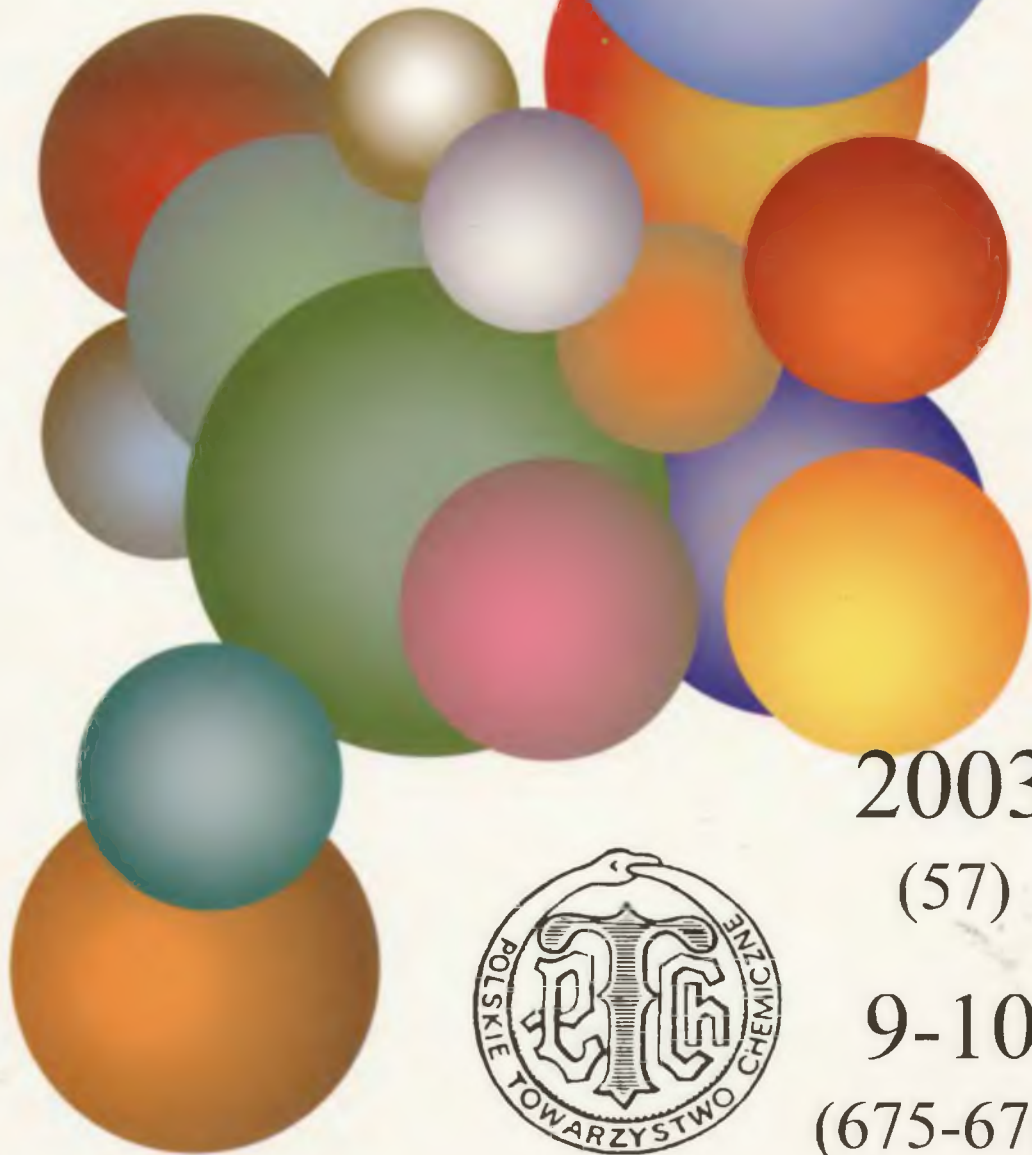


A 1263 I

DI. 3

WIADOMOSCI *chemiczne*



2003

(57)

9-10

(675-676)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez KBN

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, JERZY BŁAŻEJOWSKI, RYSZARD BODALSKI,
JACEK GAWROŃSKI, ZBIGNIEW HUBICKI, JERZY KONARSKI,
TADEUSZ M. KRYGOWSKI, JANUSZ LIPKOWSKI, JACEK MLOCHOWSKI,
PIOTR PANETI, STANISŁAW SŁOMKOWSKI, ZOFIA STASICKA

Z REDAKCJĄ STAŁE WSPÓŁPRACUJĄ

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

KOMITET REDAKCYJNY

BOGDAN BURCZYK, JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZIEŃSKI, ADOLF KISZA,
LUDWIK KOMOROWSKI, ZDZISŁAW ŁATAJKA, PRZEMYSŁAW MASTALERZ,
IGNACY Z. SIEMION, MIROŚLAW SOROKA, MARIA SUSZYŃSKA

REDAKTOR NACZELNY

JÓZEF J. ZIÓŁKOWSKI

SEKRETARZ REDAKCJI

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

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

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

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2002

ISSN 0043-5104

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy we wrześniu 2003

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

**WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE LIGANDÓW
Z UGRUPOWANIEM FOSFONOWYM
Z WYBRANYMI JONAMI METALI**

**COORDINATION PROPERTIES OF PHOSPHONATE
LIGANDS WITH SOME METAL IONS**

Anna Kamecka, Barbara Kurzak

*Zakład Chemii Bionieorganicznej, Instytut Chemii
Akademia Podlaska,
ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce*

Abstract

Wstęp

Budowa i właściwości koordynacyjne ligandów z ugrupowaniem fosfonowym

1. Kwasy monofosfonowe
2. Kompleksy jonów metali(II) z wybranymi kwasami monofosfonowymi
3. Kwasy aminomonofosfonowe
4. Kompleksy jonów metali(II) z wybranymi kwasami aminomonofosfonowymi
5. Kwasy polifosfonowe
 - 5.1. Kwasy difosfonowe
 - 5.2. Kompleksy jonów metali(II) z wybranymi kwasami difosfonowymi
 - 5.3 Kwasy bisfosfonowe
 - 5.4 Kompleksy jonów metali(II) z wybranymi kwasami bisfosfonowymi
 - 5.5 Kwasy tri- i tetrafosfonowe

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Dr Anna Lidia Kamecka urodziła się w Łukowie w 1972 r. Studia chemiczne na Wydziale Chemiczno-Matematycznym Wyższej Szkoły Rolniczo-Pedagogicznej w Siedlcach ukończyła w 1996 r. Od listopada 1994 r. pracuje w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Instytutu Chemii WSR-P w Siedlcach, początkowo na stanowisku inżynierjno-technicznym a od 01.10.1996 r. na stanowisku asystenta.

W lutym 2001 r. otrzymała stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemiczno-Matematycznym Akademii Podlaskiej. Obecnie jest adiunktem w Zakładzie

Chemii Bionieorganicznej Akademii Podlaskiej, gdzie zajmuje się chemią koordynacyjną cząsteczek o znaczeniu biologicznym. Jej główne zainteresowania naukowe związane są z badaniem procesów równowagowych w układach zawierających jony metali i fosfonowe pochodne aminokwasów.



Dr hab. Barbara Kurzak, ukończyła studia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii, na kierunku chemicznym Uniwersytetu we Wrocławiu. Po ukończeniu studiów w 1975 roku podjęła pracę na stanowisku asystenta w Instytucie Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiotków Rzadkich Politechniki Wrocławskiej. Po rocznym stażu, została oddelegowana na studia doktoranckie do Instytutu Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, które ukończyła w 1979 roku zdobywając stopień doktora nauk chemicznych. Po powrocie do macierzystego instytutu Politechniki Wrocławskiej podjęła pracę na stanowisku

adiunkta. W 1981 roku przeniosła się do Siedlec podejmując pracę w Instytucie Chemii Wyższej Szkoły Rolniczo-Pedagogicznej (aktualnie Akademii Podlaskiej) również na etacie adiunkta.

W roku 1992 otrzymała zespołową nagrodę naukową Ministra Edukacji Narodowej za prace z dziedziny chemii koordynacyjnej.

W 1993 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego z zakresu chemii nieorganicznej w Instytucie Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Główny nurt zainteresowań naukowych - chemia związków koordynacyjnych, przy czym prowadzone badania uwzględniają różne aspekty chemii, takie jak synteza organiczna (synteza ligandów), równowagi reakcji tworzenia związków kompleksowych w roztworach, jak również badania, których celem jest poznanie zależności pomiędzy budową ligandów i ich kompleksów z metalami a czynnością biologiczną samych ligandów.

ABSTRACT

Aminopolyphosphonic acids and their derivatives have received considerable attention because of their interesting biological activity and a wide range of uses for industrial, chemical, agricultural and pharmacological purposes.

The area of metal phosphonate chemistry has developed significantly in the last three decades. The coordination chemistry of this group of ligands is rich due to their versatility in adopting monodentate, bridging and chelating modes of coordination. Phosphonates and aminophosphonates are potent chelating agents for variety metal ions including the alkaline earth ions, the divalent ions as well as the trivalent ions.

In this article we are summarizing and discussing the acid-base properties and the metal ion-coordinating properties of compounds involving one, two or more phosphonic groups. This work is aimed at being brief indicating the main achievements in researches over coordination preferences of this group of ligands.

The present considerations are restricted to complexes in solution, involving the alkaline earth ions and the divalent ions of the second half of the 3d series as well as Zn^{2+} and Cd^{2+} .

The acid-base properties of the considered ligands depend on many factors such as the number of phosphonic groups in one molecule, the presence of other functional groups (e.g. $COOH$, NH_3^+ , OH), the distance between functional groups and electronic effects of the substituents.

These ligands contain a range of potential donor atoms. As a result, various bonding modes for a given chelating ligand are involved, and are reviewed with reference to ligand structure and the resulting coordination complexes. It is shown that depending on the pH and the nature of the metal ion in solution these ligands can bind to a metal ion via oxygen(s) (mostly with alkaline earth ions), and in a N,O bonding mode (usually with d metals).

Coordination properties of phosphonic and aminophosphonic acids are important factors to understand the role of the ligands and metal ions in biological systems.

WSTĘP

Kwasy fosfonowe i aminofosfonowe stanowią specyficzną i bardzo interesującą klasę związków organicznych fosforu. Różnorodne pochodne tych kwasów są szczególnie interesujące ze względu na szerokie spektrum zastosowań w przemyśle, chemii, medycynie i rolnictwie. Największe znaczenie w chemii i przemyśle wydają się mieć kompleksy aminofosfonowe, które można również uważać za formalne analogi znanych i szeroko stosowanych kompleksonów, takich jak kwas etylenodiaminotetraoctowy, kwas nitrylotriooctowy i inne [1–4]. Pochodne kwasów fosfonowych są stosowane również w chromatografii wymiennej oraz do ekstrakcyjnego rozdzielania pierwiastków *d*- i *f*-elektronowych [2, 5, 6]. Najbardziej istotne wydają się być jednak zastosowania wynikające z różnorodnej aktywności biologicznej tych związków. Aktywność biologiczna kwasów aminofosfonowych i związków pokrewnych oraz ich rola w przyrodzie została obszernie przedstawiona w wielu artykułach przeglądowych [7–10] i monografiach [11–13]. Kwasy aminofosfonowe, a w szczególności bisfosfonowe znalazły także zastosowanie jako efektywne herbicydy, z których niektóre posiadają ustabilizowaną pozycję w rolnictwie [13–19]. Wysokie powinowactwo tych związków do minerałów kości – hydroksyapatytów sprawiło, że są one stosowane w leczeniu i profilaktyce układu kostnego [9, 10, 20, 21].

Zatem znajomość aspektów chemii koordynacyjnej, m.in. zdolności do kompleksowania jonów metali, może pomóc w zrozumieniu mechanizmów biologicznego działania tych ligandów, a także może być użyteczna w racjonalnym projektowaniu nowych środków biologicznie aktywnych. W rezultacie od ponad trzydziestu lat obserwuje się systematyczny rozwój chemii koordynacyjnej tej grupy związków oraz lawinowy przyrost informacji, toteż obecnie literatura przedmiotu liczy ogromną ilość pozycji, a jej zebranie i usystematyzowanie z całą pewnością przekracza ramy tej pracy.

W związku z tym, posłużono się wybranymi danymi literaturowymi, odsyłając niejednokrotnie czytelnika do prac, które z punktu widzenia autorek zawierają najbardziej aktualne i interesujące informacje dotyczące chemii koordynacyjnej kompleksów tej klasy ligandów organicznych. Tam, gdzie to było możliwe, zostały zacytowane odpowiednie prace przeglądowe.

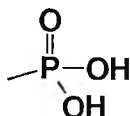
Niniejsza praca jest próbą zaprezentowania właściwości koordynacyjnych ligandów z ugrupowaniem fosfonowym, poczynawszy od najprostszych kwasów monofosfonowych, poprzez zawierające dodatkowo grupę aminową, a kończąc na pochodnych polifosfonowych.

W pracy tej uwzględniono informacje o właściwościach kwasowo-zasadowych prezentowanych związków. Porównano trwałości kompleksów tych samych ligandów w układach z jonami berylowców, wybranymi jonami metali *d*-elektronowych oraz jonami cynku(II) i kadmu(II). Przedyskutowano sposób koordynacji ligandów w kompleksach w zależności od rodzaju jonu centralnego i zakresu pH.

BUDOWA I WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE LIGANDÓW Z UGRUPOWANIEM FOSFONOWYM

1. KWASY MONOFOSFONOWE

Kwasy monofosfonowe są to związki chemiczne, które zawierają w swym składzie jedną grupę fosfonową



połączoną albo z grupą alkilową R (RPO_3H_2) albo z grupą arylową Ar (ArPO_3H_2).

Właściwości kwasowo-zasadowe kwasów monofosfonowych były dość wnikliwie badane w wielu ośrodkach naukowych [22–33].

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli 1, kwasowy charakter ugrupowania fosfonowego ulega osłabieniu w miarę wzrostu długości łańcucha alkilowego, przy czym wzrost długości tego łańcucha powyżej 10 atomów węgla wpływa już tylko nieznacznie na wartości stałych dysocjacji, silniej natomiast zaznacza się wpływ jego rozgałęzienia [27]. Efekt ten jest najbardziej widoczny, gdy rozgałęzienie ma miejsce przy atomie węgla, z którym związana jest grupa fosfonowa.

W podobny sposób podstawniki acykliczne wpływają na obniżenie mocy kwasów monofosfonowych, czego wyrazem jest podwyższenie wartości stałych dysocjacji ($\text{p}K_{\text{PO}_3\text{H}_2}$ i $\text{p}K_{\text{PO}_3\text{H}}$) [24, 32]. Natomiast wyraźny wzrost kwasowości ugrupowania fosfonowego obserwuje się po wprowadzeniu do grupy alkilowej chlorowca, w położeniu α w stosunku do grupy fosfonowej [29]. Jest to skutek efektu indukcyjnego, w wyniku którego elektrony przesuwają się wzdłuż łańcucha w kierunku silnie elektroujemnego podstawnika w rodniku alkilowym, ułatwiając tym samym dysocjację jonu wodorowego. Jeśli jednak atom chlorowca zajmuje pozycję bardziej oddaloną od grupy $\text{—PO}_3\text{H}_2$, to jego wpływ zdecydowanie maleje. Wpływ atomu halogenu, obecnego w rodniku alkilowym, na wzrost właściwości kwasowych ugrupowania fosfonowego maleje w szeregu: $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ (Tabela 1).

Właściwości kwasowo-zasadowe pochodnych kwasu benzylofosfonowego wyraźnie modyfikuje obecność rozmaitych podstawników w pierścieniu aromatycznym [34]. Wprowadzenie do cząsteczki kwasu benzylofosfonowego grupy —OH w pozycję *para*- praktycznie nie zmienia wartości stałych dysocjacji, podczas gdy obecność tej grupy w pozycji *orto*- obniża wartość $\text{p}K$ o około jednostkę. Tak wyraźna zmiana kwasowości grupy fosfonowej została zinterpretowana jako rezultat występowania wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy grupami fosfonową i hydroksylową.

Tabela 1. Wartości stałych dysocjacji (pK) dla wybranych kwasów monofosfonowych

Kwas		Stała dysocjacji		I mol/dm ³	[Lit.]
		$pK_{PO_3H_2}$	pK_{PO_3H}		
ortofosforawy	H-PO ₃ H ₂	2,00	6,58	–	[120]
metylofosfonowy	CH ₃ -PO ₃ H ₂	2,38	7,74	–	[24]
		2,41	7,35	0,1 KCl	[28]
		2,67	7,77	0,1 KCl	[31]
		2,19	7,547	0,1 KNO ₃	[29]
		2,13	7,42	0,2 KCl	[33]
etylofosfonowy	CH ₃ CH ₂ -PO ₃ H ₂	2,43	8,05	–	[24]
		2,29	7,794	0,1 KNO ₃	[29]
		2,49	8,18		[24]
<i>n</i> -propylofosfonowy	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -PO ₃ H ₂	2,49	8,18		[24]
<i>n</i> -decylofosfonowy	(<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁)-PO ₃ H ₂	–	7,97	0,1 KNO ₃	[32]
<i>t</i> -butylofosfonowy	Bu ^t -PO ₃ H ₂	2,63	8,44	0,1 KNO ₃	[32]
cykloheksylofosfonowy	(cyklo-C ₆ H ₁₁)-PO ₃ H ₂	2,49	8,17	0,1 KNO ₃	[32]
fenylofosfonowy	Ph-PO ₃ H ₂	1,68	7,02	0,1 KNO ₃	[32]
benzylofosfonowy	C ₆ H ₅ -CH ₂ -PO ₃ H ₂	2,03	7,51	0,1 NaClO ₄	[34]
(6-hydroksybenzylo) fosfonowy ^{da}	(C ₆ H ₄ OH)-CH ₂ - PO ₃ H ₂	2,00	6,52	0,1 NaClO ₄	[34]
trifluorometylofosfonowy	F ₃ C-PO ₃ H ₂	1,16	3,93	–	[26]
trichlorometylofosfonowy	Cl ₃ C-PO ₃ H ₂	0,72	4,48	0,1 KNO ₃	[29]
dichlorometylofosfonowy	Cl ₂ CH-PO ₃ H ₂	0,69	5,21	0,1 KNO ₃	[29]
chlorometylofosfonowy	ClCH ₂ -PO ₃ H ₂	1,04	6,17	0,1 KNO ₃	[29]
		1,51	6,17	0,1 KCl	[28]
dibromometylofosfonowy	Br ₂ CH-PO ₃ H ₂	0,80	5,40	0,1 KNO ₃	[29]
bromometylofosfonowy	BrCH ₂ -PO ₃ H ₂	1,15	6,23	0,1 KNO ₃	[29]
2-bromometylofosfonowy	BrCH ₂ CH ₂ -PO ₃ H ₂	–	6,90	0,1 KNO ₃	[29]
jodometylofosfonowy	ICH ₂ -PO ₃ H ₂	1,27	6,43	0,1 KNO ₃	[29]

^{da} dodatkowa stała dysocjacji dla grupy hydroksylowej $pK_{OH} = 11,78$.

Obecność grupy karboksylowej zasadniczo nie wpływa na właściwości kwasowo-zasadowe grupy fosfonowej [32, 33]. Nieznaczny wzrost kwasowości obserwuje się jedynie w przypadku kwasu fosfonomrówkowego, w cząsteczce którego grupy fosfonowa i karboksylowa znajdują się najbliżej siebie (Tabela 2).

Tabela 2. Wartości stałych dysocjacji (pK) dla wybranych kwasów fosfonokarboksylowych, $t = 25^\circ\text{C}$

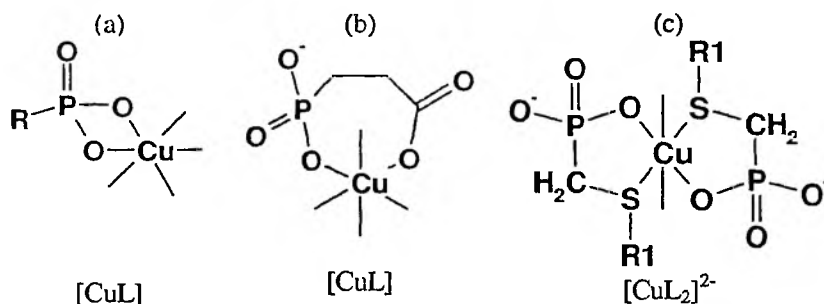
Kwas		Stała dysocjacji			I mol/dm ³	[Lit.]
		$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	pK_{COOH}	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$		
fosfonomrówkowy	$\text{HO}_2\text{C}-\text{PO}_3\text{H}_2$	<1	3,16	7,39	0,2 KCl	[33]
fosfonoctowy	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$	1,2	4,71	7,78	0,2 KCl	[33]
3-fosfonopropionowy	$\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{PO}_3\text{H}_2$	2,009	4,523	7,708	0,1 KNO_3	[32]

2. KOMPLEKSY JONÓW METALI(II) Z WYBRANYMI KWASAMI MONOFOSFONOWYMI

Najprostsze kwasy monofosfonowe, zawierające w swojej cząsteczce, jako jedyną grupę funkcyjną, ugrupowanie fosfonowe, tworzą z jonami Cu^{2+} słabe kompleksy typu $[\text{CuL}]$. W kompleksach tych koordynacja do jonu metalu następuje poprzez dwa zdeprotonowane atomy tlenu. W tej grupie połączeń znaleziono także hydroksokompleksy, $[\text{CuL}(\text{OH})]^-$, będące wynikiem deprotonacji cząsteczki wody związanej w kompleksie [29, 31, 32]. Trwałość kompleksów $[\text{CuL}]$ wzrasta liniowo wraz ze wzrostem zasadowości grupy fosfonowej [29].

Obecność dodatkowego atomu donorowego (siarki lub atomu tlenu grupy karboksylowej) nieznacznie stabilizuje układ poprzez możliwość powstawania pięcio- lub siedmioczłonowych pierścieni chelatowych [32].

W kompleksach kwasów fosfonokarboksylowych w proces koordynacji zaangażowane są jednocześnie obie grupy funkcyjne, tzn. grupa fosfonowa i karboksylowa, a występowanie formy $[\text{CuL}]$ poprzedza forma $[\text{Cu}(\text{HL})]^+$. Dla kwasu tiofosfonowego znaleziono dodatkowo formę $[\text{CuL}_2]^{2-}$, w której atom siarki wiązany jest w pozycji ekwatorialnej (Schemat 1). Podobnie jak w przypadku prostych kwasów monofosfonowych, tak i w tym przypadku powstające kompleksy wykazują niską trwałość i wraz ze wzrostem pH dość szybko następuje ich hydroliza oraz wytrącanie wodorotlenku miedzi(II).



Schemat 1. Przykłady różnych typów koordynacji w kompleksach $[\text{CuL}]$ i $[\text{CuL}_2]^{2-}$ tworzonych przez a) proste kwasy monofosfonowe, b) kwas 3-fosfonopropionowy, c) kwasy tiofosfonowe

Dane literaturowe dotyczące sposobu kompleksowania jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} przez kwasy monofosfonowe są skromne. Jedyną formą, jaką została znaleziona w tych układach to forma $[\text{ML}]$. Wyznaczone dla niej wartości stałych trwałości dla kompleksów wapnia(II) [29, 31, 32] i magnezu(II) [31] są odpowiednio ponad dwa rzędy i półtora rzędu niższe w porównaniu z wartościami dla odpowiednich kompleksów miedzi(II).

Kwasy monofosfonowe odznaczają się natomiast względnie wysoką zdolnością kompleksowania w stosunku do jonów Pb^{2+} . Jak wynika z badań potencjometrycznych kompleksy z tymi jonami są bardziej trwałe niż z jonami Zn^{2+} czy Ca^{2+} [35].

3. KWASY AMINOMONOFOSFONOWE

Kwasy aminofosfonowe można uważać za analogi aminokwasów, w których grupa karboksylowa $-\text{COOH}$ została zastąpiona przez grupę fosfonową $-\text{PO}_3\text{H}_2$.



Schemat 2. Aminokwas i jego analog fosfonowy

Grupa fosfonowa różni się od grupy karboksylowej wielkością, ładunkiem, strukturą przestrzenną oraz właściwościami kwasowo-zasadowymi. W rezultacie kwasy aminofosfonowe posiadają odmienne właściwości koordynacyjne, które były wnikliwie badane już od początków lat pięćdziesiątych zeszłego stulecia [29, 32, 36–50].

W przypadku kwasów aminomonofosfonowych obserwuje się wzajemny wpływ na siebie obu grup, fosfonowej i aminowej (Tabela 3). I tak grupa fosfonowa, w pełni zdeprotonowana, posiadająca podwójny ładunek ujemny, podnosi wartość pK grupy aminowej prostego kwasu aminofosfonowego o około 0,5 jednostki logarytmicznej, w porównaniu do ich karboksylowych analogów [36, 37, 42, 43, 45, 47–49]. Natomiast grupa aminowa podwyższa kwasowość grupy fosfonowej kwasów aminomonofosfonowych, w stosunku do odpowiadających im prostych kwasów monofosfonowych (porównaj dane w tabelach 1 i 3). Podobny wpływ ma obecność w cząsteczce grupy $-\text{OH}$, przy czym wpływ grupy aminowej jest zdecydowanie silniejszy. Wpływ grupy aminowej na grupę fosfonową wyraźnie maleje wraz z długością łańcucha alkilowego, do którego została przyłączona. Podobne zjawisko występuje w przypadku kwasów halogenofosfonowych (patrz rozdz. 1). Natomiast wraz ze wzrostem rzędowości atomu azotu grupy aminowej następuje minimalny wzrost kwasowego charakteru grupy fosfonowej.

Tabela 3. Wartości stałych dysocjacji dla wybranych kwasów aminomonofosfonowych, $t = 25^\circ\text{C}$

Kwas		Stała dysocjacji			I mol/dm ³	[Lit.]
		$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	pK_{NH^+}		
Aminometylofosfonowy	$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	0,44	5,39	10,5	0,1 KNO ₃	[42]
2-aminoetylofosfonowy	$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	1,125	6,245	11,04	0,1 KNO ₃	[42]
3-aminopropylfosfonowy	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-PO}_3\text{H}_2$	-1,0	6,21	10,92	0,2 KCl	[43]
<i>N</i> -metylaminometylofosfonowy	$\text{CH}_3\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	1,63	6,885	11,065	0,1 KNO ₃	[42]
<i>N</i> -etylaminometylofosfonowy	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	0,638	5,31	10,912	0,1 KNO ₃	[42]
<i>N,N</i> -dimetyloaminometylofosfonowy	$(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	0,529	5,336	11,005	0,1 KNO ₃	[42]
1-aminobutylofosfonowy	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{-CH(NH}_2\text{)-PO}_3\text{H}_2$	0,453	5,184	11,063	0,1 KNO ₃	[42]
1-amino-2-fenylfosfonowy	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)PO}_3\text{H}_2$	-	5,66	10,03	0,2 KCl	[45]
hydroksymetylofosfonowy	$\text{HO-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	-1,0	5,43	9,62	0,2 KCl	[43]
2-pirydynometylofosfonowy ^a	$(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	1,70	6,97	-	0,1 KNO ₃	[29]
3-pirydynoaminometylofosfonowy ^b	$(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\text{CH(NH}_2\text{)-PO}_3\text{H}_2$	-	7,52	-	0,1 KNO ₃	[50]
1-amino-2-metoksyetylofosfonowy	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-PO}_3\text{H}_2$	-	5,41	8,70	0,1 KNO ₃	[50]
		-	5,14	9,54	0,2 KCl	[47]

^a dodatkowa stała dysocjacji dla donora pirydynowego $pK_{\text{NH}^+_{\text{pyr}}} = 5,38$.

^b dodatkowa stała dysocjacji dla donora pirydynowego $pK_{\text{NH}^+_{\text{pyr}}} = 3,56$.

Obecność ugrupowania *-O*-alkilowego ($-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) w cząsteczce kwasu aminofosfonowego powoduje wzrost kwasowości obu grup funkcyjnych $-\text{NH}_2$ oraz $-\text{PO}_3\text{H}_2$ (Tabela 3) i jest to skutek efektu przyciągania elektronów przez grupy *-O*-alkilowe [47]. Również obecność pierścienia pirydynowego zwiększa kwasowość grupy $-\text{NH}_2$. Natomiast obecność zdolnej do protonowania grupy aminowej powoduje wzrost charakteru kwasowego pirydynowego atomu azotu [50].

W przypadku fosfonowej pochodnej dikarboksyłowego aminokwasu, jednoczesna obecność grupy fosfonowej i karboksylowej zasadniczo nie wpływa na zmianę właściwości kwasowo-zasadowych żadnej z nich [51–54] (Tabela 4). Obserwuje się natomiast wzrost zasadowości grup funkcyjnych, aminowej i fosfonowej, wraz ze wzrostem rzędowości atomu węgla, do którego są one przyłączone [45] (Tabela 4).

Tabela 4. Wartości stałych dysocjacji dla wybranych kwasów aminofosfonokarboksylowych, $t = 25^\circ\text{C}$

Kwas		Stała dysocjacji			I mol/dm ³	[Lit.]
		pK_{COOH}	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{NH}_3^+}$		
2-amino-3-fosfono- propanowy	$\text{PO}_3\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$	2,40	6,07	10,79	0,2 KCl	[52]
3-amino-3-fosfono- propanowy	$\text{COOH-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-PO}_3\text{H}_2$	3,44	5,52	10,07	0,2 KCl	[52]
3-amino-3-fosfono- butanowy	$\text{COOH-CH}_2\text{-C(NH}_2\text{)(CH}_3\text{)-PO}_3\text{H}_2$	3,10	5,74	10,82	0,2 KCl	[45]
1-amino-3-fosfono- butanowy	$\text{COOH-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-PO}_3\text{H}_2$	4,10	5,74	9,99	0,2 KCl	[53]
2-amino-4-fosfono- butanowy	$\text{PO}_3\text{H}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$	2,51	6,90	10,21	0,2 KCl	[52]
<i>N</i> -fosfometylo- glicyna	$\text{COOH-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$	2,52	6,81	10,01	0,2 KCl	[53]
		2,23	5,46	10,142	0,1 KNO ₃	[51]

4. KOMPLEKSY JONÓW METALI(II) Z WYBRANYMI KWASAMI AMINOMONOFOSFONOWYMI

Zdeprotonowane grupy $-\text{PO}_3\text{H}^-$ oraz PO_3^{2-} , obdarzone ładunkami ujemnymi, silnie oddziałują z dodatnimi jonami metali. Grupa fosfonowa może koordynować do jonu metalu przez jeden lub najwyżej dwa atomy tlenu, mimo iż posiada trzy. Względy steryczne, wynikające z typu hybrydyzacji fosforu $-sp^3$, nie pozwalają wykorzystać do koordynacji wszystkich atomów tlenu jednocześnie. Deprotonacja grupy fosfonowej w środowisku kwaśnym powoduje, że związki te są efektywnymi ligandami już od $\text{pH} \approx 3$.

Obecność grupy $-\text{NH}_2$ w cząsteczce kwasu aminofosfonowego zwiększa zdolności koordynacyjne całej cząsteczki, w stosunku do prostego kwasu fosfonowego, poprzez możliwość jednoczesnego udziału w koordynacji azotu aminowego i tlenu fosfonowego, a w rezultacie poprzez tworzenie pięcio- lub sześciocząłonowych pierścieni chelatowych. Wartości stałych trwałości są nawet kilka rzędów wyższe od odpowiednich wartości wyznaczonych dla kwasów monoalkilofosfonowych.

Na podstawie badań potencjometrycznych i spektroskopowych ustalono, że proste kwasy aminomonofosfonowe tworzą przy niskich wartościach pH, w odróżnieniu od układów z kwasami aminokarboksyłowymi formy sprotonowane $[\text{M}(\text{HL})]^+$, w których koordynacja następuje jedynie przez grupę fosfonową, podczas gdy grupa aminowa pozostaje sprotonowana [43, 47, 55]. Natomiast w wyższym pH zachowują się podobnie jak kwasy aminokarboksyłowe, tzn. tworzą z wyżej wymienionymi jonami metali, trwałe kompleksy chelatowe typu $[\text{ML}]$ i $[\text{ML}_2]^{2-}$, w koordynację których zaangażowana jest zarówno grupa fosfonowa jak i aminowa [32, 38, 43, 47–50]. W układach z jonami Ni^{2+} zostały znalezione dodatkowo kompleksy typu $[\text{NiL}_3]^{4-}$. Znane są w literaturze modele równowagowe włączające sprotonowane formy kompleksowe $[\text{MH}_2\text{L}_2]$ i $[\text{MHL}_2]^-$ oraz hydroksokompleksy $[\text{M}(\text{OH})\text{L}]^-$, ale

brak jest potwierdzenia ich istnienia metodami innymi niż potencjometryczne [36, 38, 42]. Często też ich obecność nie wpływała na jakość dopasowania krzywej eksperymentalnej do teoretycznej [43].

Dane literaturowe, dotyczące wpływu podstawnika (obecnego w łańcuchu bocznym) na trwałość i strukturę kompleksów jonów metali(II) z kwasami monoamino-fosfonowymi dotyczą głównie układów zawierających jony Cu^{2+} . Wpływ ten jest niezauważalny, jeżeli boczny łańcuch alifatyczny został zastąpiony ugrupowaniem cyklicznym. Natomiast obecność pierścienia aromatycznego powoduje niewielki wzrost względnej trwałości obu form $[\text{CuL}]$ i $[\text{CuL}_2]^{2-}$ [43, 48].

Obliczone wartości stałych trwałości kompleksów kwasów aminofosfonowych z jonami metali przejściowych są wyższe od odpowiednich wartości dla kompleksów kwasów aminokarboksylowych o około 0,5–2,0 jednostki logarytmiczne, a efekt ten można przypisać wpływowi wyższej zasadowości grupy PO_3^{2-} w stosunku do grupy COO^- . Z drugiej zaś strony, utrudnienia steryczne i elektrostatyczne, będące wynikiem obecności dużej grupy fosfonowej o większym ładunku ujemnym, całkowicie kompensują ten wpływ. W rezultacie, po uwzględnieniu zasadowości koordynujących grup w wartościach stałych trwałości, otrzymuje się wynik odwrotny, tzn. wyższą trwałość wykazują kompleksy kwasów aminokarboksylowych [43, 46, 47, 49]. Podwójny ładunek ujemny na grupie fosfonowej sprzyja tworzeniu z jonami metali(II) obojętnej formy $[\text{ML}]$, podczas gdy ze względów elektrostatycznych, dla kwasów aminokarboksylowych uprzywilejowane jest tworzenie formy $[\text{ML}_2]$.

Obecność w cząsteczce kwasu aminofosfonowego dodatkowego atomu donorowego (grupy hydroksylowej lub ugrupowania $-O$ -alkilowego) wyraźnie stabilizuje układ poprzez oddziaływanie pomiędzy jonami metalu(II) i atomem tlenu grupy hydroksylowej lub $-O$ -alkilowej (badania prowadzone w roztworze jonów miedzi(II)) [47, 50].

Potencjalnym atomem donorowym jest także atom azotu pierścienia pirydynowego, wprowadzonego do cząsteczki kwasu fosfonowego. Badania krystalograficzne dotyczące pirydynowych pochodnych kwasów monofosfonowych w układach z jonami Zn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} i Cu^{2+} pokazały, że pirydynowy atom azotu może uczestniczyć w koordynacji jonu metalu [56]. Z kolei badania prowadzone w roztworach pokazały, że podstawienie pierścienia pirydynowego w miejsce jednego z atomów wodoru grupy metylowej w cząsteczce kwasu metylofosfonowego, z donorem azotowym w pozycji *orto*-, zwiększa zdolność chelatującą liganda, a obecność tego donora w pozycji *meta*- czyni go niezdolnym do udziału w procesie koordynacji [50]. Obecność w cząsteczce kwasu aminofosfonowego pierścienia imidazolowego, i w nieco mniejszym stopniu – pirazolowego, czyni ligandy fosfonowe bardzo efektywnymi czynnikami chelatującymi, które mogą konkurować z niskocząsteczkowymi bioligandami, np. histydyną [50].

Bardziej złożone formy kompleksowe zostały znalezione w roztworze jonów Cu^{2+} z niektórymi kwasami katecholaminofosfonowymi, które to kwasy, obok grup fosfonowej i aminowej, posiadają dodatkowo dwie grupy fenolowe. W układach tych,

obok form prostych, występują dimery, a nawet tetramery. W procesie koordynacji w kwaśnym środowisku uczestniczą – azot aminowy i atom tlenu grupy fosfonowej, podczas gdy w środowisku zasadowym, dodatkowo lub wyłącznie, grupy fenolowe [46].

Innym ciekawym wielofunkcyjnym kwasem aminofosfonowym jest analog metioniny czyli kwas 1-amino-3-metylotiopropionofosfonowy. Ligand ten koordynuje do jonu metalu(II) poprzez azot aminowy i tlen grupy fosfonowej, natomiast w przypadku jonów cynku(II) – również przez atom siarki [55, 57].

Właściwości koordynacyjne fosfonowych analogów aminokwasów dikarboksylowych, w których jedna grupa karboksylowa została podstawiona grupą fosfonową, zależą od wzajemnego położenia tych grup w cząsteczce. Zastąpienie grupy γ -karboksylowej kwasu glutaminowego przez grupę fosfonową, zasadniczo nie zmienia właściwości koordynacyjnych tego związku w stosunku do samego aminokwasu. Grupa γ -fosfonowa nie bierze udziału w procesie koordynacji, ponieważ znajduje się zbyt daleko by utworzyć stabilny pierścień chelatowy. Koordynacja jonów metalu(II) odbywa się wyłącznie przez grupy $-\text{NH}_2$ i $-\text{COO}^-$. Podstawienie grupy fosfonowej w miejsce jednej z grup karboksylowych, w pozycji α - lub β - kwasu asparaginowego, powoduje, że podobnie jak macierzyste aminokwasy, ligandy te są również trójdonorowe ($-\text{NH}_2$, $-\text{COO}^-$, PO_3^{2-}) [52]. Jednak w kompleksach tworzonych przez jony Zn^{2+} i Cd^{2+} z *N*-fosfonometyloglicyną nie stwierdzono udziału grupy aminowej w procesie koordynacji [54]. Względy elektrostatyczne i steryczne utrudniają przyłączenie drugiego liganda [52]. Bardziej zasadowy charakter grupy PO_3^{2-} prowadzi do tworzenia, obok kompleksów $[\text{ML}]^-$ i $[\text{ML}_2]^+$, ich rozmaitych form sprotonowanych [49, 52]. Kierunek wzrostu wartości stałych trwałości kompleksów metali typu $[\text{ML}]$ jest zgodny z szeregiem Irvinga-Williamsa ($\text{Mn}^{2+} < \text{Fe}^{2+} < \text{Co}^{2+} < \text{Ni}^{2+} < \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$) [51, 52].

Całkiem nieoczekiwane właściwości, aczkolwiek bardzo interesujące, posiada analog kwasu glutaminowego z grupą fosfonową w pozycji α . Przechodzi on chemiczną transformację pod wpływem jonów Zn^{2+} w roztworze obojętnym lub słabo alkalicznym. Jako najbardziej prawdopodobny produkt tej transformacji zaproponowano cykliczny fosfonoamid, który powstaje w wyniku cyklizacji dwóch cząsteczek kwasu α -fosfoglutaminowego [53].

Kolejne badania nad grupą fosfonowych analogów kwasu asparaginowego pozwoliły wykluczyć wpływ grupy karboksylowej na przebieg reakcji cyklizacji [45] oraz stwierdzić, że proces ten, pod wpływem jonów Zn^{2+} , jest ogólną właściwością kwasów 1-aminoalkilofosfonowych [45, 55].

Kwasy aminofosfonowe tworzą z jonami Ca^{2+} i Mg^{2+} jedynie kompleksy typu 1:1. Koordynacja rozpoczyna się od formy $[\text{M}(\text{HL})]^+$, w której jon metalu związany jest tylko przez grupę fosfonową [36, 42]. Kompleksy typu $[\text{ML}]$ są bardzo słabe (wartości logarytmów stałych trwałości dla jonów magnezu(II) nieznacznie przekraczają wartość 2, a dla jonów wapnia(II) są około 0,3 jednostki logarytmiczne niższe od tej wartości). Trwałość kompleksów tego samego typu, tworzonych przez kwasy

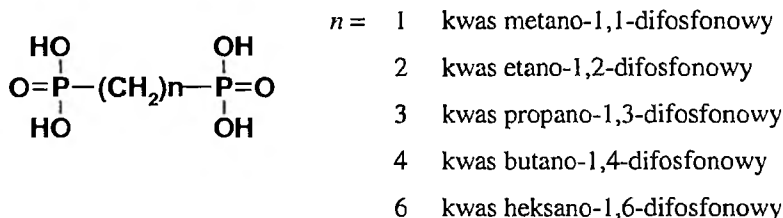
aminofosfonokarboksyłowe jest nieco wyższa [51]. W układach z tymi ligandami znaleziono dodatkowo formę kompleksową typu $[ML_2]$.

5. KWASY POLIFOSFONOWE

Jednym z wielu zadań chemii koordynacyjnej jest poszukiwanie selektywnych ligandów wielofunkcyjnych, dla potrzeb chemii analitycznej, do wykrywania i oznaczania jonów metali. W tym aspekcie interesującymi kompleksotwórczymi związkami okazały się być kwasy polifosfonowe, które odznaczają się dużą zdolnością tworzenia trwałych kompleksów chelatowych z różnymi wielowartościowymi kationami metali, a to dlatego, że zawierają w swej cząsteczce grupy fosfonowe i azot w takim ułożeniu, że umożliwia to tworzenie się trwałych pięcioczłonowych pierścieni chelatowych.

5.1. KWASY DIFOSFONOWE

Z powodu braku jednoznacznej terminologii w literaturze naukowej, dotyczącej kwasów z dwoma grupami fosfonowymi, autorki przyjęły nazywać związki z ugrupowaniem P–C–P kwasami bisfosfonowymi, natomiast pozostałe związki fosfonowe – kwasami difosfonowymi.



Schemat 3. Kwasy alkilo-1,*n*-difosfonowe, gdzie $n = 1, 2, 3, 4, 6$

Silne elektrostatyczne oddziaływanie pomiędzy dwoma grupami fosfonowymi w kwasach difosfonowych sprawia, że jonizacja jednej grupy fosfonowej zachodzi trudniej niż drugiej. Obserwuje się wyraźne różnice w wartościach kolejnych stałych dysocjacji analogicznych protonów obu grup (Tabela 5).

Tabela 5. Wartości stałych dysocjacji dla kwasów alkilo-1,*n*-difosfonowych, gdzie *n* = 1, 2, 3, 4, 6, *t* = 25°C

<i>n</i>	Stała dysocjacji				I mol/dm ³	[Lit.]
	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$		
1	10,00	6,78	1,20	<1,0	0,2 (KCl)	[33]
	10,33	6,87	2,60	<2,00	0,1 (KCl)	[58]
	10,42	7,33	2,75	1,70	0,1 (KCl)	[60]
	10,42	7,33	2,75	1,70		[61]
2	9,08	7,50	2,96	1,50		[60]
3	8,35	7,34	2,60	< 2,00	0,1 (KCl)	[59]
	8,43	7,50	2,81	1,60		[60]
4	8,38	7,54	2,70	< 2,00	0,1 (KCl)	[59]
	8,38	7,58	2,85	1,70		[60]
5	8,34	7,65	3,07	1,80		[60]
	8,37	7,65	3,07	1,80	0,1 (KCl)	[61]

Istotny wpływ na właściwości kwasowo-zasadowe ma długość łańcucha węglowego pomiędzy grupami fosfonowymi ($\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-(\text{CH}_2)_n-\text{PO}_3\text{H}_2$) (Schemat 3). Wraz ze wzrostem *n*, stopniowo słabnie efekt podwyższania zasadowości protonów jednej grupy fosfonowej przez drugą [33, 58–61], przy czym wyraźny spadek zasadowości protonów drugiej grupy fosfonowej obserwuje się tylko podczas wydłużania łańcucha węglowego do trzech atomów węgla. Dalszy wzrost długości łańcucha przestaje mieć znaczenie, a różnica pomiędzy odpowiadającymi sobie stałymi dysocjacji obu grup wyraźnie maleje.

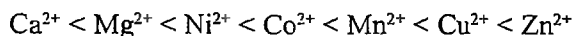
Właściwości kwasowo-zasadowe kwasów wieloprotonowych są zwykle charakteryzowane za pomocą makroskopowych stopniowych stałych dysocjacji. Jeśli w cząsteczce kwasu (liganda) występują dwie lub więcej grup o podobnej kwasowości, kolejne stopnie dysocjacji zachodzą na siebie, a makroskopowe stałe dysocjacji, otrzymane w oparciu o wyniki miareczkowania potencjometrycznego, są sumą tzw. mikrostałych. W przeciwieństwie do makrostałych, mikrostałe dysocjacji dają dokładniejszy opis własności kwasowo-zasadowych poszczególnych grup funkcyjnych [62–64].

W literaturze brak jest jednak danych dotyczących wartości mikrostałych dysocjacji dla większości kwasów zawierających dwie grupy fosfonowe.

5.2. KOMPLEKSY JONÓW METALI(II) Z WYBRANYMI KWASAMI DIFOSFONOWYMI

Kwasy difosfonowe tworzą z jonami metali zasadniczo proste kompleksy równomolowe typu $[\text{MH}_n\text{L}]$ (gdzie *n* = 0, 1, 2), chociaż niektóre źródła zakładają istnienie

również form dinuklearnych oraz kompleksów typu 1:2 (metal:ligand) [61]. Najtrwalsze kompleksy spośród tych, które przedstawiono na schemacie 3 tworzy kwas metano-1,1-difosfonowy, ze względu na możliwość tworzenia trwałych sześcioczłonowych pierścieni chelatowych. Trwałość prostych kompleksów $[ML]^{2-}$ tworzonych przez ten kwas zmienia się w następującym porządku:



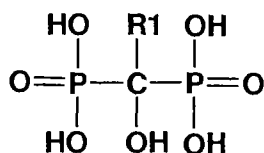
Kwas heksano-1,6-difosfonowy, w którym obie grupy fosfonowe znajdują się w dużej odległości, posiada znikomo małą zdolność do chelatowania jonów metalu, stąd wartości stałych trwałości kompleksów tworzonych przez ten ligand są stosunkowo niskie [61].

Koordinacja kwasów difosfonowych w układach z jonami Mg^{2+} i Ca^{2+} rozpoczyna się od formy $[M(HL)]^-$, która następnie przechodzi w formę $[ML]^{2-}$. Powstające kompleksy są bardzo słabe, jednak obserwuje się wzrost stałych trwałości o około pół rzędu dla kompleksów magnezu(II) w stosunku do kompleksów wapnia(II) [59, 61].

Interesującą grupę związków stanowią kwasy difosfonowe zawierające w swoich cząsteczkach, oprócz dwóch grup fosfonowych, grupę aminową drugo- lub trzeciorzędową. Szczegółowe omówienie własności kwasowo-zasadowych i kompleksotwórczych tej grupy związków przedstawiono w pracy [65].

5.3. KWASY BISFOSFONOWE

Najprostszymi przedstawicielami tej grupy związków są, przedstawione poniżej, kwasy alkilo-1,1-bisfosfonowe [66–70],



Porównując wartości stałych dysocjacji pK zawarte w tabeli 6 łatwo dostrzec, że wartości te wzrastają wraz ze wzrostem podstawnika alkilowego. Najbardziej wyraźny wpływ tego podstawnika zaznacza się w wartości pK odpowiadającej najbardziej zasadowemu protonowi (Tabela 6, wartości w pierwszej kolumnie). Podstawienie obu atomów wodoru grupami metylowymi (**R1**, **R2**) daje w efekcie wartości stałej dysocjacji tego protonu ($pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$) o około dwie jednostki logarytmiczne wyższe. Podobny efekt obserwowany był dla kwasów monofosfonowych (patrz rozdz. 1).

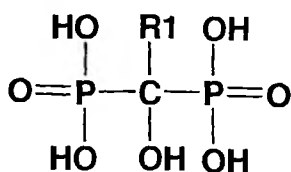
Tabela 6. Wartości stałych dysocjacji dla kwasów alkilo-1,1-bisfosfonowych, $t = 25^{\circ}\text{C}$

R1	R2	Stała dysocjacji				I mol/dm ³	[Lit.]
		$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$		
H-	H-	10,54	6,87	2,49	≈ 1	0,5(CH ₃) ₄ NCl	[68]
		8,90	6,34	2,35	1,30	2,0 (NaNO ₃)	[70]
CH ₃ -	H-	11,54	7,18	2,66	≈ 1	0,5(CH ₃) ₄ NCl	[68]
		9,93	6,56	2,48	1,43	2,0 (NaNO ₃)	[70]
CH ₂ =	-	10,83	6,85	2,58	1,49	0,15 (KCl)	[67]
C ₇ H ₁₅ -	H-	11,90	7,45	-	≈ 1	0,5(CH ₃) ₄ NCl	[68]
CH ₃ -	CH ₃ -	12,4	7,75	2,94	≈ 1	0,5(CH ₃) ₄ NCl	[68]

Obecność w kwasach bisfosfonowych dwóch grup fosfonowych przy jednym atomie węgla powoduje znaczny wzrost zasadowości jednej z nich, na skutek silnego elektrostatycznego oddziaływania obu sąsiadujących ugrupowań fosfonowych. Efekt ten jest bardzo wyraźny i powoduje wzrost stałej $pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$ nawet o cztery jednostki logarytmiczne [33, 61, 66, 68, 70–72].

Kąt wiązania P–C–P w kwasach bisfosfonowych jest najprawdopodobniej kontrolowany przez odpychanie, które występuje pomiędzy dwoma dużymi grupami fosfonowymi, natomiast wpływ podstawnika alkilowego pozostaje czynnikiem drugorzędym [68].

Wśród tej grupy połączeń, ze względu na rozmaite zastosowania i właściwości koordynacyjne, najciekawsze wydają się być kwasy 1-hydroksyalkilo-1,1-bisfosfonowe, które posiadają w pozycji R2 grupę hydroksylową [33, 61, 66, 70–77].



Alkoholowa grupa hydroksylowa nie ulega dysocjacji poniżej $\text{pH} = 13$, chociaż starsze źródła literaturowe podają wartości stałej dysocjacji dla tej grupy (Tabela 7) [61]. W związku z tym zakłada się dla tych ligandów taki sam zestaw stałych protonowania jak dla kwasów alkilo-1,1-bisfosfonowych.

Wprowadzenie do cząsteczki kwasu alkilo-1,1-bisfosfonowego grupy hydroksylowej powoduje obniżenie zasadowości grup fosfonowych. Efekt obniżenia zasadowości grup fosfonowych obserwowany jest także w przypadku wprowadzenia do cząsteczki kwasu grupy aminowej [72].

Tabela 7. Wartości stałych dysocjacji dla kwasów 1-hydroksyalkilo-1,1-bisfosfonowych, $t = 25^{\circ}\text{C}$

R1	Stała dysocjacji					I mol/dm ³	[Lit.]
	$pK_{\text{NH}_4^+}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_2\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	$pK_{\text{PO}_2\text{H}_2}$		
CH ₃ -	-	10,69	6,60	<1	<1	0,2 (KCl)	[33]
	-	10,29	7,28	2,47	1,7	0,1 (KCl)	[61]*
	-	10,98	6,87	2,59	-	0,1 (KNO ₃)	[71]
	-	10,86	6,83	2,65	≈1	0,1 (KNO ₃)	[75]
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-	10,81	6,72	2,47	≈1,0	0,2 (KCl)	[72]
C ₆ H ₅ CH ₂ -	-	11,64	6,53	2,44	≈1,0	0,2 (KCl)	[72]
C ₆ H ₅ -	-	10,74	6,63	2,35	≈1,0	0,1 (KNO ₃)	[77]
NH ₂ (CH ₂) ₃ -	12,04	10,77	6,21	2,16	≈1,0	0,2 (KCl)	[72]

* dodatkowo $pK_{\text{OH}^-} = 11,13$

Specyficzną grupę związków stanowią kwasy bisfosfonowe, które posiadają grupę aminową pierwszo- lub drugorzędową, bezpośrednio przyłączoną do atomu węgla ugrupowania P-C-P [78–83]. Obecność grupy aminowej w cząsteczce kwasu aminometylenobisfosfonowego powoduje podwyższenie kwasowości obu grup $-\text{PO}_3\text{H}^-$ w porównaniu z kwasami alkilo-1,1-bisfosfonowymi i 1-hydroksyalkilo-1,1-bisfosfonowymi, dla których wartości odpowiednich stałych dysocjacji, opisujących deprotonację tych grup, są o około 2 jednostki pK wyższe [83]. Z porównania wartości stałych dysocjacji *N*-podstawionych pochodnych kwasu iminodi(metylenofosfonowego) i ich strukturalnych analogów *N*-podstawionych pochodnych kwasu aminometylenobisfosfonowego można dostrzec wyraźne różnice w kwasowości grup fosfonowych tych związków [65, 83]. Wartości stałych dysocjacji bardziej zasadowej grupy fosfonowej tych pierwszych są o około dwie jednostki pK niższe w stosunku do odpowiednich grup fosfonowych ich analogów. Wyższa zasadowość grup fosfonowych kwasów bisfosfonowych jest skutkiem silnego elektrostatycznego oddziaływania obu tych ugrupowań, przyłączonych do tego samego atomu węgla. W przypadku kwasów iminodi(metylenofosfonowych) każda z grup fosfonowych jest przyłączona do innego atomu węgla i dlatego znajdują się one w większej odległości, a ich wzajemny wpływ jest ograniczony. Efekt ten jest zgodny, z obserwowanym dla kwasów aminomonofosfonowych, efektem wzrostu zasadowości grup funkcyjnych wraz ze wzrostem rzędowości atomu węgla, do którego są one przyłączone.

5.4. KOMPLEKSY JONÓW METALI(II) Z WYBRANYMI KWASAMI BISFOSFONOWYMI

Badania dotyczące własności kompleksotwórczych kwasów bisfosfonowych, a w szczególności kwasów 1-hydroksyalkilo-1,1-bisfosfonowych podejmowano wielokrotnie w ciągu ostatnich trzydziestu lat. Większość z nich dotyczy dwuwartościo-

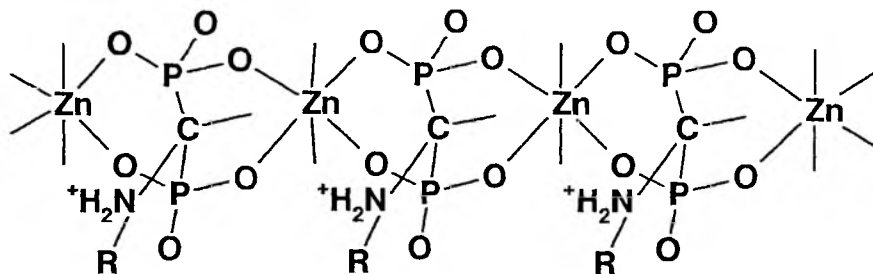
wych jonów metali [61, 66, 69, 71, 72, 74], ale w literaturze można znaleźć również dane dotyczące kompleksowania jednowartościowych jonów metali alkalicznych [68], trójwartościowych jonów metali [4, 61, 84], jonów VO(IV) [33, 72, 75], a także jonów lantanowców [61, 70, 85].

Najnowsze badania dotyczą dużej grupy metali(II) [74, 76]. Nie dają one jednak wyczerpujących informacji na temat równowag kompleksowania. Zaproponowane modele równowagowe w roztworach tych jonów włączają jedynie kompleksy równomolowe typu $[MH_nL]$ (gdzie $n = 0, 1, 2$) [74], natomiast w roztworach jonów wapnia(II) – dodatkowo formy dinuklearne typu $[M_2(H_nL)]$ ($n = 0, 1$) [66, 74, 76]. Autorzy w tych pracach ograniczyli się do jednej metody pomiarowej, a niektóre z otrzymanych wartości stałych trwałości kompleksów wykazują brak korelacji z wcześniejszymi danymi literaturowymi [74]. Znane są również przykłady występowania w roztworach jonów wapnia(II) wyższych form polimerycznych, w których stosunek molowy metalu do liganda wynosi 3:2, 7:4, a nawet 15:8 [86].

Tetraedryczna budowa grup fosfonowych oraz wysoki ładunek ujemny powodują, że ligandy te chętniej tworzą formy dinuklearne niż dimeryczne. Tworzenie oligonuklearnych kompleksów z ligandami bisfosfonowymi jest powszechną cechą tych związków jako ciał stałych [87].

Koordinacja drugiego liganda i utworzenie prostej formy $[ML_2]^{6-}$ jest utrudnione ze względu na silne elektrostatyczne oddziaływanie czterech ujemnie naładowanych grup fosfonowych. Dwa w pełni zdeprotonowane bisfosfonowe ligandy wnoszą w otoczenie jonu metalu znaczny ładunek ujemny (-8).

Najbardziej wyczerpujące informacje na temat kwasów 1-hydroksyalkilo-1,1-bisfosfonowych dotyczą kompleksów miedzi(II) [72, 74]. Obecność w cząsteczce dwóch ujemnie naładowanych grup fosfonowych silnie sprzyja tworzeniu, w niższym zakresie pH, równomolowych kompleksów protonowanych $[Cu(H_2L)]$ i $[Cu(HL)]^-$. Koordinacja do jonu metalu w tych kompleksach odbywa się za pomocą jednej lub obu grup fosfonowych jednokrotnie sprotonowanych, z utworzeniem sześciocząłowego pierścienia chelatowego [72, 87].

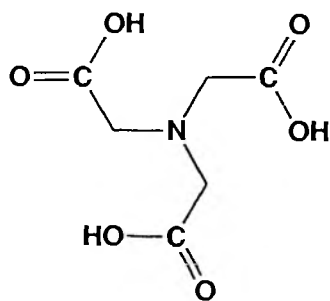


Schemat 4. Sposób koordynacji w kompleksie $[Zn_4L_3H_3]$

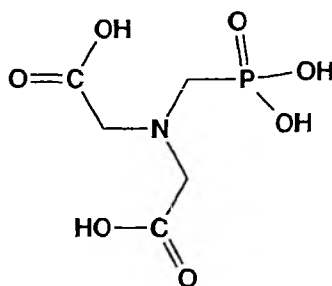
Szczególnie interesujące, z punktu widzenia własności kompleksotwórczych, wydają się być *N*-podstawione pochodne kwasu aminometylenobisfosfonowego. W odróżnieniu od ich strukturalnych analogów *N*-podstawionych pochodnych kwasu iminodi(metylenofosfonowego) [65] tworzą, obok kompleksów równomolowych, również formy, w których stosunek molowy metalu do liganda wynosi 1:2. W układach z tymi ligandami stwierdzono również występowanie form polimerycznych typu $[M_4L_3H_3]$ i $[M_3L_2H_2]$. Koordynacja w kompleksach polimerycznych, zarówno w układach z jonami Zn^{2+} jak i Mg^{2+} , odbywa się najprawdopodobniej jedynie przy udziale donorów tlenowych (Schemat 4) [83].

5.5. KWASY TRI- I TETRAFOSFONOWE

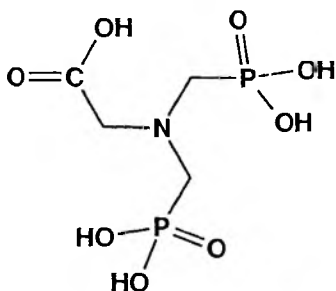
N-podstawione pochodne kwasu nitrylotrioctowego (Schemat 5) należą do jednych z intensywniej badanych związków z ugrupowaniem(ami) fosfonowym(i).



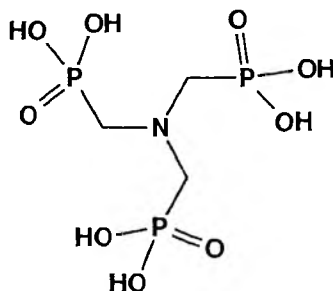
Kwas nitrylotrioctowy



Kwas *N*-(fosfonometylo)-
iminodiacetowy



N,N-bis(fosfonometylo)glicyna



Kwas
nitrylotris(metylofosfonowy)

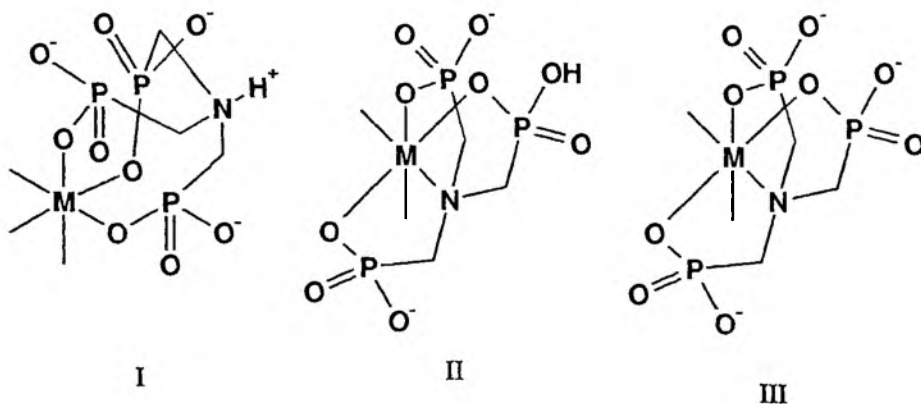
Schemat 5. Kwas nitrylotrioctowy i jego fosfonowe pochodne

Kwasy te są pochodnymi kwasu nitrylotrioctowego, otrzymanymi w wyniku stopniowego podstawiania grup karboksylowych przez grupy fosfonowe. Najbardziej zasadowym donorem w tych ligandach jest trzeciorzędowa grupa aminowa, której zasadowość wzrasta wraz ze wzrostem liczby przyłączonych grup fosfonowych (Tabela 8). Wysoka wartość stałej dysocjacji tej grupy jest interpretowana jako skutek dużej gęstości elektronowej, występującej na atomie azotu, a powstałej w wyniku obecności grup fosfonowych, z których każda posiada podwójny ładunek ujemny [97, 104].

Tabela 8. Wartości stałych dysocjacji dla pochodnych kwasu nitrylotrioctowego, $I = 0,2 \text{ mol/dm}^3$ (KCl), $t = 25^\circ\text{C}$

	pK_{NH^+}	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	pK_{COOH}	pK_{COOH}	[Lit.]
(H_5L^+)	10,52	5,52	–	–	2,33	$\approx 1,4$	[104]
(H_6L^+)	11,49	6,28	4,85	–	1,76	–	[49]
(H_7L^+)	12,30	6,98	5,69	4,46	–	–	[101]

W literaturze można znaleźć szereg informacji na temat ich właściwości kwasowo-zasadowych [88, 89, 90] i kompleksotwórczych [4, 74, 89–104].



Schemat 6. Sposób koordynacji w kompleksach $[\text{MHL}]^{3-}$ i $[\text{ML}]^{4-}$ tworzonych przez kwas nitrylotrisfosfonowy

Modele równowagowe i sposób koordynacji w poszczególnych kompleksach z jonami M^{2+} są bardzo podobne. Wszystkie fosfonowe pochodne kwasu nitrylotrioctowego tworzą, zarówno z jonami berylowców [89, 91–98] jak i z dwuwartościowymi jonami pierwiastków przejściowych [74, 89, 90, 99–101], wyłącznie kompleksy typu $[\text{MH}_n\text{L}]$ (gdzie $n = 0, 1, 2, 3$ lub 4 , w zależności od rodzaju liganda).

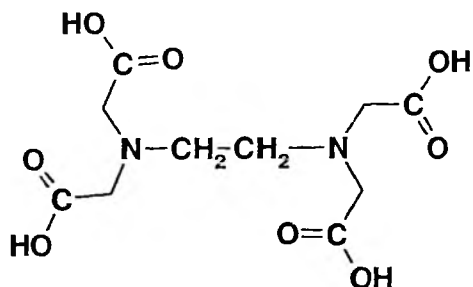
W roztworach jonów pierwiastków przejściowych znaleziono dodatkowo formę $[MLH_2]^-$, będącą wynikiem deprotonacji cząsteczki wody skoordynowanej do jonu metalu [101]. Zawada przestrzenna i wysoki ładunek ujemny zgromadzony na grupach fosfonowych, utrudniają przyłączenie drugiej cząsteczki liganda. Ładunek takiego kompleksu, dla przedstawionej serii ligandów wynosiłby odpowiednio -6 , -8 lub -10 . Trwałość kompleksów $[ML]^{4-}$ tworzonych przez kwas nitrylotris(metylofosfonowy) zmienia się w szeregu: $Mn^{2+} < Ni^{2+} < Cd^{2+} < Fe^{2+} < Co^{2+} < Zn^{2+} < Cu^{2+}$ [74, 89, 100] Koordynacja w tej formie odbywa się za pomocą donora azotowego i atomów tlenu grup fosfonowych lub karboksylowych z utworzeniem trzech pięcioczłonowych pierścieni chelatowych (Schemat 6, struktura III).

Badania spektroskopowe kompleksów Cu^{2+} z kwasem nitrylotriooctowym i jego fosfonowymi pochodnymi pokazały, że z takim sposobem koordynacji związane jest obniżenie symetrii kompleksu i rozszczepienie pasma $d-d$ w widmie elektronowym [49, 101] Dane potencjometryczne i spektroskopowe wskazują, że w kompleksach protonowanych atom azotu pozostaje skoordynowany (Schemat 6, struktura II) [74, 89, 100, 101] Potwierdzeniem udziału w koordynacji atomu azotu w kompleksie protonowanym typu $[M(H_3L)]$ są opublikowane ostatnie dane krystalograficzne [90].

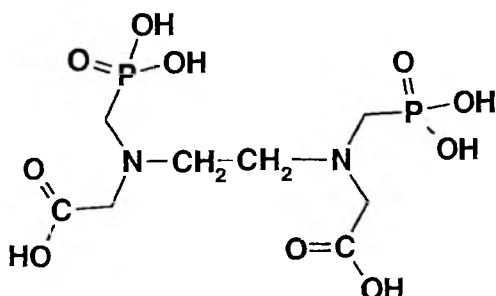
Odmiennej sposób koordynacji obserwuje się w kompleksach tworzonych przez te ligandy z jonami berylowców. W formie kompleksowej $[ML]$, fosfonowe pochodne kwasu nitrylotriooctowego są ligandami czterodonorowymi (koordynacja typu $\{N, O, O, O\}$) (Schemat 6, struktura III), podczas gdy w formie $[MHL]$ w procesie koordynacji zaangażowane są jedynie atomy tlenu grup fosfonowych, natomiast proton znajduje się na atomie azotu (Schemat 6, struktura I) [74, 89, 92, 95, 97, 98]. Tworzeniu tego drugiego kompleksu towarzyszy utworzenie dwóch ośmioczłonowych pierścieni chelatowych. Wiązanie $M-N$ ($M = Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$), w kompleksie $[ML]$, jest bardzo słabe, o charakterze raczej jonowym, z największym udziałem wiązania kowalencyjnego w kompleksie magnezu(II) [95] Trwałość kompleksów typu $[ML]$ tworzonych przez pochodne kwasu nitrylotriooctowego wzrasta wraz ze zmniejszaniem się promienia jonowego metalu [89]: $Mg^{2+} < Ca^{2+} > Sr^{2+} > Ba^{2+}$.

Inną, równie szeroko badaną grupą związków są fosfonowe pochodne poliamin, w cząsteczkach których atomy wodoru połączone z atomami azotu zastąpiono kolejno grupami fosfonowymi. W literaturze dotyczącej tej grupy związków najwięcej miejsca poświęcono fosfonowym pochodnym etylenodiaminy, które mogą być jednocześnie traktowane jako pochodne kwasu etylenodiaminotetraooctowego (Schemat 7) [2, 3, 98, 103, 105–119].

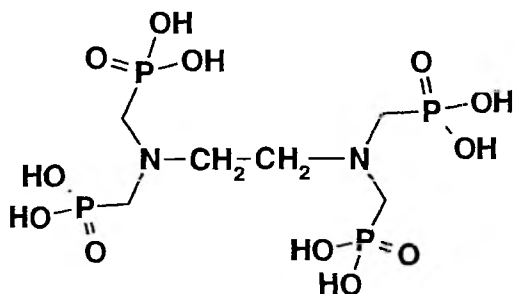
Pomimo dużych rozbieżności w wartościach stałych protonowania, zawartych w literaturze, jednoznacznie można stwierdzić, że najbardziej zasadową grupą wszystkich przedstawionych fosfonowych pochodnych kwasu etylenodiaminotetraooctowego jest, podobnie jak w przypadku fosfonowych pochodnych kwasu nitrylotriooctowego, jedna z trzeciorzędowych grup aminowych [3, 103, 107, 109–111, 113–116].



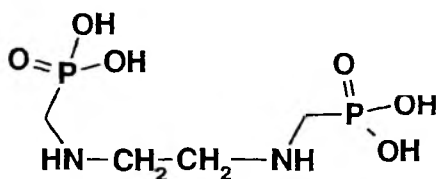
Kwas
etylenodiaminotetraoctowy



Kwas etylenodiamino-*N,N'*-
dimetylenofosfonowy-*N,N'*-
dioctowy
(H_8L)²⁺



Kwas etylenodiaminotetra-
(metylenofosfonowy)
($H_{10}L$)²⁺



Kwas etylenodiamino-*N,N'*-
dimetylenofosfonowy
(H_6L)²⁺

Schemat 7. Kwas etylenodiaminotetraoctowy i jego fosfonowe pochodne

Tabela 9. Wartości stałych dysocjacji dla fosfonowych pochodnych etylenodiaminy, $I = 0,1 \text{ mol/dm}^3 (\text{KNO}_3)$, $t = 25^\circ\text{C}$

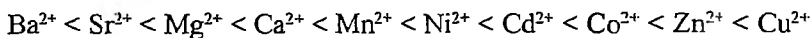
[Lit.]	[116]	[113]	[114]	[110]
	$(\text{H}_{10}\text{L})^{2+}$	$(\text{H}_{10}\text{L})^{2+}$	$(\text{H}_8\text{L})^{2+}$	$(\text{H}_6\text{L})^{2+}$
pK_{NH^+}	13,0	10,60	10,43	10,60
pK_{NH^+}	9,85*	10,48	7,81	7,72
$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	7,87	9,27	6,38	5,74
$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	6,40	7,39	3,90	4,58
$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	5,12	5,63	–	–
$pK_{\text{PO}_3\text{H}^-}$	2,96	3,80	–	–
$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	<1	2,73	–	–
$pK_{\text{PO}_3\text{H}_2}$	–	2,43	–	–
pK_{COOH}	–	–	2,49	–
pK_{COOH}	–	–	1,66	–

* objaśnienie w tekście

Zestawienie kolejnych grup, pod względem zasadowości (Tabela 9), jest sprawą dyskusyjną. Według wcześniejszych danych literaturowych, druga, obecna w cząsteczce trzeciorzędowa grupa aminowa, jest prawdopodobnie kolejną grupą ulegającą protonowaniu [107,109–111,115]. Obie te grupy różnią się wyraźnie zasadowością, a różnica ta osiąga wartość trzech jednostek logarytmicznych. Natomiast badania spektroskopowe NMR prowadzone w zespole Sawada [116] wykazały, że przyczyną tak dużej różnicy w zasadowości obu grup aminowych jest obecność wiązania wodorowego ($\text{NH}^+\dots\text{N}$) w jednoprotonej formie liganda (Schemat 8). Zatem drugą w kolejności grupą, ulegającą protonowaniu, jest głównie grupa fosfonowa. Dopiero w trójprotonowej formie liganda obie grupy aminowe są sprotonowane. W przypadku fosfonowej pochodnej kwasu heksylenodiaminotetrafosfonowego, w cząsteczce którego obie grupy aminowe rozdzielone są łańcuchem heksylowym, nie zaobserwowano obecności wiązania wodorowego i różnica pomiędzy dwoma najwyższymi stałymi protonowania jest zupełnie niewielka. W tym przypadku, jako pierwsze, ulegają protonowaniu obie trzeciorzędowe grupy aminowe [116]. W cząsteczkach fosfonowych pochodnych etylenodiaminy obserwuje się również inny

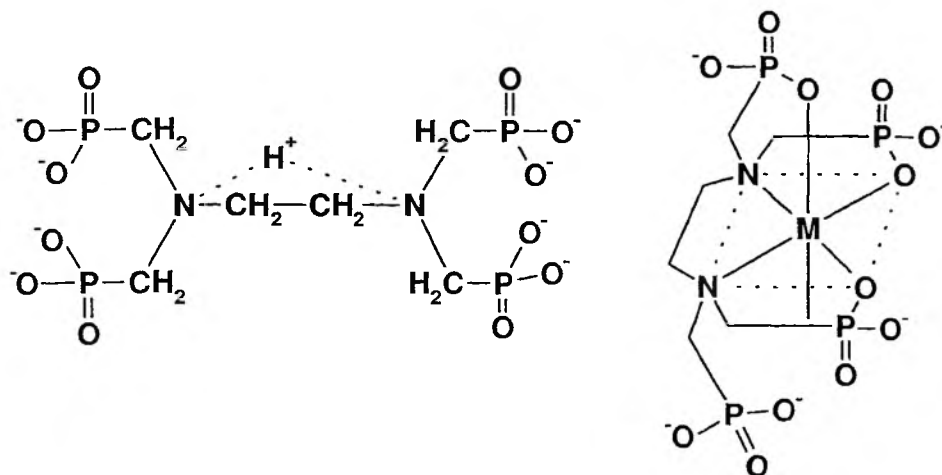
rodzaj oddziaływania wewnątrzcząsteczkowego, a mianowicie wiązanie wodorowe pomiędzy sprotonowanym azotem i ugrupowaniem fosfonowym [2, 98, 105, 107, 109, 112, 116]. Kolejne protony przyłączają się, w miarę obniżania pH, do grup fosfonowych $-PO_3^{2-}$ oraz grup karboksylowych, jeżeli takie są obecne w cząsteczce.

