkach nowotworowych, w stanie hipoksji, jest dużo wyższa niż w komórkach w stanie normoksji, a jeden z tych związków 1-[2,2a,4,5,5a,6-heksahydro-3H-4-oksotieno[3,4-d]imidazol-2-yl]-5-(2-nitroimidazol-1-yl)pentan (M135) (Rys. 9) posiada bardzo obiecujące parametry dla badań *in vivo* [24].



Rysunek 9. Struktura M135
Figure 9. Structure of M135

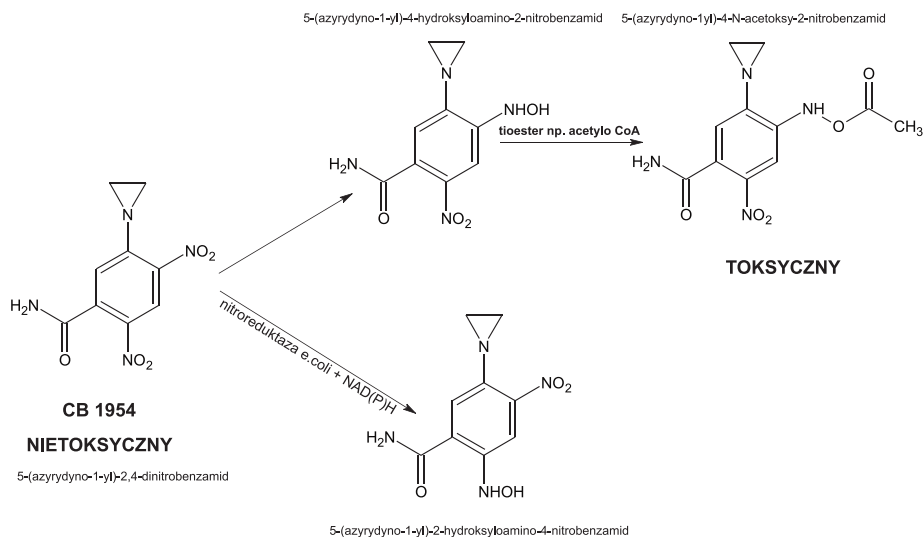
2. TERAPIA CHORÓB NOWOTWOROWYCH

W drodze prowadzonych badań naukowych, leczenie stanów nowotworowych we wczesnym stadium ich rozwoju zostało sprowadzone do aspektu wykorzystania charakterystycznego niedotlenienia komórek nowotworowych, jako punktu uchwytu działania nowoczesnych leków przeciwnowotworowych. Należą one do grupy leków o bioredukcyjnym mechanizmie działania. Są to leki aktywowane w warunkach hipoksji pod wpływem specyficznych enzymów – reduktaz. Zastosowanie tych preparatów pozwoliło wykorzystać fakt istnienia hipoksji oraz dodatkowo pozwoliło przezwyciężyć oporność komórek nowotworowych na radioterapię. Ze względu na różną budowę chemiczną tej grupy leków, wyróżnia się: związki nitrowe, *N*-tlenki o heteroaromatycznej strukturze oraz pochodne chinonu [19].

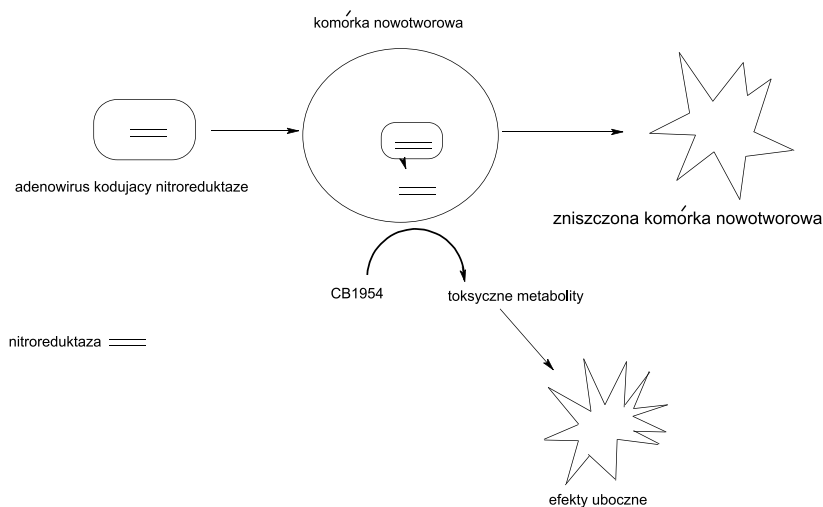
2.1. ZWIĄZKI NITROWE

Pochodne 2-nitroimidazolu wykorzystywane są także w terapii chorób nowotworowych. Należą one do grupy związków o selektywnym, bioredukcyjnym mechanizmie działania. Podawane są jako nitroaromatyczne proleki, które ulegają bioaktywacji w warunkach niedotlenienia, pod wpływem różnych komórkowych nitroreduktaz. Pierwszy etap wielostopniowej redukcji jest w warunkach zwiększonej dostępności tlenu procesem odwracalnym. Kolejne redukcje są nieodwracalne i prowadzą do trwałego uszkodzenia komórki nowotworowej (Schemat 1). Pierwszym szeroko opisywanym w literaturze naukowej preparatem z tej grupy leków był wspomniany wcześniej misonidazol. Zdolność uwrażliwiania tkanki nowotworowej na radioterapię wiązała się z jego obecnością w komórkach napromieniowywanych, co go dyskwalifikowało do dalszych badań. W drodze postępujących prac naukowych zsyntezowano 1-(2-nitro-1-imidazolylo)-3-(1-azyrydynylo)-2-propanol (RSU1069) (Rys. 10a) jako dwufunkcyjny związek alkilujący. Badania *in vivo* dowiodły jego znaczących właściwości radiouwrażliwiających oraz jego skuteczności we frakcjonowanej radioterapii. Ze względu na działanie toksyczne, został wycofany z badań klinicznych, podobnie jak jego prolek α -(2-bromoetylo)amino)metylo)-2-nitro-1H-imidazol-1-etanol (RB6145) (Rys 10d). Kolejny związek 4-(3-(2-nitro-1-imidazolylo)-propyloamino)-7-chlorochinolina (NLCQ-1) (Rys. 10b) zaproponowano jako interkalator struktur DNA. Charakteryzuje się on dwoma centrami redukcyjnymi, a proces bioaktywacji następuje wskutek redukcji, która przebiega głównie pod wpływem cytochromu b_5 oraz reduktazy P450R. Związek ten wykazuje korzystne parametry terapeutyczne, porównywalne z parametrami tirapazaminy, i jest przygotowywany do badań klinicznych [25]. Bioredukcyjne właściwości posiadają także pochodne iperytu dinitrobenzamid. Związki te ulegają bioaktywacji w środowisku mocno niedotlenionym, a aktywność cytotoksyczną zawdzięczają swoim metabolitom. Przykładem jest 5-(1-azyrydynylo)-2,4-dinitrobenzamid (CB1954) (Rys. 10c), który staje się dwufunkcyjnym czynnikiem alkilującym pod wpływem nitroreduk-

tazy bakteryjnej. CB1954 ulega pod wpływem tego enzymu biologicznej redukcji do pochodnej 4-hydroksyloaminy, z której w wyniku dalszych przemian enzymatycznych powstaje 5-(azyrydino-1-ylo)-4-N-acetoksy-2-nitrobenzamid. Związek ten poprzez wiązanie się z podwójną helisą DNA jest formą silnie toksyczną dla komórek nowotworowych (Schemat 2).



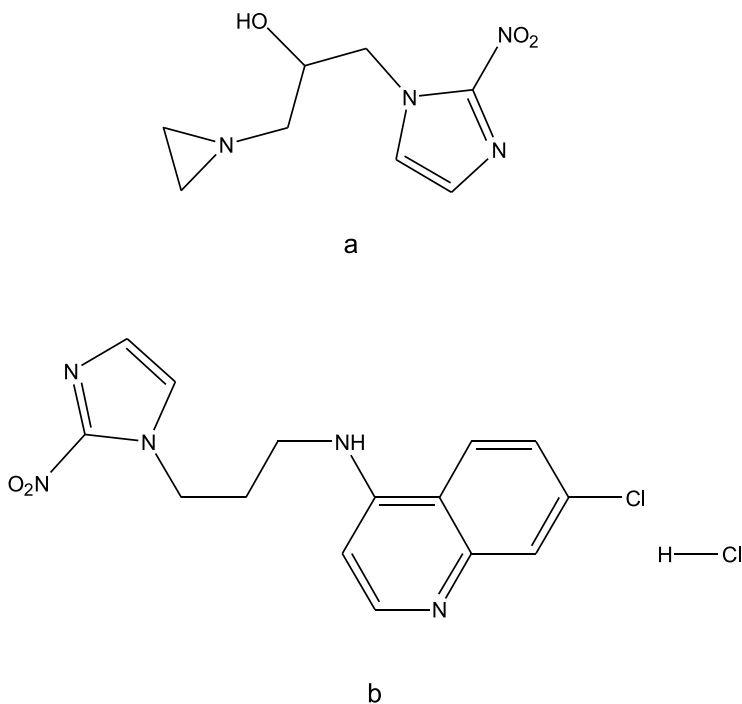
Schemat 2. Szlak przemian metabolicznych CB1954
Scheme 2. Metabolism of CB1954



Schemat 3. Strategia terapii genowej z zastosowaniem CB1954
Scheme 3. Strategy of genetic therapy with the use CB1954

CB1954 został wykorzystany w postaci proleku w terapii genowej z wykorzystaniem wektora adenowirusa kodującego nitroreduktazę u osób z pierwotnym oraz zaawansowanym rakiem wątroby (Schemat 3) [26].

Pierwsza generacja pochodnych iperytu dinitrobenzamidami charakteryzowała się słabą rozpuszczalnością w środowisku wodnym, co znacznie ograniczało selektywność w warunkach hipoksji. Dlatego kolejne pochodne to analogi estru fosforanowego o bardzo dobrej rozpuszczalności, ulegające pod wpływem fosfatazy przemianie do alkoholu – proleku, który następnie jest aktywowany przez nitroreduktazy do pochodnej aminowej o właściwościach alkilujących łańcuch DNA. Przykładem takiego związku jest ester fosforanowy iperytu 3,5-dinitrobenzamid (PR-104, Proacta) (Rys. 10e), będący w pierwszej fazie badań klinicznych zwalczania nowotworów litych. Związek ten ulega metabolizmowi, głównie pod wpływem ADPH:cytochrom P450 oksydoreduktazy (CYPOR), poprzez odpowiedni alkohol (PR-104A) do hydroksyloaminy (PR-104H) i aminy (PR-104M) według następującego szlaku przemian (Schemat 4) [27].

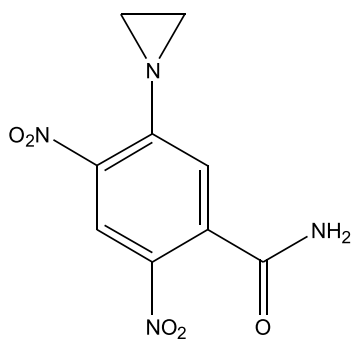


Rysunek 10. Związki nitrowe wykorzystywane w terapii przeciwnowotworowej:

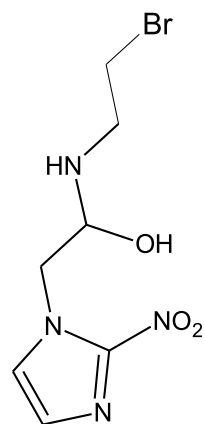
a – RSU-1069, b – NLCQ-1, c – CB-1954, d – RB6145, e – PR-104

Figure 10. Nitro compounds used in anticancer therapy:

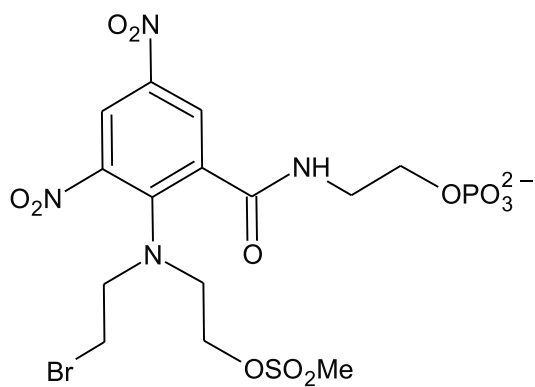
a – RSU-1069, b – NLCQ-1, c – CB-1954, d – PR-104, e – RB-6145



c

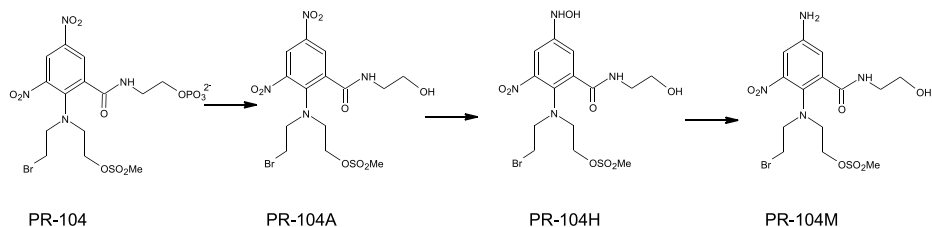


d



e

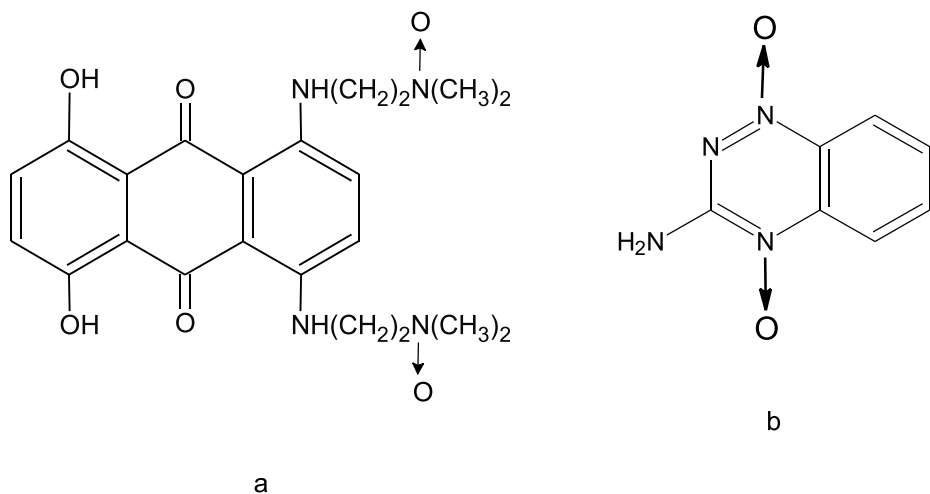
Rysunek 10. Ciąg dalszy
Figure 10. Continuation



Schemat 4. Szlak przemian metabolicznych PR-104
Scheme 4. Metabolism of PR-104

2.2. ZWIĄZKI O STRUKTURZE *N*-TLENKU

Odrębną grupę chemiczną stanowi (1,4-*bis*-{[2-(dimetyloamino-*N*-okso)etylo]amino}-5,8-dihydroksyantraceno-9,10-dion) (banoksantron, AQ4N) (Rys. 11a).

