

3-HYDROKSYPROLINA I JEJ PODSTAWIONE POCHODNE

3-HYDROXYPROLINE AND ITS SUBSTITUTED DERIVATIVES

Anetta Hałajewska-Wosik

*Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
e-mail: anetta.halajewska-wosik@umed.lodz.pl*

Abstract

Wstęp

1. 3-Hydroksyprolina i jej podstawione pochodne
 - 1.1. 3-Hydroksyprolina w kolagenie i białkach niekolagenowych
 - 1.2. 3-Hydroksyprolina i jej podstawione pochodne w związkach bioaktywnych
2. Syntezy podstawionych pochodnych 3-hydroksyproliny
 - 2.1. Synteza 2-podstawionej-3-hydroksyproliny
 - 2.2. Synteza 3-podstawionej-3-hydroksyproliny
 - 2.3. Synteza 4-podstawionej-3-hydroksyproliny
 - 2.4. Synteza 5-podstawionej-3-hydroksyproliny
 - 2.5. Synteza 2,3-dipodstawionej-3-hydroksyproliny
 - 2.6. Synteza 2,4,5-tripodstawionej-3-hydroksyproliny
 - 2.7. Synteza usztywnionych analogów-3-hydroksyproliny

Piśmiennictwo cytowane

Dr Anetta Hałajewska-Wosik ukończyła studia na Wydziale Chemii Politechniki Łódzkiej. Od 1996 roku jest zatrudniona w Zakładzie Chemii Bioorganicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie w roku 2004 obroniła pracę doktorską, którą wykonywała pod kierunkiem prof. A.E. Wróblewskiego. Półtoraroczny staż doktorski odbyła w Departament Pharmazie der Ludwigs-Maximilians-Universität München pracując pod kierownictwem prof. K.T. Wannera. Jej zainteresowania naukowe obejmują opracowywanie nowych metod syntezy związków fosforoorganicznych o potencjalnym działaniu biologicznym.

ABSTRACT

This article describes a biological activity of natural compounds containing 3-hydroxyproline and its substituted analogues. 3(*S*)-3-Hyp **3** was isolated from collagen in cattle's Achilles tendon in 1961 [4]. This amino acid in mammalian collagen is located only in the repeating sequence Gly-3-Hyp-4-Hyp [5] but its frequency is extremely low. Hydroxylation of prolyl residue to 3-Hyp **3** in collagen is catalyzed by prolyl-3-hydroxylase [6, 9]. It was proved that 4(*R*)-Hyp **2** greatly enhance the conformational stability of the collagen triple helix in contrast with 3(*S*)-Hyp **3**, which destabilizing effect has been extensively investigated [7, 11, 12, 15].

The 3-hydroxyproline is also present in the invertebrates in the *Fasciola hepatica* [21].

The compounds **3** and/or **4** have been found in some peptide antibiotics: Telomycin **5**, Plusbacin A3 **6**, Tripropeptins **7**, Cyclothialidine **8** and in the antifungal drugs: Caspofungin **9** and Pneumocandin **10** [22–29]. Substituted derivatives of 3-hydroxyproline were also identified as components of biologically active compounds such as Polyoxypeptins A, B **12**, Actinomycin **14**, Paraherquamide **15** and Lactacystin **16** [30–36].

Due to the lack of a general synthetic methods for a stereoselective synthesis of substituted derivatives of 3-hydroxyproline some possibilities to obtain these compounds have been described in the second part of this paper [30–33, 36, 62, 65, 66, 68, 70, 73, 74, 76].

Keywords: collagen, 3-hydroxyproline, synthesis, peptide antibiotics, antifungal drugs
Słowa kluczowe: kolagen, 3-hydroksyprolina, synteza, antybiotyki peptydowe, leki przeciwrzybicze

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

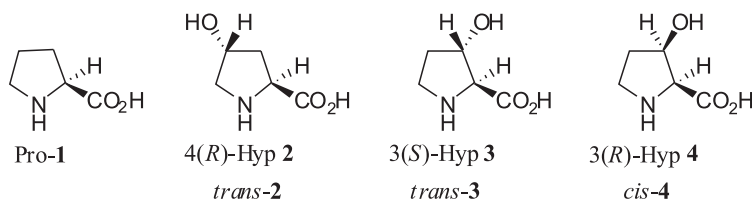
Ac	– acetyl
AIBN	– 2,2'-azobis(2-metylopropionitryl)
Boc	– <i>t</i> -butoksykarbonyl
Bn	– benzyl
Bz	– benzoil
DCC	– <i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DIBAL-H	– wodorek diizobutyloglinowy
DMAP	– 4-(dimetyloamino)pirydyna
DMSO	– dimetylosulfotlenek
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
Flp	– fluoroprolina
Gly	– glicyna
HMPA	– heksametylofosforoamid
Hyp	– hydroksyprolina
LDA	– diizopropyloamid litowy
MCPBA	– kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Moc	– metoksykarbonyl
Ms	– mesyl
MTPA	– kwas α -metoksy- α -(trifluorometylo)fenylooctowy
NMO	– <i>N</i> -tlenek- <i>N</i> -metylomorfoliny
Pac	– fenacyl
PMB	– <i>p</i> -metoksybenzyl
Pro	– prolina
SmI ₂	– jodek samaru(II)
TBS	– <i>t</i> -butylodimetylosilil
TBDMS-OTf	– trifluorometanosulfonian <i>t</i> -butylodimetylosililowy
TES	– trietylosilil
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
TMS	– trimetylosilil
TPAP	– nadrutenian tetrapropyloamONU
TPP	– tripropeptyna
Tr	– trytyl
Ts	– tosyl

WSTĘP

Kolagen, jeden z głównych przedstawicieli białek fibrylarnych, jest składnikiem skóry, tkanki łącznej, kości, chrząstek i łusek oraz regulatorem wielu procesów biologicznych takich jak proliferacja komórki czy ekspresja genowa. Od wielu lat znana jest jego budowa jako superhelisy powstającej z trzech lewoskrętnych nici polipeptydowych skróconych wzajemnie w prawoskrętną helisę. Do chwili obecnej wyodrębniono i rozpoznano około 20 genetycznych typów kolagenu, a podstawową jednostką wchodzącą w skład poszczególnych łańcuchów jest powtarzający się tripeptyd: Gly-X-Y, w którym X i Y w głównej mierze stanowią reszty proliny **1** i (4*R*)-4-hydrokso-L-proliny **2** [1–4].

W roku 1961 badając enzymatyczny hydrolizat kolagenu wykryto tripeptyd zawierający obok glicyny i 4-Hyp **2** nieznaną aminokwas, który zidentyfikowano jako (3*S*)-3-hydrokso-L-prolinę **3**. Rok później przedstawiono sposób wydzielenia tego związku ze ścięgna Achilleasa bydła rogatego, pełną charakterystykę i pierwszą syntezę chemiczną oraz określono jego zawartość w kolagenie na zaledwie 0,26% (Rys. 1). W 1975 roku potwierdzono, że 3-Hyp **3** w podstawowej błonie kolagenu występuje tylko w jednej sekwencji Gly-3Hyp-4Hyp w pozycji X [3–5]. Hydroksylacja reszt Pro **1** do 4-Hyp **2** przebiega przy udziale 4-hydroksylazy prolinowej, natomiast za utworzenie izomerycznej 3-Hyp **3** odpowiedzialny jest oddzielny enzym 3-hydroksylaza prolinowa [6–8]. Rozdzielenie obu enzymów po raz pierwszy opisano w 1977 roku badając kolageny kręgowców i stwierdzono, że do powstania reszty 3-Hyp **3** w pozycji X w sekwencji Gly-X-Y warunkiem koniecznym jest obecność reszty 4-Hyp **2** w pozycji Y. Dodatkowo hydroksylacja w pozycji X następuje po hydroksylacji w pozycji Y ale przed formowaniem potrójnej helisy [6].

3-Hydroksylazę prolinową obecną w mikroorganizmach (*Streptomyces* sp. szczep TH1 i *Bacillus* sp. szczep TH1 i TH2 wyizolowane z gleby) zdolną do hydroksylacji wolnej Pro **1** do *cis*-3-hydrokso-L-proliny **4** po raz pierwszy opisano w 1996 roku. Ponieważ nie zaobserwowano tworzenia izomeru *trans* uznano, że za jego powstawanie odpowiedzialna jest odrębna hydroksylaza lub odpowiednia epimeraza hydroksoprolinowa [9]. Dopiero w 2003 roku, w grzybach *Glarea lozoyensis* produkujących pneumakandyny zidentyfikowano 3-hydroksylazę prolinową odpowiedzialną za tworzenie *trans*-3-hydroksoproliny **3** [10].



Rysunek 1. Struktura L-proliny **1**, (4*R*)-4-hydrokso-L-proliny **2**, (3*S*)-3-hydrokso-L-proliny **3** i (3*R*)-3-hydrokso-L-proliny **4**

Figure 1. L-proline **1**, (4*R*)-4-hydroxy-L-proline **2**, (3*S*)-3-hydroxy-L-proline **3** and (3*R*)-3-hydroxy-L-proline **4**

1. 3-HYDROKSYPROLINA I JEJ PODSTAWIONE POCHODNE

1.1. 3-HYDROKSYPROLINA W KOLAGENIE I BIAŁKACH NIEKOLAGENOWYCH

Hydroksyproliny, produkty post-translacyjnych modyfikacji w syntezie kolagenu, wywierają ogromny wpływ na konformację tego białka [7, 11–13]. Wpływ 4-Hyp **2** na formowanie i stabilność potrójnej helisy kolagenu był przedmiotem wielu badań i potwierdzono, że stabilizuje ona superhelisę. Stabilizację przypisuje się efektom stereoelektronowym, dodatkowo obecność grupy hydroksylowej w pozycji 4 pierścienia, gdy 4-Hyp **2** zajmuje naturalną pozycję Y, zwiększa stosunek izomeryzacji *trans/cis* wiązania peptydowego na korzyść *trans* oraz, że powstają wiązania wodorowe mostkujące cząsteczki wody. Podkreślić należy, że efekt taki obserwuje się jedynie dla izomeru *trans* [14]. Rola 3-Hyp **3**, ze względu na niewielkie rozpowszechnienie w stosunku do 4-Hyp **2**, nie jest do końca zrozumiała. Dlatego syntetyzuje się peptydy zawierające analogiczne sekwencje jak w kolagenie zawierające 3-Hyp **3** i próbuje określić wpływ tego aminokwasu na konformację i możliwość tworzenia potrójnej helisy [7, 11–13, 15].

W 2003 roku zsyntezowano dwa peptydy modyfikując centralny tryplet: (Pro-4Hyp-Gly)₃-3Hyp-4Hyp-Gly-(Pro-4Hyp-Gly)₃ **I** i (Pro-4Hyp-Gly)₃-Pro-3Hyp-Gly-(Pro-4Hyp-Gly)₃ **II** i porównano je z sekwencjami (Pro-4Hyp-Gly)₇ **III** i (Pro-4Hyp-Gly)₃-Pro-Pro-Gly-(Pro-4Hyp-Gly)₃ **IV** tworzącymi potrójną helisę. Dla peptydów **I** i **II** zawierających 3-Hyp-**3** w pozycji X lub Y zaobserwowano zmniejszenie stabilności helisy w stosunku do peptydu **IV**. Potwierdzono, że grupa hydroksylowa w pozycji 3 pierścienia nie wpływa na stopień izomeryzacji *cis/trans*, a tym samym na stabilność helisy. Potwierdzono również, że grupa karboksylowa w 3-Hyp **3** jest słabszym akceptorem wiązania wodorowego niż w 4-Hyp **2** [11, 15]. Podobne efekty destabilizujące zaobserwowano dla dwóch peptydów Ac-(Gly-3Hyp-4Hyp)₁₀-NH₂ **VI** i Ac-(Gly-Pro-3Hyp)₁₀-NH₂ **VII** zawierających 3-Hyp **3** w naturalnej X i nienaturalnej Y pozycji porównując je z peptydami nie zawierającymi tego aminokwasu Ac-(Gly-Pro-4Hyp)₁₀-NH₂ **VIII** i Ac-(Gly-4Hyp-4Hyp)₁₀-NH₂ **IX** [15]. Zarówno peptyd **VI** jak i **VII** nie były zdolne do uformowania w wodzie potrójnej helisy w przeciwieństwie do peptydów **VIII** i **IX**. Dodatkowo modelowanie molekularne dla peptydu z sekwencją Gly-3Hyp-4Hyp potwierdziło brak możliwości tworzenia bezpośrednich wiązań wodorowych oraz wiązań poprzez cząsteczkę wody. Ponadto w peptydzie **VII** zaobserwowano przeszkodę steryczną pomiędzy grupą hydroksylową w 3-Hyp **3** a pierścieniem Pro **1** w pozycji X. Zsyntezowano również peptyd (3S-Flp-4R-Flp-Gly)₇ **X**, który w miejscu grupy hydroksylowej w Hyp **2** i **3** zawierał atom fluoru. Peptyd ten tworzył potrójną helisę w temp 4°C lecz w wyższej ulegał denaturacji. Stwierdzono, że efekt indukcyjny atomu fluoru w pozycji 3 osłabia wiązanie wodorowe tworzące się pomiędzy łańcuchami z udziałem tlenu grupy karboksylowej a wodorem grupy aminowej [13, 14].

Zaburzenia hydroksylacji kolagenu są przyczyną wielu chorób związanych między innymi z destrukcją kości, dlatego oznaczanie stężenia hydroksyprolin **2** i **3** w moczu, wydalanych jako metabolity kolagenu, jest bardzo pomocne w diagnostyce. Dodatkową zaletą jest to, że aminokwasy **2** i **3** nie występują w innych białkach organizmu. Pierwsze doniesienie na temat zawartości 3-Hyp **3** w moczu zdrowych ludzi ukazało się w 1977 roku [16]. Obecnie oznaczenie poziomu tego aminokwasu wykorzystuje się w diagnozowaniu między innymi chorób nerek, jednak ze względu na niewielką zawartością 3-Hyp **3** intensywnie poszukuje się nowych metod analitycznych umożliwiających precyzyjne rozdzielanie izomerycznych hydroksyprolin [17–20].

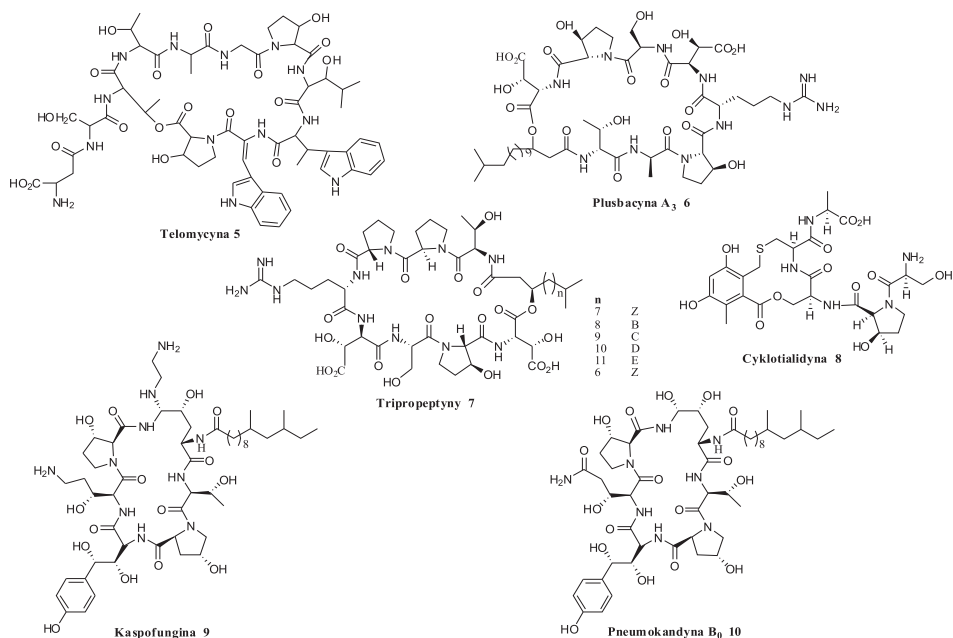
Reszty 3-Hyp **3** wykryto także u bezkręgowców w niekolagenowych białkach motylicy wątrobowej (*Fasciola hepatica*) [21]. W przeciwieństwie do białek kolagenowych kręgowców brak jest tu ustalonej sekwencji aminokwasów do 3-hydroksylowania reszt proliny **1**. Ponadto w tych białkach 3-Hyp **3** występuje w znacznych ilościach. Tak więc 3-hydroksylaza prolinowa motylicy wątrobowej wydaje się być odmienna niż w kolagenie, a ze względu na różną zawartość reszt 3-Hyp **3** w poszczególnych proteinach *Fasciola hepatica* może być tkankowo specyficzna.

1.2. 3-HYDROKSYPROLINA I JEJ PODSTAWIONE POCHODNE W ZWIĄZKACH BIOAKTYWNYCH

Zarówno w białkach kolagenowych kręgowców jak i w białkach niekolagenowych bezkręgowców występuje jedynie izomer *trans* 3-hydroksyproliny **3**. Pierwszym opisanym naturalnym źródłem obu izomerów zarówno *trans*-**3** jak i *cis*-**4** jest Telomycyna **5**, antybiotyk peptydowy wydzielony w 1958 roku ze szczepów *Streptomyces*, aktywny w stosunku do bakterii gram-dodatnich włączając antybiotykoporne szczepy *Micrococcus pyogenes var. aureus*. Pod względem chemicznym jest to makrocykliczny lakton peptydowy zawierający jedenaście aminokwasów (Rys. 2) [22].