Wszystkie fosfonowe pochodne kwasu etylenodiaminotetraoctowego tworzą z jonami metali wyłącznie kompleksy równomolowe typu $[MH_nL]$ (gdzie n przyjmuje wartości 0, 1, 2, 3, 4, w zależności od ilości i rodzaju grup funkcyjnych obecnych w cząsteczce liganda) [2, 3, 98, 110, 111, 113, 117, 118]. W roztworze jonów metali przejściowych oraz jonów Ga^{3+} znaleziony został dodatkowo kompleks typu $[M(OH)L]$ [114, 118]. Modele równowagowe w układach z jonami M^{2+} (gdzie $M = Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$ i Cd^{2+}) zasadniczo nie różnią się. Wartości stałych trwałości kompleksów typu $[ML]^{6-}$ tworzonych przez kwas etylenodiaminotetrafosfonowy zmieniają się według szeregu [98, 117, 118].



Najnowsze dane wskazują, że w proces koordynacji jonu metalu (oprócz berylowców), w tej formie, zaangażowane są oba donory azotowe oraz atomy tlenu grup fosfonowych (Schemat 8), przy czym zaangażowanie w proces koordynacji czwartej grupy fosfonowej może być wysoce utrudnione ze względów elektrostatycznych (zatem możliwe jest utworzenie tylko czterech pierścieni chelatowych) [118]. Natomiast w kompleksach berylowców jeden z atomów azotu nie bierze udziału w procesie koordynacji, a powstające wiązanie metal–azot jest bardzo słabe i ma charakter głównie jonowy [98]. Po uwzględnieniu zasadowości donorów azotowych w wartościach stałych trwałości kompleksów, podwójnie naładowane grupy fosfonowe okazują się być nieco słabszymi czynnikami chelatującymi w stosunku do grup karboksylowych w kwasie etylenodiaminotetraoctowym [110]. Kiedy dwie (lub więcej) grupy fosfonowe o podwójnym ładunku ujemnym każda koordynują do pojedynczego jonu metalu, wzajemne odpychanie tych grup prowadzi do obniżenia ich powinowactwa do jonu centralnego. Tak więc ligandy tego typu powinny być i są szczególnie efektywne w stosunku do jonów metali o ładunku wyższym niż +2. Jony metali posiadające ładunki +3 lub +4 mogą efektywniej neutralizować wzajemne odpychanie grup fosfonowych, a tworzone przez nie kompleksy chelatowe osiągają znacznie wyższą trwałość [107].

W miarę obniżania pH następuje stopniowa protonacja kompleksu $[ML]$. W kompleksach protonowanych tworzonych przez jony metali przejściowych i lantanowców kolejne protony przyłączane są zwykle do grup fosfonowych bądź karboksylowych, a wiązania metal–azot pozostają nienaruszone [103, 111, 115]. Badania potencjometryczne, spektroskopowe NMR i kalorymetryczne, prowadzone przez Sawada i współpracowników [98] w roztworach jonów berylowców i kwasu etylenodiaminotetrafosfonowego pokazały, że sposób koordynacji w protonowanych kompleksach tych jonów jest bardziej złożony, inny w kompleksach magnezu(II) a inny w kompleksach pozostałych berylowców.



Schemat 8. Forma jednoprotonowa liganda HL⁷ oraz sposób koordynacji w kompleksie [ML]⁴ tworzonym przez kwas ctylenodiaminotetrafosfonowy

UWAGI KOŃCOWE

Istotny wpływ na właściwości kwasowo-zasadowe poszczególnych grup funkcyjnych w kwasach fosfonowych i aminofosfonowych mają takie czynniki jak: ilość grup fosfonowych w cząsteczce, obecność innych grup funkcyjnych (np. -COOH, -NH₃⁺, -OH⁻), odległość pomiędzy poszczególnymi grupami funkcyjnymi, a zatem ich wzajemny wpływ na siebie, czy możliwość tworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych między poszczególnymi grupami oraz obecność i rodzaj podstawników występujących w cząsteczce.

Grupa fosfonowa może koordynować do jonu metalu przez jeden lub najwyżej dwa atomy tlenu, mimo iż posiada trzy. Względy steryczne, wynikające z typu hybrydyzacji fosforu – *sp*³, nie pozwalają wykorzystać do koordynacji wszystkich atomów tlenu jednocześnie.

Obecność grupy -NH₂ w cząsteczce kwasu aminofosfonowego w odpowiedniej odległości od grupy -PO₃²⁻ zwiększa zdolności koordynacyjne całej cząsteczki, w stosunku do prostego kwasu fosfonowego, poprzez możliwość jednoczesnego udziału w koordynacji azotu aminowego i tlenu fosfonowego, a w rezultacie poprzez tworzenie pięcio- lub sześcioczłonowych pierścieni chelatowych.

Wszystkie fosfonowe pochodne zawierające dwie i więcej grupy fosfonowe wykazują tendencję do tworzenia głównie prostych kompleksów równomolowych typu [MH_nL] (gdzie *n* = 0, 1, 2, 3, 4 w zależności od ilości i rodzaju grup funkcyjnych obecnych w cząsteczce liganda). Ze względów elektrostatycznych i przestrzennych tworzenie przez te ligandy form kompleksowych typu [ML₂] jest wysoce utrud-

nione, a ligandy zawierające trzy i więcej grup fosfonowych nie tworzą tego rodzaju form.

Powszechną cechą ligandów bisfosfonowych (zawierających ugrupowanie P–C–P) jest tworzenie form polimerycznych.

Właściwości donorowe polifosfonianów zależą od różnych czynników, między innymi takich jak: rodzaj i wielkość promienia jonowego metalu, ładunek liganda, obecność dodatkowych miejsc koordynacyjnych, utrudnienia steryczne związane z budową przestrzenną liganda.

Ogólnie, w układach z jonami metali przejściowych w proces koordynacji zaangażowane są donory tlenowe i azotowe, w układach z jonami berylowców preferowana jest raczej koordynacja tlenowa, a powstające wiązanie metal(II) – N ma charakter głównie jonowy.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Szczepaniak, J. Siepak, *Wiad. Chem.*, 1975, **29**, 193.
- [2] M.I. Kabachnik, T.Ya. Medved', N.M. Dyatlova, M.V. Rudomino, *Usp. Khim.*, 1974, **43**, 1554.
- [3] M.T.M. Zaki, E.N. Rizkalla, *Talanta*, 1980, **27**, 423.
- [4] S. Lacour, V. Deluchat, J.C. Bollinger, B. Serpaud, *Talanta*, 1998, **46**, 999.
- [5] A.R. Garifzyanov, E.Yu. Mikryukova, V.F. Toronova, *Zh. Obshch. Khim.*, 1991, **61**, 1346.
- [6] K.L. Nash, *Sep. Sci. Technol.*, 1999, **34**, 911.
- [7] P. Kafarski, P. Mastalerz, *Beitr. Werkst. Forsch.*, 1984, **H21**, 1.
- [8] P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 1991, **63**, 193.
- [9] R.G.G. Russell, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 1999, **144-146**, 793.
- [10] E. Bałczewska, P. Bałczewski, *Wiad. Chem.*, 2000, **54**, 1075.
- [11] M. Soroka, *Wybrane problemy chemii kwasów aminofosfonowych*, *Prace Naukowe Instytutu Chemii Organicznej i Fizycznej Politechniki Wrocławskiej*, Wrocław 1987, Nr 32, seria: Monografie Nr 17.
- [12] B. Lejczak, *Aktywność biologiczna aminofosfonianów i fosfonoptydów*, *Prace Naukowe Instytutu Chemii Organicznej i Fizycznej Politechniki Wrocławskiej*, Wrocław 1988, Nr 32, seria: Monografie Nr 19.
- [13] B. Boduszek, *Heterocykliczne kwasy aminofosfonowe – synteza i aktywność biologiczna*, *Prace Naukowe Instytutu Chemii Organicznej i Fizycznej Politechniki Wrocławskiej*, Wrocław 1997, Nr 38, seria: Monografie Nr 22.
- [14] G. Forlani, B. Lejczak, P. Kafarski, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1996, **55**, 180.
- [15] B. Lejczak, B. Boduszek, P. Kafarski, G. Forlani, H. Wojtasek, P. Wieczorek, *J. Plant Growth Regul.*, 1996, **15**, 109.
- [16] G. Forlani, P. Kafarski, B. Lejczak, B. Boduszek, R. Gancarz, C. Torreilles, J. Soloducho, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 1996, **109-110**, 353.
- [17] G. Forlani, P. Kafarski, B. Lejczak, P. Wieczorek, *J. Plant Growth Regul.*, 1997, **16**, 147.
- [18] P. Kafarski, B. Lejczak, G. Forlani, R. Gancarz, C. Torreilles, J. Grembecka, A. Ryczek, P. Wieczorek, *J. Plant Growth Regul.*, 1997, **16**, 153.
- [19] P. Kafarski, *Wiad. Chem.*, 1997, **51**, 125.
- [20] F.H. Ebetino, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 1999, **144-146**, 9.

- [21] L. Widler, K.A. Jaeggi, J.R. Green, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 1999, **144-146**, 5.
- [22] P. Rumpf, V. Chavane, *Compt. Rend.*, 1947, **224**, 919.
- [23] V. Chavane, *Ann. Chim.*, 1949, **4**, 383.
- [24] C. Crofts, G.M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 3379.
- [25] C. Crofts, G.M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 5738.
- [26] F.W. Bennett, H.J. Emeleus, R.N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3598.
- [27] L.D. Freedman, G.O. Doak, *Chem. Rev.*, 1957, **57**, 479.
- [28] N.M. Dyatlova, V.V. Medyntsev, T. Ya. Medved', M.I. Kabachnik, *Zh. Obshch. Khim.*, 1968, **38**, 1065.
- [29] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *Talanta*, 1979, **26**, 381.
- [30] E.N. Rizkalla, M.T.M. Zaki, *Talanta*, 1979, **26**, 979.
- [31] V.P. Novikov, T.I. Ignat'eva, O.A. Raevskii, *Zh. Neorg. Khim.*, 1986, **31**, 1474.
- [32] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1981, 2423.
- [33] D. Sanna, G. Micera, P. Buglyo, T. Kiss, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, 87.
- [34] V. Böhmer, W. Vogot, S. Chafaa, J. Meullemeestre, M. Schwing, F. Vierling, *Helv. Chim. Acta*, 1993, **76**, 139.
- [35] H. Sigel, Carla P. Da Costa, R. Bruce Martin, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **219-221**, 435.
- [36] M. Wozniak, J. Nicole, G. Tridot, *Chimie Analytique*, 1971, **53**, 512.
- [37] M. Wozniak, J. Nicole, G. Tridot, *Analisis*, 1972, **1**, 498.
- [38] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *Bull. Soc. Chim. France*, 1972, **11**, 4445.
- [39] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *Bull. Soc. Chim. France*, 1978, **3-4**, 153.
- [40] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *Talanta*, 1978, **25**, 633.
- [41] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *Talanta*, 1978, **25**, 643.
- [42] M. Wozniak, G. Nowogrocki, *Talanta*, 1979, **26**, 1135.
- [43] T. Kiss, J. Balla, G. Nagy, H. Kozłowski, J. Kowalik, *Inorg. Chim. Acta.*, 1987, **138**, 25.
- [44] V.P. Kuchar', V.A. Solodenko, *Usp. Chim.*, 1987, **56**, 1504.
- [45] E. Matczak-Jon, B. Kurzak, W. Sawka-Dobrowolska, B. Lejczak i P. Kafarski, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1998, 161.
- [46] J. Balla, T. Kiss, M. Jeżowska-Bojczuk, H. Kozłowski, P. Kafarski, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1990, 1861.
- [47] J. Balla, M. Jeżowska-Bojczuk, T. Kiss, H. Kozłowski, B. Lejczak i E. Matczak-Jon, *J. Inorg. Biochem.*, 1990, **40**, 37.
- [48] T. Kiss, M. Jeżowska-Bojczuk, H. Kozłowski, P. Kafarski, K. Antczak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1991, 2275.
- [49] M. Jeżowska-Bojczuk, T. Kiss, H. Kozłowski, P. Decock, J. Barycki, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1994, 811.
- [50] L. Chruściński, P. Młynarz, K. Malinowska, J. Ochocki, B. Boduszek, H. Kozłowska, *Inorg. Chim. Acta*, 2000, **303**, 47.
- [51] R.J. Motekaitis, A.E. Martell, *J. Coord. Chem.*, 1985, **14**, 139.
- [52] T. Kiss, E. Farkas, H. Kozłowski, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **155**, 281.
- [53] E. Matczak-Jon, B. Kurzak, W. Sawka-Dobrowolska, P. Kafarski i B. Lejczak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, 3455.
- [54] J. Kobyłecka, B. Ptasiński, A. Zwolińska, *Monatsh. Chem*, 2000, **131**, 1.
- [55] B. Kurzak, E. Matczak-Jon, M. Hoffmann, *J. Coord. Chem.*, 1998, **43**, 243.
- [56] P. Ayyappan, O.R. Evans, B.M. Foxman, K.A. Wheeler, T.H. Warren, W. Lin, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 23, 5954.
- [57] K. Kurzak, B. Kurzak, E. Matczak-Jon i M. Hoffmann, *Spect. Lett.*, 1996, **29**, 1307.
- [58] G. Schwarzenbach, J. Zurc, *Monatsh. Chem.*, 1950, **81**, 202.

- [59] G. Schwarzenbach, P. Ruckstuhl, J. Zurc, *Helv. Chim. Acta*, 1951, **34**, 53, 455.
- [60] R.R. Irani, K. Moedritzer, *J. Phys. Chem.*, 1962, **66**, 1349.
- [61] M.I. Kabachnik, R.P. Lastovskii, T. Ya. Medved', V.V. Medyntsev, I.D. Kolpakova, N.M. Dyatlova, *Dokl. A.N. SSSR*, 1967, **177**, 582.
- [62] T. Kiss, B. Toth, *Talanta*, 1982, **29**, 539.
- [63] T. Kiss, E. Farkas, H. Kozłowski, Z. Siatecki, P. Kafarski, B. Lejczak, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1989, 1053.
- [64] L. Schmitt, P. Bortmann, G. Schlewer, B. Spiess, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1993, 2257.
- [65] A. Kamecka, B. Kurzak, *Wiad. Chem.*, 2002, **56**, 3-4, 315.
- [66] R.A.M.J. Claessens, J.G.M. van der Linden, *J. Inorg. Biochem.*, 1984, **21**, 73.
- [67] E.G. Afonin, T.A. Matkovskaya, N.I. Pechurova, *Zh. Neorg. Khim.*, 1989, **34**, 59.
- [68] R.L. Carroll, R.R. Irani, *Inorg. Chem.*, 1967, **6**, 1994.
- [69] R.L. Carroll, R.R. Irani, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1968, **30**, 2971.
- [70] K.L. Nash, P. Horowitz, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **169**, 245.
- [71] E.N. Rizkalla, M.T.M. Zaki, M.I. Ismail, *Talanta*, 1980, **27**, 715.
- [72] M. Dyba, M. Jeżowska-Bojczuk, E. Kiss, T. Kiss, H. Kozłowski, Y. Leroux i D. El Manouni, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, 1119.
- [73] H. Wada, Q. Fernando, *Anal. Chem.*, 1972, **44**, 1640.
- [74] V. Deluchat, J.C. Bollinger, B. Serpaud, C. Caullet, *Talanta*, 1997, **44**, 897.
- [75] M. Dyba, H. Kozłowski, A. Tlałka, Y. Leroux and D. El Manouni, *Polish J. Chem.*, 1998, **72**, 1148.
- [76] J.R. Zeevaart, N.V. Jarvis, W.K.A. Louw, G.E. Jackson, I. Cukrowski, C.J. Mouton, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **73**, 265.
- [77] E. Gumienna, J. Jezierska, M. Lecouvey, Y. Leroux, H. Kozłowski, *J. Inorg. Biochem.*, 2002, **89**, 13.
- [78] M.N. Rusina, T.M. Balashova, B.V. Zhadanov, A. Yu. Tsitrina, I.A. Polyakova, *Zh. Obshch. Khim.*, 1977, **47**, 1721.
- [79] G. Gross, T. Ya. Medved', B. Kostizella, F.I. Bel'skii, M.I. Kabachnik, *Zh. Obshch. Khim.*, 1978, **48**, 1914.
- [80] J.E. Bollinger, D. Max Roundhill, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 2821.
- [81] J.E. Bollinger, D. Max Roundhill, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 6421.
- [82] B. Boduszek, M. Dyba, M. Jeżowska-Bojczuk, T. Kiss, H. Kozłowski, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 973.
- [83] E. Matczak-Jon, B. Kurzak, A. Kamecka, P. Kafarski, *Polyhedron*, 2002, **21**, 321.
- [84] E. Gumienna-Kontecka, R. Silvagni, R. Lipinski, M. Lecouvey, F.C. Marincola, G. Crisponi, V.M. Nurchi, Y. Leroux, H. Kozłowski, *Inorg. Chim. Acta*, 2002, **339**, 111.
- [85] L.V. Goeva, N.M. Dyatlova, N.T. Kuznetsov, N.I. Torsunova, G.D. Frangulyan, V.V. Tsapkin, *Radiokhimiya*, 1982, **24**, 591.
- [86] R.J. Grabenstetter, W.A. Cilley, *J. Phys. Chem.*, 1971, **75**, 676.
- [87] Y. Leroux, A. Neuman, H. Gillier, D. El Manouni, Z. Abkhar, T. Prangé, *Supramolecular Chemistry*, 1995, **5**, 267.
- [88] L.V. Nikitina, A.I. Grigor'ev, N.M. Dyatlova, *Zh. Obshch. Khim.*, 1974, **44**, 1598.
- [89] K. Sawada, W. Duan, M. Ono, K. Satoh, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2000, 919.
- [90] F. Ceconi, C.A. Ghilardi, P.A. Lorenzo Luis, S. Midollini, A. Orlandini, D. Dakternieks, A. Duthie, S. Dominguez, E. Berti, A. Vacca, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 211, (2001).
- [91] G. Schwarzenbach, H. Ackermann, P. Ruckstuhl, *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32**, 1175.
- [92] R.P. Carter, R.L. Carroll, R.R. Irani, *Inorg. Chem.*, 1967, **6**, 939.
- [93] R.P. Carter, M.M. Crutchfield, R.R. Irani, *Inorg. Chem.*, 1967, **6**, 943.
- [94] A.I. Grigor'ev, L.V. Nikitina, N.M. Dyatlova, *Zh. Neorg. Khim.*, 1974, **19**, 1970.

- [95] L.V. Nikitina, A.I. Grigor'ev, N.M. Dyatlova, Zh. Obshch. Khim., 1974, **44**, 1669.
- [96] R.Kh. Samakaev, N.M. Dyatlova, L.T. Dytyuk, Zh. Neorg. Khim., 1984, **29**, 3179.
- [97] K. Sawada, T. Araki, T. Suzuki, Inorg. Chem., 1987, **26**, 1199.
- [98] K. Sawada, T. Miyagawa, T. Sakaguchi, K. Doi, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1993, 3777.
- [99] S.S. Morozova, L.V. Nikitina, N.M. Dyatlova, G.V. Serebryakova, Zh. Neorg. Khim., 1975, **20**, 413.
- [100] K. Sawada, T. Araki, T. Suzuki, K. Doi, Inorg. Chem., 1989, **28**, 2687.
- [101] P. Buglyo, T. Kiss, M. Dyba, M. Jeżowska-Bojczuk, H. Kozłowski, S. Bouhsina, Polyhedron, 1997, **16**, 3447.
- [102] V.E. Larchenko, K.I. Popov, A.I. Grigor'ev, N.M. Dyatlova, Koord. Khim., 1984, **10**, 1187.
- [103] K. Sawada, M. Kuribayashi, T. Suzuki, H. Miyamoto, J. Solut. Chem., 1991, **20**, 829.
- [104] D. Sanna, I. Bódi, S. Bouhsina, G. Micera, T. Kiss, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1999, 3275.
- [105] S.J. Westerback, A.E. Martell, Nature, 1956, **178**, 321.
- [106] N.M. Dyatlova, M.I. Kabachnik, T.Ya. Medved', M.V. Rudomino, Yu.F. Belugin, Dokl. A.N. SSSR, 1965, **161**, 607.
- [107] S. Westerback, K.S. Rajan, A.E. Martell, J. Am. Chem. Soc., 1965, **87**, 2567.
- [108] M.I. Kabachnik, N.M. Dyatlova, T.Ya. Medved', Yu.F. Belugin, V.V. Sidorenko, Dokl. A.N. SSSR, 1967, **175**, 351.
- [109] N.M. Dyatlova, V.V. Medyntsev, T.Ya. Medved', M.I. Kabachnik, Zh. Obshch. Khim., 1968, **38**, 1076.
- [110] R.J. Motekaitis, I. Murase, A.E. Martell, J. Inorg. Nucl. Chem., 1971, **33**, 3353.
- [111] R.J. Motekaitis, I. Murase, A.E. Martell, Inorg. Chem., 1976, **15**, 2303.
- [112] I.N. Marov, L.V. Ruzaikina, V.A. Ryabukhin, P.A. Korovaikov, N.M. Dyatlova, Koord. Khim., 1977, **3**, 1333.
- [113] E.N. Rizkalla, M.T.M. Zaki, Talanta, 1979, **26**, 507.
- [114] R.J. Motekaitis, A.E. Martell, Inorg. Chem., 1980, **19**, 1646.
- [115] E.N. Rizkalla, G.R. Choppin, Inorg. Chem., 1983, **22**, 1478.
- [116] T. Ichikawa, K. Sawada, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1997, **70**, 829.
- [117] W. Duan, H. Oota, K. Sawada, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1999, 3075.
- [118] W. Duan, K. Satoh, K. Sawada, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2001, **74**, 487.
- [119] K. Popov, A. Popov, H. Rönkkömäki, A. Vendilo, L.H.J. Lajunen, J. Solut. Chem., 2002, **31**, 511.
- [120] J. Inczedy, *Równowagi kompleksowania w chemii analitycznej*, PWN, Warszawa, 1979.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 marca 2003

**POŁĄCZENIA LANTANOWCÓW
Z NIEWSPÓLMIERNYMI STRUKTURAMI
WARSTWOWYMI**

**RARE EARTH COMPOUNDS WITH
INCOMMENSURATE LAYERED STRUCTURES**

Tomasz Palewski

*Międzynarodowe Laboratorium Silnych Pól Magnetycznych i Niskich Temperatur,
ul. Gajowicka 95, 53-421 Wrocław*

Pamięci profesora doktora habilitowanego Włodzimierza Trzebiatowskiego,
mego najważniejszego przewodnika w pracy naukowej

Abstract

Wstęp

1. Kryształy złożone
2. Struktura krystaliczna misfitów
3. Ustalanie wzoru chemicznego
4. Metody otrzymywania misfitów
5. Misfity ziem rzadkich
6. Właściwości fizyczne
7. Właściwości elektryczne
8. Nadprzewodnictwo
9. Właściwości magnetyczne
10. Odbicie, transmisja i absorpcja fotonów
11. Spektroskopia fotoelektronowa
12. Struktury pasmowe
13. Co zostało do zbadania?

Piśmiennictwo cytowane



Doc. Dr hab. Tomasz Palewski pracuje w Międzynarodowym Laboratorium Silnych Pól Magnetycznych i Niskich Temperatur we Wrocławiu. Zajmuje się fizykochemią ciała stałego, a głównie interesują go właściwości magnetyczne i elektryczne, w tym nadprzewodnictwo, połączeń zawierających pierwiastki 4f- i 5f-elektronowe. Jego dorobek naukowy obejmuje ponad 70 pozycji, w tym sześć tomów Międzynarodowych Tablic Landolta-Börnsteina dotyczących podwójnych i potrójnych połączeń lantanowców z pierwiastkami V i VI głównej grupy układu okresowego.

Dyplom inżyniera magistra chemii uzyskał w 1964 roku na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej, gdzie podjął pracę jako nauczyciel akademicki w Katedrze Chemii Nieorganicznej, następnie przekształconej w Instytut Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich.

Pracę doktorską pod kierunkiem prof. dr hab. Włodzimierza Trzebiatowskiego obronił w 1972 roku. W czasie swej pracy dydaktycznej napisał i był redaktorem czterech skryptów dla studentów Politechniki Wrocławskiej z Wydziału Chemii i Wydziału Podstawowych Problemów Techniki.

W 1985 roku przechodzi do pracy w Międzynarodowym Laboratorium, początkowo jako kierownik pracowni naukowej, a potem jako zastępca dyrektora tej jednostki, gdzie pracuje na tym stanowisku do dziś. W 1992 roku habilitował się na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej.

ABSTRACT

In a family of sulfide and selenide compounds are known composite crystals with incommensurate layered crystal structure and with a general formula $(MX)_{1+n}(TX_2)_m$, where $M = \text{Pb, Sn, Sb, Bi}$ and rare earth metals (Ln), $T = \text{Ti, V, Cr, Nb}$ and Ta , and $X = \text{S}$ and Se which in the English scientific literature are called „misfits”. The crystal structure of misfits consist of two types of slabs with strong intra-slab bonding and a weaker interaction between them. One type of slabs (TX_2) is a three-atom-thick sandwich of a transition metal T layer between layers of chalcogenide atoms X, the second one (MX) consists of a two-atom-thick double layer of atoms each with the same number of M and X atoms. The paper presents a description of part of the whole class of misfits compounds, the rare earth misfits $(\text{LnX})_{1+n}(TX_2)_m$. Some physical properties of them, mainly the electrical and magnetic properties, originate from the first or the second types of slabs and may be changed independently.

The Introduction gives a short history of discovery of the misfits compounds and their location in the family of composite crystals. Then details of the crystal structure of lanthanide misfits have been presented, types of slabs and their geometric forms, preferred crystal structures and the direction of incommensurability. Two next parts present the way of determination of their chemical formula and methods of their synthesis.

The described physical properties concern the electrical resistivity, superconductivity, magnetism, and some spectral properties. On this basis possible band structures are presented. Particular attention is devoted to the similarities and differences of the physical properties between parent compounds LnX , TX_2 and the misfits $(\text{LnX})_{1+n}(TX_2)_m$. Finally, some perspective studies of the rare earth misfits are considered.

WSTĘP

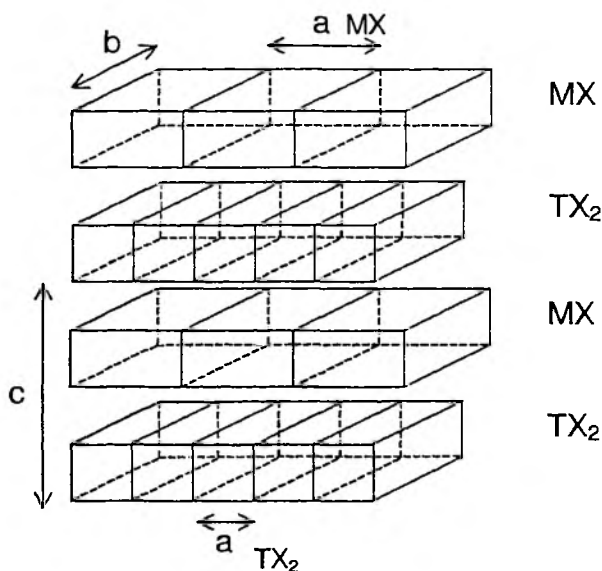
Druga połowa XIX wieku i pierwsza połowa XX to czas, kiedy postęp w poznawaniu wewnętrznej budowy ciał stałych stawał się coraz szybszy. Dotyczyło to szczególnie krystalografii i jej metod badawczych, dyfrakcji promieni rentgenowskich lub neutronów czy elektronów. Tak ważne dla wielu dziedzin nauki informacje o wewnętrznej budowie ciał stałych, o rozmieszczeniu elementów budowy (atomów, jonów czy cząsteczek) w przestrzeni wydawały się nie mieć już tajemnic, co najwyżej wymagały przeprowadzenia rutynowych badań. Panowało przekonanie, że większość ciał stałych ma krystaliczną budowę, a sposób rozmieszczenia elementów budowy określa jedna z 230 grup przestrzennych zawierająca niezbyt liczne elementy symetrii makroskopowej (osie i płaszczyzny symetrii i środek inwersji) i symetrii mikroskopowej (płaszczyzny ślizgowe i osie śrubowe). Analiza dyfraktogramu danego ciała stałego dostarczała informacji o jego budowie wewnętrznej, a ewentualne poszerzenia linii dyfrakcyjnych przypisywano drganiom termicznym elementów budowy kryształu. Jednakże pod koniec lat 50. XX wieku na dyfraktogramach niektórych, jak się wydawało typowo krystalicznych ciał stałych, znaleziono obok charakterystycznych dla tego ciała silnych linii dodatkowe, słabe linie, zwane satelitami, których nie można było opisać bazując na założeniu, iż budowa ciała stałego ma periodyczną, trójwymiarową symetrię. Pierwsze próby opisu tych linii zakładały występowanie modulacji układu elementów budowy, co prowadziło do pojawienia się zaburzenia w regularnym rozmieszczeniu elementów budowy kryształu. Takie zaburzone struktury krystaliczne nazwano strukturami modulowanymi. Jeśli okres zaburzenia stanowi wielokrotność jednego z wymiarów komórki elementarnej, wówczas taką strukturę określano jako modulowaną strukturę współmierną (nadstrukturę). Jeśli jednak okres zaburzenia nie da się wyrazić przez wielokrotność któregoś z wektorów komórki elementarnej, a przy tymi zmienia się on w sposób ciągły wraz ze zmianą temperatury, taką strukturę określano się jako modulowaną strukturę niewspółmierną. Obszerny opis struktur modulowanych został przedstawiony przez Warczewskiego [1]. Teoretyczne uzasadnienie istnienia struktur modulowanych opisuje dobrze idea nadkryształu sformułowana przez de Wolffa [2]. Poza tym okazało się, że istnieją stałe substancje, zwane dalej kryształami złożonymi, zbudowane tak, że ich elementy budowy nie tworzą jednego rodzaju sieci, lecz dwa rodzaje lub więcej i co więcej te odmienne rodzaje sieci wzajemnie się przenikają. Obrazy dyfrakcyjne takich kryształów złożonych stają się nader skomplikowane, a ich rozszyfrowanie nie jest łatwe.

1. KRYSZTAŁY ZŁOŻONE

Kryształy złożone są typowym przykładem modulowanych struktur krystalicznych i ze względu na ich wewnętrzną budowę dzieli się je na liniowe struktury poprzerastane oraz warstwowe struktury poprzerastane. Niekiedy za kryształy zło-

żone uważa się także tzw. interkalaty, które można opisać jako struktury powstałe w wyniku wbudowania się mniej lub bardziej zwartej warstwy metalicznych atomów, zwykle obcych, pomiędzy warstwy połączeń zbudowanych z płaszczyzn zawierających formalne cząsteczki tych połączeń. Te nowe, wbudowane warstwy, modyfikują nieco właściwości fizyczne substancji macierzystej, za którą zwykle uważa się tą, której właściwości dominują w kryształ złożonym. Oznacza to, iż nie można z góry ustalić, którą z substancji tworzących kryształ złożony uznaje się za substancję macierzystą.

W liniowych strukturach poprzerastanych wyróżnia się dwie lub więcej oddzielnych kolumn o odmiennej strukturze geometrycznej zbudowanych z jednakowych lub różnych atomów (jonów). Kolumny są zwykle rozmieszczone wzdłuż osi a , a parametr a , jednego rodzaju kolumn nie jest równy temu samemu parametrowi drugiego rodzaju kolumn i zwykle ich stosunek bywa niewspółmierny. W liniowych strukturach poprzerastanych osie a , b i c obu podsieci (kolumny) są równoległe.



Rysunek 1. Blokowy schemat warstwowej budowy misfitu.

Parametr sieciowy a w obu warstwach (MX i TX₂) jest niezgodny, parametry b i c są zgodne i równe

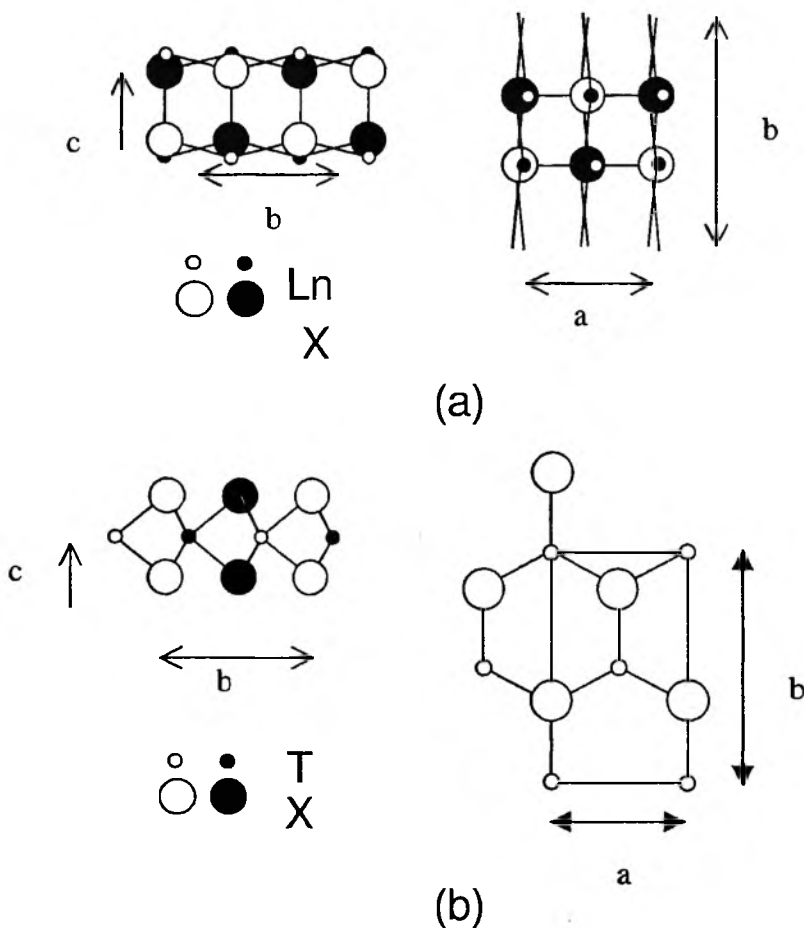
Warstwowe struktury poprzerastane, znane w literaturze angielskojęzycznej jako *misfit layered compounds* (związki niedopasowane warstwowo) zbudowane są z dwóch (lub więcej) typów plastrów, które składają się z oddzielnych, o odmiennej geometrii, warstw zawierających jednakowe lub różne atomy czy jony. Ponieważ w języku polskim nie ma krótkiej nazwy dla takich połączeń to dla skrócenia zapisu będą w tej pracy dalej nazywane **misfitami**. Można je też opisać jako substancje,

których złożona sieć krystaliczna zbudowana jest co najmniej z dwóch, odmiennych i wzajemnie przenikających się podsieci, których parametry sieciowe w jednych kierunkach są zgodne i współmierne, a w innych niewspółmierne. Zwykle występuje tylko niewspółmierność jednego z parametrów sieciowych, niekiedy dochodzi też niezgodność kierunku jednej z osi. Blokowy schemat misfitu o niewspółmiernym parametrze a_1 ($a_1 \neq a_2$) przedstawia rys. 1. Znajduje to także odbicie w zapisie ich wzoru, bo w przypadku istnienia dwóch podsieci zawierających formalne cząsteczki MX i TX₂ ogólna postać wzoru jest zapisana jako $[(MX)_n]_{1+x}(TX_2)_m$, gdzie: $n = 1$ lub 1,5, a x to ułamkowa dodatnia liczba mniejsza od jednośc, zwykle $x = 0,08$ do 0,28, natomiast m to liczba całkowita, przy czym najczęściej $m = 1$ lub 2, rzadziej 3 [3]. Najbardziej znane misfity to połączenia, dla których $M = \text{Sn, Pb, Sb, Bi}$ lub Ln, $X = \text{S}$ lub Se, $T = \text{Ti, V, Cr, Ta, Nb}$, a wartość $n = 1$ [4]. Po raz pierwszy zaczęto je preparować w latach 70., jednakże początkowo ich struktura krystaliczna była opisywana jako tetragonalna i znajdowało to także odbicie w przypisywanej im formule chemicznej określanej jako MTX₃. Dopiero pod koniec lat 80. odkryto, że strukturę wewnętrzną tworzą w nich niezgodne struktury warstwowe zbudowane z dwóch warstw podsieci MX i TX₂ o różniących się geometriach, co prowadzi do braku wspólnej trójwymiarowej struktury przestrzennej podobnie jak w strukturach modulowanych niewspółmiernie. Taka warstwowa budowa wewnętrzna ułatwia tworzenie interkalatów oraz różnych roztworów stałych przez podstawienie innych pierwiastków w miejsce M, T lub X. Właściwości fizyczne tych połączeń, szczególnie magnetyczne i elektryczne, dają się modyfikować niemal niezależnie, ponieważ głównym nośnikiem właściwości magnetycznych jest podsieć MX, a elektrycznych podsieć TX₂. Pod koniec lat 90. pojawiły się w literaturze opinie [5], iż misfity należy raczej zaliczyć do interkalatów, gdzie rolę odmiennej wbudowanej się warstwy pełnią plastry podsieci MX, a modyfikowane są tylko właściwości, traktowanej jako sieć macierzysta, podsieci TX₂. To stwierdzenie znajduje uzasadnienie tylko w przypadku misfitów, w których M to Sn, Pb, Sb czy Bi, natomiast misfity ziem rzadkich ($M = \text{Ln}$), mają właściwości magnetyczne znacznie różniące się od tych, jakie posiada związek o budowie zbliżonej do podsieci TX₂.

2. STRUKTURA KRystaliczna MISFITÓW

Strukturę krystaliczną misfitów $[(MX)_n]_{1+x}(TX_2)_m$, można przedstawić jako układ podwójnych warstw MX oraz pojedynczej warstwy (niekiedy dwóch lub trzech) TX₂. Warstwy MX przedstawiające zniekształconą sieć typu NaCl zbudowane są z dwóch płaszczyzn zawierających atomy M i X, nieco wzajemnie przemieszczonych względem siebie wzdłuż osi *c*, natomiast warstwa TX₂ ma budowę przekładająca o wyraźnie oddzielonych płaszczyznach zawierających atomy T i X (patrz rys. 2). Grubość warstwy MX w kierunku osi *c* jest równa w przybliżeniu połowie rozmiaru komórki elementarnej, jaką miałoby połączenie MX krystalizując w regularnej strukturze typu NaCl. W tej podwójnej warstwie atomy M są otoczone przez

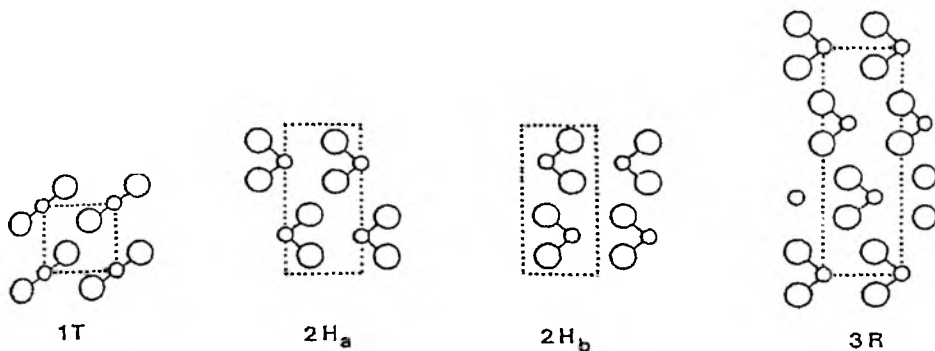
zniekształconą piramidę atomów X, przy czym płaszczyzny atomów X są położone nieco niżej lub nieco wyżej płaszczyzn atomów M (patrz rys. 2a).



Rysunek 2. Budowa warstw LnX (a) i TX_2 (b) w płaszczyźnie b-c oraz a-b. Atomy oznaczone jako białe i czarne są względem siebie przemieszczone o $1/2 a$ lub $1/2 c$ [7]

Budowa warstw TX_2 jest niewiele różna od ich budowy w czystych dwuchalkogenukach metali T. Gdy pierwiastkiem T jest Nb czy Ta, warstwa TX_2 jest zbudowana ze zniekształconych trygonalnych pryzm atomów X (S lub Se) otaczających atom T (6 atomów X tworzy dwie równoległe i identyczne płaszczyzny, każda zbudowana z trzech atomów X pomiędzy którymi znajduje się atom T), natomiast w przypadku gdy T = Ti, V czy Cr warstwa TX_2 zbudowana jest z antypryzm atomów X otaczających atom T (obie płaszczyzny atomów X są względem siebie obrócone o kąt 120°). Tak różna budowa obu podsieci (MX i TX_2) wynika ze znacznie różniących się rozmiarami i strukturą elektronową atomów M i T, co skutkuje tworzeniem odmien-

nych poliedrów koordynacyjnych (piramidy i pryzmy). Obie podsieci zawierające MX i TX_2 cechuje trójwymiarowa periodyczność z charakterystycznymi dla obu podsieci wektorami sieciowymi: a_1 , b_1 i c_1 (podsieć MX) oraz a_2 , b_2 i c_2 (podsieć TX_2), przy czym odpowiednie wektory są równoległe, a w przypadku osi b i c także równe ($b_1 = b_2$ i $c_1 = c_2$), natomiast dla osi a stosunek długości wektorów sieciowych (parametrów sieciowych) a_1/a_2 jest liczbą niewymierną, najczęściej zbliżoną do wartości $3^{1/2}$. Cały układ z powodu tej niewspółmierności cechuje brak trójwymiarowej periodyczności wzdłuż osi a . Oznacza to także, że obie podsieci mają różną geometrię w płaszczyznach a - b , natomiast oś c stanowi kierunek układania kolejnych warstw. W strukturze misfitów atomy chalkogenu (S lub Se) tworzą szeregi równoległe do kierunku $[100]$, które w tych samych płaszczyznach są przesunięte względem osi b . Taki układ atomów X powoduje, iż komórki elementarne obu podsieci mogą być centrowane powierzchniowo (F) lub przestrzennie (C), a parametr sieci c_i obu podsieci może być równy dla obu podsieci, gdy obie są centrowane jednakowo lub różnić się dwukrotnie, gdy typ centrowania obu podsieci jest różny. Dodatkowe komplikacje w budowie wewnętrznej $[(MX)_n]_{1+x}(TX_2)_m$, gdy $n = 1$, a $m = 2$ lub 3 wprowadza możliwość tworzenia w warstwach TX_2 politypów (rys. 3).



Rysunek 3. Politypy tworzone przez NbX_2 lub TaX_2 w warstwach TX_2 misfitów odpowiedzialne za polimorfizm występujący w niektórych połączeniach misfitów lantanowców z niobem i tantałem [6]

Obszerniejsze informacje o budowie takich połączeń można znaleźć w pracach [4, 6, 7]. Charakteryzując strukturę krystaliczną połączeń typu misfit podaje się zwykle zestaw podwójnych parametrów sieciowych dla obu podsieci i ich, zwykle odmiennie, grupy przestrzenne. Parametry sieciowe podsieci MX mieszczą się w granicach: $a_1 = 0,54$ – $0,59$ nm, $b_1 = 0,57$ – $0,61$ nm, natomiast $c_1 = 1,07$ – $1,23$ nm, aczkolwiek ten ostatni może być dwa lub trzy razy większy. Dla podsieci TX_2 stała $a_2 = 0,33$ – $0,35$ nm, stała b_2 jest równa b_1 , natomiast stała c_2 zachowuje się podobnie jak stała c_1 podsieci MX. Nie oznacza to, że stałe c_1 i c_2 są zawsze jednakowe, bo mogą się też różnić, zwykle dwukrotnie. Parametry sieciowe misfitów, których właściwości będą przedstawione w tej pracy, można znaleźć w tabelach: 8.1, 8.2, 8.3, 9.1, 10.1 i 10.2 pracy [7].

3. USTALANIE WZORU CHEMICZNEGO

Ustalenie wzoru chemicznego, a dokładniej współczynników stechiometrycznych $(1+x, n, m)$ we wzorze związków warstwowo niedopasowanych wynika z rozważenia zgodności komórek elementarnych obu podsieci. Jako przykład może posłużyć $(\text{SmS})_{1,19}\text{NbS}_2$ ($x = 0,19$; $n = m = 1$), dla którego parametry sieciowe podsieci SmS i NbS_2 w kierunku a (kierunku dla którego występuje niedopasowanie komórek elementarnych obu podsieci) różnią się wartością parametru sieci a_1, a_2 (SmS) = 0,5570 nm; $a_2(\text{NbS}_2) = 0,3314$ nm (tabela 8.2 w [7]). Stosunek $a_1/a_2 = 0,5570/0,3314 \cong 1,6807 = 16807/10000$. Oznacza to, że długość linii mierzonej wzdłuż kierunku zgodnego z osią a , na którą składa się 10000 elementarnych komórek o parametrze sieci a_1 podsieci SmS jest niemal równa linii zawierającej 16807 elementarnych komórek sieciowych NbS_2 o parametrze sieci a_2 . Zawartość komórki elementarnej SmS wynosi $Z = 4$, a dla komórki elementarnej NbS_2 wartość $Z = 2$. Zatem biorąc szereg pojedynczych komórek misfitu zawierający 10000 takich komórek elementarnych, który co do długości jest równy podobnemu szeregowi składającemu się z 16807 komórek elementarnych TX_2 , można stwierdzić, iż w takiej ilości misfitu na 4×10000 formalnych cząsteczek SmS przypada 2×16807 formalnych cząsteczek NbS_2 . Podzielenie pierwszej wartości (4×10000) przez drugą (2×16807) daje wartość 1,19 widniejącą we wzorze związku.

4. METODY OTRZYMYWANIA MISFITÓW

Połączenia misfitów otrzymuje się przez wysokotemperaturową syntezę bezpośrednio z pierwiastków lub prostych związków, zwykle siarczków czy selenków, niekiedy tlenków metali, wchodzących w skład misfitów. Jeśli substratem są tlenki, to wstępnym procesem jest przekształcenie ich w siarczki czy selenki z wykorzystaniem gazowego H_2S , CS_2 czy H_2Se w wysokiej temperaturze, często powyżej 1000°C . Substraty reakcji, w odpowiednich proporcjach wagowych i dobrze ze sobą wymieszane, umieszcza się w ewakuowanej ampule kwarcowej i wygrzewa się przez kilka dni. Temperatura wygrzewania zawiera się w granicach od 700°C do 1200°C , przy czym przy syntezie misfitów ziem rzadkich wykorzystuje się temperatury bliżej górnej granicy. Niekiedy dla przyspieszenia procesu dodaje się trochę wolnego jodu. Jeśli jako substratu używa się elementarnej siarki, to początkowo przez 2–3 dni wygrzewa się mieszaninę reakcyjną w temperaturze około 400°C , a potem podnosi się temperaturę z szybkością około 10°C na godzinę do wyższej temperatury zależnej od rodzaju metalu M.

Monokryształy misfitów, szczególnie niezbędne przy określaniu szczegółów ich struktury krystalicznej, otrzymuje się wykorzystując metodę transportu gazowego. Jako czynnik transportujący wykorzystuje się jod lub chlor, ten ostatni powstający z rozkładu termicznego $(\text{NH}_4)_2\text{PbCl}_6$ lub K_2PbCl_6 . Monokryształy w postaci płytek lub rurek powstają zwykle w gorętszej części ampuly. Czas wygrzewania

wynosi 2–3 tygodnie. Substratami są albo polikrystaliczne misfity, odpowiednie siarczki metali T i M lub oba metale i siarka. Interkalaty misfitów, szczególnie tych zawierających podwójne warstwy TX_2 , otrzymuje się poprzez syntezę sproszkowanej mieszaniny misfitu i odpowiedniego metalu w podobny sposób jak same misfity, przez reakcję alkalicznych metali (Li, Na, K) rozpuszczonych w organicznych rozpuszczalnikach z mocno rozdrobnionym misfitem lub też elektrochemicznie. W literaturze można też znaleźć informacje o tworzeniu interkalatów z wbudowanymi organicznymi cząsteczkami, zwykle *n*-alkiloaminami [8]. Do syntezy roztworów stałych misfitów, zawierających podstawienia w pozycjach M, T czy X, wykorzystuje się mieszaniny reakcyjne zawierające te dodatkowe pierwiastki w postaci tlenków czy siarczków lub mieszaniny siarczków i selenków. Sposób syntezy jest taki sam jak w przypadku prostych misfitów.

5. MISFITY ZIEM RZADKICH

Spośród misfitów najbardziej interesującą grupą wydają się być połączenia, w których rolę pierwiastka M pełni któryś z lantanowców, o których wiadomo że za ich właściwości odpowiadają zlokalizowane elektrony *f* i co więcej mogą występować także na innym stopniu utlenienia niż trzeci. Badania takich połączeń oprócz rutynowych informacji dotyczących ich właściwości fizycznych, mają na celu poszukiwanie odpowiedzi na następujące pytania: 1) co stabilizuje takie połączenia, 2) jak wpływa na właściwości fizyczne niewspółmierność obu podsieci, 3) jakie są oddziaływania obu podsieci na siebie, 4) czy następuje transfer ładunku pomiędzy obiema podsieciami, 5) co określa ich skład i 6) jak różnią się właściwości interkalatów połączeń typu TX_2 , zawierających jako interkalowaną warstwę np. pierwiastek M od połączeń typu misfit o wzorze $[(MX)_{n-1}X(TX_2)_m]$, gdzie „interkalowaną” warstwą jest MX.

Dokładne informacje dotyczące typu struktury krystalicznej preferowanego dla poszczególnych związków można znaleźć w obszernym opracowaniu literaturowym [7]. I tak, misfity lantanowców zawierające Ta lub Nb, krystalizują zwykle w strukturze rombowej, rzadziej w jednoskośnej, przy czym istnienie tej ostatniej stwierdzono w siarczkowych połączeniach Y i Ho, a także prawdopodobnie Pr. Są też podejrzenia, iż jednoskośną strukturę preferuje też misfit zawierający gadolin. W przypadku siarczkowych połączeń z Y, La, Ce, Nd, Sm i Ho znany jest typ centrowania komórek elementarnych w obu podsieciach (F lub C), natomiast dla pozostałych lantanowców, a także wszystkich połączeń z selenem nie udało się jednoznacznie przyporządkować typu centrowania. W przypadku związków zawierających Cr, V lub Ti, dla których niezgodność rozmiarów metalicznych atomów (M i T) tworzących misfit jest większa niż dla połączeń z Nb czy Ta, preferowane są struktury albo jednoskośne albo trójskośne.

Przyjmuje się, że warunkiem stabilności misfitów lantanowcowych jest przekazywanie ładunku z podsieci LnX do podsieci TX_2 , dzięki skłonności występowania

nia lantanowca na +3 stopniu utlenienia i obecności w warstwie LnX swobodnych elektronów ($LnS = Ln^{3+}S^{2-} + 1e$) [7]. Zjawisko to jest obserwowane także w czystych chalcogenidkach LnX. Potwierdza tą tezę brak misfitów europu, który występuje zwykle na +2 stopniu utlenienia. Gdy europ występuje jednocześnie na +2 i na +3 stopniu utlenienia, tworzy się złożony misfit zawierający europ [9]. Prezentowane są także poglądy, że jednym z czynników sprzyjających stabilizacji misfitów jest występowanie defektów (luk) w obsadzeniu pozycji Ln w podsieci LnX [10]. Jak wynika z prezentowanej niżej tabeli 1, najczęściej istnieje misfitów lantanowców zawierających pierwiastki przejściowe niob i tantal jako pierwiastek T, a jako niemetalel X – siarkę. Tylko osiem misfitów lantanowców zawiera selen; są to: $(LaSe)_{1,21}VSe_2$ [7], $(LaSe)_{1,14}NbSe_2$ [11], $(LaSe)_{1,14}(NbSe_2)_2$ [11,12] $(LaSe)_{1,20}(TiSe_2)_2$ [13] oraz $(CeSe)_{1,15}NbSe_2$, $(SmSe)_{1,15}NbSe_2$, $(GdSe)_{1,15}NbSe_2$ i $(YbSe)_{1,15}NbSe_2$ [14], przy czym cztery ostatnie nie mają dobrze oznaczonego składu, na co wskazuje jednakowy współczynnik przy fragementie lantanowcowym.

Tabela 1. Siarczkowe misfity lantanowców $(LnS)_{1+x}TS_2$ [7]

Ln	Wartości współczynnika 1 + x dla poszczególnych T				
	T = Ti	T = V	T = Cr	T = Nb	T = Ta
La	1,19	1,16	1,19* ¹	1,14	1,13
Ce	1,19* ²	1,19	1,20	1,16	1,15
Pr			1,22		1,16
Nd		1,23	1,23	1,18	1,17
Sm	1,25* ³	1,23* ⁴ 1,25* ³		1,19	1,19
Gd		+	1,27* ⁵	1,20	1,20
Tb				1,21	1,20
Dy			+	1,22	1,21
Ho			+	1,23	
Er			+		1,23
Yb				1,23	

+ – związek istnieje, lecz jego wzór nie został określony dokładnie [15];

*n – związek istnieje, lecz posiada luki w obsadzeniu lantanowca:

¹ patrz [16], ² patrz [17], ³ patrz [18], ⁴ patrz [19], ⁵ patrz [20]

W przypadku misfitów zawierających jako M lantan i jako atom T chrom, wanad czy tytan, a więc atomy preferujące głównie +3 stopień utlenienia w połączeniach z siarką czy selenem, ogólny wzór takiego misfitu należy zapisać raczej jako $(La_{1-g}X)_n(TX_2)_m$, gdzie deficyt w obsadzeniu sieci LnX może sięgać do 10%

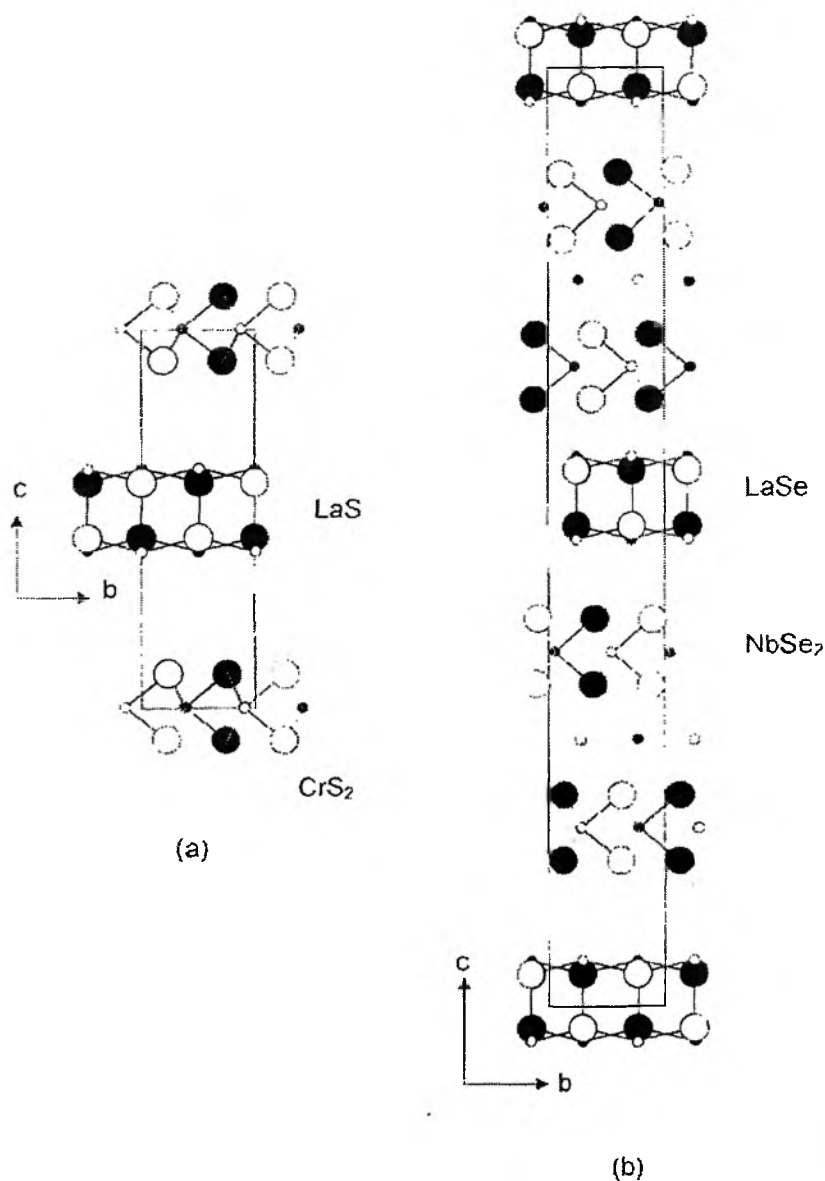
[5, 10, 16–20]. Tworzenie luk w podsięci LnX wynika głównie z konieczności zrównoważenia ładunku obu podsięci.

Syntezy misfitów zawierających podwójną warstwę TX_2 wykonano dla połączeń zawierających najczęściej tytan lub niob, przy czym są to głównie połączenia siarczkowe. W tabeli 2 przedstawiono wzory chemiczne tych misfitów.

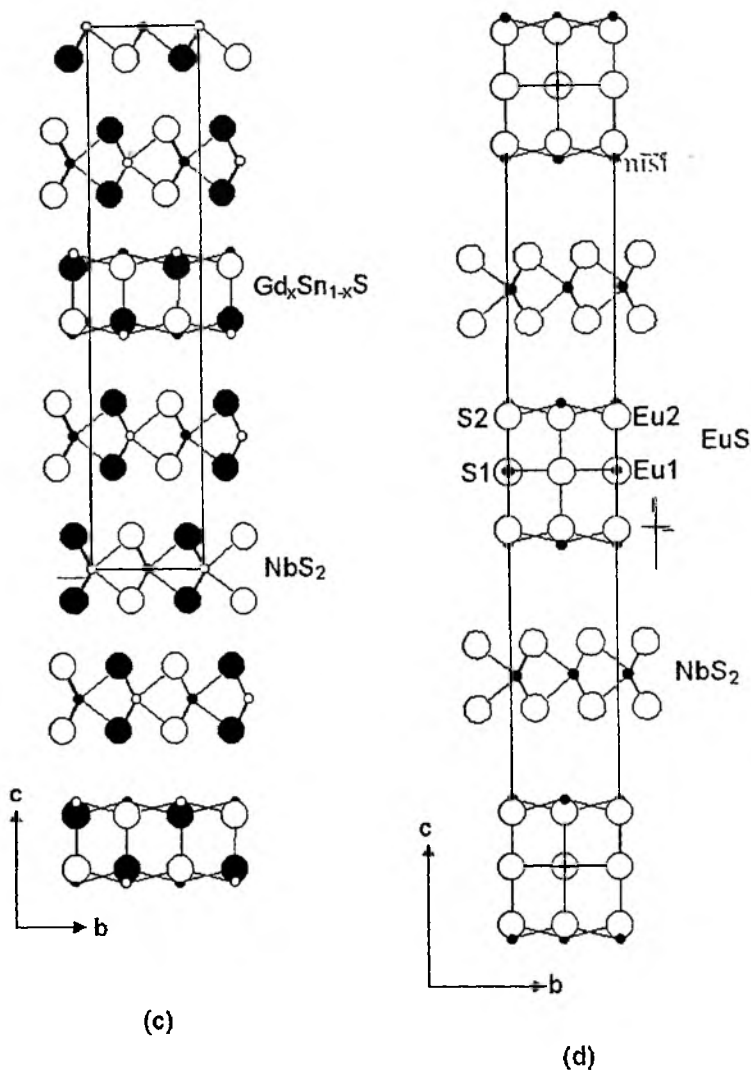
Tabela 2. Wzory misfitów lantanowcowych zawierających podwójne warstwy TX_2

Wzór	Lit.	Wzór	Lit.
$(LaS)_{1,20}(TiS_2)_2$	[21]	$(NdS)_{1,17}(NbS_2)_2$	[7]
$(LaSe)_{1,20}(TiSe_2)_2$	[13]	$(SmS)_{1,18}(NbS_2)_2$	[7]
$(CeS)_{1,19}(TiS_2)_2$	[21]	$(GdS)_{1,21}(NbS_2)_2$	[7]
$(SmS)_{1,25}(TiS_2)_2$	[18,22]	$(ErS)_{1,21}(NbS_2)_2$	[7]
$(LaS)_{1,14}(NbS_2)_2$	[7]	$(LaSe)_{1,14}(NbSe_2)_2$	[12]
$(CeS)_{1,16}(NbS_2)_2$	[7]		

Próby syntezy misfitów lantanowcowych zawierających potrójną warstwę TX_2 jak dotąd zaowocowały syntezą misfitu niobowego $(Gd_xSn_{1-x})_{1,16}(NbS_2)_3$ [23]. W ostatnich latach zsyntezowano także połączenia, dla których wartość $n = 1,5$ [3, 9]. Misfity z $n = 1,5$ to przypadek charakterystyczny dla połączeń lantanowców, które mogą występować na dwóch różnych stopniach utlenienia jak np. Eu. W połączeniu $[(EuS)_{1,5}]_{1,15}NbS_2$ warstwa EuS (LnX) zbudowana jest z trzech płaszczyzn zawierających europ i siarkę, przy czym europ w obu płaszczyznach zewnętrznych ma drugi stopień utlenienia, podczas gdy leżący w płaszczyźnie środkowej (wewnętrznej) ma trzeci stopień utlenienia. Można sądzić, że brak misfitów zawierających Yb wynika z preferowania przez ten lantanowiec drugiego stopnia utlenienia. Na rys. 4a,b i 4c,d przedstawiono komórki elementarne misfitów z różnymi wartościami m , w tym także misfitu niobowego zawierającego europ.



Rysunek 4. Podstawowe komórki elementarne wybranych misfitów lantanowców:
 a) misfit o pojedynczej warstwie TX₂, (LaS)₁₂₀CrS₂ [7];
 b) misfit o podwójnej warstwie TX₂, (LaSe)₁₁₄(NbSe₂)₂ [6]



Rysunek 4. Podstawowe komórki elementarne wybranych misfitów lantanowców:
 c) misfit z potrójną warstwą TX_2 $(Gd_xSn_{1-x}S)_{1,16}(NbS_2)_3$ [23]
 oraz d) misfit europu zawierający podwójną warstwę LnX , $((EuS)_{1,5})_{1,15}NbS_2$ [9]

6. WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE

Poszczególne właściwości fizyczne misfitów nie są uśrednionymi właściwościami tworzących je połączeń (LnX i TX_2), lecz są zwykle zmodyfikowaną a jednocześnie dominującą właściwością połączenia reprezentującego jedną z podsieci. Wynika to z istnienia silnych wiązań pomiędzy Ln i X oraz T i X w obu podsieciach i znacznie słabszych oddziaływań pomiędzy podsieciami. Fakt ten oraz warstwowa

budowa wewnętrzna prowadzi do silnej anizotropii właściwości fizycznych. Ujątwia to również wzajemny przesuw obu warstw względem siebie, co powoduje, iż niektóre z misfitów, szczególnie te nie zawierające lantanowców, są znakomitymi środkami lubryfikacyjnymi, niejednokrotnie o znacznie lepszych parametrach niż czyste dwusiarczki niobu czy tantalu. W przypadku misfitów zawierających lantanowców oddziaływania pomiędzy podsieciami nie są już tak słabe, za co odpowiada wiązanie pomiędzy Ln i X nie tylko z własnej warstwy, lecz także Ln z X z warstwy TX_2 . Prowadzi to do zmniejszenia anizotropii, a także do znacznego zmniejszenia łatwości ruchu poszczególnych warstw obu podsieci względem siebie (obniżenie wartości smarnych) i wzrostu twardości.

Jak wynika z porównania badań właściwości elektrycznych czystych dwusiarczków TX_2 oraz interkalatów tych siarczków i misfitów (patrz rozdział 15 w [7]), pomiędzy podsieciami dochodzi do przekazu elektronów z warstwy interkalowanej czy warstwy MX do warstwy TX_2 . Przekaz ładunku jest szczególnie znaczny w przypadku misfitów lantanowców, czemu sprzyja skłonność lantanowca do występowania na trzecim stopniu utlenienia, a siarki na drugim. Analiza charakteru właściwości elektrycznych misfitu np. oporności elektrycznej, efektu Halla i współczynnika Seebecka wskazuje na to, że nośnikami ładunku są nie tylko elektrony, jak to pokazano dla czystych dwuchalkogenidków, lecz i dziury [7].

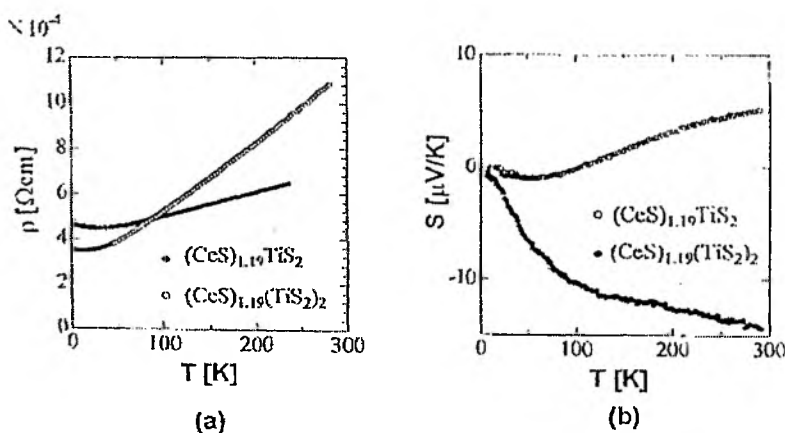
W misfitach lantanowców, które w podsieci LnX zawierają podwójną warstwę magnetycznych atomów lantanowca oddzieloną od następnej warstwy LnX warstwą bardziej czy mniej przewodzącego TX_2 , można także oczekiwać istnienia dwuwymiarowego magnetyzmu. Magnetyzm misfitów lantanowcowych charakteryzuje się bardzo słabymi oddziaływaniami magnetycznymi o czym świadczą bardzo niskie temperatury oddziaływań antyferromagnetycznych czy ferromagnetycznych. W przypadku połączeń z chromem, które charakteryzują bardzo niskie i ujemne wartości stałej Weissa, można się spodziewać, że właściwości magnetyczne mogą też być modyfikowane przez warstwy CrX_2 , ponieważ chrom w niektórych połączeniach sam bywa źródłem uporządkowanego magnetyzmu [7, 54].

Badania właściwości spektroskopowych misfitów, jak np. zjawiska odbicia, spektroskopii w podczerwieni czy ramanowskiej oraz różnych odmian spektroskopii fotoelektronowej (XPS, XAS, UPS, LEED, REELS i inne), rozwijane w drugiej połowie lat 90 dostarczyły wielu informacji pozwalających określić dynamikę sieci, charakter wiązań chemicznych czy przekaz ładunku z jednej do drugiej podsieci oraz wpływ niezgodności wymiarów i symetrii obu podsieci na niektóre właściwości fizyczne.

7. WŁAŚCIWOŚCI ELEKTRYCZNE

Badanie właściwości elektrycznych stanowi zwykle po określeniu szczegółów budowy wewnętrznej jeden z pierwszych etapów w rozeznawaniu właściwości fizycznych nowych połączeń. W przypadku misfitów, które z racji swej budowy wew-

nętrznej powinny charakteryzować się znaczną anizotropią struktury krystalicznej, można było oczekiwać także znacznej anizotropii właściwości elektrycznych. Wymaga to jednak badań wykonanych na monokryształach, a co najmniej na ukierunkowanych w polu magnetycznym proszkach, które można otrzymać wykorzystując anizotropię ich właściwości magnetycznych. Pierwsze badania właściwości elektrycznych wykonali już w latach 80 Suzuki [24] i Wiegers [25]. Warstwowa budowa i niewielkie rozmiary monokryształów stwarzają duże trudności w pomiarach, szczególnie gdy bada się właściwości elektryczne w kierunku c prostopadłym do warstw LnX i TX_2 . Pomiaru temperaturowej zależności oporu w płaszczyźnie a - b pokazały, że opór zmienia się nieznacznie z temperaturą i jego wartości zwykle zawierają się w granicach $0,1$ – $10 \mu\Omega\text{cm}$. Natomiast opór mierzony w kierunku c jest znacznie większy (od 10 do 1000 razy) niż mierzony w płaszczyźnie a - b [26]. Ponadto badania anizotropii właściwości elektrycznych w kierunkach a i b pokazały brak istotnych różnic w wartościach oporu [25, 26]. Opór resztkowy, $\rho_{ab}(4\text{K})$ jest na tyle znaczny, że można postulować albo istnienie dość silnych oddziaływań obu podsiatek powiązanych dodatkowo z niewspółmiernością obu podsiatek w kierunku a albo też istnienie dodatkowego rozpraszania ruchu ładunków elektrycznych na momentach magnetycznych podsiatek LnX . Aby ustalić, który z tych mechanizmów jest bardziej prawdopodobny, wykonano badania właściwości elektrycznych tytanowych misfitów ceru i samaru, $(\text{CeS})_{1,19}(\text{TiS}_2)_m$ [21] i $(\text{SmS})_{1,25}(\text{TiS}_2)_m$ [22] zawierających pojedynczą lub podwójną warstwę TiS_2 ($m = 1$ i 2). Stwierdzono, że ilość warstw nie wpływa na charakter przewodnictwa, który pozostaje nadal metaliczny, natomiast wartości oporu są nieco mniejsze, dla misfitów o podwójnej warstwie (patrz rys. 5). Można więc przyjąć, że głównym czynnikiem rozpraszającym elektrony są oddziaływania z fononami akustycznymi. Podobnie, jak dla innych właściwości fizycznych, wyklucza się udział podsiatek LnX w kształtowaniu przewodnictwa [27, 57].



Rysunek 5. Właściwości elektryczne: a) opór właściwy $\rho(T)$ oraz b) siła termoelektryczna $S(T)$ tytanowych misfitów cerowych zawierających pojedynczą lub podwójną warstwę TiS_2 [17]

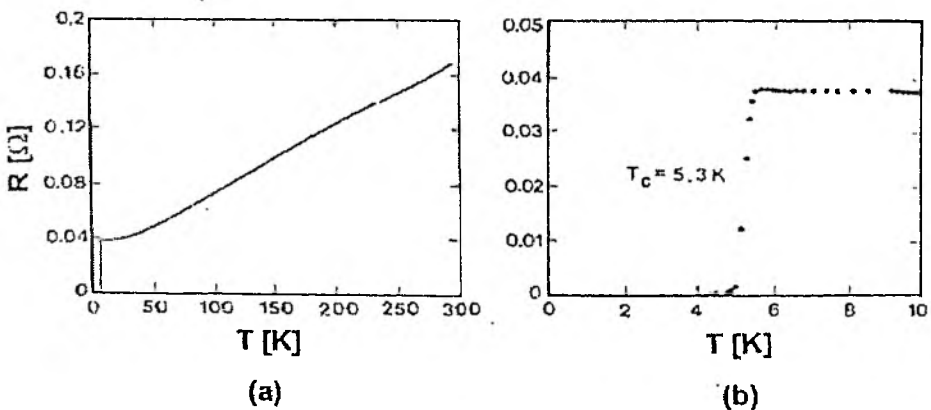
Pomiary efektu Halla i współczynnika Seebecka pozwalają określić znak nośników ładunku. W misfitach zawierających niob lub tantal współczynnik Halla, R_H , jest zwykle dodatni, a jego niewielkie zmiany przy zmianach temperatury przypisuje się zmianie mechanizmów rozpraszania. W pracy [7] można w tabeli 19.2 znaleźć niektóre charakterystyczne wartości związane z przewodnictwem elektrycznym misfitów lantanowcowych zawierających niob lub tantal. W pracy [28] stwierdzono, że dla misfitów zawierających cięższe lantanowce (począwszy od gadolinu) w zakresie niskich temperatur współczynnik termoelektryczny (Seebecka) ma wartość ujemną, co wskazuje przy dodatniej wartości stałej Halla na udział w przewodnictwie dwóch rodzajów nośników ładunku, dziur i elektronów. Natomiast w temperaturach pokojowych dominuje przewodnictwo dziurowe. Prowadzono także badania właściwości elektrycznych misfitów selenkowych o pojedynczej warstwie $NbSe_2$, $(LaSe)_{1,14}NbSe_2$ [11] oraz podwójnej warstwie $NbSe_2$, $(LaSe)_{1,11}(NbSe_2)_2$ [29, 30]. Porównanie przewodnictwa misfitów o różnej ilości warstw TSe_2 wskazuje na znaczący wzrost koncentracji dziur w misfitach z podwójną warstwą, ponieważ liczba elektronów przekazywanych z warstwy $LnSe$ do warstwy TSe_2 w przypadku tych ostatnich jest niemal dwukrotnie mniejsza [26].

Liczba danych literaturowych o właściwościach elektrycznych misfitów zawierających Cr, Ti czy V jest skąpa, co wynika także z małej liczby zsyntezowanych dotąd misfitów lantanowcowych zawierających jako T w/w pierwiastki (patrz Tabela 1 i 2). Ich przewodnictwo elektryczne zmienia się od charakteru typowo metalicznego do charakteru półprzewodnikowego [7, 31]. Podobny wynik uzyskano dla monokryształów misfitu $(GdS)_{1,27}CrS_2$ [16], przy czym brak przewodnictwa o metalicznym charakterze przypisuje się obecności znacznej liczby luk w pozycjach gadolinu. Obecność luk w podsieci LnX sugeruje również Ren [10] dla misfitów wanadowych i Lafond [32] badający różne misfity chromowe. W misfitach wanadowych stwierdzono, że wartości współczynnika Seebecka poniżej temperatury 100–150 K zmieniają się na ujemne, co sugeruje że nośnikami ładunku elektrycznego są i dziury i elektrony [7]. Badania właściwości elektrycznych cerowych misfitów wanadowych, zarówno przewodnictwa, ilości nośników ładunku, jak efektu Halla czy współczynnika Seebecka wskazują na metaliczny typ przewodnictwa [18, 22, 33].