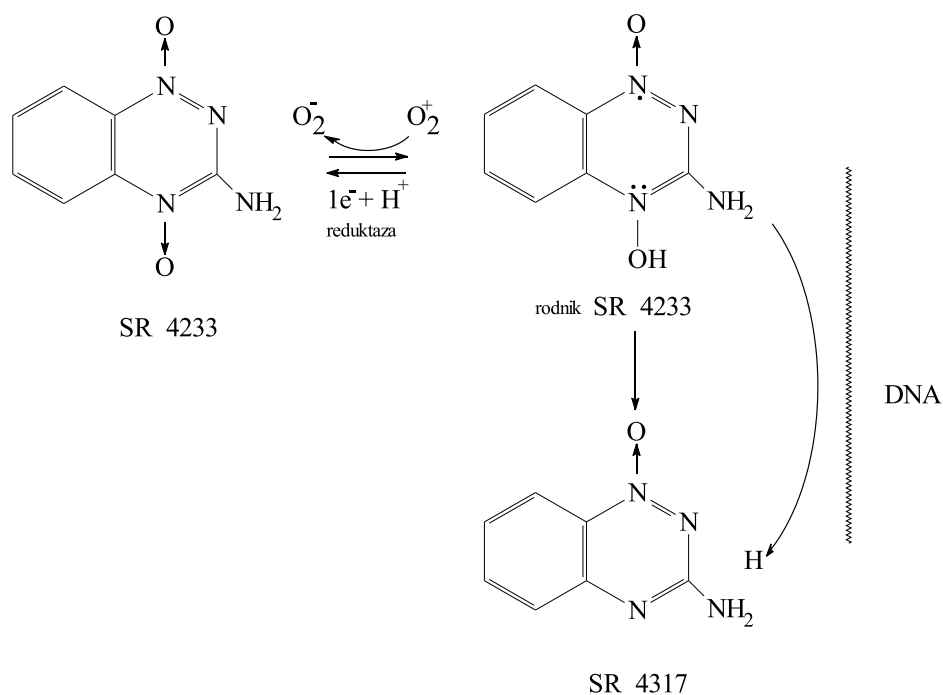


Rysunek 11. Potencjalne leki przeciwnowotworowe o strukturze *N*-tlenku: a – AQ4N, b – tirapazamina
Figure 11. *N*-oxides – potential anticancer drugs:
a – AQ4N, b – tirapazamina

Związek ten w warunkach niedotlenienia ulega redukcji do cytotoksycznego metabolitu – AQ4, który wykazuje zdolność wiązania się z podwójną helisą DNA oraz działa jako inhibitor topoisomazy II. Obecność w strukturze AQ4N ugrupowania *N*-tlenku warunkuje specyficzną w działaniu cytotoksycznym tego związku. Testy przeprowadzone *in vivo* z udziałem AQ4N dowiodły jego charakterystycznego działania ograniczającego wzrost nowotworu w warunkach hipoksji. Zastosowanie zaś terapii łączonej z naświetlaniem, cisplatiną, cyklofosfamidem oraz tiotepą powodowało wzrost zahamowania rozwoju komórek nowotworowych. Związek ten posiada

jeszcze jedną bardzo korzystną cechę, a mianowicie – nie wywiera toksycznego wpływu na komórki normotlenowe, co czyni go bardzo korzystnym preparatem w świetle badań klinicznych. Przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły skuteczność tego leku w warunkach hipoksji. Wykazały niską toksyczność, co ma znaczenie przy zastosowaniu większych dawek tego leku. Dodatkowo szeroka biodystrybucja połączona ze zdolnością do pokonywania bariery krew/mózg pozwala wykorzystać ten związek w terapii celowanej w zwalczaniu nowotworów mózgu [25, 28].

Kolejny preparat w swojej heteroaromatycznej strukturze posiada ugrupowania *N*-tlenku i jest od 1980 r. wiodący w grupie nowoczesnych, bio redukcyjnych związków. Tirapazamina (Rys. 11b), bo o niej właśnie mowa, charakteryzuje się wysoką selektywną cytotoksycznością, którą warunkuje środowisko hipoksji. Wszystko to za sprawą przemian metabolicznych, jakim ulega pod wpływem redukcji katalizowanej przez wewnątrzkomórkowe reduktazy – cytochrom P450 (P40R) oraz syntetazę tlenu azotu (NOS). Istotnym produktem pośrednim tych przemian jest rodnik tirapazaminy. W stanie niedotlenienia rodnik ulega dalszym przemianom do formy, która posiada zdolność łączenia się z podwójną helisą DNA. Zaś w warunkach normotlenowych rodnik ulega reoksydacji do nietoksycznej pierwotnej formy tirapazaminy (Schemat 5).



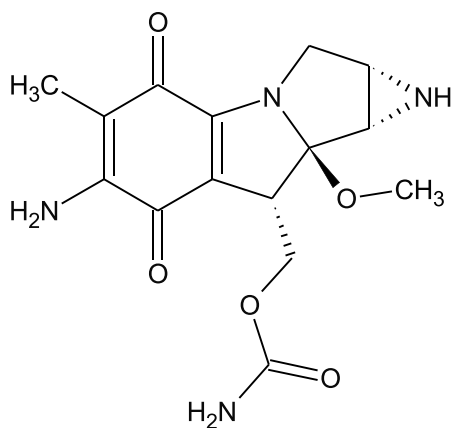
Schemat 5. Mechanizm cytotoksycznej aktywności tirapazaminy
Scheme 5. Mechanism of tirapazamine cytotoxicity

Terapia przeciwnowotworowa z wykorzystaniem tirapazaminy, w połączeniu z innymi chemioterapeutykami (cisplatyną, cyklofosfamidem, karmustyną, melfalanem, etopozydem, bleomycyną, karboplatyną, paklitakselem) czy z radioterapią, przyniosła bardzo korzystne, oczekiwane rezultaty polegające na zahamowaniu wzrostu i rozwoju komórek nowotworowych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Tirapazamina wykazuje zdolność do aktywacji przy znacznie słabszym niedotlenieniu niż inne związki, których bioaktywacja następuje przy bardzo niskim stężeniu tlenu w komórkach. Dzięki przeprowadzonym doświadczeniom naukowym wykazano, że poziom tlenu w środowisku komórkowym ma jednak wpływ na metabolizm tirapazaminy i jej ograniczoną biodystrybucję do komórek w stanie chronicznej hipoksji. Dlatego wciąż poszukuje się związków o lepszych właściwościach dyfuzyjnych. Od 1994 r. trwają badania kliniczne z udziałem tirapazaminy. W pierwszej fazie badań klinicznych ustalono maksymalną dawkę tolerowaną tego związku (MDT) w celu jednoczesnego jej zastosowania z radio- czy chemioterapią. Określono najczęstsze efekty działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty, biegunka, wysypka skórna. Faza druga oraz trzecia klinicznych badań przeciwnowotworowej aktywności tirapazaminy w terapii skojarzonej, np. z radioterapią, 5-fluorouracylem, cisplatyną, winorelbina, paklitakselem, karboplatyną dowiodły, że tirapazamina jest związkiem zwalczającym nowotwory wyłącznie w stanie niedotlenienia, a jej połączenie z cisplatyną wzmacnia działanie przeciwnowotworowe i tym samym daje szansę na dłuższe życie pacjenta. Zaskakujący jest jednak fakt, iż tirapazamina nie w każdej terapii skojarzonej wywołuje działanie przeciwnowotworowe [25].

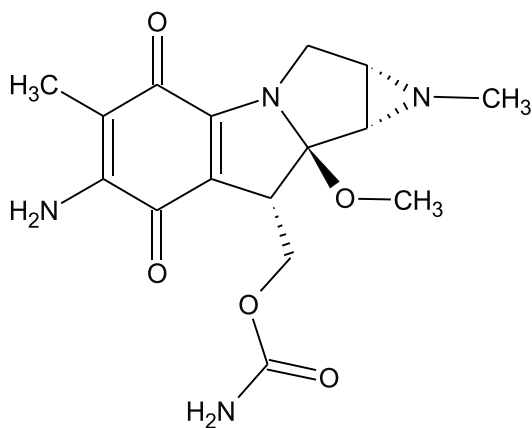
2.3. POCHODNE CHINONU

Pierwszym preparatem z tej grupy była mitomycyna C (Rys. 12a). Początkowo w terapii przeciwnowotworowej wykorzystywano jej właściwości alkilujące. W drodze dalszych prac badawczych, około 1980 roku, została rozpoznana jako bioredukcyjny związek, który w warunkach niedotlenienia ulega redukcji, pod wpływem reduktazy NADPH:cytochrom P450, do anionorodnika semichinonu. Rodnik ten zaś posiada zdolność tworzenia wiązań kowalencyjnych z podwójną helisą DNA, co tłumaczy działanie cytotoksyczne mitomycyny C. Jednocześnie w warunkach tlenowych wolny rodnik semichinonu ulega reoksydacji do chinonu, co powinno warunkować selektywność w działaniu tego leku w stosunku do komórek w stanie hipoksji. Niestety, kliniczne wykorzystanie właściwości bioredukcyjnych mitomycyny C zostało ograniczone, ze względu na znaczną aktywność tego związku w warunkach normotlenowych. Zagadką jest również zaangażowanie w redukcję mitomycyny C innego enzymu z grupy flavoprotein, a mianowicie oksydoreduktazy NAD(P)H: chininowej 1 (NQO1, DT-diaforaza). Jest to enzym wykazujący aktywność w warunkach tlenowych. Rolą NQO1 jest ochrona organizmu przed toksycznym, często mutagennym czy kancerogennym wpływem endogennych i egzogennych chinonów, takich jak: ubichinon, plastchinon, endogenne pochodne hormo-

nów steroidowych oraz egzogenne benzo-, nafto- czy antrachinony. NQO1 katalizuje reakcję dwuelektronowej redukcji chinonów do hydrochinonów, które następnie są wydalane z organizmu jako produkty sprzęgania z kwasem glukoronowym lub siarkowym [29].



a



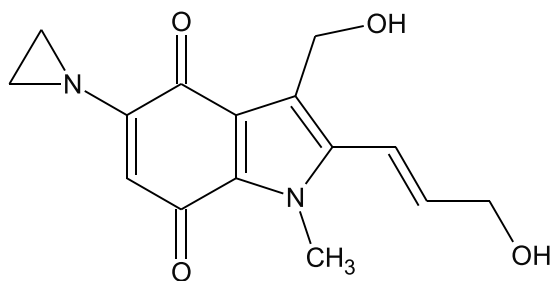
b

Rysunek 12. Pochodne chinonu o zastosowaniu przeciwnowotworowym:

a – mitomycyna C, b – porfiromycyna, c – EO9

Figure 12. Derivatives of quinones with anticancer properties:

a – mitomycyna C, b – porfiromycyna, c – EO9



c

Rysunek 12. Ciąg dalszy
Figure 12. Continuation

Korzystne właściwości cytotoksyczne mitomycyny C stały się ideą przewodnią w poszukiwaniu jej analogów strukturalnych. Tak uzyskano porfiromycynę (Rys. 12b). W badaniach przedklinicznych porfiromycyna wykazała się lepszą niż mitomycyna C selektywnością do środowiska w stanie hipoksji, silniejszym działaniem cytotoksycznym oraz zdecydowanie bardziej wzmaciała skuteczność radioterapii [20]. Niestety, kliniczne próby łącznia radioterapii z porfiromycyną lub mitomycyną C wypadły na korzyść mitomycyny C. Dlatego zrezygnowano z dalszych doświadczeń z udziałem porfiromycyny [25].

Kolejna pochodna w tej grupie preparatów to pochodna indolochinonu – apazichinon (EO9c) (Rys. 12c) o korzystnych parametrach terapeutycznych potwierdzonych badaniami przedklinicznymi. Wskaźnik HCR (stosunek hipoksja/cytotoksyczność) dla tego związku jest zdecydowanie wyższy, w porównaniu z mitomycyną C. Mechanizm działania tej substancji również polega na uszkodzeniu struktury DNA przez rodnik EO9. Bioaktywacja w warunkach hipoksji następuje pod wpływem enzymu P450R. EO9 jest także substratem, w zależności od stężenia tlenu, redukcji katalizowanej przez NQO1. W badaniach klinicznych okazało się, że EO9 nie uszkadza szpiku kostnego, jest szybko wydalany z organizmu, a jedyny efekt działania niepożądanego to białkomocz. Ze względu na krótki okres półtrwania w osoczu i słabe właściwości dyfuzyjne penetracja w głąb komórek nowotworowych jest utrudniona, a efekt działania przeciwnowotworowego zostaje osiągnięty jedynie w chwili bezpośredniego podania do komórek guza. Jest to, jak do tej pory, najlepszy preparat cytotoksyczny z grupy pochodnych chinonu, gdyż kliniczna ocena aktywności przeciwnowotworowej mitomycyny C i porfiromycyny dowiodła ich niskiej skuteczności jako preparatów cytotoksycznych, bioredukcyjnych [25, 30].

ZAKOŃCZENIE

Dokonany przegląd literatury dowodzi, że choć osiągnięcia medycyny w walce z chorobą nowotworową postępują powoli, to zauważalny jest rozwój nowoczesnej diagnostyki ukierunkowanej na wczesne rozpoznawanie miejsc niedotlenionych, która w przyszłości stanie się rutynową oceną stopnia zawansowania rozwoju nowotworu. Diagnoza ta pozwoli na skuteczną selekcję pacjentów wrażliwych na terapię nowoczesnymi lekami przeciwnowotworowymi z grupy preparatów bioredukcyjnych, takich jak: tirapazamina czy zdecydowanie mniej toksyczny od niej preparat AQ4N.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. Mikiciuk-Olasik, K. Błaszczak-Świątkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2000, **54**, 705.
- [2] R.J. Hodgkiss, *Anticancer Drug Des.*, 1998, **13** (6), 687.
- [3] J.R. Ballinger, *Nuclear Med.*, 2001, **4**, 321.
- [4] M. Kańska, *WSiP*, 2005, www.wsipt.pl
- [5] B. Pohec, *Eskulap Świętokrzyski*, 2007, **5**, www.nil.org.pl
- [6] P. Lass, T. Bandurki, J. Dzierżanowski, *Nowa Medycyna-Onkologia V*, **10**, 2000, www.borgis.com.pl
- [7] Z. Grunbaum, S. J. Freauff, *J. Nucl. Med.*, 1987, **28**, 68.
- [8] A.J. Varghese, G.F. Whitmore, *Cancer Res.*, 1980, **40**, 2165.
- [9] J.S. Rasey, Z. Grunbaum, *Radat. Res.*, 1987, **111** (2), 292.
- [10] J.S. Rasey, P.D. Hofstrand, *J. Nucl. Med.*, 1999, **40** (6), 1072.
- [11] R.H. Mannan, V.V. Somayaji, *J. Nucl. Med.*, 1991, **32** (9), 1764.
- [12] D. Stypinski, L.I. Wiebe, *Nucl. Med. Commun.*, 1999, **20** (6), 559.
- [13] D.J. Yang, S. Wallace, *Radiology*, 1995, **194**, 795.
- [14] R.H. Manan, J.R. Mercer, *J. Nucl. Biol. Med.*, 1992, **36** (1), 60.
- [15] R.H. Manan, J.R. Mercer, *Radiat. Res.*, 1992, **132** (3), 368.
- [16] T. Melo, J. Ducan, *J. Nuc. Med.*, 2000, **41** (1), 169.
- [17] M.B. Mallia, A. Mathur, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**(14), 3398.
- [18] J.R.G. Cook, S. Houston, *J. Nuck. Med.*, 1998, **39**, 99.
- [19] Chieko Azuma, „Evaluation of tumor hypoxia and proliferation in canine spontaneous solid tumors”. www.lib.ncsu.edu
- [20] J.A. Raleigh, J.K. La Dine, J.M. Cline, D.E. Thrall, B.J. Cancer, 1994, **69**, 66.
- [21] J.A. Raleigh, E.M. Zeman, M. Rathman, J.K. La Dine, J.M. Cline, D.E. Thrall, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992, **22** (3), 403.
- [22] E.O. Aboagye, R.J. Maxwell, *Can. Res.*, 1997, **57**, 3314.
- [23] G.E. Arteel, R.G. Thurman, *Br. J. Canc.*, 1995, **72**, 889.
- [24] R.J. Hodgkiss, J. Parrick, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 4352.
- [25] S.R. McKeown, R.L. Cowen, *Clinc. Oncol.*, 2007, **19**, 427.
- [26] G. Chung-Faye, D. Palmer, *Clinc. Can. Res.*, 2001, **7**, 2662.
- [27] Ch.P. Guise, A.T. Wang, *Biochem. Pharmac.*, 2007, **74** (6), 810.
- [28] P.M. Loadman, D.J. Swaine, *Drug Metab. Disp.*, 2001, **29** (4) part 1, 422.
- [29] V. Krajka-Kuźniak, *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; **61**, 627.
- [30] L.D. Vainchtein, H. Rosing, *J. Pharm. Biom. Anal.*, 2007, **43**, 1, 285.