3-Hyp **3** jest składnikiem antybiotyków depsipeptydowych: Plusbacyny A₃ **6**, wydzielonej z *Pseudomonas* spp. oraz Tripropeptyn (TPP) A, B, C, D, E i Z **7** wyizolowanych ze szczepów *Lysobacter* spp. BMK333-48F3. Związki te wykazujący silne działanie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, w tym metycylinooporne *Staphylococcus aureus* oraz odpornym na wankomycynę *Enterococcus* spp. TPP **7** są aktywne wobec penicylinoopornych *Streptococcus pneumoniae* i obecnie są intensywnie badane (Rys. 2) [23–25].

Obiecującym związkiem przeciwbakteryjnym jest Cyklotialidyna **8**, inhibitor gyrazy DNA wytwarzany przez *Streptomyces filipinensis* NR 0484. Pod względem chemicznym to dwunastoczłonowy lakton zawierający cząsteczkę *cis*-1-3-Hyp **4**. Obecnie to najaktywniejszy inhibitor gyrazy DNA (Rys. 2) [26, 27].



Rysunek 2. Reszty 3-hydroksyproliny w antybiotykach Telomycynie, Plusbacynie, Tripropeptynach, Cyklotialidynie i w lekach przeciwgrzybiczych Kaspofunginie, Pneumokandynie B₀

Figure 2. 3-Hydroxyproline residues in the antibiotics Telomicin, Plusbacin, Tripropeptins, Cyclothialidine and in the antifungal drugs Caspofungin, Pneumocandin B₀

Reszty 3-Hyp **3** powstają również w trakcie biosyntezy pneumokandyn, cyklicznych lipopeptydów o działaniu przeciwgrzybiczym, aktywnych wobec grzybów z rodzaju *Candida*. Ich działanie polega na hamowaniu syntezy β -1,3-glukanu w ścianie komórkowej grzybów. Najbardziej obiecująca w zastosowaniu klinicznym jest Kaspofungina **9** pochodna Pneumokandyny B₀ **10** (Rys. 2) [23, 28, 29].

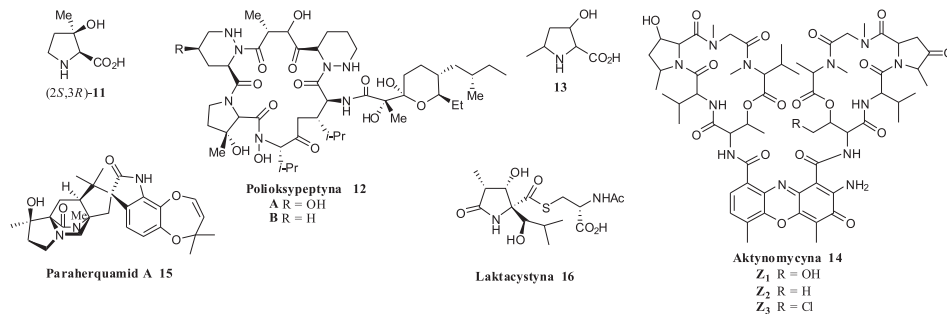
Na uwagę zasługują podstawione pochodne 3-Hyp **3** i **4** gdyż występują w naturalnych produktach o udowodnionej bioaktywności lub stanowią syntetyczne pochodne, które po wkomponowaniu w odpowiednie sekwencje w sposób znaczący wpływają na polepszenie aktywności w stosunku do ich naturalnych analogów.

W naturalnych produktach występuje (2*S*,3*R*)-3-hydrokso-3-metyloprolina **11**, aminokwas będący składnikiem 19-stoczonowego heksadepsipeptydowego antybiotyku Polioksypeptyny A i B **12** wydzielonego ze szczepów *Streptomyces* w 1998 roku. Znaczący wpływ analogu A na indukowanie apoptozy komórek raka trzustki ASP-1 wzbudza ogromne zainteresowanie [30–33].

3-Hydrokso-5-metylo-L-prolina **13** jest składnikiem Aktynomycyny Z, **14**, lipopeptydowego antybiotyku wyizolowanego z *Streptomyces fradiae* [34, 35]. Aktynomycyny wykazują aktywność przeciwbakteryjną i przeciwnowotworową, są aktywne w stosunku do bakterii Gram-dodatnich takich jak *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* czy *Sarcina lutea*, znacznie słabiej działają na bakterie Gram-

ujemne. Jednak ze względu na dużą toksyczność jedynie Aktynomycyna D jest stosowana jako lek przeciwnowotworowy.

2-Podstawiona 3-hydroksyprolina jest składnikiem związku przeciw robakom Paraherquamid A **15**, metabolitu grzybów wyizolowanych z grzyba *Penicillium paraherquei*. Natomiast wysoce sfunkcjonalizowana pochodna 3-Hyp **3** obecna jest w Laktacystynie **16**, związku wytwarzanym przez bakterie *Streptomyces* i opisanym po raz pierwszy w 1992 roku jako selektywny inhibitor proteosomów odpowiedzialnych za degradację białka do małych peptydów [36].



Rysunek 3. Podstawione pochodne 3-hydroksyproliny w związkach naturalnych: Polioksypeptyna A i B, Aktynomycyna, Paraherquamid A, Laktacystyna

Figure 3. Substituted 3-hydroxyproline derivatives in the natural products: Polyoxypeptins A and B, Actinomycin, Paraherquamide A, Lactacystin

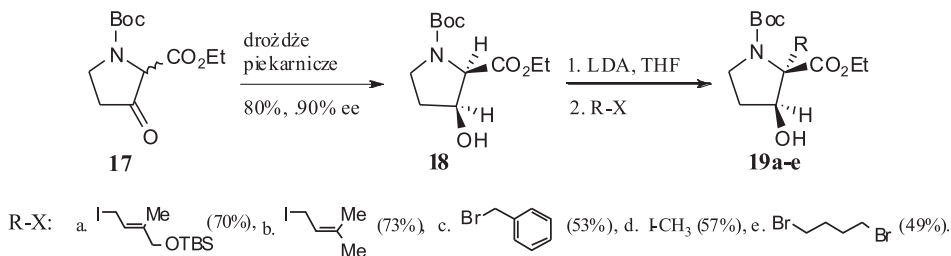
2. SYNTEZY PODSTAWIONYCH POCHODNYCH 3-HYDROKSYPROLINY

Ponieważ 3-hydroksyprolina **3** i **4** oraz jej podstawione pochodne powstają w trakcie biosyntezy biologicznie ważnych związków o różnej budowie chemicznej i odmiennym działaniu oraz rola 3-Hyp **3** w kolagenie nie jest do końca poznana, dlatego dostępność wszystkich diastereoizomerów na drodze syntetycznej jest bardzo ważna i istotna w pozyskiwaniu nowych środków leczniczych. W literaturze dostępna jest duża ilość doniesień na temat syntezy 3-Hyp **3** i **4** [37–61]. Niniejszy przegląd przedstawia wybrane metody otrzymywania podstawionych pochodnych 3-Hyp **3** i **4**, które obrazują możliwości syntetycznego pozyskiwania tych związków.

2.1. SYNTEZA 2-PODSTAWIONEJ-3-HYDROKSYPROLINY

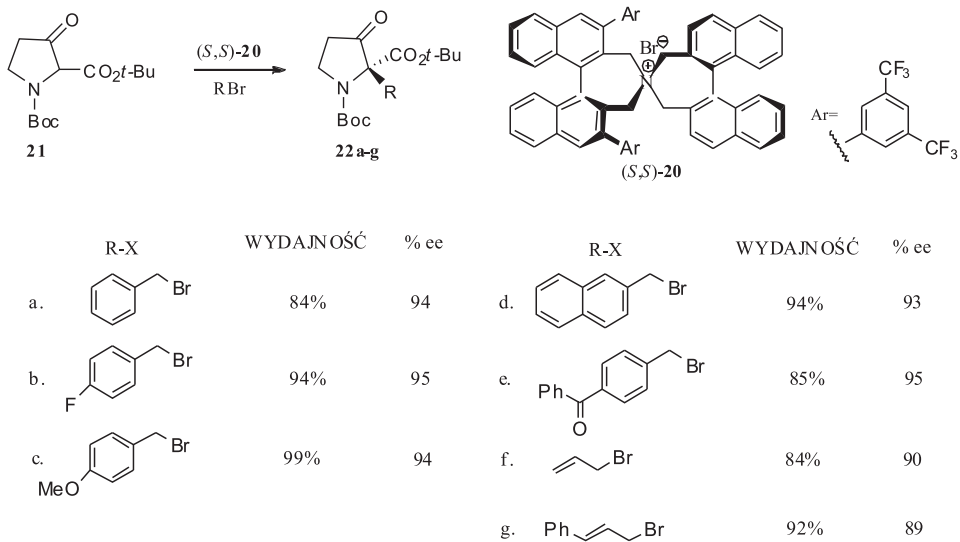
Za generalną metodę syntezy 2-podstawionych-3-hydroksyprolin należy uznać procedurę opracowaną przez Williams'a i Cao w roku 1996, polegającą na wysoce stereoselektywnym alkilowaniu dianionu utworzonego z estru etylowego *N*-Boc-(2*R*,3*S*)-3-hydroksyproliny **18** pod wpływem zasady za pomocą halogenków alki-

lowych (Schemat 1) [36]. Reakcja ta przebiega z całkowitą retencją konfiguracji i produkty **19a–e** tworzą się jako pojedyncze diastereoizomery.

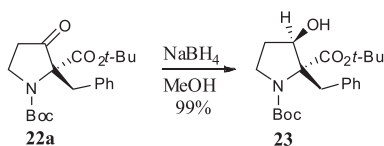


Schemat 1. Synteza α -podstawionych 3-hydroksyprolin opracowana przez Williams'a [36]
Scheme 1. Synthesis of α -substituted 3-hydroxyprolines described by Williams [36]

Maroqa przedstawił alkilowanie chronionej 3-oksoproliny **21** wyselekcjonowanymi bromkami w warunkach katalizy międzyfazowej w obecności chiralnego czwartorzędowego bromku amoniowego (*S,S*)-**20** (Schemat 2) [62]. Ostatecznie redukcja grupy karbonylowej w pochodnej **22a** doprowadziła do powstania związku **23** jako pojedynczego diastereoizomeru (Schemat 3).



Schemat 2. Synteza 2-podstawionych-3-ketoprolin opracowana przez Maruoka [62]
Scheme 2. Synthesis of 2-substituted-3-oxoprolines described by Maruoka [62]

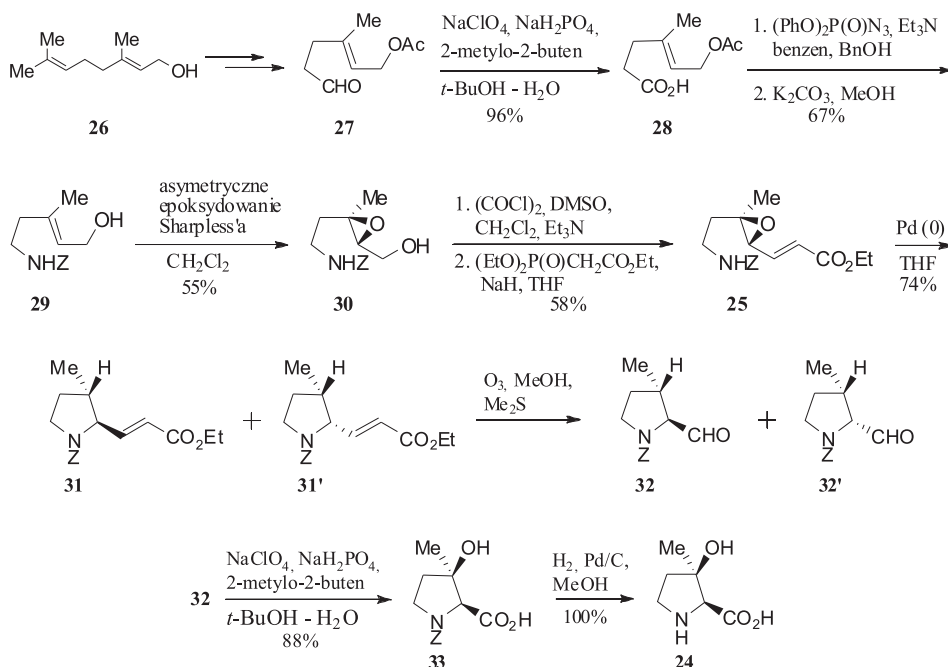


Schemat 3. Redukcja grupy karbonylowej [62]

Scheme 3. Reduction of the carbonyl group [62]

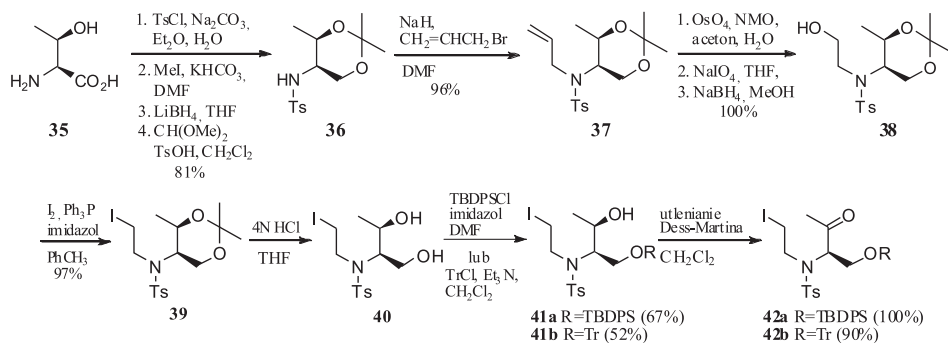
2.2. SYNTEZA 3-PODSTAWIONEJ-3-HYDROKSYPROLINY

Przedstawicielem 3-podstawionej-3-hydroksyproliny jest (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloprolina **24** wchodząca w skład polioksypeptyny **A 12**. Pierwszą stereoselektywną syntezę tego związku przedstawił S. Kobayashi w 2001 roku wykorzystując reakcję cyklizacji alkenyloksiranu **25** wobec katalizatora palladowego (Schemat 4) [30]. Jako materiału wyjściowego użyto geraniolu **26**, który przekształcono w aldehyd **27**, dalej utleniono do kwasu **28**, a następnie w wyniku zmodyfikowanego przegrupowania Curtisa i usunięciu grupy acetylowej otrzymano hydroksylołą pochodną **29**.

Schemat 4. Synteza (2*S*,3*R*)-3-hydroksy 3-metyloproliny **24** opracowana przez Kobayashi [30]Scheme 4. Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy 3-methylproline **24** described by Kobayashi [30]

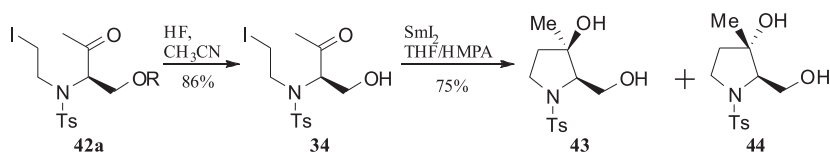
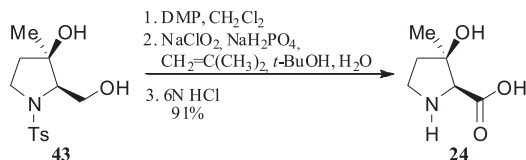
W kolejnym etapie asymetryczne epoksydowanie Sharplessa doprowadziło do powstania epoksyalkoholu **30** (97% ee). W wyniku utlenienia w warunkach Swerna, a następnie reakcji z fosfonoocetanem trietylowym otrzymano żądany związek **25** o konfiguracji E. Najlepsze wyniki cyklizacji uzyskano prowadząc reakcję w THF, w temperaturze wrzenia otrzymując mieszaninę diastereoizomerów **31** i **31'** w stosunku 90 : 10. Tak otrzymaną mieszaninę poddano ozonolizii, a powstałe aldehydy **32** (82%) i **32'** (9%), rozdzielono chromatograficznie. Ostatecznie związek **32** utleniono do wolnego kwasu **33**, a grupę ochronną z atomu azotu usunięto wodorolitycznie.

Rok później Hamada przedstawił syntezę (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloproliny **24** wykorzystując diastereoselektywną cyklizację jodopochodnej **34** otrzymanej z (2*S*,3*R*)-treoniny **35** wobec SmI_2 [31]. Aminokwas **35** przekształcono w tosyłową pochodną **36**, a następnie w pięcioetapowej sekwencji reakcji wprowadzono funkcję jodoetylową (Schemat 5). Po kwaśnej hydrolizie osłony acetalowej w związku **39** pierwszorzędową grupę hydroksylową ochroniono w postaci eteru *tert*-butylo-difenylosililowego lub trytylowego, a drugorzędową przekształcono w funkcję ketonową w warunkach utlenienia Dess-Martina. W celu efektywnego przeprowadzenia reakcji cyklizacji konieczne okazało się usunięcie grupy ochronnej z funkcji alkoholowej (Schemat 6). Najlepszą wydajność oraz diastereoselektywność cyklizacji (97 : 3; **43** : **44**) uzyskano prowadząc reakcję wobec jodku samaru w mieszaninie rozpuszczalników THF/HMPA w temperaturze -78°C do -55°C . Ostatecznie, po rozdziale chromatograficznym, funkcję hydroksylową w związku **43** utleniono do karboksylowej, a usunięcie tosyłowej grupy ochronnej z atomu azotu w warunkach kwasowych doprowadziło do otrzymania (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloproliny **24** bez epimeryzacji (Schemat 7).