8. NADPRZEWODNICTWO

Badania właściwości elektrycznych politypowych odmian dwuchalkogenidków (siarczków lub selenków) niobu i tantalu w formic H (patrz rys. 3.) pokazały, iż pojawia się w nich stan nadprzewodnictwa [34]. Są to nadprzewodniki II rodzaju charakteryzujące się dużą anizotropią pól krytycznych. Długość koherencji, zarówno w kierunku prostopadłym jak i równoległym do warstw misfitu znacznie przekracza odległości pomiędzy warstwami. Temperatury krytyczne nie są wysokie i wynoszą 6,3 K ($2H-NbS_2$), 0,65 K ($2H-TaS_2$), 7,2 K ($2H-NbSe_2$) oraz 0,15 K

(2H-TaSe₂). Stwierdzono, że wprowadzenie do dwuchalkogenidków dodatkowych warstw pomiędzy warstwy TX₂ (w interkalatach czy misfitach) obniża temperatury krytyczne lub wręcz likwiduje stan nadprzewodnictwa [7]. Stwierdzono także, że pojawieniu się stanu nadprzewodnictwa w misfitach sprzyja wzrost ilości warstw TX₂, jednakże temperatury krytyczne misfitów nigdy nie przekraczały wartości T_c znalezionych dla czystych dwuchalkogenidków [6]. O ile w przypadku misfitów niobowych i tantalowych nie zawierających lantanowca stan nadprzewodnictwa wykryto w wielu połączeniach [7], to w przypadku misfitów lantanowcowych stan nadprzewodnictwa jednoznacznie wykryto tylko u dwóch przedstawicieli: (LaSe)_{1,14}NbSe₂ [11, 30] oraz (LaSe)_{1,14}(NbSe₂)₂ [29, 35] (patrz rys. 6). W literaturze pojawiły się też doniesienia o istnieniu nadprzewodnictwa w misficie (LaS)_{1,14}NbS₂ [36], jednakże inni badacze nie potwierdzają tego faktu [37]. Oba nadprzewodzące misfity selenowe są nadprzewodnikami II rodzaju, przy czym misfit o podwójnej warstwie ma temperaturę krytyczną $T_c = 5,3$ [35], podczas gdy misfit o pojedynczej warstwie NbSe₂ zaledwie 1,23 K [11]. Obszerną charakterystykę tego ostatniego można znaleźć w pracy [38], a w pracy [39] jednoznacznie potwierdzono przejście od nadprzewodnictwa typu 3D do 2D nieco poniżej temperatury krytycznej. Takie przejście wynika, zdaniem autorów [30, 39] z istnienia w tym nadprzewodniku dwóch rodzajów nośników ładunku, klasycznych par Coopera i quasicząstek tunelowanych poprzez nadprzewodzące warstwy NbSe₂. Znalaziono także znaczne podobieństwa zależności pól krytycznych od temperatury, ich anizotropii i innych charakterystyk dla nadprzewodzących misfitów selenowych i wysoko temperaturowych nadprzewodników ceramicznych [40]. Sprzeczne doniesienia o istnieniu nadprzewodnictwa w misficie niobowym (LaS)_{1,14}NbS₂ [36] czy tantalowym (CeS)_{1,15}TaS₂ [41] mogą być spowodowane faktem, że jest to nadprzewodnictwo wynikające z istnienia interkalowanych i nadprzewodzących warstw NbSe₂ czy TaS₂ pomiędzy warstwami LnX i TaX₂ normalnego misfitu [42].



Rysunek 6. Zależności oporu elektrycznego od temperatury misfitu $(LaSe)_{1,14}(NbSe_2)_2$ [6]:
 a) w szerszym zakresie temperatur $T < 300$ K oraz
 b) w pobliżu temperatury krytycznej $T < 10$ K wskazujące na przejście w stan nadprzewodzący

11. WŁAŚCIWOŚCI MAGNETYCZNE.

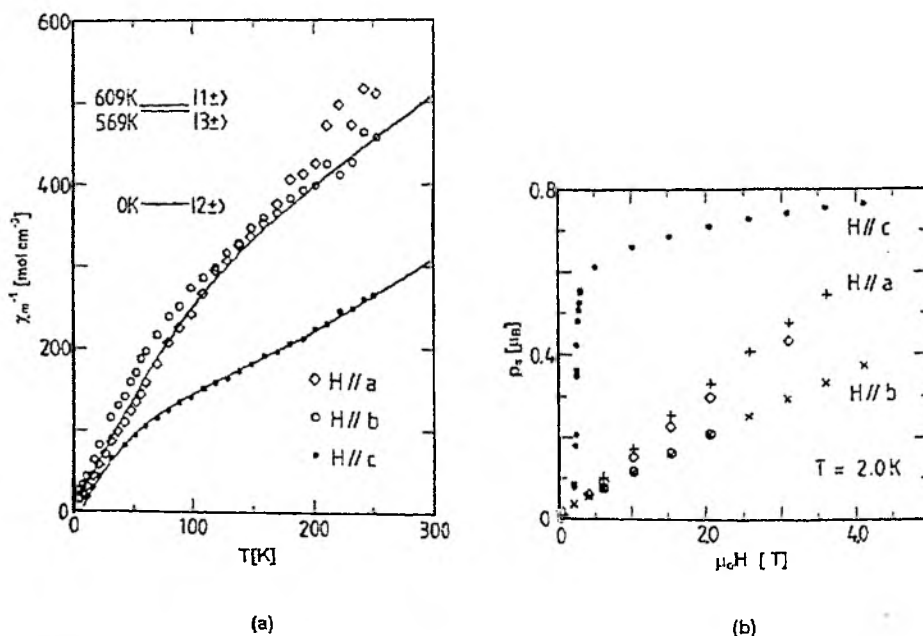
Magnetyzm misfitów lantanowcowych wynika z obecności w warstwie LnX jonów Ln³⁺ posiadających zlokalizowane elektrony f. W przypadku misfitów zawierających chrom i niekiedy wanad istnieją uzasadnione podejrzenia, że pewien wkład do własności magnetycznych wnoszą także i te pierwiastki [7]. Nie są określone jednoznacznie źródła niewielkich wartości momentów magnetycznych, jakie stwierdzono w niektórych misfitach zawierających jony lantanu. Autorzy zwykle postulują albo obecność niewielkich ilości La²⁺, który posiada jeden zlokalizowany elektron typu f, obok dominującego i niemagnetycznego La³⁺, lub też występowanie pierwiastka T w innych postaciach jonowych, niż normalnie spotykanych w misfitach [16, 31, 42, 43]. W niektórych misfitach znaleziono także uporządkowania magnetyczne, jednakże temperatury przejść nie przekraczają 8 K [7]. W tabeli 3 przedstawiono misfity lantanowców, u których w niskich temperaturach stwierdzono istnienie uporządkowania magnetycznego. Jak dotąd najszerszej zbadano właściwości magnetyczne misfitów zawierających jako TX₂ warstwy NbS₂ lub TaS₂. Dla lżejszych lantanowców (z wyjątkiem lantanu) obserwuje się silny wpływ pola krystalicznego na rozszczepienie podstawowego multipletu jonu Ln³⁺ zarówno w misfitach zawierających pojedyncze jak i podwójne warstwy TX₂ [44–47]. W przypadku misfitów zawierających samar postuluje się niekiedy istnienie w nich obu form jonowych samaru, Sm²⁺ i Sm³⁺ [46], aby uzasadnić odmienny od spotykanego dla innych lantanowców i niezgodny z prawem Curie-Weissa przebieg zależności podatności magnetycznej od temperatury.

Tabela 3. Uporządkowane magnetycznie misfity lantanowców

Wzór misfitu	Typ	T _C , T _N	Lit.	Wzór misfitu	Typ	T _C , T _N	Lit.
(CeS) _{1,18} TiS ₂	AF	2,4	[27]	(GdS) _{1,27} VS ₂	AF	4,8	[19]
(CeS) _{1,19} (TiS ₂) ₂	AF	2,7	[21]	(GdS) _{1,21} NbS ₂	AF	4,6	[46]
(CeS) _{1,19} VS ₂	AF	5,6	[19]	(GdS) _{1,21} (NbS ₂) ₂	AF	4–5	[45]
(CeS) _{1,16} NbS ₂	AF	1,95*	[44]	(GdSc) _{1,15} NbSe ₂	AF	5,4	[14]
(CeS) _{1,16} NbS ₂	AF	2,8**	[48]	(GdS) _{1,20} TaS ₂	AF	4,1	[49]
(CeS) _{1,14} TaS ₂	AF	2,7	[49]	(DyS) _{1,22} TaS ₂	AF	1,7	[49]
[(EuS) _{1,5}] _{1,15} NbS ₂	F	7,0	[51]				

Badając właściwości magnetyczne misfitu (CeS)_{1,16}NbS₂ (rys. 7) znaleziono w nim antyferromagnetyczne uporządkowanie momentów magnetycznych ceru poniżej 1,95 K [44]. Natomiast Tereshima i inni [48] twierdzą, iż temperatura Neela dla tego cerowego misfitu wynosi 2,8 K, osią łatwego namagnesowania jest oś c, a samo

uporządkowanie antyferromagnetyczne w polach powyżej 0,23 T ulega procesowi *spin-flop* i przekształca się w uporządkowanie ferromagnetyczne. Tylko w jednym misficie selenowym $(\text{GdSe})_{1,15}\text{NbSe}_2$ stwierdzono istnienie antyferromagnetycznego porządku poniżej temperatury 5,4 K [14]. Brak jest doniesień na temat właściwości magnetycznych misfitów zawierających prazeodym, natomiast dla połączeń neodymu zawierających czy to NbS_2 czy TaS_2 w postaci warstw pojedynczych czy nawet podwójnych stwierdzono tylko silny wpływ pola krystalicznego na przebiegi podatności magnetycznej, jednakże do temperatury 2 K w żadnym nie wykryto stanu uporządkowania magnetycznego [46, 47, 49,]. Badania anizotropii magnetycznej przeprowadzone dla monokryształu $(\text{NdS})_{1,18}\text{NbS}_2$ pokazały istnienie różnicy w wartościach podatności mierzonych równoległe lub prostopadle do płaszczyzny **a-b** [46]. Dla misfitów samaru oprócz istnienia w nim obu form jonowych samaru stwierdzono występowanie znacznej anizotropii podatności, a zarazem znaczne podobieństwo właściwości obu misfitów zawierających warstwy NbS_2 lub TaS_2 [46, 47]. Jak dotąd został zsyntezowany i zbadany jedyny misfit z europem. Pomiaru właściwości magnetycznych pozwoliły na potwierdzenie tezy, iż w tym misficie europ występuje na dwóch stopniach utlenienia, przy czym 2/3 europu jako Eu^{2+} , a pozostałe 1/3 jako Eu^{3+} [51]. Jego budowę przedstawiono na rys. 4d. Momenty magnetyczne europu poniżej 7 K porządkują się ferromagnetycznie, a oś łatwego namagnesowania leży w płaszczyźnie **a-b**.



Rysunek 7. Anizotropia właściwości magnetycznych monokryształu $(\text{CeS})_{1,16}\text{NbS}_2$ [48]: a) temperaturowa zależność odwrotności podatności magnetycznej oraz schemat rozszczepienia termu podstawowego Ce^{3+} ; b) moment magnetyczny (p) jako funkcja przyłożonego pola magnetycznego (dla kierunków **a** i **b** wykonano pomiary na dwóch próbkach)

W pracy Zhou [52] stwierdzono, iż misfity erbu i dysprozu zawierających niob i tantal są paramagnetykami w zakresie temperatur (4–300 K).

Misfity lantanowcowe tytanu, wanadu i chromu były jak dotąd przedmiotem niewielu badań, przy czym najszerzej zbadano te ostatnie. Spośród misfitów tytanowych badano $(\text{CeS})_{1,18}\text{TiS}_2$ [27], $(\text{CeS})_{1,19}(\text{TiS}_2)_2$ [21] oraz $(\text{SmS})_{1,25}(\text{TiS}_2)_2$ [22]. Dwa pierwsze prezentują typowe przebiegi temperaturowej zależności podatności magnetycznej $\chi(T)$ z charakterystycznym dla jonu Ce^{3+} wpływem pola krystalicznego. W niskich temperaturach porządkują się antyferromagnetycznie, a w niewielkich polach (rzędu 0,15 T) ulegają przejściom metamagnetycznym. Natomiast misfit samaru prezentuje typowy dla Sm^{3+} przebieg krzywej termomagnetycznej, której krzywizna wynika z istnienia blisko siebie leżących poziomów energetycznych wnoszących swój zmienny wkład do wartości podatności magnetycznej.

Misfity wanadowe zbadano dla większej liczby lantanowców obejmującej głównie lżejszych przedstawicieli tj. La, Ce, Nd, Sm i Gd [19, 43, 53]. Ciekawy przypadek stanowi też misfit gadolinu, w którym poniżej 4,8 K momenty magnetyczne gadolinu porządkują się antyferromagnetycznie i podobnie jak w innych uporządkowanych misfitach gadolinu, momenty układają się równoległe do płaszczyzny **a-b** [19], a nie jak w większości lantanowcowych misfitów prostopadle. To odmienne ułożenie wynika z silnego oddziaływaniem typu dipol–dipol jonów Gd^{3+} [19].

Nieco odmiennie interpretowane są właściwości magnetyczne misfitów lantanowcowych zawierających chrom, ponieważ możliwy jest wkład spinowego momentu magnetycznego jonu Cr^{3+} [54]. Badania jednakże ograniczają się do przedstawicieli lżejszych lantanowców od La do Gd. Jednym z najszerzej zbadanych jest chromowy misfit zawierający lantan. Badania $(\text{LaS})_{1,20}\text{CrS}_2$ przeprowadzone przez Lafonda [54] i Suzuki [27] pokazały, że stałe Weissa mają wartości rzędu –500 K, co sugeruje istnienie antyferromagnetycznych oddziaływań w wyższych temperaturach. Jednocześnie pomiary ciepła właściwego w tym misficie ujawniły istnienie dwóch anomalii w temperaturach 30 i 70 K [27], co wydaje się potwierdzać tezę o istnieniu porządku magnetycznego. W pracach [32, 54] sugeruje się, iż właściwości magnetyczne chromowego misfitu lantanu o wzorze $(\text{La}_{0,95}\text{O}_{0,05})_{1,19}\text{CrS}_2$ można przypisać tworzeniu się szkła spinowego magnetycznych jonów Cr^{3+} , a zmienna odległość tych jonów powoduje powstanie stanu frustracji spinów, co w konsekwencji staje się przyczyną powstania domen o niecałkowicie skompensowanych spinach, które łatwo ulegają stanowi zamrożenia i przekształcają się w szkło spinowe. Najnowsza praca Lafonda [55] postuluje, że przyczyny tych anomalii można się doszukiwać w istnieniu trójkowych układów jonów Cr^{3+} , które cechuje frustracja, a istniejący porządek magnetyczny ma charakter krótkozasięgowy i wynika z istnienia antyferromagnetycznych domen typu 2D.

10. ODBICIE, TRANSMISJA I ABSORPCJA FOTONÓW.

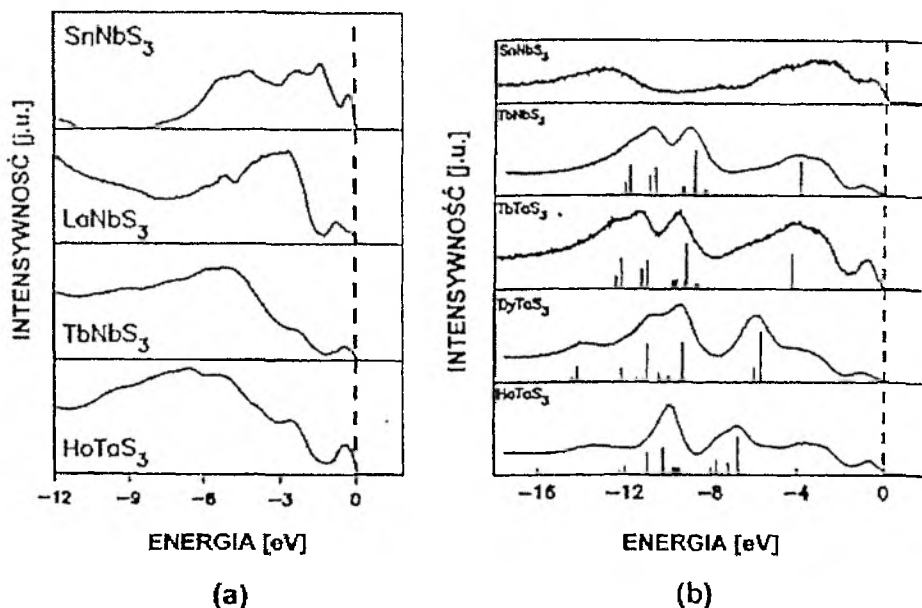
Badania zjawisk odbicia, transmisji czy absorpcji fotonów o niezbyt wysokich energiach, nie przekraczających kilku eV, szczególnie jeśli się je wykonuje na świeżo (z upływem czasu następuje na tych płaszczyznach adsorpcja gazów) łupanych płaszczyznach monokryształów, dostarczają wiele informacji o rodzaju, stężeniu i masie efektywnej nośników ładunku oddziałujących z fotonami. Uzyskane wyniki pozwalają na krytyczną ocenę policzonych teoretycznie modeli struktury elektronowej danego połączenia. Pierwsze pomiary odbić optycznych wykonał Tereshima już w 1993 roku [56], a bardziej systematyczne badania przedstawiono w pracach [57–61] z lat 1994–1996. Prace te pozwoliły na oszacowanie ilości elektronów przekazywanych z warstwy L_nX do TX_2 , zwykle zawierającej się w granicach 0,5–0,8 [59], a także masy efektywnej nośników ładunków w warstwie TX_2 równej około 1,5–2 m_e [57, 60]. Wykazano, że masa efektywna nośników ładunku i ilości przekazywanego ładunku zależą od rodzaju lantanowca [60]. Ostatnia praca prezentująca badania szerokiej grupy misfitów niobu i tantalu i niemal wszystkich lantanowców wykazała, iż obie grupy prezentują bardzo zbliżone właściwości optyczne.

Pomiary odbić i transmisji promieniowania optycznego dla misfitów zawierających podwójną warstwę TX_2 zaprezentowano dla szeroko badanego misfitu selenkowego, $(LaSe)_{1,14}(NbSe_2)_2$ w dwóch pracach [12, 60]. We wcześniejszej pracy [60] oceniono masę efektywną nośników ładunku w podwójnej warstwie $NbSe_2$ na równą 1,23 m_e przy założeniu, iż warstwa $LaSe$ przekazuje do podwójnej warstwy $NbSe_2$ jeden elektron. W pracy [12] porównano niespolaryzowane widma odbicia i transmisji dla $LaSe$, $2H-NbSe_2$ i czystego selenkowego misfitu lantanowego. Stwierdzono, że w tym misfocie koncentracja ładunku elektrycznego maleje 3–4 razy w porównaniu z wyjściowymi selenkami tj. $LaSe$ i $NbSe_2$ w postaci typu $2H$, a oszacowana masa efektywna ładunku wynosi 1,19 m_e . Podobnie jak u misfitów z pojedynczą warstwą TX_2 stwierdzono, że występują niewielkie różnice w wartościach mas efektywnych, gdy pomiary widm wykonywano wzdłuż osi **a** lub **b**.

Badania widm podczerwonych i ramanowskich siarczkowych misfitów lantano i ceru zawierających niob [61] wykazały podobieństwa z widmami $2H-NbS_2$, zawierającymi dwie charakterystyczne dla drgań w płaszczyźnie **a-b** częstości 379 cm^{-1} oraz 304 cm^{-1} , przy czym częstotliwości drgań są przesunięte w stronę wyższych wartości. Wynika to z częściowego zniekształcenia poliedru koordynacyjnego niobu w misfocie będącego skutkiem dodatkowych wiązań pomiędzy lantanowcem i siarką z warstwy NbS_2 . Ramanowskie badania misfitu z podwójną warstwą $NbSe_2$ [12] pokazały, że widmo misfitu jest bogatsze w porównaniu z widmem czystego $2H-NbSe_2$. Wiąże się to prawdopodobnie ze skróceniem wiązań w warstwie $NbSe_2$ w porównaniu z czystą formą $2H-NbSe_2$.

11. SPEKTROSKOPIA FOTOELEKTRONOWA.

Różne odmiany spektroskopii fotoelektronowej, jak XPS, UPS, XAS, REELS czy ISEELS, dostarczają informacji na temat struktury elektronowej nie tylko zewnętrznych lecz i wewnętrznych poziomów elektronowych poszczególnych składników substancji, co z kolei pozwala na weryfikację oszacowanej teoretycznie struktury pasmowej badanej substancji, stopnia wypełnienia poszczególnych powłok elektronami, energii przejść pomiędzy poszczególnymi poziomami elektronowymi i charakteru wiązań. Pierwsze badania widm fotoelektronowych misfitów skoncentrowano początkowo na siarczkowych misfitach niobu zawierających lantan [61–65]. Uzyskane wyniki nie zawsze potwierdzały rzeczywisty stan misfitu. Przykładowo w pracy [61] w oparciu o badania absorpcji promieniowania rentgenowskiego (XAS) wyciągnięto wniosek, iż wiązania warstw LaS i NbS₂ są słabsze niż w niobowym misficie zawierającym jako MX warstwę PbS czy SnS, co jest sprzeczne z silniejszą wiązią pomiędzy LaS i NbS₂ udowodnioną w wielu innych eksperymentach. Istnieją również sprzeczności dotyczące stopnia utlenienia samaru w misfitach niobowych (Sm³⁺ [65] czy też jako mieszanina Sm³⁺ oraz Sm²⁺[64]). Najnowsze i bardzo precyzyjne eksperymenty widm XPS, wykonane na szerszej grupie misfitów niobowych i tantalowych, przedstawiono w pracach [66] (rys. 8).



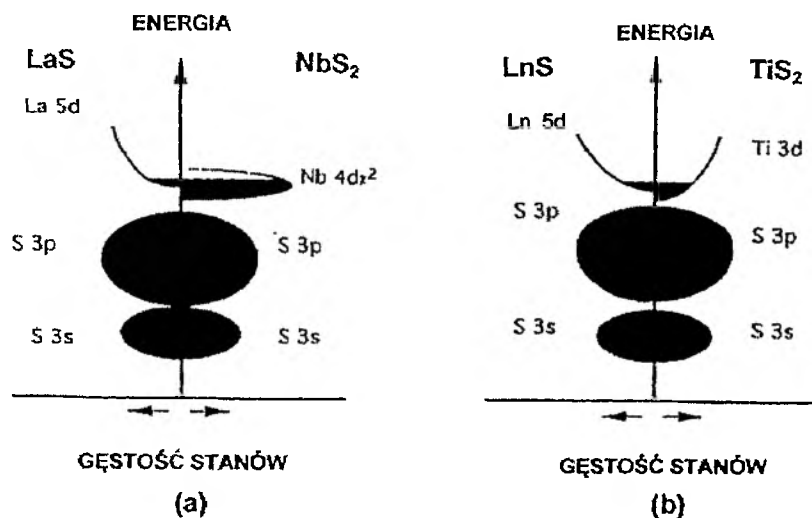
Rysunek 8. Widma UPS i XPS niobowych i tantalowych misfitów lantanowców [66]:
 a) widma UPS pasm walencyjnych zawierające wkłady orbitali s i p siarki, orbitali f lantanowca oraz pasma d niobu czy tantalum dla: (SnS)_{1,17}NbS₂, (LaS)_{1,14}NbS₂, (TbS)_{1,21}NbS₂, (HoS)_{1,23}TaS₂ oraz
 b) widma XPS misfitów: (SnS)_{1,17}NbS₂, (TbS)_{1,21}NbS₂, (TbS)_{1,20}TaS₂, (DyS)_{1,21}TaS₂ oraz (HoS)_{1,23}TaS₂.
 W widmach XPS wyraźnie widoczne rozszczepienie poziomu 4f lantanowca,
 co wskazuje na jego zlokalizowany charakter

Badania widm fotoelektronowych pozwoliły między innymi na potwierdzenie roli luk w obsadzeniu pozycji lantanowca i przekazu ładunku z warstwy LnX do warstwy TX₂ w zapewnieniu stabilności misfitów [67, 68]. Uzyskane wyniki z badań widm fotoelektronowych pozwalają także na stwierdzenie, że oddziaływanie podsieci LnX z TX₂ ma częściowo charakter elektrostatyczny w odróżnieniu od całkowicie elektrostatycznego, jakie ma miejsce pomiędzy zainterkalowanymi warstwami metali alkalicznych i NbS₂ w interkalatach dwusiarczku niobu z metalami alkalicznymi [69]. Wyniki badań widm fotoelektronowych łącznie z wynikami badań właściwości elektrycznych pozwalają na weryfikację proponowanych modeli struktury pasmowej opartej na modelu sztywnych pasm, które są pewną modyfikacją struktury pasmowej dwusiarczku.

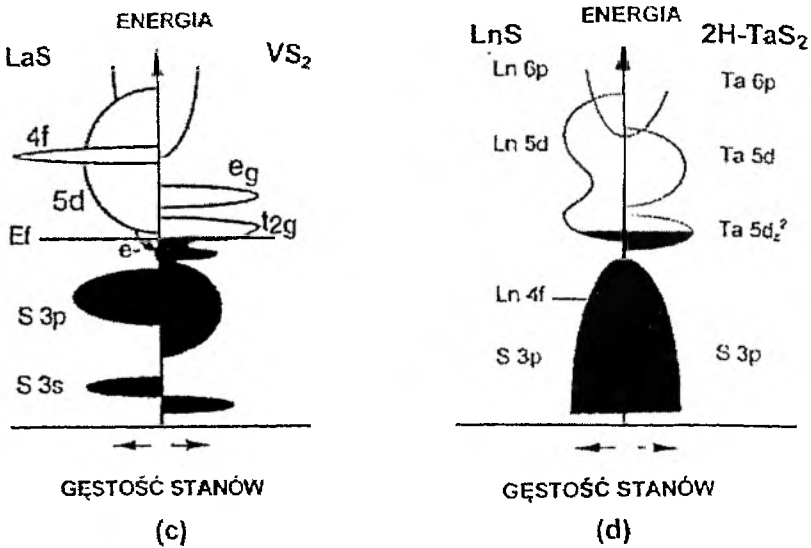
12. STRUKTURY PASMOWE

Analiza wniosków, wynikających z badania różnego typu widm fotoelektronowych, z badania właściwości elektrycznych i magnetycznych zarówno wyjściowych substancji składających się na misfit tzn. LnX i TX₂ oraz samego misfitu, dostarcza wiele danych pozwalających na konstrukcję modeli struktury elektronowej i potwierdzenie tego obrazu na drodze obliczeń teoretycznych. Informacje na ten temat można znaleźć w pracach [7, 12, 42, 52, 60]. Obszerne informacje dotyczące szczegółów związanych ze strukturą elektronową (LaS)_{1,14}NbS₂ i porównanie jej ze strukturami LaS i NbS₂ zaprezentowano w pracy [70]. Zwykle przyjmuje się, iż struktury pasmowe składników obu warstw (LnX i TX₂) tworzących misfit nie ulegają znaczącej zmianie w porównaniu ze strukturami czystych składników LnX i TX₂, przy czym najczęściej zakłada się modyfikację struktury pasmowej TX₂ traktując warstwę LnX jako warstwę interkalowaną przez dwuchalkogenuidek TX₂ (patrz rys. 9). Skłonność do stabilizacji +3 stopnia utlenienia przez lantanowce w miejscu, gdzie zwykle dla stabilności struktury krystalicznej misfitu wymagana jest obecność jonu na +2 stopniu utlenienia (np. Pb²⁺, czy Sn²⁺) powoduje pojawienie się średnio jednego dodatkowego swobodnego elektronu na każdy jon lantanowca w warstwie LnX. Dla zachowania elektroneutralności ma miejsce przekazanie tego elektronu z warstwy LnX do warstwy TX₂, gdzie lokuje się on w paśmie przewodnictwa, dokładniej w paśmie d_{z^2} metalu T. Ponieważ dla misfitów o pojedynczych warstwach TX₂ w warstwie LnX zawierającej (1+x) formalnych molekuł LnX przypadających na jedną molekułę TX₂, zostaje jeszcze nadmiar elektronów (x), można spodziewać się metalicznego typu przewodnictwa zarówno w warstwie LnX jak i TX₂. Jednakże badania właściwości elektrycznych wskazują, że miejscem istnienia swobodnych elektronów jest tylko warstwa TX₂. Brak udziału w przewodnictwie warstwy LnX można tłumaczyć albo lokalizacją nadmiarowych elektronów z warstwy (LnX)_{1+x} na poziomie 5d lantanowca spowodowaną istnieniem niewspółmiernego potencjału sieci w kierunku a [19] albo pojawieniem się luk w pozycjach lantanowca [67]. Oznacza to mniejszą niż (1+x) liczbę elektronów przekazywanych do

podsieci TX_2 lub też występowanie lantanowca nie tylko na +3 stopniu tlenienia, lecz także na +2 [9, 64]. Sprawę dodatkowo komplikuje fakt, że w misfitach nie można założyć istnienia jednakowego typu wiązań jak np. w przypadku interkalatów dwuchalkogenidków zawierających warstwy litowe czy srebrowe, gdzie dominuje wiązanie jonowe, czy też jak w czystych dwuchalkogenidkach, gdzie mamy do czynienia z wiązaniami typu Van der Waalsa. Poza tym w niektórych lantanowcowych misfitach odległości lantanowiec–niemetal bywają dłuższe dla X z warstwy LnX niż niektórych X z warstwy TX_2 . Krytyczną ocenę zmian w przekazie ładunków i istniejących wiązań można znaleźć w pracy Abramowa [69]. Typowe przykłady takich struktur dla różnych pierwiastków przejściowych T zaprezentowano na rys. 9. Składają się one z dwóch części, prawej przedstawiającej nieco zmodyfikowaną strukturę pasmową TX_2 i lewej przedstawiającej strukturę pasmową chalkogenidku lantanowca. W literaturze prezentowane są zwykle modele struktury pasmowej misfitów zawierających niob czy tantal zarówno z lantanowcami jak i z innymi pierwiastkami: Pb, Sn czy Bi [7]. Znacznie rzadziej prezentowane są schematy struktury pasmowej dla misfitów zawierających chrom, wanad czy tytan [42] czy też misfitów zawierających podwójne warstwy dwuchalkogenidów [12]. W przeglądowej pracy [7] potwierdzono, iż lantanowcowe misfity zawierające warstwy Ti, Nb czy Ta mają metaliczny charakter przewodnictwa, natomiast misfity zawierające chrom i wanad, mimo że ten ostatni jest analogiem niobu i tantalu, mają charakter przewodnictwa typowy dla półprzewodników. W przypadku niektórych połączeń niobu i tantalu postuluje się udział w przewodnictwie nie tylko elektronów lecz i dziur, co znajduje też swoje odbicie w prezentowanych na rys. 9 schematach struktur pasmowych opartych na modelach sztywnych pasm.



Rysunek 9. Schematy struktury elektronicznej niektórych misfitów, które przedstawiono w pracach [28] (a) [42] (b)



Rysunek 9. Schematy struktury elektronicznej niektórych misfitów, które przedstawiono w pracach [43] (c) oraz [19] (d).
 Struktury przedstawiono albo dla połączeń z lantanem: $(\text{LaS})_{L14}\text{NbS}_2$ (a) i $(\text{LaS})_{L18}\text{VS}_2$ (c), albo dla uogólnionego lantanowca zawierającego zlokalizowane elektrony 4f

13. CO ZOSTAŁO DO ZBADANIA?

Po przeczytaniu tego artykułu można sądzić, że w badaniach misfitów ziem rzadkich niewiele zostało już do zrobienia. Można się jednak pokusić o syntezę nowych misfitów, szczególnie tych o dwóch lub nawet trzech warstwach TX_2 pomiędzy warstwami LnX , ponieważ ilość zsyntezowanych i zbadanych połączeń tego typu jest mała, a prawdziwym osiągnięciem może być synteza praktycznie nieznanych dotąd misfitów zawierających preferujący drugi stopień utlenienia europ lub iterb, a także synteza połączeń z talem. A gdyby udała się komuś synteza misfitów zawierających zwielokrotnie warstwy LnX , to ich właściwości magnetyczne mogłyby być nader ciekawym obiektem badań. Jeśli idzie o badania właściwości fizycznych, to mało jest prezentowanych w literaturze badań właściwości cieplnych, a wręcz nieznaną są badania przewodnictwa cieplnego, które cechuje na pewno znacząca anizotropia. Słabo poznana jest uporządkowana magnetyczna struktura misfitów, u których pojawia się porządek magnetyczny w warstwie LnX oraz wpływ na nią silnych pól magnetycznych, a badania neutronograficzne, rozstrzygające często o typie uporządkowania magnetycznego, są nieliczne. Można więc sądzić, iż mimo nagromadzenia sporego materiału doświadczalnego, dokładne poznanie struktury i właściwości fizycznych misfitów nie jest jeszcze ukończone i przez wiele lat może być przedmiotem pasjonujących badań.

PODZIĘKOWANIA

Autor pragnie gorąco podziękować prof. dr hab. Wojciechowi Suskiemu z INTiBS PAN we Wrocławiu za zachęcenie do napisania tego opracowania i wnikliwe oraz cenne uwagi w czasie redagowania ostatecznej formy artykułu oraz Pani Jolancie Warchulskiej z MLSPMiNT za pomoc w technicznym redagowaniu w/w pracy.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] J. Warczewski, *Krystaliczne struktury zmodulowane*, PWN, Warszawa 1993.
- [2] P.M. de Wolff, *Acta Cryst.*, 1974, A30, 777.
- [3] L. Cario, A. Meerschaut, C. Deudon, J. Rouxel, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1998, t.1, Serie IIc, 269.
- [4] G.A. Wiegiers, A. Meerschaut, *J. All. & Comp.*, 1992, 178, 351.
- [5] C.M. Fang, R.A. de Groot, G.A. Wiegiers, C. Haas, *J. Phys. Chem. Solids*, 1997, 58, 1103.
- [6] J. Rouxel, A. Meerschaut, *Physics and Chemistry of Low-Dimensional Inorganic Conductors*, Eds.: C. Schlenker, J. Dumas, M. Greenblatt, S. van Smaalen, Plenum Press, New York, 1996, Vol. 354, p. 63.
- [7] G.A. Wiegiers, *Progr. Solid State Chem.*, 1996, 24, 1.
- [8] R. Guzman, L. Hernan, J. Morales, J. Pattanayak, J.L. Tirado, *Mat. Res. Bull.*, 1993, 29, 469.
- [9] L. Cario, A. Lafond, P. Palvadeau, C. Deudon, A. Meerschaut, *J. Sol. State Chem.*, 1999, 147, 58.
- [10] Y. Ren, J. Baas, A. Meetsma, J.L. de Boer, G.A. Wiegiers, *Acta Cryst. B*, 1995, 52, 398.
- [11] A. Nader, A. Lafond, A. Briggs, A. Meerschaut, R. Roesky, *Synth. Metals*, 1998, 97, 147.
- [12] D. Berner, H. Leihenseder, K. Widder, H.P. Geserich, V.M. Burnlakov, B.N. Mavrin, V.N. Denisov, R. Roesky, P. Gressier, A. Meerschaut, *J. Phys. Cond. Matter*, 1997, 9, 10545.
- [13] Y. Ren, A. Meetsma, A. Spijkerman, G.A. Wiegiers, *Zeit. Krist.*, 1997, 212, 586.
- [14] R.J. Cava, B. Batlogg, R.B. van Dover, A.P. Ramirez, J.J. Krajewski, W.F. Peck, W. Rupp, *Phys. Rev. B*, 1994, 48, 6343.
- [15] T. Takahashi, S. Osaka, O. Yamada, *J. Phys. Chem. Sol.*, 1973, 34, 1131.
- [16] A. Lafond, A. Meerschaut, J. Rouxel, J.L. Tholence, A. Sulpice, *Phys. Rev. B*, 1995, 52, 1112.
- [17] T. Kondo, K. Suzuki, T. Enoki, *J. Phys. Soc. Jap.*, 1995, 64, 4296.
- [18] L. Cario, A. Meerschaut, Y. Moëlo, A. Nader, J. Rouxel, *Eur. J. Sol. State Inorg. Chem.*, 1997, 34, 913.
- [19] K. Suzuki, T. Kondo, T. Enoki, S. Bandow, *Synth. Metals*, 1993, 55-57, 1741.
- [20] J. Rouxel, Y. Moëlo, A. Lafond, F.J. DiSalvo, A. Meerschaut, R. Roky, *Inorg. Chem.*, 1994, 33, 3358.
- [21] K. Suzuki, O. Nakamura, T. Kondo, T. Enoki, *J. Phys. Chem. Solids*, 1996, 57, 1133.
- [22] L. Cario, A. Meerschaut, A. Lafond, J. Rouxel, *Mat. Res. Bull.*, 1996, 31, 1307.
- [23] L.M. Hoistad, A. Meerschaut, P. Bonneau, J. Rouxel, *J. Sol. State Chem.*, 1995, 114, 435.
- [24] K. Suzuki, N. Kojima, T. Ban, I. Tsujikawa, *Jap. J. Appl. Phys.*, 1983, 26 suppl., 26-3.
- [25] G.A. Wiegiers, A. Meetsma, R.J. Haangle, J.L. de Boer, *Sol. State Ionics*, 1989, 32/33, 183.
- [26] T. Tereshima, N. Kojima, *J. Phys. Soc. Japan*, 1994, 63, 658.
- [27] K. Suzuki, T. Kondo, M. Iwasaki, T. Enoki, *Jap. J. Appl. Phys.*, 1994, 32, 341.
- [28] W.Y. Zhou, A. Meetsma, J.L. de Boer, G.A. Wiegiers, *J. Alloys @ Comp.*, 1996, 233, 80.
- [29] A. Nader, A. Lafond, A. Briggs, A. Meerschaut, G. Remenyi, *Synth. Met.*, 1997, 89, 87.
- [30] P. Szabo, P. Samuely, J. Kacmarcik, A.G.M. Jansen, A. Briggs, A. Lafond, A. Meerschaut, *Phys. Rev. Letters*, 2001, 86, 5990.

- [31] L. Cario, J. Rouxel, A. Meerschaut, Y. Moëlo, B. Corraze, O. Chauvet, *J. Phys. Cond. Matter*, 1999, 11, 2887.
- [32] A. Lafond, A. Meerschaut, J. Rouxel, J.L. Tholence, A. Sulpice, *Phys. Rev. B*, 1995, 52, 1112.
- [33] T. Kondo, K. Suzuki, T. Enoki, *J. Phys. Soc. Jap.*, 1995, 64, 4296.
- [34] P. Molini, D. Jerome, A.J. Grant, *Phys. Mag.*, 1974, 30, 1091.
- [35] R. Roesky, A. Meerschaut, J. Rouxel, J. Chen, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1993, 619, 117.
- [36] A. Meerschaut, P. Rabu, J. Rouxel, P. Moncea, H. Smoutana, *Mat. Res. Bull.*, 1990, 25, 855.
- [37] D. Reefman, J. Baak, H.B. Brom, G.A. Wieggers, *Sol. State Comm.*, 1990, 75, 47.
- [38] J. Kacmarcik, P. Szabo, P. Samuely, A. Briggs, A.G.M. Jensen, A. Meerschaut, *Physica B*, 2000, 284–288, 961.
- [39] P. Samuely, P. Szabo, A.G.M. Jensen, A. Lafond, A. Meerschaut, A. Briggs, *Physica C*, 2002, 369, 61.
- [40] P. Szabo, P. Samuely, J. Kacmarcik, *Phys. Rev. Letters*, 2001, 86, 5990.
- [41] K. Suzuki, N. Kojima, T. Ban, K. Tsujikawa, *J. Phys. Soc. Jap.*, 1990, 59, 266.
- [42] J. Rouxel, A. Meerschaut, G.A. Wieggers, *J. Alloys @ Comp.*, 1995, 229, 144.
- [43] L. Cario, B. Corraze, A. Meerschaut, Y. Moëlo, O. Chauvet, *Synth. Metals*, 1999, 103, 2640.
- [44] O. Peña, A. Meerschaut, P. Rabu, *J. Mag. Mag. Mat.*, 1992, 104–107, 1249.
- [45] R. Roesky, A. Meerschaut, P. Grossier, J. Rouxel, *J. Mat. Res. Bull.*, 1994, 29, 943.
- [46] O. Peña, A. Meerschaut, P. Rabu, *J. Phys. Cond. Matter*, 1991, 3, 9929.
- [47] K. Suzuki, T. Enoki, S. Bandow, *Phys. Rev. B*, 1993, 48, 11077.
- [48] T. Tereshima, N. Kojima, *J. Phys. Soc. Japan*, 1992, 61, 3303.
- [49] K. Suzuki, T. Enoki, K. Imeada, *Sol. State Comm.*, 1991, 78, 73.
- [50] L. Cario, A. Meerschaut, C. Deudon, J. Rouxel, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1998, 1 (IIC), 269.
- [51] L. Cario, A. Lafond, P. Palvadeau, C. Deudon, A. Meerschaut, *J. Sol. State Chem.*, 1999, 147, 58.
- [52] W.Y. Zhou, A. Meetsma, J.L. de Boer, G.A. Wieggers, *J. Alloys @ Comp.*, 1996, 233, 80.
- [53] T. Kondo, K. Suzuki, T. Enoki, *Sol. State Comm.*, 1992, 84, 999.
- [54] A. Lafond, P. Molinie, A. Sulpice, J.L. Tholence, A. Meerschaut, P. Monceau, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1992, 315, 1667.
- [55] A. Lafond, J.A. Cody, Y. Moëlo, A. Meerschaut, J. Rouxel, *J. Mag. Mag. Mat.*, 1999, 192, 490.
- [56] T. Tereshima, N. Kojima, H. Kitagawa, H. Okamoto, T. Mitini, *J. Phys. Soc. Jap.*, 1993, 62, 2166.
- [57] C.H. Rüscher, *phys. stat. sol. (b)*, 1996, 198, 889.
- [58] C.H. Rüscher, C. Haas, S. van Smaalen, G.A. Wieggers, *J. Phys.: Cond. Matter*, 1994, 6, 2117.
- [59] R. Roesky, P. Gressier, A. Meerschaut, K. Widder, H.P. Geserich, G. Scheiber, *J. Phys.: Cond. Matter*, 1994, 6, 1281.
- [60] K. Suzuki, T. Enoki, H. Tajima, *Phys. Rev. B*, 1995, 52, 16400.
- [61] M. Hangyo, K. Kisoda, T. Nishio, S. Nakashima, *Phys. Rev. B*, 1994, 50, 12033.
- [62] K. Suzuki, T. Enoki, S. Bandow, *Phys. Rev. B*, 1993, 48, 11077.
- [63] S. Ohno, *Sol. State Comm.*, 1991, 79, 1081.
- [64] A.R.H.F. Ettema, S. van Smaalen, C. Haas, T.S. Tumer, *Phys. Rev. B*, 1994, 49, 10585.
- [65] S. Ohno, *J. Phys.: Cond. Matter*, 1992, 4, 7815.
- [66] C.M. Fang, G.A. Wieggers, C. Haas, *Physica B*, 1997, 233, 134.
- [67] J. Rouxel, Y. Moëlo, A. Lafond, F.J. DiSalvo, A. Meerschaut, R. Roesky, *Inorg. Chem.*, 1994, 33, 3358.
- [68] G.A. Wieggers, J.R. Haangle, *J. Phys.: Cond. Matter*, 1990, 2, 455.
- [69] S.P. Abramow, *J. Alloys @ Comp.*, 1997, 259, 212.
- [70] C.M. Fang, S. van Smaalen, G.A. Wieggers, C. Haas, C.R.A. de Groot, *J. Phys.: Cond. Matter*, 1996, 8, 5367.

**ŚRODKI OCHRONY ROŚLIN
O BUDOWIE CHIRALNEJ
CHIRAL AGROCHEMICALS**

Bożena Morzycka¹, Jacek W. Morzycki²

¹ *Institut Ochrony Roślin w Poznaniu, Stacja Doświadczalna w Białymstoku,
ul. Chełmońskiego 22, 15-195 Białystok,*

² *Institut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku,
al. J. Piłsudskiego 11/4, 15-443 Białystok*

Abstract

Wprowadzenie

Kwasy 2-aryloksypropionowe i podobne strukturalnie herbicydy

Acylanilidy

Herbicydy triazynowe, pochodne mocznika, cyjanoakrylany

Triazole

Pochodne morfoliny

Insektycydy chloroorganiczne

Insektycydy pyretroidowe

Feromony i antyfidanty

Związki fosforoorganiczne

Wnioski

Piśmiennictwo cytowane



Bożena Morzycka ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Przez kilka lat pracowała na etacie technicznym na Wydziale Chemii UW. Po przeniesieniu się do Białegostoku podjęła pracę w tamtejszej Stacji Doświadczalnej Instytutu Ochrony Roślin w Poznaniu. Obecnie jest kierownikiem tej Stacji.



Jacek Witold Morzycki urodził się w 1950 roku w Warszawie. Stopnie naukowe doktora (1976 r.) i doktora habilitowanego (1986 r.) uzyskał na Uniwersytecie Warszawskim. Od 1987 roku pracuje w Białymstoku (tytuł profesora – 1998 r.). Zajmuje się chemią produktów naturalnych, a w szczególności chemią steroidów. Przebywał na stażach we Francji, USA i Kanadzie. Za swojego mistrza uważa profesora D.H.R. Bartona, z którym współpracował w czasie pobytu we Francji. Jest dziekanem Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku.

ABSTRACT

The agrochemical industry is continuously searching for new active compounds to combat pests. The main aim of this research is to develop new substances with lower application rates, increased selectivity and decreased undesired ecological impact. Most synthetic agrochemicals with chiral structure are marketed as racemates even though the desired biological activity may be derived from only one enantiopure isomer. However, some newly introduced compounds are marketed as the most biologically active stereoisomers. When agrochemicals have chiral structures, efforts should be made to define the mode of action, toxicity, and metabolic pathway of each enantiopure isomer. If there are large differences in the biological activities of individual stereoisomers, it is desirable to use only the most active one. In this review article some stereochemical aspects of several groups of important agrochemicals including aryloxypropanoate herbicides (Fig. 1), acylanilides (Fig. 2), triazine herbicides, ureas and cyanoacrylates (Fig. 3), triazole fungicides (Fig. 4), morpholine derivatives (Fig. 5), organochlorine insecticides (Fig. 6), pyrethroid insecticides (Fig. 7 and 8), pheromones and antifeedants (Fig. 9), and organophosphorus compounds (Fig. 10), will be discussed.

WPROWADZENIE

Już w XIX wieku stwierdzono, że czynność optyczna wykazywana przez niektóre produkty naturalne jest konsekwencją asymetrycznej budowy ich cząsteczek. Od tego czasu, wpływ budowy przestrzennej cząsteczek na właściwości, nie tylko fizykochemiczne, ale także biologiczne, został dobrze poznany. Wszystkie procesy zachodzące w żywych organizmach, często z udziałem enzymów, odbywają się w chiralnym otoczeniu. Jest więc zrozumiałe, że substraty o budowie chiralnej podlegają często enancjoselektywnym oddziaływaniom, zaś związki prochiralne reagują enancjotopowoselektywnie [1]. Dotyczy to zwłaszcza związków biologicznie aktywnych, w tym leków i środków ochrony roślin. Budowa chiralna nie jest niezbędna dla aktywności biologicznej, ale w przypadku występowania jednego lub więcej centrów stereogenicznych, często tylko jeden ze stereoizomerów posiada pożądaną właściwość. Jeśli występuje duża różnica w aktywności biologicznej enancjomerów, to byłoby korzystnie wyeliminować zbędny izomer w celu zmniejszenia jego niekorzystnego oddziaływania na środowisko, nawet wówczas, gdy nie wykazuje on wyraźnego działania ubocznego. Potrzeba stosowania stereochemicznie czystych substancji zrodziła się zwłaszcza w przypadku leków, ale coraz częściej wspomina się o tym w odniesieniu do produktów agrochemicznych [2]. Jednakże, ze względu na ograniczenia natury praktycznej, stosunkowo niewiele substancji, głównie pochodzenia naturalnego, stosuje się w postaci czystych stereoizomerów. Wśród chiralnych produktów syntetycznych stosowanych obecnie w rolnictwie tylko niewiele ponad 20% jest związkami enancjomerycznie czystymi; w przypadku produktów przemysłu farmaceutycznego odsetek ten jest znacznie wyższy (ok. 80%).

Dawniej nie było ogólnej metodologii syntezy enancjomerycznie czystych związków i rozdziału racematów na skalę przemysłową. Jednakże w ostatnim ćwierćwieczu dokonał się znaczący postęp na tym polu. Opracowano już wiele technologii syntezy enancjomerycznie czystych związków, opierających się w większości na procesach katalitycznych. W syntezach środków ochrony roślin mających na celu otrzymanie czystych stereoizomerów, zarówno małych próbek do testów biologicznych, jak i na skalę przemysłową, stosuje się cztery główne metody: syntezę asymetryczną, przekształcenia chiralnych bloków budulcowych, procesy enzymatyczne i rozdział stereoizomerów [3]. W wielu przypadkach zastosowanie enancjomerycznie czystych produktów agrochemicznych jest korzystne zarówno z punktu widzenia ochrony środowiska, jak i ze względów ekonomicznych. Do tych ostatnich należy zaliczyć: zmniejszenie wielkości produkcji, kosztów transportu, magazynowania, mniejsze niekorzystne (lub żadne) działania uboczne, itp. Nic zawsze jednak synteza czystych stereoizomerów jest ekonomicznie i merytorycznie uzasadniona. W niektórych przypadkach stereoizomery (np. fungicydów triazolowych) mają komplementarną aktywność biologiczną. Zdarza się, że wszystkie stereoizomery posiadają podobną aktywność biologiczną (fragment chiralny nie oddziałuje z receptorem). Synteza czystych stereoizomerów nie ma również uzasadnienia, gdy ich aktywność jest jakościowo podobna, zaś różnica polega na intensywności działania biologicz-

nego, tak jest w przypadku niektórych pyretroidów. Syntezy enancjomerycznie czystych środków ochrony roślin powinny być prowadzone szczególnie w tych przypadkach, gdy tylko jeden ze stereoisomerów obdarzony jest aktywnością, a drugi stanowi tylko niepotrzebny balast, lub co gorsza, posiada niekorzystne działanie biologiczne.

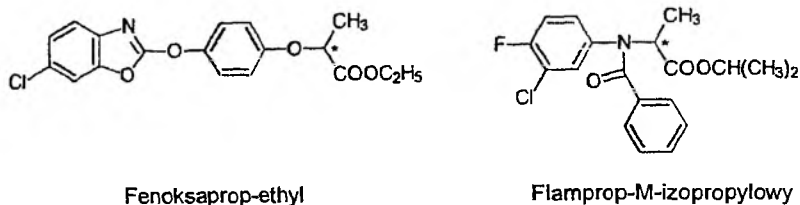
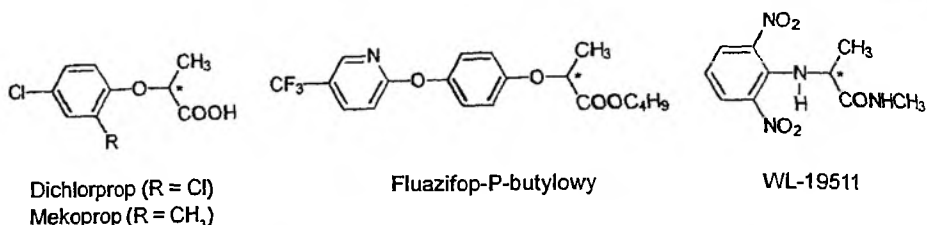
W krótkim artykule nie sposób omówić wyczerpująco zagadnienia stereochemii środków ochrony roślin, gdyż wiele z nich posiada centra stereogeniczne. Pominięte zostały regio- i stereoselektywne przemiany tych środków zachodzące pod wpływem enzymów w organizmach żywych opisane w znakomitej monografii L. Różańskiego [4]. W poniższej pracy przedstawione zostały wybrane przykłady związków chiralnych z różnych grup stosowanych obecnie środków ochrony roślin, zwłaszcza lepiej poznane przypadki, w których dostępne są dane o aktywności biologicznej poszczególnych stereoisomerów.

KWASY 2-ARYLOKSYPROPIONOWE I PODOBNE STRUKTURALNIE HERBICYDY

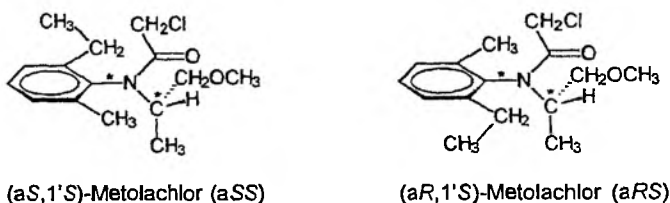
Wiele pochodnych kwasu 2-fenoksypropionowego (Rys. 1) wchodzi w skład handlowo dostępnych herbicydów i regulatorów wzrostu roślin. Ich aktywność herbicydowa spowodowana jest hamowaniem karboksylazy acetylo-CoA w chloroplastach. W pozycji 2 tych związków znajduje się centrum stereogeniczne i zazwyczaj izomery *R* wykazują silniejszą aktywność niż ich enancjomery. Również w strukturalnie podobnych amidach kwasu 2-anilinopropionowego aktywność herbicydowa enancjomerów jest różna.

Badania wykazały, że kwas (+)-2-(2,4-dichlorofenoksy)propionowy indukuje embriony lucerny, podczas gdy jego enancjomer jest biologicznie nieaktywny [5]. Wyrażany jest pogląd, że powinno się stosować wyłącznie biologicznie aktywne izomery fenoksy-herbicydów redukując w ten sposób całkowitą masę produktów agrochemicznych [6]. (*R*)-Fluazyfop-P-butyloowy był stosowany do usuwania traw w uprawach rzepaku i innych roślin szerokolistnych. Enancjomery *R* dichloropropu i mecopropu są handlowo dostępne. Opracowano dogodną metodę mikrobiologiczną otrzymywania kwasu (*R*)-2-(4-hydroksyfenoksy)propionowego [7], ważnego półproduktu w syntezie enancjomerycznie czystych herbicydów.

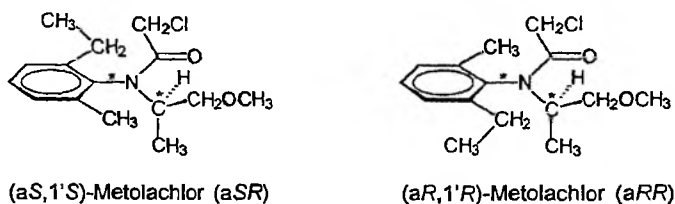
Jednakże stwierdzono, że fenoksaprop-etylowy wykazuje zbliżoną aktywność biologiczną w postaci racemicznej i enancjomerycznie czystej [6]. W wielu przypadkach działanie terapeutyczne wykazują tylko pochodne kwasu 2-fenoksypropionowego o konfiguracji *R*, zaś nie ma zasadniczych różnic w działaniu profilaktycznym enancjomerów. Wydaje się, że jest za to odpowiedzialna mikrobiologiczna konwersja izomerów *S* do *R* w glebie, którą wykazano w niektórych przypadkach [8].



Biologicznie aktywne izomery *S* metolachloru:



Biologicznie nieaktywne izomery *R* metolachloru:



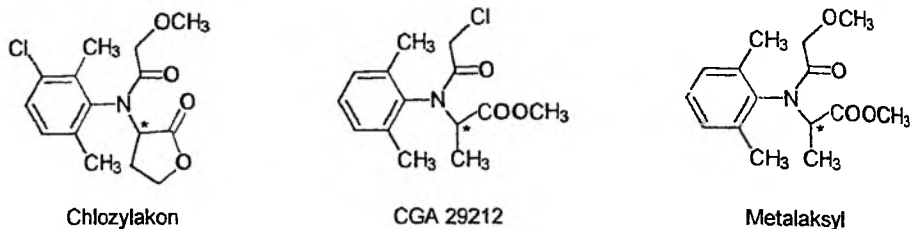
Rysunek 1. Kwasy 2-aryloksypropionowe i podobne strukturalnie herbicydy

2-Anilinopropanamidy są herbicydami strukturalnie podobnymi do kwasów 2-aryloksypropionowych. Izomer *R* herbicydu WL-19511 jest bardziej aktywny biologicznie niż *S*; odwrotnie jest w przypadku flampropu-M-izopropylowego [9]. Do tej grupy zalicza się też metolachlor, selektywny herbicyd stosowany w uprawach kukurydzy do kontroli różnych chwastów szerokolistnych. Związek ten posiada dwa elementy chiralności (stereogeniczny atom węgla i oś chiralności zawierająca wiązanie *N*-aryl, wokół którego jest zahamowana rotacja w temperaturze pokojowej).

Z tego też względu występuje on w postaci czterech trwałych stereoizomerów. Aktywność herbicydowa zależy głównie od konfiguracji na atomie węgla, gdyż 95% aktywności pochodzi od dwóch *S* izomerów (*aSS*) i (*aRS*). Metolachlor był początkowo wprowadzony w postaci racemicznej. Od 1997 roku został zastąpiony preparatem zawierającym 90% izomeru *S* i 10% izomeru *R* wykazującego taki sam efekt biologiczny, jak preparat racemiczny, przy użyciu znacznie mniejszej (65%) ilości [10]. Enancjomerycznie wzbogacony preparat został otrzymany dzięki wprowadzeniu nowego procesu produkcyjnego opartego na enancjoselektywnej redukcji katalitycznej [11]. Wcześniej opracowana procedura polegająca na rozdziale diastereomerycznych pochodnych nie nadawała się do produkcji przemysłowej [12]. Przeistawienie się na produkcję optycznie czynnego preparatu spowodowało zredukowanie ilości herbicydu wprowadzanego do środowiska, zwłaszcza nieaktywnego izomeru, zmniejszając potencjalne zagrożenia dla biosfery. Różne enancjomerycznie czyste kwasy 2-aryloksypropionowe były otrzymywane przez enzymatyczną hydrolizę odpowiednich estrów [13]. Opisano również enancjoselektywną estryfikację kwasu 2-(4-chlorofenoksy)propionowego za pomocą lipazy zaadsorbowanej na celicie [14].

ACYLANILIDY

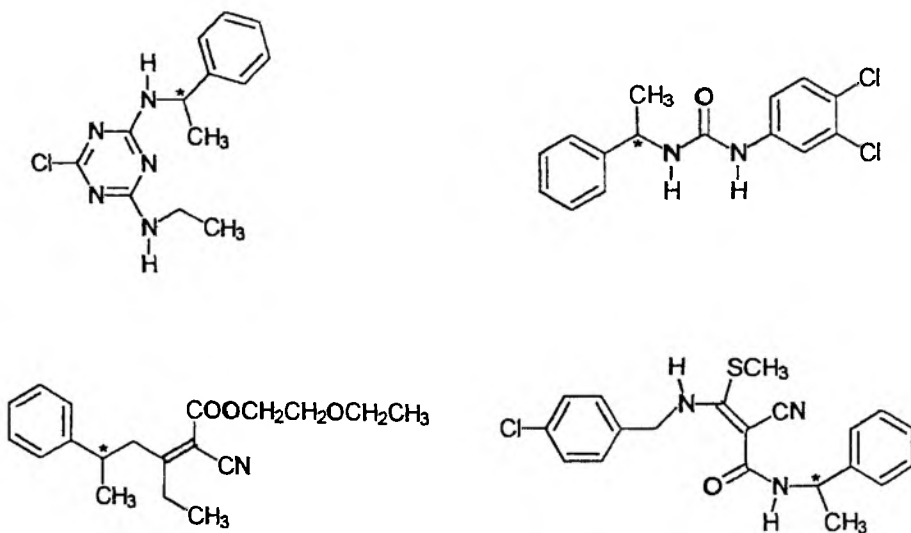
Omówiony powyżej herbicyd metolachlor ma budowę zbliżoną do grupy fungicydów acylanilidowych (Rys. 2). Stosowany doglebowo fungicyd, chlozylakon, wykazuje większą aktywność w postaci enancjomerycznie czystej (*R*). Jest on otrzymywany z kwasu (*S*)-jabłkowego przez jego formę laktonową lub też przez enancjoselektywne uwodornienie prekursora z podwójnym wiązaniem w pięciocłonowym pierścieniu. Podobnie do metolachloru fungicyd ten występuje w postaci czterech stereoizomerów, gdyż posiada chiralny atom węgla i zahamowaną rotację wokół wiązania między atomem azotu a węglem arylowym. Innym przykładem tej grupy fungicydów jest CGA 29212 o konfiguracji *R*. Wykazuje on bardzo słabą aktywność herbicydową, podczas gdy jego enancjomer o konfiguracji *S* jest silnym herbicydem, pozbawionym aktywności fungicydowej. Prace nad enancjoselektywną syntezą (*R*)-CGA 29212 zostały przerwane, gdy okazało się, że podstawienie chloru w tym związku grupą metoksyłową prowadzi do metalaksylu, fungicydu o większej aktywności, nawet w postaci racemicznej. W tej też postaci jest on stosowany, gdyż w odróżnieniu do CGA 29212 żaden z jego enancjomerów nie wykazuje efektów fitotoksycznych [9]. Dostępny handlowo jest również metalaksyl M (enancjomer o konfiguracji *R*), wprowadzony jako pierwszy enancjomerycznie czysty środek grzybobójczy do ochrony upraw [15].



Rysunek 2. Fungicydy acylanilidowe

HERBICYDY TRIAZYNOWE, POCHODNE MOCZNIKA, CYJANOAKRYLANY

Znanych jest wiele grup związków wykazujących działanie chwastobójcze. Pochodne triazyny, mocznika i cyjanoakrylany należą do ważnej grupy inhibitorów fotosyntezy (Rys. 3).



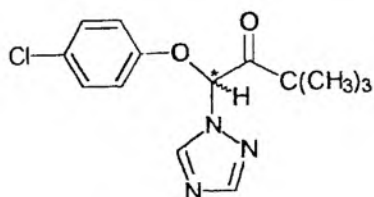
Rysunek 3. Chiralne inhibitory fotosyntezy

Choć wykazują one podobne działanie biologiczne, różnią się znacznie pod względem budowy chemicznej. Jednakże można się dopatrzeć pewnych elementów wspólnych, do których należy obecność hydrofobowych grup aryloalkilowych i grup funkcyjnych biorących udział w wiązaniach wodorowych. Ta różnorodność strukturalna inhibitorów może wskazywać, że nie oddziałują one z tym samym miejscem wiążącym, ale mają specyficzne miejsca receptorowe we wspólnej domenie wiążącej. Większość stosowanych od dawna herbicydów z omawianej grupy jest achiralna. Jednak

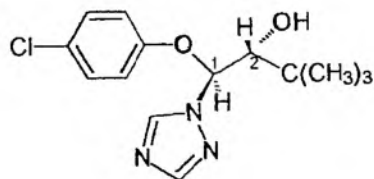
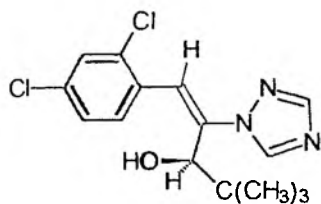
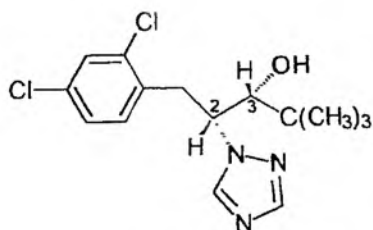
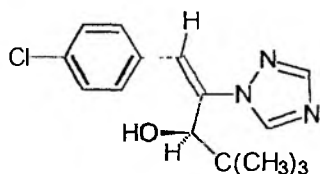
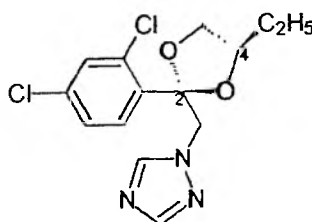
w przypadku występowania centrum stereogenicznego obserwuje się duże różnice w aktywności biologicznej między enancjomerami. Przyczyną chiralności jest często obecność grupy α -metylobenzylowej [16]. Stwierdzono, że w przypadku pochodnych triazyny, mocznika i estru kwasu α -cyanoakrylowego większą aktywnością charakteryzują się izomery o konfiguracji *S*. Przy innym jednak usytuowaniu grupy α -metylobenzylowej (akryloamid) bardziej aktywny okazał się enancjomer *R*.

TRIAZOLE

Grupa fungicydów zawierająca pierścień heterocykliczny (Rys. 4), najczęściej 1,2,4-triazolowy, należy do inhibitorów syntezy ergosterolu (na etapie C-14-demetylacji), podstawowego sterolu grzybów.



Triadimefon

(1*S*,2*R*)-Triadimenol*(E)*-*(R)*-Dinikonazol*(2R,3R)*-Dichlobutrazol*(E)*-*(R)*-Unikonazol*(2S,4R)*-Etakonazol

Rysunek 4. Fungicydy triazolowe

Niektóre z tych fungicydów są również regulatorami wzrostu roślin dzięki hamowaniu biosyntezy kwasu giberelinowego. Przypuszcza się, że mechanizm działania tych związków polega na silnym wiązaniu się pierścienia triazolowego z atomem żelaza cytochromu P-450 w miejsce atomu tlenu. Wszystkie fungicydy triazolowe mają budowę chiralną, ale w praktyce stosuje się je jako mieszaniny stereoizomerów. Do celów badawczych przeprowadza się rozdział mieszanin racemicznych przez przekształcenie ich w diastereomeryczne sole za pomocą kwasu kamforosulfonowego, które poddaje się krystalizacji frakcjonowanej.

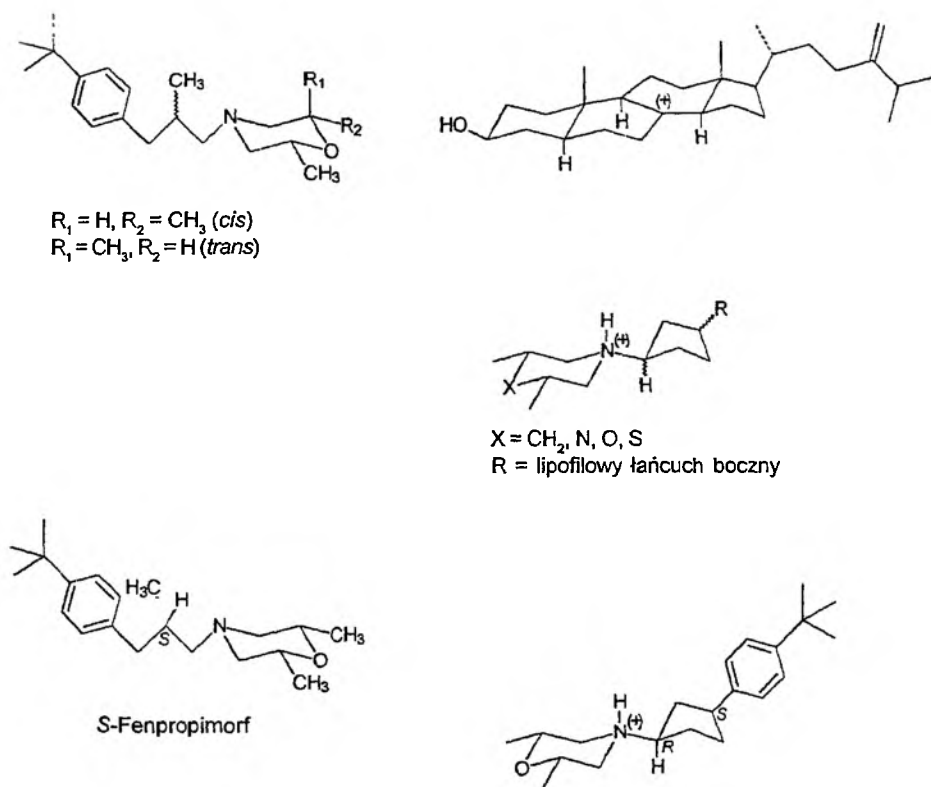
Triadimefon ma jedno centrum stereogeniczne, nie stwierdzono jednak znaczącej różnicy w aktywności biologicznej enancjomerów. Może to być spowodowane łatwością izomeryzacji w warunkach biologicznych. W wyniku redukcji triadimefonu tworzy się nowe centrum stereogeniczne i w konsekwencji produkt tej reakcji, triadimenol, występuje w postaci czterech stereoizomerów. W takiej też postaci jest stosowany, chociaż stosunkowo łatwo jest go rozdzielić na odmianę *treo* (1*S*,2*R* i 1*R*,2*S*) i *erytro* (1*S*,2*S* i 1*R*,2*R*). Najaktywniejszym fungicydem jest izomer 1*S*,2*R* [17].

Wśród czterech izomerów dichlorobutrazolu najsilniejszym inhibitorem biosyntezy steroli, czyli najlepszym fungicydem, jest izomer 2*R*,3*R* [18]. Może on być otrzymany w wyniku diastereoselektywnego uwodornienia odpowiedniego stereoizomeru dinikonazolu. Ten ostatni również posiada cztery stereoizomery z powodu obecności wiązania podwójnego (*E* i *Z*) i jednego chiralnego atomu węgla. Stwierdzono, że izomery *E* są bardziej aktywne niż *Z*, zaś konfiguracja *R* na atomie węgla zapewnia znacznie silniejszą aktywność fungistatyczną. Ciekawe, że izomer *S* jest lepszym regulatorem wzrostu roślin od izomeru *R*. Podobnie jest w przypadku monochloroanalogu unikonazolu [19]. Innym fungicydem triazolowym jest etakonazol, który również występuje w postaci mieszaniny czterech stereoizomerów. Najaktywniejszym z nich jest izomer o konfiguracji 2*S*,4*R* [20]. W przypadku propikonazolu, zawierającego grupę propylową w miejsce etylowej przy C-4, również otrzymano wszystkie cztery stereoizomery w postaci czystej i stwierdzono, że wykazują one wyraźnie inną aktywność (grzybobójczą i regulującą wzrost roślin), ale różną w poszczególnych przypadkach [21]. Ta komplementarna aktywność biologiczna stereoizomerów powoduje, że w praktyce fungicydy triazolowe stosuje się w postaci nieoczyszczanych mieszanin o silnej aktywności względem szerokiego spektrum patogenów.

POCHODNE MORFOLINY

Inną grupą fungicydów zawierających pierścień heterocykliczny są pochodne morfoliny (Rys. 5). Podobnie jak triazole, hamują one biosyntezę steroli, ale na innym etapie szlaku (blokują enzymy Δ^{14} -reduktazę i $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -izomerczę). Z tego powodu fungicydy morfolinowe są często stosowane w mieszkankach z triazolami przeciwko

mączniakom zbóż. Najważniejszym przedstawicielem tej klasy związków jest fenpropimorf, który okazał się najbardziej aktywny z dużej grupy zbadanych analogów. Związek racemiczny zawierający układ *cis*-2,6-dimetylmorfoliny jest aktywniejszy od izomeru *trans*. Izomery *cis* i *trans* można łatwo rozdzielić przez destylację. Ponadto izomer *trans* ulega przekształceniu do trwalszego termodynamicznie izomeru *cis* pod wpływem katalizatora palladowego w wyższych temperaturach. Tak więc racemiczny *cis* fenpropimorf można tanio wyprodukować na dużą skalę [22]. Związek ten został rozdzielony na enancjomery, z których bardziej aktywny w stosunku do mączniaka i brzozy rdzy pszenicy okazał się izomer *S*. Nie zaobserwowano jednak różnic w aktywności biologicznej między enancjomerami względem mączniaka jęczmienia.



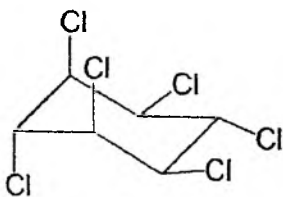
Rysunek 5. Fungicydy morfolinowe

Prowadzone były poszukiwania fungicydu, który swoją budową przypominałby karbokation na C-8, tworzący się w procesie izomeryzacji $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ steroidów. Otrzymano szereg biologicznie aktywnych analogów tego karbokationu z dodatnio naładowanym atomem azotu znajdującym się w podobnym otoczeniu pod względem stereochemii i lipofilowości. Wśród czterech stereoisomerów związku z podstawnikiem

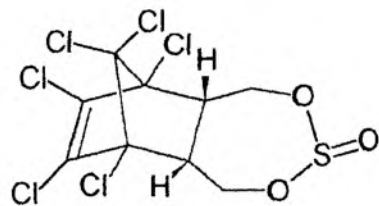
p-tert-butylofenylowym, najaktywniejszy okazał się izomer 1*R*,3*S*, w którym konfiguracja podstawników odpowiada stereochemii steroidowego pierścienia D.