KONIUGATY PEPTYD-OLIGONUKLEOTYD: SYNTEZA I ZASTOSOWANIE

PEPTIDE-OLIGONUCLEOTIDE CONJUGATES: SYNTHESIS AND APPLICATIONS

**Renata Kaczmarek¹, Ewa Radzikowska¹,
Janina Baraniak^{*1,2}**

¹ *Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk,
Zakład Chemii Bioorganicznej, ul. Sienkiewicza 112, 90-362 Łódź*

² *Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Instytut Chemii i Ochrony Środowiska,
Akademia im. Jana Długosza*

al. Armii Krajowej 13/15, 42-200 Częstochowa

**e-mail: baraniak@bio.cbmm.lodz.pl*

Abstract

Wstęp

1. Synteza koniugatów peptyd–oligonukleotyd (POC)
 - 1.1. Synteza „ciągła” na fazie stałej
 - 1.2. Synteza z wykorzystaniem sprzęgania blokowego
 - 1.2.1. Sprzęganie blokowe na fazie stałej
 - 1.2.2. Sprzęganie blokowe w roztworze
2. Porównanie poszczególnych metod syntezy
3. Oczyszczanie, analiza i charakterystyka koniugatów POC
4. Zastosowanie koniugatów POC

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr Renata Kaczmarek jest absolwentką Wydziału Chemii Politechniki Łódzkiej (1995). Jest asystentem w Zakładzie Chemii Bioorganicznej CBMM PAN w Łodzi, gdzie pracuje od 1996 roku. Stopień naukowy doktora uzyskała w 2006 roku. Współautorka 15 publikacji.

Główny obszar działalności naukowej: synteza fosforylowanych i tiofosforylowanych pochodnych aminokwasów, peptydów i amidów oraz synteza koniugatów aminokwasów i amidów z nukleozydami o działaniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym.

Mgr Ewa Radzikowska – ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w 2007 roku i w tym samym roku rozpoczęła pracę w Zakładzie Chemii Bioorganicznej CBMM PAN w Łodzi. Jej obszar zainteresowań stanowi synteza oligonukleotydów i koniugatów oligonukleotydów z peptydami.

Dr hab. Janina Baraniak po ukończeniu studiów na Wydziale Chemii Politechniki Łódzkiej rozpoczęła pracę w CBMM PAN w Łodzi pod kierunkiem Prof. Wojciecha Steca, gdzie w 1986 roku uzyskała stopień naukowy doktora. Odbyła staż naukowy w zespole prof. P. Freya (Department of Biochemistry, Institute for Enzyme Research, University of Wisconsin, Madison, USA). W 2005 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego. Głównym przedmiotem zainteresowań naukowych jest chemia modyfikowanych nukleozydów i nukleotydów. Prowadzone badania są skoncentrowane nad syntezą związków o potencjalnych właściwościach terapeutycznych i istotnym znaczeniu poznawczym, nakierowanym na badania mechanistyczne procesów biochemicznych. Jest współautorką 55 publikacji. Od 2006 roku pracuje również w Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie.

ABSTRACT

Recently major advances have been made in the development of oligonucleotides as potential therapeutic agents [1–3]. However, a frequent limitation of their use is poor cellular uptake [5]. Among the many molecules that have been reported to enhance cell delivery of oligonucleotides there is a number of peptide carriers. They are preferably linked by covalent bond in many possible ways, resulting in a new class of compounds known as peptide–oligonucleotide conjugates (POCs) [6a, 9]. A variety of chemical linkages have been used to link the peptide and oligonucleotide fragments. A peptide can be conjugated either at the base-, 3'-, or 5'-position of the sugar unit or at the backbone of the oligonucleotide [10]. Similarly, the point of conjugation in a peptide can be either the C- or N-terminus or the side chain.

Two different strategies have been adopted for the synthesis of POCs: in-line solid-phase synthesis (divergent method) and fragment conjugation (convergent method) [11].

In divergent method, the peptide and oligonucleotide fragments are assembled on automatic synthesizers, sequentially on the same solid support, until the final step. In predominant cases, the peptides are assembled first by the Fmoc method, while the oligonucleotides are assembled next using the phosphoramidite method [12]. In-line synthesis could be most direct for preparing POCs, but finding the right combination of protecting groups is the key problem. The first step in preparation of POCs involves modification of solid supports with suitable linkers [10]. A number of monofunctionalized as well as bifunctionalized linkers were immobilized over solid supports through suitable spacers (Figure 1).

In the fragment conjugation, the peptide and oligonucleotide fragments are synthesized individually, cleaved from their solid supports, deprotected and purified, separately. Therefore, the most appropriate synthetic chemistry can be used for each component without concern for incompatibility. Both biopolymers are finally linked postsynthetically utilizing the reactive functional groups which are attached at the desired site of conjugation (Figure 4) [5]. If the postsynthetic conjugation is performed with one of the oligomers still joined to the solid phase, it is called the solid-phase fragment conjugation method. Alternatively, if the conjugation is effected after complete isolation and purification of the peptides and oligonucleotides, it is called fragment conjugation in the liquid phase [10].

Besides their potential use for therapeutic applications, POCs can serve as research tools, for example, as fluorescent probes [44] or PCR primers [25, 45]. With increased specificity and strength of target binding, POCs may be useful in diagnostic applications or as affinity purification reagents.

Keywords: peptide-oligonucleotide conjugates (POCs), in-line solid-phase synthesis, fragment conjugation, linkers, protecting groups, antisense strategy, therapeutic applications

Słowa kluczowe: koniugaty peptyd-oligonukleotyd, synteza „ciągła” na fazie stałej, sprzężanie blokowe, łączniki, grupy ochronne, strategia antysensowa, zastosowania terapeutyczne

WYKAZ SKRÓTÓW

DIPEA	–	diizopropylloetyloamina
DMAP	–	dimetyloaminopirydyna
DMF	–	dimetyloformamid
DMTr	–	grupa 4,4'-dimetoksytrytylowa [bis(4-metoksyfenyl)fenylometyl]
Fmoc	–	grupa 9-fluorenometoksykarbonylowa
HATU	–	heksafluorofosforan 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametyluroniowy
HOBt	–	hydroksybenzotriazol
LCAA-CPG	–	<i>Long Chain Aminoalkyl Controlled Pore Glass</i>
PAGE	–	<i>Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i> (elektroforeza na żelu poliakrylamidowym)
POC	–	koniugaty peptyd–oligonukleotyd
TCA	–	kwask trichlorooctowy
TCEP	–	<i>tris</i> (2-karboksyetylo)fosfina

WSTĘP

Syntetyczne oligonukleotydy i ich modyfikowane analogi stanowią grupę potencjalnych czynników terapeutycznych mających za zadanie hamowanie syntezy niepożądanego mRNA (strategia antysensowa) [1] lub DNA (strategia antygenowa) [2], lub niechcianego białka (strategia aptamerowa) [3]. Opublikowane w ostatnich latach prace dotyczące interferencji RNA [4] wydają się wyznaczać nowy, obiecujący kierunek w chemii oligonukleotydów. Niestety, pomimo prowadzonych od dwóch dekad badań dotyczących wykorzystania oligonukleotydów, wciąż jeszcze nie dysponujemy efektywnym lekiem tego typu w odniesieniu do chorób nowotworowych ani genetycznych.

Toteż, aby oligonukleotydy były skutecznymi terapeutykami, powinny charakteryzować się większą zdolnością wnikania do komórek, większą specyficznością w stosunku do docelowego obiektu, powinny wykazywać większą odporność na działanie enzymów nukleolitycznych [5]. Wspólne wysiłki wielu grup badawczych doprowadziły do opracowania różnorodnych strategii zmierzających do polepszenia właściwości oligonukleotydów [6]. Na przykład zwiększenie odporności na działanie nukleaz następuje poprzez zastąpienie wiązania fosfodiesterowego wiązaniem tiofosforanowym (tiofosforanowe analogi DNA).

Również łączenie oligonukleotydów z peptydami jest jedną z dróg mających na celu dostarczenie terapeutycznego oligonukleotydu do komórki. Podstawą takiej strategii jest to, że białka są tak wszechstronnymi cząsteczkami [7], że mogą praktycznie nadawać każdej rozpatrywanej biomolekule zamierzony efekt biologiczny, równocześnie chroniąc ją przed działaniem wewnątrzcząsteczkowych enzymów. Szczególnie godnym podkreślenia jest fakt, że peptydy w porównaniu z nukleotydami łatwiej przechodzą przez błony komórkowe i stąd stanowią dla fragmentów DNA dobre nośniki dokomórkowe. I tak niekowalencyjne kompleksy [8] bądź kowalencyjne połączenia oligonukleotydów z odpowiednimi peptydami [6a, 9], tzw. koniugaty peptyd–oligonukleotyd (ang. *Peptide-Oligonucleotide Conjugate*, POC), charakteryzowały się zwiększoną przepuszczalnością przez błony.

W POC peptydy i oligonukleotydy – dwie różne klasy biopolimerów – mogą być połączone wiązaniem kowalencyjnym poprzez nukleozasadę, 3'- lub 5'-hydroksylową grupę reszty cukrowej lub poprzez wiązanie internukleotydowe (fosforanowe) oligonukleotydu [10]. Podobnie miejsce koniugacji w peptydzie może stanowić zarówno C- lub N-koniec, jak i grupy funkcyjne w łańcuchach bocznych. Również różnorodne typy wiązań chemicznych były wykorzystywane w celu połączenia fragmentu peptydowego z oligonukleotydem.

1. SYNTEZA KONIUGATÓW PEPTYD–OLIGONUKLEOTYD (POC)

Jakkolwiek metody otrzymywania peptydów i oligonukleotydów są dobrze poznane, to synteza koniugatów peptyd–oligonukleotyd (POC) nie jest prosta ze względu na rozbieżne metodologie syntezy obydwu klas związków. Generalnie koniugaty peptyd–oligonukleotyd są otrzymywane dwiema drogami [11]:

- a) przez syntezę „ciągłą” na pojedynczym złożu,
- b) przez sprzęganie blokowe niezależnie otrzymanych fragmentów oligonukleotydu i peptydu.

Przy planowaniu syntezy POC kluczowym problemem do rozwiązania, niezależnie od wybranej drogi syntezy, jest dobór właściwych grup ochronnych. Zagadnienie to wciąż stanowi dla badaczy zajmujących się tą tematyką poważne wyzwanie i, ze względu na ograniczone ramy tego artykułu, problem ten zostanie jedynie zasygnalizowany.

Kwasy nukleinowe, w szczególności DNA są wrażliwe na działanie związków o charakterze kwasowym (zjawisko depurynacji), a właśnie takich warunków wymaga deprotekcja aminokwasów, będących jednostkami budulcowymi peptydu. W związku z tym, należy dobrać warunki deprotekcji obu oligomerów, aby były ze sobą kompatybilne. Główne kryteria, które należy uwzględnić to:

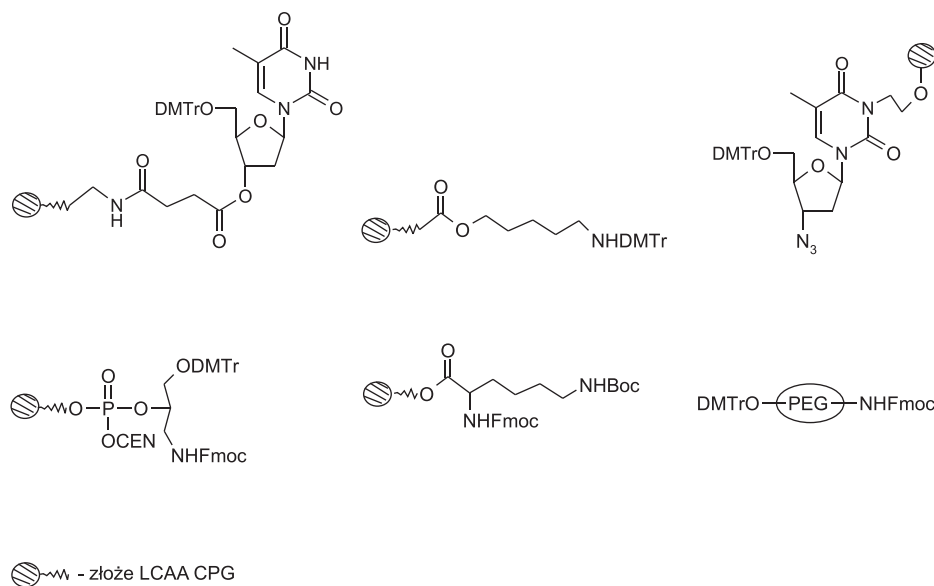
- grupy ochronne powinny pozwalać na wydajne wytworzenie łańcucha peptydowego bez interferencji w reakcję sprzęgania;
- usunięcie grup ochronnych nie powinno zachodzić w warunkach kwasowych, ale raczej powinno wymagać środowiska zasadowego lub łagodnie kwasowego;
- chronione aminokwasy powinny być komercyjnie dostępne, szczególnie dla syntezy zautomatyzowanej.

1.1. SYNTEZA „Ciągła” NA FAZIE STAŁEJ

Strategia „ciągłej” syntezy POC polega na tym, że na tej samej fazie stałej jest otrzymany najpierw jeden biopolimer, a następnie jest dobudowany drugi (tzw. metoda rozbieżna, ang. *divergent method*). Warunkiem koniecznym takiej syntezy jest obecność w pierwszym oligomerze reaktywnej grupy funkcyjnej w miejscu koniugacji [10]. Jednakże głównym mankamentem tej strategii jest wzajemna niekompatybilność warunków syntezy obydwu biopolimerów. Dotyczy to szczególnie przypadku, gdy w pierwszej kolejności jest syntezowany oligonukleotyd, a następnie dobudowywany jest peptyd. Dobranie odpowiednich grup blokujących stanowi kluczowy problem tej strategii, ponieważ fragment oligonukleotydowy narażony jest na działanie silnych kwasów (90% kwas trifluorooctowy; w takich warunkach DNA ulega depurynacji) używanych zazwyczaj do usuwania grup ochronnych znajdujących się we fragmencie peptydowym, zaś fragment peptydowy na działanie silnych zasad (np. stężony amoniak) koniecznych do usunięcia grup ochronnych z fragmentu oligonukleotydowego.