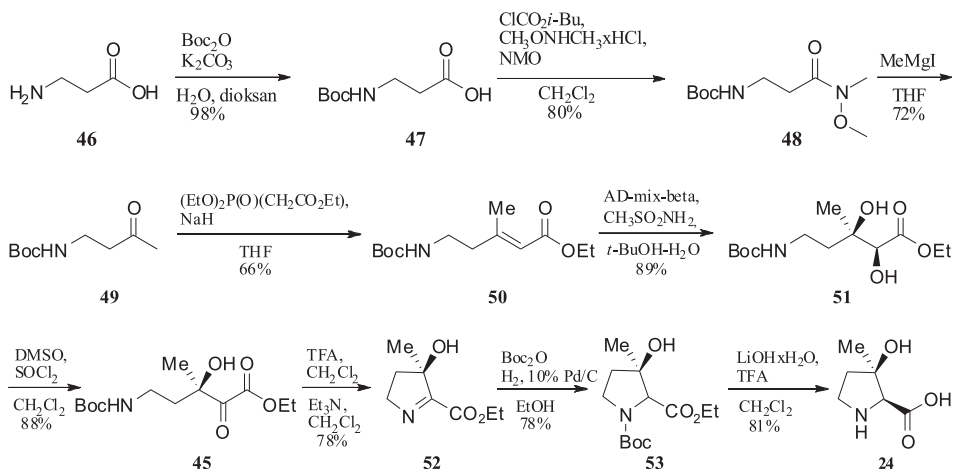


Schemat 5. Synteza jodoketonu **42a** i **b** [31]

Scheme 5. Synthesis of the iodoketone **42a** and **b** [31]

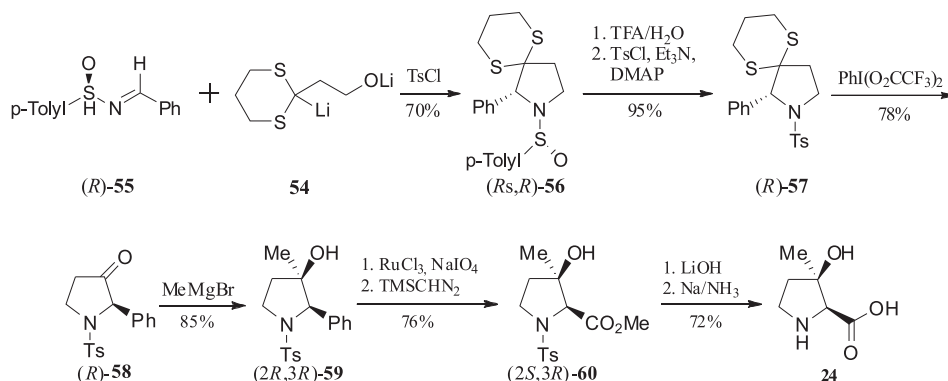
Schemat 6. Diastereoselektywna cyklizacja wobec SmI_2 [31]Scheme 6. Diastereoselective cyclization using SmI_2 [31]Schemat 7. Synteza (2*S*,3*R*)-3-hydrokso-3-metyloproliny **24** opracowana przez Hamada [31]Scheme 7. Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline **24** described by Hamada [31]

Odmianą drogę syntezy (2*S*,3*R*)-3-hydrokso-3-metyloproliny **24** z wykorzystaniem wewnątrzcząsteczkowego reduktywnego aminowania zaproponował Yao [32]. Kluczowy związek **45** otrzymano z β -alaniny **46**, przekształcając ją w amid **48** według znanej procedury [63, 64] (Schemat 8). W następnym etapie keton **49** powstał w reakcji **48** z jodkiem metylomagnezowym i dalej w wyniku kondensacji z fosfonoctanem trietylowym utworzył się α,β -nienasycony ester **50**. Asymetryczne dihydroksylowanie Sharplessa alkenoestru **50** pozwoliło otrzymać diol **51** o żądanej stereochemii na obu nowoutworzonych centrach asymetrycznych.

Schemat 8. Synteza (2*S*,3*R*)-3-hydrokso-3-metyloproliny **24** opracowana przez Yao [32]Scheme 8. Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline **24** described by Yao [32]

Ketoester **45** powstał w warunkach utleniających Swerna, a następnie cyklizował do α -iminoestru **52** w obecności trietyloaminy. W dalszym etapie uwodornienie w obecności Boc_2O i potraktowanie powstałego estru **53** wodorotlenkiem litu, a następnie kwasem triflorooctowym doprowadziło do utworzenia (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloproliny **24**.

W 2004 roku Davis przedstawił syntezę (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloproliny **24** z wykorzystaniem sulfiminowych pochodnych jako chiralnych bloków budulcowych (Schemat 9) [33]. Do skonstruowania pierścienia pirolidynowego użyto podstawionego dilitodisiaczku **54** i sulfiminu (*R*)-(-)-**55**. Dodanie chlorku tosyłu doprowadziło do utworzenia pirolidyny **56** z 91% diastereo selektywnością.



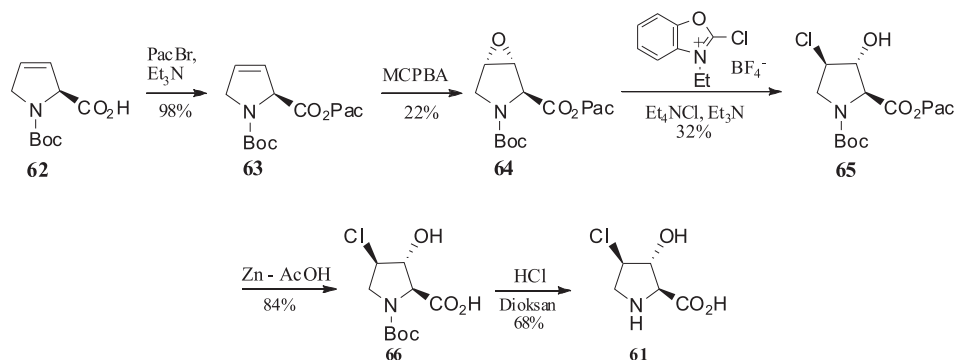
Schemat 9. Synteza (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloproliny **24** opracowana przez Davisa [33]

Scheme 9. Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline **24** described by Davis [33]

Grupę *N*-sulfinyłową usunięto z równoczesnym wprowadzeniem funkcji tosyłowej, a 3-ketopirolidynę **58** otrzymano w wyniku hydrolizy z bis(trifluoroacetoksy)jodobenzenem. Następnie wykonano reakcję z bromkiem metylomagnezowym co skutkowało powstaniem 3-hydroksy-3-metylo pochodnej **59** jako pojedynczego izomeru. Prekursorem grupy karboksylowej była funkcja fenyłowa, którą w reakcji z chlorkiem rutenu i nadjodanem sodu przekształcono w resztę kwasową i dalej w estrową. Ostatecznie hydroliza wodorotlenkiem litowym funkcji estrowej oraz reduktywne usunięcie tosyłu pozwoliło uzyskać żadaną (2*S*,3*R*)-3-hydroksy-3-metyloprolinę **24**.

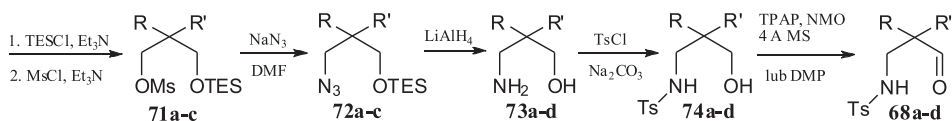
2.2. SYNTEZA 4-PODSTAWIONEJ-3-HYDROKSYPROLINY

Rozważając 4-podstawione-3-hydroksyproliny wspomnieć należy o (2*S*,3*R*,4*R*)-4-chloro-3-hydroksyprolinie **61**, syntetycznym aminokwasie zawierającym hydrofobowy i hydrofilowy podstawnik w pierścieniu pirolidynowym. Stereospecyficzną syntezę tego związku przedstawił Lee w 1986 roku wykorzystując jako materiał wyjściowy Boc-3,4-dehydro-*L*-prolinę **62** (Schemat 10) [65].

Schemat 10. Synteza (2*S*,3*R*,4*R*)-4-chloro-3-hydroksyproliny **61** opracowana przez Lee [65]Scheme 10. Synthesis of (2*S*,3*R*,4*R*)-4-chloro-3-hydroxyproline **61** described by Lee [65]

Funkcję karboksylową w związku **62** ochroniono w postaci estru fenacetylowego i powstały ester **63** w reakcji z kwasem *m*-chloronadbenzoesowym przekształcono w związek **64** z oczekiwaną 2,3-*trans* konfiguracją, a do otwarcia pierścienia epoksydowego użyto tetrafluoroboranu 2-chloro-3-etylobenzoksyazoliny. Po usunięciu grup ochronnych otrzymano 4-chloro-3-hydroksyprolinę **61** z ułożeniem podstawników odpowiednio 2,3-*trans* i 3,4-*trans*.

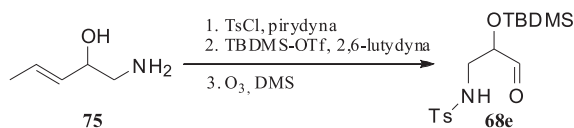
Angle i Belanger opisali stereoselektywną syntezę estrów benzytowych 4-podstawionych-3-hydroksyprolin **67a–e** w reakcji α -alkilo lub α -sililoksyaminoaldehydów **68a–e** z diazoocetanem benzyłu **69** [66]. Potrzebne do syntezy α -alkiloaldehydy **68a–c** otrzymano z odpowiednich dioli **70a–c**, które po ochronieniu grup hydroksylowych poddano reakcji z azydkiem sodu. Otrzymane azydki **72a–c**, poprzez aminoalkohole **73a–c**, przekształcono w tosyloamidy **74a–c** w zmodyfikowanych warunkach reakcji Schotten-Baumanna. Związek **74d** otrzymano z handlowo dostępnego aminoalkoholu **73d**. Ostatecznie utlenienie w warunkach Dess-Martina doprowadziło do powstania aminoaldehydów **68a–d** (Schemat 11).



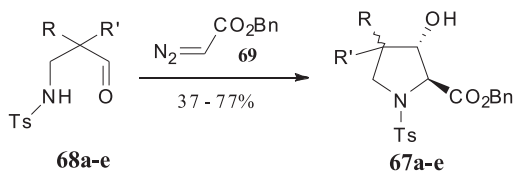
a. R=Bn, R'=H; b. R=*i*-Pr, R'=H; c. R=Me, R'=H; d. R=Me, R'=Me.

Schemat 11. Synteza α -alkilo aminoaldehydów **68a–d** [66]Scheme 11. Synthesis of α -alkyl aminoaldehydes **68a–d** [66]

α -Sililoksyaldehyd **68e** otrzymano inną drogą, gdyż jest on nietrwały w warunkach utleniania (Schemat 12). Po ochronieniu grup funkcyjnych w aminoalkoholu **75** [67] aldehyd **68e** otrzymano w warunkach ozonolizy wiązania podwójnego.

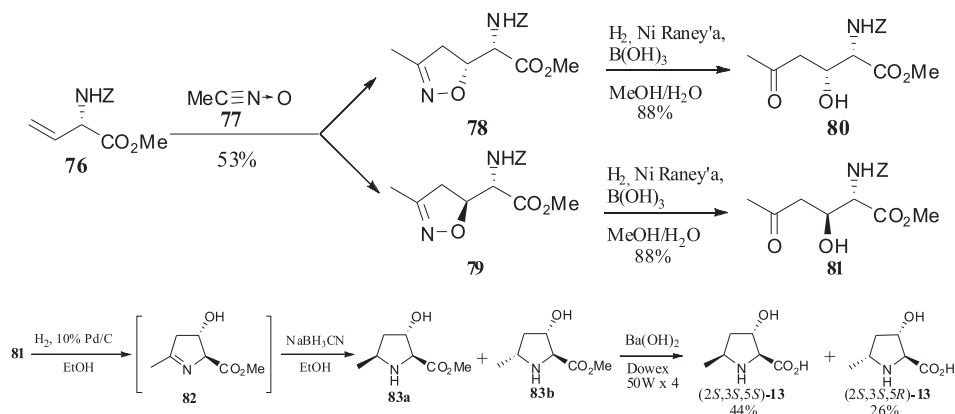
Schemat 12. Synteza α -silyloxy aminoaldehydu **68e** [66]Scheme 12. Synthesis of α -silyloxy aminoaldehyde **68e** [66]

Uzyskane aldehydy w reakcji z diazoctanem benzylu **69** utworzyły 4-podstawione-3-hydroksyproliny **67a–e** (Schemat 13). W przypadku aldehydów alkilowych podstawione proliny otrzymano jako pojedyncze diastereoizomery z konfiguracją odpowiednio *trans-cis*, a silyloksyaldehyd tworzył pojedynczy diastereoizomery z konfiguracją *trans-trans*.

Schemat 13. Synteza *N*-chronionych 4-podstawionych-3-hydroksyprolin **67a–e** opracowana przez Angle i Belangera [66]Scheme 13. Synthesis of *N*-protected 4-substituted-3-hydroxyprolines **67a–e** described by Angle and Belanger [66]

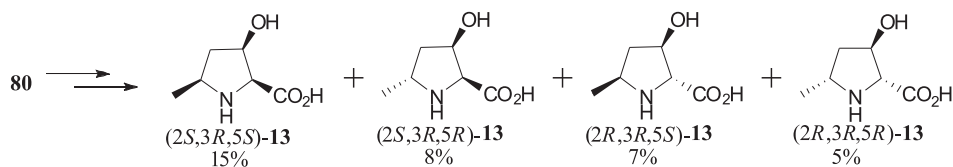
2.2. SYNTEZA 5-PODSTAWIONEJ-3-HYDROKSYPROLINY

Syntezę racemicznego kwasu 3-hydroksy-5-metylopirolidynokarbosylowego **13** opracowano w 1977 roku, określono względną stereochemię podstawników odpowiednio *2,3-trans* i *2,5-cis* jednak nie określono konfiguracji absolutnej [68]. Otrzymaniem sześciu optycznie aktywnych diastereoizomerów **13** zajął się Nozoe wykorzystując dipolarną cykloadycję [3+2] wychodząc z *L*-winyloglicyny [69] (Schemat 14). W pierwszym etapie syntezy *N*-chronioną winyloglicynę **76** poddano reakcji z generowanym *in situ* tlenkiem nitrylu **77** otrzymując mieszaninę *treo*- i *erythro*-izoksazolin **78** i **79** (2,3 : 1), które po rozdziale chromatograficznym przekształcono w β -hydroksyketony **80** i **81** w warunkach wodorolitycznych. Po usunięciu karbo-benzoksylowej grupy ochronnej w związku **81** utworzoną iminę **82** przeprowadzono w diastereoizomeryczną mieszaninę estrów **83a** i **b** w warunkach redukujących.



Schemat 14. Synteza (2*S*,3*S*,5*S*) i (2*S*,3*S*,5*R*)-3-hydrokso-5-metyloproliny **13** opracowana przez Nozoe [68]
 Scheme 14. Synthesis of (2*S*,3*S*,5*S*) and (2*S*,3*S*,5*R*)-3-hydroxy-5-methylproline **13** described by Nozoe [68]

Hydroliza i rozdział chromatograficzny doprowadziły do pozyskania dwóch diastereoizomerycznych 3-hydrokso-5-metyloprolin **13** o konfiguracji odpowiednio (2*S*,3*S*,5*S*), (2*S*,3*S*,5*R*). Cztery pozostałe diastereoizomery (2*S*,3*R*,5*S*)-**13**, (2*S*,3*R*,5*R*)-**13**, (2*R*,3*R*,5*S*)-**13** i (2*R*,3*R*,5*R*)-**13** powstały w analogicznej sekwencji reakcji z β -hydroksoketonu **80**.