INSEKTYCYDY CHLOROORGANICZNE

Związki z tej grupy stosowane są od dawna, ale stopniowo wychodzą z użycia, ze względu na stosunkowo dużą toksyczność dla ludzi i niekiedy nadmierną trwałość w środowisku. Są one często stosowane jako mieszaniny stereoisomerów (zazwyczaj izomerów *cis* i *trans*). Centra stereogeniczne zawierają m.in. wycofany już z użycia lindan i nadal stosowany endosulfan [23]. W obu przypadkach (Rys. 6) są to optycznie nieczynne odmiany *mezo*. Lindan jest jednym z ośmiu izomerów geometrycznych heksachlorocykloheksanu (HCH). Istotą stereoisomerii w cząsteczce HCH jest usytuowanie atomów chloru i wodoru w stosunku do płaszczyzny pierścienia. Usytuowanie to opisuje się za pomocą liczb od 1 do 6, oznaczających atomy węgla w pierścieniu, oraz kreski rozdzielającej te liczby. Liczby przed kreską wskazują pozycje w pierścieniu, w których atomy chloru znajdują się nad płaszczyzną, a za kreską – pod płaszczyzną pierścienia cykloheksanu. Konfigurację przestrzenną lindanu zapisuje się: 1245/36. Stosuje się też oznaczenia literowe – lindan to γ -HCH. Pozostałe izomery to: α -HCH – 124/356, β -HCH – 135/246, δ -HCH – 1235/46, ϵ -HCH – 123/456, η -HCH – 1234/56, θ -HCH – 12345/6, ζ -HCH – 123456. Cząsteczka lindanu posiada płaszczyznę symetrii, podobnie jak izomery β , δ i ζ , ale izomery α , ϵ , η i θ to odmiany racemiczne. Właściwości owadobójcze posiada tylko izomer γ -HCH, czyli lindan, ale nie zawsze stosowane były czyste preparaty. Inny związek z grupy insektycydów chloroorganicznych, endosulfan, stosowany jest w postaci mieszaniny dwóch stereoisomerów (w stosunku 2:1) różniących się konfiguracją na atomach węgla w pozycjach zwornikowych. Oba izomery są optycznie nieczynne, gdyż posiadają płaszczyznę symetrii (odmiany *mezo*).



Lindan (γ -HCH)

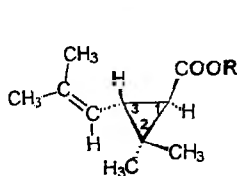


Endosulfan
(główny składnik)

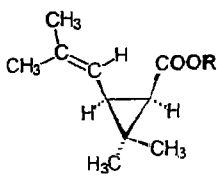
Rysunek 6. Insektocydy chloroorganiczne

INSEKTYCYDY PYRETROIDOWE

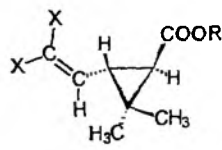
Insektocydy pyretroidowe są estrami naturalnego kwasu chryzantemowego (Rys. 7) lub syntetycznych analogów tego kwasu (Rys. 8) z alkoholami pierwszo- lub drugorzędowymi, zawierającymi w cząsteczce przynajmniej jedno wiązanie podwójne. Związki te blokują kanały przewodnictwa jonowego w błonach komórek nerwowych i są silnie toksyczne dla owadów. U ssaków pyretroidy są szybko metabolizowane do połączeń nietoksycznych, co decyduje o wyraźnej selektywności działania tych związków [24].



1R,3R (1R, trans)
Kwas chryzantemowy (R = H)

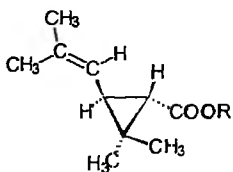


1R,3S (1R, cis)

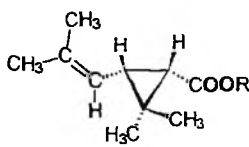


1R,3S (1R, trans)

aktywne izomery 1R



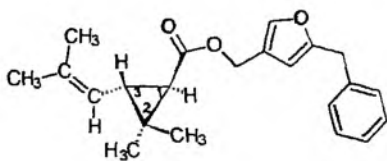
1S,3S (1S, trans)



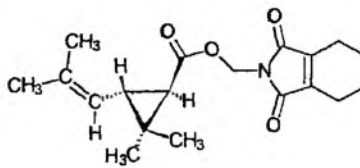
1S,3R (1S, cis)

nieaktywne izomery 1S

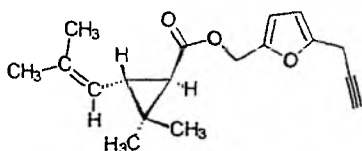
Estry kwasu chryzantemowego:



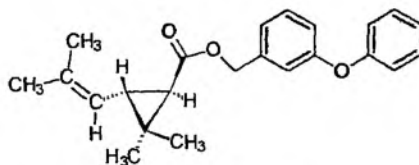
Resmethryna



Tetrametryna



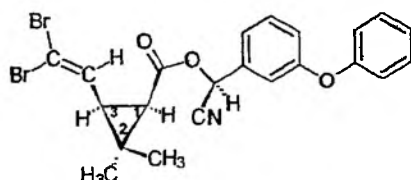
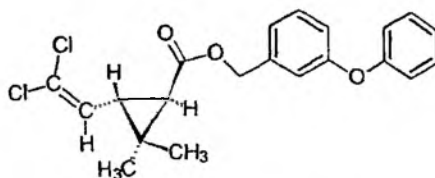
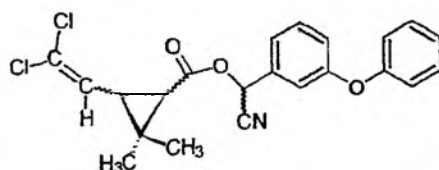
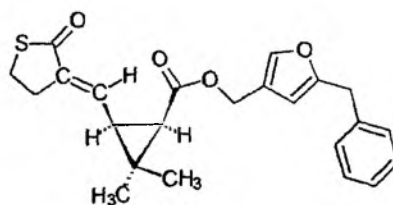
Furametryna



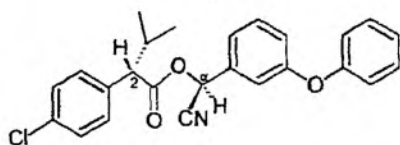
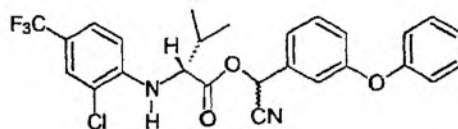
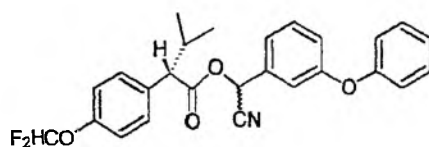
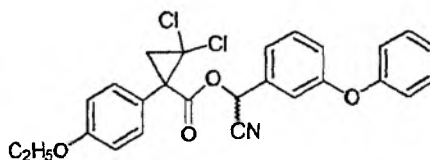
Fenotryna

Rysunek 7. Insektocydy, pochodne kwasu chryzantemowego

Estry zmodyfikowanego przy C-3 kwasu chryzantemowego:

Deltametryna (1*R*, *cis*, α *S*)Permetryna (1*R*, *trans*)Cypermetryna (1*RS*, *cis/trans*, α *RS*)Kadetryna (1*R*, *cis*)

Estry kwasu 3-metylobutanowego i pokrewne pyretroidy:

Fenwalerat [Esfenwalerat (2*S*, α *S*)]Fluwalinat (2*R*)Flucytrynat (2*S*)Fencyklat (2*S*)

Rysunek 8. Zmodyfikowane pyretroidy

Istnienie dwóch chiralnych atomów węgla w pierścieniu cyklopropanowym kwasu chryzantemowego i w jego analogach jest przyczyną występowania stereoizomerii w tym układzie. Wpływ budowy stereochemicznej na aktywność pyretroidów był przedmiotem szczegółowych badań i okazało się, że tylko związki o konfiguracji 1*R* są owadobójcze [25]. Naturalne pyretroidy mają konfigurację *trans* podstawników przy pierścieniu cyklopropanowym, czyli 1*R*,3*R*. W analogach związku natural-

nego zawierających w miejsce izobutenylu przy C-3 podstawnik dihalogenowinylo-owy o tej samej konfiguracji (*trans*) zmienia się pierwszeństwo podstawników przy atomie C-3. Przy określaniu konfiguracji w konwencji *RS* na tym atomie podstawnik dihalogenowinyloowy uzyskuje pierwszeństwo przed atomem węgla 1 i w konsekwencji atomowi C-3 należy nadać symbol konfiguracyjny *S*. Zgodnie więc z przyjętymi regułami takiemu samemu usytuowaniu przestrzennemu podstawników przy pierścieniu cyklopropanu odpowiadają formalnie odmienne konfiguracje na C-3. Z tego powodu powstało sporo zamieszania w literaturze i w celu uniknięcia nieporozumień zaleca się stosowanie konwencji łączonej (*RS* w odniesieniu do atomu węgla 1 i *cis/trans* w odniesieniu do podstawnika przy C-3) [26]. W obu omawianych przypadkach konfiguracja jest *1R, trans*. Konfiguracja na atomie C-3 ma niewielki wpływ na aktywność, chociaż związki *1R, trans* są nieco bardziej owadobójcze od *1R, cis*. Bardzo duży wpływ na aktywność ma ugrupowanie dimetylowe przy C-2, znacznie mniejszy charakter podstawnika przy C-3. Zastąpienie łańcucha izobutenylowego grupami metylowymi nie pozbawia związku aktywności, a nawet nieco ją wzmacnia. Wydaje się, że charakter łańcucha ma wpływ tylko na szybkość detoksykacji w drodze utleniania, zwłaszcza u zwierząt. Otrzymano wiele aktywnych (*1R*)-pyretroidów o małej toksyczności dla ssaków ze zmodyfikowanym podstawnikiem przy C-3, które są powszechnie stosowane [27].

Na aktywność owadobójczą pyretroidów ma również wpływ część alkoholowa. Aktywne biologicznie są tylko estry odpowiednio podstawionych alkoholi benzylo-owych lub *quasi*-benzylo-owych. Zastąpienie estrowego atomu tlenu grupą metylenową nie obniża w istotny sposób aktywności związku. Również pierścień cyklopropanowy nie jest niezbędny dla aktywności owadobójczej. Wydaje się, że znaczenie tego pierścienia można sprowadzić do roli „podstawy” dla ugrupowania dimetylowego. Otrzymano szereg bardzo aktywnych pyretroidów nie zawierających tego pierścienia. Należą do nich związki spełniające wszystkie wymienione wcześniej wymagania farmakoforowe. Są to więc np. kwasy aryloalifatyczne, które przy węglu α mają grupę izopropylową o odpowiedniej konfiguracji [28].

Podstawienie atomu wodoru przy węglu α części alkoholowej estru grupą cyjanową zawsze prowadzi do znaczącego wzrostu aktywności biologicznej. Wprowadzenie podstawnika w tym miejscu powoduje powstanie nowego centrum stereogenicznego, a więc podwojenie liczby możliwych stereoisomerów. Związki o konfiguracji *S* na tym nowym centrum chiralności okazały się wielokrotnie bardziej owadobójcze od izomerów *R*. Z drugiej natomiast strony, szczegółowe badania laboratoryjne wykazały, że długotrwałe działanie fenwaleratu (mieszanina stereoisomerów) na myszy wywołuje u nich powstanie ziarnicy (nieonkologicznej). Za jej indukcję okazał się odpowiedzialny wyłącznie izomer αR , drugi izomer o konfiguracji αS jest całkowicie pozbawiony tego niepożądanego działania [29]. Z tego też względu opracowano metodę otrzymywania czystego izomeru (*2S, αS*), który został wprowadzony na rynek pod nazwą esfenwalerat. Związek ten, podobnie jak i inne syntetyczne pyretroidy (np. deltametryna) zawierające chiralną pochodną alkoholu α -cyjanoben-

zylowego w części alkoholowej, może być otrzymany w reakcji z odpowiednim enancjomerycznie czystym kwasem chryzantemowym lub 2-arylo-3-metylobutanowym. W przypadku użycia do reakcji racemicznej cyjanohydryny powstają diastereomeryczne estry, które można rozdzielić na drodze krystalizacji. Potrzebne do syntez optycznie czynne kwasy 2-aryloalkanokarboksylowe można otrzymać w wyniku enancjoselektywnego alkilowania kwasu arylooctowego, asymetrycznego uwodornienia kwasu aryloalkenowego lub hydroformylowania olefin [30]. Enancjomerycznie czyste produkty naturalne są często użytecznymi substratami do syntez. Np., monoterp (+)-3-karen był używany do syntezy izomerów kwasu chryzantemowego [31], podczas gdy D-walina posłużyła do syntezy fluwalinatu [32]. Monoterpen (+)-menton został wykorzystany jako pomocnik chiralny w syntezie optycznie czynnych kwasów 2-aryloalkanokarboksylowych [33]. Indukcja asymetryczna została również wykorzystana w syntezie dichlorowinyłowego analogu kwasu chryzantemowego [34].

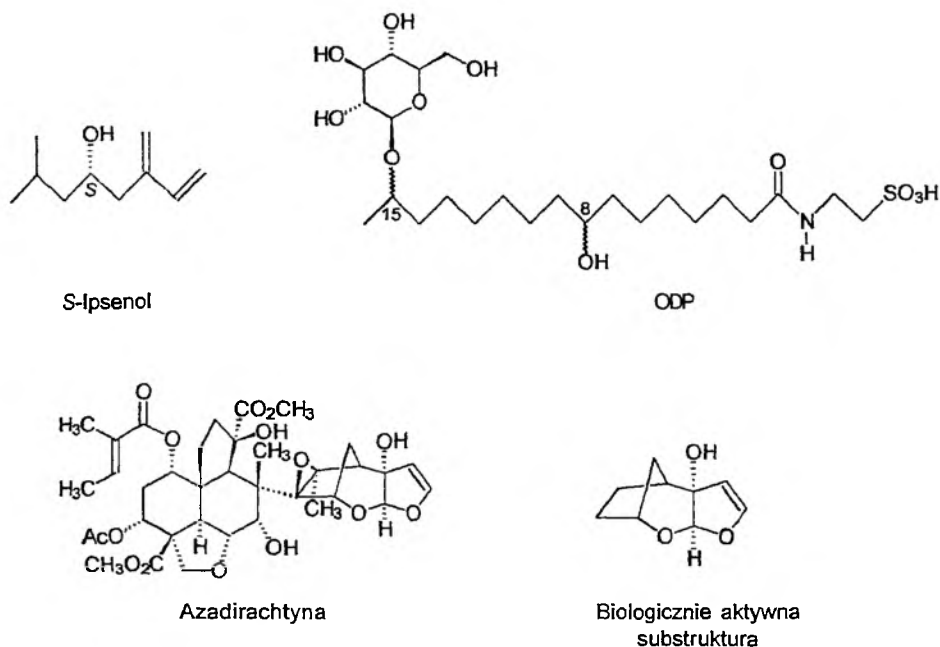
FEROMONY I ANTYFIDANTY

Feromony są substancjami służącymi do porozumiewania się między osobnikami tego samego gatunku. Mogą być one wykorzystywane w kontroli populacji owadów. Podobnie jak inne produkty naturalne mają one zazwyczaj budowę chiralną. Olbrzymi wysiłek został włożony w otrzymanie enancjomerycznie czystych feromonów, głównie w celu oznaczenia konfiguracji absolutnej produktów naturalnych [35]. Feromony są często mieszaniną składników, które mogą działać synergicznie i powinny występować w określonym stosunku. Ten synergizm często odnosi się do izomerów geometrycznych i/lub optycznych. Wzajemne relacje między stereoizomerią i aktywnością biologiczną są dość złożone. W niektórych przypadkach tylko jeden izomer jest aktywny, w innych więcej. Stereoizomery mogą wywierać działanie synergistyczne, wzajemnie się hamować lub działać niezależnie.

Różne gatunki korników są szkodnikami lasów iglastych. Feromonem wielu gatunków jest *S*-ipsenol (Rys. 9). Po ustaleniu absolutnej konfiguracji tego związku, opracowano jego syntezę enancjoselektywną pozwalającą na otrzymanie dużych partii feromonu. Kluczowym etapem w tej syntezie jest enancjoselektywna reakcja aldolowa z zastosowaniem chiralnego kompleksu tytanu [36].

Obserwacje szkodników drzew owocowych wykazały, że rzadko składają one jaja na owocach, na których jaja zostały już wcześniej złożone. Powstała więc hipoteza, że samice owadów zaznaczają owoce. Została ona potwierdzona wyizolowaniem i identyfikacją substancji aktywnej z odchodów owadów [37]. Otrzymany feromon (ODP, *ang.* *Oviposition-Deterring Pheromone*) zawiera w łańcuchu dwa centra stereogeniczne przy C-8 i C-15, oprócz obecnych w części cukrowej. Ponieważ bezpośrednia analiza produktu naturalnego nie pozwoliła na określenie absolutnej konfiguracji, przeprowadzono enancjoselektywną syntezę wszystkich czterech stereoizomerów łańcucha [38]. Okazało się, że naturalny ODP jest mieszaniną diastereome-

ryczną 8*RS*,15*R*. Ponieważ stereochemia przy C-8 nie musi być kontrolowana, opracowano stosunkowo prostą syntezę „naturalnego” ODP.



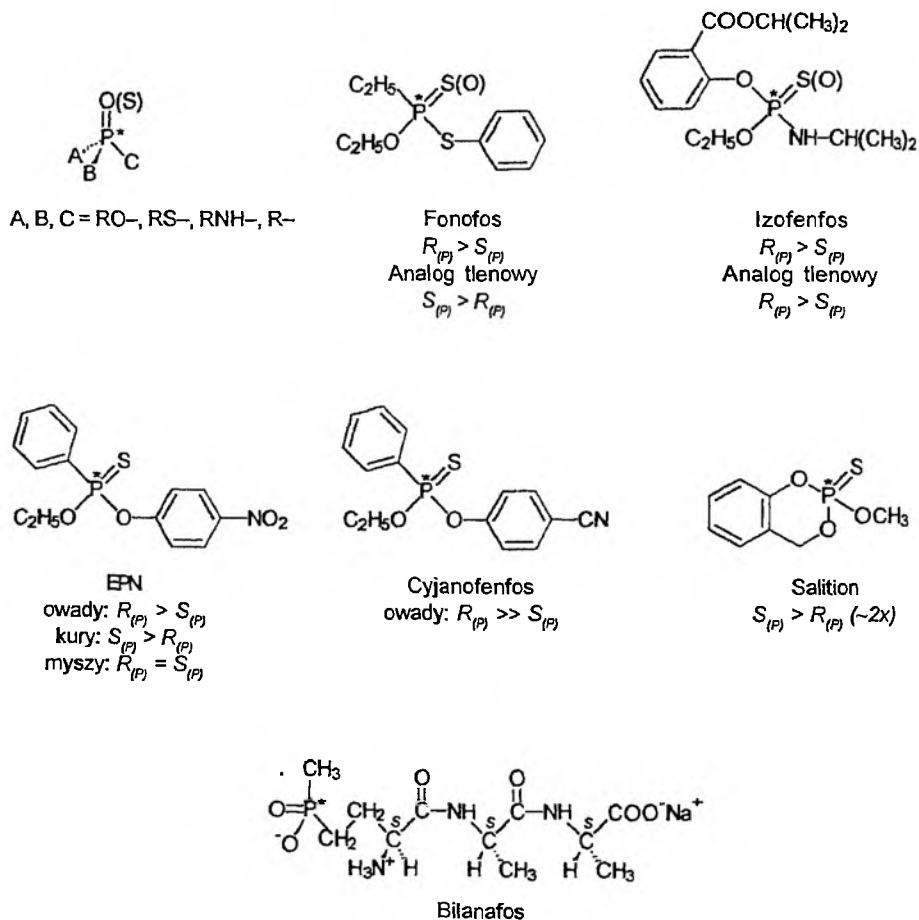
Rysunek 9. Feromony i antyfidanty

Antyfidanty są substancjami, które zniechęcają owady do żerowania, ale nie zabijają ich bezpośrednio. Pozostają one w pobliżu źródła antyfidantu i najczęściej umierają z powodu zagłodzenia [39]. Niezwykle silnym antyfidantem pochodzenia naturalnego jest azadirachtyna [40]. Jest to związek o skomplikowanej strukturze zawierający 16 centrów chiralności. Z tego względu jego synteza na dużą skalę nie wydaje się możliwa. Badania fragmentów strukturalnych tego związku wykazały jednak, że dla zabezpieczenia aktywności antyfidantnej wystarczy otrzymać związek o znacznie prostszej budowie [41].

ZWIĄZKI FOSFOROORGANICZNE

Związki fosforoorganiczne są powszechnie stosowane jako insektycydy, rzadziej jako fungicydy i herbicydy. Mechanizm toksycznego działania tych związków na organizmy owadów polega na inhibicji acetylocholinoesterazy, enzymu regulującego funkcjonowanie układu nerwowego. Niektóre z tych związków, a także towarzyszące im zanieczyszczenia, wykazują dużą toksyczność ostrą w stosunku do zwierząt i ludzi. Związki te posiadają pięciowartościowy atom fosforu, który tworzy

wiązanie podwójne z tlenem lub siarką (Rys. 10). Pozostałe trzy podstawniki przy atomie fosforu to grupy RO-, RS-, RNH- lub R-. W zależności od kombinacji tych podstawników substancje te można zaliczyć do fosforanów, fosfortionianów, fosfortiolanów, fosfortiolotionianów, fosfonianów i amidów kwasu fosforowego. Gdy te trzy podstawniki przy atomie fosforu są różne staje się on chiralny. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku niektórych insektycydów, które występują wówczas w postaci pary enancjomerów $R_{(P)}$ i $S_{(P)}$.



Rysunek 10. Insektycydy fosforoorganiczne

Prowadzone były badania względnej toksyczności, hamowania aktywności enzymów i biodegradowalności enancjomerów różnych związków fosforoorganicznych [42]. Stwierdzono, że aktywność biologiczna w dużym stopniu zależy od konfiguracji na atomie fosforu. W przypadku fonofosu 3–4 razy bardziej toksyczny dla myszy i muchy domowej okazał się enancjomer $R_{(P)}$. Wśród analogów tlenowych tego związku bardziej aktywny okazał się enancjomer $S_{(P)}$ [43]. Reakcje utleniania do analogów

tlenowych katalizowane przez układy monooksygenaz zachodzą z łatwością u ssaków i owadów. Należy jednak zauważyć, że utlenienie macierzystych izomerów do odpowiednich analogów tlenowych powoduje zmianę kolejności przy stereogenicznym atomie fosforu. W konsekwencji następuje zmiana symbolu konfiguracyjnego, nie zaś rzeczywistej budowy przestrzennej związku. Również badania stereoizomerów innych fosfonianów [44], w których cząsteczce atom fosforu połączony jest podwójnym wiązaniem z atomem tlenu, wykazały silniejszą inhibicję esterazy cholinowej i wyższą toksyczność enancjomerów o konfiguracji $S_{(P)}$. Stwierdzono korelację między toksycznością enancjomerów fonofosu i jego analogu tlenowego a szybkością biotransformacji w organizmach żywych. Izomery aktywniejsze wolniej ulegają przemianom, przez co dłużej pozostają w organizmie w swej macierzystej, toksycznej postaci. Stereoizomeria występuje również w grupie amidów kwasu fosforowego. Badane były enancjomery izofenfosu, które wykazały wyraźnie większą aktywność biologiczną izomeru o konfiguracji $R_{(P)}$. Podobnie jest w przypadku analogu tlenowego tego związku, ale tym razem symbol konfiguracyjny nie ulega zmianie w wyniku utlenienia. W odróżnieniu od wcześniej omawianego fonofosu, bardziej aktywne enancjomery izofenfosu i jego analogu tlenowego o konfiguracji $R_{(P)}$ ulegają w organizmie szybszym przemianom metabolicznym [45]. Przemiany te polegają przede wszystkim na oksydacyjnej desulfurylacji i *N*-dealkilowaniu do wolnego amidu, który jest silniejszym inhibitorem esterazy cholinowej od związku macierzystego. W tym przypadku procesy metabolicznej aktywacji i detoksykacji wzajemnie rywalizują. Procesy metaboliczne są często enancjotopowo selektywne i niektóre takie przekształcenia prochiralnych insektycydów zostały opisane [46]. Badania biologiczne enancjomerów insektycydów fosforoorganicznych wykazały, że aktywność owadobójcza dobrze się koreluje z toksycznością dla myszy (na ogół $R_{(P)}$ izomery są bardziej aktywne). Wyjątkiem jest EPN, którego izomery mają podobną aktywność u myszy, zaś u kur aktywność enancjomeru $S_{(P)}$ jest nawet wyższa [47]. Różnice w aktywności biologicznej są niekiedy bardzo duże (np. cyjanofenfos i jego analog tlenowy [48]), podczas gdy w innych przypadkach są one małe (np. salition [49]). Interesującą budowę ma bilanafos, herbicyd pochodzenia naturalnego, w którym centra chiralności (*S*) występują na atomach węgla.

W literaturze opisano wiele asymetrycznych syntez związków fosforoorganicznych, np. z użyciem chiralnych zasad Schiffa [50] lub P-chiralnych bloków budulcowych [51], wchodzących w skład środków ochrony roślin. Stosowane były również klasyczne metody rozdzielania mieszanin racemicznych w postaci diastereomerycznych soli (np. z brucyną [52]) lub estrów np. z proliną [53]). Coraz częściej do rozdzielania mieszanin racemicznych wykorzystuje się chromatografię na chiralnych fazach stacjonarnych [54]. Pomimo tych niewątpliwych dokonań nadal brak jest handlowo dostępnych insektycydów fosforoorganicznych w postaci enancjomerycznie czystej, w których centrum stereogeniczne znajdowałoby się na atomie fosforu.

WNIOSKI

Zaobserwowano wiele przykładów różnic w biologicznej aktywności między enancjomerami chiralnych środków ochrony roślin. Te różnice mogą wynikać z ich różnego oddziaływania z biologicznymi receptorami lub też szybkości, z jaką ulegają przemianom metabolicznym (detoksykacja), które zmniejszają ich stężenie w miejscu działania.

Niektóre produkty agrochemiczne (pyretroidy, aryloksypropioniany, triazole, itp.) są już dostępne, podobnie jak leki, w postaci enancjomerycznie czystej, ale inne (np. związki fosforoorganiczne) jeszcze nie. Należy jednak zauważyć, że ceny chemikaliów dla rolnictwa muszą być znacznie niższe od produktów przemysłu farmaceutycznego. Stwarza to poważne ograniczenia dla chemików zajmujących się syntezą i produkcją stereochemicznie czystych środków ochrony roślin. W ostatnich latach nastąpił jednak intensywny rozwój enancjoselektywnych metod syntezy, które znajdują coraz szersze zastosowanie w przemyśle agrochemicznym. Również obserwowany jest szybki postęp instrumentalnych metod analizy środków ochrony roślin wykorzystujących kolumny z chiralnymi fazami do rozdziału enancjomerów w wysokosprawnej chromatografii cieczowej [55] i chromatografii gazowej, często z detektorem MS [56]. Chiralne fazy stacjonarne stosuje się także w elektroforezie kapilarnej [57, 58]. W analizie środków ochrony roślin o budowie chiralnej wykorzystuje się również dichroizm kołowy (CD). Dalszy rozwój metod syntezy i analizy tych środków jest spodziewany.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G.M.R. Tombo, D. Belluš, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, 1193.
- [2] N. Kurihara, J. Miyamoto, G.D. Paulson, B. Zech, M.W. Skidmore, R.M. Hollingworth, H.A. Kuiper, *Pure&Appl. Chem.*, 1997, 69, 2007.
- [3] J. Crosby, *Pestic. Sci.*, 1996, 46, 11.
- [4] L. Różański, *Przemiany Pesticydów w Organizmach Żywych i Środowisku*, PWRiL, Warszawa 1992.
- [5] D.A. Stuart, C.M. McCall, *Plant Physiol.*, 1992, 99, 111.
- [6] S. Strathmann, M. Landes, B. Jung, *Brighton Crop Prot. Conf., Weeds*, 1991, tom 1, 429.
- [7] C. Dingler, W. Ladner, G.A. Krei, B. Cooper, B. Hauer, *Pestic. Sci.*, 1996, 46, 33.
- [8] H. Dicks, J.W. Slater, D.W. Bewick, *Weeds*, 1985, 271.
- [9] J.D. Neber, J.S. van Rensen, [w:] *Stereoselectivity of Pesticides*, eds E.J. Ariens, J.J.S. van Rensen, W. Welling), Elsevier Science Publ., Amsterdam 1988, str. 263-287.
- [10] T. Poiger, M.D. Müller, H.-R. Buser, *Chimia*, 2002, 56, 300.
- [11] H.U. Blaser, H.P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H.P. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H.D. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann, *Chimia*, 1999, 53, 275.
- [12] H. Moser, G. Rihs, H. Sauter, *Z. Naturforsch.*, 1982, B37, 452.
- [13] C.J. Sih, Q.M. Gu, X. Holdgrun, K. Harris, *Chirality*, 1992, 4, 91.
- [14] S. Fukui, T. Kawamoto, K. Sonomoto, A. Tanaka, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1990, 34, 330.
- [15] W. Sobótka, *Pesticydy*, 3-4, 1997, 5.

- [16] J.N. Phillips, [w:] *Stereoselectivity of Pesticides*, eds. E.J. Ariens, J.J.S. van Rensen, W. Welling, Elsevier Science Publ., Amsterdam 1988, str. 163–202.
- [17] W. Krämer, K.H. Buechel, W. Draber, [w:] *IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment*, eds J. Miyamoto, P.C. Kearney, Pergamon Press, New York 1983, tom 1, str. 223.
- [18] P. Gadher, E.I. Mercer, B.C. Baldwin, T.E. Wiggling, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1983, **19**, 1.
- [19] Y. Funaki, Y. Ishiguri, T. Kato, S. Tanaka, [w:] *IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment*, eds J. Miyamoto, P.C. Kearney, Pergamon Press, New York 1983, tom 1, str. 309.
- [20] C. Vogel, T. Staub, G. Rist, E. Sturm, [w:] *IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment*, eds J. Miyamoto, P.C. Kearney, Pergamon Press, New York 1983, tom 1, str. 303.
- [21] E. Ebert, W. Eckhardt, K. Jäkel, P. Moser, D. Sozzi, C. Vogel, *Z. Naturforsch. C*, 1989, **44**, 85.
- [22] W. Himmele, E.-H. Pommer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 184.
- [23] The British Crop Protection Council, *The e-Pesticide Manual 2000* (wyd. XII), hasła : lindane i endosulfan.
- [24] M. Elliott, N.F. Janes, C. Potter, *Ann. Rev. Entomol.*, 1978, **23**, 443.
- [25] M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman, *Insecticidally Active Conformations of Pyrethroids*, [w:] *Mechanism of Pesticide Action*, eds G.K. Kohn, Waszyngton 1974, ACS Symp. Series, no. 2.
- [26] J.E. Chambers, *Residue Review*, 1980, **73**, 101.
- [27] J.M. Barnes, R.D. Verschoyle, *Nature*, 1974, **248**, 711.
- [28] H. Yoshioka, *Rev. Plant Protection Res.*, 1978, **11**, 39.
- [29] Y. Okuno, T. Scki, S. Ito, H. Kaneko, T. Watanabe, T. Yamada, J. Miyamoto, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1986, **83**, 157.
- [30] H. Sonawane, N.S. Bellur, J.R. Ahuja, D.G. Kulkarni, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **3**, 163.
- [31] M. Matsui, H. Yoshioka, H. Sakamoto, Y. Yamada, T. Kitahara, *Agric. Biol. Chem.*, 1967, **31**, 33.
- [32] C.A. Henrick, B.A. Garcia, G.B. Staal, D.C. Cerf, R.J. Anderson, K. Gill, H.R. Chinn, J.N. Labovitz, M.M. Leippe, S.L. Woo, R.L. Carney, D.C. Gordon, G.K. Kohn, *Pestic. Sci.*, 1980, **11**, 224.
- [33] C. Beaulieu, C. Spino, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1637.
- [34] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 685.
- [35] K. Mori, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 3233.
- [36] K. Oertle, H. Beyeler, R.O. Duthaler, W. Lottenbach, M. Riediker, E. Steiner, *Helv. Chim. Acta*, 1990, **73**, 353.
- [37] J. Hurter, E.F. Bollter, E. Städler, B. Blattmann, H.R. Buser, N.U. Bosshard, L. Damm, M.W. Kozłowski, R. Schöni, R. Raschdorf, R. Dahinden, E. Schlumpf, H. Fritz, W.J. Richter, J. Schreiber, *Experientia*, 1987, **43**, 157.
- [38] B. Ernst, B. Wagner, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 165.
- [39] T.A. van Beek, A. de Groot, *Rccl. Trav. Chim. Pays Bas*, 1986, **105**, 513.
- [40] S.V. Ley, P.L. Toogood, *Chem. Brit.*, 1990, **26**, 31.
- [41] S.V. Ley, D. Santafianos, W.M. Blaney, M.S.J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 221.
- [42] M. Eto, J.E. Casida, *Progress and Prospects of Organophosphorus Agrochemicals*, Kyushu University Press, Fukuoka 1995.
- [43] P.W. Lee, R. Allahyari, T.R. Fukuto, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1978, **9**, 23.
- [44] D.J. Armstrong, T.R. Fukuto, *J. Agric. Food Chem.*, 1987, **35**, 500.

- [45] M. Ueji, C. Tomizawa, *J. Pestic. Sci.*, 1987, **12**, 269.
- [46] K. Wakabayashi, M. Hizue, H. Nozaki, M. Nakayama, N. Kurihara, *J. Pestic. Sci.*, 1994, **19**, 277.
- [47] A.A. Nomeir, W.C. Dauterman, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1979, **10**, 121.
- [48] H. Ohkawa, N. Mikami, J. Miyamoto, *Agric. Biol. Chem.*, 1977, **41**, 369.
- [49] A. Hirashima, I. Ishaaya, R. Ueno, Y. Ichiyama, S.-Y. Wu, M. Eto, *Agric. Biol. Chem.*, 1989, **53**, 175.
- [50] N. Minowa, M. Hirayama, S. Fukatsu, *Tetrahedron Letters*, 1984, 1147.
- [51] A. Hirashima, I. Ishaaya, R. Ueno, Y. Ichiyama, S.-Y. Wu, M. Eto, *Agric. Biol. Chem.*, 1983, **47**, 2831.
- [52] A. Miyazaki, T. Nakamura, M. Kawaradani, S. Marumo, *J. Agric. Food Chem.*, 1988, **36**, 835.
- [53] H. Leader, J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.*, 1982, **30**, 546.
- [54] J.J. Ellington, J.J. Evans, K.B. Prickett, W.L. Champion, *J. Chrom. A*, 2001, **928**, 145.
- [55] M. Hutta, I. Rybar, M. Chalanyova, *J. Chrom. A*, 2002, **959**, 143.
- [56] A. Jaus, M. Oehme, *J. Chrom. A*, 2001, **905**, 59.
- [57] Y.S. Wu, H.K. Lee, S.F.Y. Li, *J. Chrom. A*, 2001, **912**, 171.
- [58] A.K. Malik, W. Faubel, *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 2001, **31**, 223.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 marca 2003

TUBERKULOSTATYCZNE CHEMIOTERAPEUTYKI

TUBERCULOSTATIC CHEMOTHERAPEUTICS

Krystyna Nowak, Piotr Suryło, Piotr Kowalski

*Institut Chemii i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska
ul. Warszawska 24 31-155 Kraków
tel. (12) 628 27 22, fax: (12) 628 20 37, e-mail: kowapi@usk.pk.edu.pl*

Abstract

Wstęp

Pierwsze preparaty przeciwgruźlicze

Nowoczesne chemioterapeutyki

Złożone preparaty przeciwgruźlicze

Badania nad nowymi preparatami przeciwgruźliczymi

Zakończenie

Piśmiennictwo cytowane

Dr Krystyna Nowak ukończyła w roku 1970 Wydział Matematyczno-Fizyczno-Chemiczny Uniwersytetu Jagiellońskiego i w tym samym roku rozpoczęła pracę na Politechnice Krakowskiej. Obecnie jest adiunktem w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej tej uczelni. Specjalność – chemia organiczna.

Dr inż. Piotr Suryło w 1994 roku ukończył Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej. Obecnie jest asystentem w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej tej uczelni. Specjalność – chemia organiczna.

Dr hab. inż. Piotr Kowalski w 1971 roku ukończył Wydział Chemiczny Politechniki Krakowskiej, a w roku 1977 na tej Uczelni uzyskał stopień doktora. W 1996 roku na Uniwersytecie im. A. Mickiewicza w Poznaniu otrzymał stopień doktora habilitowanego.

Od 1998 roku jest profesorem Politechniki Krakowskiej. Specjalność – chemia organiczna.

ABSTRACT

At the present time tuberculosis is completely treatable. However, it is still a major cause of morbidity and mortality among the poorest people. Tuberculosis is the main source of death from among infectious diseases worldwide. In turn, infectious diseases remain the leading cause of death in the world today, greater than cardiovascular disease or cancer. According to the data provided by World Health Organization (WHO), one-third of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*. In contrary to general expectation, the incidence of mycobacterial disease has significantly increased since 1990 worldwide. This problem has been aggravated by the human immunodeficiency virus (HIV) pandemic and the recent increase in incidences of microbial resistance to antibiotics. Another problem is the lack of the viable research program to develop the new range of the antituberculosis drugs. Since the mid 90's no new drugs have been introduced, with the exception of a few minor modifications of existing formulas.

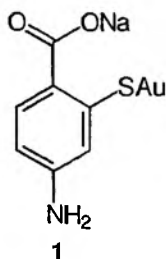
This review presents history and current summary of the developments in the application and synthesis of tuberculostatic chemotherapeutics. One of the first type of drugs used were salts of heavy metals, which were discontinued quickly due to the high degree of their toxicity. However pirazinamide (**2**), introduced in 1936 is still being used today. Modern antituberculosis therapies started in 1944 with the Waksman's discovery of the streptomycin (**12**). From among modern drugs the most popular are: PAS (**15**), INH (**18**), and EMB (**34**). Schemes 7, 8 and 14, 15 show the methods of synthesis of these compounds. Similarly, schemes 9-11 show the same for the cycloserine (**22**) antibiotic, and figures 2, 3 and 4 present the structures of the kanamycin (**33**) cyclic polipeptide **38** and ansamycin (**39**) antibiotics. Furthermore, detailed description of the methods of synthesis of fluorochinolones **44**, **45** and **46** (introduced in 80's) can be found in schemes 19, 20 and 22. In this article there is also information about the direction of the new research trends taking place in the field of the new antituberculosis agents.

WSTĘP

Gruźlica (tuberkuloza) jest chorobą zakaźną, która może atakować niemal wszystkie narządy. Wywołują ją odkryte przez Roberta Kocha w 1882 roku kwasooporne, Gram(-) pałeczkowate bakterie (prątki) *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Powodem kwasooporności prątków jest duża zawartość w ścianie komórkowej *Mycobacterium tuberculosis* wielkocząsteczkowych związków tłuszczowo-woskowych. Leki przeciwgruźlicze działają w większości nie tuberkulobójczo lecz tuberkulostatycznie, i z tego powodu nazywane są tuberkulostatykami. Charakteryzują się na ogół dość wąskim spektrum działania, ograniczonym często wyłącznie do prątków gruźlicy [2, 3].

PIERWSZE PREPARATY PRZECIWGRUŻLICZE

Zaobserwowane przez R. Kocha przeciwprątkowe działanie *in vitro* soli metali ciężkich, a szczególnie złota, doprowadziło do wprowadzenia tych związków jako pierwszych środków przeciwgruźliczych. W leczeniu gruźlicy stosowane były między innymi tiosiarczan złotawo-sodowy ($\text{AuNaS}_2\text{O}_3 \cdot \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, sanocrysin) i sól sodowa kwasu 2-aurotio-4-sulfometylenoaminobenzenosulfonowego (kryzolgan) (1) [4].

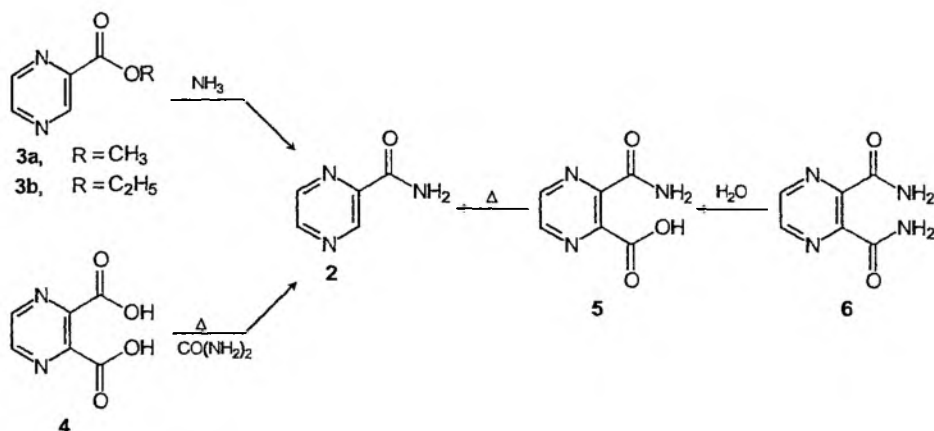


Preparatów tych nie stosuje się obecnie w leczeniu gruźlicy z powodu ich znacznej toksyczności.

W roku 1936 do lecznictwa wprowadzono amid kwasu pirazynokarboksyłowego (pirazynamid, PZA) (2) [5] lek, który szczególnie korzystnie działa w terapii gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Pirazynamid (2) łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Przy stosowaniu w dawce dziennej 3 g dłużej niż pół roku następują nieodwracalne zmiany w mięszu wątroby. Obecnie jest stosowany w chemioterapii krótkotrwałej i przerywanej [4, 6]. W wyniku przemian metabolicznych lek ten wydzielany jest z moczem w postaci kwasu pirazynowego [7].

Pirazynamid (2) otrzymuje się w reakcji amonolizy estru metylowego (3a) lub etylowego kwasu pirazynokarboksyłowego (3b) (schemat 1) [8–10].

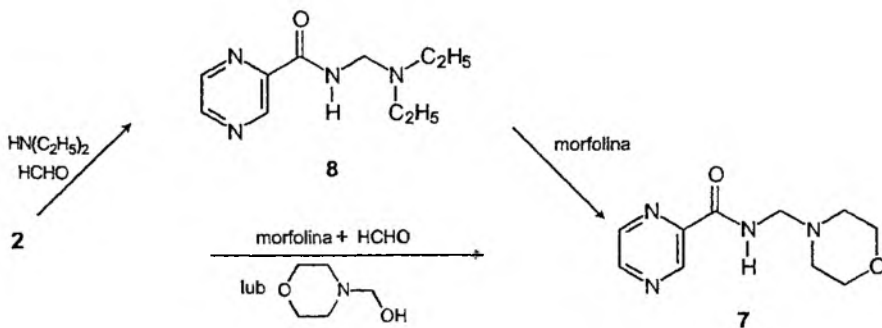
Inne metody otrzymywania **2** polegają na reakcji kwasu pirazyno-2,3-dikarboksylowego (**4**) (lub jego soli amonowej) z mocznikiem w podwyższonej temperaturze [11] lub na dekarboksylacji monoamidu kwasu pirazyno-2,3-dikarboksylowego (**5**) otrzymywanego w wyniku selektywnej hydrolizy diamidu kwasu pirazyno-2,3-dikarboksylowego (**6**) (schemat 1) [12].



Schemat 1. Synteza pirazynamidu (**2**) [8-10,11,12]

Pirazynamid (**2**) znajduje również zastosowanie w syntezie morinamidu – *N*-(4-morfolinometylo)amidu kwasu pirazynokarboksylowego (**7**) [13, 14], który charakteryzuje się silniejszym efektem terapeutycznym oraz mniejszą toksycznością w porównaniu z **2**. Obecność III rzędowej grupy aminowej w cząsteczce **7** pozwala na przeprowadzenie go w łatwo rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek dzięki czemu zwiększa się jego przyswajalność. Zastosowanie **2** w syntezie **7** polega na jego reakcji z formaliną i morfoliną lub z *N*-hydroksymetylomorfoliną (schemat 2) [10].

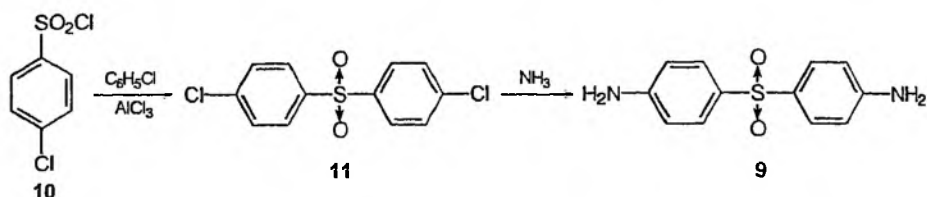
W innej metodzie syntezy **7** pirazynamid (**2**) poddaje się najpierw kondensacji Mannicha z formaliną i dietyloaminą, a następnie otrzymany *N*-(dietyloaminometylo)pirazynokarboamid (**8**) poddaje reakcji z morfoliną (schemat 2) [13].



Schemat 2. Synteza morinamidu (**7**) [10, 13]

Levaditi i Veissman w 1937 roku wykazali, że niektóre pochodne sulfonowe silnie oddziałują na prątki gruźlicy i trądu. Dwa lata później wprowadzono do lecznictwa 4,4'-diaminodifenylosulfon (dapson) (**9**) [7, 15]. Związek ten charakteryzuje się znaczną toksycznością i obecnie jest stosowany głównie w leczeniu trądu. Dapson (**9**) wchodzi także w skład przeciwgruźliczych leków złożonych, np. izoprodian firmy Saarsstickstoff-Fatol [16, 17]. Wprowadzone w kolejnych latach mniej toksyczne sulfony (np. 4,4'-diacetyloaminodifenylosulfon – radilon) są, w przypadku gruźlicy ludzkiej zbyt mało aktywne.

Synteza dapsonu (**9**) polega na kondensacji chlorku kwasu *p*-chlorobenzenosulfonowego (**10**) z chlorobenzenem w obecności chlorku glinu, a następnie substytucji nukleofilowej otrzymanego 4,4'-dichlorodifenylosulfonu (**11**) (schemat 3) [3, 18].



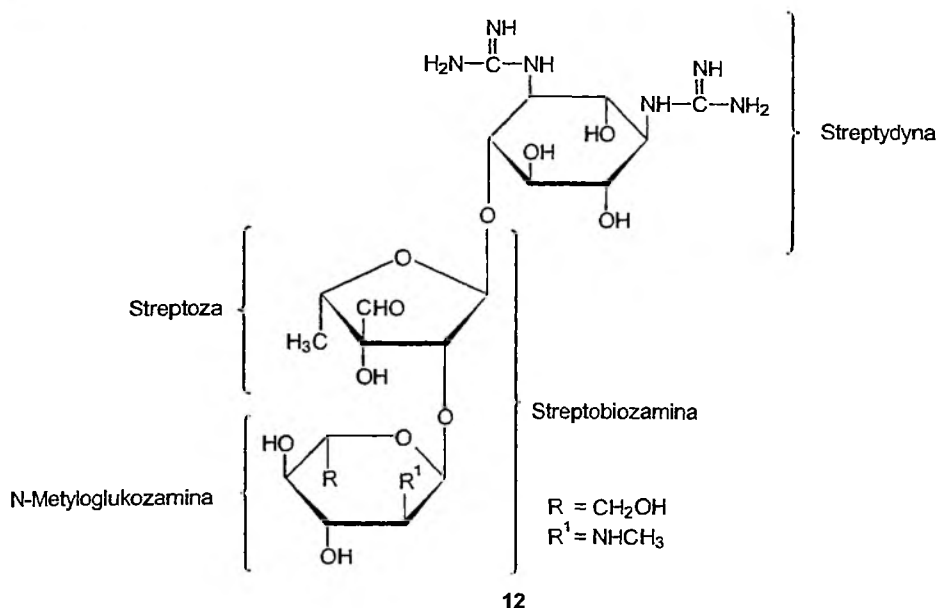
Schemat 3. Synteza dapsonu (**9**) [3, 18]

NOWOCZESNE CHEMIOTERAPEUTYKI PRZECIWGRUŻLICZE

Era nowoczesnego leczenia gruźlicy zaczęła się w 1944 roku od odkrycia przez Waksmana streptomycyny (**12**), antybiotyku, który uratował wiele istnień ludzkich. Streptomycyna, SM, (**12**), będąca związkiem o budowie aminoglikozydowej, została wyodrębniona z hodowli szczepu promieniowców *Streptomyces griseus* jako metabolit wtórny (specyficzny, idiolit) (rys. 1) [1].

W streptomycynie (**12**) aglikonem jest streptydyna – aminocyklitol mający w swojej cząsteczce dwie reszty guanidynowe i cztery grupy hydroksylowe [19]. Składnikiem cukrowym w **12** jest disacharyd, nazwany streptobiozaminą, składający się ze streptozy i *N*-metyloglukozaminy.

Streptomycyna (**12**) podawana jest w formie domięśniowych iniekcji, ponieważ nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Z uwagi na charakter zasadowy **12**, wynikający z obecności ugrupowania guanidynowego i *N*-metyloaminowego, streptomycyna (**12**) łatwo tworzy sole. Najczęściej stosowany w lecznictwie jest siarczan streptomycyny (**12**) co spowodowane jest jego dobrą rozpuszczalnością w wodzie [20–23] i dużą trwałością w stanie suchym (nawet do 2 lat). Roztwory siarczanu streptomycyny (**12**) wykazują wrażliwość na światło a w temperaturze pokojowej są najtrwalsze w zakresie pH 3,0–7,0 [24].



Rysunek 1. Struktura streptomycyny (12)

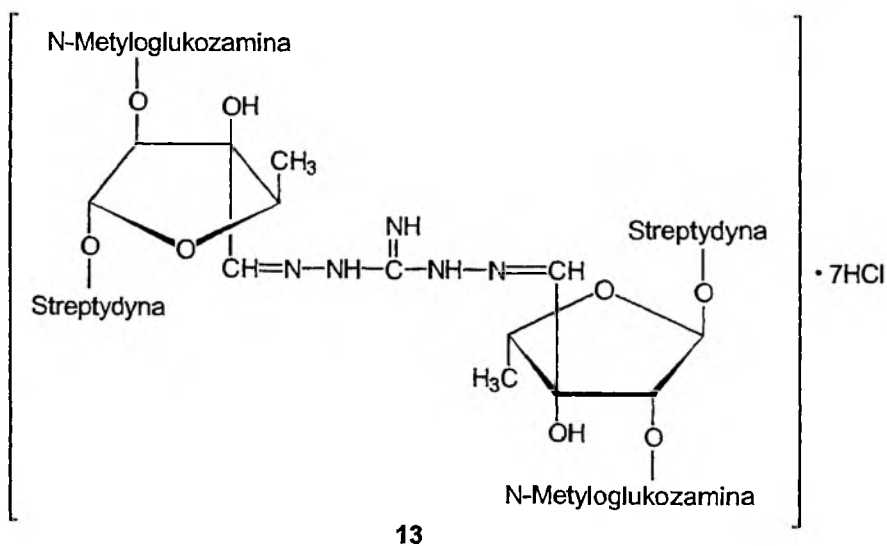
Mechanizm bakteriobójczego działania streptomycyny (**12**) polega na hamowaniu biosyntezy białek *Mycobacterium tuberculosis* [25–27]. Streptomycyna (**12**) jest antybiotykiem silnie toksycznym. Najczęściej występującym powikłaniem w przebiegu leczenia streptomycyną (**12**) jest porażenie nerwu słuchowego i uszkodzenie ślimaka ucha wewnętrznego, co w efekcie prowadzi do nieodwracalnej głuchoty. Spowodowane to jest kumulowaniem się antybiotyku w płynach ucha środkowego. Szczególnie narażone na te powikłania są dzieci [20, 28]. Dodatkowo zaobserwowano, że **12**, podobnie jak inne antybiotyki aminoglikozydowe powoduje skórne odczyny polekowe [29]. Okazało się też, że przy dłuższych kuracjach prątki uodparniają się na streptomycynę (**12**) a jednoczesne zwiększanie dawek nie jest możliwe ze względu na jej działania uboczne. Wzrost oporności bakterii na **12** następuje często w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia [7]. Z przeprowadzonych badań na myszach wynika, że dodanie do streptomycyny (**12**) chlorku wapnia w ilości od 8 do 16% zmniejsza jej toksyczność [30].

W 1952 roku za odkrycie streptomycyny (**12**) Waksmanowi przyznano Nagrodę Nobla. Streptomycynę (**12**), której synteza początkowo nie była chroniona prawem patentowym, wytwarzano w wielu zakładach na świecie. Z tej przyczyny, w stosunkowo krótkim czasie, stała się lekiem ogólnodostępnym co było bardzo istotne z uwagi na fakt, że według danych szacunkowych, po drugiej wojnie światowej, około 15 milionów ludzi chorowało na gruźlicę [1]. W chwili obecnej znaczenie streptomycyny (**12**) w terapii gruźlicy zmalało [31].

Streptomycynę (**12**) otrzymuje się metodami mikrobiologicznymi (fermentacyjnymi). Biosyntezę streptomycyny (**12**) prowadzi się w warunkach tlenowych z wyko-

rzystaniem *Streptomyces griseus*. Podłoże produkcyjne stanowi wodny roztwór o pH 7–8 w skład którego wchodzi m.in. glukoza, maltoza, laktoza, mąka sojowa, hydrolizaty białkowe, ekstrakty mięsne, oleje roślinne i tłuszcze zwierzęce oraz sole mineralne. Proces fermentacji prowadzi się w ciągu 144–168 godzin w temperaturze od 20 do 35°C (optymalna temperatura to 25–27°C) [32–35]. Źródłem węgla w biosyntezie szkieletu węglowego **12** jest glukoza, źródłem grup aminowych są glutamina i alanina, grup amidynowych – arginina natomiast *S*-adenozylometionina dostarcza grupy metylowej w *N*-metyloglukozaminie [36, 37]. Streptomycynę (**12**) wyodrębnia się z biomasy metodami adsorbcyjnymi lub strącaniowymi [38, 39]. Początkowo antybiotyk **12** otrzymywano z wydajnością 100 mg/l, a następnie w wyniku mutacji promieniowców oraz polepszeniu technologii zwiększono wydajność ok. 200–300 krotnie [40].

Liczne modyfikacje struktury streptomycyny (**12**), które miały na celu otrzymanie ulepszonych preparatów przeciwgruźliczych zakończyły się niepowodzeniem. Jedną z modyfikacji **12** polegała na otrzymaniu polistreptomycylidyn w wyniku reakcji grup aldehydowych streptomycyny (**12**) z difunkcyjnymi aminami. Przykładem polistreptomycylidyny powstającej w wyniku kondensacji streptomycyny (**12**) z diaminoguanidyną jest połączenie **13** [41]. Polistreptomycylidyny nie wykazują właściwości bakteriobójczych, natomiast wyraźnie wpływają na obniżenie poziomu cholesterolu we krwi [41].

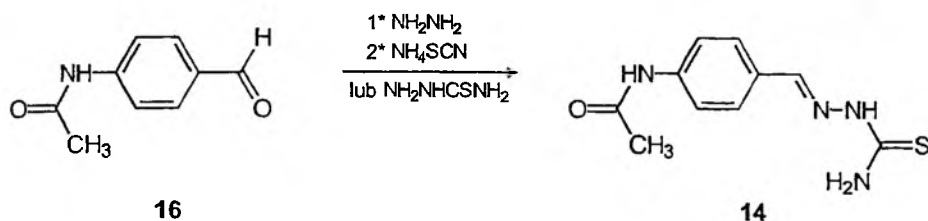


W 1946 roku do leczenia wprowadzono dwa nowe chemioterapeutyki: *N*-{4-[[[(aminio)okso(metylo)-hydrazyno]-metylo]-fenylo]-acetamid (tioacetazon) (**14**) i kwas *p*-aminosalicylowy (PAS) (**15**) [7, 42].

Tioacetazon (tiosemikarbazon 4-acetyloaminobenzaldehydu) (**14**) o skuteczności podobnej do PAS-u (**15**) jest najbardziej toksycznym tuberkulostatykiem, powo-

dującym uszkodzenia narządów miękkich [43]. Działania niepożądane tego leku zależą od rejonów świata, w których jest stosowany. Są szczególnie dotkliwe dla chorych pochodzenia chińskiego mieszkających w Honkongu, a mniej dokuczliwe dla ludności zamieszkującej wschodnią Afrykę. Ze względu na działanie uboczne ograniczono jego stosowanie w wielu rejonach świata i tak np. nie jest obecnie dostępny na terenie Wielkiej Brytanii [7]. Tioacetazon (**14**) podobnie jak dapson (**9a**) jest stosowany także w leczeniu trądu [4].

Surowcem w syntezie tioacetazonu (**14**) jest aldehyd *p*-acetaminobenzoesowy (**16**), który ulega przemianie do **14** w reakcji z tiosemikarbazydem [4] lub z hydrazyną a następnie tiocyjanianem amonu (schemat 4) [44].



Schemat 4. Synteza tioacetazonu (**14**) [4, 44]

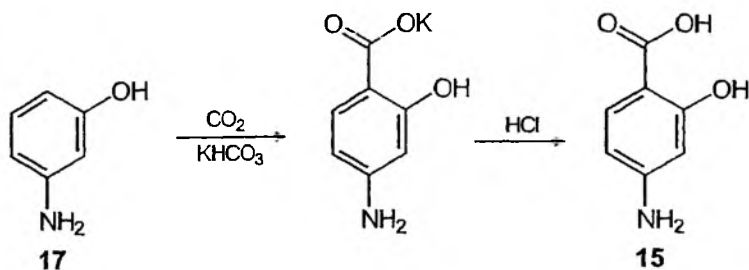
W roku 1946 Lehmann wprowadził do lecznictwa kwas *p*-aminosalicylowy (4-amino-2-hydroksybenzoesowy) – PAS (**15**), związek, który był już znany pod koniec XIX wieku [45, 46].

Kwas *p*-aminosalicylowy (**15**) jest bezbarwną i bezwoną krystaliczną substancją o gorzkim smaku [4]. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, jest wrażliwy na światło i na utlenianie. W wyniku dekarboksylacji tworzy toksyczny *m*-aminofenol. W lecznictwie PAS (**15**) podaje się głównie w postaci lepiej rozpuszczalnych soli: sodowej, potasowej lub wapniowej [47, 48]. Maksimum stężenia we krwi osiąga w ciągu 1–2 godzin a jego okres półtrwania wynosi 3–5 godzin. Z organizmu wydalanany jest z moczem w ciągu 6 godzin jako forma niezmiennona (15–30%) i w postaci *N*-acetylowej pochodnej [7, 20]. Stosuje się go w połączeniu z innymi lekami w tzw. leczeniu skojarzonym w dużych dawkach, nawet 10–15 g dziennie.

Mechanizm działania kwasu *p*-aminosalicylowego (**15**) jest podobny do działania sulfonamidów. Działa antagonistycznie w stosunku do witaminy wzrostowej bakterii – kwasu 4-aminobenzoesowego, PABA. Jest stosunkowo mało toksyczny, lecz często zwłaszcza u chorych leczonych dużymi dawkami wywołuje zaburzenia układu pokarmowego. PAS (**15**) jest dużo lepiej tolerowany przez dzieci niż przez dorosłych. Ze względu na niską cenę jest stosowany głównie w krajach ubogich [7].

Pozostałe izomery kwasu aminosalicylowego oraz ich pochodne nie wykazują właściwości tuberkulostatycznych [4] natomiast wiele z nich stosowanych jest jako leki przeciwzapalne (np. salazopiryna, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA)) [49–52].

PAS (15) otrzymuje się klasyczną metodą Kolbego-Schmitta z *m*-aminofenolu (17) [45, 46, 53], który następnie oczyszcza się z zastosowaniem izopropanolu (schemat 5) [54, 55].

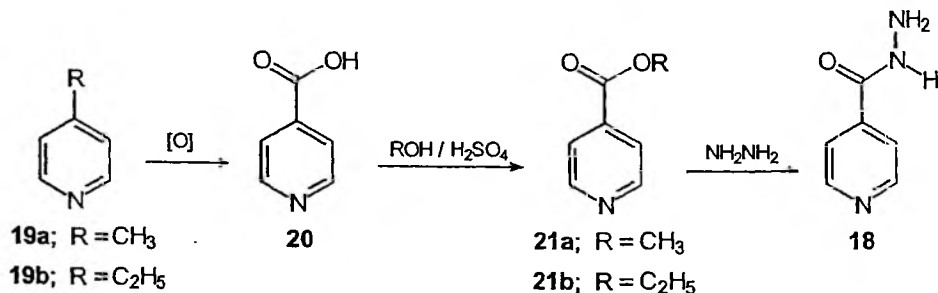


Schemat 5. Synteza kwasu *p*-aminosalicylowego (15) [45,46,53-55]

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu gruźlicy jest wprowadzony do lecznictwa przez Foxa w roku 1952 hydrazyd kwasu izonikotynowego (hydrazyd kwasu 4-pirydynokarboksylowego), izoniazyd, INH (18).

Izoniazyd (18) jest substancją krystaliczną, bezbarwną, bez zapachu o gorzkim smaku, dobrze rozpuszczającą się w wodzie. W środowisku zasadowym łatwo ulega hydrolizie, jest podatny na utlenianie. Hydrazyd kwasu izonikotynowego (18) szybko wchłania się z przewodu pokarmowego a jego okres półtrwania wynosi około 6 godzin. Z organizmu jest wydalany z moczem głównie w formie zacylowanej, a tylko w niewielkim stopniu w niezmienionej postaci [56]. Ponieważ zacylowane metabolity izoniazydu (18) nie wykazują aktywności tuberkulostatycznych, do leku dodaje się pochodne kwasu salicylohydroksamowego oraz sulfonamidy, które inhibują reakcje acylowania [57–59].

INH (18) jest przez organizm dobrze tolerowany. Dawki wywołujące objawy toksyczne są ok. 20-krotnie większe niż lecznicze. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi są niepokój, nudności i drżenie mięśni. U niewielkiej liczby chorych (0,5%) występuje ryzyko zapalenia wątroby wzrastające wraz z wiekiem chorych. Izoniazyd (18) stosuje się we wszystkich postaciach gruźlicy w leczeniu skojarzonym [7, 60, 61].



Schemat 6. Synteza izoniazydu (18) [62]

Surowcami w syntezie izoniazydu (**18**) są 4-metylo (**19a**) lub 4-etylopirydyna (**19b**), które utleniane tworzą kwas izonikotynowy (**20**). Otrzymane w wyniku estryfikacji kwasu (**20**) estry (**21a,b**) w reakcji z hydrazyną przechodzą w izoniazyd (**18**) (schemat 6) [62].

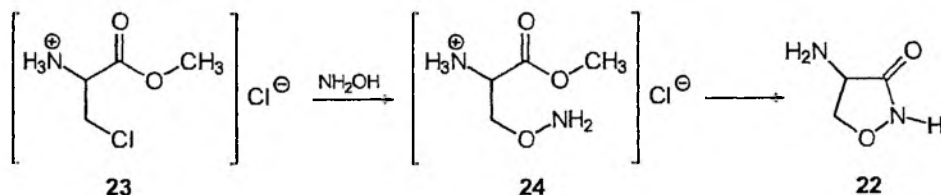
W 1955 roku pojawił się nowy lek przeciwgruźliczy – antybiotyk cykloseryna (D-4-aminoizoksazolidinon-3, CS) (**22**) [20, 63].

Cykloseryna (**22**) jest substancją rozpuszczalną w wodzie a jej obojętne i kwaśne roztwory są nietrwałe. W terapii podaje się ją w postaci krystalicznych soli wapniowych i magnezowych [7, 64]. Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i w 75% wydalana jest z moczem, głównie w postaci niezmienionej. Mechanizm jej działania polega na zaburzeniu wbudowania L-alaniny do mukopeptydów, z których jest zbudowana ściana komórkowa bakterii [36].

Cykloseryna (**22**) jest substancją silnie toksyczną, a działania niepożądane dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (oun). Cykloseryny (**22**) nie wolno podawać pacjentom z niewydolnością nerek, a chorzy w trakcie leczenia nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych i pić alkoholu [4, 7, 60]. Stosuje się ją razem z innymi lekami przeciwgruźliczymi. Cykloseryna (**22**) nie wywołuje oporności krzyżowej przy kojarzeniu z innymi tuberkulostatykami [4, 20].

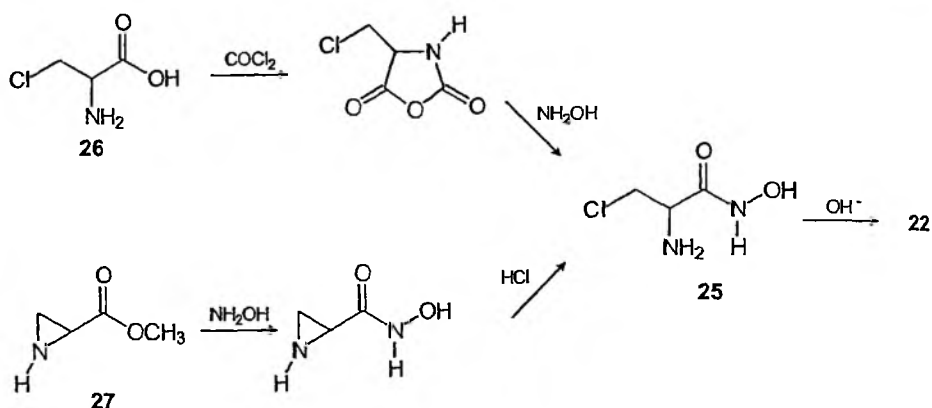
Cykloserynę (**22**) wyizolowano pierwotnie drogą fermentacyjną ze szczepu *Streptomyces orchidaceus*. Cykloseryna (**22**) jest również metabolitem specyficznym innych promieniowców np. *Streptomyces lavendulae*, *Streptomyces garyphalus*, *Streptomyces virginiae* które były wykorzystywane w jej biosyntezie [63, 65–68].

Obecnie cykloserynę (**22**) otrzymuje się syntetycznie, najczęściej z wykorzystaniem pochodnych kwasu α -amino- β -halogenopropionowego. W jednej z metod chlordorek estru metylowego kwasu α -amino- β -chloropropionowego (**23**) poddaje się reakcji z hydroksyloaminą. Powstający przejściowo α -amino- β -aminoksypropionian metylu (**24**) ulega w warunkach reakcji cyklizacji do **22** (schemat 7) [69–72].



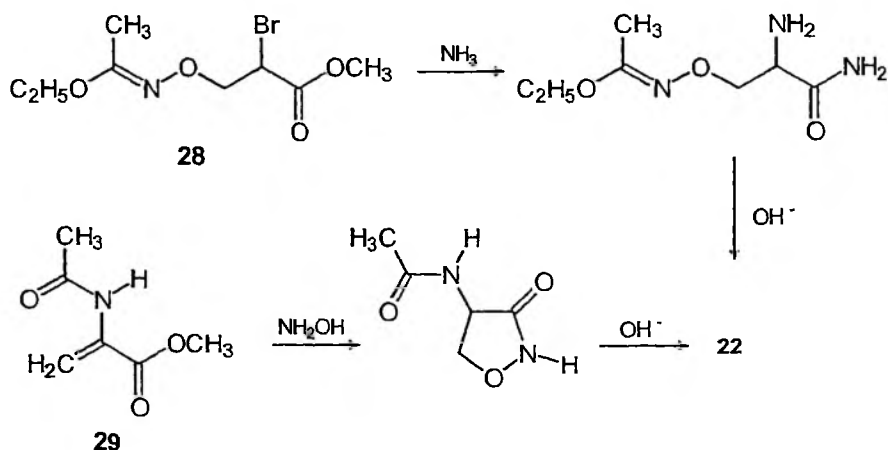
Schemat 7. Synteza cykloseryny (**22**) [69-72]

Inna metoda syntezy cykloseryny (**22**) polega na cyklizacji w środowisku alkalicznym kwasu α -amino- β -chloropropionohydroksamowego (**25**), który otrzymuje się z kwasu α -amino- β -chloropropionowego (**26**) [73] lub estru (**27**) [74] (schemat 8).



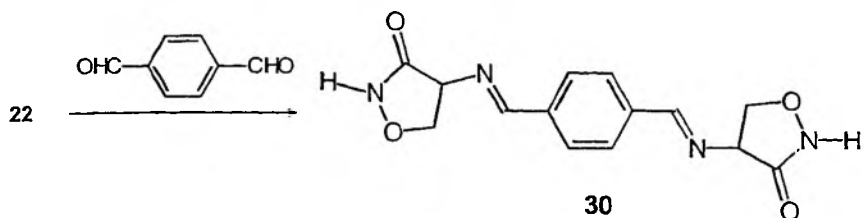
Schemat 8. Synteza cykloseryny (22) [73,74]

Cykloserynę (22) można otrzymać również z estru metylowego kwasu β -(α' -etoksyetylideno)-iminoksy- α -bromopropionowego (28) [75] lub α -acetamidoakrylanu metylu (29) (schemat 9) [76, 77].



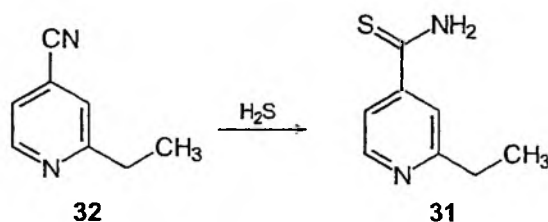
Schemat 9. Synteza cykloseryny (22) [76,77]

Pochodną cykloseryny, która wykazuje również właściwości przeciwpłatkowe jest teryzyd (30). Jest on szczególnie przydatny w zwalczaniu prątków grzybic opornych na inne leki pod warunkiem zachowania ich wrażliwości na cykloserynę (22). Teryzyd (30) wywołuje podobne objawy uboczne jak cykloseryna (22) [42]. Otrzymuje się go w reakcji kondensacji cykloseryny (22) z aldehydem tereftalowym (schemat 10) [78].



Schemat 10. Synteza teryzydonu (30) [78]

W rok po cykloserynie (22), w roku 1956 do lecznictwa wprowadzono etionamid – amid kwasu 2-etylotioizonikotynowego (31), który otrzymuje się w reakcji nitrilu kwasu 2-etylotioizonikotynowego (32) z siarkowodorem w środowisku zasadowym (schemat 11) [62].

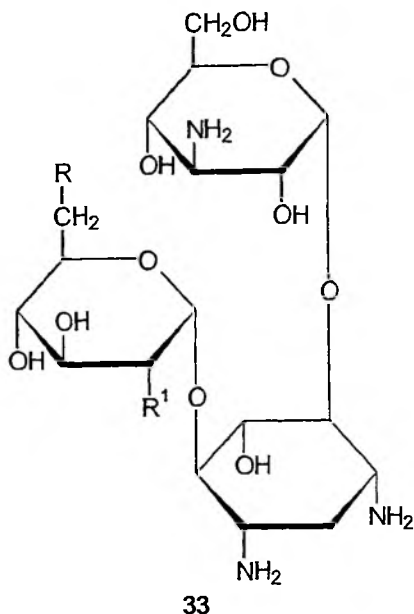


Schemat 11. Synteza etionamidu (31) [62]

Etionamid (31) wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i bardzo wolno jest wydalany z ustroju. Poziom tuberkulostatyczny dawki w ilości 1 g utrzymuje się do 20 godzin. Działa słabiej niż izoniazyd (18) lecz silniej niż streptomycyna (12) [42]. Sam lek jest mało toksyczny, lecz u wielu chorych wywołuje zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Etionamid (31) stosuje się głównie w terapii gruźlicy płuc w połączeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi [4, 7].

Jak już wspomniano streptomycyna (12) była lekiem przełomowym w leczeniu gruźlicy, ale jej silna toksyczność ograniczała możliwości lecznicze. Intensywne poszukiwania nowych antybiotyków aminoglikozydowych (działających głównie na bakterie G(-)) doprowadziły do otrzymania w roku 1957 kanamycyn (KM) (33). Po raz pierwszy kanamycyny (33) zostały wyodrębnione jako metabolit z brzeczki fermentacyjnej *Streptomyces kanamyceticus*. Wyróżnia się trzy rodzaje kanamycyn – kanamycyna A (33a), B (33b) oraz C (33c) (rys. 2).

Aktywność farmakologiczna kanamycyn (33) maleje w następującym szeregu B > A >> C. Ocenia się, że aktywność kanamycyny B (33b) jest ok. dwukrotnie większa niż kanamycyny A (33a), ale jest ona ponad dwa razy bardziej toksyczna niż kanamycyna A (33a). W produkcie handlowym głównym składnikiem kanamycyn jest kanamycyna A, obok której występuje kanamycyna B i C, jednak zawartość kanamycyny B nie powinna być większa niż 3–5% [7].



- a; kanamycyna A $R = \text{NH}_2$, $R^1 = \text{OH}$
 b; kanamycyna B $R = \text{NH}_2$, $R^1 = \text{NH}_2$
 c; kanamycyna C $R = \text{OH}$, $R^1 = \text{NH}_2$

Rys. 2. Struktura kanamycyn (33)

Kanamycyny (33), podobnie jak streptomycyna (12) nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. W lecznictwie 33 stosuje się w postaci łatwo rozpuszczalnych w wodzie siarczanów, które są trwałe w środowisku kwaśnym [20]. Z powodu dużej toksyczności 33 są stosowane w leczeniu gruźlicy tylko w sytuacjach kiedy prątki są odporne na działanie innych leków [42].

Kanamycyna A (33a) zbudowana jest z aminocyklitolu 2-deoksystreptaminy połączonego wiązaniami α -glikozydowymi z 6-D-glukozaminą i 3-D-glukozaminą zwaną kanozaminą. W kanamycynie B (33b) w miejscu 6-D-glukozaminy występuje diaminoheksosa a w kanamycynie C (33c) 2-D-glukozamina.