Toteż w syntezie „ciągłej”, w pierwszej kolejności, zazwyczaj jest syntezowany na złożu peptyd, a następnie po nim oligonukleotyd. W syntezie peptydów wykorzystywana jest grupa 9-fluorenometoksykarbonylowa (Fmoc) do protekcji *N*-terminalnego końca, zaś funkcje w łańcuchach bocznych blokowane są grupami *tert*-butoksykarbonylowymi [5]. Po każdym cyklu syntezy grupę Fmoc usuwa się za pomocą 20% roztworu piperydyny. Natomiast oligonukleotyd jest syntezowany w oparciu o metodologię amidofosforynową [12].

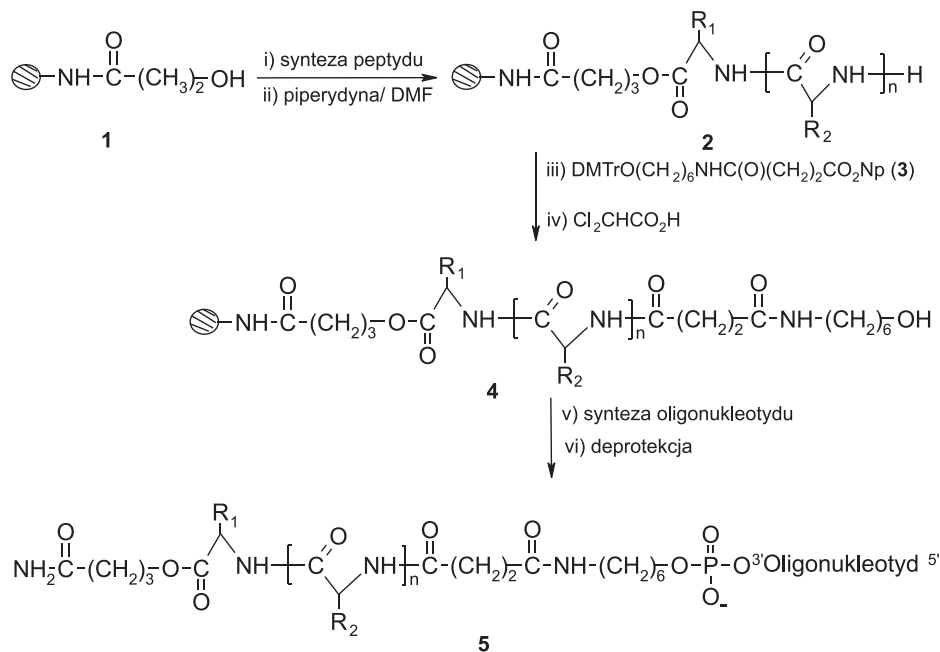
Jednakże pierwszy etap syntezy POC zawsze polega na przygotowaniu fazy stałej przez jej modyfikację odpowiednim linkerem, którego charakter pozwala na przyłączenie jednego z oligomerów (peptydu lub oligonukleotydu) – linker monofunkcjonalizowany – lub obu oligomerów (peptydu i oligonukleotydu) – bifunkcjonalizowana modyfikacja stałego nośnika. Jednym z najczęściej stosowanych linkerów drugiego typu jest lizyna, której C-koniec unieruchomiony jest na fazie stałej, natomiast α -N- i ϵ -N-końce stanowią miejsca przyłączenia peptydu i oligonukleotydu [13]. Niektóre spośród obydwu typów linkerów są zestawione na Rysunku 1 [10].



Rysunek 1. Linkery mono- i bifunkcjonalizowane używane w syntezie koniugatów na fazie stałej
Figure 1. Mono- and bifunctionalized linkers used in the solid-phase synthesis of conjugates

W 1987 roku Haralambidis przedstawił pierwszą syntezę POC przeprowadzoną na fazie stałej [14]. Zmodyfikowany stały nośnik **1** (Schemat 1), uprzednio otrzymany w reakcji handlowo dostępnego złoża CPG z 4-nitrofenylo-4-(4,4'-dimetoksytrytylo)maślanem, z następczym usunięciem grupy DMTr za pomocą bezwodnika octowego, został użyty do syntezy peptydu **2** według znanych protokołów z wyko-

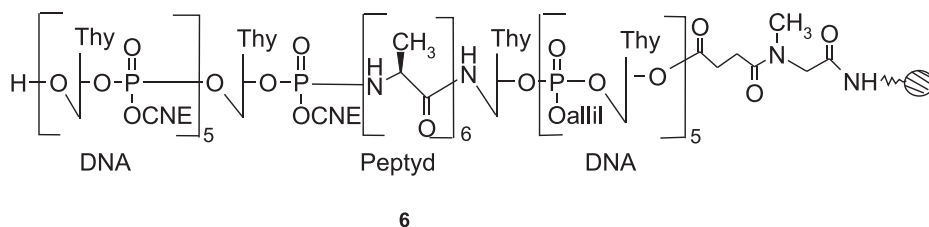
rzystaniem metodologii Fmoc. Potraktowanie peptydu **2** estrem *p*-nitrofenylowym kwasu ω -hydroksykarboksylowego (**3**) miało na celu przyłączenie do grupy aminowej łącznika z terminalną grupą hydroksylową. Na tak powstałym związku **4** prowadzono syntezę oligonukleotydu z zastosowaniem metody amidofosforynowej. Otrzymany koniugat peptyd–oligonukleotyd (**5**) po deprotekcji grup funkcyjnych oczyszczano, wykorzystując elektroforezę na żelu poliakrylamidowym (PAGE) (Schemat 1).



R₁, R₂-łańcuchy boczne aminokwasów

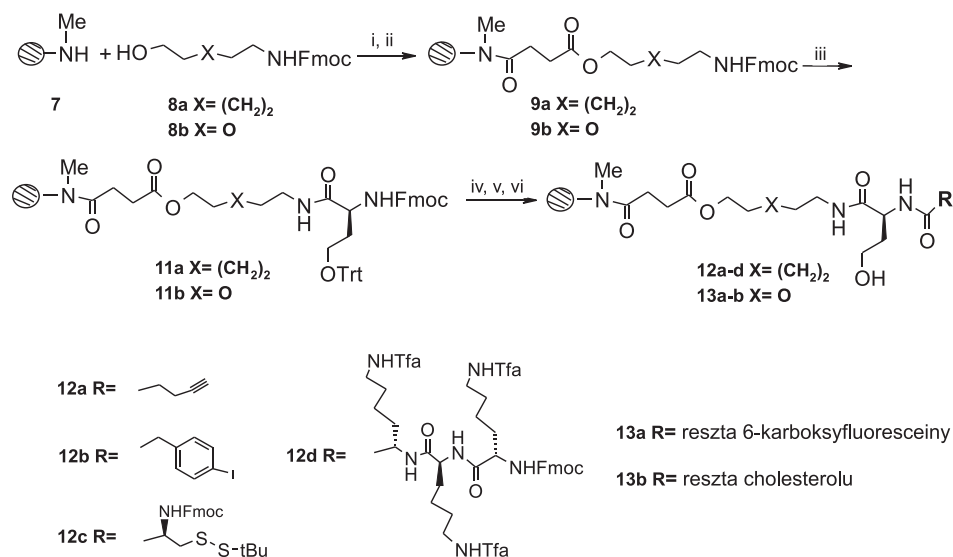
Schemat 1. Przykład syntezy „ciągłej” koniugatów: peptyd–oligonukleotyd
Scheme 1. Example of POCs synthesis by divergent method

Na uwagę zasługuje również opracowana przez Bannwartha ogólna metoda syntezy koniugatów typu DNA–peptyd–DNA [15], gdzie zarówno C-, jak i N-koniec peptydu są połączone z DNA (Rys. 2). W metodologii tej zostało wykorzystane modyfikowane sarkozyną złożo CPG. Po zakończeniu syntezy koniugat **6** potraktowano stężonym roztworem amoniaku, w celu usunięcia grup β -cyjanoetylowych z funkcji internukleotydowych jednego fragmentu oligonukleotydowego oraz odcięcia koniugatu od złoża sarkozynowego, zaś grupy allilowe z internukleotydowych wiązań drugiego oligonukleotydu usunięto za pomocą palladu.



Rysunek 2. Koniugat typu DNA–peptyd–DNA
Figure 2. Conjugate type of DNA–peptide–DNA

Ostatnio Gait i współpracownicy zaproponowali nową metodę syntezy POC, której zasadniczym punktem było przygotowanie uniwersalnego złoza użytecznego zarówno w syntezie POC rozpoczynającej się od fragmentu oligonukleotydowego, jak i peptydowego [16]. W tym celu do handlowo dostępnego złoza LCAA-CPG (*Long Chain Aminoalkyl Controlled Pore Glass*) modyfikowanego *N*-metyloglicyną (**7**) dołączono aminoalkohol **8a** lub **8b**, poprzez zasadolabilny linker bursztynylowy z zastosowaniem HATU/DIEA, jako odczynnika aktywującego.



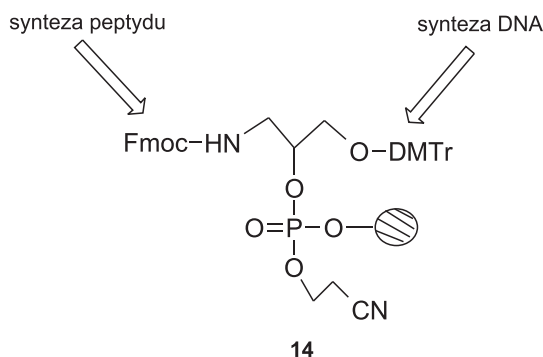
i) bezwodnik bursztynowy, DMAP; ii) HATU/ DIPEA; iii) O-Trt-*N*-Fmoc-L-homoseryna (**10**)/HATU
iv) piperydyna; v) R-CO₂H/ HATU; vi) H⁺

Schemat 2. Synteza koniugatów na fazie stałej z wykorzystaniem zasadolabilnego łącznika bursztynylowego
Scheme 2. Solid-phase synthesis of POCs using base-labile succinate linker

Następnie do otrzymanego w ten sposób złoza **9a,b** przyłączono odpowiednio zablokowaną L-homoserynę (**10**). Następnie w tak zmodyfikowanym zlożu **11a,b** usunięto za pomocą piperydyny grupę ochronną Fmoc, po czym grupa α -aminowa

została wykorzystana do przyłączenia różnorodnych grup reporterowych o ogólnym wzorze $R-CO_2H$ (aminokwasy, małowczątkowe związki organiczne, grupy fluorescencyjne, cholesterol, biotyna). Po dołączeniu grupy reporterowej i usunięciu ochronnej grupy trytylowej z funkcji hydroksylowej reszty homoseryny złoże **12a–d** i **13a–d** były użyte do syntezy fragmentu oligonukleotydowego z wykorzystaniem metodologii amidofosforynowej.

Interesujący przykład syntezy „ciągłej” z zastosowaniem bifunkcyjnego łącznika pomiędzy fragmentem peptydowym i oligonukleotydowym stanowi użycie linkera **14** (Rys. 3), w którym grupa aminowa po deprotekcji służyła jako punkt wyjścia do syntezy peptydu, zaś odblokowana grupa hydroksylowa dawała początek rosnącemu łańcuchowi oligonukleotydu [17].



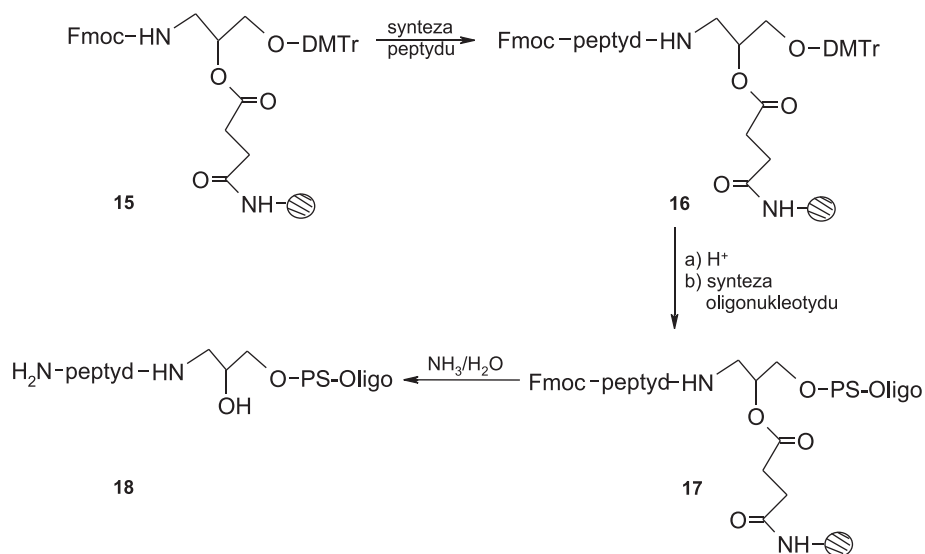
Rysunek 3. Bifunkcyjny łącznik używany w syntezie koniugatów
Figure 3. Bifunctionalized linker used in the synthesis of conjugates

Podobne podejście zastosował w 2001 roku Azhayev [18] do syntezy koniugatów **18**, zawierających w cząsteczce oligonukleotydotiofosforany (Schemat 3).

Innowacją syntezy „ciągłej” zaproponowanej przez Azhayeva było użycie zasadolabilnych grup blokujących we fragmencie peptydowym **16** (np. grupa trifluoroacetylowa) oraz użycie złoże **15**, od którego koniugat był odcinany w końcowym procesie amonolizy z równoczesnym usunięciem ochronnej grupy Fmoc.

Również kombinacja grup ochronnych Fmoc/DMTr była wykorzystana do syntezy peptydu połączonego poprzez wiązanie amidowe z 3'-końcem fragmentu RNA [19].

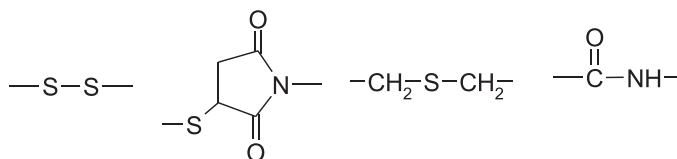
Jakkolwiek synteza POC w systemie „ciągłym” jest metodą stosunkowo prostą, to jej powodzenie zależy w dużej mierze od sekwencji syntezowanego koniugatu, gdyż dobranie odpowiednich grup blokujących jest kluczowym problemem tej strategii.



Schemat 3. Synteza koniugatów zawierających w cząsteczce oligonukleotydotiofosforany
 Scheme 3. Synthesis of POCs containing oligonucleotidephosphorothioates

1.2. SYNTEZA Z WYKORZYSTANIEM SPRZĘGANIA BLOKOWEGO

W tej metodzie fragment peptydowy jak i nukleotydowy są syntezowane na oddzielnych złożach, według znanych protokołów, i w finalnym etapie są łączone ze sobą. Jednakże, aby przemiana taka zaszła, potrzebne jest wprowadzenie do każdej biocząsteczki reaktywnego ugrupowania o zablokowanej reaktywności, które zostaje odblokowane w procesie deprotekcji i odcięcia od złoża. Po uprzednim oczyszczeniu fragment peptydowy i oligonukleotydowy są łączone ze sobą w środowisku wodnym z wykorzystaniem reakcji zachodzących pomiędzy reaktywnymi ugrupowaniami. Najczęściej peptyd łączy się z oligonukleotydem za pomocą takich wiązań jak: disiarczkowe, maleinoimidowe, tioeterowe, czy amidowe (Rys. 4) [5].