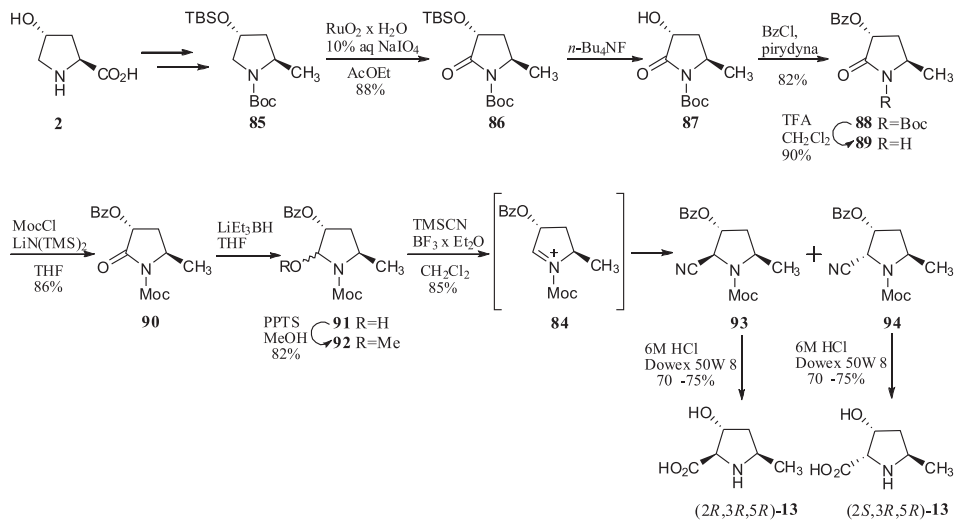


Schemat 15. Synteza (2*S*,3*R*,5*S*), (2*S*,3*R*,5*R*), (2*R*,3*R*,5*S*) i (2*R*,3*R*,5*R*)-3-hydrokso-5-metyloproliny **13** opracowana przez Nozoe [68]
 Scheme 15. Synthesis of (2*S*,3*R*,5*S*), (2*S*,3*R*,5*R*), (2*R*,3*R*,5*S*) and (2*R*,3*R*,5*R*)-3-hydroxy-5-methyl proline **13** described by Nozoe [68]

Odmienne podejście zaproponowali Tanaka i Sawanishi opisując diastereooselektywną syntezę dwóch enancjomerów (2*R*,3*R*,5*R*)-**13** oraz (2*S*,3*S*,5*S*)-**13** na drodze nukleofilowej addycji cyjanków do jonów 3-benzylksoiminiowych **84** [70].

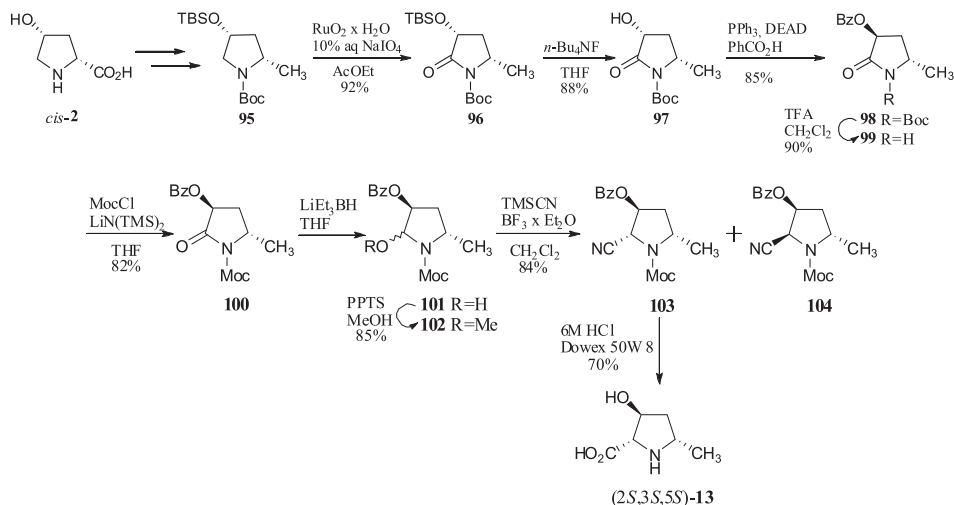
Na Schemacie 16 przedstawiono otrzymywanie obu izomerów z *trans*-4-hydrokso-L-proliny **2**. W pełni ochronioną pochodną **85**, otrzymaną według procedury opisanej w literaturze [71,72], przekształcono w wyniku utlenienia w 2-ketozwiązek **86**, a zamiana grupy *O*-TBS na *O*-Bz i *N*-Boc na *N*-Moc utworzyła pochodną **90**. Chemoselektywna redukcja w obecności borowodoru trietylolitowego doprowadziła do powstania hemiaminali **91**, które przekształcono w 2-metoksypochodne **92**. W reakcji związku **92** z cyjankiem trimetylosililowym powstały cyjanopochodne **93** i **94** (72 : 28) poprzez formowanie jonu iminiowego **84**. Po rozdziale chromatograficznym i hydrolizie otrzymano związki (2*R*,3*R*,5*R*)-**13** i (2*S*,3*R*,5*R*)-**13**. *Trans*

stereoselektywność autorzy tłumaczą zdolnością karbonylowego atomu tlenu grupy benzoilowej do wiązania centrum kationowego w związku **84** i dlatego jon cyjankowy może podchodzić do tego centrum od strony przeciwnej do grupy benzoilowej. Do syntezy enancjomeru (*2S,3S,5S*)-**13** jako substratu użyto *cis*-4-hydroksy-L-proliny **2**, a zmianę konfiguracji na C3 przeprowadzono w trakcie wymiany grupy ochronnej na atomie tlenu w warunkach reakcji Mitsunobu (Schemat 17).



Schemat 16. Synteza (*2R,3R,5R*)-**13** i (*2S,3R,5R*)-**13** opracowana przez Tanaka [70]

Scheme 16. Synthesis of (*2R,3R,5R*)-**13** and (*2S,3R,5R*)-**13** described by Tanaka [70]

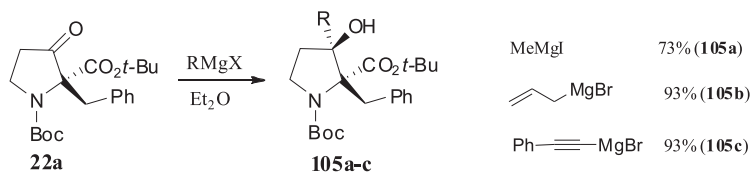


Schemat 17. Synteza (*2S,3S,5S*)-**13** opracowana przez Tanaka [70]

Scheme 17. Synthesis of (*2S,3S,5S*)-**13** described by Tanaka [70]

2.2. SYNTEZA 2,3-DIPODSTAWIONEJ-3-HYDROKSYPROLINY

Do syntezy 2,3-dipodstawionej-3-hydroksyproliny **105a–c** wykorzystano procedurę opisaną w punkcie 2.1. (Schemat 2) [62]. Aby w pozycji 3 pierścienia piroliidynowego wprowadzić dodatkowy podstawnik 3-ketopochodną **22a** poddano reakcji z wybranymi odczynnikami Grigniarda, związki **105a–c** uzyskano w postaci pojedynczych diastereoizomerów (Schemat 18). Stereoselektywność reakcji przypisano zdolności kationu magnezowego do chelatowania z grupą estrową i ketonową dzięki czemu atak czynnika nukleofilowego następuje od strony przeciwnej w stosunku do łańcucha benzyloвого.

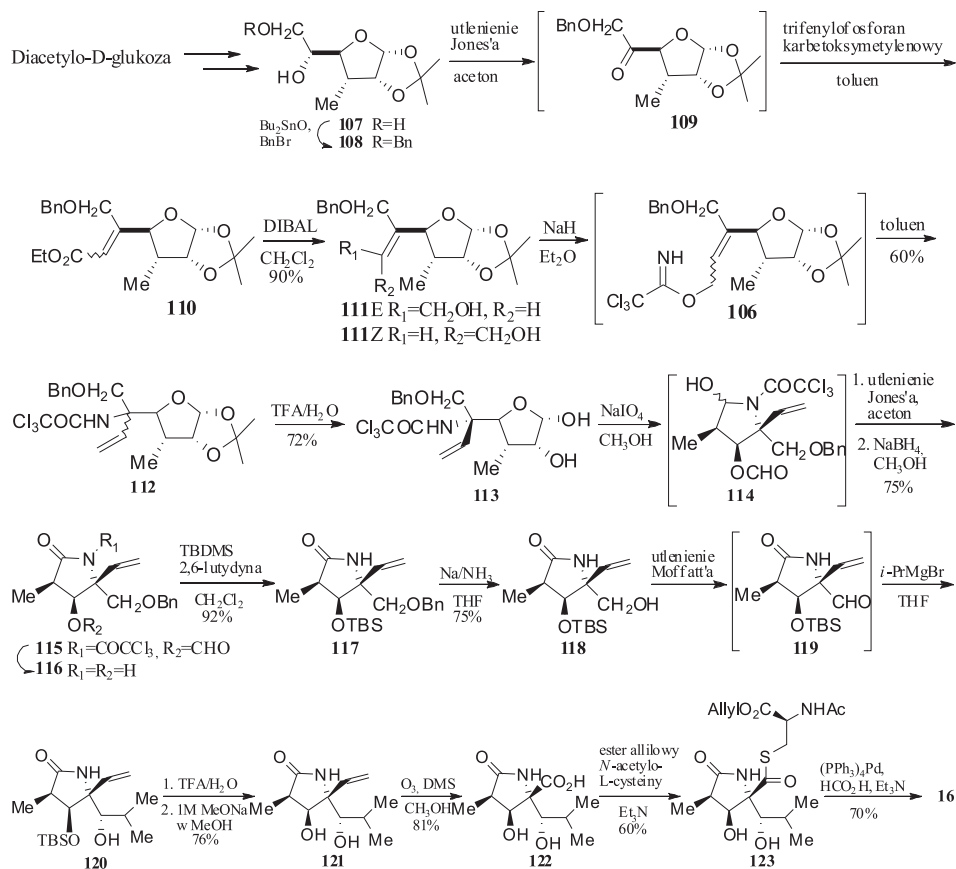


Schemat 18. Synteza 2,3-dipodstawionych-3-hydroksyprolin opracowana przez Maruoka [62]
Scheme 18. Synthesis of 2,3-disubstituted-3-hydroxyprolines described by Maruoka [62]

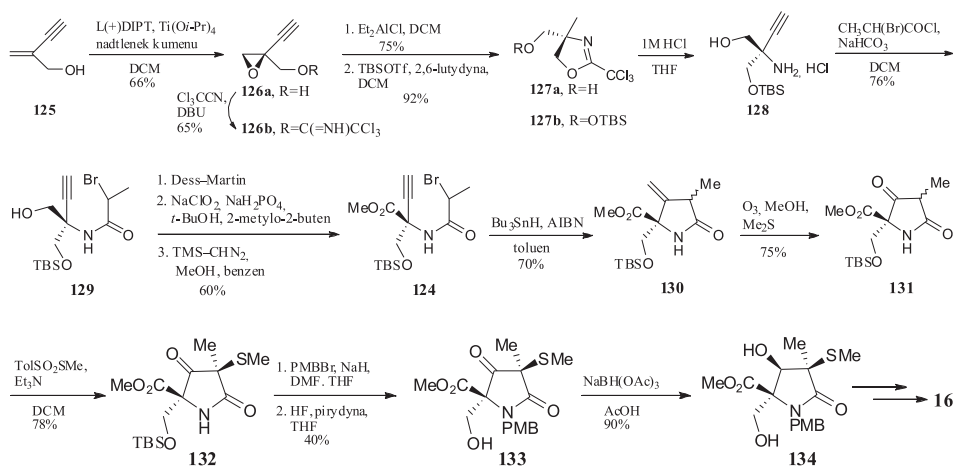
2.2. SYNTEZA 2,4,5-TRIPODSTAWIONEJ-3-HYDROKSYPROLINY

2,4,5-Tripodstawiona pochodna 3-hydroksyproliny, laktacystyna **16** była wielokrotnie syntezowana. Dla przykładu w 1997 roku przedstawiono stereoselektywną syntezę tego związku konstruując czwartorzędowy atom węgla zawierający funkcję aminową w wyniku przegrupowania Overmana allilowego trichloroacetimidu **106** (Schemat 19) [73].

Jako substratu użyto związek **107**, który przekształcono w benzylową pochodną **108**. Następnie wykonano utlenienie w warunkach Jones'a i reakcję Wittiga. W otrzymanym alkenie **110** (mieszanina *E* i *Z* izomerów) zredukowano funkcję estrową, a mieszaninę **111E** i **111Z** przekształcono w trichloroacetimid **106**. Przegrupowanie Overmana zachodziło pod wpływem ogrzewania w toluenie tworząc mieszaninę diastereoizomerów **112** (4 : 1). Następnie w wyniku hydrolizy i reakcji z nadjodanem sodu powstał hemiaminal **114**, który w warunkach utleniania Jones'a uległ przekształceniu w laktam **115** zawierający pierścień piroliidyny podstawiony w każdej pozycji. Związek ten w dziewięcioetapowej sekwencji reakcji przekształcono w laktacystynę **16**.

Schemat 19. Synteza laktacystyny **16** opracowana przez Chida [73]Scheme 19. Synthesis of lactacystin **16** described by Chida [73]

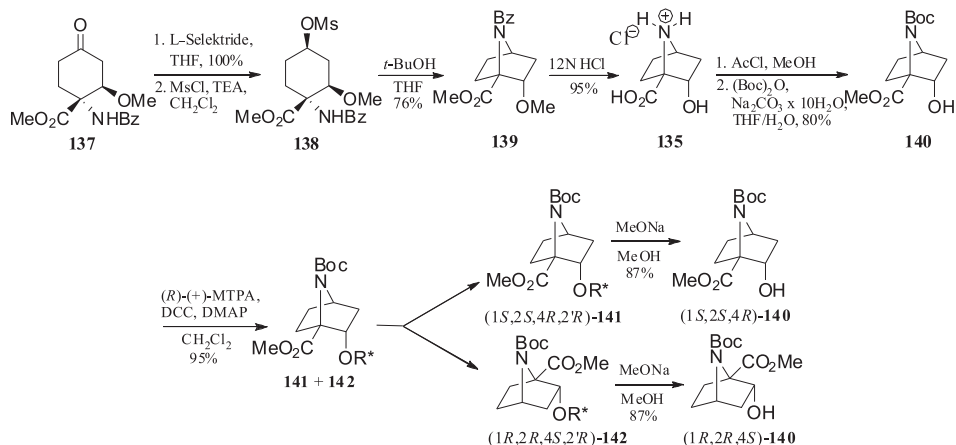
Odmienne podejście do tworzenia sfunkcjonalizowanego pierścienia pirolidynowego zaproponował Pattenden bazując na rodnikowej cyklizacji chiralnych etynylowych pochodnych seryny **124** [74]. Startując z 2-etynylopropenu **125** w warunkach epoksydowania Sharplessa otrzymano epoksyd **126a** i przekształcono go w trichlorometyloacetamid **126b**, który w obecności chlorku dietyloglinowego cyklizował do oksazolin **127a** (Schemat 20). Po ochronieniu grupy hydroksylowej uwolnienie aminoalkoholu **128** następowało w warunkach kwasowych, następnie w reakcji z chlorkiem 2-bromopropionylowym tworzył się amid **129** w postaci mieszaniny epimerów.

Schemat 20. Synteza laktacystyny **16** opracowana przez Pattenden [74]Scheme 20. Synthesis of lactacystin **16** described by Pattenden [74]

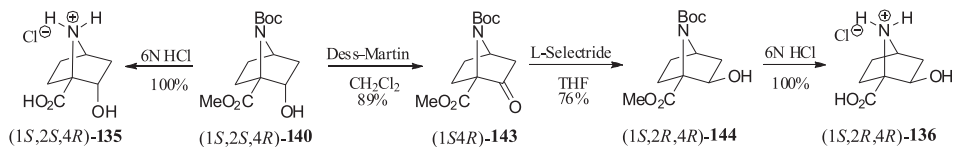
Grupę hydroksymetylową przekształcono w estrową w trzyetapowej sekwencji reakcji, a uzyskany ester **124** poddano reakcji cyklizacji. Cyklizacja następowała w obecności wodorku tributylowy, a powstała pirolidyna **130** stanowiła mieszaninę epimerów (α : β , 2 : 1). Po ozonolizie i potraktowaniu mieszaniny siarczkiem dimetylu uzyskano diketopochodną **131** jako mieszaniną epimerów. W celu pozyskania wymaganego epimeru β związek **131** poddano reakcji z *p*-toliliosulfonianem metylosulfanylowym otrzymując stereoselektywnie związek **132** z grupą metylową w pozycji α . Następnie ochroniono atom azotu, usunięto grupę silylową z atomu tlenu i wykonano redukcję grupy ketonowej, co doprowadziło do otrzymania związku **134** posiadającego grupę hydroksylową w pozycji 3 pierścienia, opisanego w literaturze jako dogodny materiał do syntezy laktacystyny [75].

2.2. SYNTEZA USZTYWNIONYCH ANALOGÓW 3-HYDROKSYPROLINY

Avena zainteresował się usztywnionymi pochodnymi 3-hydroksyproliny, związkami **135** i **136** jako analogami pochodnych kwasów 7-azabicyklo[2.2.1]-heptano-1-karboksylowych, wykazujących interesujące właściwości m.in. inhibujące protezę HIV-1 [76]. Do ich syntezy jako substratu użyto *trans*-metoksycykloheksanonu (\pm)-**137** (Schemat 21), który w pierwszym etapie zredukowano L-Selektidem[®], następnie grupę hydroksylową przekształcono w mesylan i otrzymaną pochodną **138**, bez oczyszczania, poddano wewnątrzcząsteczkowemu podstawieniu nukleofilowemu otrzymując bicykliczny związek (\pm)-**139**.