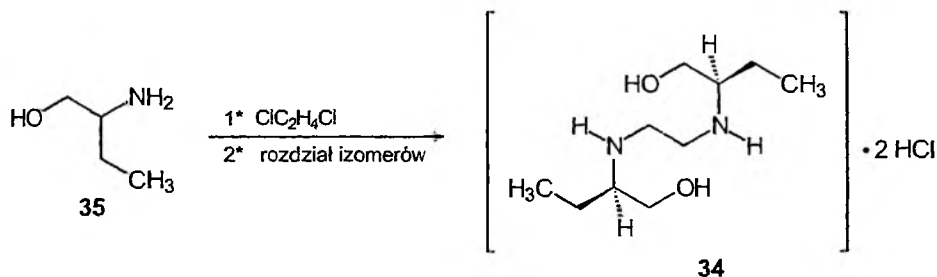
Kanamycynę A (33a) otrzymuje się metodami fermentacyjnymi z wykorzystaniem *Streptomyces kanamyceticus*. Podstawowy skład podłoża produkcyjnego stanowi wodny roztwór zawierający: glukozę, mąkę sojową oraz sole mineralne (m.in. – KCl, NaCl, MgSO_4 , K_2HPO_4 , CaCO_3 , NaNO_3 , MnSO_4 , ZnSO_4). Proces prowadzi się w temperaturze 27–32°C od 3–5 dni [79, 80]. Kanamycyny (33) wyodrębnia się z brzezki przez ekstrakcję *n*-butanolem w środowisku słabo alkalicznym, a następnie reekstrakcję wodnym roztworem kwasu o pH 2–4, lub metodami adsorpcyjnymi [79–82]. Rozdział kanamycyny A (33a) od kanamycyny B (33b) prowadzi się przy zastosowaniu jonowymiennych żywic np. amberlitów [79, 83–85].

Obecnie kanamycynę A (33a) [86–88], kanamycynę B (33b) [89–90] oraz kanamycynę C (33c) [91–92] można otrzymywać na drodze syntetycznej i są one wciąż poddawane licznym modyfikacjom chemicznym celem uzyskania nowych aktywnych połączeń [93, 94].

Na przełomie lat 50. i 60. prowadzono badania nad zastosowaniem 2,2'-etylenodiimino-bis(1-butanolu) jako preparatu tuberkulostatycznego. Zaobserwowano, że jego prawoskrętny enancjomer (*R,R*) ma działanie dwunastokrotnie silniejsze od izomeru (*S,S*) i dziesięciokrotnie silniejsze od formy *mezo* (*R,S*). W wyniku tych badań w roku 1961 wprowadzono do leczenia chlorowoderek (*R,R*)-2,2'-etylenodiimino-bis(1-butanolu) pod nazwą etambutol, EMB (**34**) [7, 20, 95, 96].

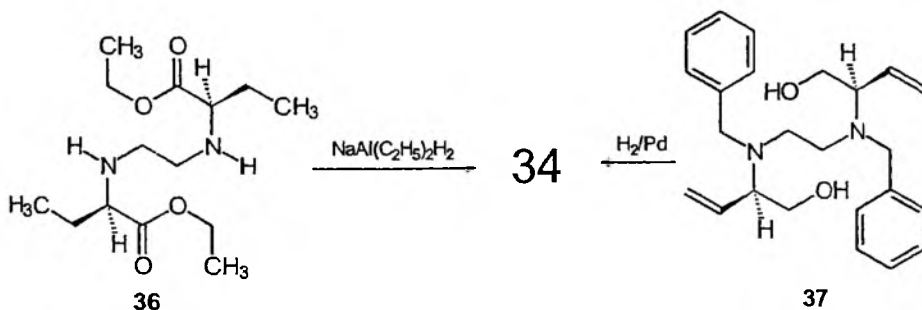
Etambutol (**34**) dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i jego okres półtrwania wynosi 4–6 godzin. Podaje się go z innymi tuberkulostatykami. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu biosyntezy kwasów nukleinowych prątków gruźlicy. Podobnie jak inne leki tuberkulostatyczne, etambutol (**34**) jest lekiem toksycznym. Wywołuje zaburzenia układu pokarmowego, bóle głowy i uszkodzenia nerwu wzrokowego (zaburzenie rozpoznawania barw). Zmiany te są odwracalne, jeżeli leczenie przerwie się zaraz po ich wystąpieniu. Ze względu na właściwości chelatuujące etambutolu (**34**) mogą wystąpić zmiany przebiegu procesów metabolicznych zachodzących z udziałem pierwiastków śladowych [7, 20, 95, 96].

Synteza etambutolu (**34**) polega na aminowaniu 1,2-dichloroetanu 2-amino-1-butanolem (**35**) [97, 98], a następnie rozdziale powstałej mieszaniny stereoizomerów za pomocą prawoskrętnego enancjomeru kwasu winowego (schemat 12) [97, 99].



Schemat 12. Synteza etambutolu (**34**) [97–99]

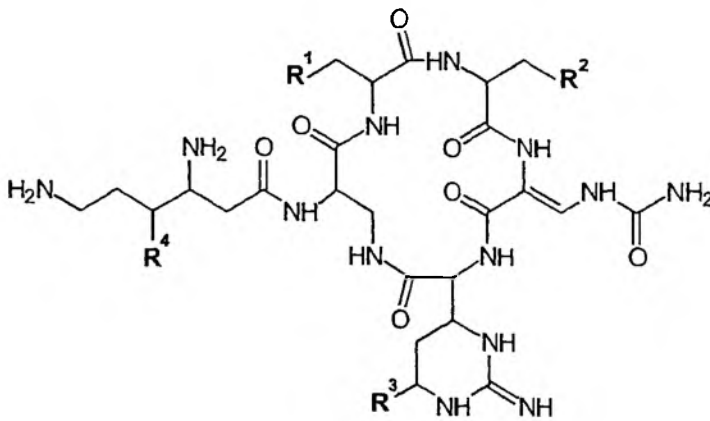
Zgodnie z opisami patentowymi etambutol (**34**) otrzymuje się również w wyniku redukcji (*R,R*)-1,2-bis(2'-iminoetylobutanokarboetoksy)-etanu (**36**) [100] lub (*R,R*)-2,2'-(*N,N'*-dibenzyl dietylenodiimino)-dibut-3-en-1-olu (**37**) (schemat 13) [101].



Schemat 13. Synteza etambutolu (**34**) [100,101]

W roku 1961 w terapii gruźlicy zastosowano polipeptydowe cykliczne antybiotyki (rys. 3). Pierwszymi przedstawicielami tej grupy chemioterapeutyków były kapreomycyny (CAP) (**38a,b**), których strukturę chemiczną określono dopiero piętnaście lat później [102–107]. Antybiotyki te wytwarzane przez *Streptomyces capreolus* wykazują słabsze działanie niż streptomycyna (**12**) i stosowane są w leczeniu skojarzonym. Kapreomycyny (**38a,b**) podaje się domięśniowo w postaci disiarczamu. Są to związki toksyczne i mogą powodować uszkodzenie nerek i wywoływać odczyny alergiczne [7, 95].

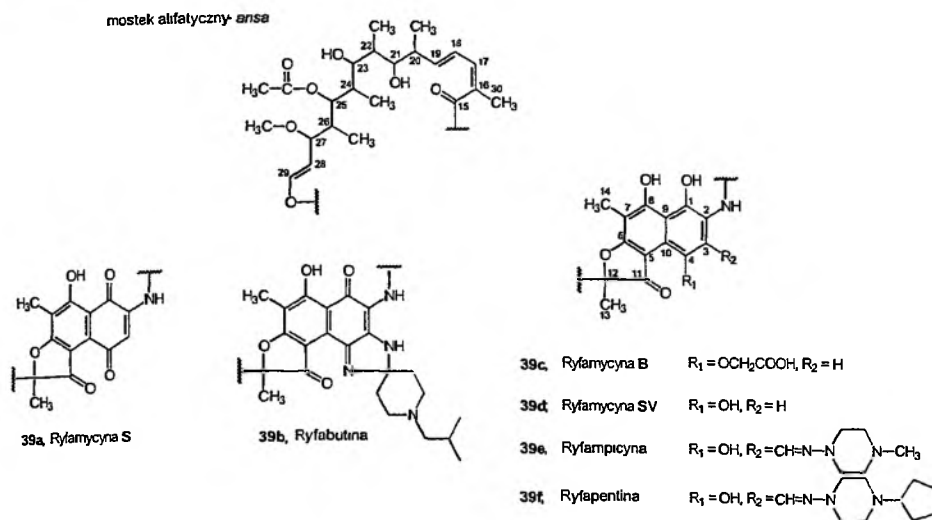
Innym polipeptydowym antybiotykiem wytwarzanym przez promieniowce *Streptomyces puniceus* oraz *Actinomyces vinaceus* jest wiomycyna (VM) (**38d**), której działanie zbliżone jest do kapreomycyn (**38a,b**). Bakterie odporne na streptomycynę (**12**) i kanamycynę (**33**) są często wrażliwe na wiomycynę (**38d**). Obecnie stosowanie wiomycyny (**38d**), ze względu na jej toksyczność i działania uboczne jest praktycznie zaniechane [7, 20–22].



38

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a Kapreomycyna 1 A	OH	NH ₂	H	H
b Kapreomycyna 1 B	H	NH ₂	H	H
c Tuberaktynomycyna A	OH	OH	OH	OH
d Tuberaktynomycyna B (Wiomycyna)	OH	OH	OH	H
e Tuberaktynomycyna N (Enwiomycyna)	OH	OH	H	OH
f Tuberaktynomycyna O	OH	OH	H	H

Rys. 3. Struktura cyklicznych antybiotyków polipeptydowych (38)



Rys 4. Struktura chemiczna antybiotyków ansamycynowych (ryfamycyn) 39a-f

Kapreomycyny (**38a,b**) [108–110], wiomycynę (**38d**) [111–113] oraz pozostałe tuberkultynomycyny (**38c,e, f**) [114, 115] otrzymuje się metodami fermentacyjnymi.

Pod koniec lat 50. ubiegłego stulecia Sensic i wsp. wyizolowali ze szczepu *Nocardia mediterranei* nową grupę antybiotyków ansamycynowych (ryfamycyn) (**39**), do których należą ryfamycyna B (**39c**), S (**39a**) i SV (**39d**), ryfampicyna (**39e**), ryfapentyna (**39f**) i ryfabutyna (**39b**) (rys. 4) [116–120].

Strukturę ryfamycyn (**39**) charakteryzuje podatny na modyfikacje płaski układ naftyłowy, skondensowany z układem furanonu. Pozycje C-2 układu naftyłowego z położeniem C-12 układu furanonu spina wielocząłkowy alifatyczny łańcuch posiadający zróżnicowane podstawniki.

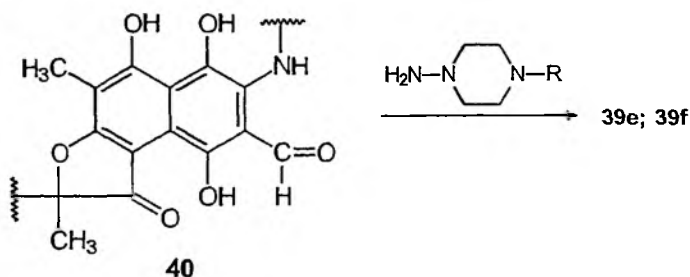
Modyfikacja układu naftalcnowego w ryfamycynach posłużyła w syntezie nowych, aktywniejszych półsyntetycznych antybiotyków ansamycynowych [121–123]. Jednym z nich jest ryfampicyna, RMP (**39e**), która została wprowadzona do terapii gruźlicy w roku 1966 [7, 22]. Ryfampicyna (**39e**) jest lekiem skutecznie działającym na prątki gruźlicy i trądu. Stosuje się ją doustnie, dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego osiągając duże stężenie we krwi. Jest jednak lekiem o działaniu hepatotoksycznym lecz mimo to jest uważana za lek skuteczny i bezpieczny. Mniej niż 4% osób leczonych ryfampicyną (**39e**) zapada na żółtaczkę przy czym prawdopodobieństwo zachorowania rośnie jeżeli **39e** podaje się jednocześnie z izoniazydem (**18**) [22].

Pochodną ryfampicyny (**39e**) jest ryfapentina (**39f**) zarejestrowana na terenie USA w roku 1998 pod nazwą priftin. Lek ten powinien ułatwić leczenie gruźlicy z uwagi na to, że chorzy muszą zażywać go tylko dwa razy w tygodniu w ostatniej fazie leczenia [124–128].

Modyfikacje struktury ryfamycyny S (**39a**) pozwoliły uzyskać cały szereg nowych połączeń ansamycynowych [123, 129–132], spośród których zastosowanie

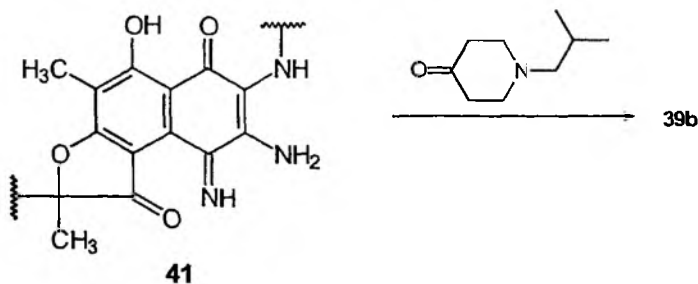
w leczeniu gruźlicy znalazła ryfabutyna (**39b**), przewyższająca skutecznością ryfapentynę (**39f**) [124, 133]. Ryfabutyna (**39b**) wykazuje szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego i dobrą skuteczność. Jej podstawową zaletą jest brak wywoływania przez nią oporności krzyżowej z ryfampicyną (**39e**) [121].

Ryfampicynę (**39e**) oraz ryfapentynę (**39f**) otrzymuje się w wyniku kondensacji 3-formylopochothanej ryfamycyny SV (**40**) odpowiednio z 1-amino-4-metylopiperazyną [134] lub 1-amino-4-cyklopentylopiperazyną [135]. Reakcję prowadzi się w niskiej lub pokojowej temperaturze z zastosowaniem tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika (schemat 14).



Schemat 14. Synteza ryfampicyny (**39e**) i ryfapentiny (**39f**) [134, 135]

Ryfabutynę (**39b**) otrzymuje się w reakcji 3-amino-4-deokso-4-iminopochodnejs ryfamycyny S (**41**) z 1-izobutylo-4-piperydonem (schemat 15) [129–132].



Schemat 15. Synteza ryfabutyny (**39b**) [129-132]

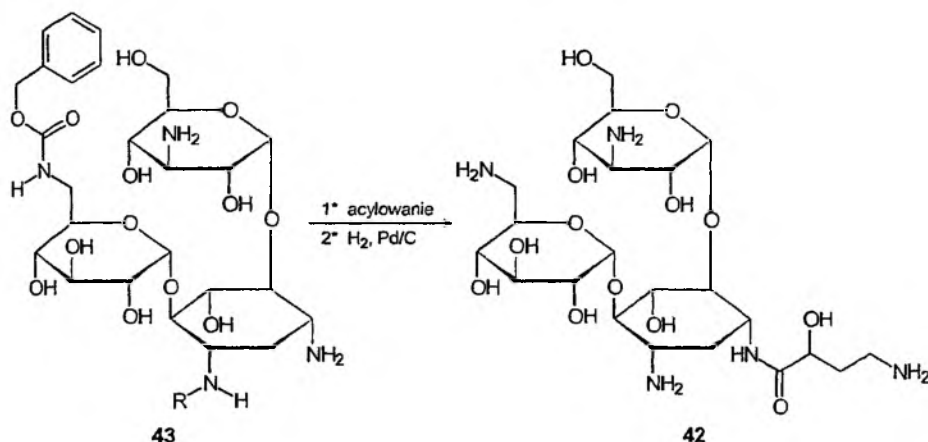
Mechanizm działania antybiotyków ansamycynowych polega na wybiórczym blokowaniu bakteryjnego enzymu DDRP koniecznego do transkrypcji matrycy DNA w m-RNA a ich aktywność biologiczna wiązana jest z obecnością tlenu przy atomie węgla C-1 układu oraz grup hydroksylowych przy atomach węgla C-8, C-21 i C-23 [122, 136].

Obecnie światowe koncerny farmaceutyczne prowadzą badania nad modyfikacjami pochodnych ryfamycynowych (**39**). Podobne prace są prowadzone również w Polsce. Nasz kraj jest jednym z producentów i eksportców antybiotyków ryfamycynowych (**39**) [137].

Piętnaście lat po wprowadzeniu do lecznictwa kanamycyn (**33**), w roku 1972 grupa antybiotyków aminoglikozydowych powiększyła się o półsyntetyczną pochodną – amikacynę (**42**) [138, 139].

Amikacyna (**42**) jest 1-*N*-(2-*S*-hydroksy-4-aminobutyrylową) pochodną kanamycyny A (**33a**), w porównaniu z którą ma szersze spektrum działania [22]. Obecność dużego podstawnika przy atomie węgla C-1 w cząsteczce amikacyny (**42**) zapobiega reakcjom enzymatycznym dezaktywującym działanie antybiotyku. Jest dobrze tolerowana przez większość pacjentów. Jej działania uboczne są analogiczne jak w przypadku pozostałych aminoglikozydów (wykazuje oto- i nefrotoksyczność).

Amikacynę (**42**) otrzymuje się z odpowiedniej pochodnej kanamycyny A **43** w wyniku selektywnego acylowania grupy aminowej przy atomie węgla C-1 pochodną kwasu (*S*)-(-)-2-hydroksy-4-aminomasłowego (HABA), a następnie redukcji (schemat 16) [138–142].



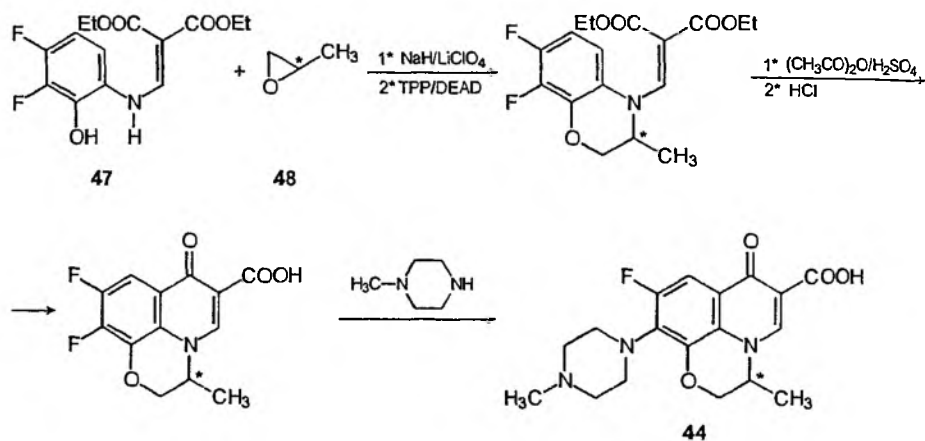
Schemat 16. Synteza amikacyny (**42**) [138-142]

W leczeniu gruźlicy na początku lat 80. zastosowano silnie działające chemioterapeutyki należące do II generacji chinolonów tzw. fluorochinolony. Fluorochinolony są związkami wysoce aktywnymi przeciwko *Mycobacterium tuberculosis* zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Z fluorochinolonami wiąże się duże nadzieje przy leczeniu gruźlicy wielolekoopornej [36, 124, 143, 144].

Pierwszymi fluorochinolonami, które znalazły zastosowanie w leczeniu gruźlicy były: ofloksacyna (kwas 9-fluoro-3-metylo-10-(4-metylo-1-piperazylo)-7-okso-2,3-dihydro-7*H*-piryd[1,2,3-*d,c*](1,4)benzoksazylo-6-karboksylowy) (**44**) i ciprofloksacyna (kwas 1-cyklopropylo-6-fluoro-7-piperazylo-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksylowy) (**45**) [143, 144]. Kolejnym fluorochinolonem stosowanym w terapii gruźlicy była *S*-(-)-ofloksacyna – lewofloksacyna [145–149], która jest lekiem stosunkowo bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym szczególnie przez pacjentów zakażonych wirusem HIV [124].

Po wprowadzeniu do lecznictwa chinolonów kolejnych generacji okazało się, że sparfloksacyna (kwas 5-amino-1-cyklopropylo-6,8-difluoro-7-(*cis*-3,5-dimetylo-1-piperazylo)-1,4-dihydro-4-okso-chinolinokarboksylowy) (**46**) jest znacznie skuteczniejsza w zwalczaniu *Mycobacterium tuberculosis* niż ofloksacyna (**44**) i ciprofloksacyna (**45**). Zaletą sparfloksacyny (**46**) jest jej bardzo długi okres półtrwania (do 20 godz.) [36, 124, 143].

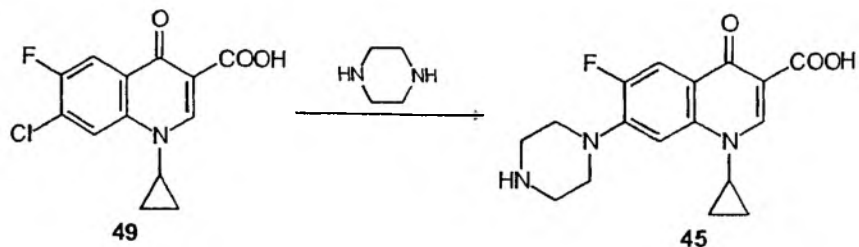
Ofloksacyna (**44**) jest mieszaniną racemiczną z chiralnym atomem węgla w pierścieniu oksazynowym. Otrzymuje się ją w cyklu reakcji przedstawionych na schemacie 17, gdzie jako substraty zastosowano (3,4-difluoro-2-hydroksyanilino)-metylenomalonian dietylu (**47**) i tlenek propylenu (**48**) [150, 151].



Schemat 17. Synteza ofloksacyny (**44**) [150,151]

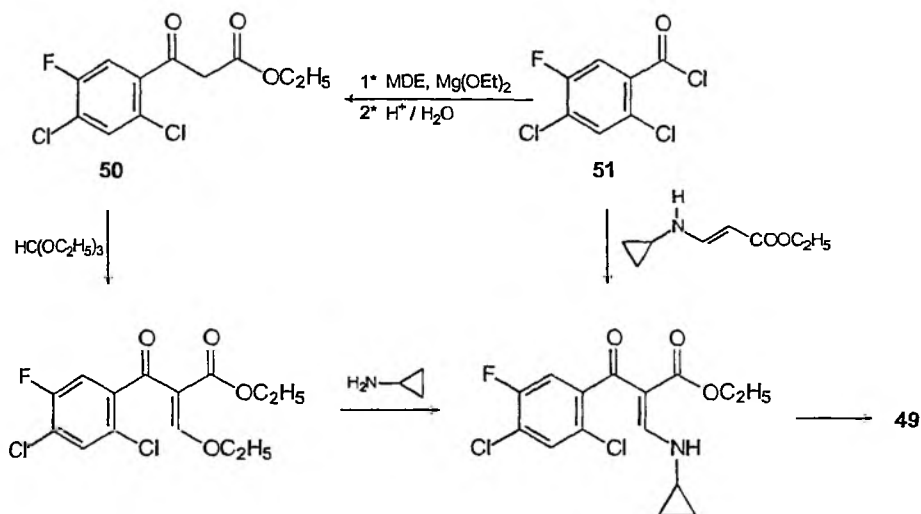
Gdy w przedstawionej na schemacie 17 syntezie ofloksacyny (**44**) w miejsce racemicznego tlenku propylenu (**48**) zastosuje się jego izomer *R* wówczas otrzymuje się lewofloksacynę [151].

Synteza ciprofloksacyny (**45**) polega na reakcji kwasu 1-cyklopropylo-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksylowego (**49**) z piperazyną, w wyniku której następuje wymiana atomu chloru w pozycji C-7 na grupę piperazynową (schemat 18) [152–155].

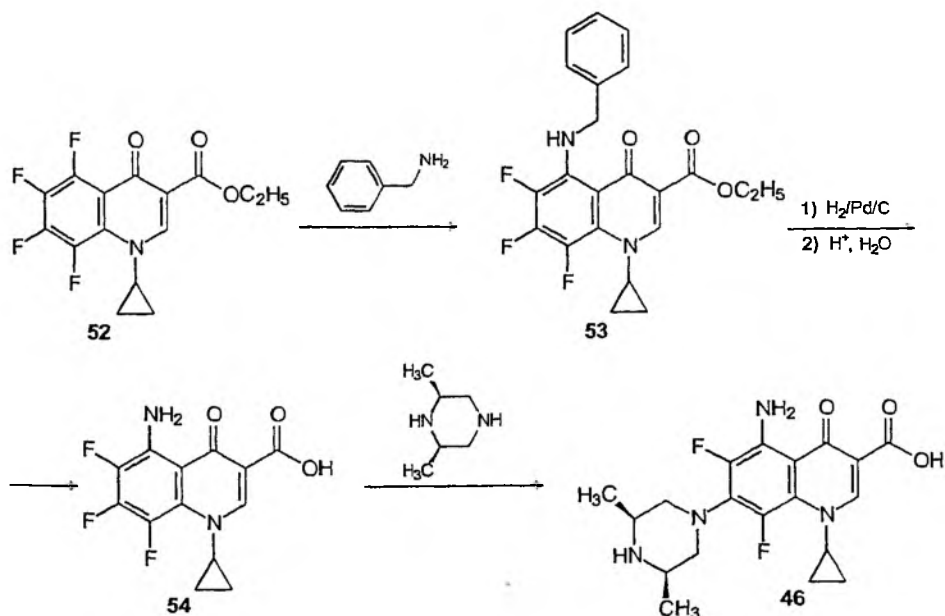


Schemat 18. Synteza ciprofloksacyny (**45**) [152–155]

Stosowany w syntezie ciprofloksacyny (**45**) kwas 1-cyklopropylo-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksyłowy (**49**) można otrzymać z estru **50** lub chlorku **51** w ciągu reakcji przedstawionych na schemacie 19 [152–154, 156].



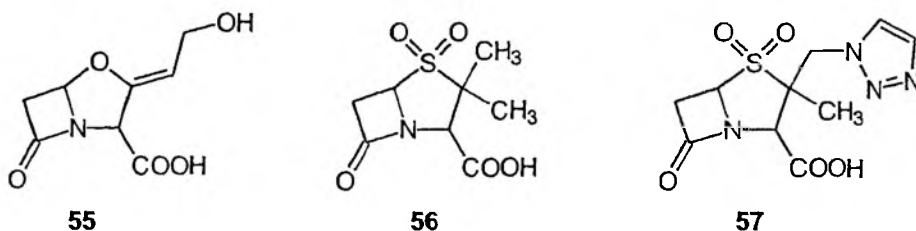
Schemat 19. Synteza kwasu 1-cyklopropylo-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksyłowego (**49**) (gdzie MDE - malonian dietylu) [152–154, 156]



Schemat 20. Synteza sparfloksacyny (**46**) [157, 158]

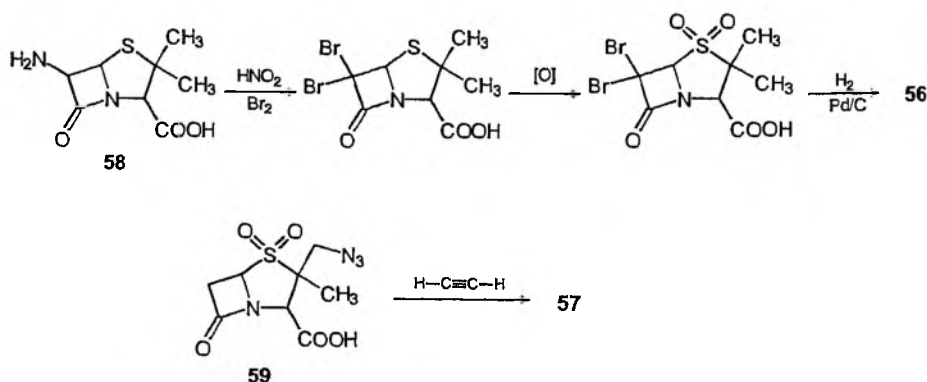
Sparflokscynę (**46**) otrzymuje się z estru etylowego kwasu 1-cyklopropylo-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksyowego (**52**) wykorzystując różnice podatności na substytucję nukleofilową atomów fluoru w układzie chinolonów. W pierwszym etapie reakcji następuje wymiana atomu fluoru w położeniu C-5 na grupę *N*-benzyloaminową co prowadzi do estru etylowego kwasu 5-benzyloamino-1-cyklopropylo-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksyowego (**53**). W wyniku kolejno prowadzonych reakcji redukcji i hydrolizy otrzymuje się kwas 5-amino-1-cyklopropylo-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-okso-chinolino-3-karboksyowy (**54**), który z *cis*-2,5-dimetylopiperazyną tworzy sparflokscynę (**46**) (schemat 20) [157, 158].

W leczeniu gruźlicy znalazły również zastosowanie niektóre antybiotyki β -laktamowe w połączeniu z kwasem klawulanowym (**55**), sulbaktamem (**56**) i tazobaktamem (**57**) (inhibitorami β -laktamaz) [124].



Kwas klawulanowy (**55**) otrzymuje się metodami biosyntetycznymi [159, 160] natomiast sulbaktam (**56**) i tazobaktam (**57**) otrzymywane są metodami półsyntetycznymi polegającymi na chemicznej modyfikacji pochodnych penicyliny [36, 161–163].

Sulbaktam (**56**) otrzymuje się z kwasu 6-aminopenicylanowego (6-AP) (**58**) poddając go kolejno reakcjom deaminowania, utleniania i redukcji (schemat 21) [36, 161, 162], natomiast tazobaktam (**57**) w reakcji pochodnej penicyliny (**59**) z acetylenem (schemat 21) [163, 164].



Schemat 21. Synteza sulbaktamu (**56**) i tazobaktamu (**57**) [36, 161–164]

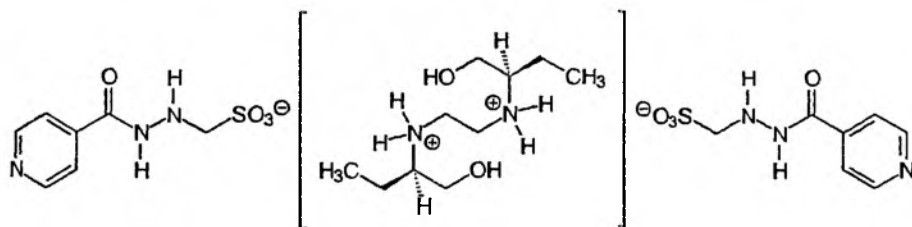
Jak wynika z przesłanek literaturowych w leczeniu gruźlicy lekoopornej może być wykorzystywany kwas klawulanowy (**55**) w połączeniu z amoksycyliną – antybiotykem β -laktamowym [124, 125].

ZŁOŻONE PREPARATY PRZECIWGRUŻLICZE

Jak już wspomniano pierwszym skutecznym lekiem przeciwgruźliczym była streptomycyna (**12**). Lek ten, początkowo stosowany w monoterapii, po kilku latach znalazł zastosowanie w tzw. leczeniu skojarzonym wraz z kwasem *p*-aminosalicylowym (PAS) (**15**). Głównym powodem stosowania politerapii jest chęć uniknięcia powstania oporności prątków na stosowane leki. Przy stosowaniu monoterapii prątki bardzo szybko rozwijają lekooporność. W latach 50. XX wieku standardem w terapii gruźlicy stało się leczenie trójlekowe: SM (**12**), PAS (**15**), INH (**18**) lub PZA (**2**), CS (**22**), etionamid (**31**). Przełomem w chemioterapii gruźlicy było wprowadzenie ryfampicyny (RMP) (**39e**), którą stosowano wraz z izoniazidem (**18**), streptomycyną (**12**), etambutolem (**34**) lub pirazynamidem (**2**). Taki dobór leków znacznie skrócił czas leczenia [125]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca leczenie czterolekowe (INH (**18**), RMP (**39e**), PZA (**2**) oraz EMB (**34**) lub SM (**12**)) dopuszcza się również leczenie trójlekowe (INH (**18**), RMP (**39e**), PZA (**2**)). Taki zestaw leków pozwala na ok. 100% odprątowanie [124, 165].

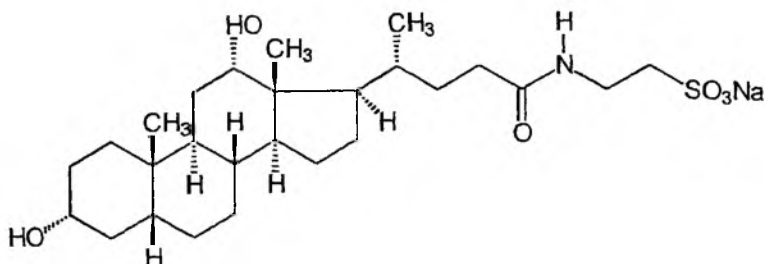
W chwili obecnej w dalszym ciągu poszukuje się nowych kombinacji leków przeciwgruźliczych z wykorzystaniem ryfampicyny (**39e**), tioacetazonu (**5**), hydrazdu kwasu izonikotynowego (**18**) oraz etambutolu (**34**) [166, 167].

Stosowane w terapii gruźlicy preparaty złożone, w skład których wchodzi izoniazyd (**18**) i etambutol (**34**) (np. mynah, myambutol-INH I) stały się impulsem do syntezy diizoniazydometanosulfonianu (+) *N,N'*-bis-(1-etylo-2-hydroksy)-etyloetylenodiaminy (**60**) będącego kombinacją **18** i **34** [168, 169].



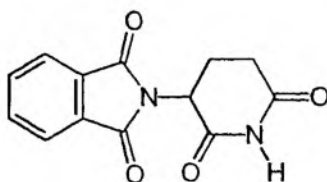
60

Prowadzone są również badania nad substancjami działającymi synergistycznie w stosunku do znanych już leków przeciwgruźliczych. Jednym z takich związków jest sól sodowa kwasu deoksytaurocholowego (NaTDC) o strukturze przedstawionej poniżej [170, 171].



BADANIA NAD NOWYMI PREPARATAMI O DZIAŁANIU TUBERKULOSTATYCZNYM

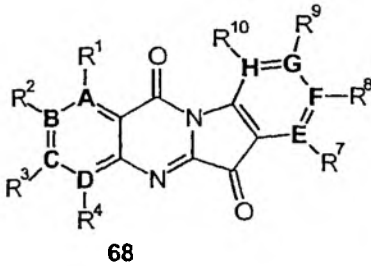
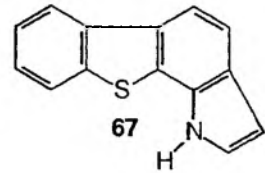
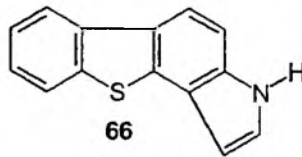
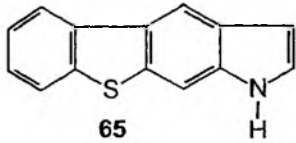
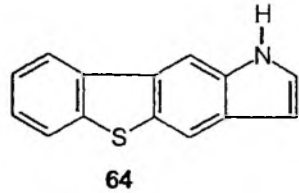
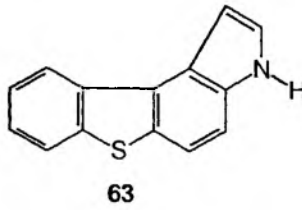
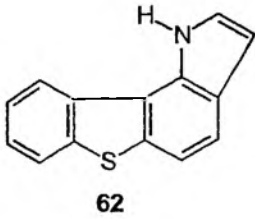
Ze względu na ciągły wzrost zapadalności na gruźlicę, szczególnie lekooporną, konieczne jest prowadzenie poszukiwań zarówno nowych chemioterapeutyków, jak również testowanie istniejących już leków w kierunku ich właściwości antymykobakteryjnych [124]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem w leczeniu gruźlicy talidomidu (61), z uwagi na to, że wykazuje on zdolność do obniżania stężenia czynnika α martwicy guza (TNF- α), który odpowiada za destrukcję tkanek w przebiegu gruźlicy. Lek ten w latach 50. i 60. XX wieku był powszechnie stosowanym środkiem uspokajającym, jednak ze względu na silne działanie teratogenne został szybko wycofany z lecznictwa [124, 172].



61

W chwili obecnej, w ramach międzynarodowego programu badawczego prowadzonego przez International Science and Technology Center (ISTC) realizowany jest projekt G-865 pt. „New Indol Containing Condensed Tetracyclic Systems”, którego głównym celem jest synteza związków o potencjalnych właściwościach tuberkulostatycznych. W czasie realizacji projektu otrzymano i przebadano szereg układów tetracyklicznych będących izomerycznymi pochodnymi indolu skondensowanego z benzotiofenem, benzofuranem i indolem. Wyniki badań tych połączeń wykazały, że najbardziej aktywnymi były pochodne benzotiofenu (62-67) i ich dioksodihydro-1H-benzo[b]tiofenowe analogi, natomiast najniższą aktywność wykazywały izomeryczne, bicykliczne połączenia indolu [173].

Również liczne pochodne indolochinazolino-6,12-dionów (68) w badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazują działanie zbliżone do współcześnie stosowanych preparatów przeciwgruźliczych [174, 175].



A - H: C, N lub S

R¹ - R⁴ oraz R⁷ - R¹⁰: H, halogen, grupy aminowe alkilowe, cykloalkilowe lub heterocykliczne

Ostatnie doniesienia wskazują, że pochodne 5-metylobenzimidazolu mogą również znaleźć zastosowanie jako preparaty tuberkulostatyczne [176]. Poszukiwania preparatów tuberkulostatycznych prowadzone są także wśród połączeń naturalnych. Stwierdzono bowiem, że niektóre flawonoidy, izoflawonoidy oraz antocyjany mogą hamować wzrost prątków gruźlicy [177–179].

ZAKOŃCZENIE

Gruźlica jest chorobą znaną od tysięcy lat bowiem fragmenty DNA zawierające sekwencje *Mycobacterium* znaleziono w szczątkach Egipcjan sprzed 5400 lat przed naszą erą [180]. Gruźlica, nazywana chorobą biednych i zaliczana do chorób społecznych jest obecnie całkowicie wyleczalna. Śmiertelność wywoływana przez choroby zakaźne, do których zaliczana jest gruźlica, jest na świecie w chwili obecnej większa od śmiertelności powodowanej przez choroby układu krążenia lub raka [181–183]. Walka z tą chorobą powinna opierać się na szybkiej i dokładnej diagnozie oraz konsekwentnym leczeniu. Według danych WHO co trzeci mieszkaniec naszej planety jest dotknięty tą chorobą, a każdy chory może zarazić kolejne 10–15 osób. Największe nasilenie choroby występuje w Azji Południowo-Wschodniej i Afryce tropikalnej [179].

Zapadalność na gruźlicę w Polsce zmniejsza się w tempie ok. 5% w skali roku lecz liczba zachorowań w 2002 roku przekroczyła 10 tys. osób i jest trzykrotnie większa niż w krajach Unii Europejskiej a prawie sześciokrotnie większa niż w krajach skandynawskich [184].

Wbrew rozpowszechnianej opinii o likwidacji zagrożenia gruźlicą choroba ta szerzy się nadal. Wiąże się to z problem oporności bakterii na tuberkulostatyki oraz niedocenianiem badań nad nowymi lekami przeciwgruźliczymi. W leczeniu gruźlicy od połowy lat 90. nie pojawiły się nowe chemioterapeutyki lecz wyłącznie modyfikacje leków już istniejących. Fałszywą stała się opinia, że gruźlica jest już zlikwidowana. Na początku lat 90. w USA zaczęto mówić o deficycie leków tuberkulostatycznych [185].

Kolejną przyczyną nawrotu gruźlicy jest jej współzależność z AIDS. Wirusy HIV mogą bowiem reaktywować nieczynne bakterie gruźlicy. W roku 1997 z 31 milionów osób zakażonych wirusem HIV jedna trzecia była chora na gruźlicę [186].

PODZIĘKOWANIE

Dziękujemy dr n. med. Maciejowi Sławińskiemu za pomoc i cenne uwagi okazane przy opracowaniu niniejszej publikacji.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. Bäumlér, *Wielkie leki*, Iskry, Warszawa 1995.
- [2] *Mała encyklopedia medycyny*, praca zbiorowa, PWN, Warszawa 1982.
- [3] H. Werner, *Mikrobiologia lekarska i chemioterapia*, PZWL, Warszawa 1976.
- [4] S. Rolski, *Chemia środków leczniczych*, PZWL, Warszawa, 1964.
- [5] Patent DE 632 257 (1936).
- [6] E. Feldner, D. Pitre, *Anal. Profiles Drug Subs.*, 1983, 12, 433.
- [7] H.P. Lambert, F.W. O'Grady, *Antybiotyki i chemioterapia*, Wydawnictwo Medyczne, Warszawa, 1994.
- [8] Patent DE 632 257 (1936).
- [9] Patent GB 451 304 (1936).
- [10] T. Tkaczyński, D. Tkaczyńska, *Synteza i technologia chemiczna leków*, PZWL, Warszawa 1984.
- [11] Patent US 2 705 714 (1955).
- [12] Patent US 2 780 624 (1957).
- [13] Patent DE 1 129 492 (1962).
- [14] Patent PL 57 038 (1969).
- [15] Patent FR 829 926 (1938).
- [16] Patent WO 01 / 41 772 A1.
- [17] *Rote Liste 1984*, Editio Cantor, Aulendorf/Württ.
- [18] Patent FR 829 926 (1938).
- [19] A.R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 1, Pergamon Press 1984.
- [20] *Chemia leków*, A. Zejca i M. Gorczyca, PZWL, Warszawa 1998.
- [21] B. Bobrański *Postępy chemii środków leczniczych*, wyd. PAN, Wrocław 1980.

- [22] *Antybiotyki, współczesny stan wiedzy*, praca zbiorowa pod redakcją Z. Kowszyk-Gindifer, W. Sobiczewskiego, PWiWPCiL „Chemil”, Warszawa 1990.
- [23] F.E. Hahn, *J. Antibiot. Therapy*, 1971, **17**, 29.
- [24] E. Pawełczyk, T. Hermann, *Podstawy trwałości leków*, PZWL, Warszawa 1982.
- [25] J. Łazowski, A. Łypka, *Farmacja polska*, 1983, **39** (1), 7.
- [26] F. Walter, Q. Vicens, E. Westhof, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, **3**, 694.
- [27] O. Jerrinic, S. Joseph, *J. Mol. Biol.*, 2000, **304**, 707.
- [28] S. Chodynicki, *Medycyna po dyplomie*, 2001, **10** (7), 66.
- [29] E. Grubska-Suchanek, *Służba Zdrowia*, Nr 17-20 (3012-3015), 1-12 marca 2001; www.sluzbazdrowia.com.pl.
- [30] Patent US 2 472 453 (1949).
- [31] R.R. Bailey, *Drugs*, 1981, **22**, 321.
- [32] Patent US 2 515 461 (1950).
- [33] Patent GB 667 108 (1952).
- [34] Patent US 3 130 131 (1964).
- [35] Patent RU 2 111 251 (1998).
- [36] A. Chmiel, S. Grudziński, *Biotechnologia i chemia antybiotyków*, PWN, Warszawa 1998.
- [37] A. Chmiel, *Biotechnologia – podstawy mikrobiologiczne i biochemiczne*, PWN, Warszawa 1994.
- [38] Patent US 2 485 106 (1949).
- [39] Patent GB 673 703 (1952).
- [40] Patent GB 698 770 (1953).
- [41] Patent GB 1 096 955 (1967).
- [42] J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska, *Leki współczesnej terapii*, Wyd. Fundacji Büchnera, Warszawa 1998.
- [43] J. Leowski, *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Science*, 1982, **24**, 184.
- [44] A. Das, S.L. Mukherjee, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 1241.
- [45] Patent DE 50 835 (1889).
- [46] Patent US 427 564 (1890).
- [47] Patent US 2 611 732 (1952).
- [48] Patent US 2 658 073 (1953).
- [49] Patent WO 97 / 23 199 (1997).
- [50] Patent RU 2 155 746 (2000).
- [51] Patent GR 3 035 622 T (2001).
- [52] Patent WO 0 177 109 (2001).
- [53] Patent US 2 558 298 (1951).
- [54] Patent GB 786 917 (1957).
- [55] Patent US 2 844 625 (1958).
- [56] *The Merck Index*, wyd. 12, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, 1996.
- [57] Patent GB 853 519 (1960).
- [58] Patent GB 877 927 (1961).
- [59] Patent US 3 012 938 (1961).
- [60] J. B. Bass, L.S. Farer, P.C. Hopwell, R. O'Brien, R.F. Jacobs, F. Ruben, D.E. Snider, G. Thornton, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, **149**, 1359.
- [61] D.E. Kopanoff, D.E. Snider, G.J. Caras, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, **117**, 991.
- [62] Patent GB 923 848 (1963).
- [63] F.A. Kuehl, F.J. Wolf, N.R. Trenner, R.L. Peck, E. Howe, B.D. Hunnewell, G. Downing, E. Newstead, K. Folkers, R.P. Buhs, I. Putter, R. Ormond, J.E. Lyons, L. Chalet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 2344.

- [64] Patent US 2 832 788 (1958).
[65] Patent US 2 789 983 (1957).
[66] Patent US 2 773 878 (1956).
[67] Patent US 2 845 433 (1958).
[68] Patent US 3 090 730 (1963).
[69] P.A. Plattner, A. Boller, H. Frick, A. Fürst, B. Hagedüs, H. Kirchensteiner, S. Majnoni, R. Schläpfer, H. Spiegelberg, *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 1531.
[70] Patent PL 71 541 (1974).
[71] Patent US 2 772 280 (1956).
[72] Patent US 2 840 565 (1958).
[73] Patent GB 799 066 (1956).
[74] Patent GB 854 922 (1957).
[75] Patent GB 1 031 267 (1964).
[76] Patent US 2 815 348 (1957).
[77] Patent US 2 794 022 (1957).
[78] Patent US 3 117 122 (1964).
[79] Patent GB 817 385 (1959).
[80] Patent US 2 931 798 (1960).
[81] Patent GB 823 516 (1959).
[82] Patent US 2 936 307 (1960).
[83] Patent US 2 967 177 (1961).
[84] Patent GB 891 534 (1962).
[85] Patent US 3 032 547 (1962).
[86] S. Umezawa, K. Tatsuta, S. Koto, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1968, **21** (5), 367.
[87] M. Nakajima, A. Hasegawa, N. Kurihara, H. Shibata, T. Ueno, D. Nishimura, *Tetrahedron Lett.*, 1968, **623**.
[88] S. Umezawa, K. Tatsuta, S. Koto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, **42**, 533.
[89] S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, H. Hineno, Y. Nishimura, T. Takayuki, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1968, **21** (6), 424.
[90] S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, H. Hineno, Y. Nishimura, T. Tsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, **42** (2), 537.
[91] S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, T. Tsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1968, **41** (2), 533.
[92] S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, T. Tsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, **42** (2), 529.
[93] Patent US 4 208 531 (1980).
[94] Patent US 4 337 336 (1982).
[95] *Farmakologia*, A. Danysz i R. Gryglewski, PZWL, Warszawa 1982.
[96] *Farmakologia. Podstawy Farmakoterapii*, red. W. Kostowski, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
[97] Patent PL 66 668 (1973).
[98] R.G. Wikinson, R.G. Shephard, C. Baukhan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 2212.
[99] Patent US 3 579 586 (1971).
[100] Patent CH 574 389 (1976).
[101] Patent US 3 847 991 (1974).
[102] T. Shiba, S. Nomoto, T. Wakamiya, *Experientia*, 1976, **32**, 1109.
[103] T. Shiba, S. Nomoto, T. Teshima, T. Wakamiya, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3907.
[104] S. Nomoto, T. Teshima, T. Wakamiya, T. Shiba, *J. Antibiot.*, 1977, **30**, 955.
[105] S. Nomoto, T. Teshima, T. Wakamiya, T. Shiba, *Peptide Chemistry*, 1976, 109.
[106] S. Nomoto, T. Teshima, T. Wakamiya, T. Shiba, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 921.

- [107] S. Nomoto, T. Shiba, Bull. Chem. Soc. Jpn, 1979, 52(6), 1709.
- [108] Patent GB 920 563 (1963).
- [109] Patent US 3 143 468 (1964).
- [110] Patent US 4 026 766 (1977).
- [111] Patent GB 687 500 (1953).
- [112] Patent US 2 828 245 (1958).
- [113] Patent US 2 920 998 (1960).
- [114] Patent US 3 639 580 (1972).
- [115] Patent US 3 892 732 (1975).
- [116] P. Sensi, P. Margalith, M.T. Timbal, Il Farmaco Ed. Sci., 1959, 14, 146.
- [117] Patent US 3 150 046 (1964).
- [118] Patent PL 99 292 (1978).
- [119] Patent PL 102 110 (1980).
- [120] Patent PL 115 340 (1982).
- [121] H. Bojarska-Dahling, K. Bujnowski, Wiad. Chem., 1988, 42, 221.
- [122] K. Bujnowski, Wiad. Chem., 1995, 49, 39.
- [123] Patent US 3 313 804 (1967).
- [124] Z. Lachowicz-Szynalik, Terapia-Pneumonologia, listopad 1999, www.terapia.com.pl.
- [125] C. Grassi, V. Peona, Eur. Respir. J., 1995, 8 (supp. 20), 714.
- [126] C.M. Tam, S.L. Chan, C.W. Lam, C.C. Leung, K.M. Kam, J.S. Morris, D.A. Mitchison, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, 1726.
- [127] www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/priftin.htm.
- [128] M.D. Yates, C.H. Collins, J. Antibacterial Chemotherapy, 1983, 10, 147.
- [129] Patent US 4 086 225 (1978).
- [130] Patent US 4 164 499 (1979).
- [131] Patent US 4 219 478 (1980).
- [132] Patent GB 1 603 127 (1981).
- [133] M.M. Mc Gregor, P. Oliario, L. Wolmarans, B. Mabuza, B. Bredell, N.K. Felten, P.B. Fourie, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 154, 1462.
- [134] Patent US 3 342 810 (1967).
- [135] Patent US 4 002 752 (1977).
- [136] H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, D. Bieger, *Kieszonkowy atlas farmakologii*, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 1995.
- [137] *Indeks leków medycyny praktycznej 2000*, wyd. II, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
- [138] H. Kawaguchi, T. Naito, S. Nakagawa, K.J. Fujisawa, J. Antibiot., 1972, 25, 695.
- [139] Patent US 3 781 268 (1973).
- [140] Patent GB 1 401 221 (1975).
- [141] Patent US 4 902 790 (1990).
- [142] Patent US 5 763 587 (1998).
- [143] K. Nowak, P. Suryło, P. Kowalski, Farmacja Polska, 2002, 58 (7), 336.
- [144] A. Watanabe, T. Kikuchi, A.B. Lufor, Y. Tokue, H. Takahashi, S. Fujimura, S. Shoji, Y. Honda, Y. Nakai, T. Nukiwa, Journal of Infection and Chemotherapy, 1999, 5 (3), 149.
- [145] *Informacja o leku – Levaguin*: www.ortho-mcneil.com/products/pi/pdfs/levatab.pdf.
- [146] R. Davis, H.M. Bryson, Drugs, 1994, 48 (1), 132.
- [147] D.N. Fish, A.T. Chow, Clin. Pharmacokinet., 1997, 32 (2), 101.
- [148] S.E. Berning, T.A. Cherry, M.D. Iseman, Clin. Infect. Dis., 2001, 32 (4), 643.

- [149] L. Richeldi, M. Covi, G. Ferrara, F. Franco, P. Vailati, E. Meschiari, L.M. Fabbri, G. Velluti, Monaldi Arch. Chest. Dis., 2002, **57**, 39.
- [150] Patent US 4 382 892 (1983).
- [151] Patent US 5 521 310 (1996).
- [152] Patent US 4 670 444 (1987).
- [153] Patent DE 3 142 854 (1983).
- [154] Patent ES 2009072 (1989).
- [155] Patent US 5 639 886 (1997).
- [156] K. Grohe, Chem. in Britan, 1992, **28** (1), 34.
- [157] Patent US 4 795 751 (1989).
- [158] C.M. Passarotti, M.V. Valenti, D. Passarelle, M. Martinelli, Bol. Chim. Farmaceutico, 1999, **138** (7), 311.
- [159] A.G. Brown, D. Butterworth, H. Cole, G. Hanscob, J.D. Hood, C. Reading, G.N. Rolinson, J. Antibiot., 1976, **29**, 668.
- [160] Patent US 4 427 690 (1984).
- [161] Patent CZ 279 076 (1994).
- [162] Patent BG 52 134 (1997).
- [163] Patent US 4 562 073 (1985).
- [164] Patent EP 97 446 (1983).
- [165] *World Health Organization.: WHO tuberculosis; programme framework for effective tuberculosis control*, WHO/TB/94, Geneva, World Health Organization p.179.
- [166] Patent US 5 104 875 (1992).
- [167] Patent WO 02 087 547 (2002).
- [168] Patent US 3 718 655 (1973).
- [169] Patent US 4 450 274 (1984).
- [170] Patent CN 1 337 231 (2002).
- [171] Patent CN 1 337 232 (2002).
- [172] T. Rutter, BMJ, 1997, **315**, 445.
- [173] www.tech-db.ru/istc/db/projects.nsf/prjn/G-865.
- [174] Patent US 5 441 955 (1995).
- [175] Patent WO 1995 13 807 (1995).
- [176] V. Klimesova, J. Koci, K. Waisser, J. Kaustova, Farmaco, 2002, **57** (4), 259.
- [177] E. Osifńska, *Naturalne substancje czynne występujące w roślinach*, <http://kjlidke.home.pl/rosliny.htm>.
- [178] Patent US 5 399 558 (1995).
- [179] Y.-M. Lin, M.T. Flavin, C.S. Cassidy, A. Mar, F.-Ch. Chen, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, **11**, 2101.
- [180] R.B. Goldschmidt, Current Orthopaedics, 2000, **14**, 18.
- [181] C.J.L. Murray, K. Styblo, A. Rouillon, *Disease Control Priorities in Developing Countries*, D.T. Jamison i W.H. Mosley Eds., Oxford University Press, New York, 1993.
- [182] K. Styblo, Bull. Int. Union Tuberc., 1990, **65**, 24.
- [183] A. Lopez, *Disease Control Priorities in Developing Countries*, D.T. Jamison i W.H. Mosley Eds., Oxford University Press, New York, 1993.
- [184] P. Kościelniak, „Choroba biednych”, Rzeczpospolita 27 marca 2003
- [185] B. Blessington, J. O’Sullivan, Chem. in Britain, 1994, **30** (7), 566.
- [186] A.M. Rouhi, Chem. Eng. News, 1999, **77** (20), 52.

**SPEKTROMETRIA MAS
Z INDUKCYJNIE SPRZĘŻONĄ PLAZMĄ
I ANALIZATOREM CZASU PRZELOTU JONÓW
(ICP-TOFMS)**

INDUCTIVELY COUPLED PLASMA-TIME
OF FLIGHT MASS SPECTROMETRY (ICP-TOFMS)

Elżbieta Skrzydlewska^{1,2}, Maria Balcerzak¹

¹ *Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska,
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa*

² *Centralny Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Opakowań,
ul. Konstancińska 11, 02-942 Warszawa*

Abstract

Wprowadzenie

1. Spektrometry ICP-TOFMS

1.1. Układ doprowadzania próbki

1.2. Układ generowania jonów

1.3. Stożki

1.4. Soczewki elektrostatyczne

1.5. Usuwanie jonów przeszkadzających

1.6. Analizator

1.7. Detektor

1.8. Optymalizacja parametrów pracy spektrometru ICP-TOFMS

2. Możliwości analityczne techniki ICP-TOFMS

2.1. Analiza jakościowa

2.2. Analiza ilościowa

3. Zastosowania techniki ICP-TOFMS

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr inż. Elżbieta Skrzydlewska jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Pracę z plazmowymi technikami sprzężonymi z atomową emisyjną spektrometrią (ICP-AES) i spektrometrią mas (ICP-MS) rozpoczęła podczas wykonywania pracy magisterskiej obronionej w 2000 r. Od marca 2001 r. mgr Skrzydlewska jest słuchaczką Studium Doktoranckiego w Wydziale Chemicznym PW i wykonuje pracę doktorską związaną z oznaczaniem śladowych i ultraśladowych ilości pierwiastków w materiałach środowiskowych z wykorzystaniem techniki indukcyjnie sprzężonej plazmy w połączeniu ze spektrometrią mas. Praca wykonywana jest z wykorzystaniem spektrometru ICP-TOFMS „LECO Renaissance”, USA, będącego w posiadaniu Centralnego Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Opakowań w Warszawie.



Dr hab. Maria Balcerzak jest adiunktem w Katedrze Chemii Analitycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Specjalność: analityka metali szlachetnych i analiza materiałów środowiskowych. Stosowane techniki badawcze: spektrofotometria UV-VIS i techniki plazmowe (ICP-MS).

Dr hab. M. Balcerzak jest współautorką dwóch książek: Z. Marczenko, M. Balcerzak, *Spektrofotometryczne metody w analizie nieorganicznej*, PWN, Warszawa, 1998 i Z. Marczenko, M. Balcerzak, *Separation, Preconcentration and Spectrophotometry in Inorganic Analysis*, Elsevier, Amsterdam, 2000; autorką rozdziału *Noble Metals, Analytical Chemistry of* w *Encyclopedia of Analytical Chemistry* R.A. Meyers (Ed.), Wiley&Sons, 2000 (www.wiley.co.uk/eac) i 10-ciu (2 we współautorstwie) monograficznych artykułów przeglądowych poświęconych chemii analitycznej metali szlachetnych i nowoczesnym technikom analitycznym stosowanym do oznaczania śladowych ilości pierwiastków w różnych materiałach. Jest autorką lub współautorką kilkudziesięciu artykułów z prac własnych opublikowanych głównie w zagranicznych czasopismach. Wyniki swoich prac dr hab. M. Balcerzak prezentowała wielokrotnie na konferencjach krajowych i zagranicznych.

ABSTRACT

This paper presents a powerful analytical technique which uses an inductively coupled plasma (ICP) ionization source and mass spectrometric (MS) detector with a time of flight (TOF) analyzer. The technique has been introduced in 1993 and has attracted rapidly the attention of researchers in the field of atomic spectroscopy as a method that offers substantial improvement of figures of merit of widely used ICP-MS technique with quadrupole filters [42–46].

A mass spectrum in ICP-TOFMS technique is generated for a packet of ions simultaneously extracted from a continuous ion beam generated in plasma and accelerated to the same kinetic energy ($E_k = 0.5 \text{ mv}^2$) (Fig. 3). Setting the ions to the same kinetic energy results in different velocities acquired by the ions of different masses. The separation of the ions of different m/z is accomplished due to different times of their passing a fixed path (field-free region) in the instrument (Fig. 6 and 8). Extremely low time difference (nanosecond regime) between adjacent masses reflects in *quasi*-simultaneous detection of all isotopes reaching the detector.

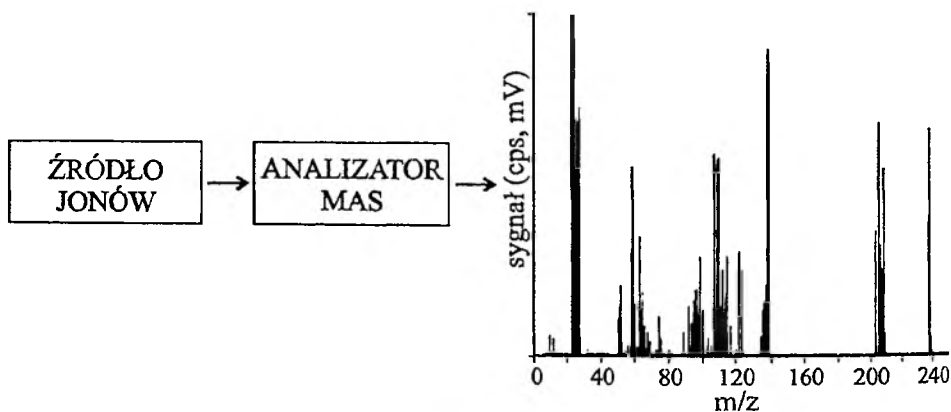
The technique offers extremely high speed: spectral frequency 20–30 kHz (i.e. 20000–30000 mass spectra can be accumulated per second), an ability to obtain full elemental analysis for a packet of ions extracted from a continuous ion beam and a significantly better, as compared with quadrupole ICP-MS, precision of the measurements [53, 56, 57, 79].

Analytical performance and applicability of the technique in multi-elemental analysis of various materials have been extensively examined since 1998 when the ICP-TOFMS spectrometers have been commercially available (from LECO, USA („LECO Renaissance”) and GBC, Australia („Optimass 8000”). The technique has turned to be particularly suited for detection of fast transient signals generated, e.g. by laser ablation [59–63], chromatographic systems [64–71], capillary electrophoresis [69, 72] and FIA [73–77].

The basic principles, analytical capabilities of the ICP-TOFMS technique and characteristics of the instruments used are discussed in this paper. Analytical applications of the technique are presented.

WPROWADZENIE

Technika analityczna o nazwie „indukcyjnie sprzężona plazma ze spektrometrią mas” (ang. *inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)*) została wprowadzona w 1980 r. [1]. Technika umożliwia jakościowe i ilościowe oznaczenie składu różnych materiałów w oparciu o widmo masowe badanej próbki otrzymane w rezultacie zjonizowania składników próbki w wysokotemperaturowej plazmie (4000–10000 K), rozdzielania jonów o różnym stosunku m/z w analizatorze mas i detekcji odpowiadających im sygnałów (rys. 1). Wysoka wydajność jonizacji pierwiastków w warunkach temperaturowych plazmy umożliwia osiągnięcie wyjątkowo niskich, w porównaniu z innymi technikami instrumentalnymi, granic detekcji (rzędu 10^{-12} g (pg) i 10^{-15} g (fg)). Analizatory mas umożliwiają rozdzielanie sygnałów jonów o różnym stosunku m/z z dokładnością ≤ 1 daltona (Da). Technika ICP-MS umożliwia więc prowadzenie jednoczesnej, wielopierwiastkowej analizy z dużą selektywnością. Selektywność pomiarów pozwala znacznie skrócić czas przygotowania próbek poprzez wyeliminowanie wstępnych etapów chemicznych rozdziełań, szczególnie w przypadku badań mniej złożonych materiałów, np. szeregu próbek biologicznych. Możliwość jednoczesnej detekcji izotopów poszczególnych pierwiastków stanowi o wyjątkowej atrakcyjności techniki. Wysoki koszt aparatury, wahający się aktualnie w granicach 200–400 tys. \$ US, jest niewątpliwą przeszkodą w szerokim upowszechnieniu techniki.



Rysunek 1. Zasada techniki ICP-MS

W literaturze dostępne są liczne opracowania poświęcone podstawom techniki ICP-MS, charakterystyce dostępnej aparatury pomiarowej i zastosowaniom analitycznym. Z najnowszych pozycji można polecić książki [2–6] oraz szereg artykułów przeglądowych [7–13], w tym także artykuł w „Wiadomościach Chemicznych” [14].

Zasadniczym elementem spektrometru ICP-MS jest analizator mas rozdzielający jony w zależności od stosunku m/z . Rozdzielanie poszczególnych cząstek realizowane jest najczęściej poprzez poddanie wiązki jonów działaniu pola elektrycznego składającego się z kwadрупolowego pola zmiennego (rf) nałożonego na pole stałe (dc) (analizatory kwadрупolowe); doprowadzenie jonów do jednakowej energii kinetycznej i pomiar czasu przelotu jonów o różnych masach przez określony odcinek drogi (analizatory czasu przelotu jonów) lub zastosowanie podwójnego ogniskowania jonów w sektorze elektrycznym i magnetycznym (wysokorozdzielcze analizatory sektorowe).

Większość (ok. 95%) handlowo dostępnych spektrometrów ICP-MS wyposażona jest w analizatory kwadрупolowe będące w rzeczywistości filtrami mas. Jony o określonym m/z przechodzą przez analizator i docierają do detektora przy określonej kombinacji $rf-dc$. Detekcja jonów o różnym stosunku m/z wymaga użycia różnych kombinacji tych dwóch parametrów. Analizatory kwadрупolowe są urządzeniami sekwencyjnymi (skanującymi). Detekcja jonów o określonym m/z realizowana jest w określonym, aczkolwiek bardzo niewielkim (rzędu ułamków sekundy), czasie. Całkowity czas potrzebny do rejestracji sygnałów z określonego zakresu mas zależy od liczby oznaczanych izotopów. Konsekwencją skanującego trybu pracy analizatora mogą być trudności z uzyskaniem pełnego obrazu widma w przypadku rejestracji bardzo szybkich sygnałów, np. z ablacji laserowej, elektrotermicznego odparowania czy technik chromatograficznych. Skanujący charakter pracy bezpośrednio wpływa na precyzję uzyskiwanych wyników, szczególnie w przypadku pomiarów stosunków izotopowych.

Znacznie lepsze warunki detekcji krótkotrwałych i zmiennych w czasie sygnałów zapewnia użycie analizatora mas rozdzielającego jony o różnym stosunku m/z w oparciu o ich różne czasy przelotu określonego stałego odcinka drogi (ang. *time-of-flight* (TOF)) po wstępnym doprowadzeniu jonów do jednakowej energii kinetycznej $E_k = 0,5 \text{ mv}^2$. Nadanie jonom jednakowej energii kinetycznej powoduje różnicowanie ich prędkości w zależności od masy i w konsekwencji dotarcie do detektora w różnym czasie. Żeby zapobiec nakładaniu się sygnałów wolniej poruszających się jonów cięższych z najszybciej poruszającymi się jonami lekkimi, do analizatora kierowane są odpowiednie pakiety jonów wycinane z ciągłego strumienia poprzez tzw. modulację. Częstotliwość podawania pakietów jonów zależy od czasu przelotu najcięższych jonów zależnego od długości drogi przelotu i napięcia akceleracji. Rejestracja kompletnego widma masowego w zakresie 1–256 Da w analizatorze o długości drogi przelotu wynoszącej 1 m i przy 2000 V (napięcie akceleracji) możliwa jest w ciągu ok. 25 μs . Analogiczny pomiar z użyciem kwadрупolowego filtra mas wymaga ok. 10 ms. Analizator czasu przelotu pozwala więc rozdelać jony ok. 400 razy szybciej w porównaniu z analizatorem kwadрупolowym. Bardzo niewielkie, rzędu nanosekund, różnice w czasach przelotu jonów o różnym m/z zadecydowały o uznaniu detektorów TOFMS za *quasi-jednoczesne*.

Spektrometria TOFMS okazała się szczególnie atrakcyjna do detekcji pulsowych sygnałów otrzymywanych techniką desorpcji laserowej. Najszersze zastoso-

wania znalazła w połączeniu z techniką jonizacji poprzez desorpcję laserową z udziałem matrycy (ang. *matrix assisted laser desorption/ionisation*, (MALDI)) do detekcji jonów o masach molowych nawet do 1 000 000 Da [15–23]. Możliwość rejestracji kompletnego widma masowego dla każdej analizowanej (uwalnianej z próbki pod działaniem lasera) porcji jonów i praktycznie nieograniczony zakres mas zdecydowały o wyjątkowej przydatności detektorów TOFMS do sprzężenia z MALDI i oznaczania związków wielkocząsteczkowych, w tym szczególnie o znaczeniu biologicznym [24] i polimerów [25].

Spektrometry TOFMS są szeroko stosowane do detekcji małych i dużych jonów organicznych, w tym o znaczeniu biologicznym, przeprowadzanych do fazy gazowej techniką *electrospray ionization* (ESI) [26–30]. Znaczące możliwości w zakresie identyfikacji złożonych związków biologicznych oferują tandemowe techniki wykorzystujące kombinacje kwadrupolowych (Q) i TOFMS analizatorów [27, 31]. Tandemowe techniki Q-TOFMS są stosowane zarówno w kombinacji z techniką MALDI, jak i ESI.

Zdolność rejestracji szybkich, zmiennych w czasie sygnałów okazała się bardzo atrakcyjna w detekcji sygnałów otrzymywanych w technikach chromatograficznych [32–36], a także w elektroforezie kapilarnej [36–38]. Spektrometria TOFMS znalazła także zastosowanie w analizie próbek stałych w kombinacji z techniką wyładowania żarowego (ang. *glow discharge* (GD)) [39–41].

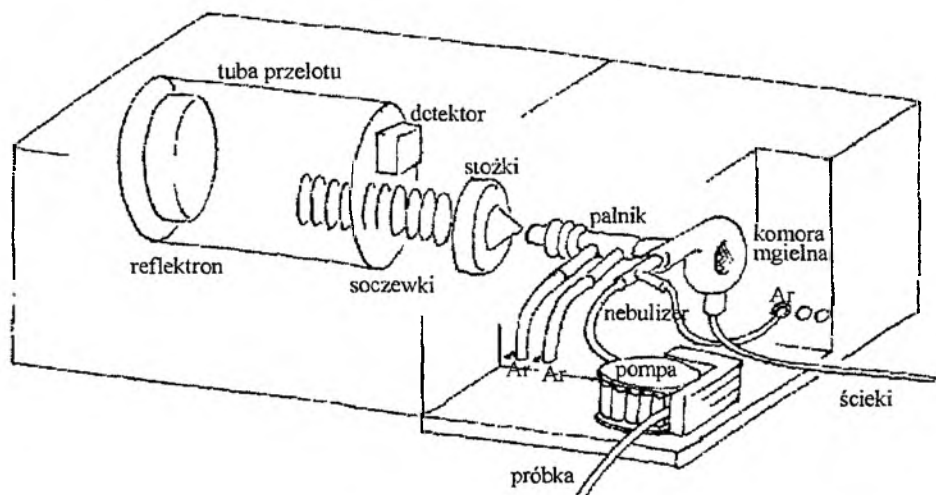
Technika wykorzystująca indukcyjnie sprężoną plazmę (ICP) jako źródło jonów w kombinacji z analizatorem TOFMS została wprowadzona w 1993 r. [42]. Plazma jako źródło jonów dla techniki MS była stosowana od 1980 r. w połączeniu głównie z analizatorami kwadrupolowymi. Stosunkowo jeszcze rzadko stosowane są instrumenty wyposażone w wysokorozdzielcze analizatory sektorowe. Spowodowane jest to głównie ich znacznie wyższą w porównaniu do innych spektrometrów ceną.

Wprowadzenie analizatorów czasu przelotu jonów do techniki ICP-MS stworzyło atrakcyjne możliwości zwiększenia szybkości detekcji i wzrostu precyzji oznaczeń. Technika była bardzo szybko rozwijana, początkowo przy wykorzystaniu różnych laboratoryjnie konstruowanych spektrometrów [43–46]. W 1998 r. zostały wprowadzone na rynek fabrycznie produkowane spektrometry ICP-TOFMS. Aktualnie w Polsce pracują dwa spektrometry ICP-TOFMS, jeden w Centralnym Ośrodku Badawczo-Rozwojowym Opakowań (COBRO, Warszawa), drugi w Wojskowym Instytucie Chemii i Radiometrii (WICHiR, Warszawa).

1. SPEKTROMETRY ICP-TOFMS

Handlowo dostępne są dwa rodzaje spektrometrów ICP-TOFMS produkowanych przez dwie firmy: LECO w USA (spektrometr „LECO Renaissance”) i GBC w Australii (spektrometr „Optimass 8000”). Obydwa rodzaje spektrometrów różnią się ustawieniem plazmowego źródła jonów względem analizatora mas (tuby prze-

lotu jonów). Spektrometry „LECO Renaissance” charakteryzują się współosiowym (ang. *an-axial* (aa)) ustawieniem ciągłego źródła jonów generowanego w plazmie i analizatora TOFMS. W spektrometrach „Optimass 8000” obydwie te elementy ustawione są w stosunku do siebie prostopadle (ang. *orthogonal* (oa)). W dalszych rozdziałach omówiono rozwiązania konstrukcyjne, najważniejsze elementy obydwu typów spektrometrów ICP-TOFMS oraz zadania jakie spełniają.



Rysunek 2. Schemat spektrometru ICP-TOF-MS („LECO Renaissance”, USA)

Najważniejszymi elementami spektrometrów ICP-TOFMS są: układ doprowadzania próbki, układ generowania jonów (palnik plazmowy), stożki pełniące rolę łącznika pomiędzy plazmą a analizatorem mas, soczewki ogniskujące jony, analizator mas oraz detektor. Spektrometry wyposażone są w komputer PC rejestrujący wskazania detektora oraz sterujący pracą spektrometru. Rys. 2 przedstawia schemat spektrometru „LECO Renaissance”, USA. Liczba dostępnych spektrometrów „LECO Renaissance” jest obecnie większa w porównaniu do liczby spektrometrów „Optimass 8000”.

1.1. UKŁAD DOPROWADZANIA PRÓBKII

Próbka może być doprowadzana do plazmy w postaci gazowej, ciekłej lub zawiesziny. Dostępne handlowo spektrometry ICP-TOFMS wyposażone są najczęściej w klasyczny układ doprowadzania próbki do plazmy czyli nebulizator koncentryczny Meinharda oraz komorę mgielną typu *cyclonic*. W przypadkach zastosowań techniki ICP-TOFMS do rejestracji sygnałów generowanych w innych technikach instrumentalnych np. w ablacji laserowej (LA), elektrotermicznym odparowa-

niu (ETV), chromatografii gazowej (GC)), wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), elektroforezie kapilarnej (CE) i przepływowej analizie wstrzykowej (FIA) próbka doprowadzana jest do spektrometru ICP-TOFMS bezpośrednio z urządzenia generującego sygnał.

1.2. UKŁAD GENEROWANIA JONÓW

Podstawą pomiarów w technice ICP-TOFMS są jednokrotnie naładowane jony. Jony te tworzone są w plazmie, najczęściej argonowej. Czystość stosowanego argonu ma wpływ na poziom tła oraz poziom interferencji związanych z ewentualną obecnością zanieczyszczeń, np. CO_2 czy H_2O . Stosowany gaz powinien mieć czystość co najmniej na poziomie 4N (99,99%). W przypadku próbek o dużej zawartości substancji organicznych wprowadza się tlen do plazmy, dzięki czemu zwiększa się efektywność spalania matrycy organicznej i zmniejsza ilość węgla (sadzy) osadzającego się na stożkach.