Rysunek 4. Typy wiązań łączących peptyd z oligonukleotydem
 Figure 4. Type of bonds connecting peptide and oligonucleotide

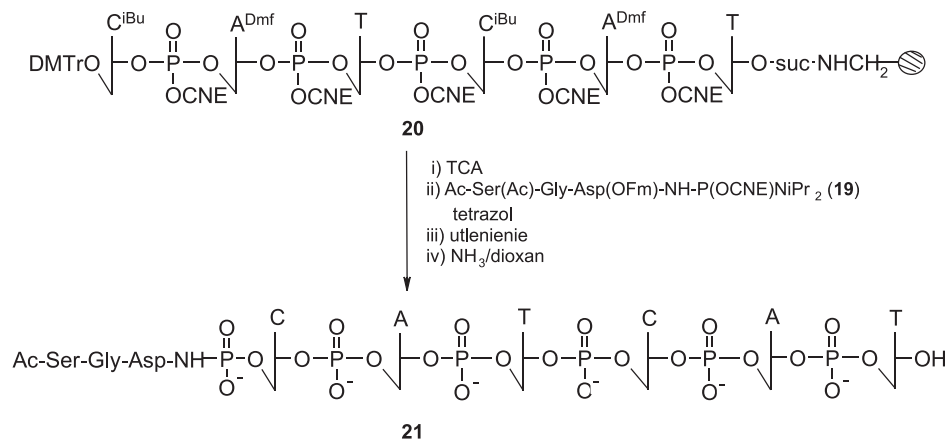
Jeżeli po odcięciu od odpowiednich faz stałych zarówno we fragmencie peptydowym, jak i oligonukleotydowym są w dalszym ciągu obecne grupy ochronne, to proces oczyszczania jak i koniugacji nie zachodzi w środowisku wodnym.

Powyższe strategie syntezy POC noszą nazwę sprzęgania blokowego w roztworze (ang. *Liquid Phase Fragment Conjugation*, LPFC) [10].

1.2.1. Sprzęganie blokowe na fazie stałej

Sprzęganie na fazie stałej (ang. *Solid Phase Fragment Conjugation*, SPFC) jest alternatywną metodą sprzęgania blokowego i polega na tym, że jeden z oligomerów pozostaje wciąż unieruchomiony na złożu w trakcie postsyntetycznego sprzęgania z drugim oligomerem. Po etapie sprzęgania otrzymany koniugat jest odcinany od złoża, oczyszczany i charakteryzowany. Otrzymane według metodologii SPFC koniugaty zawierają następujące typy wiązań: *N*-acyloamidofosforanowe, amidowe, oksymowe i mocznikowe.

Przykładowo, wiązanie *N*-acyloamidofosforanowe wykorzystane przez Grandas i in. [20] do połączenia fragmentu peptydowego i oligonukleotydowego zostało wytworzone w wyniku katalizowanej tetrazolem reakcji sprzęgania amidofosforynu odpowiednio chronionego peptydu **19** (Schemat 4) z zsyntezowanym na fazie stałej oligonukleotydem **20** z następczą reakcją utleniania. Powstały koniugat **21** był odcinany od złoża w procesie amonolizy.

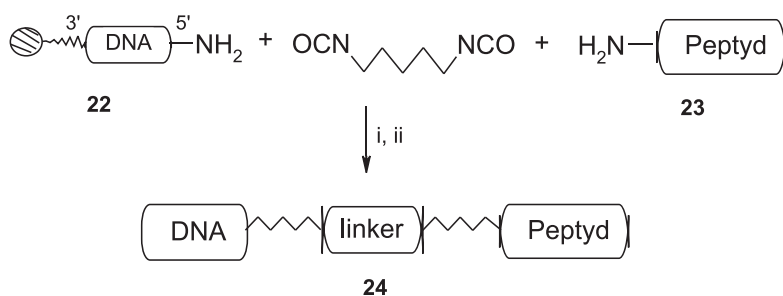


Schemat 4. Synteza koniugatów połączonych wiązaniem *N*-acyloamidofosforanowym
Scheme 4. Synthesis of conjugates connected by *N*-acylphosphoramidate bond

Jednym z najpowszechniej spotykanych wiązań pomiędzy oligonukleotydem a peptydem jest wiązanie oksymowe. Powodem jest łatwa, wydajna i zachodząca w łagodnych warunkach reakcja zawiązywania tego ugrupowania, wykorzystująca bardzo reaktywne grupy funkcyjne, takie jak aldehydowa i hydroksyloaminowa. Jed-

nocześnie dla ugrupowań tych znanych jest wiele grup ochronnych jak i czynników je usuwających [21].

Fujii i współpracownicy przedstawili syntezę serii koniugatów peptyd–DNA posiadających łącznik będący pochodną mocznika [22]. W metodzie tej 5'-amino modyfikowany oligonukleotyd (**22**, Schemat 5) otrzymany był na złożu CPG, z zastosowaniem metody amidofosforynowej. Związek **22** reagował w pierwszym etapie z heksametylenodiizocyjanianem, a następną reakcją z grupą aminową peptydowego fragmentu (**23**) prowadziła do utworzenia pożądanego koniugatu **24**, który został odcięty od złoża w procesie amonolizy.



i) DIPEA, CH₃CN, 12h; ii) NH₄OH, 50°C, 5h.

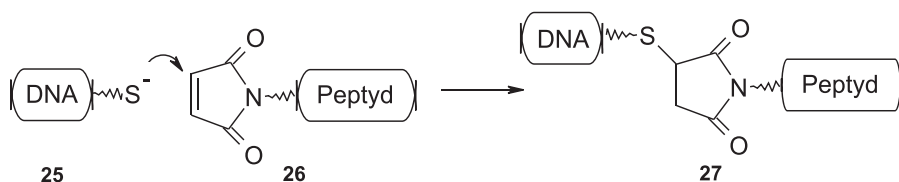
Schemat 5. Synteza koniugatów z wykorzystaniem sprzęgania blokowego na fazie stałej
Scheme 5. Synthesis of conjugates by solid phase fragment condensation

Należy podkreślić, że z wyjątkiem lizyny, wszystkie aminokwasy były użyte w reakcji kondensacji bez uprzedniej protekcji łańcuchów bocznych. Natomiast grupa ε-aminowa lizyny była blokowana grupą trifluoroacetylową. Mankamentem tej metody jest konieczność posiadania przez wszystkie peptydy na *N*-końcu reszty β-alaniny (zwiększenie nukleofilowości) jako czynnika ułatwiającego reakcję koniugacji.

1.2.2. Sprzęganie blokowe w roztworze

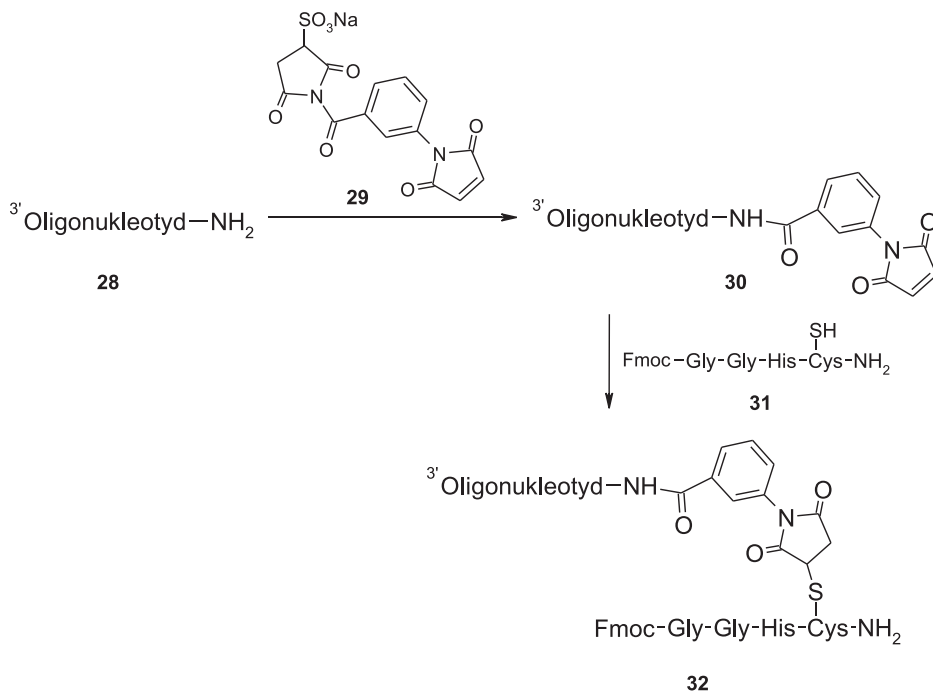
Spośród różnorodnych grup funkcyjnych wykorzystywanych w syntezie koniugatów na drodze LPFC szczególne znaczenie ma metoda oparta o reakcje *N*-pochodnych imidu kwasu maleinowego z tiolami, prowadząca do utworzenia koniugatów peptyd–oligonukleotyd (**27**, Schemat 6) posiadających ugrupowanie imidowo-tioeterowe.

Serię tego typu koniugatów otrzymał Eritja [23] w reakcji oligonukleotydów modyfikowanych w pozycji 5' grupą tiolową (**25**, Schemat 6) z peptydami aktywowanymi na *N*-końcu za pomocą ugrupowania maleinoimidowego (**26**). Reakcja sprzęgania przeprowadzana była w pH 6,0–7,0.



Schemat 6. Synteza koniugatów z wykorzystaniem sprzęgania blokowego w roztworze
 Scheme 6. Synthesis of conjugates by liquid phase fragment condensation

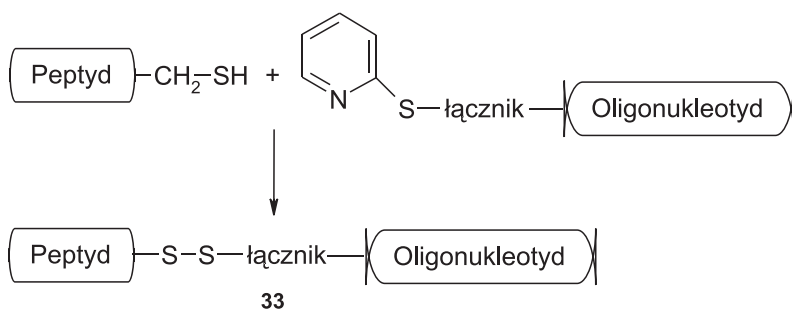
Również ta strategia była zastosowana przez Tunga i współpracowników, z tą różnicą, że ugrupowanie maleinoimidowe znajdowało się we fragmencie oligonukleotydowym [24]. W tym celu oligonukleotyd **28** posiadający na 5'-końcu grupę aminową poddali reakcji ze związkiem **29** (Schemat 7). Następnie otrzymany oligonukleotyd z ugrupowaniem maleinoimidowym (**30**) sprzęgano z peptydem zawierającym cysteinę (**31**). W szkielecie otrzymywanego w ten sposób koniugatu **32** znajdował się łącznik maleinoimido-tioeterowy.



Schemat 7. Synteza koniugatów zawierającego łącznik maleinoimido-tioeterowy
 Scheme 7. Synthesis of conjugates containing maleimido-thioether linkage

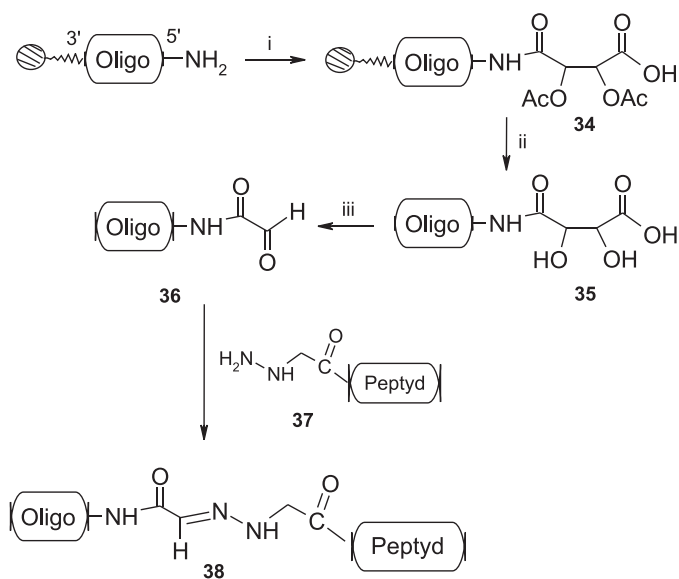
Wiązanie disiarczkowe łączące peptyd z oligonukleotydem należy również do często spotykanego typu połączeń. Takie koniugaty (**33**) otrzymuje się w reakcji

peptydu zakończonego resztą cysteiny z odpowiednio zaktywowanym oligonukleotydem (Schemat 8) [25].



Schemat 8. Synteza koniugatów zawierających wiązanie disiarczkowe.
Scheme 8. Synthesis of conjugates containing disulfide bond.

Ostatnio Melnyk opisał metodę otrzymywania koniugatów peptyd oligonukleotydy zawierających w miejscu ligacji ugrupowanie hydrazone, powstałe w wyniku reakcji pomiędzy pochodną hydrazyny i ugrupowaniem gliksalowym [26]. W tym celu otrzymany na fazie stałej w oparciu o metodę amidofosforynową oligonukleotydy modyfikowany w pozycji 5' grupą aminową był poddany reakcji z nadmiarem bezwodnika kwasu (+)-diacetylo-L-winowego (Schemat 9).

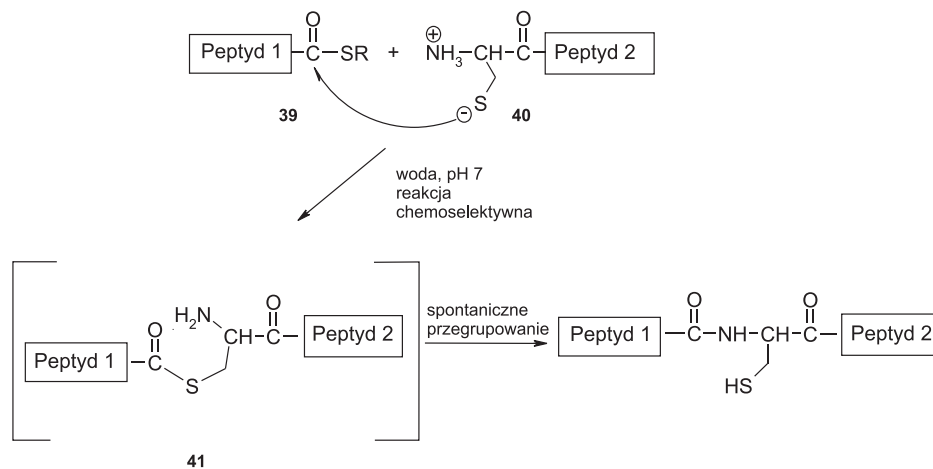


i) bezwodnik kwasu (+) diacetylo L-winowego, 2,6-lutydyna, ii) NH_4OH ,
iii) NaIO_4

Schemat 9. Synteza koniugatów zawierających ugrupowanie hydrazone
Scheme 9. Synthesis of conjugates containing hydrazone group

Powstały związek **34** w następnym procesie amonolizy (usunięcie reszt acetylowych i odcięcie od złoża) został przekształcony w pochodną **35**, która była utleniona w łagodnych warunkach za pomocą nadjodanu do gliksililo-oligonukleotydu (**36**). Ligacja związku **36** z α -hydrazyno-acetylopeptydem (**37**) dała jako produkt koniugat **38**.