Schemat 21. Synteza alkoholi (1*S*,2*S*,4*R*)-**140** i (1*R*,2*S*,4*S*)-**140** [76]Scheme 21. Synthesis of alcohols (1*S*,2*S*,4*R*)-**140** and (1*R*,2*S*,4*S*)-**140** [76]

W warunkach hydrolizy kwasowej otrzymano chlorowoderek racemicznego aminokwasu (±)-**135**. Po estryfikacji z chlorkiem acetylu w metanolu oraz ochronie atomu azotu uzyskany alkohol (±)-**140** poddano rozdzielowi kwasem (*R*)-(+)-metoksytrifluoroocetowym. Ester (1*S*,2*S*,4*R*,2'*R*)-**141** wydzielono w wyniku krystalizacji z octanu etylu, a izomer (1*R*,2*R*,4*S*,2'*R*)-**142** poddając chromatografii ługi pokryształizacyjne. Hydroliza obu estrów doprowadziła do powstania czystych izomerycznych alkoholi (1*S*,2*S*,4*R*)-**140** i (1*R*,2*R*,4*S*)-**140**. Cztery enancjomery (1*S*,2*S*,4*R*)-**135**, (1*R*,2*R*,4*S*)-**135**, (1*S*,2*R*,4*R*)-**136**, (1*R*,2*S*,4*S*)-**136** otrzymano w sposób analogiczny. Dla przykładu chlorowoderek aminokwasu (1*S*,2*S*,4*R*)-**135** z grupą hydroksylową w pozycji *endo* otrzymano traktując związek (1*S*,2*S*,4*R*)-**140** 6*M* kwasem solnym. Natomiast przekształcenie związku (1*S*,2*S*,4*R*)-**140** w warunkach utleniających Dess-Martina do ketonu (1*S*,4*R*)-**143** i redukcja L-Selektreidem[®] prowadziła do utworzenia pochodnej (1*S*,2*R*,4*R*)-**144** z grupą hydroksylową w pozycji *exo*. Według autorów selektywność redukcji L-Selektreidem[®] wynika z obecności grupy estrowej w pozycji 1. Ostatecznie chlorowoderek aminokwasu (1*S*,2*R*,4*R*)-**136** uwolniono w warunkach hydrolizy 6*M* kwasem solnym.

Schemat 22. Synteza konformacyjnie usztywnionych analogów 3-hydroksyproliny (1*S*,2*S*,4*R*)-**135** i (1*S*,2*R*,4*R*)-**136** opisana przez Avenozę [76]Scheme 22. Synthesis of conformationally constrained analogues of 3-hydroxyproline (1*S*,2*S*,4*R*)-**135** and (1*R*,2*S*,4*S*)-**136** described by Avenozę [76]

PODZIĘKOWANIE

Praca realizowana w ramach badań statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503-3014-1).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell, *Biochemia Harpera*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- [2] A. Kołodziejczyk, *Naturalne Związki Organiczne*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [3] R.M. Gryder, M. Lamon, E. Adams, *J. Biol. Chem.*, 1975, **250**, 2470.
- [4] J.D. Ogle, R.B. Arlinghaus, M.A. Logan, *J. Biol. Chem.*, 1962, **237**, 3667.
- [5] K. Majamaa, *Biochem. J.*, 1981, **196**, 203.
- [6] K. Tryggvason, J. Risteli, K.I. Kivirikko, *Biochem. Biophys. Research Commun.*, 1977, **76**, 275.
- [7] J.A. Vranka, L.Y. Sakai, H.P. Bächinger, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 23615.
- [8] L. Stryer, *Biochemia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003.
- [9] H. Mori, T. Shibasaki, Y. Uozaki, K. Ochiai, A. Ozaki, *Appl. Environ. Microbiol.*, 1996, **2**, 1903.
- [10] L. Petersen, R. Olewinski, P. Salmon, N. Connors, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2003, **62**, 263.
- [11] C.L. Jenkins, L.E. Bretscher, I.A. Guzei, R.T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 6422.
- [12] T.K. Chakraborty, P. Srinivas, R. Vengal Rao, S. Kiran Kumar, A.C. Kunwar, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7399.
- [13] J.A. Hodges, R.T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15923.
- [14] C.M. Taylor, R. Hardré, P.J.B. Edwards, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 1306.
- [15] K. Mizuno, T. Hayashi, D.H. Peyton, H.P. Bächinger, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 282.
- [16] E. Adams, S. Ramaswamy, M. Lamon, *J. Clin. Invest.*, 1977, 1482.
- [17] J. Chanard, A. Szymanowicz, J.-P. Brunoi, O. Toupance, P. Birmbaut, P.J. Borel, *Biochemistry*, 1980, **3**, 163.
- [18] B. Lubec, M. Sternberg, R. Mallinger, W. Radner, W. Vycudilik, J. Häusler, G. Lubec, *Amino Acids*, 1993, **4**, 249.
- [19] T. Langrock, P. Czihal, R. Hoffmann, *Amino Acids*, 2006, **30**, 291.
- [20] T. Langrock, N. Garcia-Villar, R. Hoffmann, *J. Chromatogr. B*, 2007, **847**, 282.
- [21] S.E. Bozas, T.W. Spithill, *Exp. Parasitol.*, 1996, **82**, 69.
- [22] J.C. Sheehan, D. Mania, S. Nakamura, J.A. Stock, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 462.
- [23] H. Chen, M.G. Thomas, S.E. O'Connor, B.K. Hubbard, M.D. Burkart, C.T. Walsh, *Biochemistry* 2001, **40**, 11651.
- [24] H. Hashizume, S. Hirose, R. Sawa, Y. Muraoka, D. Ikeda, H. Naganawa, M. Igarashi, *J. Antibiot.*, 2004, **57**, 52.
- [25] H. Hashizume, C. Nosaka, S. Hirose, M. Igarashi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu, *Arkivoc*, 2007, **vii**, 241.
- [26] T. Kamiyama, N. Shimma, T. Ohtsuka, N. Nakayama, Y. Itezono, N. Nakada, J. Watanabe, K. Yokose, *J. Antibiot.*, 1993, **47**, 37.
- [27] N. Nakada, H. Shimada, T. Hirata, Y. Aoki, T. Kamiyama, J. Watanabe, M. Arisawa, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, **37**, 2656.
- [28] X.-Z. Qin, Y. Wu, Z. Zhao, X. Chen, *J. Mass Spectrom.*, 1999, **34**, 733.
- [29] R.A. Zambias, C. James, M.L. Hammomd, G.K. Abruzzo, K.F. Bartizal, K.H. Nollstadt, C. Douglas, J. Marrinan, J.M. Balkovec, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 2357.
- [30] Y. Nogouchi, H. Uchiro, T. Hamada, S. Kobayahi, *Tetrahedron: Lett.*, 2001, **42**, 5253.

- [31] K. Makino, A. Kondoh, Y. Hamada, *Tetrahedron: Lett.*, 2002, **43**, 4695.
- [32] J.-W. Shen, D.-G. Qin, H.-W. Zhang, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 7479.
- [33] F.A. Davis, T. Ramachandar, H. Liu, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3393.
- [34] H. Lackner, I. Bahner, N. Shigematsu, L.K. Pannell, A.B. Mauger, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 352.
- [35] M. Koba, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2005, **59**, 276.
- [36] R.M. Williams, J. Cao, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 5441.
- [37] F. Irreverre, K. Morita, A.V. Robertson, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2824.
- [38] K. Morita, F. Irreverre, F. Sakiyama, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2832.
- [39] J.C. Sheehan, J.G. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3863.
- [40] J.S. Wolf, J.D. Ogle, M.A. Logan, *J. Biol. Chem.*, 1966, **241**, 1300.
- [41] J. Cooper, P.T. Gallagher, D.W. Knight, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, **8**, 509.
- [42] M. Thaning, L.-G. Wistrand, *Acta Chem. Scand.*, 1989, **43**, 290.
- [43] R.C. Roemmele, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1866.
- [44] P. Hughes, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3260.
- [45] M.P. Sibi, J.W. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5689.
- [46] J. Cooper, P.T. Gallagher, D.W. Knight, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 1313.
- [47] J. Jurczak, P. Prokopowicz, A. Gołębowski, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 7107.
- [48] C. Herdeis, H.P. Hubmann, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 119.
- [49] H. Sundram, A. Golebiowski, C.R. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 6975.
- [50] M.P. Sibi, J.W. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 6213.
- [51] J. Mulzer, A. Meier, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 566.
- [52] F.J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 1825.
- [53] N. Dell'Uomo, M.C. Di Giovanni, D. Misiti, G. Zappia, G. Delle Monache, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 181.
- [54] O. Poupardin, C. Greck, J.-P. Genêt, *Synlett*, 1998, 1279.
- [55] J.-O. Durand, M. Larchevêque, Y. Petit, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 5743.
- [56] J.H. Lee, J.E. Kang, M.S. Yang, K.Y. Kang, K.H. Park, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 10071.
- [57] D. Gryko, P. Prokopowicz, J. Jurczak, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 1103.
- [58] E.-S.H. El-Ashry, A. El Nemr, *Carbohydr. Res.*, 2003, **338**, 2265.
- [59] P.-Q. Huang, H.-Y. Huang, *Synthetic Commun.*, 2004, **34**, 1377.
- [60] X. Zheng, C.-G. Feng, J.-L. Ye, P.-Q. Huang, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 553.
- [61] S. Sinha, S. Tilve, S. Chandrasekaran, *Arkivoc*, 2005, **xi**, 209.
- [62] T. Ooi, T. Miki, K. Maruoka, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 191.
- [63] D.M. Hodgson, R. Glen, A.J. Redgrave, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 3927.
- [64] N. Toyooka, M. Okumura, T. Himiyama, A. Nakazawa, H. Niemoto, *Synlett*, 2003, 55.
- [65] S. Lee, Y. Koda, K. Noda, H. Aoyagi, T. Kato, N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, **59**, 493.
- [66] S.R. Angle, D.S. Belanger, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4361.
- [67] D.A. Evans, G.L. Carroll, L. Truesdale, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 914.
- [68] A.B. Mauger, O.A. Stuart, E. Katz, K.T. Mason, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1000.
- [69] S. Fushuya, H. Chiba, A. Otsubo, S. Nozoe, *Chem. Lett.*, 1987, 2229.
- [70] K.-I. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10029.
- [71] T. Shono, T. Fujita, Y. Matsumura, *Chem. Lett.*, 1991, 81.
- [72] Y. Matsumura, T. Tomita, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 3737.
- [73] N. Chida, J. Takeoka, K. Ando, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 16287.
- [74] C.J. Brennan, G. Pattenden, G. Rescourio, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 8757.
- [75] E.J. Corey, W. Li, T. Nagamitsu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1676.
- [76] A. Avenoza, J.I. Barriobero, J.H. Busto, C. Cativiela, J.M. Peregrina, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 625.

POCHODNE FOSFORYLOWANYCH CUKRÓW JAKO INHIBITORY SYNTAZY GLCN-6-P

DERIVATIVES OF PHOSPHORYLATED AMINOSUGARS AS INHIBITORS OF GLCN-6-SYNTASE

Anna Melcer

*Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny,
Katedra Aparatury i Maszynoznawstwa Chemicznego,
ul G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk Wrzeszcz*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Mechanizm działania syntazy glukoamino-6-fosforanu
2. Synteza inhibitorów syntazy GlcN-6-P będących analogami produktów pośrednich reakcji katalizowanej przez syntazę GlcN-6-P
 - 2.1. Synteza 5-metylenofosfonohydroksymolaktonu D-arabinozy (**3**)
 - 2.2. Synteza kwasu (1-hydroksyimino)-D-arabinozo-5-deoksy-5-metyleno-fosfonowego (**5**)
 - 2.3. Synteza hydrofobowych pochodnych 2-amino-2-deoksy-D-glukitolo-6-fosforanu (**16–22** i **32–35**)
 - 2.4. Synteza N-alkilowych pochodnych ADGP (**36–38** i **42–44**)

Piśmiennictwo cytowane



dr Anna Melcer w roku 2002 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, a następnie w roku 2007 obroniła pracę doktorską pt. „*N*-alkilowe pochodne ADGP jako potencjalne chemoterapeutyki przeciwgrzybowe”, którą wykonywała pod kierunkiem prof. dr. hab. Andrzeja Wiśniewskiego. Dotychczas opublikowała 7 prac, posiada dwa zgłoszenia patentowe. Obecnie jest adiunktem na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej.

ABSTRACT

A reaction catalyzed by glucosamine-6-phosphate synthase (L-glutamine: D-fructose-phosphate amidotransferase, Glms) is the first step committed to the amino-sugar biosynthetic pathway of all living organisms [1]. This is in particular the only endogenous access to hexosamines which are absolutely required in the edification of microbial cell walls.

Glucosamine-6-phosphate synthase was proposed as a target for antifungal chemotherapy and a search for its selective inhibitors as potential antifungals has been continued [2].

This enzyme catalyzes two coupled enzymatic reactions. The first is the hydrolysis of glutamine to yield glutamate and nascent ammonia, which is transferred to Fru-6-P. The second reaction is the isomerization of Fru-6-P to an aldose, corresponding to Heyns rearrangement (3, 4). Like other amidotransferases, GlmS is organized into two domains: the NH₂-terminal glutamine amidotransferase domain, which catalyzes the hydrolysis of glutamine, and the COOH-terminal synthase domain, which catalyzes the isomerization (5–8). The glutamine hydrolysis reaction has been studied extensively and utilises the NH₂-terminal cysteine thiol, which forms a g-glutamyl thioester intermediate during the reaction. This catalytic role was confirmed by conversion of the NH₂-terminal cysteine to alanine using site-directed mutagenesis which abolished enzymatic activity [2].

The already known specific inhibitors of GlcN-6-P synthase belong to two different structural groups: L-glutamine mimics and analogues of the putative transition state intermediates. In general, glutamine amidotransferases are inactivated by glutamine affinity analogues such as 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and 6-chloro-5-oxo-L-norleucine (chloroketone), which alkylate the essential cysteine residue (5, 6, 9). Indeed, many of the active site-directed irreversible inactivators developed for GlmS contain an electrophilic function at the γ -position of glutamate and react irreversibly with the NH₂-terminal cysteine residue. More recently, attempts to develop carbohydrate-based inhibitors have been made with the hope of developing higher specificity (10–13).

The second group of compounds comprises derivatives of phosphorylated aminosugars, including: 2-amino-2-deoxy-D-glucitol-6-phosphate (ADGP), arabinose-5-phosphate oxime and 5-methylenephosphono-D-arabinohydroximolactone, as the most powerful GlcN-6-P synthase inhibitors [11–15]. These compounds exhibit a very poor, if any, antifungal activity.

This paper describes the inhibition of GlmS by several analogues of the *cis*-enolamine intermediate in an attempt to probe the structural requirements for potent inhibition of this enzyme. The energetic contribution of the 2-amino group to binding of the product and the *cis*-enolamine intermediate is determined.

Keywords: Glucosamine-6-P synthase, inhibitors of GlcN-6-P, antifungals, phosphorylated aminosugars, analogues of the *cis*-enolamine

Słowa kluczowe: syntaza glukozamino-6-fosforan, inhibitory syntazy GlcN-6-P, właściwości przeciwrzybowe, fosforylowane aminocukry, analogi *cis*-enolaminy

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac	– acetyl
AcADGP	– 2-acetamido-2-deoksyglukitolo-6-fosforan
Ac ₂ O	– bezwodnik octowy
ADGP	– 2-amino-2-deoksy-D-glukitolo-6-fosforan
Ala	– alanina
Asn	– asparagina
Asp	– kwas asparaginowy
Arg	– arginina
ATP	– adenozyntrifosforan
Bn	– benzyl
CbzCl	– chloromrówczan benzylu
Cys	– cysteina
[(EtO) ₂ PO] ₂ CHNa	– tetraetylodifosfonometylosód
Et	– etyl
Fru-6-P	– fruktozo-6-fosforan
GlcN-6-P	– glukozamino-6-fosforan
Gln	– glutamina
Gly	– glicyna
γ-Glu	– kwas γ-glutamylhydroksymowy
His	– histydyna
Lys	– lizyna
Me	– metyl
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
Val	– walina
UDP	– urydynodifosforan

WPROWADZENIE

Celami molekularnymi, które mogą zostać wykorzystane w poszukiwaniu skutecznych chemoterapeutyków przeciwgrzybowych są elementy różnicujące jakościowo komórki grzyba od komórek ssaka. Do celów takich należą m.in. enzymy zaangażowane w biosyntezie elementów grzybowej ściany komórkowej. Jednym z takich enzymów, szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie, jest syntaza glukozamino-6-fosforanowa, która katalizuje reakcję powstawania glukozamino-6-fosforanu (GlcN-6-P). Glukozamino-6-fosforan jest jedynym źródłem aminocukrów (przynajmniej w drobnoustrojach) i jest wykorzystywany do biosyntezy bardzo strukturalnie różniących się makromolekuł: pepetydoglikanu i lipopolisacharydów w bakteriach [16, 17], glikolipidów w organizmach żywych [18], chityny i mannoprotein w grzybach [19].

Powszechność występowania syntazy glukozamino-6-fosforanowej czyni ten enzym dyskusyjnym w kwestii wykorzystania, jako celu molekularnego dla chemoterapeutyków. Szansą staje się tutaj jedno z podejść racjonalnego projektowania, które zakłada jakościowo różnorodne skutki zahamowania aktywności syntazy GlcN-6-P w różnych organizmach [20, 21]. Inhibicja aktywności tego enzymu w komórkach grzybowych powoduje zahamowanie biosyntezy D-glukozaminy, będącej niezbędnym elementem w budowie ściany komórkowej chityny i mannoprotein. Konsekwencją tego zahamowania aktywności są szybko następujące, głębokie zmiany morfologiczne, aglutynacja i liza komórek [19]. Zahamowanie biosyntezy glukozaminy w komórkach ssaków skutkuje zahamowaniem aktywności odpowiednich glikoprotein, co nie powoduje efektów toksycznych, z uwagi na długi okres półtrwania istniejącej puli tych białek, w którym to czasie inhibitor zostaje metabolizowany i wydalany. Tak więc, organizmy wyższe są w stanie przeżyć od kilkunastu do kilkadziesiątu godzin od zahamowania syntezy glikoprotein do momentu przywrócenia tejże syntezy.