Układ do generowania jonów złożony jest ze szklanego palnika wraz ze zdejmowanym kołnierzem (ang. *bonet*) otoczonego miedzianą cewką [14]. Do palnika doprowadzany jest gaz plazmowy, gaz nośny i gaz pomocniczy. Przepływ gazu plazmowego służącego do wytworzenia plazmy, utrzymywany jest na poziomie 13–18 l min⁻¹. Przepływ gazu nośnego odpowiedzialnego za transport próbki do plazmy, jest znacznie mniejszy i wynosi 0,6–1,5 l min⁻¹. Wielkość przepływu gazów musi być tak dobrana aby nie przekroczyć granic zalecanego dla danego typu nebulizera ciśnienia. Gaz nośny wpływa w istotny sposób na poziom tła oraz poziom interferencji tlenkowych. Wielkość przepływu tego gazu jest w dużej mierze powiązana z oddaleniem palnika od stożków; im odległość ta jest większa tym przepływ musi być większy. Pomiedzy gazem plazmowym a gazem nośnym przepływa przez palnik dodatkowy strumień gazu pomocniczego, którego zadaniem jest utrzymywanie plazmy z daleka od iniektora. Przepływ gazu pomocniczego zbliżony jest do przepływu gazu nośnego i jest utrzymywany na poziomie 0,6–1,5 l min⁻¹.

Spektrometry ICP-TOFMS firmy LECO mogą pracować na dwóch częstotliwościach 40,68 MHz lub 27,12 MHz. Spektrometry firmy GBC działają na częstotliwości 27,12 MHz.

1.3. STOŻKI

Plazma wytwarzana jest pod ciśnieniem atmosferycznym, podczas gdy analityzator znajduje się w układzie bardzo niskiego ciśnienia (10^{-6} Tor). Próżnię tego rzędu uzyskuje się za pomocą dwóch olejowych oraz dwóch turbomolekularnych pomp. Układy wysokiego i niskiego ciśnienia są ze sobą połączone poprzez stożki [14]. Stożki ułożone są na jednej osi (osi Z). Standardowo spektrometry wyposaża się w stożki wykonane ze stopów niklu. Średnica otworu w pierwszym stożku

tzw. próbkującym (ang. *sampler cone*) wynosi ok. 0,9 mm, a w drugim tzw. zgarniającym (ang. *skimmer cone*) ok. 0,5 mm. Obydwa stożki oddalone są od siebie o ok. 7 mm. Podane wielkości są ustalane przez producenta. Średnice otworów w stożkach mają wpływ zarówno na ilość jonów docierających do analizatora jak i na próżnię panującą wewnątrz układu. Czystość stożków wpływa na poziom tła.

1.4. SOCZEWKI ELEKTROSTATYCZNE

W spektrometrach czasu przelotu jonów rozbudowany jest układ soczewek elektrostatycznych. Jest on różny w zależności od typu spektrometru (z układem równoległym czy prostopadłym). Soczewki występujące w poszczególnych układach różnią się zarówno budową jak i funkcjami, dlatego obydwa układy zostaną omówione oddzielnie. Soczewki, podobnie jak stożki, wykonuje się ze stopów niklu.

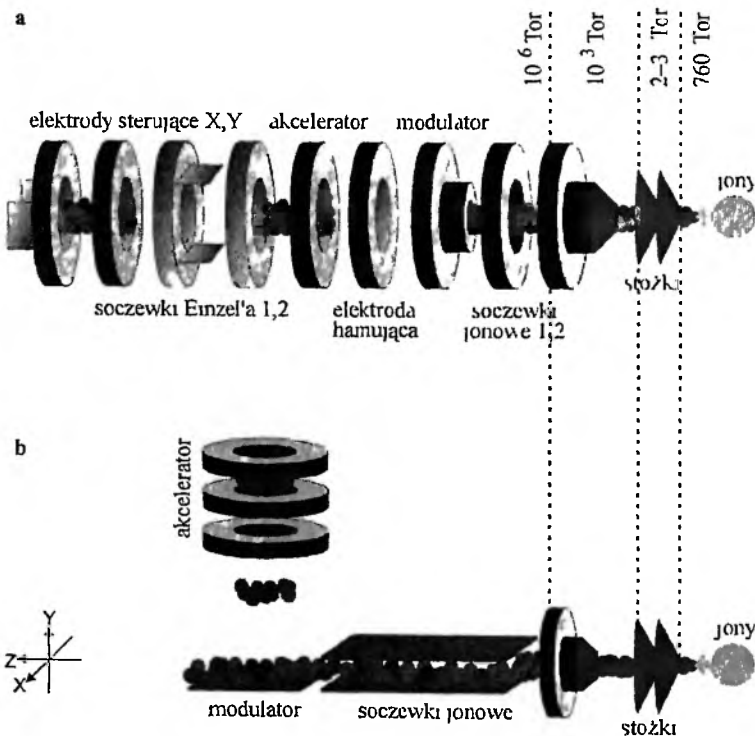
1.4.1. Układ równoległy

W układzie równoległym soczewki elektrostatyczne mają kształt walców i są ustawione centrycznie jedna za drugą (rys. 3a). Pomiedzy stożkami znajduje się pierwsza strefa niskiego ciśnienia (2–3 Tor). Soczewka jonowa 1 znajduje się w drugiej strefie niskiego ciśnienia (10^{-3} Tor). Pozostałe elementy układu ogniskowania i ukierunkowywania jonów umieszczone są w trzeciej strefie próżniowej, w której panują najniższe ciśnienia (10^{-6} Tor).

Pierwsze dwie soczewki jonowe (ang. *ion lens 1 and 2*) mają za zadanie ogniskować wyodrębniony przez stożki strumień jonów. Napięcie przykładane do tych soczewek jest ujemne, a jego wartość zależy od masy analizowanych izotopów. Jony o większej masie są odchylane słabiej, dlatego aby je zogniskować należy stosować większe (bardziej ujemne) napięcia. Soczewki ogniskujące mogą ulegać zanieczyszczeniu, które objawia się wydłużeniem czasu ich odpowiedzi na zmianę napięcia. Wartości napięć przykładane do obydwu soczewek mogą być optymalizowane.

Odpowiednio ukształtowany strumień jonów przechodzi przez modulator, którego zadaniem jest podzielenie ciągłego strumienia jonów na fragmenty (pakiety). Fragmentacja strumienia jonów jest niezbędnym warunkiem rozdzielenia jonów w czasie (zapobiega docieraniu do detektora najlżejszych jonów razem z jonami najcięższymi). W konstrukcji równoległej, jony przechodzą przez modulator przy przyłożonym ujemnym napięciu. Następnie trafiają na przeszkodę w postaci elektrody hamującej (ang. *repeller electrode*), do której przyłożone jest napięcie dodatnie. Napotkanie tej przeszkody powoduje gwałtowne hamowanie jonów obdarzonych dodatnim ładunkiem. Prędkości jonów zostają znacząco zredukowane przy jednoczesnej kumulacji w obrębie modulatora napływających nowych jonów. Po ściśle określonym czasie (4,89 μ s) do modulatora zostaje przyłożone dodatnie

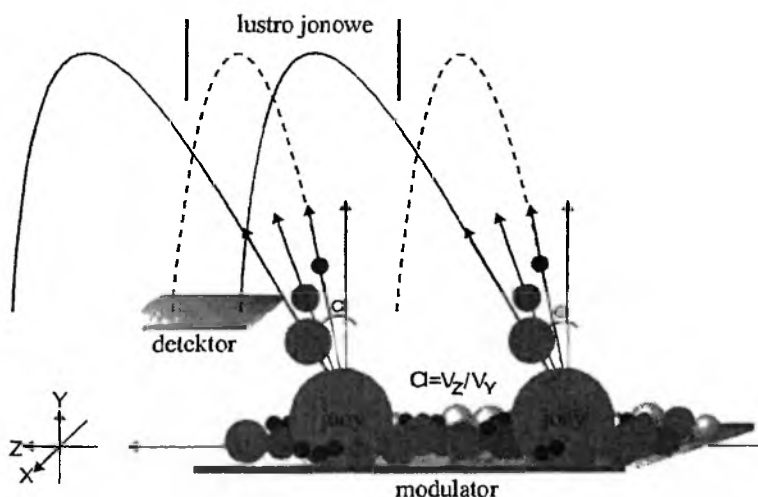
napięcie, natomiast do elektrody hamującej napięcie zerowe. Wtedy skumulowana wiązka jonów gwałtownie rusza przyspieszana poprzez kolejne soczewki znajdujące się za modulatorem tworzące tzw. akcelerator. Zadaniem akceleratora jest nadanie wszystkim jonom jednakowej energii kinetycznej. Po również ściśle określonym czasie do modulatora ponownie przykłada się napięcie ujemne a do elektrody hamującej dodatnie i proces powtarza się. W wyniku tego procesu fragmenty strumienia jonów, które przechodzą przez modulator oddzielają się od pierwotnego strumienia jonów tworząc w ten sposób kolejne pakiety jonów. Poruszają się one dokładnie po tej samej osi co strumień pierwotny (osi Z), stąd nazwa całego układu: układ równoległy. Wyodrębniany pakiet jonów ma kształt walca. Długość walca wynosi 1,5 cm i jest wartością stałą. W ciągu 1 s generowanych jest 20000 takich pakietów jonów. Wartość ta jest nazywana częstotliwością spektralną (20 kHz). Należy podkreślić, że im dłuższy jest generowany pakiet jonów tym gorsze uzyskuje się rozdzielczości (efekt ten nazywa się rozmyciem piku), pogarsza się czułość i podnosi poziom szumów. Następnie jony przechodzą przez kolejne soczewki tzw. soczewki Einzela, które mają za zadanie zogniskować jony oraz przez elektrody sterujące X i Y (ang. X, Y – *steering plates*) zmniejszające efekt dyskryminacji mas (omówiony przy opisie układu prostopadłego).



Rysunek 3 Układ elektrostycznych soczewek w spektrometrach (a) równoległych (aa) i (b) prostopadłych (oa)

1.4.2. Układ prostopadły

Podobnie jak w układzie równoległym rolą soczewek znajdujących się przed modulatorem jest zogniskowanie strumienia jonów. Pierwsza zasadnicza różnica pomiędzy układem równoległym i prostopadłym polega na tym, że w układzie prostopadłym soczewki mają kształt płaski, dzięki czemu strumień jonów, który przez nie przechodzi przybiera kształt płaski (kształt wstążki, płaszczyzna XZ (rys. 3b)). W tej postaci strumień jonów przemieszcza się ruchem ciągłym wzdłuż osi Z nad modulator, który jest płytką o określonych wymiarach (długość 4 cm). Do modulatora przykładane jest impulsowo wysokie napięcie dodatnie w wyniku czego jony obdarzone ładunkiem dodatnim zostają od modulatora odepchnięte i zaczynają się poruszać w kierunku prostopadłym względem swojego pierwotnego ruchu, tj. wzdłuż osi Y. Wyodrębniony pakiet jonów ma kształt kartki papieru. Gdy impuls dodatniego napięcia ustaje strumień jonów znów porusza się tak jak na początku, czyli zgodnie z osią Z.



Rysunek 4. Zależność wielkości (α) kierunku odchylenia toru jonu (o określonym m/z) od jego początkowej prędkości (v_x) i po przyspieszeniu (v_z) ilustrująca efekt dyskryminacji mas

Wyodrębniony pakiet jonów nie porusza się idealnie prostopadłe względem początkowego kierunku ruchu. Odchylenie od pionu jest zależne od masy jonu. Jony o małych masach charakteryzują się mniejszą bezwładnością, czyli ich tor lotu najbardziej pokrywa się z osią Y, natomiast im większa masa jonu tym odchylenie będzie większe (rys. 4). Zjawisko to nazywa się dyskryminacją (różnicowaniem) mas. Zwiększenie szerokości wycinanej wiązki sprzyja wzrostowi czułości natomiast powoduje równocześnie konieczność zwiększenia rozmiarów reflektoru oraz detektora, co znacząco podraża koszt całej aparatury. Dzięki temu, że początkowa

prędkość jonów wzdłuż osi Y była równa zero uzyskuje się lepsze rozdzielczości niż w spektrometrach o konstrukcji równoległej. W układzie prostopadłym również wydajność transmisji jonów jest o ok. 20% większa, dzięki czemu uzyskuje się lepsze czułości oraz znaczący spadek poziomu tła.

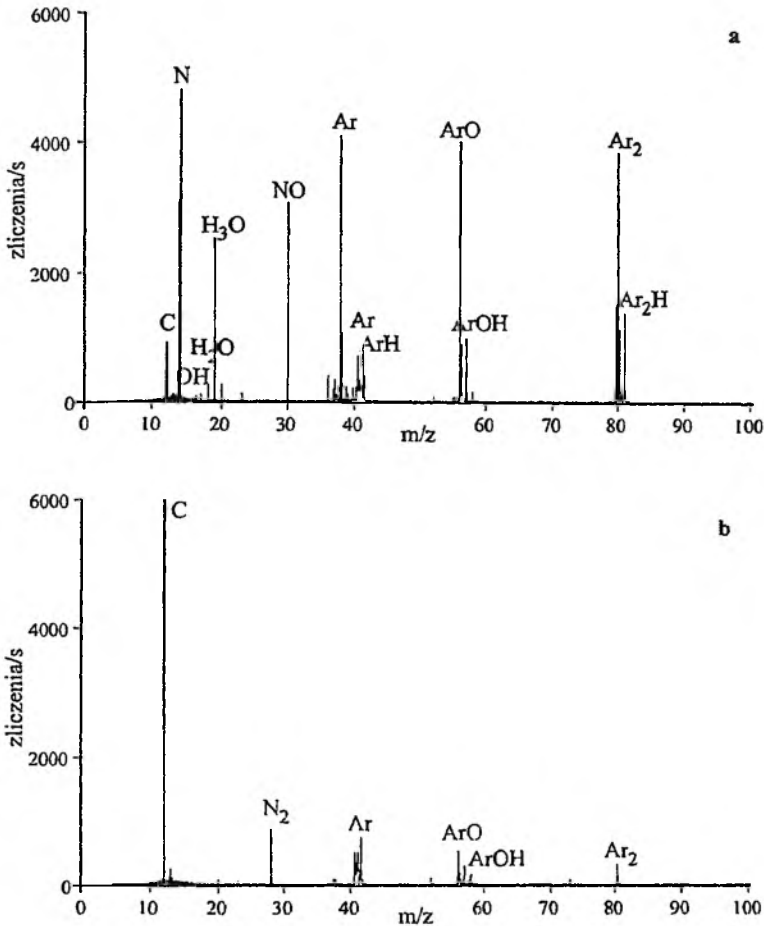
Podobnie jak w przypadku układu równoległego za modulatorem znajdują się soczewki tworzące akcelerator, w którym jony uzyskują jednakową energię kinetyczną. W dostępnych obecnie spektrometrach o konstrukcji prostopadłej nie występują elektrody sterujące, ponieważ zmniejszyły one znacząco transmisję jonów [47–49].

1.5. USUWANIE JONÓW PRZESZKADZAJĄCYCH

W przypadku spektrometrów wyposażonych w analizatory kwadrupolowe w danym czasie (przy odpowiedniej kombinacji parametrów *rf-dc*) przez analizator przepuszczane są tylko jony o określonym, wybranym przez użytkownika, stosunku masy do ładunku. Dzięki temu unika się sytuacji, w których do detektora docierają jony występujące w plazmie w dużym stężeniu. Chodzi przede wszystkim o jony pochodzące od argonu i użytych rozpuszczalników, np. Ar^+ , ArAr^+ , ArO^+ , N^+ , O^+ , S^+ , Cl^+ . Dotarcie do detektora znacznej ilości jonów może spowodować jego nasycenie i szybsze zużycie.

W przypadku analizatorów czasu przelotu do detektora mogą docierać równocześnie wszystkie jony z zakresu mas od 1–256 Da. W celu ochrony detektora stosowane jest usuwanie (tzw. wycinanie) jonów przeszkadzających (ang. *mass deflection*). Polega ono na tym, że w określonym momencie i przez określony czas, o których decyduje użytkownik, do odpowiednich soczewek przykładane jest napięcie dodatnie powodujące odchylenie jonów, które znajdują się w ich obrębie poza właściwy tor lotu dzięki czemu nie docierają one w ogóle do detektora. W przypadku spektrometrów równoległych system ten nazwano TRIP (ang. *transverse rejection ion pulse*). W systemie tym do usuwania jonów wykorzystuje się elektrodę hamującą. W przypadku spektrometrów prostopadłych funkcję tę spełnia tzw. „rozumna” bramka (ang. *smart gate*) umieszczona wewnątrz tuby przelotu (patrz rozdział 1.6). System usuwania jonów może być także wykorzystywany do zmniejszenia interferencji spektralnych zwanych „ogonowaniem”, czyli występowaniem wybranego piksu na zboczu sąsiadującego z nim innego dużego piksu.

Maksymalna liczba możliwych do jednoczesnego wycięcia sygnałów wynosi 15–16. Wydajność procesu usuwania jonów wynosi ok. 95%, natomiast dokładność co do wycinanej masy jest na poziomie 0,4–1 Da. Przykładowe widmo masowe, bez i po zastosowaniu wycinania mas, pokazano na rys. 5. Na rysunku tym pokazano również wpływ momentu (czasu) startu i czasu trwania impulsu na wydajność procesu usuwania jonów.

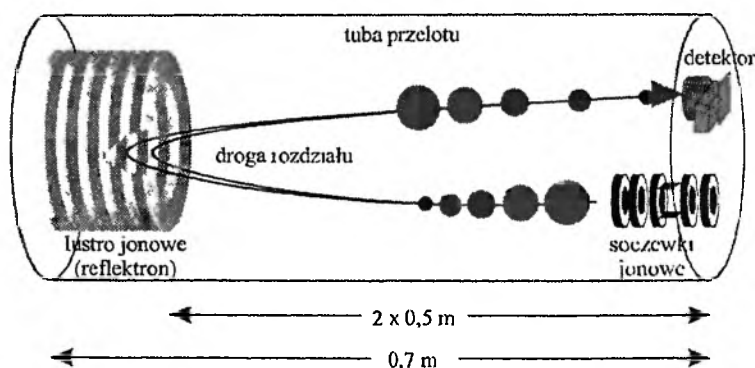


Rysunek 5. Widmo masowe wody dejonizowanej po zastosowaniu różnego wycinania mas (start (μs)/szerokość (μs)): (a) ¹²C(0,838/0,050), ¹⁶O(0,980/0,108), ³⁰NO(1,284/0,030), ³²O(1,366/0,034), ³⁶Ar(1,434/0,030), ⁴⁰Ar(1,514/0,100), ⁵⁶ArO(1,720/0,030) i ⁸⁰Ar₂(2,012/0,054) oraz (b) ¹⁶O(0,972/0,150), ³⁰NO(1,320/0,030), ³²O(1,368/0,034), ³⁶Ar(1,442/0,030), ⁴⁰Ar(1,514/0,100), ⁵⁶ArO(1,738/0,030) i ⁸⁰Ar₂(2,028/0,070)

1.6. ANALIZATOR

Zasada rozdziału jonów o różnym stosunku masy do ładunku (m/z) w spektrometrach z analizatorem czasu przelotu jest taka sama niezależnie od typu spektrometru, z układem równoległym czy prostopadłym. Rozdzielaniu podlegają jony posiadające jednakową energię kinetyczną. W warunkach stałej energii kinetycznej ($E_k = 0,5 \text{ mv}^2$) następuje zróżnicowanie prędkości jonów różniących się masami. Jony „startujące” z tego samego miejsca rozdzielają się w czasie ponieważ jony o większej masie poruszają się z mniejszą prędkością niż jony lżejsze. Im dłuższa jest droga pomiędzy punktem startu a detektorem (droga rozdziału, droga jonowa; ang. *drift region*), tym rozdzielenie jonów jest lepsze, czyli wzrasta rozdzielczość.

W spektrometrach TOFMS uzyskano dwukrotne wydłużenie drogi rozdziału, bez zwiększania rozmiarów aparatury, dzięki lustru jonowemu zwanemu także reflektro-
 tronem (ang. *ion mirror, reflectron*). Lustro jonowe stanowi układ wielu, ustawio-
 nych jedna za drugą, soczewek o rosnącym potencjale dodatnim (rys. 6). Reflektro-
 n działa jak lustro odbijając docierające do niego jony w kierunku detektora. W oby-
 dwu rozwiązaniach konstrukcyjnych spektrometrów (równoległym i prostopadłym)
 długość tuby przelotu wynosi 0,7 m, zaś drogi jonowej $2 \times 0,5$ m. Rozdzielone jony
 o różnym stosunku m/z docierają kolejno do detektora. Gdyby w obszarze socze-
 wek nie następował podział ciągłego strumienia jonów na pakiety (fragmenty) to
 rozdział jonów w oparciu o powyższą zależność nie byłby możliwy, ponieważ jony
 lżejsze wchodzące później do obszaru rozdziału doganiałyby wcześniejsze jony cięż-
 sze (wolniejsze) i docierałyby do detektora w tym samym czasie. Czas przelotu
 jonów o największych masach (m/z) decyduje o częstotliwości spektralnej i czasie
 uzyskania informacji o składzie próbki. W spektrometrach „LECO Renaissance”
 czas ten jest $< 40 \mu\text{s}$ [50].



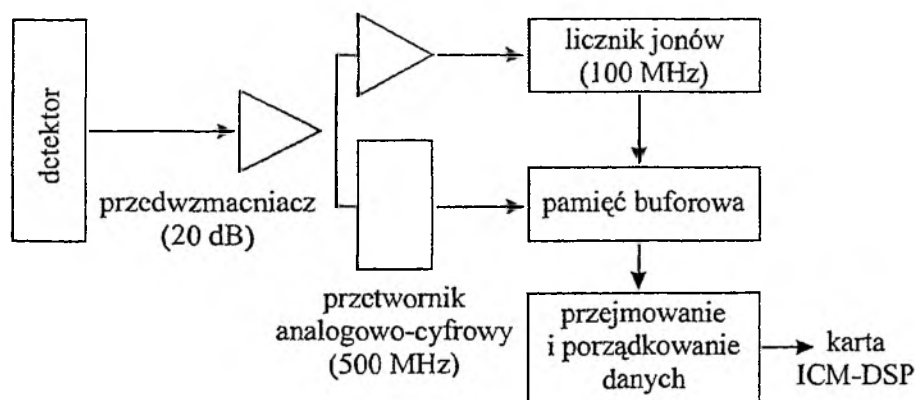
Rysunek 6. Zasada działania lustra jonowego (reflektronu)

Lustro jonowe spełnia jeszcze inne ważne funkcje. W spektrometrach równo-
 ległych umożliwia eliminację cząstek obojętnych i ujemnie naładowanych, ponie-
 waż nie podlegają one działaniu pola elektrycznego wytwarzanego przez lustro
 i nie zostają odbite w kierunku detektora. W wersji prostopadłej cząstki obojętne
 eliminowane są na etapie modulatora i w ogóle nie są wprowadzane do tuby prze-
 lotu. Wprowadzenie w 1973 r. reflektro-
 nu znacznie polepszyło rozdzielczość
 detektorów TOFMS [51, 52] dzięki zlikwidowaniu różnic energii kinetycznej
 jonów o tym samym stosunku m/z . Niewielkie różnice tych energii mogą mieć źró-
 dło np. w ruchach termicznych. Rezultatem tych różnic jest rozmycie wiązki
 i w konsekwencji pogorszenie rozdzielczości. Lustro jonowe umożliwia usunięcie
 tych różnic, ponieważ jony posiadające większą prędkość wnikają w lustro głębiej
 i w rezultacie po odbiciu drogi jonów o tym samym m/z zrównują się.

Podkreślić jednak należy, że reflektrom nie niweluje rozmycia sygnału spowodowanego grubością wyodrębnianego pakietu jonów. Dotyczy to spektrometrów z konstrukcją równoległą. Jony o tych samych masach mają bowiem przed wejściem do obszaru rozdzielania te same prędkości natomiast startują w różnym czasie wynikającym z określonej grubości pakietu jonów. Dlatego spektrometry wyposażone w rozwiązanie równoległe cechują się gorszą rozdzielczością i czułością niż spektrometry z konstrukcją prostopadłą.

1.7. DETEKTOR

Najczęściej stosowanym detektorem w spektrometrach ICP-TOFMS jest powielacz elektronowy (ang. *electron multiplier*). Umożliwia on uzyskanie końcowego wzmocnienia rzędu 10^6 – 10^8 . Stosowanie powielacza elektronowego jako detektora wiąże się jednak ze stratą czułości, ponieważ pracuje on w trybie sekwencyjnym (skanującym). W określonym momencie skanowania może on zbierać tylko jony o jednej, wybranej wartości m/z . Przejście do rejestracji jonów o innym m/z wymaga pewnego czasu, podczas którego detektor rejestruje tzw. szumy. W literaturze można znaleźć opis innych stosowanych typów detektorów [6].



Rysunek 7. Schemat zliczeniowo-analogowego układu detekcji jonów [54]

Sygnal przetwarzany przez powielacz elektronowy może być rejestrowany w dwóch trybach: zliczeniowym i analogowym. Dla niewielkich stężeń analitu sygnał rejestrowany jest w trybie zliczeniowym (ang. *digital, counting mode*), natomiast przy większych stężeniach powstających elektronów wtórnych sygnał zaczyna być rejestrowany w trybie analogowym (ang. *analog mode*). W przypadku spektrometrów TOFMS wprowadzono pewne modyfikacje, dzięki którym sygnał zliczeniowy i analogowy jest rejestrowany jednocześnie. Analizatory TOFMS działają ok. 400 razy szybciej niż analizatory kwadrupolowe. Częstotliwość spektralna

wynosi 20–30 kHz (układ równoległy – prostopadły). Oznacza to, że w ciągu jednej sekundy do detektora dociera 20000–30000 pakietów jonów zawierających informacje na temat wszystkich izotopów z zakresu 1–256 Da. Dlatego w przypadku spektrometrów czasu przelotu wymagane jest odpowiedniej klasy urządzenie rejestrujące zdolne przetwarzać tak dużą liczbę danych docierających do niego w ciągu jednej sekundy (rys. 7). Minimalny czas, po którym uzyskuje się informacje analityczne jest rzędu kilkunastu milisekund.

W spektrometrach równoległych przed detektorem znajdują się dodatkowo trzy siatki pełniące rolę reduktora szumów (ang. *noise reductor*). Służą one do redukcji szumów pochodzących od jonów o małych energiach. Potencjał (ang. *noise reduction voltage*) środkowej siatki może podlegać optymalizacji, pozostałe dwa mają stałą wartość określoną przez producenta.

1.8. OPTYMALIZACJA PARAMETRÓW PRACY SPEKTROMETRU ICP-TOFMS

W spektrometrach ICP-TOFMS standardowej optymalizacji podlegają parametry źródła jonów oraz analizatora. Parametry źródła jonów mają wpływ na intensywności mierzonych sygnałów powodują bowiem zmianę warunków panujących w plazmie. Parametry pracy analizatora wpływają na kształt, wielkość oraz kierunek poruszania się wyodrębnionego za stożkami pakietu jonów. Zmiana parametrów analizatora może powodować przesunięcie mas (ang. *mass bias*) i z tego względu po ich zmianie powinno się wykonać kalibrację mas. Kalibracja mas polega na określeniu położenia pików kilku wybranych izotopów, np. ${}^7\text{Li}$, ${}^{24}\text{Mg}$, ${}^{59}\text{Co}$, ${}^{115}\text{In}$, ${}^{140}\text{Ce}$, ${}^{208}\text{Pb}$.

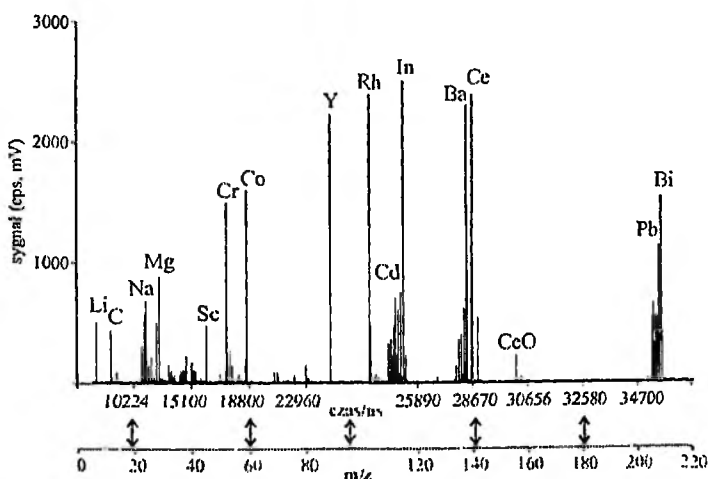
Przed rozpoczęciem pomiarów optymalizuje się parametry źródła jonów takie jak: pozycja palnika w osi X,Y,Z; przepływ gazu nośnego, pomocniczego i plazmowego oraz wielkość mocy cewki indukcyjnej. Położenie palnika względem osi Z (zgodnej z osią plazmy) decyduje o tym, z którego obszaru plazmy będą ekstrahowane jony do analizatora. Po ustawieniu pozycji palnika optymalizuje się przepływy gazów, w szczególności gazu nośnego i pomocniczego. Gaz nośny odpowiada za transport próbki do plazmy. Gdy jego przepływ jest zbyt mały spada wydajność nebulizacji i może tworzyć się zwiększona liczba podwójnie naładowanych jonów. Mały przepływ gazu nośnego powoduje również wzrost poziomu tła prowadząc do pogorszenia granic detekcji. Wraz ze wzrostem przepływu gazu nośnego poziom tła obniża się ale rośnie równocześnie poziom interferencji tlenkowych co jest zjawiskiem niepożądanym. W spektrometrach ICP-TOFMS ilość tworzących się połączeń tlenkowych (${}^{156}\text{CeO}^+ / {}^{140}\text{Ce}^+$) jest na poziomie 6–10%. Gaz pomocniczy ma za zadanie utrzymanie plazmy z daleka od niektora. Wzrost przepływu tego gazu sprzyja wzrostowi intensywności równocześnie powodując jednak wzrost ilości tworzących się połączeń tlenkowych. Moc cewki indukcyjnej związana jest z potencjałem jonizacji analitów. Wysoka moc zalecana jest w przypadku detekcji pierwiastków o wysokich potencjałach jonizacji, np. Hg czy As; natomiast

do detekcji pierwiastków o niskich potencjałach jonizacji, np. Na czy Ca, lepsze wyniki uzyskuje się przy małej mocy. Wraz ze wzrostem mocy rośnie poziom tła i szumów co może mieć niekorzystny wpływ na uzyskiwane granice detekcji.

Podstawowym parametrem analizatora, który podlega optymalizacji jest napięcie na pierwszej soczewce jonowej. Napięcie to dobiera się w zależności od zakresu oznaczanych mas analitów, ponieważ działa ono przeciwnie na jony o dużych i małych masach. Duże napięcia sprzyjają jonom o dużych masach i odwrotnie. Napięcie przykładane do drugiej soczewki jonowej nie ma już tak dużego wpływu na intensywności mierzonych sygnałów. Pozostałe parametry analizatora nie podlegają standardowej optymalizacji i jakkolwiek zmiana zadanych z góry wartości wymaga dużej ostrożności. Nieprzemysłana ingerencja może powodować, że np. jony o skrajnych wartościach m/z nie zostaną zarejestrowane przez detektor lub uzyskany np. wzrost rozdzielczości może powodować znaczące straty intensywności. Umiejętne operowanie niektórymi parametrami może natomiast zapewnić poprawę warunków detekcji, np. zmiana napięcia modulatora wpływa na intensywność mierzonego sygnału oraz stosunek sygnału do tła. Na zmianę wielkości sygnałów można wpływać także poprzez zmianę napięcia soczewek Einzel, sterowników X,Y oraz detektora. Parametry lustra jonowego mają natomiast istotny wpływ na rozdzielczość.

2. MOŻLIWOŚCI ANALITYCZNE TECHNIKI ICP-TOFMS

Podstawą detekcji w spektrometrii ICP-TOFMS jest widmo masowe generowane w funkcji czasu. Jonom o odpowiednim stosunku masy do ładunku przypisane są odpowiednie czasy przelotu przez tubę przelotu (rys. 8).



Rysunek 8. Widmo masowe (TOFMS) jako zależność sygnału poszczególnych jonów od czasu przelotu przez tubę przelotu zależnego od stosunku masy do ładunku (m/z)

Identyfikacja czasu przelotu poszczególnych jonów wchodzących w skład analizowanej próbki stanowi postawę analizy jakościowej. Określenie wielkości sygnału charakterystycznego dla jonu o określonym m/z (liczby tych jonów docierających do detektora w ściśle określonym czasie) stanowi podstawę analizy ilościowej. Komputer zbiera dane na temat składu badanej próbki w postaci liczby określonych jonów docierających kolejno do detektora.

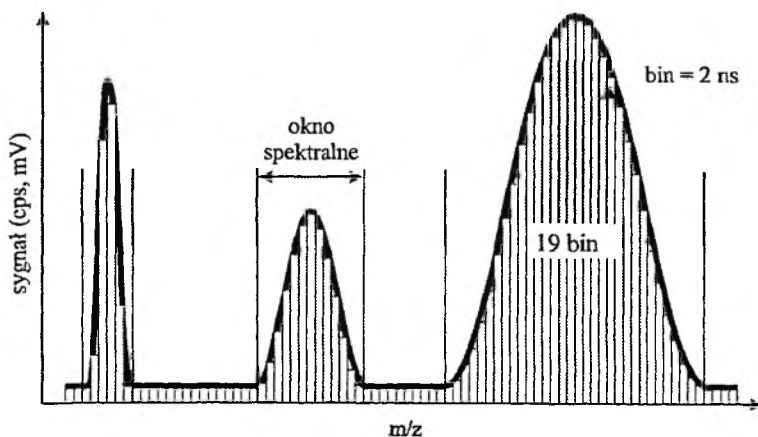
2.1. ANALIZA JAKOŚCIOWA

Analiza jakościowa polega na zidentyfikowaniu czasu przelotu jonów o określonym m/z wchodzących w skład analizowanej próbki. Przypisanie odpowiednich czasów przelotu jonom o określonym m/z realizowane jest w praktyce poprzez przeprowadzenie kalibracji mas (ang. *mass calibration*) z użyciem określonego standaryzowanego roztworu kalibracyjnego. Użytkownik przy użyciu oprogramowania zatwierdza pozycję (czas przelotu) kilku sygnałów (pików) określonych izotopów, a następnie komputer względem tych punktów ustala położenie pozostałych sygnałów m/z . Analiza jakościowa składu badanej próbki następuje poprzez porównanie czasów detekcji sygnałów z czasami ustalonymi podczas kalibracji mas.

Należy pamiętać jednak o tym, że na skutek zmiany napięć przykładanych do różnych soczewek, np. podczas optymalizacji parametrów pomiarowych, może dojść do zmiany położenia sygnałów (czasu przelotu) poszczególnych jonów. Dlatego też po każdej zmianie parametrów soczewek wskazane jest wykonanie kalibracji mas.

Identyfikację składu analizowanej próbki techniką ICP-TOFMS przeprowadza się bardzo szybko. Uzyskanie pełnej informacji z zakresu mas 1–256 Da możliwe jest w ciągu ułamków sekundy. Spektrometry czasu przelotu uznaje się za *quasi-równoczesne*. Czas analizy nie zależy od liczby mierzonych izotopów. Równoczesna analiza ma istotną zaletę jeśli chodzi o możliwość uzyskania lepszej, w porównaniu np. ze spektrometrami kwadrupolowymi, precyzji pomiarowej szczególnie w przypadku oznaczania stosunków izotopowych.

Liczba oznaczanych jednocześnie izotopów zależy od wielkości okna spektralnego wykorzystywanego do detekcji poszczególnych izotopów. Szerokość okna spektralnego związana jest z liczbą tzw. binów (rys. 9), które wykorzystywane są do detekcji każdego z izotopów. W standardowo zaprogramowanych spektrometrach „LECO Renaissance” maksymalna liczba binów przypadająca na wszystkie oznaczane izotopy wynosi 2000. Detekcja każdego z izotopów realizowana jest przy wykorzystaniu 30 binów (19 binów wykorzystywane jest do integracji powierzchni każdego sygnału). Dzieląc liczbę wszystkich dostępnych binów (2000) przez liczbę binów przypadającą na jeden izotop (30) otrzymuje się standardową liczbę izotopów (66), które można równocześnie oznaczyć. Liczba binów (szerokość okna spektralnego) użyta do detekcji poszczególnych izotopów może być zmieniana przez użytkownika. Wpływ szerokości okna spektralnego na otrzymywane wyniki został omówiony szczegółowo w artykule [53].



Rysunek 9. Widok okna spektralnego i fragmentów obliczeniowych (ang. *bins*; 2 ns każdy fragment, 2000 bins cały zakres) w widmie masowym

2.2. ANALIZA ILOŚCIOWA

Analiza ilościowa opiera się na przypisaniu wartości mierzonego sygnału odpowiedniemu stężeniu analitu w oparciu o przygotowaną wcześniej krzywą kalibracyjną. Krzywe kalibracyjne w technice ICP-TOFMS charakteryzują się szerokim zakresem prostoliniowości. Dla większości pierwiastków zakres analityczny obejmuje 6–7 rzędów stężeń. Technika tą można oznaczać stężenia w zakresie od ppt (ang. *part per trillion*) (pg g^{-1}) do ppm (ang. *part per million*) ($\mu\text{g g}^{-1}$).

W technice ICP-TOFMS użytkownik ma do wyboru rejestrację uzyskiwanego sygnału w dwojaki sposób. Może rejestrować sygnał jako sumę intensywności poszczególnych binów lub jako powierzchnię pod pikiem (rys. 9). Przy stężeniach nie przekraczających ok. 10 ppb stężenia wyliczane są na podstawie sygnałów rejestrowanych w systemie zliczeniowym (ang. *counts per seconds (cps)*), natomiast większe stężenia wymagają użycia systemu analogowego (mV). Użytkownik ma możliwość regulowania w niewielkim stopniu zakresu pomiarowego stężeń dla obydwu systemów poprzez odpowiedni dobór parametrów podczas kalibracji.

2.2.1. Granice detekcji

Najmniejsze stężenie pierwiastka, dla którego sygnał daje się odróżnić od tła nazywa się granicą detekcji lub wykrywalności (ang. *detection limit (DL)*). Na wielkość granicy detekcji ma wpływ rodzaj matrycy badanej próbki, rodzaj odczynników użytych do przygotowania próbki i ich stopień czystości oraz ogólna czystość poszczególnych części aparatury.

Spektrometria ICP-TOFMS charakteryzuje się nieco gorszymi granicami detekcji w porównaniu z techniką wykorzystującą aparaty kwadrułowe. Spowodowane jest to różnicami w wielkości transmisji jonów; jest ona mniejsza w przypadku spektrometrów ICP-TOFMS (efekt modulacji) w porównaniu ze spektrometrami kwadrułowymi. Drugim czynnikiem wpływającym na wielkość granicy detekcji jest wzmocnienie sygnału przez detektor. W spektrometrach ICP-TOFMS uzyskuje się wzmocnienie rzędu 10^6 (dla ICP-Q-MS rzędu 10^9). Mniejsza intensywność mierzonych sygnałów ma swoje odbicie w pogarszającej się czułości. Sygnały w ICP-TOFMS rejestrowane są za to przy znacznie mniejszym poziomie szumów oraz obniżonej wartości tła (poziom 3–10 zliczeń dla warunków plazmy normalnej). Różnice w granicach detekcji osiąganych za pomocą spektrometrów ICP-TOFMS i spektrometrów kwadrułowych stają się wyraźniejsze w miarę wzrostu masy analizowanego izotopu. W tabeli 1 przedstawiono przykładowe granice detekcji prezentowane przez firmę LECO dla spektrometru ICP-aaTOFMS (układ równoległy) [54] i dostępne w literaturze dane otrzymane przez użytkowników aparatu [50]. W tabeli zestawiono również granice detekcji charakterystyczne dla spektrometrów ICP-Q-MS [55].

Tabela 1. Granice detekcji wybranych pierwiastków techniką ICP-TOFMS [$\mu\text{g ml}^{-1}$]

Pierwiastek	LECO [54]	ICP-aaTOFMS [50]	ICP-Q-MS [55]
Ag		7	1–10
Al	5	9	10–100
Au		9	1–10
Ba	2	4	< 1
Bi	3	3	< 1
Ce	2	2	< 1
Co	3	17	< 1
Cu	4	4	1–10
Cs	4		< 1
Dy	9	8	< 1
Er	8	5	< 1
Eu	3	4	< 1
Ga		6	< 1
Gd	5	11	< 1
Ho	1	2	< 1
In		1	< 1
La	3	3	< 1
Li		5	< 1
Lu	1	2	< 1

Tabela 1. Ciąg dalszy

Pierwiastek	LECO [54]	ICP-aaTOFMS [50]	ICP-Q-MS [55]
Mg		5	10-100
Mn	3	2	1-10
Mo		19	1-10
Nb			
Nd	9	7	< 1
Pb		4	< 1
Pr	2	7	< 1
Pt		16	1-10
Rb	4	2	< 1
Rh	2	4	1-10
Sc	2		10-100
Sr	2	4	< 1
Sm	7	7	< 1
Ta	6		
Tb	2		< 1
Ti		28	10-100
Tl	2	2	
Tm	2		
U	2	5	< 1
V	2	11	1-10
W	4	15	1-10
Y	2	3	< 1
Yb	5		< 1
Zr	9	3	1-10

2.2.2. Rozdzielczość

Rozdzielczość (R) dla danej masy (m) wyznacza się w technice spektrometrii mas z zależności:

$$R = m/\Delta m$$

gdzie Δm odpowiada szerokości piksu mierzonej na wysokości 5 lub 10% jego maksymalnej amplitudy. W przypadku bardzo słabych sygnałów, gdy wysokość piksu jest niewielka, rozdzielczość może być mierzona na wysokości 50%.

Rozdzielczość oferowana przez spektrometry ICP-TOFMS jest lepsza w porównaniu do rozdzielczości oferowanej przez spektrometry z analizatorem kwadru-polowym (ICP-TOFMS do 0,3 Da, ICP-Q-MS do 1 Da) [54].

2.2.3. Precyzja pomiarowa

Precyzję wyników wyraża się najczęściej poprzez względne odchylenie standardowe (RSD) wyliczane ze wzoru:

$$\text{RSD}\% = [\text{SD}/X_{\text{SR}}] \times 100$$

gdzie: SD – odchylenie standardowe uzyskane z n – liczby powtórzeń pojedynczego pomiaru, n – liczby pomiarów dla tej samej próbki lub n – liczby próbek, X_{SR} – średnia arytmetyczna z n – liczby powtórzeń pojedynczego pomiaru, n – liczby pomiarów dla tej samej próbki lub n – liczby próbek.

Spektrometry ICP-TOFMS charakteryzują się wysoką precyzją pomiarową osiągalną dzięki dużej szybkości i *quasi*-jednoczesnej detekcji. W przypadku spektrometrów czasu przelotu, bez względu na liczbę mierzonych izotopów, pomiar odbywa się prawie równocześnie (różnice w czasach przelotu izotopów są rzędu ns), co znacznie zmniejsza wpływ niestabilności plazmy na precyzję pomiarową. Uzyskiwana precyzja pomiarowa jest rzędu 0,05–0,5% [56, 57]. Spektrometry czasu przelotu doskonale nadają się do pomiarów stosunków izotopowych. Firma LECO podaje, że dla pary izotopów srebra $^{107}\text{Ag}/^{109}\text{Ag}$ przy stężeniu 500 ppb RSD wynosi 0,02% [54].

Precyzja pomiarowa zależy od tego, w jakim trybie pracy detektora mierzony jest każdy z sygnałów (zliczeniowym czy analogowym). Największą precyzję osiąga się gdy oznaczane izotopy są dobrze widoczne w jednym z trybów: w trybie analogowym, następnie gdy obydwa są widoczne w trybie zliczeniowym. Gorsze wyniki uzyskuje się, gdy jeden z izotopów jest widoczny w jednym trybie, a drugi w drugim. Zmianę precyzji pomiarów w zależności od trybu rejestracji omówiono w artykule [58]. Granica, przy której następuje wysycenie w trybie zliczeniowym jest indywidualna dla każdego z izotopów i zależy od stopnia jego rozpowszechnienia oraz uzyskiwanych dla niego intensywności.

2.2.4. Stabilność sygnału w czasie

Stabilność sygnału w czasie jest wyrażana poprzez zmianę odchylenia standardowego (SD) lub względnego odchylenia standardowego (RSD) w określonym przedziale czasu. Stabilność może być krótko- lub długoterminowa. Każdą z nich wyznacza się poprzez wielokrotny pomiar tej samej próbki w badanym przedziale czasowym. Na jej wartość mają wpływ wszystkie parametry opisane w rozdziale 2.2.3. Firma LECO podaje, że stabilność krótkoterminowa (pomiar w czasie 30 min względem standardu wewnętrznego (ang. *internal standard* (IS) i czasu integracji 20 s) dla próbek zawierających 1 ppb $^{24}\text{Mg}^+$, $^{115}\text{In}^+$, ^{238}U wynosi < 1%; natomiast długoterminowa (w czasie 3 godz., dla tych samych pozostałych warunków) jest < 3%. Stabilność sygnału danego aparatu powinna być kontrolowana przez użytkownika.

2.2.5. Interferencje

W technice ICP-TOFMS spotykane zakłócenia są takie same jak dla innych technik ICP-MS. Zakłócenia te są szczegółowo omówione w literaturze dotyczącej techniki ICP-MS. W przypadku spektrometrów czasu przelotu występuje dodatkowy problem związany z interferencjami spektralnymi. Do detektora mogą docierać bowiem jednocześnie wszystkie jony z zakresu 1–256 Da, czyli również te o bardzo dużej intensywności pochodzące od argonu czy tlenu, np. $^{40}\text{Ar}^+$, $^{16}\text{O}^+$ czy $^{56}\text{ArO}^+$. Ma to ujemny wpływ na czas pracy detektora, a także na rejestrowane w otoczeniu tych pików sygnały innych izotopów. Aby zapobiec tym problemom w spektrometrach ICP-TOFMS stosuje się usuwanie przeszkadzających jonów matricy i gazu plazmowego (opisane w rozdziale 1.5).

3. ZASTOSOWANIA TECHNIKI ICP-TOFMS

Technika ICP-TOFMS wzbudza duże zainteresowanie od momentu jej wprowadzenia. Szczególnie intensywne badania nad jej wykorzystaniem do jednoczesnej wielopierwiastkowej analizy prowadzone są od 1998 r., kiedy to pojawiły się pierwsze dostępne handlowo spektrometry ICP-TOFMS. Zarówno w okresie wcześniejszym, jak i obecnie, prowadzone są również prace z użyciem laboratoryjnie konstruowanych przyrządów. Największą uwagę poświęca się możliwościom wykorzystania techniki w układach sprzężonych do detekcji krótkotrwałych i zmiennych w czasie sygnałów generowanych, np. w ablacji laserowej, technikach chromatograficznych, elektroforezie kapilarnej, elektrotermicznym odparowaniu, w układach przepływowych oraz do oznaczania stosunków izotopowych. Stosunkowo niewiele jest dotychczas bezpośrednich zastosowań techniki w analizie różnych materiałów.

Technikę ICP-TOFMS zastosowano do detekcji sygnałów generowanych w ablacji laserowej przy oznaczaniu ołowiu w próbkach geologicznych (DL 10 ng g⁻¹) [59], przy jednoczesnym oznaczaniu 63 izotopów pierwiastków w próbkach geologicznych (DL 1–100 μg g⁻¹, RSD < 2%) [60], w badaniach warstw na bazie wanadu nanoszonych na powierzchnię stali i węgliku wolframu (RSD < 2,6%) [61], w wielopierwiastkowej analizie olejów smarowych (DL 0,5 (Pb)–28 (Cr) ng g⁻¹, 6% RSD) [62] oraz przy identyfikacji stopów metali (33 różne stopy identyfikowane w oparciu o zawartości 15 wybranych pierwiastków o stężeniach procentowych) [63].

Intensywnie badana jest możliwość wykorzystania techniki w analizie specyficjnej związków metaloorganicznych, metaloprotein i innych kompleksów metali wstępnie rozdzielanych technikami chromatograficznymi, np. chromatografią gazową (DL rzędu fg g⁻¹) [64–69], wysokosprawną chromatografią cieczą (DL rzędu ng g⁻¹) [68, 70, 71] i elektroforezą kapilarną (DL rzędu pg g⁻¹) [69, 72]. W przypadku sprzężenia z elektroforezą kapilarną wykazano możliwość rozdzielania na etapie detekcji niektórych sygnałów różnych postaci pierwiastków (badano

anionowe kompleksy arsenu oraz cyjankowe kompleksy Co, Ni, V(V), Cu i Cr(VI)) nie dających się rozdzielić na etapie elektroforezy [72].

Możliwości techniki ICP-TOFMS do jednoczesnej detekcji dużej liczby izotopów w szybko zmieniających się sygnałach generowanych w układach przepływowych (FIA) badano w pracach [73–77]. Oznaczano śladowe ilości pierwiastków (Cu, Ni, Sb, Co, Ag, Cd, Mo, In and Pb (DL 0,5 ng l⁻¹, < 5% RSD) [73], pierwiastków ziem rzadkich (DL rzędu pg l⁻¹, < 5% RSD) [75] w materiałach biologicznych i wodach naturalnych oraz śladowe ilości pierwiastków obecnych w moczu po przeprowadzeniu w wodorki (DL rzędu pg ml⁻¹) [74].

Przeprowadzone badania wykazały, że trudności z detekcją (ICP-Q-MS) kilkusekundowych, mało stabilnych sygnałów generowanych techniką elektrotermicznego odparowania można znacznie zmniejszyć poprzez sprzężenie z techniką ICP-TOFMS [78].

Jednoczesna detekcja pierwiastków ekstrahowanych ze źródła jonów pozwala osiągnąć dużą precyzję ($\leq 0,05\%$ RSD w roztworach wzorcowych) pomiarów stosunków izotopowych [53, 56, 57, 79–82]. W badaniach, np. próbek wina na zawartość izotopów ołowiu wykazano możliwość osiągnięcia precyzji 0,04–0,16% [80] i 0,04–0,17% [81] RSD dla par izotopów ²⁰⁶Pb/²⁰⁷Pb and ²⁰⁸Pb/²⁰⁶Pb. Zastosowanie spektrometrów ICP-TOFMS jest korzystniejsze w stosunku do aparatów kwadrupolowych przy oznaczaniu stosunków izotopowych w analizie specyacyjnej w przypadku jednoczesnej detekcji większej liczby izotopów.

Z dotychczasowych bezpośrednich zastosowań techniki ICP-TOFMS wymienić można przykładowo oznaczanie śladowych ($\mu\text{g g}^{-1}$) i ultraśladowych (sub-ng g⁻¹) ilości pierwiastków w stali [83]. Oznaczano jednocześnie 19 pierwiastków w czasie 15 s. Autorzy niniejszego artykułu zastosowali technikę do oznaczania chromu, kadmu i ołowiu w różnych materiałach opakowaniowych żywności o matrycy papierowej (DL 0,01–0,07 $\mu\text{g g}^{-1}$) [84] polimerowej (polietylenowej i polipropylenowej) (DL 0,010–0,117 $\mu\text{g g}^{-1}$) [85]. Oznaczano metale bezpośrednio w roztworach otrzymanych po rozkładzie próbek.

Szczegółowe omówienie analitycznych zastosowań techniki ICP-TOFMS przedstawiono w artykule przeglądowym [86].

PODSUMOWANIE

Spektrometria mas wykorzystująca analizatory czasu przelotu jonów (TOFMS) jest techniką umożliwiającą *quasi*-jednoczesną detekcję analityków (izotopów o różnym *m/z*) w znacznie skróconym czasie i z większą precyzją w porównaniu do spektrometrii mas z najbardziej rozpowszechnionymi analizatorami kwadrupolowymi. Sprzężenie techniki TOFMS z indukcyjnie sprzężoną plazmą (ICP) (1993 r.) dało początek wyjątkowo atrakcyjnej technice analitycznej o dużych możliwościach w zakresie jednoczesnej wielopierwiastkowej analizy (jednoczesna detekcja jonów w zakresie mas 1–256 Da), czułości oznaczeń (rzędu 10⁻¹²–10⁻¹⁵ g), szybkości reje-

stracji sygnałów (rzędu mikrosekund) i dużej osiągalnej precyzji pomiarowej (0,05–0,5%).

Technika ICP-TOFMS okazała się szczególnie atrakcyjna do rejestracji krótkotrwałych i zmiennych w czasie sygnałów generowanych w innych technikach analitycznych, jak np. w ablacji laserowej, w technikach chromatograficznych, w elektrotermicznym odparowaniu czy w analizie przepływowej. Możliwości analityczne techniki są intensywnie badane od momentu jej wprowadzenia, szczególnie zaś od daty wprowadzenia handlowo dostępnych spektrometrów ICP-TOFMS (1998). Badane są zastosowania techniki, głównie jako detektora w sprzężeniu z innymi technikami analitycznymi; w analizie różnego rodzaju materiałów, w tym np. próbek stałych w połączeniu z ablacją laserową; w analizie specjacyjnej do detekcji sygnałów rozdzielanych wstępnie poszczególnych postaci analitów oraz do oznaczeń stosunków izotopowych. Technika jest równie atrakcyjna, jak dotychczas szeroko stosowana ICP-MS z analizatorami kwadrupolowymi, do bezpośredniej detekcji analitów w różnorodnych materiałach. Uwarunkowania konstrukcyjne związane z koniecznością dzielenia ciągłego strumienia jonów na pakiety prowadzą do nieco gorszych granic detekcji w porównaniu z analizatorami kwadrupolowymi.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R.S. Houk, V.A. Fassel, G.D. Flesch, H.J. Svec, A.L. Gray, C.E. Taylor, *Anal. Chem.*, 1980, **52**, 2283.
- [2] A. Montaser (Ed.), *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, 1998, Wiley, New York.
- [3] E. de Hoffmann, J. Charette, V. Stroobant, *Spektrometria mas*, 1998, WNT, Warszawa.
- [4] S.J. Hill (Ed.), *Inductively Coupled Plasma Spectrometry and its Applications*, 1999, Sheffield Academic Press.
- [5] J.G. Holland, S.D. Tanner (Eds), *Plasma Source Mass Spectrometry: The New Millenium*, 2001, Royal Society of Chemistry.
- [6] R.A.W. Johnstone, M.E. Rose, *Spektrometria mas*, 2001, PWN, Warszawa.
- [7] A.L. Burlingame, R.K. Boyd, S.J. Gaskell, *Anal. Chem.*, 1998, **70**, 647R.
- [8] S. Becker, H.J. Dietze, *Spectrochim. Acta, Part B: At. Spectrosc.*, 1998, **53**, 1475.
- [9] J.R. Bacon, J.S. Crain, L. Van Vaeck, J.G. Williams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1999, **14**, 1633.
- [10] F. Vanhaecke, L. Moens, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 1999, **364**, 440.
- [11] C. Moor, W. Devos, M. Guecheva, J. Kobler, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 2000, **366**, 159.
- [12] J.A.C. Broekaert, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 2000, **368**, 15.
- [13] D. Beauchemin, *Anal. Chem.*, 2002, **74**, 2873.
- [14] E. Skrzydlewska, M. Balcerzak, P. Paślawski, *Wiad. Chem.*, 2002, **56**, 495.
- [15] K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1988, **2**, 151.
- [16] M. Karas, F. Hillenkamp, *Anal. Chem.*, 1988, **60**, 2299.
- [17] F. Hillenkamp, M. Karas, R.C. Beavis, B.T. Chait, *Anal. Chem.*, 1991, **63**, 1193A.
- [18] R.W. Nelson, M.A. McLean, T.W. Hutchens, *Anal. Chem.*, 1994, **66**, 1408.
- [19] C. Fenselau, *Anal. Chem.*, 1997, **69**, 661A.

- [20] J.C. Blais, G. Bolbach, *Spectra Anal.*, 1998, **27**, 17.
- [21] M.W.F. Nielen, *Mass Spectrom. Rev.*, 1999, **18**, 309.
- [22] J.O. Jr. Lay, *Mass Spectrom. Rev.*, 2001, **20**, 172.
- [23] M.J. Stump, R.C. Fleming, W.H. Gong, A.J. Jaber, J.J. Jones, Ch.W. Surber, Ch.L. Wilkins, *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2002, **37**, 275.
- [24] R.J. Cotter, *Time-of-Flight Mass Spectrometry. Instrumentation and Applications in Biological Research*, 1997, American Chemical Society, Washington, DC.
- [25] H. Pasch, W. Schrepp, *MALDI-TOF Mass Spectrometry of Synthetic Polymers*, 2003, Springer, Berlin.
- [26] I.V. Chernushevich, W. Ens, K.G. Standing, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 452A.
- [27] C.M. Henry, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 197A.
- [28] J.G. Boyle, C.M. Whitehouse, *Anal. Chem.*, 1992, **64**, 2084.
- [29] A.N. Verentchikov, W. Ens, K.G. Standing, *Anal. Chem.*, 1994, **66**, 126.
- [30] P. Cao, M. Moini, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1998, **12**, 864.
- [31] I.V. Chernushevich, A.V. Loboda, B.A. Thomson, *J. Mass Spectrom.*, 2001, **36**, 849.
- [32] S.C. Davis, A.A. Makarov, J.D. Hughes, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1999, **13**, 237.
- [33] R.J.J. Vreuls, J. Dallüge, J. Beens, *Spectra Anal.*, 2001, **220**, 37.
- [34] J. Vessella, F. Acobas, D. Benanou, J.L. Guinamant, *Spectra Anal.*, 2001, **220**, 32.
- [35] I.M. Lazar, E.D. Lee, J.C.H. Sin, A.L. Rockwood, K.D. Onuska, M.L. Lcc, *Am. Lab.*, 2000, **32**, 110, 112, 116.
- [36] J.T. Wu, M.G. Qian, M.X. Li, K. Zheng, P. Huang, D.M. Lubman, *J. Chromatogr. A*, 1998, **794**, 377.
- [37] J.T. Wu., L. He, M.X. Li, S. Parus, D.M. Lubman, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 1997, **8**, 1237.
- [38] I.M. Lazar, A.L. Rockwood, E.D. Lee, J.C.H. Sin, M.L. Lee, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 2578.
- [39] D.P. Myers, M.J. Heintz, P.P. Mahoney, G. Li, G.M. Hieftje, *Appl. Spectrosc.*, 1994, **48**, 1337.
- [40] J. Pisonero, J.M. Costa, R. Pereiro, N. Bordel, A. Sanz-Medel, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 1253.
- [41] J. Pisonero, J.M. Costa-Fernández, R. Pereiro, N. Bordel, A. Sanz-Medel, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 786.
- [42] D.P. Myers, G.M. Hieftje, *Microchem. J.*, 1993, **48**, 259.
- [43] P.P. Mahoney, S.J. Ray, G.M. Hieftje, *Appl. Spectrosc.*, 1997, **51**, 16A.
- [44] M. Guilhaus, *Spectrochim. Acta, Part B: At. Spectrosc.*, 2000, **55**, 1511.
- [45] S.J. Ray, G.M. Hieftje, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 1206.
- [46] G.M. Hieftje, J.H. Barnes, O.A. Groen, A.M. Leach, D.M. McClenathan, S.J. Ray, D.A. Solyom, W.C. Wetzel, M.B. Denton, D.W. Koppelaar, *Pure Appl. Chem.*, 2001, **73**, 1579.
- [47] J. Coles, M. Guilhaus, *Trends Anal. Chem.*, 1993, **12**, 203.
- [48] M. Guilhaus, V. Mlynski, D. Selby, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1997, **11**, 951.
- [49] M. Guilhaus, D. Selby, V. Mlynski, *Mass Spectrom. Rev.*, 2000, **19**, 65.
- [50] X. Tian, H. Emteborg, F.C. Adams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1999, **14**, 1807.
- [51] B.A. Mamyryn, V.I. Karataev, D.V. Shmikk, V.A. Zagulin, *Sov. Phys. JETP*, 1973, **37**, 45.
- [52] B.A. Mamyryn, V.I. Karataev, D.V. Shmikk, V.A. Zagulin, *Zh. Exp. Teor. Fiz.*, 1973, **64**, 82.
- [53] H. Emteborg, X.D. Tian, M. Ostermann, M. Berglund, F.C. Adams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 239.
- [54] Materiały informacyjne firmy LECO dołączone do spektrometru ICP-aaTOFMS LECO Renaissance.
- [55] E.H. Evans, J.J. Giglio, T.M. Castellano, J.A. Caruso, *Inductively and microwave induced plasma sources for mass spectrometry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995.
- [56] F. Vanhaecke, L. Moens, R. Dams, L. Allen, S. Georgitis, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 3297.

- [57] M. Castillo Carrión, J. Reyes Andrés, J.A. Martin Rubi, H. Emteborg, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2003, **18**, 437.
- [58] R.E. Sturgeon, J.W.H. Lam, A. Saint, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 607.
- [59] P.P. Mahoney, G. Li, G.M. Hieftje, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1996, **11**, 401.
- [60] D. Bleiner, K. Hametner, D. Günther, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 2000, **368**, 37.
- [61] D. Bleiner, A. Plotnikov, C. Vogt, K. Wetzig, D. Günther, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 2000, **368**, 221.
- [62] N.H. Bings, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 759.
- [63] A.M. Leach, G.M. Hieftje, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 852.
- [64] A.M. Leach, M. Heisterkamp, F.C. Adams, G.M. Hieftje, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 151.
- [65] M. Heisterkamp, F.C. Adams, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 2001, **370**, 597.
- [66] K. Haas, J. Feldmann, R. Wennich, H.J. Stärk, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 2001, **370**, 587.
- [67] J.R. Baena, M. Gallego, M. Valcarcel, J. Leenaers, F.C. Adams, *Anal. Chem.*, 2001, **73**, 3927.
- [68] H.G. Infante, M. Heisterkamp, K. Benkhedda, K.V. Campenhout, R. Blust, F.C. Adams, *Spectra Anal.*, 2001, **220**, 23.
- [69] N.H. Bings, J.M. Costa-Fernández, J.P. Guzowski, A.M. Leach, G.M. Hieftje, *Spectrochim. Acta, Part B: At. Spectrosc.*, 2000, **55**, 767.
- [70] C.N. Ferrarello, M. Montes Bayón, R. Fernández de la Campa, A. Sanz-Medel, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 1558.
- [71] H.G. Infante, K.V. Campenhout, R. Blust, F.C. Adams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 79.
- [72] J.M. Costa-Fernández, N.H. Bings, A.M. Leach, G.M. Hieftje, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 1063.
- [73] K. Benkhedda, H.G. Infante, E. Ivanova, F.C. Adams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 1349.
- [74] G. Centineo, M.M. Bayón, A. Sanz-Medel, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 1357.
- [75] K. Benkhedda, H.G. Infante, E. Ivanova, F.C. Adams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 995.
- [76] D.M. McClenathan, S.J. Ray, G.M. Hieftje, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 987.
- [77] K. Benkhedda, H.G. Infante, F.C. Adams, E. Ivanova, *Trends Anal. Chem.*, 2002, **21**, 332.
- [78] P.P. Mahoney, S.J. Ray, G. Li, G.M. Hieftje, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 1378.
- [79] K.G. Heumann, S.M. Gallus, G. Rädlinger, J. Vogl, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1998, **13**, 1001.
- [80] X.D. Tian, H. Emteborg, M. Barbaste, F.C. Adams, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 829.
- [81] M. Barbaste, L. Halicz, A. Galy, B. Medina, H. Emteborg, F. C. Adams, R. Łobiński, *Talanta*, 2001, **54**, 307.
- [82] M.V. Pelácz, J.M. Costa-Fernández, A. Sanz-Medel, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 950.
- [83] M. Granfors, I. Gustavsson, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 1439.
- [84] E. Skrzydlewska, M. Balcerzak, F. Vanhaecke, *Anal. Chim. Acta*, 2003, **479**, 191.
- [85] E. Skrzydlewska, M. Balcerzak, *wysłane do druku*.
- [86] M. Balcerzak, *Anal. Sci.*, 2003, **19**, 979.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 marca 2003

**ZASTOSOWANIE ELEKTROD
JONOSELEKTYWNYCH Z MEMBRANĄ
POLIMEROWĄ NA BAZIE PVC W ANALIZIE
FARMACEUTYCZNEJ**

APPLICATION OF ION-SELECTIVE ELECTRODES
WITH POLYMERIC BASED ON PVC MEMBRANE
IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS.

Barbara Marczevska, Joanna Lenik

*Wydział Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej,
Pl. M. Curie-Skłodowskiej 3, 20-031 Lublin*

Abstract

Wstęp

Elektrody do oznaczania substancji leczniczych

- a. elektrody zawierające w fazie membranowej aniony jako przeciwjony
- b. elektrody zawierające w fazie membranowej kationy jako przeciwjony

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Barbara Marczevska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Analitycznej i Analizy Instrumentalnej Wydziału Chemii UMCS (dr nauk chemicznych 1978 r., dr hab. nauk chemicznych w zakresie chemii fizycznej i elektrochemii 1999 r.), w którym od 2001 r. pełni funkcję kierownika.

Tematem jej prac badawczych są: mechanizm i kinetyka procesów elektrodowych, konstrukcja i zastosowanie elektrod jonoselektywnych w analizie środowiskowej i preparatach farmaceutycznych, poszukiwanie nowych detektorów do oznaczeń analitycznych z wykorzystaniem wstrzykowej analizy przepływowej, oraz oznaczanie białek.

Mgr Joanna Lenik ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w 1997 r. Od tego czasu pracuje jako asystentka w Zakładzie Chemii Analitycznej i Analizy Instrumentalnej UMCS.

Tematem jej pracy badawczej jest otrzymanie specyficznych elektrod jonoselektywnych o optymalnym składzie, dobrych parametrach analitycznych, które umożliwiłyby oznaczanie związków należących do grupy niesteroidowych leków przeciwpalających tj.: ibuprofen, ketoprofen, naxprofen, sulindak, indometacyna w preparatach farmaceutycznych.

ABSTRACT

Membrane electrodes sensitive to various drugs have found many applications in pharmaceutical analysis. The sensors offer the advantages of simple design, construction and manipulation, reasonable selectivity, fast response time. With previous preconcentration of the sample, the detection limits of potentiometric techniques using membrane sensors, may equal or surpass those of some expensive and sophisticated techniques such as spectrophotometry, gas-liquid chromatography, high-performance chromatography.

In this review the ion-selective electrodes for drugs, containing ion-pair complexes and comprising a plasticized poly(vinyl) chloride membrane are described. The material used in this review was obtained from the major analytical, electroanalytical and pharmaceutical journals. The article is intended to those who deal with ion-selective electrodes in organic and pharmaceutical analysis.

WSTĘP

Analiza chemiczna preparatów farmaceutycznych opiera się zazwyczaj na oznaczeniach spektrofotometrycznych, chromatograficznych bądź polarograficznych. Metody te jednak wymagają najczęściej wstępnego przygotowania próbki do analizy i drogiej aparatury pomiarowej. Dlatego szereg ośrodków badawczych zainteresowanych jest poszukiwaniem innych możliwości oznaczania substancji leczniczych, które w krótki i tani sposób dawałyby odpowiedź analityczną. Takie oczekiwania spełniają sensory elektrochemiczne, a wśród nich elektrody jonoselektywne z fazą membranową, które stanowią liczną grupę czujników potencjometrycznych.

Elektrody jonoselektywne, w których istotą oznaczenia jest pomiar SEM ogniwa, umożliwiając szybkie i selektywne oznaczenie wielu substancji. Oznaczenia te charakteryzują się prostotą wykonania, małą objętością próbki, krótkim czasem pomiaru (ok. 30 s.) oraz szerokim zakresem oznaczalności (10^{-5} – 10^{-1} M).

W badaniach farmaceutycznych służą zarówno do oznaczania prostych jonów (Na^+ , F^- , Cl^-) jak i aktywnych składników preparatów farmaceutycznych. Większość elektrod, może być stosowana w analizie produktów farmaceutycznych [1] oraz w analizie klinicznej [2].

Zasada działania elektrod jonoselektywnych oparta jest na transporcie oznaczanego jonu z roztworu badanej próbki do membrany elektrody. Powoduje to powstanie różnicy potencjałów po obu stronach membrany i wytworzenie tzw. potencjału membranowego:

$$E_M = E_{\text{const}} + E_{\text{PB}} \quad (1)$$

gdzie: E_{PB} – jest potencjałem granicy faz membrana – roztwór, E_{const} – jest sumą potencjałów na granicach faz i potencjału dyfuzyjnego.

W stanie równowagi, potencjały elektrochemiczne cząsteczek „i” w fazie wodnej (aq) oraz w fazie organicznej (org) są sobie równe, wyrażenie na potencjał granicy faz membrana – roztwór przyjmuje wówczas postać:

$$E_{\text{PB}} = \Delta\phi = \frac{\mu_{\text{org}} - \mu_{\text{aq}}}{zF} - \frac{RT}{zF} \ln a_{i(\text{org})} + \frac{RT}{zF} \ln a_{i(\text{aq})} \quad (2)$$

gdzie: $\Delta\phi$ – różnica potencjałów elektrycznych, μ – potencjał chemiczny, z – ładunek jonu, F – stała Faradaya, R – stała gazowa, T – temperatura, a_i – aktywność jonu „i”.

Po wstawieniu do równania (1) równania (2), otrzymuje się:

$$E_M = E_{\text{const}} - \frac{\mu_{\text{org}} - \mu_{\text{aq}}}{zF} - \frac{RT}{zF} \ln a_{i(\text{org})} + \frac{RT}{zF} \ln a_{i(\text{aq})} \quad (3)$$

Jeśli w równaniu (3) wyraz $a_{i(\text{org})}$ oraz inne wielkości niezależne od składu próbki połączymy w jeden wyraz stały E_0 , wówczas uprości się ono do zależności między

potencjałem membranowym a logarytmem aktywności oznaczanych jonów, zwanej równaniem Nernsta:

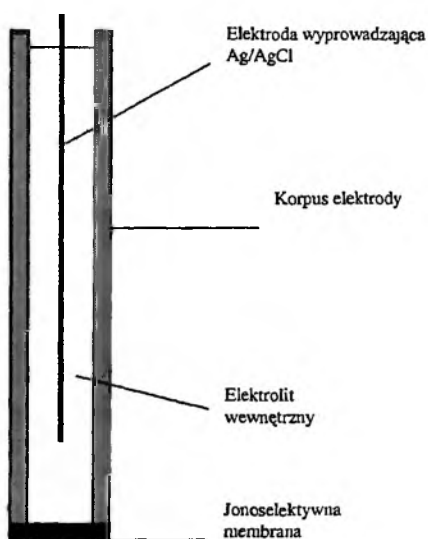
$$E_M = E_0 + \frac{RT}{zF} \ln a_{i(aq)} \quad (4)$$

Równanie to dotyczy warunków idealnych, tzn. roztworu zawierającego jeden rodzaj jonów. W praktyce należy uwzględnić aktywność wszystkich rodzajów jonów obecnych w roztworze próbki, stosując półempiryczne równanie Nikolskiego – Eisenmana:

$$E = E_0 + S \log \left[a_A + \sum K_{A,B}^{\text{pot}} \right] a_B^{\frac{z_A}{z_B}}$$

gdzie: S – nachylenie charakterystyki, a_A , a_B – aktywność jonu głównego i interferującego, z_A , z_B – ładunek jonu głównego i interferującego, $K_{A,B}^{\text{pot}}$ – potencjometryczny współczynnik selektywności.

Prosty schemat budowy elektrody jonoselektywnej przedstawiono poniżej.



Schemat 1. Budowa elektrody jonoselektywnej z polimerową membraną

Głównym problemem w konstrukcji tego rodzaju elektrod jest wykonanie odpowiedniej membrany co wiąże się z wyborem substancji elektrodowo czynnej oraz matrycy. Wiele opisywanych elektrod jonoselektywnych do określania stężenia substancji czynnych farmakologicznie, zawiera membrany polimerowe na bazie polichlorku winylu (PVC), w których substancjami potencjałotwórczymi są kompleksy typu par jonowych.

W niniejszej pracy starano się na podstawie wybranych dostępnych prac oryginalnych (cytowanych przy omawianiu kolejnych elektrod), przeglądowych [3–5] i wydawnictw książkowych [6, 7] opisać elektrody z tej grupy, omawiając przede wszystkim te elektrody, które były stosowane do oznaczania substancji farmakologicznie czynnych w preparatach farmaceutycznych.

Podział elektrod jonoselektywnych wykorzystywanych do oznaczania substancji leczniczych można przeprowadzić wykorzystując różne kryteria np. działanie farmakologiczne leku lub jego budowę chemiczną. W niniejszej pracy jako kryterium podziału przyjęto rodzaj przeciwjonu w polimerowej membranie, który może tworzyć z danym związkiem leczniczym parę jonową.

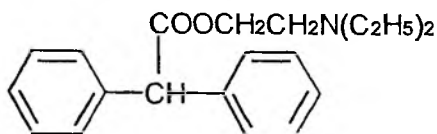
ELEKTRODY DO OZNACZANIA SUBSTANCJI LECZNICZYCH

a. ELEKTRODY ZAWIERAJĄCE W FAZIE MEMBRANOWEJ ANIONY JAKO PRZECIWIJONY

Związki chemiczne o charakterze leczniczym mają przeważnie skomplikowaną budowę chemiczną. W wielu przypadkach cząsteczki, w skład których wchodzi różne grupy funkcyjne mogą np. wykazywać właściwości kwasowo-zasadowe lub z przewagą jednych z nich. Do grupy substancji leczniczych o charakterze kationów organicznych można zaliczyć związki z przewagą właściwości zasadowych (głównie grupa aminowa trzyczłonowa), które po reakcji sprotonowania najczęściej tworzą rozpuszczalne w wodzie chlorowodorki, siarczany lub rzadziej fosforany czy cytryniany. Sole amoniowe poprzez elektrostatyczne oddziaływania z lipofilowymi anionami tworzą pary jonowe. Najczęściej stosowanymi anionami są: tetrafenyloboranowy (TPB), tetracyjanodiamino-chromianowy(III) (anion soli Reinecke), pikrynianowy, flawianowy, dinonylnaftalenosulfonianowy, 5-nitrobarbituranowy (NB), dodecylosiarczanowy, aniony heteropolikwasów i dipikryloamina. Przykłady tego rodzaju elektrod przedstawiono poniżej.