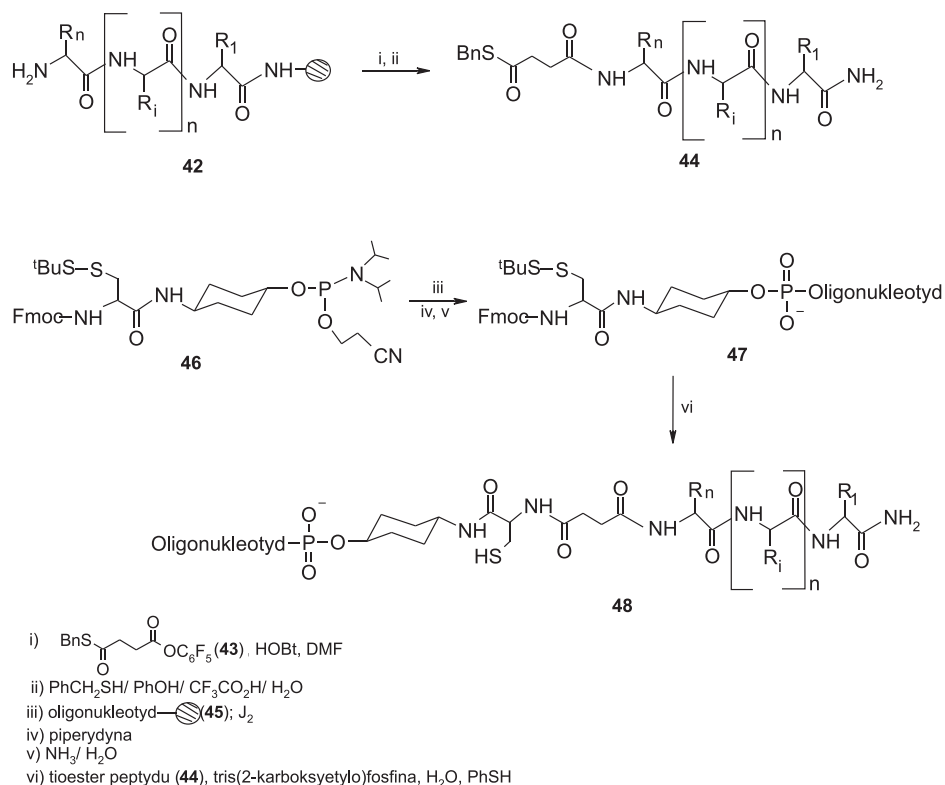
Interesujący przykład sprzęgania blokowego w wodzie stanowi zaproponowana przez Gaita w 2000 roku nowa metoda koniugacji peptydów z oligonukleotydami [29], wykorzystująca opracowaną dla syntezy peptydów strategię tzw. natywnej ligacji (ang. *native ligation*). Strategia ta polegała na chemoselektywnej reakcji, w roztworze wodnym, dwóch peptydów niezawierających w łańcuchach bocznych grup ochronnych, z których jeden na C-końcu posiadał ugrupowanie tioestrowe (**39**), zaś drugi, na N-końcu, resztę cysteiny (**40**, Schemat 10) [30]. Tworzący się w pierwszym etapie, w wyniku transtioestryfikacji, związek pośredni **41** ulega w warunkach reakcji nieodwracalnemu przegrupowaniu prowadzącemu do wytworzenia natywnego wiązania amidowego (peptydowego) w miejscu ligacji.



Schemat 10. Synteza peptydów metodą „natywnej ligacji”
 Scheme 10. Synthesis of peptides by „Native Ligation”

Stąd też opracowana przez Gaita [29] metoda syntezy POC polegała na połączeniu peptydu zawierającego na N-końcu ugrupowanie tioestrowe z oligonukleotydem, na którego 5'-końcu znajdowała się pochodna cysteiny (Schemat 11). Peptyd **42** został otrzymany na złożu z wykorzystaniem strategii Fmoc/t-butyl i następnie, w wyniku reakcji z pentafluoro-fenyl-*S*-benzylotiobursztynianem (**43**), był przeprowadzony w pochodną **44**. Natomiast oligonukleotyd **47** zawierający resztę cysteiny otrzymano w reakcji fosfitylacji uprzednio zsyntezowanego na stałym nośniku oligonukleotydu **45**, za pomocą odczynnika fosfitylującego **46**, w którym *N*- α -Fmoc-*S*-*tert*-butylosulfenilocysteina była połączona z atomem fosforu poprzez *trans*-4-amino-heksanol. Zarówno funkcjonalizowany peptyd **44**, jak i oligonukleotyd **47**

były użyte po odcięciu od złoża jako surowe produkty w reakcji „natywnej ligacji” w wodnych roztworach DMF lub acetonitrylu, w obecności *tris*(2-karboksyetylo)fosfiny (TCEP) redukującej *in situ* grupę *tert*-butylosulfenyłową.



Schemat 11. Synteza koniugatów peptyd–oligonukleotydu metodą „natywnej ligacji”

Scheme 11. Synthesis of oligonucleotide–peptide conjugates by „Native Ligation”

Finalnie otrzymane koniugaty peptyd–oligonukleotydu (**48**) oczyszczano techniką HPLC.

2. PORÓWNANIE POSZCZEGÓLNYCH METOD SYNTEZY

Tak zwana „ciągła” synteza POC na fazie stałej jest ambitną drogą syntezy tej klasy połączeń [13–15, 17a]. Jakkolwiek do otrzymywania samych oligonukleotydów jak i peptydów powszechnie stosuje się metodę ciągłą, to w przypadku syntezy POC napotyka ona na poważne trudności zarówno natury technicznej, jak i chemicznej. Jest to głównie spowodowane brakiem odpowiedniego złoża, które pozwalałoby na budowanie obu makrocząsteczek jedna po drugiej. Dodatkowy problem sta-

nowi protekcja różnych grup funkcyjnych w łańcuchach bocznych aminokwasów oraz niekompatybilność procedur, według których są otrzymywane obydwaj biopolimery.

Istotnym utrudnieniem jest też brak automatycznych syntetyzerów, przystosowanych do pracy z szerokim spektrum reagentów stosowanych w syntezie oligonukleotydów oraz peptydów. Koniugaty peptyd–oligonukleotyd otrzymane z wykorzystaniem syntezy na fazie stałej (ang. *divergent method*) zawierają maksymalnie 10–15 nukleotydowe lub peptydowe sekwencje [10]. Natomiast peptydy i oligonukleotydy o dowolnej długości mogą być koniugowane na drodze sprzężenia blokowego w roztworze.

Synteza POC, w oparciu o kondensację poszczególnych fragmentów, jest stosunkowo prostą procedurą i niewątpliwie największą jej zaletą jest brak problemu niekompatybilności grup ochronnych. Jednakże posiada ona wady, do których należy zaliczyć [31]:

- konieczność oczyszczania poszczególnych fragmentów przed koniugacją;
- konieczność występowania cysteiny w otrzymanym peptydzie, co ogranicza sekwencje peptydu;
- funkcjonalizowanie odciętego od złoza oligonukleotydu w taki sposób, aby możliwe było utworzenie wiązania z resztą cysteiny fragmentu peptydowego;
- oczyszczanie końcowego POC.

Jednakże głównym problemem przedstawionej metody jest niska wydajność koniugacji, spowodowana drugorzędową strukturą lub słabą rozpuszczalnością komponentu peptydowego w wodzie. Niektóre peptydy, np. hydrofobowe, rozpuszczają się jedynie w rozpuszczalnikach organicznych i proces koniugacji takiego peptydu z rozpuszczalnym w wodzie oligonukleotydem może odbywać się wyłącznie na granicy faz rozpuszczalników, co znacznie obniża wydajność procesu [27]. Innym powodem niskiej wydajności reakcji koniugacji w roztworze mogą być niespecyficzne reakcje między resztą peptydową i oligonukleotydową, gdyż dodatnio naładowane peptydy zawierające lizynę lub argininę mogą oddziaływać z ujemnym ładunkiem DNA, powodując wytrącanie się osadu [28, 32].

Planując syntezę POC należy przede wszystkim brać pod uwagę skalę procesu. Synteza przeprowadzana na fazie stałej jest bardziej odpowiednia do dużej skali, ponieważ daje produkt o dużej czystości i nie wymaga stosowania pracochłonnych procedur oczyszczania produktu. Po finalnym etapie odcięcia koniugatu od złoza zwykle jest on oczyszczany jednokrotnie.

Z drugiej strony, w metodzie blokowego sprzęgania w roztworze poszczególne biopolimery są oczyszczane zarówno przed, jak i po procesie koniugacji. Ponadto oczyszczanie koniugatu jest daleko bardziej kłopotliwe niż oczyszczanie samego oligonukleotydu czy peptydu. W szczególności dotyczy to przypadku, gdy koniugat zawiera wysoko polarne aminokwasy.

3. OCZYSZCZANIE, ANALIZA I CHARAKTERYSTYKA POC

Najczęściej do uzyskiwania czystych koniugatów POC jest wykorzystywana wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa (HPLC). W przypadku, gdy koniugat składa się z hydrofobowego peptydu, jego oczyszczanie nie przedstawia problemów, gdyż czas retencji na kolumnie z odwrotną fazą różni się od czasów retencji samego peptydu i oligonukleotydu [27, 33]. Natomiast, gdy częścią składową koniugatu jest hydrofilowy peptyd, to oligonukleotyd i koniugat mają tak zbliżone czasy retencji, że ich rozdzielenie praktycznie jest niemożliwe [24b, 34]. W takiej sytuacji fragment peptydowy z grupą Fmoc na *N*-końcu kondensuje się z oligonukleotydem, po czym koniugat w pierwszej kolejności oczyszcza się techniką HPLC, a następnie przeprowadza się proces usunięcia grupy Fmoc [24a].

Alternatywną metodę oczyszczania POC, szczególnie gdy fragment peptydowy zawiera dodatnie ładunki, stanowi chromatografia jonowymienna [28].

Również elektroforeza na żelu poliakrylamidowym (PAGE) jest powszechnie stosowaną techniką pozwalającą otrzymać POC nie tylko w postaci homogennej, lecz równocześnie umożliwia ich analizę [28]. W zależności od rodzaju aminokwasów wchodzących w skład peptydu, stosunek ładunku do masy cząsteczkowej POC będzie różnił się od takiego stosunku dla samego oligonukleotydu. Na przykład koniugaty z dodatnio naładowanymi peptydami będą migrowały znacznie wolniej niż nieskoniugowane oligonukleotydy. Stąd też mobilność POC będzie obniżać się proporcjonalnie do liczby dodatnich ładunków tak, że dla koniugatów, których całkowity ładunek bliski jest neutralnemu, migracja nie nastąpi.

Cieszącą się w ostatnich latach ogromnym zainteresowaniem wysoko sprawna elektroforeza kapilarna stanowi również dobre narzędzie umożliwiające analizę POC [27]. Podobnie jak w metodzie PAGE, zastosowany jest żel poliakrylamidowy, który wypełnia kapilarę, a rozdział zapewnia wytworzone pole wysokiego napięcia.

W celu scharakteryzowania POC, stosuje się także, choć znacznie rzadziej, podejście enzymatyczne. Gdy 3' koniec koniugatu zablokowany jest przez linker lub peptyd, zazwyczaj nie ulega on strawieniu przez fosfodiesterazę z jadu węża, ale ulega częściowej hydrolizie pod wpływem fosfodiesterazy ze śledziony i nukleazy P1 [14].

Także analiza aminokwasów stosowana powszechnie do oznaczania sekwencji peptydów znajduje zastosowanie do analizy POC. Pozwala ona określić w danym koniugacie skład aminokwasów z wyłączeniem glicyny, która może pojawiać się również jako produkt hydrolizy oligonukleotydów [17a, 27, 35].

Spośród innych technik analitycznych, wykorzystywanych do scharakteryzowania POC, należy niewątpliwie wymienić jonizację z zastosowaniem elektrosprayu (ESI) [27, 36] i spektrometrię masową MALDI-TOF [37]. Obie metody dają zadowalające oznaczenia mas, wahające się w obrębie kilku Daltonów dla koniugatów o ciężarze 9000 Da, choć większą czułością charakteryzuje się technika MALDI-TOF.

4. ZASTOSOWANIE KONIUGATÓW POC

Początkowo głównym celem syntezy koniugatów POC było zwiększenie transportu dokomórkowego oligonukleotydu, będącego częścią składową danego koniugatu, gdyż dostateczne stężenie oligonukleotydów w komórkach docelowych jest zasadniczym warunkiem zastosowania ich jako terapeutyków [38]. Równocześnie istotnym czynnikiem zarówno w strategii antysensowej, jak i antygenowej, jest ściśle określona lokalizacja dostarczonego do jądra komórkowego oligonukleotydu. Stąd też przyłączone fragmenty peptydów charakteryzowały się określonymi funkcjami, np. wiązaniem się z receptorami na powierzchni komórki, przechodzeniem zarówno przez błony komórkowe, jak i jądrowe, czy też fuzją z błonami komórkowymi. Konstruowane były również koniugaty z peptydami posiadającymi sekwencje lokalizujące je w jądrach komórkowych (ang. *nuclear localization sequence*) [5]. Natomiast kowalencyjne przyłączenie kationowych peptydów (np. poli-L-lizyna [39], poliarginina [28]) do oligonukleotydów przyspieszało ich hybrydyzację z docelowym oligonukleotydem.

Bardzo istotne w odniesieniu zarówno do strategii antysensowej, jak i antygenowej są oddziaływania oligonukleotydu wyłącznie z docelowym RNA. Aby sekwencja oligonukleotydu była unikatowa w obrębie ludzkiego genomu, wymagany jest 17-merowy związek. Znane są białka, które mogą rozpoznawać specyficzne sekwencje i struktury kwasów nukleinowych. Stąd też, do oligonukleotydów przyłączano peptydy będące fragmentami takich białek i stwierdzono, że wszystkie trzy fragmenty koniugatu (peptyd, łącznik, oligonukleotyd) miały wpływ na aktywność antysensową. Interesującym faktem było również to, że długość łącznika oraz jego położenie zmieniały nie tylko miejsce, ale i efektywność działania RNazy H [40].

Synteza POC w dużym stopniu dotyczyła związków ukierunkowanych na zwalczanie zakażeń wirusem HIV. Liczne grupy badawcze syntezowały koniugaty o składzie: antysensowy oligonukleotyd oraz peptyd pochodzący z wirusowej, transbłonowej glikoproteiny gp41, pełniącej zasadniczą rolę w cyklu replikacyjnym wirusa. Koniugacja tego typu zwiększała dokomórkowy transport antysensowych oligonukleotydów [27, 41].

Inną grupę POC stanowią połączenia szczepionek DNA z białkami czy peptydami. Przykładowo, koniugacja szczepionek z albuminą [42a] lub 2-mikroglobuliną [42b] powodowała wzrost ich immunogennej aktywności.

Oprócz zwiększenia transportu dokomórkowego, POC odgrywają istotną rolę w stabilizacji oligonukleotydów, chroniąc je przed degradacją za pomocą wewnątrzkomórkowych enzymów hydrolitycznych, obecnych w różnych przedziałach komórkowych. POC również zwiększają zdolność wiązania się oligonukleotydów z cząsteczkami docelowymi [43].

Należy dodać, że POC poza potencjalnym zastosowaniem terapeutycznym stanowią również użyteczne narzędzie badawcze. Na przykład, znalazły one zastosowanie jako sondy fluorescencyjne [44] i PCR primery [45, 25]. Koniugaty peptyd-oligonukleotyd są wykorzystywane w badaniach modelowych mechanizmu pobie-

rania oligonukleotydów przez komórki [10] oraz katalitycznej aktywności enzymów i do badania oddziaływań białko-DNA [10]. Wraz ze wzrostem specyficzności i mocy wiązania z miejscem docelowym mogą one ponadto znaleźć zastosowanie w diagnostyce oraz jako odczynniki w chromatografii powinowactwa.