W artykule został opisany mechanizm działania syntazy glukozamino-6-fosforanu i syntezy wybranych analogów blokujących domenę wiążącą D-fruktozo-6-fosforanu, którym jest *cis*-enolamina.

1. MECHANIZM DZIAŁANIA SYNTAZY GLUKOZAMINO-6-FOSFORANOWEJ

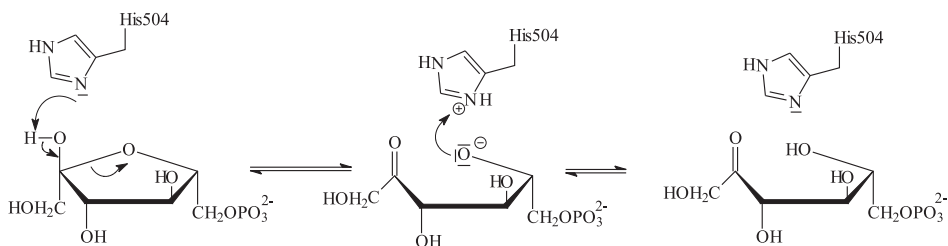
Główną aktywnością syntazy GlcN-6-P jest utworzenie glukozamino-6-fosforanu zachodząca w wyniku przeniesienia grupy aminowej z glutaminy na fruktozo-6-fosforan oraz następująca dalej izomeryzacja ketozy do aldozy. Pod nieobecność Fru-6-P, enzym katalizuje hydrolizę glutaminy [22], natomiast w nieobecności glutaminy wykazuje aktywność izomerazy fosfoglukozowej [23].

Molekularny mechanizm katalizy obejmuje cztery etapy przebiegające w dwóch domenach:

1. wiązanie Fru-6-P i otwarcie pierścienia (domena izomerazowa),
2. uwolnienie grupy aminowej w domenie glutaminowej,
3. przyjęcie grupy aminowej przez łańcuchową odmianę Fru-6-P,
4. izomeryzacja ketozy do aldozy.

Reakcję katalizowaną przez syntazę glukozamino-6-fosforanową początkuje wiązanie fruktozo-6-fosforanu, które ułatwia wiązanie glutaminy [24, 25]. Po reakcji enzymatycznej kwas glutaminowy opuszcza centrum katalityczne jako pierwszy, a po nim od enzymu odłącza się glukozamino-6-fosforan.

Badania prowadzone przez grupę badawczą Badeta [11] dostarczają dowodów, iż podczas reakcji katalizy z enzymem w pierwszej kolejności zostaje związany D-fruktozo-6-fosforan. Nie jest pewne, czy syntaza GlcN-6-P katalizuje otwarcie pierścienia cukrowego w pierwszym etapie reakcji, czy też Fru-6-P wiąże się z enzymem swoją formą łańcuchową. Dotychczasowe dane wskazują jednak, że pierwsza możliwość jest bardziej prawdopodobna. Sugeruje się, że w reakcji otwarcia pierścienia Fru-6-P uczestniczy reszta His504, działając najpierw jako akceptor protonu z grupy 2-OH, a następnie oddając ten proton heterocyklicznemu atomowi tlenu w sposób przedstawiony na Schemacie 1 [26].

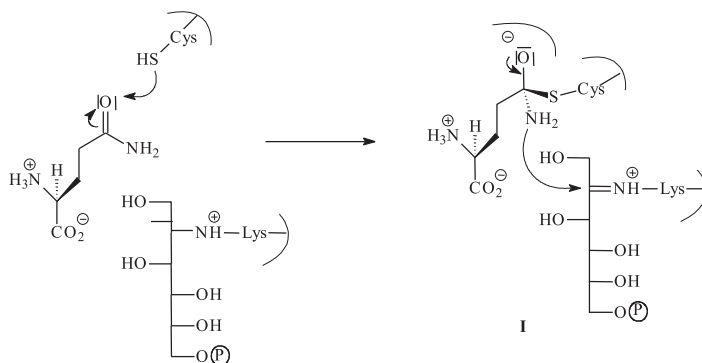


Schemat 1. Proponowany mechanizm otwarcia pierścienia Fru-6-P

Scheme 1. Proposed mechanism of ring opening in Fru-6-P

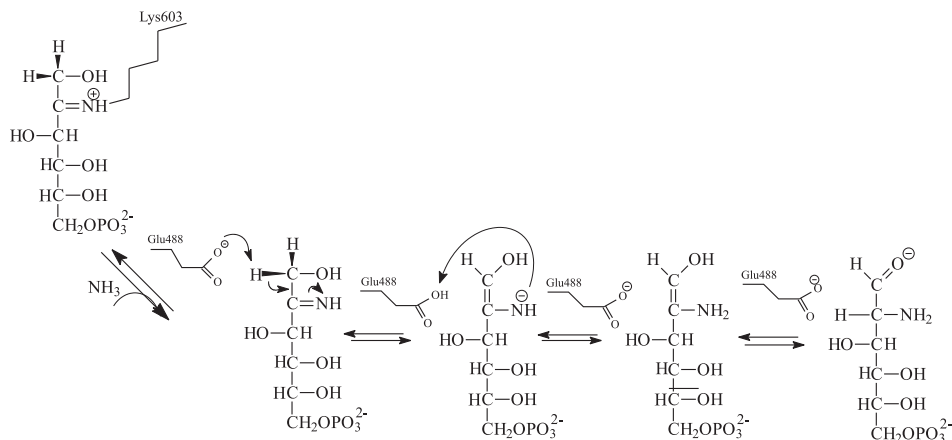
W procesie wiązania fruktozo-6-fosforanu z enzymem i przygotowania tego substratu do przyjęcia grupy aminowej od glutaminy, istotną rolę pełni reszta Lys603, której grupa ϵ -aminowa tworzy z grupą aldehydową substratu, sprotonowaną zasadę Schiffa (Schemat 3) [27–29], wytwarzając w ten sposób silny elektrofilowy akceptor cząsteczki amoniaku. Związanie D-fruktozo-6-fosforanu powoduje zmiany konformacyjne w strukturze enzymu, które z kolei ułatwiają wiązanie drugiego substratu jakim jest glutamina.

Po związaniu glutaminy w domenie glutaminowej następuje zbliżenie grupy tiolowej Cys1 do węgla amidowego w łańcuchu bocznym glutaminy, które powoduje zwiększenie nukleofilowości atomu azotu grupy amidowej i jednocześnie ułatwia atak grupy aminowej na sąsiednie centrum elektrofilowe zlokalizowane w drugim substracie (I, Schemat 2) związanym poprzez resztę Lys603 z enzymem.



Schemat 2. Możliwy mechanizm przeniesienia azotu w syntazie GlcN-6-P
 Scheme 2. Possible alternative mechanisms of nitrogen transfer in GlcN-6-P synthase

Według niektórych autorów połączenie grupy tiolowej Cys1 z węglem amidowym powoduje odłączenie cząsteczki amoniaku, gdyż amoniak jest słabą grupą odchodzącą [30, 31]. Cząsteczka amoniaku atakuje atom węgla kationu iminiowego, powstałego wcześniej wskutek połączenia Fru-6-P z grupą aminową łańcucha bocznego Lys603 (Schemat 3). W wyniku tego ataku powstaje nowa imina z amoniakiem, a łańcuch Fru-6-P odrywa się od reszty Lys603. Następnie, przy udziale reszty Glu488 (będącej akceptorem lub donorem) oderwany zostaje proton od atomu węgla C-1 Fru-6-P. Proton przyłącza się do ujemnie naładowanego atomu azotu tworząc *cis*-enoloaminę, która z kolei za pomocą reszty Glu488 tautomeryzuje diastereoselektywnie do D-glukozamino-6-fosforanu.



Schemat 3. Przyjmowanie cząsteczki amoniaku przez Fru-6-P oraz mechanizm izomeryzacji fruktoziminno-6-P do glukozamino-6-P
 Scheme 3. Adoption of ammonia molecules by Fru-6-P and further isomerisation mechanism of fructosimino-6-P to glucosamine-6-P

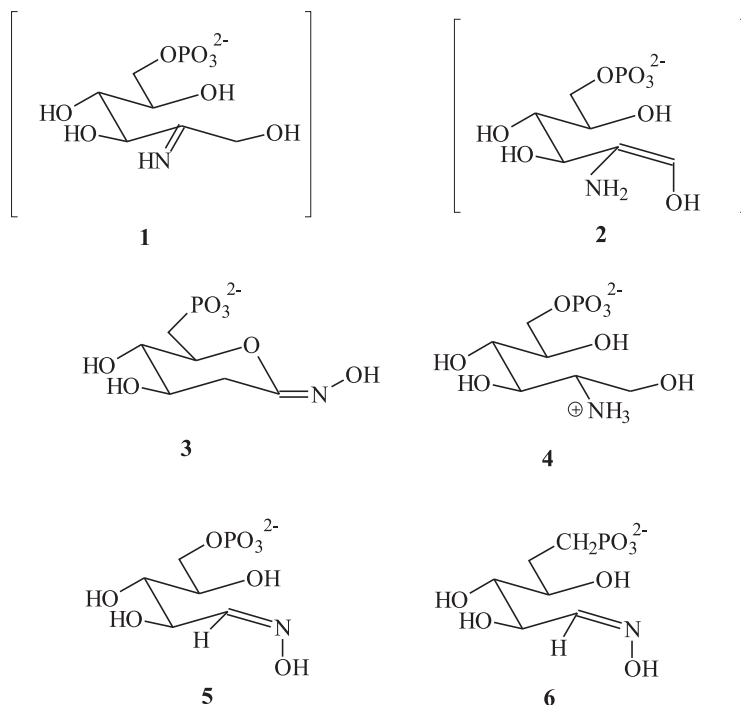
Najwięcej wątpliwości i niejasności związanych jest z mechanizmem uwalniania amoniaku z cząsteczki glutaminy i przeniesienia go na D-fruktozo-6-fosforan. Hipoteza sformułowana przez Badet-Denisota i in. [32] zakłada bezpośredni nukleofilowy atak amidowego azotu glutaminy na węgiel akceptora Fru-6-P bez uwalniania cząsteczki amoniaku [33]. Ustalono, że najistotniejsze znaczenie w tym procesie katalizy ma reszta *N*-końcowej cysteiny [34], która podczas reakcji z glutaminą tworzy z jej grupą amidową połączenie typu tioestru [35, 36]. Obecność reszty histydyny w domenie glutaminowej enzymu [37] sugeruje, że cały mechanizm katalizy jest podobny do tego, który ma miejsce w proteazach cysteinowych. Ostatnie badania wykazały jednak, że powyższy układ katalityczny występuje tylko w amidotransferazach typu trpG. W przypadku purF, do których zalicza się również syntaza GlcN-6-P, reakcja hydrolizy wiązania amidowego glutaminy zachodzi w sposób odmienny [32, 38, 39]. W przypadku syntazy GlcN-6-P jedynym aminokwasem biorącym bezpośredni udział w katalizie jest *N*-końcowa cysteina, której reszta tiolowa i α -aminowa pełnią odpowiednio rolę nukleofila jak i donora oraz akceptora w procesie katalizy. Pozostałe aminokwasy, które są dobrze zaznaczone w sekwencjach syntazy glukozamino-6-fosforanu z różnych organizmów, nie uczestniczą bezpośrednio w katalizie, a jedynie są odpowiedzialne za związanie i orientację cząsteczki glutaminy w centrum aktywnym enzymu oraz za stabilizację produktu przejściowego, poprzez utworzenie niszy oksyanionu. W przypadku syntazy GlcN-6-P pochodzącej z *Escherichia coli* takimi aminokwasami są: Asp123, Thr76, Arg73, Asn98, Gln99, Trp74, Cys1.

Mechanizm przenoszenia cząsteczki amoniaku w strukturze syntazy GlcN-6-P, próbowano również tłumaczyć występowaniem wewnętrznego kanału łączącego dwa miejsca aktywne [29]. Teplyakov i in. stwierdzili, że poprzez ten kanał dochodzi do przenoszenia cząsteczki amoniaku [28].

2. STRUKTURY INHIBITORÓW SYNTAZY GLCN-6-P BĘDĄCYCH ANALOGAMI PRODUKTÓW POŚREDNICH REAKCJI KATALIZOWANEJ PRZEZ SYNTAZĘ GLCN-6-P

Związki będące analogami stanu przejściowego reakcji katalizowanej przez enzym mogą być silnymi i specyficznymi inhibitorami tego enzymu. Aby można było zaprojektować taki inhibitor konieczna jest znajomość struktur hipotetycznych stanów przejściowych reakcji katalizowanej przez enzym. W przypadku syntazy GlcN-6-P znane są takie struktury i dlatego w oparciu o nie możliwa była synteza potencjalnych inhibitorów aktywności tego enzymu. Rysunek 1 przedstawia inhibitory będące analogami fruktozimidiny (**1**) oraz *cis*-enoloaminy (**2**) tworzących się przejściowo na etapie reakcji katalizowanej przez syntazę GlcN-6-P w domenie izomerazowej (pkt. 1, Rys 1). 5-Metylenofosfonohydroksymolakton D-arabinozy (**3**) [15] jest analogiem produktu pośredniego **2** i wykazuje właściwości inhibitujące względem syntazy GlcN-6-P z *Escherichia coli*, kompetycyjne wobec Fru-6-P.

Z kolei 2-amino-2-deoksy-D-glukitolo-6-fosforan (ADGP, **3**), oksym arabinozo-5-P (**5**) i jego metylenofosfonowy analog (**6**) naśladują strukturę *cis*-enolaminy **2**. ADGP i oksym arabinozo-5-P są silnymi inhibitorami bakteryjnej syntazy GlcN-6-P zaś fosfonowy analog arabinozo-5-P jest dużo słabszym inhibitorem tego enzymu [40, 41].

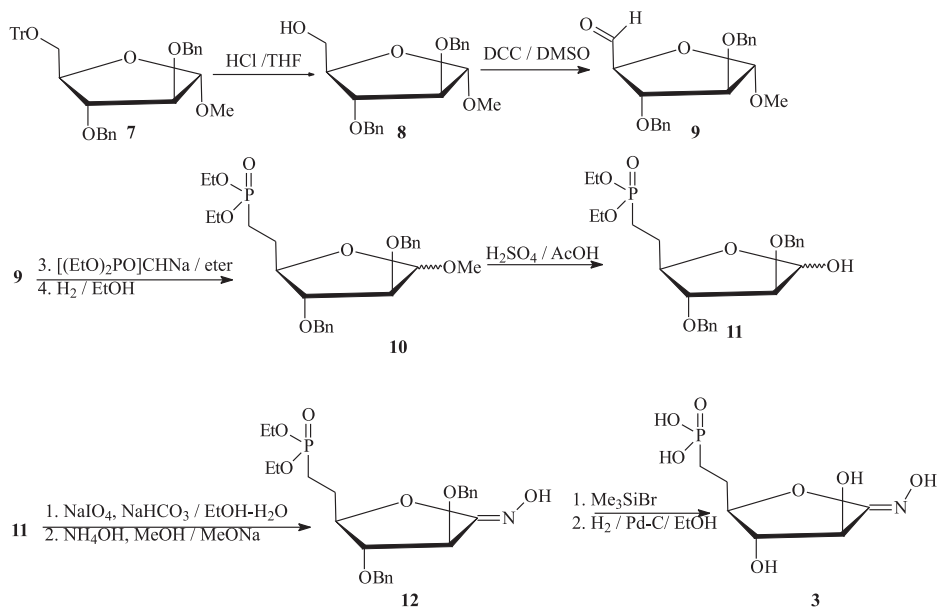


Rysunek 1. Struktury inhibitorów syntazy GlcN-6-P będące analogami produktów pośrednich reakcji katalizowanej przez syntazę GlcN-6-P [42]

Figure 1. Structure of synthase GlcN-6-P inhibitors which are the analogues of intermediate products of the reaction catalysed by GlcN-6-P synthase [42]

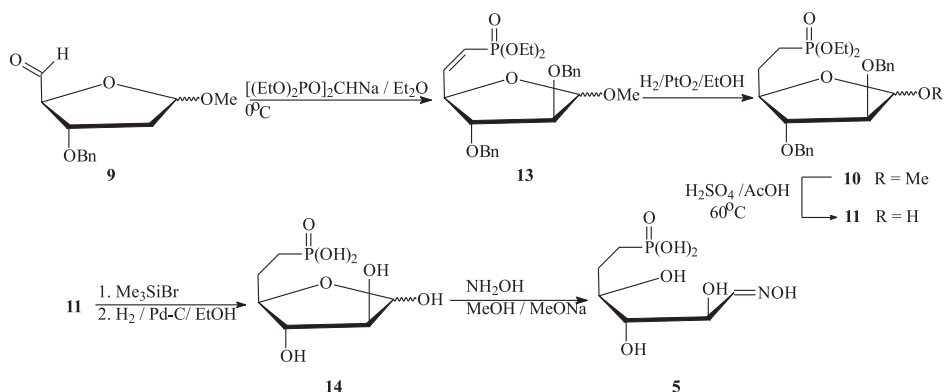
2.1. SYNTEZA 5-METYLENOFOSFONOHYDROKSYMOLAKTONU D-ARABINOZY (**3**)

Związek **11** w wyniku utlenienia nadjodanem sodu i reakcji z hydroksyloaminą został przekształcony w chroniony hydroksymolaktone **12** z 34% wydajnością. Następnie przeprowadzono hydrolizę wiązania estrowego przy użyciu bromotrimetylosilanu, a w końcowym etapie usunięto osłony benzytowe poprzez wodorolizę otrzymując tym samym 5-metylenofosfonohydroksymolaktone D-arabinozy (**3**) z 50% wydajnością [43, 44].