Elektrody zawierające w fazie membranowej pary jonowe kationu substancji leczniczej z TPB oraz jego pochodnymi, stanowią najliczniejszą grupę elektrod.

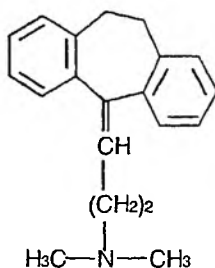
Elektroda adyfeninowa



Rysunek 1. Adyfenina

Membranę elektrody selektywnej na kation adyfeniny [8] stanowi kompleks adyfenina-TPB umieszczony w polimerowej membranie na bazie PVC plastyfikowanym ftalanem dioktylu (DOP). Elektroda wykazuje prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki 56,3 mV/dekadę, zakres liniowości $1,5 \cdot 10^{-5}$ – $3 \cdot 10^{-2}$ M w granicach pH 2,2–7,5. Elektrode adyfeninową zastosowano do oznaczeń chlorowodoru adyfeniny w roztworach czystych i w preparacie farmaceutycznym (Spasmo-Cibalgin) w postaci ampulek (względne odchylenie standardowe (RSD) dla roztworów leku 1,9%).

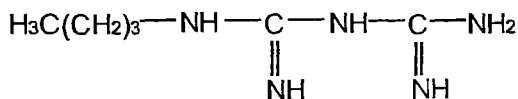
Elektroda amitryptylinowa



Rysunek 2. Amitryptylina

Opracowana jonoselektywna elektroda amitryptylinowa [9] zawiera jako substancję aktywną kompleks amitryptylina – anion soli Reineckego. Elektroda charakteryzuje się prawie Nernstowskim nachyleniem charakterystyki 60 mV/dekadę oraz niskim limitem detekcji $9,8 \cdot 10^{-6}$ M. Wykazuje selektywność w stosunku do jonów organicznych i nieorganicznych co umożliwia zastosowanie jej do oznaczeń amitryptyliny w wielu surowcach i produktach farmaceutycznych z RSD < 1%.

Elektroda buforminowa



Rysunek 3. Buformina

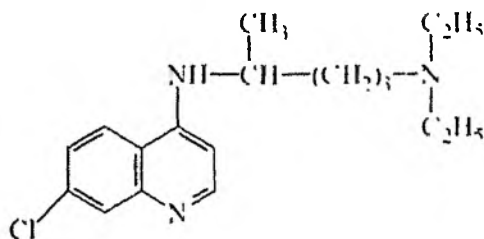
Obok elektrody zawierającej jako parę jonową buforminę z TPB skonstruowano elektrodę wykorzystując parę jonową buforminy z NB (Tabela 1).

Obie elektrody charakteryzują się podobnymi parametrami analitycznymi, z tym że elektroda zawierająca jako przeciwjon NB ma szerszy zakres liniowości, ale jest mniej selektywna.

Tabela 1. Skład membrany i parametry analityczne elektrod buforminowych

Rodzaj przeciwnajonu, [Lit.]	Membrana	Zakres liniowości [M], nachylenie charakterystyki S[mV/dekadę]	Czas odpowiedzi [s], zakres pH	Współczynniki selektywności		Wyniki oznaczeń potencjometrycznych
				Interferent	$K_{i,j}^{pot}$	
TPB [10]	Para jonowa: buformina-TPB, DOP, PVC	10^{-3} - 10^{-1} 60,0±0,2	10 dla $c = 10^{-3}$ M pH 4,0-9,5	Na ⁺ K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ glukoza mocznik kwas aminobenzoowy kwas glutaminowy	$1,2 \cdot 10^{-2}$ $2,2 \cdot 10^{-2}$ $2,8 \cdot 10^{-2}$ $2,0 \cdot 10^{-2}$ $1,2 \cdot 10^{-2}$ $1,3 \cdot 10^{-2}$ $2,0 \cdot 10^{-2}$ $8,9 \cdot 10^{-2}$	Czyste roztwory chlorowodoru buforminy Uzyskano 99,5% związku odch. standardowe (SD) ±0,5% (met. krzywej kalibracyjnej)
NB[10]	Para jonowa: buformina-NB, DOP, PVC	10^{-4} - 10^{-1} 60,0±0,2	10 dla $c = 10^{-3}$ M pH 4-10	Na ⁺ K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ glukoza mocznik kwas aminobenzoowy kwas glutaminowy	$2,4 \cdot 10^{-2}$ $6,6 \cdot 10^{-2}$ $9,2 \cdot 10^{-2}$ $1,1 \cdot 10^{-2}$ $2,3 \cdot 10^{-2}$ $1,9 \cdot 10^{-2}$ $9,9 \cdot 10^{-2}$ $1,9 \cdot 10^{-1}$	Czyste roztwory chlorowodoru buforminy Uzyskano 99,7% związku SD = ±4% (met. krzywej kalibracyjnej)

Elektroda chlorochinowa

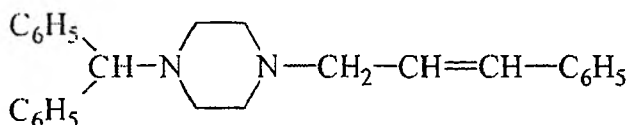


Rysunek 4. Chlorochina

Na bazie PVC skonstruowano elektrodę membranową do oznaczeń chlorochininy w produktach farmaceutycznych [11]. W tej elektrodzie substancją aktywną jest kompleks pary jonowej chlorochina – TPB. Elektroda wykazuje liniowość charakterystyki w zakresie 10^{-5} – 10^{-1} M z nachyleniem 28–30 mV/dekadę oraz niski limit detekcji ($1,5 \cdot 10^{-5}$ M). Chlorochinę oznaczano w różnych preparatach farmaceutycznych (tabletkach i iniekcyjnych roztworach) metodą potencjometrii bezpo-

średniej oraz miareczkowania potencjometrycznego za pomocą roztworu tetrafenyloboranu sodu (NaTPB), otrzymując 98,8% tego związku (SD = 0,5%).

Elektroda cinnarizinowa



Rysunek 5. Cinnarizina

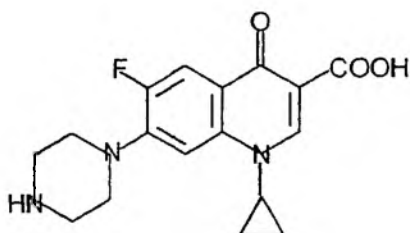
W Tabeli 2 przedstawiono skład membran i parametry analityczne elektrod cinnarizinowych.

Tabela 2. Skład membrany i parametry analityczne elektrod cinnarizinowych

Rodzaj przeciwnajonu, [Lit.]	Membrana	Zakres liniowości [M], nachylenie charakterystyki S [mV]	Czas odpowiedzi [s], zakres pH	Współczynniki selektywności		Wyniki oznaczeń potencjometrycznych
				Interferent	$K_{i,j}^{pot}$	
TPB [12]	para jonowa: cinnarizina-TBP, PVC, DOP	10^{-6} - 10^{-2} 38,2±0,2	20 dla $c \geq 10^{-3}$ 40 dla $c \leq 10^{-4}$ pH 2,0-2,8	K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} kwas cytrynowy dimetyloamina glicyna mocznik	$8,6 \cdot 10^{-3}$ $2,7 \cdot 10^{-2}$ $1,9 \cdot 10^{-3}$ $5,4 \cdot 10^{-2}$ $3,1 \cdot 10^{-2}$ $4,7 \cdot 10^{-3}$ $7,2 \cdot 10^{-2}$	Preparaty: Stugron - uzyskano 99,4% związku, SD = ±0,5%
Flawian [12]	para jonowa: cinnarizina-flawian, PVC, DOP	10^{-6} - 10^{-2} 30,5±0,3	j.w pH 2,0-3,1	K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} kwas cytrynowy dimetyloamina glicyna mocznik	$3,6 \cdot 10^{-4}$ $5,8 \cdot 10^{-4}$ $2,6 \cdot 10^{-4}$ $5,1 \cdot 10^{-3}$ $3,7 \cdot 10^{-3}$ $2,4 \cdot 10^{-4}$ $4,1 \cdot 10^{-3}$	Preparaty: Stugron - uzyskano 99,2%, związku, SD = ±0,4%
Anion soli Reineckeego [12]	para jonowa: cinnarizina-anion soli Reineckeego, PVC, DOP	10^{-6} - 10^{-2} 27,1±0,2	j.w pH 2,2-3,1	K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} kwas cytrynowy dimetyloamina glicyna mocznik	$7,7 \cdot 10^{-3}$ $5,3 \cdot 10^{-4}$ $4,6 \cdot 10^{-4}$ $6,5 \cdot 10^{-3}$ $1,1 \cdot 10^{-3}$ $5,9 \cdot 10^{-4}$ $8,4 \cdot 10^{-3}$	Preparaty: Stugron - uzyskano 98,1%, SD = ±0,6%
Tetrakontaoksofosforo(V)dodekamolibdenian] [12]	para jonowa: cinnarizina-tetrakontaoksofosforo(V)dodekamolibdenian PVC, DOP	10^{-6} - 10^{-2} 28,3±0,3	j.w pH 2,2-3,3	K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} kwas cytrynowy dimetyloamina glicyna mocznik	$5,5 \cdot 10^{-3}$ $2,7 \cdot 10^{-3}$ $3,1 \cdot 10^{-3}$ $4,4 \cdot 10^{-3}$ $4,4 \cdot 10^{-3}$ $3,9 \cdot 10^{-3}$ $3,6 \cdot 10^{-3}$	Preparaty: Stugron - uzyskano 98,5% związku, SD = ±0,6%

Wśród wymienionych elektrod elektroda zawierająca w membranie parę jonową cinnarizina–flawian wykazuje nachylenie charakterystyki zbliżone do nernstowskiego w zakresie stężeń 10^{-6} – 10^{-2} M oraz najkorzystniejsze współczynniki selektywności. Wyniki oznaczeń potencjometrycznych dla tej elektrody i elektrody zawierającej parę jonową cinnarizina–TPB są bardzo zbliżone.

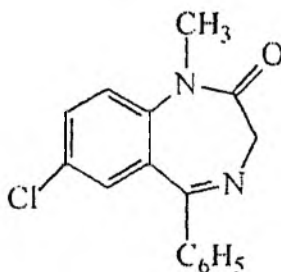
Elektroda ciprofloksacynowa



Rysunek 6. Ciprofloksacyna

Jako substancję aktywną polimerowej membrany czulej na ciprofloksacyne (CF) zastosowano kompleks CF–TPB [13]. Nachylenie odpowiedzi elektrody wynosi 52–54 mV/dekadę, czas odpowiedzi 0,5–2 min., zakres liniowości charakterystyki 10^{-4} M– 10^{-2} M, limit detekcji $7,9 \cdot 10^{-5}$ M. Elektrodę tę stosowano do oznaczania chlorowodoru ciprofloksacyny w tabletkach Cenin (500 mg) uzyskując 100,02% tego związku z RSD 0,16%.

Elektroda diazepamowa

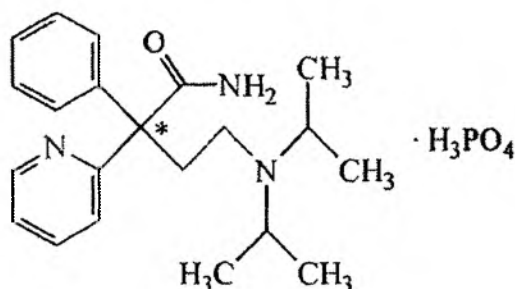


Rysunek 7. Diazepam

Elektroda diazepamowa [14] zawiera w membranie substancję elektroaktywną (pary jonowe diazepam z TPB, dipikryloaminą lub anionami heteropolikwasów), ftalan dibutyłu (DBP) oraz PVC. Wszystkie elektrody wykazują prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki. Zakres pH, w którym elektrody mogą być stoso-

wane wynosi od 1,9 do 2,8. Elektrody wykazują czas życia 3 miesiące i czas odpowiedzi < 20 s w zakresie stężeń roztworu 10^{-2} – 10^{-5} M. Oznaczenie diazepamu przeprowadzano metodą potencjometrii bezpośredniej otrzymując 99,4% badanej substancji z SD = 2,3%, a przy stosowaniu jej jako elektrody wskaźnikowej w miareczkowaniu potencjometrycznym (NaTPB) otrzymano 99,4% badanej substancji z SD = 0,9%.

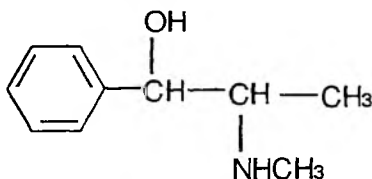
Elektroda dizopyramidowa



Rysunek 8. Dizopyramid

W skład membrany dizopyramidowej [15] wchodzi kompleks pary jonowej dizopyramid–TPB, PVC oraz plastyfikator sebacynian bis(2-etyloheksylu) (DOS). Elektroda wykazuje nernstowskie nachylenie charakterystyki w zakresie stężeń 10^{-4} – 10^{-2} M, limit detekcji $1,5 \cdot 10^{-5}$ M, czas odpowiedzi 15–20 s. Elektrode zastosowano do oznaczeń dizopyramidu w kapsułkach Discocor z wynikiem $100,4\% \pm 0,5\%$, RSD 1,3%.

Elektroda efedrynowa



Rysunek 9. Efedryna

W Tabeli 3. Przedstawiono skład membran i parametry analityczne elektrod efedrynowych.

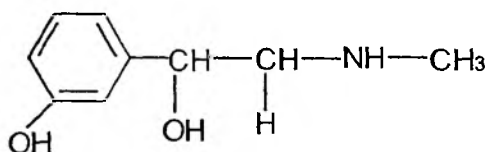
Elektroda zawierająca TPB wykazuje nachylenie charakterystyki zbliżone do nernstowskiego, ale w węższym zakresie liniowości w porównaniu z elektrodą

zawierającą nitrobarbituran, która posiada również korzystniejsze współczynniki selektywności. Wyniki oznaczeń efedryny są korzystniejsze dla pierwszej elektrody.

Tabela 3. Skład membrany i parametry analityczne elektrod efedrynowych

Rodzaj przeciwjonu, [Lit.]	Membrana	Zakres liniowości [M], nachylenie charakterystyki S [mV/dekadę]	Czas odpowiedzi [s], zakres pH	Współczynniki selektywności		Wyniki oznaczeń potencjometrycznych
				Interferent	$K_{i,j}^{\text{pot}}$	
TPB [16]	para jonowa: efedryna-TPB, PVC, DOP)	$5 \cdot 10^{-5} - 10^{-2}$ 58,2±0,5	60 dla $c > 10^{-3}$ 300 dla $c < 10^{-3}$ pH 4-10	Na ⁺ K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ kwas aminobenzoesowy kwas szczawiowy tetrabutylamoniowy bromek	$7,5 \cdot 10^{-3}$ $1,5 \cdot 10^{-2}$ $6,7 \cdot 10^{-3}$ $5,9 \cdot 10^{-2}$ $1,2 \cdot 10^{-2}$ $3,3 \cdot 10^{-3}$ $1,7 \cdot 10^{-2}$	Preparaty: Tedral, Amidrin, Toscal, Fluidin, Bisolvon, Uzyskano 100-101,8% efedryny SD = 1,3-1,8% (metoda dodatku standardu)
NB [17]	para jonowa: efedryna-NB, PVC, DOP)	$10^{-5} - 10^{-2}$ 55,79±0,35	60 dla $c \geq 10^{-5}$ 600 dla $c \leq 10^{-5}$ pH 4-10	Na ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ kwas aminobenzoesowy kwas szczawiowy tetrabutylamoniowy bromek	$3,0 \cdot 10^{-3}$ $4,3 \cdot 10^{-3}$ $3,4 \cdot 10^{-3}$ $2,0 \cdot 10^{-3}$ $2,4 \cdot 10^{-3}$ $1,0 \cdot 10^{-3}$	Preparaty: Tedral, Amidrin, Toscal, Fluidin, Bisolvon, Uzyskano 101,3-97,9% efedryny SD = 1,3-2,1% (metoda dodatku standardu)

Elektroda fenylefrynowa

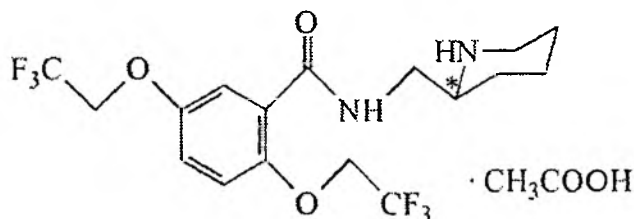


Rysunek 10. Fenylefryna

W skład polimerowej membrany elektrody selektywnej w stosunku do fenylefryny [18] wchodzi: para jonowa fenylefryna-TPB, plastyfikatory DOP i PVC. Elektroda wykazuje prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki 57,5 mV/dekadę, w roztworach o pH = 2,9-8,0 w zakresie stężeń $1,5 \cdot 10^{-4} - 10^{-1}$ M. Elektrode stosowano do oznaczeń fenylefryny w preparacie farmaceutycznym w kroplach do oczu

(roztwór 10%). W oznaczeniach tego związku w zakresie od $5,9 \cdot 10^{-4}$ do $3,9 \cdot 10^{-2}$ M otrzymano 100,1% związku.

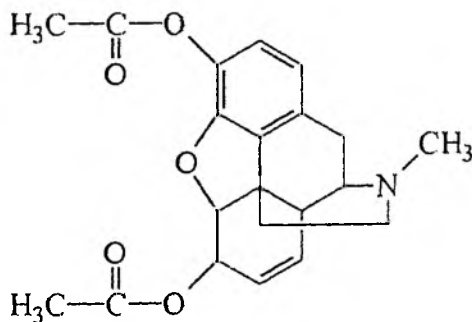
Elektroda flekainidowa



Rysunek 11. Flekainid

Ciekła membrana zawiera kompleks pary jonowej flekainidu z dipikryloaminą (I) lub siarczanem laurylu (II) [19]. Zakres liniowości krzywej odpowiedzi dla elektrod wynosi 10^{-2} – 10^{-5} M, nachylenie charakterystyki 51,3 mV/dekadę dla elektrody (I), a dla (II) 54 mV/dekadę a limit detekcji odpowiednio $8,3 \cdot 10^{-7}$ M i 10^{-9} M. Elektroda ta może być używana do badania jednorodności tabletek flekainidu i do oznaczania czystości surowca, z którego otrzymuje się lek z RSD < 0,5%.

Elektroda heroinowa

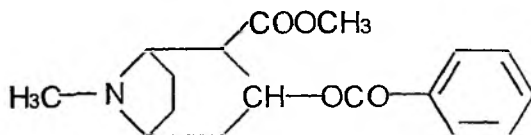


Rysunek 12. Heroina

Elektroda membranowa na bazie PVC do oznaczania heroiny [20] zawiera jako aktywną substancję membrany kompleks typu pary jonowej: heroina-TPB rozpuszczony w plastyfikatorze DOP lub sebacynianie dibutyłowym (DBS). Nachylenie charakterystyk tych elektrod wynoszą odpowiednio $55,2 \pm 0,8$ mV/dekadę dla DOP i $52,1 \pm 0,9$ mV/dekadę dla DBS. Elektrody wykazują prostoliniową zależność potencjału od stężenia heroiny w zakresie stężeń 10^{-4} – 10^{-2} M w buforze mocy jonowej (w 0,1 M buforze cytrynianu, pH = 5) oraz dobrą selektywność w stosunku do

heroiny w porównaniu z morfiną i kodeiną. Elektrode heroinową stosowano do oznaczenia heroiny (w zakresie stężeń 10^{-4} – $2,7 \cdot 10^{-3}$ M) w czystych roztworach metodą dodatku standardu oraz metodą miareczkowania potencjometrycznego. Oznaczono również zawartość heroiny w próbkach narkotyków (RSD = 1,2%).

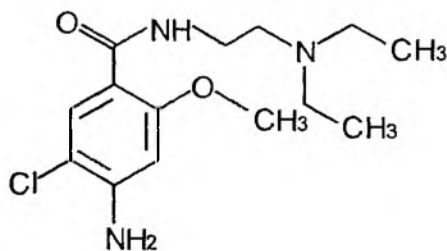
Elektroda kokainowa



Rysunek 13. Kokaina

Jonoselektywną elektrodę kokainową [21] o matrycy z PVC stosowano w pomiarach prowadzonych metodą potencjometrii bezpośredniej i miareczkowaniu potencjometrycznym. Kompleksy typu par jonowych kationu kokainowego z anionami: TPB i anionem soli Reineckego użyto w membranach jonowymiennych na bazie PVC z plastyfikatorami DOP lub DBS. Elektrody wykazują, odpowiedź nernstowską w zakresie stężeń kokainy od 10^{-5} do 10^{-2} M i pH 3–7, niski limit detekcji $3,2 \cdot 10^{-6}$ M. Przy oznaczaniu $6,6 \cdot 10^{-5}$ M chlorowodoru kokainy uzyskano $98\% \pm 0,6\%$ związku. Elektrody wykazują użyteczne analityczne charakterystyki do oznaczeń kokainy w różnych narkotykach, a wyniki oznaczeń są zgodne z wynikami osiągniętymi metodą chromatografii gazowej.

Elektroda metoklopramidowa

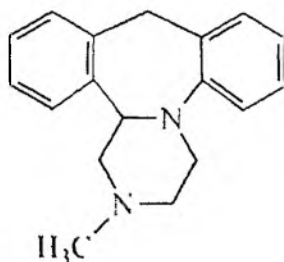


Rysunek 14. Metoklopramid

Spreparowana membrana składa się z dwóch warstw. W skład fazy potencjałotwórczej wchodzi kompleks typu pary jonowej metoklopramid–TPB, ftalan dibutyli (DBP) oraz PVC. Warstwa wewnętrzna zawiera bromek tetrabutylamoniowy, który poprawia przewodnictwo membrany [22]. Elektroda wykazuje prawie nern-

stowskie nachylenie 57,9 mV/dekadę w zakresie stężeń 10^{-1} – 10^{-5} M. Może być stosowana do oznaczeń metoklopramidu w zakresie pH 3–7 w roztworach czystych i preparatach farmaceutycznych (w oznaczeniach metoklopramidu w tabletkach metodą krzywej kalibracyjnej otrzymano SD = 1,4%).

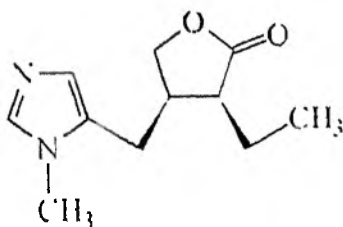
Elektroda mianserynowa



Rysunek 15. Mianseryna

Dinonylnaftalenosulfonian mianseryny został użyty jako wymiennicz jonowy w polimerowej membranie elektrody mianserynowej [23]. Elektroda wykazuje prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki $56 \pm 0,7$ mV/dekadę, limit detekcji $1,5 \cdot 10^{-6}$ M. Elektrode można zastosować do oznaczeń mianseryny w surowcach i produktach farmaceutycznych z RSD > 1,5%.

Elektroda pilokarpinowa

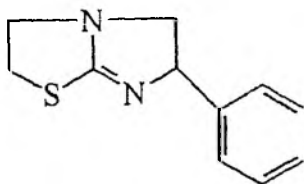


Rysunek 16. Pilokarpina

W oparciu o związki pilokarpiny z tetrakis(4-chlorofenilo)boranem (I) oraz tetrakis(3,5-trifluorometylofenilo)boranem (II), skonstruowano i przebadano membranowe elektrody jonoselektywne czułe na pilokarpinę [24]. Elektrody charakteryzują się nernstowskim nachyleniem charakterystyki 59 i 60 mV/dekadę w zakresie stężeń $3 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-1} M oraz $5,7 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-1} M. Ich potencjał jest stały w zakresie pH od 2,5 do 6,6. Elektrody wykazują bardzo krótki czas odpowiedzi 10 s oraz są

selektywne na jony Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , efedryny, atropiny, strychniny, quinidyny w stosunku do jonu pilokarpiny. Czas życia elektrod wynosi ok. 7 miesięcy. Dla oznaczeń pilokarpiny w kilku środkach farmaceutycznych (Piloplex, Pilocarbil, Pilocarpoftalmina) uzyskano 106–98% związku dla elektrody (I) oraz 93–101% dla elektrody (II).

Elektroda tetramizolowa



Rysunek 17. Tetramizol

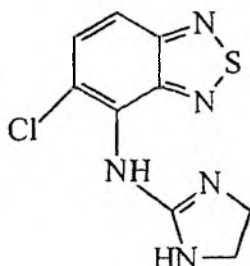
W Tabeli 4 przedstawiono skład i parametry analityczne elektrod tetramizolowych.

Tabela 4. Skład membrany i parametry analityczne elektrod tetramizolowych

Rodzaj przeciwnajonu, [Lit.]	Membrana	Zakres liniowości [M], nachylenie charakterystyki S [mV/dekadę]	zakres pH	Współczynniki selektywności		Wyniki oznaczeń potencjometrycznych
				Interferent	$K_{i,j}^{\text{pot}}$	
TPB [25]	Para jonowa: tetramizol-TPB, DOP, PVC	$4 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-2} 55,7	3–7 dla $c = 10^{-3}$ M	Na^+ K^+ Mg^{2+} glicyna trietanoloamina hydroksyloamina-HCl	$6,6 \cdot 10^{-4}$ $8,2 \cdot 10^{-4}$ $3,1 \cdot 10^{-5}$ $4,2 \cdot 10^{-4}$ $1,5 \cdot 10^{-5}$ $3,3 \cdot 10^{-4}$	Preparat: Tetramizol-10% roztwór Uzyskano od 102,1%, RSD 0,4% do 103,9%, RSD 0,5% (met.dodatku standardu)
Krzemododekawolframian [25]	Para jonowa: tetramizol-PT, DOP, PVC	$4 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-2} 57,0	3–7 Dla $c = 10^{-3}$ M	Na^+ K^+ Mg^{2+} glicyna trietanoloamina hydroksyloamina-HCl	10^{-5} $2,1 \cdot 10^{-4}$ $8,3 \cdot 10^{-6}$ $5,7 \cdot 10^{-6}$ $3,0 \cdot 10^{-7}$ $3,5 \cdot 10^{-5}$	Preparat: Tetramizol-10% roztwór Uzyskano od 101,2%, RSD 0,3% do 103,4%, RSD 0,1% (met.dodatku standardu)

Przedstawione w Tabeli 4 elektrody charakteryzują się podobnymi parametrami analitycznymi z tym, że elektroda zawierająca krzemododekawolframian wykazuje mniejsze wartości współczynników selektywności.

Elektroda tizanidynowa



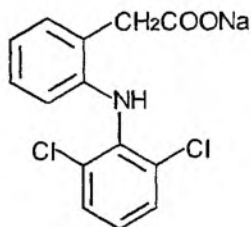
Rysunek 18. Tizanidyna

Skonstruowano 3 typy polimerowych elektrod na bazie PVC plastyfikowanych mieszaniną ftalanu dioktylowego z nitrobenzenem [26]. Jako substancje aktywne membrany, zastosowano pary jonowe tizanidyny z TPB, albo z difosforooftadekawolframianem, lub z krzemododekawolframianem, (stężenie materiału aktywnego w membranie 10^{-3} M). Elektrody wykazują nernstowską odpowiedź w zakresie stężeń $5 \cdot 10^{-6}$ – 10^{-2} M z nachyleniem charakterystyki między 55–57 mV/dekadę. Odpowiedź elektrod nie zależy od zmian pH w zakresie pH 3–7. Elektrody stosowano do bezpośrednich oznaczeń tizanidyny w tabletkach Sirdalut bez wstępnego przygotowania próbki (uzyskano 102,8% związku; RSD = 1,2%).

b. ELEKTRODY ZAWIERAJĄCE W FAZIE MEMBRANOWEJ KATIONY JAKO PRZECIWIJONY

W przypadku elektrod czułych na związki lecznicze o charakterze anionów organicznych jako substancje elektrodowo czynne membrany występują pary jonowe tych anionów z lipofilowymi kationami takimi jak: czwartorzędowe sole amoniowe, czwartorzędowe związki fosfoniowe lub chelaty metali. Przykłady takich elektrod przedstawiono poniżej.

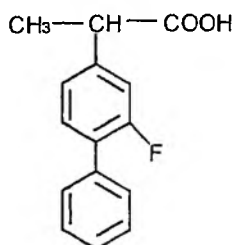
Elektroda diklofenakowa



Rysunek 19. Diklofenak

Kompleks typu pary jonowej: anion diklofenaku oraz kation kompleksowy Ni(II) z tris(batofenantroliną) został użyty jako wymiennicz jonowy polimerowej membrany czulej w stosunku do diklofenaku [27]. Membrana oprócz kompleksu zawiera plastyfikator o-NPOE oraz PVC. Kalibrację elektrody wykonano w roztworach soli sodowej diklofenaku w buforze boranowym o pH 9,6. Elektroda wykazuje prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki $-55,1 \pm 0,2$ mV/dekadę w zakresie stężeń $5 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-2} M, limit detekcji $2,3 \cdot 10^{-5}$ M oraz bardzo krótki czas odpowiedzi ~ 7 s (w roztworach 10^{-3} M diklofenaku). Elektroda może poprawnie działać w roztworach o pH w zakresie 8–12. Wyznaczono współczynniki selektywności względem wielu jonów organicznych (np. benzoesanowy, antranilanowy, salicylanowy, ftalanowy, cytrynianowy, szczawianowy) oraz jonu NO_3^- i SO_4^{2-} . Elektroda jest wysoko selektywna w stosunku do diklofenaku względem wielu karboksylanowych związków alifatycznych i aromatycznych. Oznaczenie diklofenaku metodą potencjometrii bezpośredniej wykonano w czterech preparatach farmaceutycznych (Voltaren, Diclophenac, Diclophen, Cataflam) uzyskując dla 25 mg tabletek odpowiednio $99,3\% \pm 0,6\%$, $100,4\% \pm 0,5\%$, $98,7\% \pm 0,7\%$, $98,5\% \pm 0,6\%$ związku.

Elektroda flurbiprofenowa

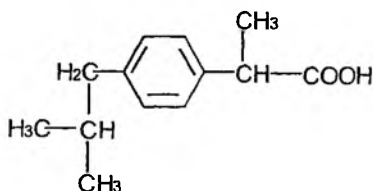


Rysunek 20. Flurbiprofen

Substancją aktywną w elektrodzie do oznaczania flurbiprofenu [28] jest kompleks typu pary jonowej: flurbiprofen–Aliquat 336S (chlorek trikaprylometyloamono-

niowy) rozpuszczony we ftalanie dinonyli jako plastyfikatorze. Elektroda wykazuje prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki $-55,4 \pm 0,7$ mV/dekadę w zakresie stężeń flurbiprofenu od $7 \cdot 10^{-5}$ do 10^{-2} M (w roztworze buforu fosforanowego o pH = 6,8). Limit detekcji wynosi $4,1 \cdot 10^{-5}$ M. Elektroda jest selektywna w stosunku do jonów: octanowych, cytrynianowych, bromkowych, jodkowych i azotanowych. Elektrode zastosowano do oznaczeń flurbiprofenu metodą dodatku standardu w preparacie farmaceutycznym Froben uzyskując RSD < 2%.

Elektroda ibuprofenowa



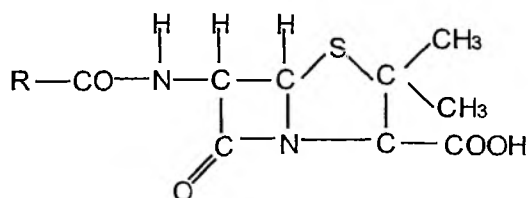
Rysunek 21. Ibuprofen

Elektrodę ibuprofenową opracowano w oparciu o kompleksy asocjacyjne ibuprofenu z kationem metylotrioktyloamoniowym [29] oraz ferroiną [30]. Elektroda [29] wykazuje nernstowskie nachylenie charakterystyki $-59,2$ mV/dekadę, limit detekcji 10^{-4} M, czas odpowiedzi ok. 60 s., dobrą selektywność w stosunku do jonu ibuprofenowego (dla jonu octanowego $K_{\text{ibu,j}}^{\text{pot.}} = 1,1 \cdot 10^{-3}$, szczawiowego $K_{\text{ibu,j}}^{\text{pot.}} = 2,6 \cdot 10^{-3}$, cytrynianowego $K_{\text{ibu,j}}^{\text{pot.}} = 3,4 \cdot 10^{-3}$, siarczanowego $K_{\text{ibu,j}}^{\text{pot.}} = 1,1 \cdot 10^{-3}$). Czas życia elektrody wynosi ponad 1 miesiąc.

Elektroda [30] wykazuje również nernstowskie nachylenie charakterystyki $-59,1$ mV/dekadę, ale niższy limit detekcji $6,5 \cdot 10^{-6}$ M. Natomiast współczynniki selektywności dla jonów octanowego, szczawiowego i siarczanowego są wyższe. Elektroda charakteryzuje się jednak dobrą selektywnością w stosunku do jonów: salicylanowego, winianowego, antranilowego, fosforanowego. Elektrody zastosowano do bezpośrednich oznaczeń ibuprofenu w preparatach farmaceutycznych w postaci tabletek. Dla elektrody [29] uzyskano najlepsze wyniki metodą Grana otrzymując 100,3% związku (SD = 2,7%), dla elektrody [30] uzyskano 100,9% ibuprofenu (SD = 0,5%).

Elektrody selektywne w stosunku do penicylin i cefalosporyn

Podstawą budowy chemicznej wszystkich penicylin jest kwas 6-aminopenicylanowy (6AP), którego cząsteczka składa się z dwóch skondensowanych pierścieni: β laktamowego i tiazolidynowego. Tabela 5 przedstawia budowę penicylin



Rysunek 22. Budowa penicylin

Tabela 5. Rodzaje penicylin

Nazwa penicyliny	R
Benzylopenicylina	
Karbenicylina	
Kloksacylina	

Elektroda benzylopenicylinowa

Opracowany skład membrany elektrody czułej na jony benzylopenicylanowe składa się z 10% kompleksu benzylopenicylina–Aliquat 336S, 60% ftalanu dibutyli, fosforanu tributyli i 30% PVC [31]. Elektroda wykazuje prawie nernstowskie nachylenie charakterystyki ($-57,7$ mV/dekadę) w zakresie stężeń $8 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-1} M. Czas odpowiedzi elektrody wynosi 60 s. Wykonane oznaczenia benzylopenicyliny w roztworach wodnych o stężeniach $1,4 \cdot 10^{-4}$ oraz $1,4 \cdot 10^{-3}$ M wskazują na uzyskanie odpowiednio 95,6% (SD = 2,4) oraz 97,7% (SD = 6,3) substancji.

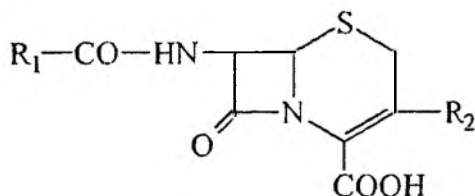
Elektroda karbenicylinowa

Fazę potencjałotwórczą tej elektrody stanowi plastyfikat PVC z zawieszonym w nim ciekłym wymiennikiem Adogen 464 [chlorzek metylotrioktylo(C8–C10)amoniowy] obsadzonym jonami karbenicylanowymi [32]. Niernstowskie nachylenie charakterystyki (-43 mV/dekadę) jest stałe w zakresie pH 4–9. Korzystny współ-

czynnik selektywności względem jonów chlorkowych umożliwia jej analityczne zastosowanie. Wyniki oznaczeń karbenicyliny metodą „dodatku standardu” w syntetycznych próbkach. Błąd pomiaru nie przekraczał 10%.

Elektroda kloksacylinowa

Substancją aktywną elektrody selektywnej względem kloksacyliny jest kompleks kloksacylina–Aliquat 336S [33]. Poza substancją aktywną faza membranowa zawiera ftalan dibutyłu, fosforan tributylu oraz PVC. Nachylenie charakterystyki jest zbliżone do nernstowskiego i wynosi -60 mV/dekadę, zakres pomiarowy $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-1}$ M, limit detekcji $7 \cdot 10^{-6}$ M. Elektroda jest selektywna w stosunku do amoksycyliny, ampicyliny, benzylopenicyliny, kwasu 6-aminopenicylanowego, azotanów chlorków, octanów. Elektrode zastosowano do oznaczeń kloksacyliny w preparatach farmaceutycznych otrzymując dla najniższego stężenia $8,4 \cdot 10^{-5}$ M, 102% związku, a dla najwyższego stężenia $1,3 \cdot 10^{-3}$ M, 100,2% związku.



Rysunek 23. Budowa cefalosporyn

Tabela 6. Rodzaje cefalosporyn

Nazwa cefalosporyny	R ₁	R ₂
Cefalotyna		$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
Cefazolina		$-\text{CH}_2\text{S}-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$ (where the C4H3N2S is a 2-methyl-1,3,4-thiazolidine-5-thione ring)
Cefradyna		$-\text{CH}_3$
Cefuroksym		$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$

Cefalosporyny zbliżone są budową do penicylin, ale zamiast pięcioczłonowego układu tiazolidynowego występuje w nich układ sześcioczłonowy dihydro-tiazyny. Są to związki półsyntetyczne pochodne kwasu 7-aminocefalosporanowego. Tabela 6 przedstawia budowę cefalosporyn.

Elektroda cefalotynowa

Substancją aktywną elektrody selektywnej względem cefalotyny jest kompleks cefalotyna–Aliquat 336S [34]. Elektroda wykazuje nernstowskie nachylenie krzywej odpowiedzi w zakresie stężeń cefalotyny $5 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-1} M, limit detekcji 10^{-5} M, krótki czas odpowiedzi 30 s. Elektrode zastosowano do oznaczeń cefalotyny w preparatach farmaceutycznych w zakresie stężeń 10^{-4} – 10^{-3} M, (odchylenie standardowe 1,5–1,1%)

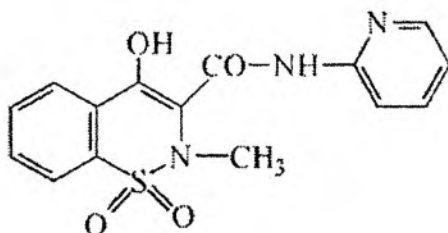
Elektroda cefazolinowa i cefradynowa

Substancją aktywną fazy membranowej tych elektrod jest kompleks odpowiedniej cefalosporyny z Aliquatem 336S [35]. Nachylenie charakterystyk tych elektrod jest prawie nernstowskie i wynosi odpowiednio dla elektrody cefazolinowej $-61,0 \pm 3,9$ mV/dekadę i dla elektrody cefradynowej $-60,3 \pm 1,7$ mV/dekadę, granice detekcji są niskie, $5 \cdot 10^{-5}$ M i $8 \mu 10^{-5}$ M. Elektroda cefazolinowa jest selektywna w stosunku do cefapiryny, cefradyny, ampicyliny, amoksycyliny, chlorków, octanów. Wykonano oznaczenie tych antybiotyków w lekach (Cefradyna, Sefril, Cefazolina). Wyniki oznaczeń są zgodne z wynikami metody jodometrycznej, zalecanej przez Farmakopeę Polską IV

Elektroda cefuroksymowa

Substancją aktywną tej elektrody jest kompleks cefuroksymu z chlorkiem metylotrioktyloamoniowym [36]. Elektroda wykazuje nernstowskie nachylenie odpowiedzi w zakresie stężeń 10^{-4} – 10^{-1} M, czas odpowiedzi 60 s, czas życia 2 miesiące. Elektrode zastosowano do oznaczeń cefuroksymu sodu w leku (Biocefal) w roztworach wodnych o stężeniu 10^{-4} M uzyskując błąd względny 0,7% (metoda krzywej kalibracyjnej) oraz 1,0% (metoda dodatku standardu).

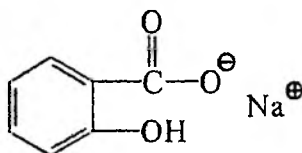
Elektroda piroksykamowa



Rysunek 24. Piroksykam

W pracy [37] opisano konstrukcję oraz charakterystykę potencjometrycznego czujnika z polimerową membraną do oznaczeń anionu piroksykamowego. Substancją elektroaktywną jest kompleks pary jonowej z kationem metylotrioktyloamoniumowym. Elektroda wykazuje nachylenie charakterystyki $-55,8 \pm 0,3$ mV/dekadę w zakresie $5,2 \cdot 10^{-5} - 10^{-2}$ M. Współczynniki selektywności dla jonów octanowych, cytrynianowych, jodkowych są rzędu $K_{\text{ibu}_j}^{\text{pot.}} = 10^{-4}$, dla jonów chlorkowych $K_{\text{ibu}_j}^{\text{pot.}} = 0,8$. Sprawdzono możliwość praktycznego zastosowania elektrody wykonując oznaczenia piroksykamu w preparacie farmaceutycznym Feldene, Uzyskując wyniki oznaczeń (RSD < 2%) zgodne z danymi producenta.

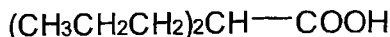
Elektroda salicylanowa



Rysunek 25. Salicylan sodu

Skład pseudociekłej fazy potencjałotwórczej elektrody jonoselektywnej o funkcji salicylanowej przedstawiono w pracy [38]. Substancją aktywną w tej elektrodzie jest kompleks salicylan–Aliquat 336S. Elektroda charakteryzuje się dobrymi parametrami analitycznymi (nachylenie $-58,9$ mV/dekadę, limit detekcji $5 \cdot 10^{-5}$ M), które umożliwiają jej praktyczne zastosowanie. Za pomocą elektrody wykonano oznaczenia zawartości aspiryny w preparatach farmaceutycznych o masie 255 mg z SD = 1,1%, oraz o masie 508 mg z SD = 1%.

Elektroda walproinowa



Rysunek 26. Kwas walproinowy

Opracowano prostą i czułą metodę do oznaczania soli sodowej kwasu walproinowego przy użyciu jonoselektywnej elektrody walproinowej [39]. Polimerowa cieńka membrana na bazie PVC zawiera kompleks walproinian tetradecylotrimetyloamoniowy. Elektroda wykazuje zbliżone do Nernstowskiego nachylenie charakterystyki w zakresie stężeń $2 \cdot 10^{-4}$ – 10^{-2} M, i pH od 6,5 do 11,5. Na odpowiedź elektrody nie wpływają substancje stanowiące masę tabletki oraz rozcieńczalniki stosowane w preparatach farmaceutycznych. Elektrode zastosowano do oznaczeń walproinianu sodu w roztworach w zakresie stężeń $6,2 \cdot 10^{-4}$ – 10^{-2} M, uzyskując RSD 0,4%. Oznaczenie walproinianu sodu w preparatach farmaceutycznych porównano z metodą chromatografii gazowej uzyskując zgodność wyników.

PODSUMOWANIE

W dość obszernym piśmiennictwie dotyczącym zastosowania jonoselektywnych elektrod w analizie farmaceutycznej można wyróżnić dwa nurty: pierwszy dotyczy analitycznego wykorzystania elektrod wytwarzanych seryjnie (np. zastosowanie elektrody jodkowej do oznaczania pochodnych fenotiazyny [40]), drugi omawiany w tej pracy dotyczy konstrukcji elektrod selektywnych względem określonego leku lub grupy leków.

Omówione powyżej jonoselektywne elektrody ograniczono do grupy jak się wydaje najlepiej działających elektrod skonstruowanych na bazie polichlorku winylu, które zawierają w membranie jako substancje elektrodowo czynne kompleksy typu par jonowych. Dla niektórych elektrod czułych na daną substancję farmakologicznie czynną opisano kilka zoptymalizowanych składów membran stosując jako przeciwjony różne związki.

W przedstawionej pracy omówiono przede wszystkim elektrody, które były wykorzystywane do oznaczeń preparatów farmaceutycznych. Elektrody te charakteryzują się:

- możliwością szybkiego i najczęściej selektywnego oznaczania substancji leczniczych
- szybkim czasem odpowiedzi zwykle w granicach 30 s,
- liniowością krzywej kalibracyjnej w przedziale 10^{-5} – 10^{-2} M i limitem detekcji rzędu 10^{-6} M,
- niskim kosztem pojedynczego oznaczenia.

Wiele artykułów opisuje budowę elektrod czułych na dany środek leczniczy, ich parametry analityczne oraz przydatność analityczną, ograniczając się jednak

tylko do czystych substancji aktywnych. Część jednak prac przedstawia również wykorzystanie skonstruowanych elektrod do oznaczania substancji aktywnych w określonych preparatach farmaceutycznych. Elektrody te nie wykazują z reguły selektywności w stosunku do substancji pomocniczych stanowiących masę tabletek (żelatyny, octanu celulozy, laktozy, glikolu polietylenowego, stearynianu magnezu, soli sodowej siarczanu laurylu i innych) lub rozpuszczalników w iniekcjach, więc pomiar potencjometryczny może być wykonywany bez większych zakłóceń.

W przeglądanych artykułach znajdują się jednak tylko sugestie co do możliwości wykorzystania tego typu elektrod do kontroli jakości leków lub w procesie ich produkcji.

Ważnym zagadnieniem w analizie farmaceutycznej jest również oznaczanie substancji czynnych leczniczo w płynach fizjologicznych. Największym jednak ograniczeniem stosowania w tym przypadku tego rodzaju elektrod, oprócz możliwych interferencji składników krwi czy moczu jest zbyt duża wartość (10^{-6} M) limitu detekcji.

W przeprowadzanych oznaczeniach składników aktywnych w preparatach farmaceutycznych dokładność i precyzja pomiaru potencjometrycznego oraz limit detekcji elektrod jonoselektywnych są porównywalne z innymi stosowanymi metodami analitycznymi. Mimo to w dostępnych źródłach: artykułach oryginalnych (1989–2002 r.) artykułach przeglądowych, wydaniach książkowych oraz farmacopeach nie znaleziono danych o możliwości ich wykorzystania w szerokiej praktyce farmaceutycznej. Jednym z głównych powodów jest prawdopodobnie fakt, że opisywane elektrody nie są dostępne handlowo. Niestety zmiana tego stanu rzeczy dalece wykracza poza umiejętności marketingowe autorek.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. Solich, P.E. Macheras, M.A. Koupparis, *J. Pharm. Sci.*, 1995, **84**, 889.
- [2] T. Katsu, K. Yamanak, *Anal. Chim. Acta*, 1993, **276**, 373.
- [3] V.V. Cosofret, R.P. Buck, *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 1993, **24**, 1.
- [4] R.I. Stefan, G.E. Baiulescu, Y. Hassan, *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 1997, **27**, 307.
- [5] Z.Z. Zhang, V.V. Cosofret, *Selective Electrode Rev.* 1990, **12**, 35.
- [6] V.V. Cosofret, R.P. Buck *Pharmaceutical Applications of Membrane Sensors*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1992.
- [7] G.E. Baiulescu, V.V. Cosofret, *Application of Ion-Selective Membrane Electrodes in Organic Analysis*, John Wiley & Sons, N.Y 1977.
- [8] Y.M. Issa, H. Ibrahim, A.F. Shoukry, O.E. Rashiedy, *Microchem. J.*, 1990, **114**, 233.
- [9] E.M. Elnema, F.M. El Zaway, S.S.M. Hassan, *Mikrochim. Acta* 1993, **110**, 79.
- [10] M.A. Ahmed, *Analyst*, 1994, **119**, 1367.
- [11] S.S.M. Hassan, M.A. Ahmed, *J. Assoc. Off. Anal.*, 1991, **74**, 900.
- [12] S.S. M. Hassan, R.M. Abdel-Azis, A.B. Abbas, *Anal. Chim. Acta* 1996, **321**, 47.
- [13] H. Avsec, S. Gomisek, *Anal. Chim. Acta*, 1992, **268**, 307.
- [14] L.H. Nie, D.Z. Liu, S.Z. Yao, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1990, **8**, 379.
- [15] H. Hopkała, A. Witek, R. Szostek, *Acta Pol. Pharm.*, 1999, **56**, 275.

- [16] P.R. Chamorro, R.C. Diaz, *Talanta* 1993, **40**, 1461.
- [17] P.R. Chamorro, R.C. Diaz, *Analyst*, 1992, **117**, 1905.
- [18] A.F. Shoukry, R. El-Sheikh, Y.M. Issa, M. Zareh, *Microchim. Acta*, 1989, **III**, 101.
- [19] R.I. Stefan, G.E. Baiulescu, H.Y. Aboul-Enein, *Analisis*, 1997, **25**, 39.
- [20] S.S.M. Hassan, M.A. Hamado, *Analyst*, 1990, **115**, 623.
- [21] E.M. Elnemma, M.A. Hamada, S.S.M. Hassan, *Talanta*, 1992, **39**, 1329.
- [22] C. Diaz, J.C. Vidal, J. Galban, J. Lanaja, *J. Electroanal. Chem.*, 1989, **258**, 295.
- [23] A.A. Bonaciu, M.S. Ionescu, R.I. Stefan, I. Ioan, H.Y. Aboul-Enein, *Anal. Lett.* 1994, **27**, 1647.
- [24] M.N.M.P. Alcada, J.L.F.C. Lima, C.B.S. Montenegro, *Analyst*, 1994, **119**, 2327.
- [25] Y.M. Issa, M.S. Rizk, A.F. Shoukry, R. Abdel-Aziz, H.M. Abdel-Fattah, E.M. Attia, *Talanta*, 1994, **41**, 135.
- [26] A.A. Boukloze, A. El Jammal, J.C. Vire, G.J. Patriarche, *Anal. Chim. Acta*, 1992, **257**, 41.
- [27] S.S.M. Hassan, M. Abdel-Azis, M.S. Abdel-Samad, *Analyst*, 1994, **119**, 1993.
- [28] A.A. Bonaciu, A. Grasu, H.Y. Aboul-Enein, *Anal. Chim. Acta*, 1995, **311**, 193.
- [29] R. Dumkiewicz, J. Lenik, *Chem. Anal.*, (Warsaw), 2001, **46**, 31.
- [30] S.S.M. Hassan, W.H. Mahmoud, M.S. Abdel-Samad, *Microchimica Acta*, 1998, **129**, 251.
- [31] R. Dumkiewicz, *Chem. Anal.* (Warsaw), 1992, **37**, 203.
- [32] R. Dumkiewicz, K. Sykut, A. Kusak, G. Czuba, *Ann. Univ. M.C.S. Sec. AA*, 1989, Vol. **XLIV**/**XLV**, **3**, 17.
- [33] R. Dumkiewicz, *Talanta*, 1989, **36**, 509.
- [34] R. Dumkiewicz, *Analyst*, 1989, **114**, 21.
- [35] R. Dumkiewicz, *Ann. Univ. M.C.S. Sec. AA*, 1989, Vol. **XLII/XLIII**, **1**, 1.
- [36] R. Dumkiewicz, C. Wardak, K. Pokrzywa, *Chem. Anal.* (Warsaw), 1999, **44**, 857.
- [37] S. Khalil, N. Borham, M.A. El-Ries, *Anal. Chim. Acta*, 2000, **414**, 215.
- [38] R. Dumkiewicz, K. Sykut, A. Kusak, *Chem. Anal.* (Warsaw), 1992, **37**, 35.
- [39] H. Suzuki, K. Akimoto, H. Nagakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, **39**, 133.
- [40] H. Hopkała, *Anal. Lett.*, 1990, **23**, 159.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 lipca 2002

PERWAPORACJA – „SEPARACJA PRZEZ SITKO BEZ DZIUREK”

PERVAPORATION – „SEPARATION THROUGH STRAINER WITHOUT HOLES”

Piotr Wojciechowski¹, Monika Kubasiewicz²

¹ *Institut Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich
Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław
p.wojciechowski@poczta.pwr.wroc.pl*

² *Institut Inżynierii Chemicznej i Urządzeń Ciepłych
Politechnika Wroclawska
ul. Norwida 4/6, 50-373 Wrocław
monikaq@iic.pwr.wroc.pl*

Abstract

1. Procesy membranowe
 2. Perwaporacja
 3. Membrany perwaporacyjne
 4. Praktyczne zastosowania perwaporacji
 5. Aspekty ekonomiczne perwaporacji
 6. Perspektywy rozwoju perwaporacji
- Piśmiennictwo cytowane
-



Mr inż. Monika Kubasiewicz ukończyła Wydział Inżynierii Środowiska, kierunek Ochrona Środowiska na Politechnice Wrocławskiej. Obecnie jest doktorantką w Instytucie Inżynierii Chemicznej i Urządzeń Ciepłych. Temat jej pracy doktorskiej związany jest z badaniem zjawiska perwaporacji w kontekście ochrony środowiska.

Dr inż. Piotr Wojciechowski jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej. Podczas pracy w Instytucie Inżynierii Chemicznej zajmował się między innymi opracowaniem modelu opisującego proces perwaporacji przez membrany hydrofobowe oraz dehydratacją alkoholu w procesie perwaporacji. Aktualnie pracuje na Politechnice Wrocławskiej w Instytucie Chemii Nieorganicznej, gdzie zajmuje się modelowaniem komputerowym struktur i zjawisk związanych z chemią nieorganiczną i bio-nieorganiczną.

ABSTRACT

The term 'pervaporation' was firstly used by Kober in 1917 to name phenomena observed during laboratory experiment [1]. He noted, „In the course of some experiments on dialyzation, my assistant, Mr. C.W. Eberlein, called my attention to the fact that a liquid in a collodion bag, which was suspended in the air, evaporated, although the bag was tightly closed. At first we were inclined to ascribe it to evaporation through a small aperture at the top of the bag, but further experiments and especially the speed of evaporation soon forced us to the conclusion that the aqueous vapour is given off through the membrane, as though the water were suspended as a solid without any membrane present. This phenomenon we have named pervaporation”.

Usually, we think about membrane like about strainer, which holds bigger participle, and passes the smaller one. But in pervaporation process, we use smooth, non-porous membranes without „holes”. The clue of pervaporation phenomena is that this technique is based on a solution-diffusion mechanism combined with a phase change from liquid phase on feed membrane side to gas phase on permeate membrane side. Therefore it can be used to solve separation problems encountered with traditional, equilibrium-based, separation techniques. The driving force in pervaporation is a difference in chemical potential between feed and permeate side. The separation is achieved by different mass transfer rates of the components through the membrane. Generally, the mass transfer of the permeants in pervaporation process can be distinguished by the three different steps [2, 3, 4, 5]:

1. selective absorption on membrane surface at the feed side,
2. selective diffusion through the membrane (in some cases this effect is connected with molecular solvation of the permeants in membrane volume),
3. desorption into the vapour permeate on the permeate side.

Nowadays, among the various membrane processes, pervaporation is considered as one of the most promising processes for many industrial applications from dehydration of alcohols to recover organic compounds from wastewater [6]. Other applications of the pervaporation technology such as separation of organics mixtures and breaking azeotropes have also made progress.

WSTĘP

Potocznie membrany kojarzone są jako przegrody porowate, umożliwiające przepływ cząstek o średnicy mniejszej od wielkości ich porów, a zatrzymujące cząstki większe. Czy zatem w procesach membranowych możliwa jest separacja cząstek o zbliżonych rozmiarach? Czy wreszcie możliwy jest rozdział w procesie membranowym izomerów danego związku?

Niniejszy artykuł poświęcono procesowi perwaporacji, łamiącemu podany powyżej stereotyp przyrównujący membrany do „sita o zdefiniowanych otworach”. W tym celu omówiono mechanizm separacji, który dzięki swej specyfice umożliwia rozdział mieszaniny związków, nie tylko w oparciu o różnicę wielkości cząstek.

PROCESY MEMBRANOWE

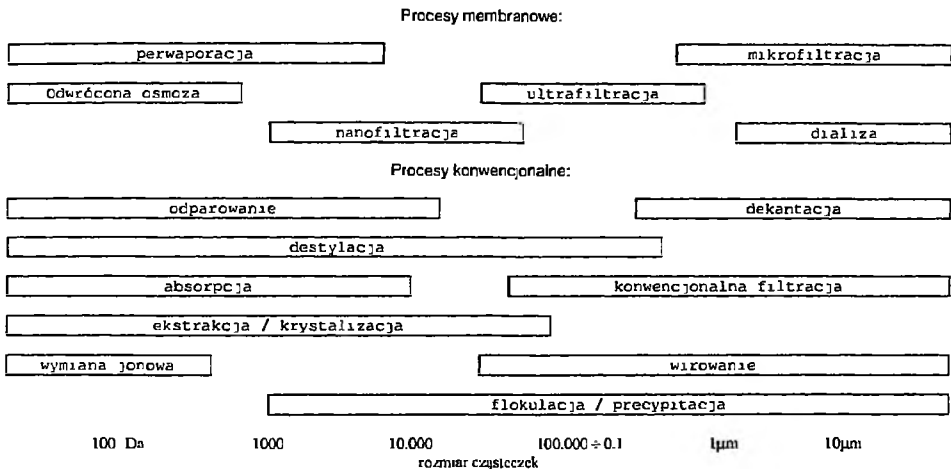
Klasyfikacja procesów membranowych dokonywana jest na podstawie siły napędowej wywołującej transport składników surowca, co przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka procesów membranowych

proces	surowiec	permeat	siła napędowa	zastosowanie
dializa	ciecz	ciecz	różnica stężeń	separacja makrocząstek
elektrodializa	ciecz	ciecz	potencjał elektrostatyczny	rozdzielanie makrocząstek od elektrolitów
kontaktowanie składników ↳ ekstrakcja mem. ↳ absorpcja mem. ↳ destylacja mem.	ciecz ciecz ciecz	ciecz ciecz ciecz	różnica stężeń różnica aktywności różnica temperatur	rozdzielanie składników roztworów rzeczywistych
membranowa separacja gazów	gaz	gaz	potencjał chemiczny	separacja gazów
mikrofiltracja	ciecz	ciecz	$\Delta P \leq 2$ bar	separacja mikrocząstek
ultrafiltracja	ciecz	ciecz	ΔP 2-10 bar	separacja makrocząstek
nanofiltracja	ciecz	ciecz	ΔP 8-20 bar	separacja makrocząstek i jonów wielowartościowych
odwrócona osmoza	ciecz	ciecz	ΔP 20-80 bar	separacja jonów jednowartościowych
perwaporacja	ciecz	gaz	potencjał chemiczny	rozdzielanie lotnych składników ciekłych roztworów rzeczywistych
separacja gazów	gaz	gaz	ciśnienie parcjalne	rozdzielanie mieszanin gazowych

Główne siły napędowe procesów membranowych to różnica ciśnień, różnica stężeń (aktywności), różnica potencjału elektrostatycznego oraz różnica temperatur. W niektórych przypadkach może występować więcej niż jedna siła napędowa. W rezulta-

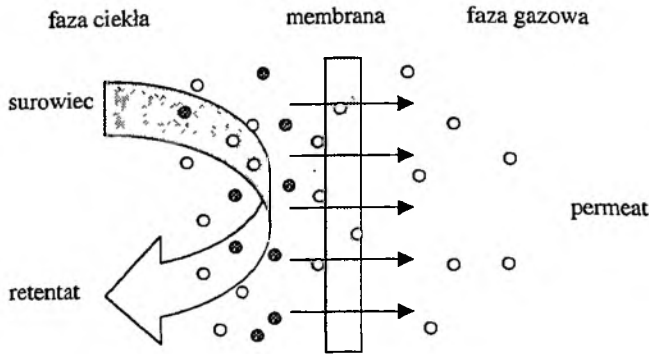
cie uzyskuje się gradient potencjału chemicznego wywołujący strumień masy przez membranę. Można powiedzieć, że nie ma konwencjonalnego procesu rozdzielania występującego w inżynierii procesowej, którego nie można by zastąpić procesem membranowym, co przedstawiono schematycznie na Rys. 1 [7]. Rozdzielanie przebiega w sposób czysto fizyczny, tj. składniki nie ulegają przemianom chemicznym ani biologicznym. Proces separacji zachodzi wówczas, gdy co najmniej jeden ze składników mieszaniny przechodzi przez membranę, a inne zostają przez nią w większym lub mniejszym stopniu zatrzymane. Poszczególne procesy membranowe można bardzo łatwo integrować z innymi klasycznymi lub membranowymi procesami separacji, co prowadzi do tzw. procesów hybrydowych, optymalnych rozwiązań np. w zakresie oczyszczania.



Rysunek 1. Zestawienie procesów separacji ze względu na wielkość rozdzielanych cząsteczek

PERWAPORACJA

Perwaporacja jest techniką rozdziału wykorzystującą membrany lite, określane potocznie jako gęste, bądź gładkie. Separacja wynika z różnic sorpcji i rozpuszczalności poszczególnych składników w nieporowatej membranie oraz szybkości ich dyfuzji poprzez membranę perwaporacyjną. Ze względu na właściwości procesu, w przypadku perwaporacji możliwy jest rozdział substancji nie tylko w oparciu o różnicę wielkości separowanych cząsteczek, ale także w oparciu o ich właściwości fizyczne, takie jak hydrofobowość (hydrofilowość), bądź struktura enancjomeryczna. Membrana stanowi barierę pomiędzy fazą ciekłą (znajdującą się po stronie surowca/retentatu), a fazą gazową (znajdującą się po stronie permeatu) – Rysunek 2. Transport masy przez membranę odbywa się dzięki gradientowi potencjału chemicznego pomiędzy nadawą/retentatem a permeatem. Selektowność danej membrany jest zdeterminowana składem nadawy.

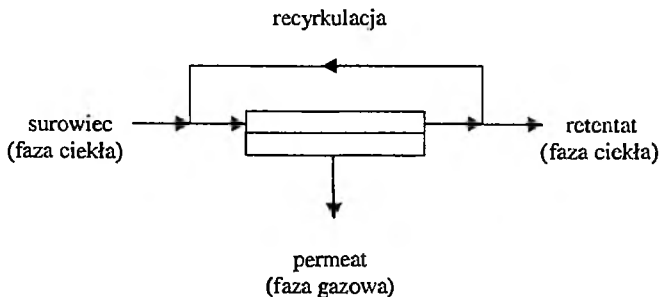


Rysunek 2. Ogólny schemat perwaporacji jako procesu separacji

Do opisu procesu perwaporacji wykorzystuje się model oparty na mechanizmie rozpuszczania i dyfuzji [2, 3, 4, 5]. Zakłada on:

- 1) Selektywną sorpcję składników na membranie po stronie surowca.
- 2) Selektywną dyfuzję przez membranę permeowanych substancji. (W określonych przypadkach proces ten może być związany z molekularnym rozpuszczaniem permeowanej substancji w objętości membrany).
- 3) Desorpcję par po drugiej stronie membrany.

Sorpcja i dyfuzja w polimerze ma podstawowe znaczenie w transporcie dyfundowanych składników. Desorpcja do fazy gazowej, ze względu na obniżone ciśnienie po stronie permeatu, nie powoduje istotnych oporów w transporcie masy. Dyfuzyjność i rozpuszczalność w perwaporacji silnie zależy od rodzaju użytej membrany i składu surowca. Ogólny schemat perwaporacji przedstawiono na Rysunku 2. Do komórki z membraną dostarczany jest ciepły surowiec, który obmywa powierzchnię membrany. W zależności od użytej membrany część surowca ulega sorpcji na jej gładkiej powierzchni, a następnie dyfunduje w głąb materiału tworzącego membranę. Jeśli permeowana substancja znajduje się także w retentacie, może być on zawrócony z powrotem na membranę (Rysunek 3).



Rysunek 3. Schemat pracy instalacji do perwaporacji z recyrkulacją.
Tryb stacjonarny (feed & bleed) ze stałym zasilaniem surowca i upustem retentatu oraz krzyżowo-prądowym przepływem

W czasie dyfuzji preferencyjnych składników mieszaniny i ich rozpuszczania, może nastąpić pęcznienie membrany, które dodatkowo ułatwia transport masy. Należy jednak pamiętać, że pęcznienie nie może przekroczyć pewnej maksymalnej wartości. W przeciwnym wypadku, może nastąpić zachwianie stabilności układu, efektem czego może być spadek współczynnika selektywności.

Rozszerzeniem modelu rozpuszczalno-dyfuzyjnego, jest model opornościowy (ang. *resistance-in series model*) wyróżniający dwie dodatkowe warstwy stwarzające „opór” związany z transportem masy: warstwę graniczną cieczy położoną przy styku z powierzchnią gładką membrany i warstwę nośną, zapewniającą odpowiednią sztywność membrany. Alternatywnie, w przypadku transportu masy przez membranę większej ilości składników, stosuje się modele opierające się na termodynamice procesów nieodwracalnych (TIP) [8]. Dla zilustrowania złożoności zagadnień związanych z transportem masy przez membranę przedstawiono przykładowy profil stężenia substancji hydrofobowej dyfundującej przez membranę hydrofobową. Na Rysunku 4 wyszczególniono obszary wyróżniane przy analizie kinetyki procesu. Dodatkowo uwzględniono oddziaływania hydrofobowe, dzięki którym w określonych warunkach, może nastąpić wzrost koncentracji penetranta jeszcze w fazie ciekłej przy powierzchni membrany [7]. Ilościowo transport masy poprzez membranę (warstwę membrany) opisywany jest przez pierwsze prawo Ficka, w którym strumień permeatu jest wprost proporcjonalny do współczynnika dyfuzji substancji permeowanej oraz jej stężenia, a odwrotnie proporcjonalny do grubości membrany (warstwy). Dyfuzyjność substancji w warstwie materiału membranotwórczego jest wypadkową właściwości fizykochemicznych substancji permeowanej (masa molarowa, hydrofobowość/hydrofilowość, zdolność do tworzenia klastrów) i samej membrany (struktura molekularna, ruchliwość wiązań polimerów). Generalnie, w większości modeli transportu masy, upraszcza się opis matematyczny perwaporacji uwzględniając jedynie warstwy charakteryzujące się największym oporem przepływu substancji i wpływające w największym stopniu na selektywność rozdziału [9–14].

Dla czytelnika związanego z polską nomenklaturą, należy nadmienić, iż terminy „retentat” i „permeat” powszechnie stosowane są do opisu procesu perwaporacji [15], a stosowanie zapożyczeń z innych procesów może czasem prowadzić do nieporozumień. Jakkolwiek pojęcie surowca (nadawy) jednoznacznie związane jest z medium, które dostarczamy do układu (podajemy na membranę), to pojęcie produktu w przypadku perwaporacji nie jest już jednoznaczne, gdyż w zależności od procesu technologicznego, produkt może być kojarzony z retentatem lub permeatem, bądź jednocześnie z permeatem i retentatem. Przykładowo w procesie oczyszczania ścieków z zastosowaniem membran hydrofobowych odpadem jest permeat, czyli substancje organiczne przechodzące przez membranę, a produktem retentat, czyli oczyszczona woda. Odwrotnie definiujemy składniki w przypadku perwaporacji wanilii: tu produktem jest permeat, będący oczyszczoną po przejściu przez membranę wanilią. Natomiast w przypadku rozdziału bezwodnej mieszaniny subs-

tancji organicznych jako produkt separacji uznawany jest zarówno retentat, jak i permeat.

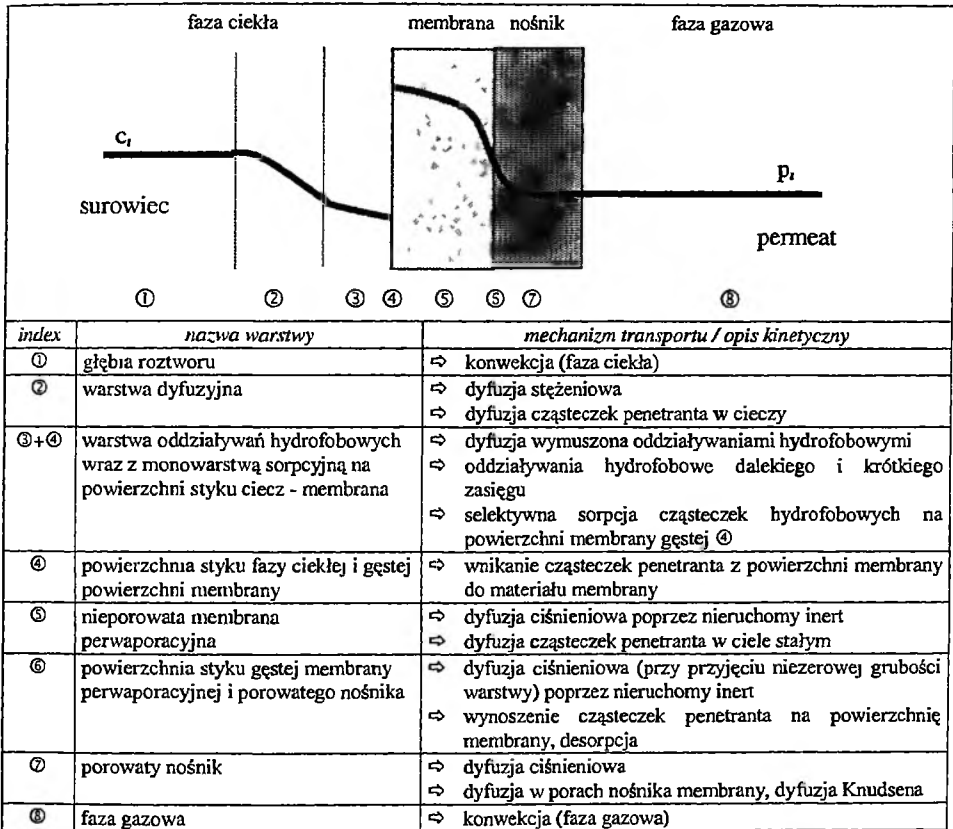
MEMBRANY PERWAPORACYJNE

Jak już wspomniano wcześniej, transport masy w procesie perwaporacji odbywa się przez lite nieporowate membrany*. Są to takie materiały, których porowatość rozpatrywana jest na poziomie molekularnym, co obrazowo można zilustrować stwierdzeniem, iż pory w nich są mniejsze niż w papierze poligraficznym, na którym drukowane są „Wiadomości Chemiczne”. W przypadku membran polimerowych wolna przestrzeń może być nawet mniejsza od rozmiarów samych cząsteczek penetranta. Biorąc pod uwagę strukturę, zaliczane są one do membran asymetrycznych, uzyskiwanych na drodze rozdzielania fazowego lub metodą dwustopniową (membrany kompozytowe). W przypadku membran asymetrycznych, o skuteczności procesu decyduje warstwa naskórkowa, której grubość oraz zwartość wpływa na przepuszczalność hydrauliczną oraz selektywność procesu. Ponieważ wydajność procesu jest odwrotnie proporcjonalna do grubości membrany, stąd dąży się do tego, aby warstwa naskórkowa była jak najcieńsza. W związku z tym zalecane jest wytwarzanie membran, o znacznej porowatości warstwy podtrzymującej (ang. *support*), w celu minimalizacji jej wpływu na transport masy penetranta. Praktykuje się preparowanie membran trójwarstwowych, gdzie pomiędzy warstwą aktywną i nośną, występuje dodatkowo warstwa nieselektywna podtrzymująca naskórek.

Ze względu na charakter procesu, w którym aktywna część membrany kontaktuje się z ciekłym surowcem, a permeat po przejściu przez membranę odbierany jest w fazie gazowej, perwaporację określa się także, jako *odparowanie przez membranę*. Z tego też względu membrana bywa także traktowana jako trzecia faza, rozgraniczająca fazę ciekłą i gazową. Separacja odbywa się na podstawie różnicy w rozpuszczalności poszczególnych składników w nieporowatej membranie oraz szybkości ich dyfuzji przez membranę. W przypadku perwaporacji możliwy jest rozdział substancji także w oparciu o ich właściwości fizyczne, takie jak hydrofobowość (hydrofilowość) lub struktura enancjomeryczna. Na przykład jeśli użyjemy membrany hydrofobowej do rozdzielania składników mieszaniny wodnej, zaobserwujemy słabą zwilżalność powierzchni membrany poprzez wodę, natomiast składniki mieszaniny o właściwościach hydrofobowych będą gromadzić się przy jej powierzchni (warstwa © na rysunku 4). W zależności od właściwości warstwy separacyjnej zaabsorbowane na powierzchni składniki mogą selektywnie wnikać (rozpuszczać się w membranie) i dyfundować przez jej powierzchnię. Selektywność membrany wynika więc z różnej rozpuszczalności substancji w jej objętości oraz z różnicy

* Sporadycznie wykorzystuje się w perwaporacji także membrany porowate. Przykładowo porowate membrany węglowe (PCMPs) wykorzystuje się do separacji benzenu z mieszaniny azotopowej benzen-cykloheksan [9].

szybkości dyfuzji poszczególnych składników penetrujących membranę. Widać to szczególnie, gdy wykonamy membranę złożoną z usieciowanych polimerów, zawierających w swojej strukturze mery o zdefiniowanej chiralności. W tym przypadku możemy traktować membranę jako monochiralne środowisko, które dzięki przypisanej mu różnicy w rozpuszczalności i dyfuzyjności dla poszczególnych enantiomerów geometrycznych związków, umożliwia rozdział metodami fizycznymi nawet mieszaniny racemiczne.



Rysunek 4. Przykładowy profil stężenia substancji hydrofobowej dyfundującej przez membranę hydrofobową z uwzględnieniem obszarów o różnych właściwościach ze względu na charakter transportu masy.