Odkryte w 1998 roku zjawisko wyciszania albo wyłączenia ekspresji genu przez dwuniciowy RNA (ang. *RNA interference*, RNAi) o budowie i sekwencji zbliżonej do sekwencji DNA wyłączanego genu [46], stanowi olbrzymi potencjał medyczny. Podobnie jak w przypadku DNA, terapeutyczna wartość RNAi jest limitowana między innymi przez jego transport dokomórkowy. Spośród różnorodnie modyfikowanych fragmentów RNA, mających za zadanie polepszenie procesu przenikania przez błony komórkowe, badano również koniugaty RNAi z peptydami [47].

Liczne badania prowadzone pod kątem zastosowania POC pozwalają przypuszczać, że wkrótce podejście oparte na konstruowaniu tego typu koniugatów będzie stanowiło konkurencyjną alternatywę w stosunku do wykorzystania lipidów jako substancji ułatwiających transport dokomórkowy.

PODSUMOWANIE

Racjonalne projektowanie leków jest nową, obiecującą strategią, mającą na celu pozyskanie skuteczniejszych terapeutyków. Zależne sekwencyjnie parowanie zasad nukleinowych (parowanie Watsona-Cricka i/lub Hoogsteena) stanowi logiczną drogę inhibicji określonych, docelowych kwasów nukleinowych powodujących daną chorobę. Ten sam sposób rozpoznania docelowej cząsteczki (kwasu nukleinowego) jest udziałem POC. Ponadto ostatnio prowadzone badania sugerują, że koniugacja fragmentu peptydowego z oligonukleotydem korzystnie wpływa na własności samego peptydu.

W czasie ostatnich kilku lat liczne grupy badawcze koncentrowały się na poszukiwaniu nowych metod syntezy POC. Jakkolwiek znaczny postęp w tej dziedzinie jest widoczny, to dostępne metody są wciąż dalekie od optymalnych, gdzie do syntezy różnych typów POC byłyby stosowane uniwersalne złoże i jednolita strategia grup ochronnych.

Badania właściwości biologicznych koniugatów, takich jak aktywność anty-sensowa pokazują, że zależą one także od charakteru łącznika między oligonukleotydem a peptydem. Jednak zagadnienie to wymaga jeszcze wielu doświadczeń, aby pozostało poza wszelką wątpliwością. Obecnie wybór linkera dyktowany jest częściej jego dostępnością i możliwościami syntetycznymi niż wartością biologiczną.

PODZIĘKOWANIE

Praca wykonana w ramach realizacji grantów: nr N204 075 32/2063 i PBZ-MNiSW-07/I/2007, finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] (a) G. Zon, *Pharm. Res.*, 1988, **5**(9), 539. (b) C.A. Stein, J.S. Cohen, *Cancer Res.*, 1988, **48**, 2659. (c) B. Calabretta, *Cancer Res.*, 1991, **51**, 4505. (d) P.C. Zamecnik, M.L. Stephenson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 280.
- [2] N.T. Thuong, H. Helene, *Angew. Chem. Int. Engl.*, 1993, **32**, 666.
- [3] T. Hermann, D.J. Patel, *Science*, 2000, **287**, 820.
- [4] G.J. Hannon, *Nature (London)*, 2002, **418**, 244.
- [5] Ch.H. Tung, S. Stein, *Bioconjugate Chem.*, 2000, **11**, 605.
- [6] (a) O. Seksek, J. Bolard, *Methods Mol. Biol.*, 2004, **252**, 545. (b) I. Lebedeva, L. Benimetskaya, C.A. Stein, M. Vilenchik, *Eur. J. Pharmacol. Biopharm.*, 2000, **50**, 101.
- [7] N. Sewald, H.D. Jakubke, Eds, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, 2002.
- [8] M.J. Gait, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003, **60**, 844.
- [9] (a) P.M. Fischer, E. Krausz, D.P. Lane, *Bioconjugate Chem.*, 2001, **12**, 825. (b) D. Lochmann, E. Jauk, A. Zimmer, *Eur. J. Pharmacol. Biopharm.*, 2004, **58**, 237.
- [10] N. Venkatesan, B.H. Kim, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 3712.
- [11] (a) P. Virta, J. Katajisto, T. Niittymäki, H. Lonnberg, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 5137. (b) D.A. Stetsenko, M.J. Gait, *Methods Mol. Biol.*, 2005, **288**, 205.
- [12] (a) L. McBride, M.H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 245. (b) M.H. Caruthers, *Science*, 1985, **230**, 281.
- [13] B.G. De La Torre, A. Avino, G. Tarrason, J. Piulats, F. Albericio, R. Eritja, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 2733.
- [14] J. Haralambidis, L. Duncan, G.W. Tregear, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5199.
- [15] F. Bergmann, W. Bannawarth, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 1839.
- [16] (a) D.A. Stetsenko, M.J. Gait, *Bioconjugate Chem.*, 2001, **12**, 576. (b) D.A. Stetsenko, A.D. Malakhov, M.J. Gait, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3259. (c) D.A. Stetsenko, A.D. Malakhov, M.J. Gait, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2003, **22**, 1379.
- [17] (a) C.D. Juby, C.D. Richardson, R. Brousseau, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 879. (b) S. Basu, E. Wickstrom, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4943.
- [18] M. Antopolsky, A. Azhaye, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2001, **20**(4-7), 539.
- [19] S. Terenzi, E. Biala, N.Q. Nguyen-Trung, P. Strazewski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 2909.
- [20] (a) A. Grandas, J. Robles, E. Pedroso, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, **14**, 825. (b) J. Robles, E. Pedroso, A. Grandas, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 4856.
- [21] (a) J.R. Hanson Ed., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Sheffield Academic Press: Sheffield, U.K., 2000. (b) B. Cebon, J.N. Lambert, D. Leung, H. Mackie, K.L. McCluskey, X. Nguyen, C. Tassone, *Aust. J. Chem.*, 2000, **53**, 333.
- [22] (a) Y. Anno, T. Kubo, R. Ueki, M. Yano, K. Sasaki, H. Ohba, M. Fujii, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2003, **22**, 1451. (b) T. Kubo, M. Morikawa, H. Ohba, M. Fujii, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2623.

- [23] R. Eritja, A. Pons, M. Escarceller, E. Giralt, F. Albericio, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 4113.
- [24] (a) C.H. Tung, M.J. Rudolph, S. Stein, *Bioconjugate Chem.*, 1991, **2**, 464. (b) T. Zhu, C.H. Tung, K.J. Breslauer, W.A. Dickerhof, S. Stein, *Antisense Res. Dev.*, 1993, **3**, 349.
- [25] J.-P. Bongartz, A.-M. Aubertin, P.G. Milhaud, B. Lebleu, *Nucleic Acids Res.*, 1994, **22**, 4681.
- [26] N. Ollivier, C. Olivier, C. Gouyette, H.-D. Tam, H. Gras-Masse, O. Melnyk, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 997.
- [27] S. Soukchareun, G.W. Tregear, J. Haralambidis, *Bioconjugate Chem.*, 1995, **6**, 43.
- [28] Z. Wei, C.H. Tung, T. Zhu, S. Stein, *Bioconjugate Chem.*, 1994, **5**, 468.
- [29] D.A. Stetsenko, M.J. Gait, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4900.
- [30] (a) M. Schnölzer, S.B.H. Kent, *Science*, 1992, **256**, 221. (b) P.E. Dawson, T.W. Muir, I. Clark-Lewis, S.B.H. Kent, *Science*, 1994, **266**, 776. (c) L.E. Canne, P. Botti, R.J. Simon, Y. Chen, E.A. Dennis, S.B.H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 8720.
- [31] D.A. Stetsenko, M.J. Gait, 6th International Symposium, York, U.K., Aug. 31–Sept. 4, 1999; *Mayflower Scientific: Kingswinford, U.K.*, 1999; s. 79.
- [32] T. Zhu, Z. Wei, C.H. Tung, W.A. Dickerhof, K.J. Breslauer, D.E. Georgopoulos, and M.J. Leibowitz, et al. *Antisense Res. Dev.*, 1993, **3**, 265.
- [33] M.W. Reed, D. Fraga, D.E. Schwartz, J. Scholler, R.D. Hinrichsen, *Bioconjugate Chem.*, 1995, **6**, 101.
- [34] N.J. Ede, G.W. Tregear, and J. Haralambidis, *Bioconjugate Chem.*, 1994, **5**, 373.
- [35] K. Arar, M. Monsigny, and R. Mayer, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 3087.
- [36] J.G. Harrison, and S. Balasubramanian, *Nucleic Acids Res.*, 1998, **26**, 3136.
- [37] (a) J.C. Truffert, O. Lorthioir, U. Asseline, N.T. Thuong, and A. Brack, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 2353.
- [38] (a) M.C. Morris, P. Vidal, L. Chaloin, F. Heitz, G. Divita, *Nucl. Acids Res.*, 1997, **25**, 2730. (b) T.B. Wyman, F. Nicol, O. Zelphati, P.V. Scario, C. Plank, F.C. Szoka, *Biochemistry*, 1997, **36**, 3008. (c) A.S. Bachmann, A. Surovoy, G. Jung, K. Moelling, *J. Mol. Med.*, 1998, **76**, 126. (d) P. Midoux, A. Kichler, V. Boutin, J.-C. Maurizot, *Bioconjugate Chem.*, 1998, **9**, 260.
- [39] (a) J.-P. Leonetti, G. Degols, B. Lebleu, *Bioconjugate Chem.*, 1990, **1**, 149. (b) J.P. Clarenc, G. Degols, J.-P. Leonetti, P. Milhaud, B. Lebleu, *Anticancer Drug Des.*, 1993, **8**, 81. (c) B. Bordier, M. Perala-Heape, G. Degols, B. Lebleu, S. Litvak, L. Sarih-Cottin, C. Helene, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1995, **92**, 9383.
- [40] C.H. Tung, J. Wang, M.J. Leibowitz, S. Stein, *Bioconjugate Chem.*, 1995, **6**, 292.
- [41] S. Soukchareun, J. Haralambidis, and G. Tregear, *Bioconjugate Chem.*, 1998, **9**, 466.
- [42] (a) F.M. Orson, B.M. Kinsey, P.J. Hua, B.S. Bhogal, C.L. Densmore, M.A. Barry, *J. Immunol.*, 2000, **164**, 6313. (b) C. Bartholdy, W. Olszewska, A. Stryhn, A.R. Thomsen, P.J.M. Openshaw, *J. Gen. Virol.*, 2004, **85**, 3017.
- [43] V. Marchan, L. Debethune, E. Pedroso, A. Grandas, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 5461.
- [44] (a) J. Haralambidis, L. Duncan, K. Angus, and G.W. Tregear, *Nucleic Acids Res.*, 1990, **18**, 493. (b) J. Haralambidis, K. Angus, S. Pownall, L. Duncan, M. Chai, and G.W. Tregear, *Nucleic Acids Res.*, 1990, **18**, 501. (c) G. Tong, J.M. Lawlor, G.W. Tregear, and J. Haralambidis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 12151.
- [45] G. Tong, J.M. Lawlor, G.W. Tregear, and J. Haralambidis, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2223.
- [46] A. Fire, S. Xu, M.K. Montgomery, S.A. Kostas, S.E. Driver, C.C. Mello, *Nature (London)*, 1998, **391**, 806.
- [47] (a) R.M. Schiffelers, A. Ansari, J. Xu, Q. Zhou, Q. Tang, G. Storm, G. Molema, P.Y. Lu, P.V. Scaria, M.C. Woodle, *Nucleic Acids Res.*, 2004, **32**, e149. (b) Y.-L. Chiu, A. Ali, C.-Y. Chu, H. Cao, T.M. Rana, *Chem. Biol.*, 2004, **11**, 1165.

FELIETON NAUKOWY



OKRUCHY. VIII. CHEMIA A POLITYKA

Ignacy Z. Siemion

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

*„Politycy są jak atrament –
sympatycznego nie widać”*

Telewizyjny program „Szkło kontaktowe”



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.

Chemia w rękach polityków z reguły ujawniała groźne strony i okrutne możliwości swoich zastosowań. Odkrycia chemików były w tym względzie neutralne; to politycy nie wahali się użyć chemii do swoich niezbożnych celów. Można więc zaryzykować twierdzenie, że to oni pokazali światu, jak można zdeprawować naszą naukę.

Na wstępie jednak muszę nawiązać do motta tego tekstu. Chodzi w nim, oczywiście o sympatyczny atrament. Takie atramenty były dość powszechnie znane w wieku XVIII. Służyły do utajniania korespondencji. Używano w tym celu soli kobaltu, a także miedzi. List pisany rozcieńczonym roztworem soli miedzi można było odczytać, umieszczając go w atmosferze zawierającej amoniak. Wystarczyło powietrze stajni lub obory. Bardziej wyrafinowany był kobaltowy atrament sympatyczny. Znano go dobrze w XVIII-wiecznej Polsce. Kiedy w roku 1786 siostra sekretarza Komisji Edukacji Narodowej, J. Gintowt-Dziewałtowskiego, generałowa Byszewska, wizytując Uniwersytet Wileński, odwiedziła laboratorium profesora chemii, J. Sartorisa, pokazano jej taki atrament. „Byliśmy – zapisała – w sali J.P. Sartorisa, który prezentował nam w tych dniach wynaleziony sekret atramentu sympatycznego: był to likwor biały jak woda, napisane nim słowa kto by chciał czytać, trzeba do ognia papier przyłożyć, za rozgrzaniem stawały się litery jasnozielone i wkrótce, gdy nabrały zimna wilgotnego, znikaly” [1].

Tajemnice tego atramentu dokładnie wyjaśnił Jędrzej Śniadecki w swoich „Początkach Chemii”. „Niedokwasy kobaltowe – wyjaśniał – bardzo się łatwo w tym kwasie (chodzi o kwas solny, I.S.) rozpuszczają i roztwór takowy, zagęszczony, ma piękny zielony kolor, lecz przez rozlanie wodą nabywa koloru różowego; po wyparowaniu daje maleńkie kryształki solanu kobaltowego, które się na powietrzu rozpluwają; rozlany wodą, tak, aż aby niemal zupełnie kolor utracił, stanowi tak nazwany atrament sympatyczny Hellota. Pisząc tym atramentem, charaktery są niewidzialne na zimno, w miernym cieple pokazują się w pięknym zielonym kolorze, który za ostudzeniem znowu niknie; po mocnym zaś przygrzaniu pokazują się w kolorze brunatnym, więcej nie nikącym” [2].