Schemat 4. Synteza 5-metylenofosfonohydroksymolaktonu D-arabinozy (**11**)Scheme 4. Synthesis of 5-methylenephosphono-D-arabino hydroximolactone (**11**)

2.2. SYNTEZA KWASU (1-HYDROKSYIMINO)-D-ARABINOZO-5-DEOKSY-5-METYLENO- FOSFONOWEGO (**5**)

W reakcji związku **9** z tetraetylodifosfonometrylosozem otrzymano winylofosfono pochodną **13** z wydajności 70%, którą następnie poddano uwodornieniu uzyskując związek **10**. W wyniku deprotekcji anomerycznej grupy hydroksylowej za pomocą kwasu siarkowego w kwasie octowym uzyskano pochodną **11** z 55% wydajnością. Dietylofosfono pochodną **11** była następnie hydrolizowana za pomocą bromku trimetylosilylu, a w dalszej kolejności przeprowadzono debenzylowanie i uzyskano kwas arabinozo-5-deoksy-5-metylenofosfonowy **14**. W kolejnym etapie związek **14** poddano reakcji z hydroksyloaminą otrzymując tym samym oczekiwany oksym (**5**) [43].



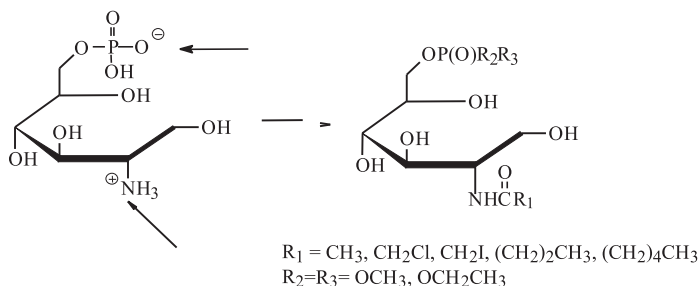
Schemat 5. Synteza kwasu (1-hydroksyimino)-D-arabinozo-5-deoksy-5 metyleno-fosfonowego (5)

Scheme 5. Synthesis of (1-hydroxyimino)-D-arabino-5-deoxy-5-methylenephosphono acid (5)

2.3. SYNTEZA HYDROFOBOWYCH POCHODNYCH 2-AMINO-2-DEOKSY-D-GLUKITOLO-6-FOSFORANU (16-22 I 32-35)

2-Amino-2-deoksy-D-glukitol-6-fosforan (ADGP, 3) jest jednym z opisanych inhibitorów syntazy GlcN-6-P, będących pochodnymi fosforylowanych aminocukrów [45, 46]. Syntezę tego związku, który jest analogiem *cis*-enoloaminy, zaproponował Badet i in. [40]. Polega ona na redukcji grupy aldehydowej D-glukozamino-6-fosforanu (15, Schemat 6) [47]. ADGP chociaż okazał się silnym inhibitorem aktywności syntazy glukozamino-6-fosforanowej niemniej wykazywał słabe właściwości przeciwgrzybiczne. Milewski i in. tę pozorną sprzeczność tłumaczyli zbyt małą lipofilowością inhibitora [46].

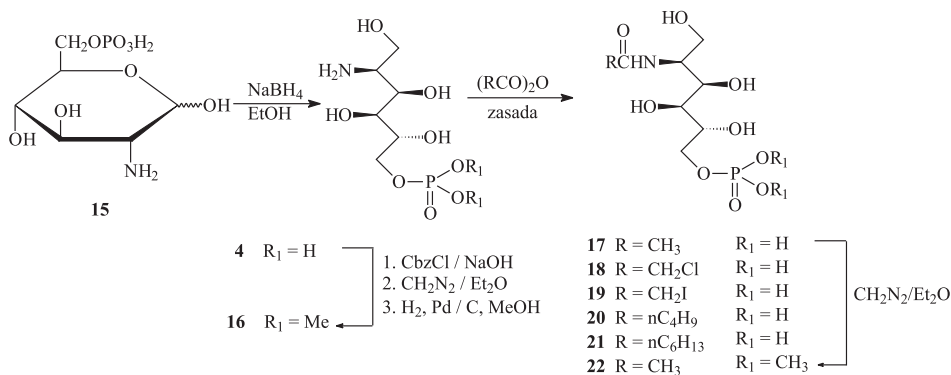
Na podstawie informacji uzyskanych z modelowania molekularnego o przestrzennym ułożeniu inhibitorów w centrach wiążących enzymu oraz sposobach wiązania tych związków w domenie izomerazowej centrum aktywnego syntazy GlcN-6-P stwierdzono, że do silnego oddziaływania związku z domeną izomerazową syntazy GlcN-6-P istotna jest obecność grupy fosforanowej o niezmienniej objętości, obdarzonej ładunkiem. Ważna jest też długość polioliowego łańcucha węglowego szkieletu związku oraz obecność ugrupowania obdarzonego ładunkiem dodatnim w miejscu odpowiadającym grupie aminowej ADGP. Jednak hydrofilowość tych grup przeszkadza w transporcie na drodze biernej dyfuzji przez błonę cytoplazmatyczną do wnętrza komórki. Aby zwiększyć aktywność przeciwgrzybową ADGP, Milewski i in. zsyntetyzowali a następnie przebadali szereg jego pochodnych, które charakteryzowały się większą lipofilowością. Modyfikacje ADGP były prowadzone w dwóch kierunkach: acylowania grupy aminowej oraz estryfikacji reszty fosforanowej (Rys. 2) [46].



Rysunek 2. Modyfikacje struktury ADGP (3)

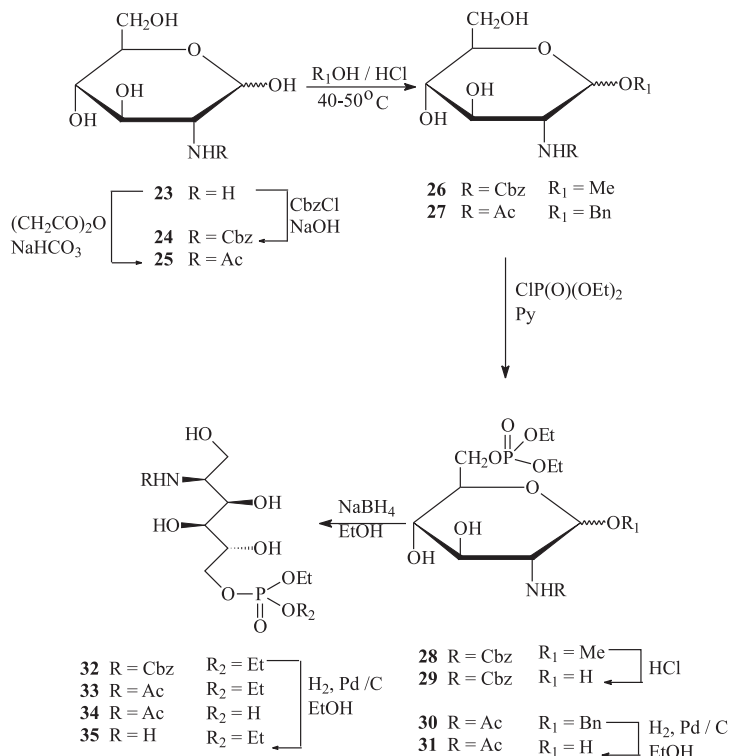
Figure 2. Modifications of the structure of ADGP (3)

N-Acylowe pochodne ADGP (**17–22**) zostały otrzymane w wyniku acylowania grupy aminowej odpowiednimi bezwodnikami, w warunkach zasadowego pH [48, 49]. Związek **17** był również otrzymany przez acetylowanie *D*-glukozamino-6-fosforanu i następnie redukcję grupy aldehydowej. Pochodne ADGP (**16–22**) uzyskano w reakcji *N*-benzyloksykarbonylo-ADGP oraz *N*-acetylo-ADGP z diazometanem oraz wodorolizę osłony *N*-benzyloksykarbonylowej w przypadku związku **16**.

Schemat 6. Synteza *N*-acylowych pochodnych ADGP (**16–22**)Scheme 6. Synthesis of *N*-acyl derivatives of ADGP (**16–22**)

Synteza pochodnych ADGP w postaci estru etylowego (Schemat 7) była przeprowadzona w kilku etapach. W pierwszym, *N*-chroniona w wyniku acylowania przy pomocy chloromrówczanu benzylu lub bezwodnika octowego *D*-glukozamina (**24** i **25**) została przeprowadzona w odpowiedni glikozyd metylu (**26**) lub benzylu (**27**). Następnie, w obu pochodnych selektywnie fosforylowano terminalną grupę hydroksylową stosując chlorofosforan dietylowy w obecności AgCN (**28**, **30**). Hydroliza wiązania glikozydowego za pomocą wodnego roztworu HCl w przypadku związku **28** prowadziła do otrzymania związku **29**, zaś wodoroliza wiązania glikozydowego w związku **30** prowadziła do otrzymania pochodnej **31**. Oba związki **29** i **31** były redukowane za pomocą borowodorku sodu do pochodnych ADGP (**32–34**). Reduk-

cja związku **31** przebiegająca w krótkim czasie (2 h) prowadziła do estru dietylowego AcADGP (**33**), zaś redukcja trwająca całą noc powodowała hydrolizę jednego wiązania estrowego i utworzenie monoetylowego estru AcADGP (**34**). W produkcji **32** usunięto osłonę funkcji aminowej poprzez wodorolizę uzyskując tym samym pochodną ADGP w postaci estru dietylowego (**35**).



Schemat 7. Synteza etyloestrowych pochodnych ADGP (**33–35**)

Scheme 7. Synthesis of etyl ester derivatives of ADGP (**33–35**)

Najsilniejszym inhibitorem spośród wszystkich otrzymanych związków okazał się ADGP. Acylowanie grupy aminowej w wyraźny sposób obniża zdolność inhibicyjną tego związku względem syntazy GlcN-6-P. Największy spadek potencjału inhibicyjnego zaobserwowano w przypadku *N*-acylowej pochodnej ADGP zaś dalsze wydłużenie łańcucha w grupie *N*-acylowej nie powodowało już tak znacznych zmian. Możliwe, że nie zawada przestrzenna, a przede wszystkim utrata ładunku na atomie azotu grupy aminowej ADGP jest odpowiedzialna za obserwowane obniżenie zdolności inhibicyjnych badanych związków. Zwiększenie objętości grupy na atomie azotu w mniejszym stopniu wpływa na powinowactwo związków do enzymu.

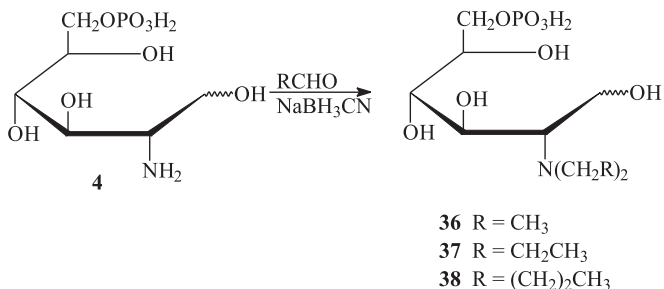
2.4. SYNTEZA *N*-ALKILOWYCH POCHODNYCH ADGP (36–38 I 42–44)

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, że lepszymi związkami o właściwościach przeciwgrzybowych mogą być *N*-alkilowe pochodne ADGP. Grupa *N*-alkilowa powinna zwiększać lipofilowość inhibitora i ułatwiać jego bierną dyfuzję przez błonę cytoplazmatyczną. Jednocześnie nie powinna być usuwana wewnątrz komórki, ponieważ grupa aminowa z jej udziałem zachowuje swój zasadowy charakter i jest zdolna przyłączyć proton od reszty fosforanowej, a tym samym silnie oddziaływać z enzymem.

W celu otrzymania *N*-alkilowych pochodnych ADGP zastosowano dwie metody. Pierwsza metoda polega na redukcyjnym alkiłowaniu ADGP, natomiast druga na redukcji *N*-acylowych pochodnych glukozamino-6-fosforanu.

W przypadku zastosowania redukcyjnego alkiłowania ADGP, w pierwszym kroku 2-amino-2-deoksy-glukozamino-6-fosforan (**15**, Schemat 8) poddano redukcji borowodorkiem sodu otrzymując tym samym 2-amino-2-deoksy-*D*-glukitol-6-fosforan (ADGP, **3**) [47].

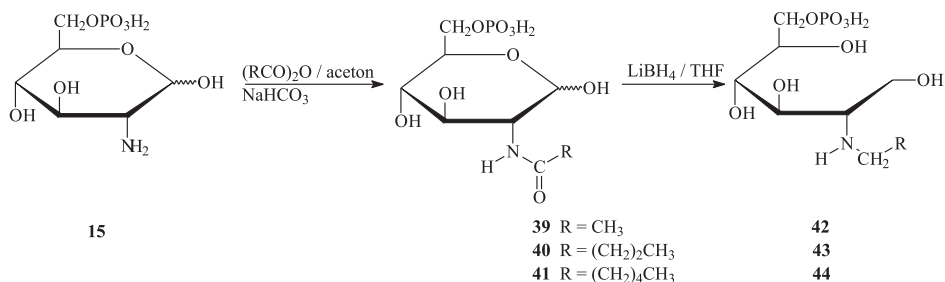
Tak otrzymany związek poddano reakcji redukcyjnego aminowania z użyciem szeregu aldehydów i cyjanoborowodoru jako środka redukcyjnego, uzyskując dialkilowe pochodne ADGP (**36–38**, Schemat 8) [49].



Schemat 8. Reakcja redukcyjnego aminowania ADGP (**3**)

Scheme 8. Reaction of reductive aminations of ADGP (**3**)

W przypadku zastosowania drugiej metody *N*-alkilowania, polegającej na redukcji grupy amidowej, przeprowadzono *N*-acylowanie 2-amino-2-deoksy-*D*-glukoz-6-fosforanu (**15**, Schemat 9) przy użyciu wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i 25% roztworem bezwodnika w acetonie. Produkty acylowania ADGP (**39–41**), po ich oczyszczeniu, poddano redukcji przy użyciu LiBH₄. Podczas reakcji zaszła nie tylko redukcja grupy amidowej, ale także redukcja grupy aldehydowej odmiany łańcuchowej cukru. Uzyskano pożądane pochodne *N*-alkilowe (**42–44**).

Schemat 9. Redukcja *N*-acylowych pochodnych ADGP (**39–41**)Scheme 9. Reduction of *N*-acyl derivatives of ADGP (**39–41**)

Wszystkie *N*-alkilowe pochodne 2-amino-2-deoksy-D-glukitolu-6-fosforanu (**36–38**, **42–44**) były przebadane pod względem aktywności przeciwwgrzybowej wobec modelowych szczepów drożdżaków z rodzaju *Candida* oraz drożdży *S. cerevisiae*. Najlepsze właściwości przeciwwgrzybowe wobec szczepu *Candida albicans* wykazywała *N,N*-dipropylowa pochodna ADGP (**37**), która wykazywała 32-krotnie wyższą aktywność przeciwwgrzybową niż wyjściowy ADGP, natomiast *N,N*-dietylowa (**36**) i *N,N*-dibutyłowa (**38**) pochodna ADGP wykazywała 16-krotnie większą aktywność od ADGP. W przypadku pozostałych szczepów *Candida*, wzrost komórek grzybów najsilniej hamowany był przez *N*-heksylową (**44**) pochodną, a następnie w identycznych stężeniach przez *N,N*-dietyłową (**36**) i *N,N*-dipropylową (**37**) pochodną. Natomiast najniższą aktywność wobec szczepu *saharomyces cerevisiae* wykazywała *N,N*-dibutyłowa pochodna ADGP (**38**), zaś największy stopień zahamowania wzrostu komórek grzybowych spowodowany został przez *N*-heksylową, *N,N*-dietyłową oraz *N,N*-dipropylową pochodną ADGP. Wszystkie badane związki wykazały taką samą aktywność wobec szczepu *S. cerevisiae* JG CDR1 odpornego na wiele leków i wobec wyjściowego szczepu JG 436, co wskazuje, że oporność wielolekowa warunkowana obecnością białka Cdr1p nie obejmuje *N*-alkilowych pochodnych ADGP [49].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] D. Mengin-Lecreulx, J. Van Heijenoort, *J. Bacteriol.*, 1994, **176**, 5788.
- [2] E. Borowski, *Il Farmaco*, 2000, **55**, 206.
- [3] J.M. Kort, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1970, **25**, 311.
- [4] B. Golinelli-Pimpaneau, F. Le Goffic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 3029.
- [5] F. Massiere, M.A. Badet-Denisot, *Cell. Mol. Life. Sci.*, 1998, **54**, 205.
- [6] H. Zalkin, *Adv. Enzymol.*, 1993, **66**, 203.
- [7] B. Mei, H. Zalkin, *J. Bacteriol.*, 1990, **172**, 3512.
- [8] M.A. Denisot, F. Le Goffic, B. Badet, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1991, **288**, 225.
- [9] J.M. Buchanan, *Adv. Enzymol.*, 1973, **39**, 91.
- [10] V. Corizzi, B. Badet, M.A. Badet-Denisot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 189.