Uwzględniono oddziaływania hydrofobowe

Przykładowe typy membran i dziedziny ich zastosowania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Polimerowe membrany perwaporacyjne i przykładowe ich zastosowania

Typ perwaporacji	Opis	Przykładowe membrany oznaczenie (polimer)	Przykładowe zastosowania
Perwaporacja z użyciem membran hydrofilowych	Przez membranę preferencyjnie usuwana jest z roztworu woda.	<input type="checkbox"/> PVA (poli(alkohol winylowy)) <input type="checkbox"/> PAV/PAN (poli(alkohol winylowy) / poliakrylonitryl) <input type="checkbox"/> PEI (polieterimid) <input type="checkbox"/> CS (chitozan)	<input type="checkbox"/> łamanie mieszanin azeotropowych <input type="checkbox"/> dehydratacja mieszanin (np. dehydratacja r-ru glikolu etylenowego)
Perwaporacja z użyciem membran hydrofobowych	Z wodnego roztworu specyficznie usuwane są składniki organiczne.	<input type="checkbox"/> PDMS (poli(dimetylosiloxan)) <input type="checkbox"/> PTFE (poli(tetrafluoro-etylen)) <input type="checkbox"/> PB (polibutadien) <input type="checkbox"/> PP (polipropylen) <input type="checkbox"/> PEBA („miękki” polieter + „sztywny” poliamid) <input type="checkbox"/> AGAR (agarozą) <input type="checkbox"/> PTMSP (poli (1-trimetylsililko-1-propylen))	<input type="checkbox"/> usuwanie zanieczyszczeń z wód gruntowych <input type="checkbox"/> uzdatnianie wody do picia <input type="checkbox"/> usuwanie alkoholu z piwa i wina <input type="checkbox"/> oczyszczanie waniliny
	Z bezwodnej mieszaniny substancji organicznych usuwane są określone jej składniki.	<input type="checkbox"/> PDMS (polidimetylosiloxan) <input type="checkbox"/> PAV/PAN (poli(alkohol winylowy) / poliakrylonitryl) <input type="checkbox"/> PEI (polieterimid) <input type="checkbox"/> AGAR (agarozą)	<input type="checkbox"/> rozdział mieszaniny benzenu i cykloheksanu <input type="checkbox"/> rozdział mieszaniny metanolu i eteru metylo <i>tert</i> -butylowego

Z technologicznego punktu widzenia bardzo ważnym czynnikiem jest możliwość zwiększenia sprawności procesu. Dla danej membrany i określonej mieszaniny, wzrost wydajności osiąga się poprzez:

1. zwiększenie dyfuzyjności substancji w membranie – w przypadku perwaporacji realizuje się to poprzez wzrost gradientu ciśnienia. Standardowo permeat jest odbierany przy podciśnieniu (pompa próżniowa), podczas gdy surowiec może być podawany pod ciśnieniem. Alternatywnie stosuje się odbiór permeatu wymuszony przepływem inercyjnego gazu. Dyfuzyjność może być także zintensyfikowana poprzez podwyższenie temperatury procesu, co zwiększa prężność danego składnika (po stronie retentatu) [16, 17];
2. rozwiniecie powierzchni membrany (w przypadku perwaporacji standardowo uzyskuje się wydajności rzędu od kilku do kilkunastu kilogramów permeatu na metr kwadratowy membrany w ciągu godziny);
3. zmniejszenie różnicy temperatury wywołanych odparowaniem surowca przy powierzchni membrany poprzez zmianę warunków hydraulicznych procesu;
4. zmianę warunków reologicznych przepływu surowca nad powierzchnią membrany (zmianę sposobu podawania nadawy na powierzchnię membrany);
5. dodanie trzeciej substancji wpływającej na sorpcję lub/i szybkość dyfuzji penetranta. Przykładowo dodanie fruktozy do mieszaniny etanol-woda, zwiększa permeację alkoholu [19].

ZASTOSOWANIA PERWAPORACJI

Pierwsze próby komercyjnego zastosowanie perwaporacji do usuwania zanieczyszczeń organicznych z wody datują się na rok 1989. Stało się to za sprawą opracowania membran odpornych chemicznie i stabilnych w podwyższonej temperaturze. Powszechnie znanym i wykorzystywanym jest proces opracowany przez firmę GFT, polegający na usuwaniu alkoholu z piwa, wina oraz likierów. Membrany polidimetylowo-silikonowe są powszechnie używane w browarnictwie do usuwania etanolu z piwa przy produkcji piwa bezalkoholowego. Oleje fuzlowe (jak na przykład frakcja amyłowa i propylowa) mogą być także rozdzielane tą techniką. W wielu przypadkach uzyskany permeat jest wysoce użyteczny, przykładowo przy produkcji nisko alkoholowych win lub brandy. Z tym zagadnieniem związany jest także problem usuwania alkoholu metylowego, który obok alkoholu etylowego powstaje w procesie fermentacji. Jego usuwanie innymi metodami niż perwaporacja na ogół powoduje obniżenie walorów zapachowo-smakowych produkowanych napojów alkoholowych.

Generalnie ze względu na właściwości perwaporacji, proces ten znajduje głównie zastosowanie w przypadkach, gdy zależy nam na wysokiej efektywności oczyszczania danej substancji lub gdy separujemy składniki mieszaniny, które trudno byłoby rozdzielić innymi metodami fizyczno-chemicznymi oraz wówczas, gdy wskazują na to względy ekonomiczne. Poniżej przedstawiono przykładowe zastosowania perwaporacji:

- *usuwanie zanieczyszczeń organicznych z wody, zastosowanie technik perwaporacji do usuwania i odzyskiwania substancji organicznych z wód gruntowych i ścieków przemysłowych* — aktualnie temat ten cieszy się dużym zainteresowaniem w związku z wymogami ochrony środowiska oraz możliwością redukcji zanieczyszczeń do poziomu ppm, co jest bardzo istotne zwłaszcza przy usuwaniu substancji rakotwórczych z wody [20, 21]. Przy zastosowaniu membran hydrofobowych, przez membranę przenoszone są preferencyjnie substancje organiczne [22], a otrzymany permeat stanowi skoncentrowany roztwór substancji organicznych, co dodatkowo ułatwia ich późniejszą utylizację. Ponadto, w przeciwieństwie do destylacji, nie jest konieczne podgrzewanie surowca aż do temperatury wrzenia, co znacząco redukuje koszty procesu;
- *uzyskiwanie bezwodnego alkoholu* — przy zastosowaniu membran hydrofilowych przez membranę dyfundują cząsteczki wody, podczas gdy alkohol zatrzymywany jest po stronie retentatu. Preferencyjne odbieranie wody po stronie permeatu, daje możliwość ominięcia azeotropu i uzyskanie 99,9% alkoholu etylowego;
- *rozdzielanie mieszanin bliskowrzących* — w przypadku perwaporacji, kryterium rozdziału nie opiera się na temperaturze wrzenia substancji, a na ich różnej rozpuszczalności i dyfuzyjności w membranie (np. wspomniany proces roz-

działu benzenu i cykloheksanu, dla którego różnica temperatur wrzenia czystych składników wynosi $0,6^{\circ}\text{C}$ [9]);

- *rozdział izomerów związków organicznych* — przy zastosowaniu membran wykonanych z polimerów stereoregularnych o zdefiniowanej budowie przestrzennej uzyskuje się w membranie środowisko monochiralne, w którym preferowany jest transport określonych izomerów strukturalnych;
- *usuwanie z roztworów wodnych związków organicznych o wysokich temperaturach wrzenia* (np. toluenu, fenolu). Proces usuwania związku z roztworu wodnego może być także połączony z jego oczyszczaniem, np. do otrzymywania wanilii (4-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu). W przypadku wanilii może być ona oczyszczona także na drodze kolejno: ekstrakcji, destylacji próżniowej i ponownej rekrytalizacji z roztworu wodnego, jednak perwaporacja umożliwia zastąpienie wymienionych procesów pojedynczym procesem jednostkowym. Należy tu zaznaczyć, iż zgodnie z międzynarodowymi normami dotyczącymi żywności, aromaty oznaczone jako naturalne powinny być separowane wyłącznie na drodze fizycznych operacji [23];
- *odwadnianie wyższych alkoholi i amin;*
- *rozdział substancji podatnych na rozkład termiczny* — w przypadku perwaporacji rozdział substancji może być dokonany poniżej ich temperatury wrzenia, co może stanowić ogromną zaletę w przypadku usuwania lotnych związków organicznych ulegających rozkładowi w podwyższonej temperaturze, takich jak alkohole, ketony i estry. Proces ten wykorzystywany jest m.in. w przemyśle spożywczym do separacji substancji o właściwościach zapachowych i smakowych (aromaty).

W literaturze spotykany jest także podział charakteryzujący zastosowania skupiające się na układach, w których woda stanowi znaczącą część surowca; obejmuje on cztery grupy: ① odzyskiwanie rozpuszczalnika, ② usuwanie zanieczyszczeń, ③ zagęszczanie substancji organicznej, ④ specyficzne procesy usuwania substancji organicznych.

ASPEKTY EKONOMICZNE PERWAPORACJI

O przydatności danej techniki do zastosowań komercyjnych decydują czynniki ekonomiczne, które powinny uwzględniać całkowite koszty procesu, dostępność danej techniki, jej wpływ na środowisko, niezawodność, etc. Nasuwa się tu pytanie, czy proces perwaporacji rzeczywiście jest opłacalny, jeśli gęste membrany perwaporacyjne mają przeciętnie o kilka rzędów mniejszą wydajność, niż membrany porowate stosowane w innych procesach membranowych, a jednocześnie wymagane jest utworzenie gradientu ciśnienia oraz podwyższenie temperatury procesu?

Odpowiedzi na to pytanie może dostarczyć analiza efektywności procesu usuwania zanieczyszczeń organicznych z wody. Dla porównania zestawmy perwapo-

racje z powszechnie stosowanym procesem oczyszczania wody poprzez przepuszczenie jej przez złożę aktywne (np. węglowe). W obydwu przypadkach do układu wprowadzamy całą objętość nadawy, jednakże w przypadku perwaporacji surowiec jedynie obmywa powierzchnię membrany, a dyfunduje przez nią tylko znikoma część objętości nadawy, zawierająca głównie zanieczyszczenia organiczne. Natomiast przez złożę aktywne musimy przepuścić całą objętość nadawy. Koszt podgrzania surowca może być zrekomensowany brakiem konieczności utylizacji zużytego złoża absorpcyjnego, gdyż może być ono źródłem kolejnych zanieczyszczeń. W przypadku perwaporacji dodatkowym atutem jest to, iż zanieczyszczenia otrzymujemy w formie koncentratu będącego mieszaniną związków organicznych.

Dla perwaporacji istotne koszty związane są z podgrzaniem surowca do odpowiedniej temperatury, jednakże w przypadku ścieków przemysłowych woda procesowa często ma temperaturę rzędu 50–90°C. Ponadto w przeciwieństwie do destylacji nie jest potrzebne podgrzanie surowca do temperatury wrzenia. Dlatego też w przypadku, kiedy ilość składników wyżej wrzących jest niewielka, proces perwaporacji staje się konkurencyjny w stosunku do procesu destylacji, w którym konieczne jest zużycie energii na odparowanie niższej wrzących składników. W przypadku odwadniania roztworów związków organicznych do poziomu od setek ppm do 10 ppm przyjmuje się, że perwaporacja jest opłacalna wówczas, gdy zawartość wody w tych roztworach jest mniejsza od 10%. Co się zaś tyczy usuwania związków organicznych z wody, stosowne jest użycie perwaporacji, gdy zawartość ich zawiera się w przedziale od 100 ppm do 60 000 ppm [24].

Drugim istotnym zagadnieniem pod względem ekonomicznym jest dostępność membran perwaporacyjnych i ich właściwy dobór. Na tym polu, dzięki rozwojowi inżynierii materiałowej, w ostatnich latach pojawiło się szereg nowych membran. Dziś użytkownik projektując dany proces może zastanowić się nad np. wyborem względnie tanich membrany agarozowych [25], możliwych do wykonania w podstawowo wyposażonym laboratorium chemicznym. Może dokonać zakupu, w jednej z wielu komercyjnych firm, membrany polimerowej, o określonych właściwościach separacyjnych. Może wreszcie dokonać zakupu membrany z materiałów nieorganicznych (np. silikonowych [26], aluminiowo-silikonowych lub wykorzystujących zeolity [27]). Membrany te są na ogół znacznie droższe, ale cechują się większą odpornością na warunki fizyczne prowadzenia procesu oraz dłuższą żywotnością.

Pod względem ekonomicznym i technologicznym, duże znaczenie ma także to, że perwaporację można stosować w procesach hybrydowych, na ogół jako ostatni stopień umożliwiający oczyszczanie substancji nawet do poziomu ppm. Jest to bardzo istotny problem, np. gdy mamy do czynienia z zanieczyszczeniem wody dioksynami, toksycznymi nawet w bardzo małych stężeniach [28]. Często perwaporacja umożliwia zastąpienie wielu procesów jednym, co jest bardzo ważne, ze względu na redukcję awaryjności procesu technologicznego. W instalacjach przemysłowych bardzo ważna jest możliwość adaptacji układu do pracy ciągłej. Przykładowo koszt

uzyskania kilograma koncentratu naturalnego aromatu jabłkowego, stosowanego np. do produkcji soków w procesie półwzadowym, wynosi pomiędzy 31,30€ i 33,60€, podczas gdy w procesie ciągłym koszt ten zawierał się w przedziale od 2,19€ do 5,38€ [29, 30].

PERSPEKTYWY ROZWOJU PERWAPORACJI

Do początku lat 90. ubiegłego wieku główną przyczyną hamującą rozwój perwaporacji był brak tanich, wytrzymałych membran perwaporacyjnych. Obecnie dzięki zastosowaniu nowych materiałów oraz wzrostowi konkurencyjności cena membran zmalała blisko dziesięciokrotnie. Wzrost zainteresowania technikami bazującymi na perwaporacji należy upatrywać w rozwoju inżynierii materiałowej, pozwalającej adaptować nowe materiały do produkcji membran bardziej wytrzymałych i o większej selektywności niż stosowane obecnie. Przykładem użycia nowych technologii materiałowych do produkcji membran, może być opracowanie przez firmę DuPont błony Nafion-117 stosowanej z powodzeniem do rozdzielania mieszaniny benzen–cykloheksan [31].

Drugi aspekt rozwoju związany jest z zaprzestaniem traktowania membrany tylko jako przegrody, lecz także dostrzeżenie w niej możliwości stworzenia specyficznego środowiska reakcji. Analogii możemy tu doszukiwać się do błony komórkowej, która nie tylko stanowi barierę izolującą komórkę od środowiska zewnętrznego, ale która jest także przestrzenią, na której i w której zachodzą skomplikowane procesy biochemiczne. Podobna koncepcja przykuwa uwagę wielu inżynierów zajmujących się procesem perwaporacji: z mieszaniny zawierającej szereg związków, membrana jest potencjalnie zdolna „wyłapywać” określone substraty; objętość membrany może także tworzyć dogodne środowisko do przebiegu reakcji, a czyste produkty mogą być odbierane jako permeat. Rozwinięciem tej koncepcji jest zastosowanie membrany jako materiału, na którym lub wewnątrz którego mogą być immobilizowane cząsteczki katalizatora lub enzymy [32]. W połączeniu z właściwościami membrany, takimi jak zatrzymywanie cząsteczek substratu, przy jednoczesnym selektywnym odprowadzaniu cząsteczek produktu, umożliwia przesunięcie równowagi reakcji na korzyść powstających produktów i bliski całkowitemu stopień przebiegu substratu. Dodatkowo immobilizacja enzymu na powierzchni membrany może wpłynąć na wzrost jego stabilności, a umieszczenie katalizatora nieorganicznego wewnątrz membrany hydrofobowej, może chronić go przed bezpośrednim kontaktem z wodą i a w przypadku katalizatorów metalicznych przed korozją. Powierzchnia membrany wydaje się także być korzystnym nośnikiem dla enzymów, które, jak np. lipazy, działają na granicy faz. Obok membran zdolnych przeprowadzać reakcje chemiczne, realnym wydaje się w najbliższym czasie opracowanie „inteligentnych” membran, które będą zmieniać swoje właściwości np. pod wpływem pH lub przyłożonego napięcia elektrycznego.

Oprócz aspektów fizykochemicznych i ekonomicznych rozważanych w artykule, rozwoju perwaporacji należy się także dopatrywać w zaliczeniu jej do tzw. czystych technologii, przyjaznych dla środowiska. Prawdopodobnie zatem, wraz z wdrażaniem nowych membran, będziemy świadkami wypierania tradycyjnych technik separacji, na korzyść zastąpienia ich perwaporacją.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] P.A. Kober, J. Am. Chem. Soc., 1917, **39**, 944.
- [2] R.C. Binning, F.E. James, Petrol. Refiner., 1958, **37**, 214.
- [3] R.C. Binning, F.E. James, Oil Gas J., 1958, **56** (21), 104.
- [4] R.C. Binning, R.J. Lee, J.F. Jennings, E.C. Martin, Ind. Eng. Chem., 1961, **53**, 45.
- [5] M.H.V. Mulder, C.A. Smolders, Sep. Pur. Meth., 1986, **15**, 1.
- [6] A. Jonquières, R. Clément, P. Lochon, J. Néel, M. Dresch, B. Chrétien, J. Membr. Sci., 2002, **206**, 87.
- [7] C. Molina, A. Steinchen, G. Charbit, F. Charbit, J. Membr. Sci., 1997, **132**, 119.
- [8] P. Wojciechowski, A. Noworyta, *Materiały konferencyjne: XVI Ogólnopolska Konferencja Naukowa Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Komitet Inżynierii Chemicznej i Procesowej PAN, Kraków 1998*, **3**, 256.
- [9] M.G. Liu, J.m. Dickson, P. Côté, J. Membr. Sci., 1996, **111**, 227.
- [10] C. Molina, A. Steinchen, G. Charbit, F. Charbit, J. Membr. Sci., 1997, **132**, 119.
- [11] S.I. Semenova, H. Ohya, K. Soontarapa, Desalination, 1997, **110**, 251.
- [12] S. Bhattacharya, A.T. Hwang, J. Membr. Sci., 1997, **132**, 73.
- [13] C.C. Pereira, A.C. Habert, R. Nobrega, C.P. Borges, J. Membr. Sci., 1998, **138**, 227.
- [14] A. Kołuniewicz, *Wydajność ciśnieniowych procesów membranowych w świetle teorii odnawiania powierzchni*, Oficyna Wydawnicza PWr., Wrocław 1996.
- [15] Y. Sakata, A. Muto, Md.A. Uddin, H. Suga, Sep. Pur. Technol., 1999, **17**, 97.
- [16] X. Feng, R.Y.M. Huang, J. Membr. Sci., 1996, **118**, 127.
- [17] M. Wood, T. Matsuura, Z. Duvnjak, Sep. Sci. Technol., 1994, **29**, 1609.
- [18] F. Lipnizki, S. Hausmanns, P.K. Ten, R.W. Field, G. Laufenberg, Chem. Eng. J., 1999, **73**, 113.
- [19] A. Urkiaga, N. Bolaño, L. De Las Fuentes, Desalination, 2002, **149**, 55.
- [20] F. Lipnizki, R.W. Field, Sep. Pur. Technol., 2002, **22-23**, 347.
- [21] K.W. Böddeker, I.L. Gatfield, J. Jähnig, C. Schorm, J. Membr. Sci., 1997, **137**, 155.
- [22] M. Yoshikawa, K. Tsubouchi, J. Membr. Sci., 1999, **158**, 269.
- [23] F.P. Cuperus, R.W. van Gemert, Sep. Pur. Technol., 2002, **27**, 225.
- [24] B. Adnadjević, J. Jovanović, S. Gajinov, J. Membr. Sci., 1997, **136**, 173.
- [25] A. Higuchi, B. Yoon, T. Asano, K. Nakaegawa, S. Miki, M. Hara, Z. He, I Pinnau, J. Membr. Sci., 2002, **198**, 311.
- [26] F. Lipnizki, J. Olsson, G. Trägårdh, J. Food Eng., 2002, **54**, 197.
- [27] H.O.E. Karlsson, G. Trägårdh, Trends in Food Science & Technology, 1996, **7**, 78.
- [28] S.T. Kao, F.J. Wang, S.J. Lue, Desalination, 2002, **149**, 35.
- [29] A. Trusek-Hotownia, A. Noworyta, Desalination, 2002, **144**, 427.
- [30] R. Rautenbach, *Procesy membranowe*, WNT, W-wa, 1996.
- [31] A. Selecki, R. Gawroński, *Podstawy projektowania wybranych procesów rozdzielania mieszanin*, WNT, W-wa, 1992.
- [32] K. Scott, *Handbook of industrial membranes*, Elsevier Advanced Technology. Oxford, 1995.

FELIETON NAUKOWY



NOTATKI CHAOTYCZNE
XLVIII. SNY WOLFGANGA PAULIEGO

Ignacy Z. Siemion

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



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 22 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 7 książek, 250 prac oryginalnych i ponad 80 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”.

Wolfgang Pauli (1900–1958) był jednym z najtęższych umysłów XX wieku. Miał zaledwie 24 lata, kiedy sformułował nazwany jego imieniem **zakaz Pauliego** (zasadę wykluczenia), głoszący, że jakikolwiek stan może być obsadzony przez co najwyżej jeden fermion, a więc cząstkę elementarną o połówkowym spinie, taką jak elektron czy proton. Dwadzieścia lat później (1945) za to właśnie osiągnięcie otrzymał Nagrodę Nobla.

Zakaz Pauliego wynika z szerszej **zasady Pauliego**. Głosi ona, że całkowita funkcja falowa układu wielu cząstek musi zmienić znak, jeśli zmienione zostanie oznaczenia którychkolwiek dwu identycznych fermionów, i pozostanie niezmienną, jeśli zmieni się oznaczenia dwu identycznych bozonów, tj. cząstek o całkowitym, bądź zerowym spinie. Zależność tę wyraża znane równanie:

$$\Psi(B,A) = \pm\Psi(A,B)$$

Zasada Pauliego stanowi jeden z fundamentów współczesnej fizyki a także chemii teoretycznej. Nie sposób przecenić jej znaczenia. Nie jest to jednak jedyne wielkie odkrycie Pauliego. W roku 1931 to on właśnie wysunął hipotezę neutrina. Wtedy jeszcze tylko hipotezę. Zbudował też teorię paramagnetyzmu metali. Był w końcu autorem szeregu artykułów monograficznych, podsumowujących osiągnięcia na różnych polach fizyki i zasłynął jako surowy krytyk pomysłów innych fizyków. Nazywano go „sumieniem fizyki”, a osobisty przyjaciel, Paul Ehrenfest, nazywał go „biczem bożym” fizyki. W roku 1921 napisał artykuł o teorii względności. Nie kto inny, jak Albert Einstein, powiedział o tym artykule: – ktokolwiek przeczyta tę dojrzałą, wspaniale zredagowaną pracę, musi się zdumieć, że napisał ją 21-latek.

W roku 1928 został Pauli, z urodzenia Austriak, profesorem ETH w Zurychu. Przebywał tam do roku 1940. Szwajcarię porzucił na rzecz Princeton w USA. Wyjechał jakoby tylko dlatego, że miejscowe władze odmówiły mu przyznania obywatelstwa szwajcarskiego. W USA nie czuł się jednak dobrze. Skarżył się na „kryminalną atmosferę”, w której przyszło mu żyć po wybuchu pierwszej bomby atomowej. Obywatel USA został w roku 1946 i to tylko po to, by móc bez przeszkód podróżować do Szwajcarii. Obywatel tego kraju został zaś dopiero w roku 1949.

Niedawno ukazała się naukowa biografia Pauliego, pióra jego ostatniego asystenta i zarazem bliskiego przyjaciela, Ch.P. Enza [1]. Jak można się dowiedzieć z doskonałej recenzji z tej książki, napisanej przez F. Dysona i zamieszczonej w „Nature” [2], Enz chciał w niej zdać dokładnie sprawę z osiągnięć naukowych Pauliego. Dlatego książka ta oparta jest na solidnej bazie wywodów matematyczno-fizycznych. Czytać więc ją mogą właściwie tylko zaawansowani fizycy-teoretycy. Recenzent wzywa nawet autora biografii, by zechciał napisać jeszcze jedną książkę o Paulim. Taką dla zwykłych ludzi. Kierując się tą opinią, nie starałem się nawet do zrecenzowanej w „Nature” książki dotrzeć. I tak by mi przecież nikt nie uwierzył, że osobiście ją przeczytałem. Materiał zaś dla takiej bardziej „życiowej” biografii uczonego istnieje. Stanowi go sześć tomów korespondencji Pauliego. Był on bowiem niestrudzonym epistolografem.



Wolfgang Pauli i Albert Einstein (Nature, 420, 607 (2002))

Z recenzji Dysona zaczerpnąłem szereg przedstawionych tu szczegółów biograficznych, dotyczących życiorysu uczonego. Recenzent wspomina m.in. o poważnym załamaniu, jakie było udziałem uczonego w roku 1930. Porzuciła go wtedy żona. Uczony przeżył bardzo boleśnie to wydarzenie i popadł w długotrwałą depresję. Ale w Zurychu, gdzie wtedy żył, łatwo znalazł właściwego terapeutę. Był nim Carl Gustaw Jung (1875–1961), badacz ludzkiej indywidualnej i zbiorowej nieświadomości, kontynuator dzieła Zygmunta Freuda. Jung znany jest jako twórca teorii archetypów. Z nieświadomości ludzkiej usiłował wydobyć archetypowe symboliczne wyobrażenia, które według jego przekonań legły m.in. u podstaw najstarszych przekonań religijnych i mistycznych. Droga, na której Jung szukał swoich archetypów, była między innymi analiza snów. Analizę snów zastosował też jako metodę terapeutyczną w przypadku depresji Pauliego. Pauli okazał się – z punktu widzenia naukowych oczekiwań Junga – osobą nadzwyczaj przydatną. Miał dużo barwnych, ciekawych snów, przekonująco ilustrujących teorię archetypów. Jung zbierał i częściowo zinterpretował przeszło tysiąc snów Pauliego. Szereg tych snów wykorzystał w dziele pt. *Psychologia a alchemia*, które ukazało się w 1944 roku. Tytuł dzieła Junga przytaczam tu w wersji polskiej, bo od niedawna istnieje polski przekład tego klasycznego dzieła [3]. Przełożył je na nasz język R. Reszke i jego przekładem posługuję się w dalszych partiach tej notatki.

Sny Pauliego zajmują pierwszą część księgi Junga. We wprowadzeniu do niej Jung tak opowiada o swojej współpracy z Paulim: „Materiał, jaki tu zaprezentuję, składa się z ponad tysiąca marzeń sennych i wrażeń wizualnych, jakie stały się udziałem wykształconego, obeznanego z nauką młodego człowieka. Na potrzeby niniejszej pracy opracowałem pierwsze czterysta marzeń sennych. Nawiedzały one

śniącego w ciągu około dziesięciu miesięcy. Gwoli uniknięcia możliwości wywarcia jakiegokolwiek presji obserwacją całego procesu zajęła się na moją prośbę jedna z mych uczennic – lekarka, wówczas początkująca w tej dziedzinie. Trwało to pięć miesięcy, później zaś, przez następne trzy miesiące, ów młody człowiek sam zajmował się swymi snami. Poza krótką rozmową na początku, przed rozpoczęciem obserwacji, w trakcie pierwszych ośmiu miesięcy w ogóle się nie spotykaliśmy, a zatem trzysta pięćdziesiąt pięć marzeń sennych z całej serii liczącej sobie czterysta pojawiło się w sytuacji, w której nie sposób mówić o jakimkolwiek kontakcie osobistym ze mną. Fakt, że osobiście przeprowadzałem obserwacje, mógł wywrzeć wpływ na owe sny dopiero podczas ostatnich czterdziestu pięciu dni. Nie przeprowadziliśmy żadnych wartych wzmiankowania analiz, albowiem śniący dzięki swe-
mu wybornemu wykształceniu i wybitnemu talentowi nie potrzebował żadnej pomocy w tym względzie” [4].

W toku wspólnych zajęć Junga połączyła z Paulim przyjaźń i powstało nawet pole współpracy badawczej obydwu uczonych. Wspólnie ogłosili publikację pt. *Synchronizität als ein Prinzip akausaler Zusammenhänge*. Wyraźny wpływ Junga zaznaczył się też w opublikowanej w 1952 roku pracy Pauliego, pt. *The influence of archetypal ideas on the scientific theories of Kepler*. Ale wróćmy do snów Pauliego. Analizując je, Jung rozmiądzzył je i poszatkował na pojedyncze obrazy, usiłując wydobyć z nich potrzebne mu symbole-archetypy. W pierwszym rzędzie chodziło mu o symbolikę mandali, mistycznego kręgu, horyzontu ograniczającego przestrzeń życia i działania ludzi. I trzeba powiedzieć, że sny Pauliego spełniały oczekiwania Junga nawet w nadmiarze. W swoim dziele analizuje Jung, jak powiedziałem, wybrane fragmenty snów swojego partnera. Pojedyncze obrazy, wyrwane z kontekstu sno-widzenia. Bo przecież interesują go tylko archetypy. Ale w dwu przypadkach Jung odchodzi od tej metody i przytacza odpowiednie sny w całości. Są to marzenia senne o numerach 17 i 22. Ich treści są następujące:

„Marzenie senne 17

Widzę wiele domów, które mają w sobie coś scenicznego, teatralnego. Kulisy i dekoracje. Ktoś wymienia nazwisko Bernarda Shaw. Sztuka, która ma być odegrana, odnosi się do odległej przeszłości. Nad jedną z kulis widnieje napis w języku angielskim i niemieckim:

„Oto powszechny Kościół katolicki.

On jest Kościołem Pana.

Wszyscy, którzy czują się narzędziem Pana, mogą wnijsć”.

A pod spodem małymi literami: „Ten kościół został założony przez Jezusa i Pawła”. Brzmi to tak, jakby jakaś firma chwaliła się swą tradycją. Zwracam się do przyjaciela: „Chodź, wejdźmy i obejrzyjmy kościół”. „Nie rozumiem, dlaczego ludzie muszą się zbierać, kiedy ogarną ich uczucia religijne” – mówi przyjaciel. Na to mu odpowiadam: „Jesteś protestantem, więc nigdy tego nie pojmiesz”. Jakaś kobieta gorliwie mi przytakuje. Teraz spostrzegam coś w rodzaju proklamacji wywieszanej na murach kościoła. Głosi ona:

„Żołnierze!

Jeśli czujecie, że Moc Pana jest z wami, unikajcie zwracania się doń bezpośrednio. Słowa nie docierają do Pana. Zalecamy wam także usilnie, byście nie wdawali się w dyskusje nad atrybutami Boga. Byłoby to bezowocne, wszystko bowiem, co posiada jakąś wartość i znaczenie, jest niewysłowione.

(Podpisano:) Papież...

Podpis nieczytelny”.

Zatem wchodzimy do środka. Wnętrze kościoła przypomina meczet uderzająco podobny do Hagia Sophia: nie ma ławek – cudowne wrażenie przestrzenności, żadnych obrazów; na ścianie (tam gdzie zwykle w meczetach widnieją cytaty z Koranu) ujęte w ramy maksymy jako ornamenty. Jedna z nich brzmi: „Nie schlebajcie dobroczyńcom waszym”. Ta sama kobieta, która poprzednio przytakiwała mi, zaczyna płakać i woła: „A więc nic już nie pozostało!” Odpowiadam jej: „Myślę, że wszystko w porządku”, ale kobieta znika. Na początku stoję naprzeciwko filaru – nie widzę niczego przed sobą, potem zmieniam miejsce i widzę przed sobą rzeszę ludzi. Nie należę do niej, stoję samotnie. Ale rzesza ludzi stoi wyraźnie przede mną, widzę ich twarze. Wszyscy skandują jednym głosem: „Wyznajemy, że moc Pana jest z nami. Królestwo Boże w nas jest”. Mówią to bardzo uroczyście – powtarzają trzy razy. Potem organy grają fugę Bacha, śpiewa chór. Właściwe słowa pieśni zostały opuszczone – raz słychać coś w rodzaju koloratury, zaraz potem powtarzają się słowa: „Wszystko inne to papier” (co oznacza, że nie wywiera to na mnie wrażenia). Kiedy chór milknie, rozpoczyna się, by rzecz w gwarze studenckiej, pogodna część posiedzenia. Biorą w nim udział sami pogodni, zrównoważeni ludzie. Przechadzają się, rozmawiają, pozdrawiają się, podawane jest wino (z biskupiego seminarium duchownego) i napoje orzeźwiające. Obecni życzą Kościołowi wzrostu w pobożności i jakby gwoli wyrażenia radości z powodu rosnącej liczby członków przez głośnik grany jest szlagier z refrenem: „Karl też tu jest”. Jakiś ksiądz wyjaśnia mi: „Te drobne przyjemności są oficjalnie uznane i dozwolone. Musimy pomalutku przystosować się do metod amerykańskich. To nieuniknione, jeśli tak jak my ma się do czynienia z masówką. Ale od kościołów amerykańskich zasadniczo różnimy się „tendencją silnie antyascetyczną”. Po czym budzę się. Uczucie wielkiej ulgi” [5].

Nie podejmując tutaj próby ani freudowskiej, ani jungowskiej interpretacji tego snu, a traktując go raczej jako swojego rodzaju projekcję senną stanu psychicznego śniącego, stanu uwarunkowanego jego sytuacją społeczną i rodzajem kontaktów z otoczeniem, możemy przecież powiedzieć, że autora snu cechuje poczucie wielkiego społecznego wyobcowania. Jego stosunek do wyznawanych przez otoczenie przekonań religijnych jest głęboko krytyczny, a w obrzędowości kościelnej uderza go teatralność i nieszczerłość. A równocześnie ten sen tryska wyobraźnią, cechuje go fantazja połączona z precyzją zapamiętywania sennych widzeń. Ten sen znamionuje prawdziwie twórczą wyobraźnię.

Drugi z cytowanych w dziele Junga w pełnym wymiarze snów Pauliego w większym stopniu dotyczy żywionych przez niego lęków polityczno-społecznych. Jest on następujący:

„Marzenie senne 22

W amerykańskim hotelu. Jazda windą na trzecie czy czwarte piętro. Musi tam poczekać razem z wieloma innymi ludźmi. Jest tam też jego przyjaciel (określona osoba), który mówi, że on (śniący) nie powinien kazać tak długo czekać tam, na dole, ciemnej nieznanym, bo przecież powierzył on ją jego opiece. Po czym podaje mu kartkę z jakąś notatką przeznaczoną dla ciemnej nieznanym. Treść notatki brzmi: „Zbawienie nie przyjdzie z odmowy pójścia razem czy ucieczki. Ale nie przyjdzie też z bezwolnego przyzwolenia na to, by dać się unosić. Zbawienie przyjdzie z aktu całkowitego oddania, przy czym wzrok musi być skierowany na środek”. Na brzegu kartki znajduje się rysunek: koło czy wieniec z ośmioma szprychami. Pojawia się windziarz i mówi, że jego (śniącego) pokój znajduje się na ósmym piętrze. Śniący jedzie windą wyżej, na siódme czy ósme piętro. Spozstrzega tam nieznanego rudego mężczyznę, pozdrawia go uprzejmie. Zmiana scenerii. Śniący dowiaduje się, że w Szwajcarii wybuchła rewolucja: jakaś militarna partia głosi slogany propagandowe wzywające do „zdławienia lewicy”. Na zarzut, że lewica jest tak czy owak słaba, pada odpowiedź, że właśnie dlatego trzeba ją do końca zdławić. Pojawiają się żołnierze w staromodnych mundurach – wszyscy wyglądają identycznie jak ów rudowłosy mężczyzna. Ustawiają się kołem, załadowują karabiny, przymierzają się, by oddać salwę w sam środek. Ostatecznie jednak nie strzelają, sprawiają wrażenie, że zamierzają odmaszerować. Śniący budzi się z uczuciem wielkiego lęku” [6].

W tym śnie bardzo wyraziście (z czego pewnie bardzo się cieszył Jung) uwidacznia się symbolika mandali. A ci rozstrzeliwujący lewicę żołnierze? Ekspozycja lęków politycznych, podzielanych przez Pauliego?

Pauli był fizykiem i to wielkim fizykiem. Odruchowo więc szukamy w jego snach odbicia jego przyzwyczajzeń zawodowych. Wydaje się, że mogą nim być bardzo często występujące w jego snach zegary. Zegar to przecież czas, pojęcie podstawowe dla fizyka. Śni mu się więc np. „zegar wahadłowy, który zawsze chodzi, mimo, że ciężarki wcale nie opadają”. Albo wieża zurychskiego kościoła Św. Piotra z dużym zegarem. Okrąg cyferblatu, tego widzianego we śnie, jest podzielony na ćwiartki, jak horyzont. Ale najciekawsze jest zegarowe urządzenie opisane przez Pauliego w „Wielkiej wizji 59”:

„Dwa koła – jedno ustawione pionowo, drugie horyzontalnie. Mają one wspólne centrum. Oba koła przedstawiają zegar świata. Niesie go czarny ptak. Koło pionowe jest niebieskim dyskiem z białą obwódką – jest ono podzielone na $4 \times 8 = 32$ części; na jego tarczy obraca się wskazówka. Koło poziome wypełniają cztery kolory. Stoi na nim czterech ludzików trzymających wahadła – ludziki stoją pośrodku przedtem ciemnego, a teraz złotego pierścienia (przedtem niesionego przez czworo dzieci).

„Zegar” ma trzy rytmy czy pulsy:

Mały puls: za każdym razem wskazówka niebieskiego koła pionowego posuwa się o $1/32$ kręgu.

Średni puls: całkowity obrót wskazówki. Jednocześnie koło poziome posuwa się o $1/32$ kręgu.

Duży puls: trzydzieści dwa średnie pulsy równają się jednemu pełnemu obrotowi złotego pierścienia.

Ta osobliwa wizja zrobiła na śniącym nader głębokie i trwałe wrażenie: „wrażenie najwyższej harmonii”, jak sam stwierdził” [7].

Jeśli zdecydowałem się przytoczyć tutaj w pełnym rozmiarze sny uczonego, to dlatego, że w niecodzienny sposób pozwalają one wnikać w mało przecież dostępną sferę jego psychiki, w głęboko skryte zakamarki nieświadomości. To doprawdy rzadka możliwość. Ale wyłania się zaraz pytanie, dlaczego właściwie Jung włączył sny Pauliego do treści dzieła traktującego o psychologii alchemii? Stało się tak zapewne ze względu na podobieństwo symboliki sennej, występującej w snach uczonego, do świata symboli traktatów alchemicznych. Alchemia, w oczach Junga, był rodzajem zbiorowego snu i była też próbą drażnienia obszaru zbiorowej nieświadomości właściwymi dla siebie środkami. Bo dla Junga alchemia była dalszym ciągiem procesu zapoczątkowanego przez gnostycyzm. „Alchemia – stwierdzał on – jako ... średniowieczna filozofia przyrody przerzuca most zarówno w przeszłość, w stronę gnostycyzmu, jak i ku przyszłości, w stronę współczesnej psychologii nieświadomości” [8]. W omawianym dziele Jung w ogóle nie zawraca sobie głowy próbami dociekania, o jakich konkretnie chemicznych procesach i reakcjach opowiadają symboliczne traktaty alchemików. Jakie konkretne indywidua chemiczne przebrane zostały w maski alchemicznych symboli. „Dzieło” alchemiczne (laboratoryjna praktyka alchemików) interesuje go wyłącznie jako przeżycie psychiczne wykonawców. Przeżycie to zaś ma charakter na poły mistyczny, czy nawet religijny. Jest to misterium przeistoczenia, misterium przemiany. Jung wielokrotnie podkreśla analogię, istniejącą między alchemicznym „dziełem” i mszą, której istotą ma być przecież przeistoczenie. I dla takiej tezy znajduje dowody w literaturze alchemicznej. Przytacza np. wiadomości o tekście pt. *Addam ad processum in forma missae* z początku XVI wieku. Przedstawia on „dzieło” w formie mszy. Tekst ten napisał Melchior Cibinensis (Nicolaus Melchior z Hermannstadt) i dedykował Władysławowi Jagiellończykowi, królowi Czech i Węgier. To bardzo ciekawa okoliczność. Czyżby w tej postaci ukrywał się jeszcze jeden królewski zwolennik praktyk alchemicznych? I do tego zwolennik w jakiejś mierze związany z Polską?

Zdaniem Junga ten mistyczny wątek praktyk alchemicznych – wątek hermetyczny – odłączył się od wątku wyraźnie chemicznego dopiero w wieku XVII. Od tej pory hermetyczny wątek alchemii stracił oparcie w empirii i obydwa wątki „dzieła” poszły odrębnymi drogami. Przyznam się, że poglądy Junga w istotny sposób rozszerzają i moje widzenie spraw alchemii. Doceniałem wprawdzie hermetyczną stronę „dzieła”, ale wydawało mi się ono raczej zamachem na prerogatywy

Stwórcy. Alchemik, kreując nowe indywidua chemiczne, uzurpował przecież sobie atrybuty demiurga, „stwarzał” nowe rodzaje substancji. Stąd potrzeba ochronienia „dzieła” modłami i zaklęciami, stąd próby o pomoc do Dobrych Duchów, stąd wreszcie próby obezwładnienia Złych Duchów zaklęciami kabały. Takie spojrzenie na praktyki alchemiczne nie traci, mimo nowych elementów wnoszonych dociekaniem Junga, swojej wartości. Lektura dzieła Junga każe je jednak rozszerzyć o kwestię mistycznego przeżycia przemiany substancji, jako istotnej strony praktyk alchemików.

Na marginesie dodam, że lektura książki Junga pozwoliła mi przy okazji stwierdzić, że termin „fizyko-chemia” jest znacznie starszy, niż dotąd myślałem. Jest jeszcze alchemicznej proveniencji. W roku 1609 Heinrich Khunrath ogłosił w Hanau dzieło pt. *Amphitheatrum aeterna solius varae...* Znajduje się w nim takie, cytowane przez Junga stwierdzenie:

„...in Cabala, est hominis ad Monadis simplicitatem reducti, cum Deo, Unio: in PhysicoChemia ad Lapidis nostri... cum Macrocosmo... Fermentatio...” (W Kabale prowadzi się człowieka do prostoty monady i jedności z Bogiem: a w Fizyko-Chemii do naszego Kamienia ... z makrokosmosem... z Fermentacją...). Tekst ten podaję tu we własnym tłumaczeniu, odchodząc nieco od podanego przez tłumacza dzieła Junga. Inna rzecz, że cytowany przez Junga tekst robi wrażenie niedokładnie przepisanego. Uniemożliwia to precyzyjne jego tłumaczenie, sprowadzając je do próby propozycji interpretacyjnej.)

Fizyko-chemia oznacza tutaj oczywiście laboratoryjną praktykę alchemiczną.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Ch.P. Enz, *No time to be brief: a scientific biography of Wolfgang Pauli*, Oxford Univ. Press, 2002.
- [2] F. Dyson, *Nature*, 2002, 420, 607.
- [3] C.G. Jung, *Psychologia a alchemia*. Przełożył R. Reszke. Wyd. Wrota, Warszawa 1999.
- [4] Jak wyżej, s. 56–57.
- [5] J.w., s. 163–164.
- [6] J.w., s. 181–182.
- [7] J.w., s. 235.
- [8] J.w., s. 585.

KRONIKA



SPRAWOZDANIE KOMITETU GŁÓWNEGO OLIMPIADY CHEMICZNEJ Z XLIX OLIMPIADY W ROKU SZKOLNYM 2002/2003

W roku szkolnym 2002/2003 odbyła się XLIX Olimpiada Chemiczna. Zawody, tak jak w latach poprzednich, rozpoczęły się etapem wstępnym, w trakcie którego uczniowie indywidualnie w dowolnym miejscu i czasie a także korzystając z potrzebnych im materiałów, rozwiązali zadania zamieszczone w folderze. Folder, poprzez Sekretarzy Okręgowych, dotarł do szkół w czerwcu 2002 r. Na podstawie rozwiązanych zadań etapu wstępnego nauczyciele zakwalifikowali 825 uczniów do etapu pierwszego.

Etap I odbył się 23 listopada 2002 r. w kilkunastu większych miastach Polski, pod nadzorem komisji powołanych przez Komitety Okręgowe. Zawodnicy rozwiązali 5 zadań teoretycznych. Na podstawie uzyskanych wyników Komitety Okręgowe zakwalifikowały do następnego etapu 373 zawodników.

Etap II odbył się 31 stycznia i 1 lutego 2003 r. w 13 punktach, będących siedzibami Komitetów Okręgowych. Uczniowie mieli do rozwiązania 5 zadań teoretycznych oraz jedno zadanie laboratoryjne – analizę związków nieorganicznych i organicznych. Do III etapu (finału) Komitet Główny zakwalifikował 110 uczniów.

Finał odbył się 4 i 5 kwietnia 2003 r. w salach i pracowniach Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Podczas etapu III, podobnie jak w etapie II zawodnicy mieli do rozwiązania 5 zadań teoretycznych oraz dwa zadania laboratoryjne. Jedno z zadań laboratoryjnych dotyczyło identyfikacji trzech mieszanin nieorganicznych a drugie polegało na oznaczeniu mieszaniny kwasu octowego, aldehydu mrówkowego i acetonu.

Po dwukrotnym sprawdzeniu każdego zadania Komitet Główny wyłonił 30 laureatów i 12 wyróżnionych (tabela 1) oraz 4 reprezentantów Polski na Olimpiadę Międzynarodową.

Tabela 1 Laureaci XLIX Olimpiady Chemicznej 2002/2003 r

Lp	NAZWISKO	IMIĘ	Klasa	Miejscowosc	Szkoła	Nazwisko Nauczyciela	Okręg
1	Jaremko	Lukasz	4	Wrocław	VII LO im K K Baczyńskiego	mgr Irena Wikar	WRO
2	Śledz	Paweł	3	Szczecin	XIII LO	dr Małgorzata Kępińska Zerko	SZCZ
3	Zawadzki	Paweł	4	Przemysł	II LO im prof K Morawskiego	mgr inż Marian Sztaba	RZE
4	Jamróz	Grzegorz	3	Rzeszów	IV LO im M Kopernika	mgr Alicja Ćwiok	RZE
5	Jagiella	Jeremiasz	4	Kraków	I LO im B Nowodworskiego	mgr Maria Kluz, dr Anna Reizer, Piotr Liguziński	KRA
6	Trojanowski	Sebastian	3	Warszawa	V LO im J Poniatońskiego	mgr Krzysztof Kusmierczyk, Lukasz Aranowski	WAR
7	Studzian	Maciej	4	Łódź	I LO im M Kopernika	mgr Stanisława Hejwowska, mgr Justyna Staluszka	ŁÓDZ
8	Jarzębska	Katarzyna	4	Warszawa	V LO im J Poniatońskiego	dr Joanna Ruszkowska, mgr Urszula Ciborowska	WAR
9	Laddach	Roman	3	Wolsztyn	ZSO im M Skłodowskiej	mgr Maria Krystyna Słabecka	POZ
10	Saletra	Wojciech	4	Łódź	XII LO im S Wyspiańskiego	mgr Jan Antoniak, mgr Agata Bartoszek	ŁÓDZ
11	Jaremko	Mariusz	4	Wrocław	VII LO im K K Baczyńskiego	mgr Irena Wikar	WRO
12	Gawor	Mionika	4	Radom	VI LO im J Kochanowskiego	mgr Ewa Serafin, dr Stanisław Banaszkiewicz	ŁÓDZ
13	Gulewicz	Magdalena	3	Warszawa	V LO im J Poniatońskiego	mgr Krzysztof Kusmierczyk	WAR
14	Olender	Paweł	4	Kętrzyn	LO im W Kętrzyńskiego	mgr Jan Krysztopik	GDA
15	Bista	Michał	4	Dębica	I LO im Króla W Jagielly	mgr inż Anna Dominiak	RZE
16	Dydo	Paweł	3	Sanok	I LO im KEN	mgr Jan Bukład	RZE
17	Pacyna	Katarzyna	3	Kraków	KLO Ks Pijarów im S Konarskiego	dr Zbigniew Fryt	KRA
18	Kazimierzczuk	Tomasz	4	Krosno	I LO im M Kopernika	mgr Alicja Kustron, mgr Stefania Bargiel	RZE
19	Kwiatkowski	Jacek	4	Łódź	XXXI LO im L Zamenhofs	mgr Jan Antoniak	ŁÓDZ
20	Dąbrowa	Kajetan	3	Warszawa	V LO im J Poniatońskiego	mgr Krzysztof Kusmierczyk	WAR
21	Lipiński	Radosław	3	Łódź	I LO im M Kopernika	mgr Stanisława Hejwowska, mgr Justyna Staluszka	ŁÓDZ
22	Budzowski	Paweł	4	Stalowa Wola	ZSzOgóln im KEN	mgr Maciej Biłogras	RZE
23	Adamek	Jakub	4	Sosnowiec	IV LO im S Staszica	mgr Beata Jaromin	KAT
24	Budny	Marcin	3	Inowrocław	I LO im J Kasprzowicza	mgr Józef Matuszewski, mgr Anna Kołpak	TOR

Tabela 1. Ciąg dalszy

Lp.	NAZWISKO	IMIĘ	Klasa	Miejscowość	Szkoła	Nazwisko Nauczyciela	Okreg
25	Kuliś	Marta	4	Łódź	I LO im. M.Kopernika	mgr Stanisława Hejwowska, mgr Justyna Staluszka	ŁÓDZ
26	Rusek	Damian	4	Inowrocław	I LO im. J.Kasprowicza	mgr Józef Matuszewski	TOR
27	Lebek	Agnieszka	4	Częstochowa	IX LO im. C.K.Norwida	mgr Grażyna Zduńczyk	KIE
28	Wojtyś	Tomasz	4	Warszawa	V LO im. J.Poniatowskiego	mgr Urszula Ciborowska	WAR
29	Nowaczyk	Mateusz	3	Łódź	I LO im. M.Kopernika	mgr Stanisława Hejwowska, mgr Justyna Staluszka	ŁÓDZ
30	Radoszewski	Jakub	3	Poznań	VIII LO im. A.Mickiewicza	mgr Iwona Nowińska, mgr Jadwiga Walkowiak	POZ
31	Kozioł	Karol	4	Białystok	VI LO im. Króla Zygmunta Augusta	Dariusz Naumowicz	BIA
32	Wolszczak	Berenika	4	Radom	VI LO im. J.Kochanowskiego	mgr Ewa Serafin, dr Stanisław Banaszkiewicz	ŁÓDZ
33	Kosiński	Wojciech	4	Sosnowiec	II LO im. E.Plater	dr Bogna Hołdyk-Kozbiał, mgr Bożena Wilk	KAT
34	Romański	Michał	4	Żnin	I LO im. Braci Śniadeckich	mgr Wanda Szmycińska	TOR
35	Ulatowski	Filip	3	Wrocław	XIV LO im. Polonii Belgijskiej	dr Ludmiła Szterenberga	WRO
36	de Silva	Piotr	4	Szczecin	II LO im. Mieszka I	mgr Teresa Kołogrecka-Bajek	SZCZ
37	Zawistowska	Monika	4	Warszawa	V LO im. J.Poniatowskiego	mgr Krzysztof Kuśmierczyk	WAR
38	Mikłaszewicz	Franciszek	3	Warszawa	IX LO im. K.Hoffmanowej	mgr Barbara Bał, mgr Krzysztof Kuśmierczyk	WAR
39	Rogacki	Maciej	4	Łódź	I LO im. M.Kopernika	mgr Stanisława Hejwowska, mgr Justyna Staluszka	ŁÓDZ
40	Leszczyk	Marcin	3	Sanok	I LO im. KEN	mgr Jan Bukład	RZE
41	Tulewicz	Adam	3	Warszawa	V LO im. J.Poniatowskiego	mgr Krzysztof Kuśmierczyk, Łukasz Aranowski	WAR
42	Górski	Michał	3	Łódź	I LO im. M. Kopernika	mgr Stanisława Hejwowska, mgr Justyna Staluszka	ŁÓDZ

Na XXXV Olimpiadę Międzynarodową do Aten w Grecji pojechali: Łukasz Jaremko z VII L.O. im. K.K. Baczyńskiego we Wrocławiu, Paweł Śledź z XIII L.O. w Szczecinie, Paweł Zawadzki z II L.O. im. Prof. K. Morawskiego w Przemyśle i Jeremiasz Jagiełła z I L.O. im. B. Nowodworskiego w Krakowie.

Laureaci, wyróżnieni i ich opiekunowie zostali zaproszeni na uroczyste zakończenie Olimpiady w sobotę 24 maja br. do Auli Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Uroczystość poprowadził prof. dr hab. Jerzy Szydłowski.

W tym uroczystym dniu odwiedzili nas goście, którzy wspierali Komitet Główny zarówno w pracy jak i finansowo w nagradzaniu laureatów, byli nimi: prof. dr hab. Roman Mierzecki z Zarządu Polskiego Towarzystwa Chemicznego, prof. dr hab. Bogumił Jeziorski, który reprezentował Komitet Chemii PAN, prof. dr hab. Marek Chmielewski, który reprezentował dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN, profesora Mieczysława Mąkoszę, doc. dr hab. Stanisław Filipek reprezentował dyrektora Instytutu Chemii Fizycznej PAN, prof. dr hab. Władysław Wieczorek – dziekan Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, prof. dr hab. Grzegorz Chałasiński, dr Anna Czerwińska i dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik – dziekan i prodziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, dr Danuta Nakoneczna, mgr Wojciech Płonka – przedstawiciel FQS Poland, mgr Sylwia Batorska – Redaktor Naczelny czasopisma „Rynek Chemiczny”.

Profesor Piotr Wrona oraz dr Tadeusz Mizerski wręczyli Laureatom, Wyróżnionym oraz ich Nauczycielom (tabela 1) dyplomy i nagrody od Komitetu Głównego Olimpiady Chemicznej; były to: zestaw do kina domowego dla zwycięzcy a dla pozostałych discmany PANASONIK oraz książki подарowane przez PWN i WNT, upominki подарowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLFA Warszawa a także programy komputerowe do modelowania cząsteczek подарowane przez FQS Poland z Krakowa.

Jak zwykle od kilku lat były też nagrody specjalne:

zwycięzca XLVIII Olimpiady Chemicznej Łukasz Jaremko otrzymał wieżę PHILIPSA ufundowaną przez Komitet Chemii PAN,

Paweł Śledź, od Dziekana Wydziału Chemii U.W. a Paweł Zawadzki od Dziekana Wydziału Chemicznego P.W., kamery fotograficzne.

Nagrody za najlepiej rozwiązane zadania z chemii organicznej, od Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN, otrzymali Łukasz Jaremko i Michał Romański.

Nagrody za najlepiej rozwiązane zadania z chemii fizycznej, od Dyrektora Instytutu Chemii Fizycznej PAN, otrzymali Łukasz Jaremko i Sebastian Trojanowski.

Tradycyjnie p. Marek Ruzikowski prezes Z.F.A. „UNIA” ufundował nagrody, w postaci złotych łańcuszków, Laureatkom XLIX Olimpiady Chemicznej.

Nauczyciele pięciu pierwszych Laureatów otrzymali roczną prenumeratę „Rynku Chemicznego”.

Wyróżnieni otrzymali nagrody od Dyrektora Z.F. „POLFA” – Warszawa. Wszystkie Panie – Opiekunki Laureatów i wyróżnionych otrzymały komplety kosmetyków od firmy ERIS oraz EVE LINE COSMETICS z Lesznowoli.

Za najlepiej rozwiązane zadanie z analizy jakościowej, nagrodę (ufundowaną po raz pierwszy) od Prezesa Jednostki Innowacyjno-Wdrożeniowej „INWEX” z Kielc, otrzymał Wiktor Lewandowski.

Reprezentanci na Olimpiadę Międzynarodową, poza bardziej obszernymi programami komputerowymi, otrzymali również publikacje dotyczące oprogramowania.

Wszyscy Finaliści otrzymali zaświadczenia, które wystawia Komitet Główny. Są one podstawą odpowiednich uprawnień przy przyjmowaniu na I rok studiów wyższych oraz zwalniają z notą najwyższą z egzaminu maturalnego zarówno ze „starej” jak i „nowej” matury. Pięć osób otrzymało zaświadczenia uprawniające do rozpoczęcia (bez egzaminów) studiów medycznych w wybranej przez siebie uczelni.

Tradycyjnie uroczystość została zakończona rozmowami przy szklance soku i ciasteczkach.

Zakończenie jednej Olimpiady to już czas przygotowań do następnej. Jubileuszowa L Olimpiada Chemiczna odbędzie się w następujących terminach: ostateczny termin przysyłania prac etapu wstępnego – 2 listopad 2003 r., I etap – 22 listopada 2003 r., II etap – 30 i 31 stycznia 2004 r., III etap – 3 i 4 kwietnia 2004 r.

Lista sponsorów, którzy przyczynili się do wzbogacenia nagród XLIX Olimpiady Chemicznej, byli to :

1. Komitet Chemii PAN
2. Dyrektor IChO PAN
3. Dyrektor IChF PAN
4. Dziekan Wydziału Chemii U.W.
5. Dziekan Wydziału Chemicznego P.W.
6. Zarząd Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych
7. Dyrektor Zakładów Farmaceutycznych „POLFA” w Grodzisku Mazowieckim
8. Dyrektor Warszawskich Zakładów Farmaceutycznych „POLFA”
9. Prezes Zakładów Farmaceutyczno-Aerozolowych Warszawa
10. Dyrektor ADAMED sp. z o.o. Czosnów k/Warszawy
11. Wydawnictwa Naukowe PWN Dział Matematyki, Fizyki i Chemii
12. Dyrektor Wydawnictw Naukowo-Technicznych Warszawa
13. Prezes FQS Poland – FUJITSU z Krakowa
14. Prezes Laboratorium Kosmetycznego dr Irena Eris z Piaseczna
15. Prezes EVE LINE COSMETICS, Lesznowola
16. Prezes ALTANA Pharma Sp. z o.o. z Warszawy
17. Zarząd SIGMA-ALDRICH z Poznania
18. Prezes Jednostki Innowacyjno-Wdrożeniowej „INWEX” z Kielc
19. Zarząd Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego ANPHARM w Warszawie
20. Patron Medialny Rynek Chemiczny

21. Dr Danuta Nakoneczna Twórcza i kierownik naukowy Towarzystwa Szkół Twórczych i Stowarzyszenie Nauczycieli Olimpijskich
22. Zakłady Azotowe Puławy
23. Instytut Nawozów Sztucznych Puławy
24. Dziekan Wydziału Chemii UMCS Lublin
25. Zakłady Chemiczne PERMEDIA SA Lublin
25. Polski Koncern Naftowy ORLEN SA
26. Przedsiębiorstwo Przemysłowo-handlowe STANDARD Lublin

Wanda Szelągowska

35TH INTERNATIONAL CHEMISTRY OLYMPIAD**XXXV MIĘDZYNARODOWA
OLIMPIADA CHEMICZNA
(35 ICHO)**

35. Międzynarodowa Olimpiada Chemiczna odbyła się w dniach od 5 do 14 lipca 2003 roku w Atenach w Grecji. Uczestniczyło w niej 232 zawodników z 59 krajów: Argentyny, Australii, Austrii, Azerbejdżanu, Białorusi, Belgii, Brazylii, Bułgarii, Chin, Chorwacji, Cypru, Czech, Danii, Egiptu, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Indii, Indonezji, Iranu, Irlandii, Islandii, Japonii, Kanady, Kazachstanu, Kirgistanu, Korei Płd., Kuby, Kuwejtu, Litwy, Łotwy, Meksyku, Niemiec, Norwegii, Nowej Zelandii, Polski, Portugalii, Rosji, Rumunii, Singapuru, Słowacji, Słowenii, Stanów Zjednoczonych, Szwajcarii, Szwecji, Tajlandii, Tajwanu, Turcji, Turkmenistanu, Ukrainy, Urugwaju, Wenezueli, Węgier, Wielkiej Brytanii, Wietnamu i Włoch. Obserwatorów przysłało Peru.

W skład naszej reprezentacji wchodził:

1. **Jeremiasz Jagieła** (z IV klasy I LO im. B.Nowodworskiego w Krakowie, uczeń mgr Marii Kluz) – laureat tegorocznej Olimpiady Chemicznej i wyróżniony w poprzedniej edycji Olimpiady.
2. **Łukasz Jaremko** (z IV klasy VII LO im. K.Baczyńskiego we Wrocławiu, uczeń mgr Ireny Wikar) – dwukrotny laureat i zwycięzca tegorocznej 49. Olimpiady Chemicznej.
3. **Paweł Śledź** (z III klasy XIII LO w Szczecinie, uczeń dr Małgorzaty Kepińskiej-Żerko) – dwukrotny laureat Olimpiady Chemicznej.
4. **Paweł Zawadzki** (z IV klasy II LO im. K.Morawskiego w Przemyślu, uczeń mgr Mariana Sztaby) – dwukrotny laureat Olimpiady Chemicznej

Jako członkowie Międzynarodowego Jury ze strony polskiej wydelegowani zostali: dr hab. Janusz Stępiński z Uniwersytetu Warszawskiego i dr Tadeusz Mizerski z Politechniki Warszawskiej.

Stopień trudności zadań – w porównaniu z poprzednimi olimpiadami międzynarodowymi – nie był wysoki i jakkolwiek tematyka zadań znacznie wykraczała tematycznie poza zakres programu szkoły średniej, to jednak w dużej mierze dotyczyła zagadnień, których znajomość wymagana jest na olimpiadzie krajowej. Wszystkie zagadnienia zarówno teoretyczne jak i praktyczne nie objęte programem krajo-

wej olimpiady zostały z zawodnikami dodatkowo przerobione w ramach treningu na 2-tygodniowym obozie przygotowawczym w czerwcu b.r.

W skład tegorocznego zestawu zadań wchodziły: 2 zadania laboratoryjne (do wykonania w ciągu 5 godzin) oraz 4 zadania teoretyczne (do rozwiązania także w ciągu 5 godzin).

Tematyka zadań laboratoryjnych:

Pierwsze z zadań obejmowało syntezę (w skali półmikro) stałego związku organicznego (dipeptydu). Zawodnicy musieli zbadać czystość związku metodą chromatografii cienkowarstwowej. Punktowana była m.in. czystość preparatu i wydajność procesu.

Drugie zadanie obejmowało oznaczanie zawartości kwasu askorbinowego w dostarczonej próbce z wykorzystaniem metody miareczkowania jodometrycznego.

Zadania teoretyczne:

Zadanie 1. **Chemia Ogólna** – było to zadanie testowe złożone z 25 pytań o zróżnicowanej tematyce.

Zadanie 2. **Chemia Fizyczna** – złożone z 6 pytań dotyczących różnorodnych zagadnień, m.in. spektroskopii, chemii kwantowej, fizyki cząstek elementarnych, kriometrii, termodynamiki i kinetycznej teorii gazów.

Zadanie 3. **Chemia Organiczna** – złożone z 3 pytań dotyczących mechanizmów reakcji oraz identyfikacji substancji organicznych m.in. w oparciu o spektroskopię NMR.

Zadanie 4. **Chemia Nieorganiczna** – złożone z 2 pytań dotyczących technologii produkcji aluminium oraz kinetyki jodowania acetonu.

Tematyka zadań była zbliżona do tematyki sygnalizowanej przez organizatorów w zadaniach przygotowawczych.

Laureatom przyznano 30 medali złotych, 53 srebrne i 70 brązowych. Zwycięzcą tegorocznej Olimpiady został A. Putau z Białorusi. Drugie miejsce zdobył zawodnik z Indii, zaś trzecie – zawodnik z Chin. Najlepszy zespołowy rezultat osiągnęła drużyna Chin zdobywając 4 złote medale. Drugie miejsce w klasyfikacji zespołowej zdobyły *ex-quo* dwie drużyny: drużyna Tajlandii i Iranu (3 złote medale i jeden srebrny) Po 2 złote medale przypadły reprezentacjom: Indii, Korci, Niemiec i Węgier. Drużyna polska zajęła w klasyfikacji zespołowej 14 miejsce zdobywając 1 złoty, 1 srebrny i 2 brązowe medale.

ZŁOTY medal zdobył **Paweł Śledź** zajmując 26 miejsce w klasyfikacji indywidualnej. **Łukasz Jaremko** zdobył medal SREBRNY z lokatą: 39, zaś **Paweł**

Zawadzki i Jeremiasz Jagieła zdobyli medale BRAZOWE z lokatami odpowiednio: 84 i 92.

Olimpiada odbywała się na terenie Uniwersytetu w Atenach i była sponsorowana przez władze greckie. Organizatorzy bardzo dbali o jej właściwy przebieg. Zawody i prace towarzyszące (np. tłumaczenie zadań i ocenianie prac zawodników) przebiegały sprawnie a atmosfera imprezy w ciągu całego okresu jej trwania była bardzo miła i uroczysta. Ceremonia otwarcia 35 IChO miała ciekawą oprawę artystyczną.

36. IChO odbędzie się w Niemczech, w Kilonii (Kiel) w 2004 r.

Informacje dotyczące Olimpiady w Atenach są dostępne w Internecie pod adresem:

<http://www.35icho.uoa.gr/>

*Tadeusz Mizerski
Janusz Stepiński*

VIII KRAJOWE SEMINARIUM IM. PROF. ST. BRETSZNAJDERA PŁOCK, 19–20 WRZEŚNIA 2002 r.

Krajowe Seminarium im. Prof. St. Bretsznajdera z udziałem gości zagranicznych ma już 25-letnią tradycję. W roku 1977, w dziesiątą rocznicę śmierci Profesora Stanisława Bretsznajdera (1907–1967), kontynuatora najlepszych polskich tradycji naukowych w zakresie technologii chemicznej i fizykochemii stosowanej, zorganizowano I Seminarium Jego imienia z inicjatywy Instytutu Chemii Politechniki Warszawskiej w Płocku.

VIII Seminarium, podobnie jak poprzednie, poświęcone było ogólnym zagadnieniom dysocjacji termicznej substancji stałych, prawidłowościom rozkładu termicznego i możliwościom sterowania jego przebiegiem, a także metodyce i zastosowaniom analizy termicznej w badaniach związków nieorganicznych, polimerów, tworzyw sztucznych oraz surowców i produktów petrochemicznych. Uczestniczyło w nim 100 osób reprezentujących wiodące ośrodki naukowe w kraju zajmujące się tą tematyką, a także zaproszeni goście z Bułgarii, Czech, Rosji i Węgier.

Seminarium zorganizowały: Instytut Chemii Wydziału Budownictwa, Mechaniki i Petrochemii Politechniki Warszawskiej w Płocku, Polskie Towarzystwo Chemiczne i Polskie Towarzystwo Kalorymetrii i Analizy Termicznej, oraz zaproszone do organizacji po raz pierwszy – Stowarzyszenie Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Oddział przy Zakładzie Głównym Polskiego Koncernu Naftowego ORLEN SA. Polski Koncern Naftowy ORLEN SA był głównym sponsorem Seminarium, a jego przedstawiciele zaproszono do udziału w pracach Komitetu Naukowego i Organizacyjnego i wygłoszenia referatu otwierającego obrady VIII Seminarium. Obrady odbywały się w Domu Technika Polskiego Koncernu Naftowego ORLEN SA. W czasie Seminarium trwała prezentacja firm Netzsch, Mettler Toledo i Spectro-Lab.

W skład Komitetu Naukowego weszli: Janusz Pysiak (przewodniczący), Politechnika Warszawska, Płock; Czesław Bugaj, Polski Koncern Naftowy ORLEN SA; Zygmunt Gontarz, Politechnika Warszawska; Andrzej Książczak, Politechnika Warszawska; Andrzej Małecki, Akademia Górniczo-Hutnicza; Barbara Pacewska, Politechnika Warszawska, Płock; Yontcho Pelovski, University of Chem. Techn. and Metal., Sofia, Bułgaria; Henryk Piekarski, Uniwersytet Łódzki; Jan Pieliowski, Politechnika Krakowska; Leszek Stoch, Akademia Górniczo-Hutnicza; Jaroslav Šes-

tak, Academy of Sciences, Praga, Czechy; Janusz Zieliński, Politechnika Warszawska, Płock.

Komitet Organizacyjny stanowili: Barbara Pacewska (przewodnicząca), Anna Klepańska (sekretarz) i Dariusz Szychowski, Politechnika Warszawska, Płock oraz Eugeniusz Korsak i Dariusz Łątka, Polski Koncern Naftowy ORLEN SA. Uczestnicy Seminarium przedstawili 11 referatów i 18 komunikatów oraz 51 prezentacji na dwóch sesjach posterowych. Prace te zostały opublikowane w liczących 440 stron Materiałach Seminaryjnych.

Przedstawiono następujące referaty:

V. Logvinenko, L. Yudanov, N. Yudanov, G. Chekhova: „The thermolysis of the transition metals salts of carboxylic acids – the way for the synthesis of metal-polymer composites”.

A. Małecko, R. Gajerski, S. Łabuś, B. Małeczka: „Rozkład termiczny $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ”.

M. Szafran, K. Jach, A. Tomaszewska-Grzęda, G. Rokicki: „Wykorzystanie niektórych reakcji enzymatycznych w procesie formowania Al_2O_3 ”.

K. Wieczorek-Ciurowa, K. Gamrat, J.G. Szirkow: „Badania mechanizmów reakcji mechanochemicznych z wykorzystaniem metod analizy termicznej”.

A. Książczak, M. Ostrowski: „Oddziaływania międzycząsteczkowe i równowagi fazowe w układzie nitroceluloza-s-dietylodifenylomocznik”.

A. Książczak, T. Książczak: „Przemiany struktur krystalicznych poliamidu 66”.

A. Mianowski, R. Bigda: „Termodynamiczna interpretacja równania trójparametrycznego”.

V. Petkova, V. Petkova, Y. Pelovski: „Thermal analysis of new soil sorption regulators”.

J. Błażejowski, M. Świdorska, P. Skurski, I. Dąbkowska, P. Storoniak: „Metody TG FTIR, DSC oraz teorii funkcjonału gęstości elektronowej w analizie dróg rozkładu halogenowych soli tetrametyloamoniowych”.

M. Mucha, Z. Królikowski: „Application of DSC study crystallization kinetics of polypropylene containing fillers”.

L. Pöppl, Z. Szaller: „Reactions and phases within the TeO_2 -rich part of the Bi_2O_3 - TeO_2 system. The kinetic phase diagram”.

Zgodnie z porozumieniem zawartym z redakcją Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, wydany zostanie specjalny numer czasopisma poświęcony VIII Krajowemu Seminarium im. Prof. St. Bretsznajdera. Prace, uprzednio przedstawione na Seminarium, zostaną zrecenzowane przez specjalistów z odpowiedniej dziedziny, a następnie przekazane do redakcji JTAC. Funkcje redaktorów tego numeru powierzono prof. B. Pacewskiej i prof. L. Pöpplowi. L. Pöppl, zastępca redaktora naczelnego JTAC, był jednym z gości zagranicznych Seminarium. Przedstawił referat pt. „Report on the Journal of Thermal Analysis and Calorimetry”.

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

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

J. Połtowicz, T. Młodnicka, *Metaloporfiryny jako katalizatory procesów utleniania*, cena 3 zł

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł

Z. Kluz, M. Późniczek, *Nomenklatura związków chemicznych. Poradnik dla nauczycieli*, cena 10 zł

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

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

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

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

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

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

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

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

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: BPH SA I O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597.

Do nabycia jest również książka Z. Ruziewicza *Ludzie i dzieła. Studia nad historią chemii na ziemiach polskich*, wyd. Instytut Chemii Fizycznej i Teoretycznej Politechniki Wrocławskiej, cena 10 zł.

REGULAMIN DLA AUTORÓW

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

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

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

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

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

Tabele należy ponumerować cyframi arabskimi oraz podać ich tytuły.

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

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

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

**DO CZYTELNIKÓW
„WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”**

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2004 r. wynosi 96 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 48 zł dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

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

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

– prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2004 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi 60 zł (składka – 50 zł, prenumerata – 10 zł);

– emeryci, doktoranci oraz studenci płacą 25 zł (składka – 15 zł, prenumerata – 10 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą 30 zł (składka – 20 zł, prenumerata – 10 zł).

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

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

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”



SPIS TREŚCI

Anna KAMECKA, Barbara KURZAK: Właściwości koordynacyjne ligandów z ugrupowaniem fosfonowym z wybranymi jonami metali	797
Tomasz PALEWSKI: Połączenia lantanowców z niewspółmiernymi strukturami warstwowymi	827
Bożena MORZYCKA, Jacek W. MORZYCKI: Środki ochrony roślin o budowie chiralnej. ...	855
Krystyna NOWAK, Piotr SURYŁO, Piotr KOWALSKI: Tuberkulostatyczne chemioterapeutyki	877
Maria BALCERZAK, Elżbieta SKRZYDLEWSKA: Spektrometria mas z indukcyjnie sprzężoną plazmą i analizatorem czasu przelotu jonów (ICP–TOFMS)	907
Barbara MARCZEWSKA, Joanna LENIK: Zastosowanie elektrod jonoselektywnych z membraną polimerową na bazie PVC w analizie farmaceutycznej	935
Piotr WOJCIECHOWSKI, Monika KUBASIEWICZ: Perwaporacja – „separacja przez sitko bez dziurek”	961
Felieton naukowy	
Ignacy Z. SIEMON: Notatki chaotyczne. XLVIII. Sny Wolfganga Pauliego	977
Kronika	987

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Ryszard W. ADAMIAK, Wiesław Z. ANTKOWIAK: Droga naukowa Profesora Macieja Wiórowskiego
- Lucyna KORZYCKA: Donory tlenu zotu. Część I
- Ryszard ŁĄŻNY, Michał MICHALAK: Narzędzia chemii kombinatorycznej. Cz. II: Łączniki stosowane w chemii organicznej na fazie stałej
- Zenon ŁOTOWSKI: Kwasy żółciowe jako komponenty architektoniczne w chemii supramolekularnej
- Piotr KOWALSKI, Joanna SIKORSKA-JAROSZ: Zastosowanie trietyloaminy w syntezie organicznej
- Przemysław NIEDZIELSKI: Kierunki badań i możliwości analityczne w technice generowania wodorków dla oznaczeń metaloidów
- Monika WOJCIECHOWSKA, Wiesław WASIAK: Spektrofotometryczne metody oznaczania azotanów(III), (V) i tlenków azotu na bazie reakcji Griessa-Ilosvaya

Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMON: Notatki chaotyczne. XLIX. O liczbach

Listy do Redakcji

Informacje

Nowe wydawnictwa