Nie wiemy, czy tego atramentu używano wówczas do utajniania korespondencji politycznych, ale nie można tego wykluczyć. Tyle, że tajemnica była zbyt powszechnie znana, by mogła służyć dyplomatom. Przez całe wieki służyła natomiast panującym „sztuka królewska” – alchemia. Taki jej cel, jak wynalezienie sposobu na przekształcenie metali nieszlachetnych w złoto, musiał budzić wielkie nadzieje wiecznie pożądających złota monarchów. Dlatego opiekowali się alchemikami, finansowali ich próby, ale i więzili oraz karali za niepowodzenia. I co ciekawe, kiedy rodząca się chemia wyparła mrzonki alchemików, dwory panujących wyrzekły się jej jako ostatni. Zwracałem kiedyś uwagę, że pasja alchemiczna opanowała dwór saski [3]. Począwszy od elektora saskiego Augusta przejawiała się niemal w każdym kolejnym pokoleniu. Wnuk elektora, Chrystian, i synowiec, Jan Jerzy II, polski król August Mocny, jego ministrowie, a nawet sławna pani Cosel, wszyscy gorliwie uprawiali alchemię. O opiekuńczej roli cesarza Rudolfa II względem alchemików

całej Europy powszechnie wiadomo. Mniej znane są alchemiczne upodobania Krystyny, królowej Szwecji. Opuściwszy tron, mieszkała w Rzymie, gdzie wraz z kardynałem Azzolino i chemikiem Bandierą prowadziła alchemiczne eksperymenty. Kiedy się nie udawały, biła swego chemika laską. Praktyk alchemicznych uczył ją G.F. Borri, który zresztą był również nauczycielem księcia Rudolfa Augusta von Braunschweig-Wolfenbüttel, króla duńskiego Fryderyka III, oraz wymienionego wyżej Jana Jerzego II [4]. Choroba alchemiczna nie oszczędziła i Francji. Książę Orleański, regent po śmierci Ludwika XIV, był posądzony o otrucie dwóch kolejnych następców tronu, bo znane były jego zamiłowania do praktyk alchemicznych.

Już w końcu XVIII wieku, ogarnięty tą namiętnością polski król, Stanisław August Poniatowski, miał za sąsiadów z jednej strony cesarza Leopoda II, który zasłynął z takich praktyk, będąc jeszcze arcyksięciem Toskanii, a z drugiej strony Fryderyka Wilhelma pruskiego, który swoich nadwornych alchemików uczynił zaufanymi ministrami. Na alchemiczne fluidy była natomiast odporna Katarzyna II. Wydała ona na przykład z Petersburga „maga, Cagliostro i ośmieszyła go w osobiście napisanej komedii pt. „Obmamszczik”, tłumaczonej zresztą wtedy i na język polski. Inna sprawa, że Katarzyna miała pewne pojęcie o chemii. „Polityka – pisała do swej francuskiej korespondentki – jak i chemia, ma swoje retorty. Wynalazki są łatwe, a odkrycia trudne; w przypadku pierwszych próbuje się, wkłada się wszelkiego rodzaju substancje, jak popadnie, w przypadku drugich zupełnie inaczej – aby do nich doszło, trzeba by ich przedmiot istniał rzeczywiście” [5]. Jeśli dobrze rozumiem ten tekst, to carcy chodziło o to, że w polityce, jak w chemii, trzeba być dalekowzrocznym, widzieć cel, do którego zdążamy, a nie działać na łapu capu.

Inaczej jej wnuk, Aleksander I. Ten, gdy zwiedzał podczas zjazdu monarchów w Lublanie (wtedy Leibach) tamtejsze liceum, kiedy mu powiedziano, że Davy zrobił rewolucję w chemii, zbladł i już się więcej słowem nie odezwał. Był uczulony nawet na słowo: rewolucja [6].

Powiedzmy tu sobie, że alchemiczne mrzonki władców, choć kosztowne, oprócz wydatków nie przyniosły nieszczęść narodom. Gorzej było z zastosowaniami chemii w wojnie. O znaczeniu w tym względzie wynalazku prochu strzelniczego nie tak dawno pisałem [7]. Ale ten wynalazek podlegał w ciągu wieków tylko drobnym ulepszeniom. Dopiero w połowie XIX wieku chemia odkryła przed panującymi nowe możliwości w postaci prochów bezdymnych i dynamitu. Otworło to drogę do stymulowanych przez rządy, często tajnych, prac, których celem było wynalezienie materiału wybuchowego, jakim nie dysponowały kraje potencjalnych przeciwników. Znana jest z tego czasu wypowiedź Bismarcka o chemikach. Są oni, jego zdaniem, godni poparcia i szacunku, bo w ich rękach tkwi możliwość osiągnięcia przewagi nad wrogiem, w postaci skutecznego nowego materiału wybuchowego.

W roku 1867 Alfred Nobel odkrył sposób „utwardzania” nitrogliceryny, przez absorpcję jej na ziemi okrzemkowej. Nowy materiał nazwał „bezpiecznym wybuchowym proszkiem Nobla”. W ten sposób powstał dynamit, który zrobił zawrotną karierę, nie tylko zresztą w użyciu do celów wojskowych. G.L. Brown, w książce

o historii materiałów wybuchowych, podaje, iż zasługa wynalezienia dynamitu przypadła Noblowi, i w mniejszym stopniu rosyjskiemu chemikowi, N. Zininowi i współpracującemu z nim pułkownikowi artylerii, W. Pietruszewskiemu. Czternastoletni Nobel mieszkał i uczył się w Petersburgu. Jego nauczycielem chemii był Zinin i prawdopodobnie od niego, jako uczeń, usłyszał o problemie „utwardzenia” nitrogliceryny. Pietruszewski miał tego dokonać. „Jednakże – czytamy u Browna – względy tajemnicy państwowej sprawiły, że nie opublikował on swojego odkrycia. Podobno pułkownikowi temu zapłacono za to jednorazowo 300 rubli i przyznano dożywotnią pensję” [8].

Chemicy byli zresztą gotowi do takich prac. Kierowali się względami patriotycznymi, przekonaniem, że trzeba to robić dla dobra kraju. Takie przekonania podzielał nawet D.I. Mendelejew. Uważał on, że posiadanie własnej produkcji bezdymnego prochu jest dla Rosji koniecznością. „Laboratoria związków wybuchowych – przedkładał w notatce skierowanej do Ministerstwa Spraw Wojskowych w 1890 roku – muszą być oceniane jako dalekowzroczne narzędzia wojny. Właśnie one dokonały absolutnego przewrotu w siłach zbrojnych wszystkich krajów. Rosja musi i tutaj stanąć twardą stopą” [9]. W latach 1890–1891 Mendelejew osobiście pracował nad wynalezieniem nowego rodzaju prochu bezdymnego na zlecenie Ministerstwa Spraw Wojskowych i Ministerstwa Marynarki. Próby tego prochu odbyły się w 1892 roku i wykazały dużą jego skuteczność.

Tradycja takich, z reguły utajnionych prac, trwa zresztą w kraju Mendelejewa i dzisiaj. Przed kilkunastu laty odwiedził nasz Wydział pewien chemik z Moskwy. Rozmawiając z nim zapytałem, czy profesor Koczetkow jest nadal dyrektorem Instytutu Chemii Organicznej Akademii Nauk. – Nie – padła odpowiedź – teraz dyrekturuje akademik Tartakowski. – Czy może Wołodia Tartakowski? – zdziwiłem się. – Tak – odpowiedział – Władimir Tartakowski. Był to mój kolega z czasów studiów. – Czy on jest członkiem Akademii? – pytałem dalej – nie czytałem żadnych jego tak ważnych prac, by mu zapewniły miejsce w tym gremium. „*On – odpowiedział nasz gość – takuju wzrywczatku zdielał, czto my Amierykancew na dwadcat' let opieredil'*”.

Na przełomie XVIII i XIX wieku odkryto groźne gazy trujące. Bardzo wiele dla ich poznania zrobił szwedzki chemik, K.W. Scheele (1742–1786). Dzisiaj dziwimy się nawet, że podczas swych z nimi doświadczeń nie stracił życia. Ale przecież zdrowie stracił i żył krótko. Pracował z cyjanowodorem i cyjanami. W roku zaś 1774 otrzymał, jako pierwszy, gazowy chlor. Był świadomy jego trującego działania. „Przeprowadzę teraz – mówił na jednym z wykładów – doświadczenie z gazem trującym, i gdybym się podczas doświadczenia przewrócił, to proszę mnie wynieść na świeże powietrze” [10]. Zaś w roku 1802 W. Cruickshank, propagator teorii Lavoisiera w Anglii, otrzymał fosgen. Była to jego ostatnia praca badawcza, wkrótce zmarł, można przypuszczać, że na skutek zatrucia fosgenem, chlorem i tlenkiem węgla. Cyjanowódór, chlor i fosgen, to przecież trzy substancje wykorzystane potem do masowego trucia ludzi.

Takie możliwości zobaczono bardzo prędko, tyle że długo nie było technicznych warunków do prowadzenia wojny gazowej. I trzeba niestety powiedzieć, że jednym z pierwszych propagatorów wojny gazowej był Polak, generał Dembiński. Henryk Dembiński to bohater Powstania Listopadowego. Dokonał wspaniałego manewru przedarcia się z kilkutysięcznym oddziałem wojska ze Żmudzi do Warszawy, przez obszary zalane przez wojska rosyjskie. Potem stanął na czele armii węgierskiej, walczącej o niepodległość Węgier. Internowany w Turcji, opracował tajny memoriał, w którym radził rządowi tureckiemu, jak ma prowadzić wojnę z Rosją. W czerwcu 1854 roku Turcy postanowili poznać treść tego memoriału. Dembiński proponował w nim, aby wojnę oprzeć o broń chemiczną. Podejmował się stanąć na czele laboratorium ulokowanego na Cyprze i połączonego z odlewnią dział. Tam miały być produkowane pociski zawierające trującą substancję i armaty do ich wystrzeliwania [11]. Turcy projekt wyśmiali, uznając jego autora za fantastę. Zrealizowano go dopiero podczas I wojny światowej.

Na czele zapoczątkowanej przez Niemcy wojny gazowej stał chemik żydowskiego pochodzenia, Fritz Haber, Noblista z 1919 roku. Jego żywy patriotyzm niemiecki nie ocalił go przed wypędzeniem z Niemiec w czasach Hitlera. A w II wojnie światowej inny jego wynalazek spełnił złowieszczą zgoła rolę. Haber wynalazł Cyklon B. Z założenia miał to być środek owadobójczy i w takim charakterze był produkowany i używany w Niemczech. Był to cyjanowodor zaabsorbowany na ziemi okrzemkowej. Gaz mógł być w ten sposób dość bezpiecznie przechowywany. Uwalniał się z absorbentu po otwarciu pojemnika. Hitlerowcy użyli tego preparatu do masowego trucia ludzi w obozach zagłady. Było to podstawowe narzędzie holokautu. Jest prawdziwą tragiczną ironią losu, że wynalazek dokonany przez Żyda posłużył do masowego głądzenia ludzi jego własnej narodowości.

Na koniec XVIII wieku przypada wynalazek balonów, również związany z chemią, choćby za sprawą służących do ich napełniania gazami lotnymi, wodorem lub metanem. I jakżeby mogło być inaczej? Natychmiast pojawiły się propozycje postulujące wojenne wykorzystanie balonów. W „Magazynie Warszawskim” za rok 1784 ukazało się tłumaczenie artykułu francuskiego pisarza oświeceniowego, M. Lingueta o „balonach latających i żegludze powietrznej” [12]. Pisał tam, że „ballony mogą służyć do przebywania rzek, do czynienia zasadzek, do podchodzenia fortec, do zgruchotania całych wojsk podczas ich marszu, ponieważ jeden Ballon, mający sto stóp diametru może utrzymać w powietrzu w wielkiej wysokości ciężar od 15 do 29 cetnarów, a przeto przynajmniej 10 żołnierzy z pewną liczbą granat, wieńców zapalających i innych środków piekielnych dzisiejszego bohaterstwa”. I dalej: „20 Balonów takiej wielkości mogą w kilku minutach złożyć wśród jakiej fortecy oblężonej 200 Grenadjerów z ich amunicjami; w 10 minut potym mogą ich przynieść znowu tyle”.

Niestety, te nadzieje nie spełniły się: balony okazały się narzędziem zbyt niezdarnym. Ale przydały się na wojnie do obserwacji wojsk nieprzyjaciela. O „aeronaucyce wojennej” pisał kiedyś nasz wybitny popularyzator nauki S. Kramsztyk [13].

Z jego opracowania przepisują kilka danych: Już w roku 1793 powstała szkoła aeronautów w Meudon pod Paryżem. Inne kraje nie spieszyły się tak bardzo. Kompanię aeronautów utworzono w Anglii w roku 1879. Stowarzyszenie aeronautyczne w Berlinie powstało w roku 1880. Popierał je – rzecz to znamienita! – sam generał Moltke. W roku 1794 użyto balonów do obserwacji wojsk nieprzyjaciela w bitwie pod Fleurus. Rosjanie w roku 1812, a Austriacy w 1849, pod Wenecją, puszczali balony obciążone bombami. W roku 1859, podczas bitwy pod Solferino, po raz pierwszy dokonano z balonu zdjęć fotograficznych. Balonów obserwacyjnych użyto po stronie Północy podczas wojny secesyjnej. W roku 1870 przesyłano balonami pocztę z oblężonego Paryża. Lista to zgola niemała.

Starożytny król Midas uprosił bogów, by wszystko, czego się dotknie zamieniało się w złoto. Byłoby to prawdziwe spełnienie marzeń uprawiających alchemię królów. Ale bardzo źle się to dla Midasa skończyło. Czego się zaś z osiągnąć chemii dotkną politycy, nasi współcześni Midasowie, zamienia się w okrutny grymas wojny i zniszczenia. Ale nie jest to przecież wina chemii...

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Mikulski, *Pani Byszewska*, [w:] *W kręgu Oświeconych*, PIW, Warszawa 1960, s. 337–338.
- [2] J. Śniadecki, *Początki chemii*, Edycja powtórna, powiększona i poprawiona, Wilno 1807, T. 1, s. 153–154.
- [3] I.Z. Siemion, *Cagliostro demasqué à Varsovie*, Viridarium chymicum, czyli notatek chaotycznych część II, Instytut Farmaceutyczny, Warszawa 2007, s. 247.
- [4] Patrz: A. Neuman, *Krystyna, królowa szwedzka*, Warszawa 1937.
- [5] Patrz: *Dynastia Romanowów*, praca zbiorowa, Wyd. Prolog, Warszawa 1993.
- [6] Podaję za: K. Sienkiewicz, *Dziennik podróży po Anglii, 1820–1821*, Wrocław 1953, s. 224.
- [7] I.Z. Siemion, *O ogniu greckim i prochu strzelniczym. Wypisy z lektur przygodnych*. *Wiad. Chem.*, **62**, 315–323, (2008).
- [8] G.L. Brown, *Historia materiałów wybuchowych*, KiW, Warszawa 2001, s. 142.
- [9] O.N. Piszczewskij, *Dmitrij Iwanowicz Mendelejew*, Moskwa 1953, s. 57.
- [10] Cytuje za: W. Wawrzyczek, *Twórcy chemii*, Warszawa 1959, s. 78–79.
- [11] Podaję za: B. Szyndler, *Henryk Dembiński*, Wyd. MON, Warszawa 1984, s. 296.
- [12] Patrz: *Balony latające. Żegluga powietrzna (tłum. z Languet, Nr LXXX)*, *Magazyn Warszawski pięknych nauk, kunsztów i różnych wiadomości*, Rok i, cz. I, 1784, s. 110–128.
- [13] S. Kramsztyk, *Balony po stuletnim rozwoju*, [w:] *Szkice przyrodnicze z dziedziny fizyki, geofizyki i astronomii*, Warszawa 1893, s. 284–312.

Praca wpłynęła do Redakcji 31 października 2008

INFORMACJE

INFORMACJA REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

1. Prenumerata na rok 2009

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

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

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

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

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

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

2. Redakcja „Wiadomości Chemicznych” w porozumieniu z Radą Redakcyjną kontynuuje inicjatywę podjętą na konferencji Dziekanów Wydziałów Chemicznych „CHEMIA08”, która odbyła się w czerwcu 2008 roku w Krynicy-Zdrój.

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