- [11] M.A. Badet-Denisot, C. Leriche, F. Massiere, B. Badet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 815.
- [12] S.L. Bearne, *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 3052.
- [13] C. Leriche, M.-A. Badet-Denisot, B. Badet, *Eur. J. Biochem.*, 1997, **245**, 418.
- [14] C. Le Camus, M.-A. Badet-Denisot, B. Badet, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2571.
- [15] C. Le Camus, A. Chassange, M.A. Badet-Denisot, B. Badet, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 287.
- [16] H. Chmara, E. Borowski, *Biochim. Biophys. Chem. Commun.*, 1973, **52**, 1381.
- [17] H. Chmara, E. Borowski, *Biochim. Biophys. Chem. Commun.*, 1973, **55**, 1147.
- [18] J.M. Buchmanan, *Areas. Mol. Biol.*, 1973, **39**, 91.
- [19] S. Milewski, H. Chmara, E. Borowski, *Acta Microbiol.*, 1986, **145**, 234.
- [20] E. Borowski, 2nd European Symposium on Antimicrobial Agents, XXIII Supplementum, 1998, 12.
- [21] E. Borowski, R. Andruszkiewicz, M. Bontemps-Gracz, H. Chmara, S. Milewski, M. Zaremba, 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Taormina 88, Abstrakt Book, 1998, 164.
- [22] B. Badet, M.A. Badet-Denisot, B. Rene, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1993, **130**, 155.
- [23] C. Leriche, M.A. Badet-Denisot, B. Badet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 1797.
- [24] H. Chmara, H. Zahner, *Biochem. Biophys. Acta*, 1984, **787**, 45.
- [25] H. Chmara, R. Adruszkiewicz, E. Borowski, *Biochem. Biophys. Acta*, 1986, **870**, 357.
- [26] A. Teplyakow, G. Obmolova, M.A. Badet-Denisot, B. Badet, *Protein Sci.*, 1999, **8**, 596.
- [27] B. Badet, P. Vermoote, P.Y. Haumont, F. Lederer, F. Le Goffic, *Biochemistry*, (1987), **26**, 1940.
- [28] B. Golinelli-Pimpaneau, B. Badet, *Eur. J. Biochem.*, 1991, **201**, 175.
- [29] A. Teplyakow, G. Obmolova, M.A. Badet-Denisot, *Structure*, 1998, **6**, 1047.
- [30] H. Zalkin, *Meth. Enzymol.*, 1985, **113**, 263.
- [31] B. Mei, H. Zalkin, *J. Biol. Chem.*, 1998, **264**, 16613.
- [32] J.A. Branningan, G. Dodson, P.C.E. Moody, J.L. Smith, D.R. Tomchick, *Nature*, 1995, **378**, 416.
- [33] M.G.J. Richards, S.M. Schuster, *FEBS.*, 1992, **313**, 98.
- [34] C. Leriche, M.A. Badet-Denisot, B. Badet, *Eur. J. Biochem.*, 1997, **245**, 418.
- [35] N. Kucharczyk, M.A. Badet-Denisot, F. Le Goffic, B. Badet, *Biochemistry*, 1990, **29**, 3668.
- [36] M. Tarnowska, S. Oldziej, A. Liwo, Z. Grzonka, E. Borowski, *Eur. Biophys. J.*, 1992, **21**, 273.
- [37] M.A. Badet-Denisot, B. Badet, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1992, **292**, 475.
- [38] J.L. Smith, *Biochem. Soc. Trans.*, 1995, **23**, 894.
- [39] J.G. Tesamer, T.J. Klem, M.L. Deras, V.J. Davisson, J.L. Smith, *Nature Struct. Biology*, 1996, 74.
- [40] M.A. Badet-Denisot, C. Leriche, F. Massiere, B. Badet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 815.
- [41] P. Le Maréchal, C. Froussios, M. Level, R. Azaud, *Carbohydr. Res.*, 1981, **94**, 1.
- [42] S. Milewski, *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, **1597**, 173.
- [43] C. Le Camus, A. Chassange, M.A. Badet-Denisot, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 287.
- [44] C.E. McKenna, M.T. Higa, N.H. Cheung, M.C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 155.
- [45] S.L. Bearne, O. Hekmat, J.E. MacDonnel, *Biochem. J.* 2001, 223.
- [46] A. Janiak, B. Cybulska, J. Szlinder-Richert, E. Borowski, S. Milewski, *Acta Biochim. Polon.*, 2002, **49**, 77.
- [47] S.L. Bearne, *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 3052.
- [48] J. Grzybowska, P. Sowiński, J. Gumieniak, T. Zieniawa, E. Borowski, *J. Antibiot.*, 1997, **6**, 115.
- [49] A.M. Janiak, M. Hoffmann, M.J. Milewska, S. Milewski, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 1653.
- [50] B. Liberek, A. Melcer, A. Osuch, R. Wakieć, S. Milewski, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.*, 2005, **17**, 6.
- [51] A. Melcer, I. Łącka, I. Gabriel, M. Wojciechowski, B. Liberek, A. Wiśniewski, S. Milewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 6602.

**OTRZYMYWANIE ŚRODKÓW ZAPACHOWYCH
NA DRODZE UTLENIANIA TERPENÓW
Z WYKORZYSTANIEM ZASAD ZRÓWNOWAŻONEJ
CHEMII**

PREPARATION OF FRAGRANCE INGREDIENTS
ON THE WAY OF TERPENES OXIDATION
BY USING SUSTAINABLE CHEMISTRY RULES

Agnieszka Feliczak-Guzik, Izabela Nowak

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii
ul. Grunwaldzka 6, 62-780 Poznań
e-mail: agaguzik@amu.edu.pl; nowakiza@amu.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Zielona chemia
 - 1.1. Pojęcie oraz zasady zielonej chemii
 - 1.2. Surowce odnawialne
2. Terpeny
 - 2.1. Terpeny jako jedne z surowców odnawialnych
3. Reakcje utleniania
 - 3.1. Reakcje utleniania pinenu
 - 3.2. Reakcje utleniania geraniolu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Agnieszka Feliczak-Guzik – od 2008 roku doktorantka na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza (UAM) w Poznaniu. Swoją pracę badawczą prowadzi pod kierunkiem prof. dr hab. Izabeli Nowak. Ukończyła dwie specjalności studiów magisterskich, w zakresie chemii stosowanej. Jest współautorką pięciu prac w czasopiśmie znajdujących się na liście filadelfijskiej, siedmiu prac opublikowanych w innych recenzowanych materiałach, pięciu rozdziałów w pracy monograficznej oraz czterdziestu dwóch prezentacji wygłaszanych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Jej badania skupiają

się wokół syntezy i charakterystyki materiałów mezoporowatych modyfikowanych różnymi heteroatomami oraz ich potencjalnego zastosowania.



prof. dr hab. Izabela Nowak – w latach 1988–1993 studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza (UAM) w Poznaniu uzyskując tytuł magistra. W latach 1992–1993 przebywała na Uniwersytecie w Reading, UK, gdzie wykonywała pracę magisterską pt.: „Preparation and structural investigation in the vapour phase by use of mass spectroscopy, IR spectrometry on the gaseous molecules trapped in a solid matrices and gas phase electron diffraction of chalcogenide halides of niobium(V) and tantalum(V)”. W 1997 roku uzyskała stopień naukowy doktora, a następnie kontynuowała pracę

naukową na Wydziale Chemii UAM. 30 czerwca 2006 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego z wyróżnieniem Nagrodą Ministra za pracę pt. „Synteza, charakterystyka i właściwości katalityczne nanoporowatych materiałów przeznaczonych do procesów utleniania w fazie ciekłej”. W latach 1994–2003 Izabela Nowak pracowała w laboratoriach zagranicznych: The University of Liverpool, UK; Kent State University, OH USA; ISMRA CAEN, FR. Od 2008 roku zajmuje stanowisko profesora nadzwyczajnego na Wydziale Chemii UAM. Jest specjalistą w zakresie szeroko rozumianej chemii stosowanej w dziedzinie katalizy heterogenicznej, chemii nanomateriałów i chemii kosmetycznej. Izabela Nowak jest autorem ponad stu oryginalnych artykułów naukowych (w tym praca przeglądowa w *Chem. Rev.*), autorem książki, współautorem rozdziału w encyklopedii, autorem wielu rozdziałów w monografiach/książkach oraz około stu pięćdziesięciu komunikatów naukowych. Obecnie pełni funkcje Prodziekana Wydziału Chemii UAM.

ABSTRACT

The review presents some of the key catalytic transformations of a major monoterpene feedstocks. Green chemistry is a philosophy of chemical research and engineering that encourages design of products and processes that reduce the use and generation of dangerous substances. Thus one of the challenging goals of organic synthesis and catalysis is to develop stable heterogeneous catalysts capable to operate at ambient conditions perform selectivity as high as that of homogeneous catalysts. Terpenes represent one of the largest and most diverse classes of compounds, with over 55,000 members isolated to date. Their further oxidation and rearrangement results in an almost endless number of conceivable structures. Monoterpenes are key ingredients in the flavor and fragrance industry, with α - and β -pinene (obtained from turpentine) being some of the most important. The review focuses on the terpenes: pinene, limonene, and the interconversion of the monooxygenates: geraniol, nerol, citronellol, and citronellal. The major areas covered are catalytic hydrogenation/hydrogenolysis, dehydrogenation, rearrangement/isomerization. However, this review focuses mainly on the oxidation of pinene and geraniol on heterogeneous catalysts.

Keywords: green chemistry, fragrances, terpenes, pinene, geraniol, oxidation of terpenes

Słowa kluczowe: zielona chemia, perfumy, terpeny, pinen, geraniol, utlenianie terpenów

WPROWADZENIE

W XX wieku nastąpił niezwykle szybki rozwój cywilizacji. To właśnie chemia przyczyniła się do poprawy jakości życia w prawie wszystkich obszarach gospodarki, takich jak: transport, komunikacja, zdrowie, przemysł spożywczy i odzieżowy oraz w gospodarstwie domowym i innych przejawach egzystencji człowieka. Szczególnie istotna rola przypadła chemii w ochronie plonów i zwiększeniu ich wydajności oraz zwłaszcza w likwidacji tych chorób, które dziesiątkowały ludzkość przez tysiąclecia. Stało się to możliwe dzięki syntezie licznych pestycydów, jak i leków, w tym antybiotyków. Jednocześnie rozwój cywilizacyjny przysporzył ludzkości wiele kłopotliwych problemów. Możemy do nich zaliczyć między innymi zwiększenie populacji ludzkiej, dostarczanie żywności oraz energii populacji już żyjącej, nadmierną eksploatację surowców kopalnianych, globalną zmianę klimatu oraz dewastację biosfery. Zagrożenia te są coraz częściej dostrzegane przez społeczeństwa wykształcone. W 1972 roku podczas konferencji ONZ w Sztokholmie ustanowiono Program Ochrony Środowiska Organizacji Narodów Zjednoczonych oraz jego Radę Zarządzającą, która miała za zadanie formułowanie globalnych celów strategicznych dotyczących ochrony środowiska [1]. Szczególny wpływ na kształtowanie się w świecie proekologicznej strategii rozwoju wywarł Raport Komisji ONZ do Spraw Środowiska i Rozwoju, zatytułowany „Nasza Wspólna Przyszłość” z 1987 roku (*Our Common Future, UN World Commission on Environment and Development, 1987*, zwany także Brundtland’s Report) [2]. To właśnie w tym raporcie użyty został po raz pierwszy termin *sustainable development* (zrównoważony, rozważny rozwój, ekorozwój) na określenie pożądanego modelu dalszego rozwoju cywilizacji, zdecydowanie różny od czysto ekonomicznej definicji zrównoważonego wzrostu gospodarczego. Pięć lat później podczas konferencji ONZ w Rio de Janeiro został ustanowiony szczegółowy plan działań na szczeblu globalnym, regionalnym, krajowym oraz lokalnym. Plan ten został zawarty w tzw. Agendzie 21 [3], która została zaakceptowana przez rządy 178 państw. Dokument ten mówi między innymi o tym, że dane dziedziny nauki powinny wykazywać efektywniejsze działanie mające na celu wykorzystanie odnawialnych źródeł surowcowych oraz poszukiwać nowe alternatywne rozwiązania zapewniające zrównoważony rozwój cywilizacji. Jedną z pierwszych branż przemysłu, które przyjęły filozofię „zrównoważonego rozwoju” i opracowały oparte na niej własny program, był przemysł chemiczny. Z inicjatywy kanadyjskich chemików (*Canadian Producers Association*) ogłoszonej jeszcze w połowie lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku a podjętej także przez przemysł amerykański (*US Chemical Manufacturers Association*), a następnie stopniowo przez przemysł chemiczny innych krajów świata (w Europie koordynacją programu zajmuje się CEFIC (Europejska Rada Przemysłu Chemicznego) z siedzibą w Brukseli), sformułowany został program o nazwie *Responsible Care*. Program ten, o całkowicie zbieżnych celach z wyżej przedstawionymi zasadami ogólnymi, stanowi połączenie swoistego wyznania wiary i filozofii rozwoju, określa rolę przemysłu chemicznego, zawiera wymóg koniecznej przyzwoitości zachowań oraz zestaw naka-

zów i zobowiązań dotyczących stałego doskonalenia procesów i produktów oraz właściwych stosunków z otaczającą przyrodą i społeczeństwem [4].

1. ZIELONA CHEMIA

Po kryzysach energetycznych lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego stulecia oraz ekonomicznym w 2009 r., rozwój przemysłu, jego tempo i kierunek określają przede wszystkim następujące bariery:

- materiałowa, wymuszająca oszczędność materiałów (surowców);
- energetyczna, wymuszająca oszczędność energii;
- ekologiczna (środowiskowa), wymuszająca małodopadowość, bezpieczeństwo produkcji i użytkowania.

Chemia należy do jednej z nauk, której zadaniem jest usuwanie wcześniej opisanych barier. Chemicy dysponują niezbędną wiedzą, która jest skuteczna w walce z powstałymi wyzwaniami stawianymi przed ludzkością. Odpowiedzią chemików na problemy związane z ochroną środowiska jest niewątpliwie sformułowanie Zasad (Programów) Zielonej Chemii. Termin ten, wprowadzony przez Anastasa w 1991 roku, został oficjalnie uznany dwa lata później za Program Zielonej Chemii Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (*US Environmental Protection Agency EPA*) [5]. Zadaniem Programu było skupianie przedstawicieli zespołów uniwersyteckich, placówek badawczych, przemysłu, towarzystw naukowych, itd., i charakteryzuje się on koniecznością globalnego, patrzenia na proces chemiczny oddziałujący na środowisko naturalne [6].

1.1. POJĘCIE ORAZ ZASADY ZIELONEJ CHEMII

Zieloną Chemię zdefiniowano jako projektowanie produktów i procesów chemicznych, redukujących lub eliminujących użycie i wytwarzanie substancji niebezpiecznych [7, 8]. Programowanie to powinno dokonywać się na poziomie molekularnym, dlatego, że szkodliwość związku chemicznego wynika z jego właściwości chemicznych, fizykochemicznych, odporności na biodegradację [9, 10]. Zielona Chemia nie jest jednakże odrębną dziedziną chemiczną, a jej wyjątkowość polega na poszukiwaniu i wdrażaniu nowych technologii i materiałów chemicznych. W ten sposób różni się ona od współczesnej syntezy organicznej. Roger Sheldon [11] twierdzi, że typowa synteza organiczna utraciła więź z przemysłem i jego potrzebami, stając się jedynie ćwiczeniem intelektualnym, którym np. jest gra w szachy. Zielona Chemia postrzegana jest zatem jako nowa filozofia manewrowania takimi badaniami.

Anastas i Warner [12] wprowadzili 12 zasad Zielonej Chemii. Stanowią one pewnego rodzaju drogowskaz dla chemików, mówiący o tym jak projektować bez-

pieczne procesy z jednoczesnym otrzymywaniem substancji o niskiej szkodliwosci [13]. Do zasad tych zalicza się [14]:

- zapobieganie – lepiej jest przeciwdziałać powstawaniu odpadów niż prowadzić później ich utylizację;
- oszczędzanie surowców – synteza powinna być zaprojektowana w taki sposób, aby możliwe było maksymalne wykorzystanie wszystkich surowców oraz włączenie do finalnego produktu wszystkich substratów wykorzystywanych w syntezie;
- ograniczanie zużycia niebezpiecznych związków chemicznych – syntezы powinny być tak zaprojektowane, aby w niej wykorzystywać substraty oraz wytwarzać produkty tylko bezpieczne dla środowiska i całkowicie nietoksyczne;
- „projektowanie” bezpiecznych produktów chemicznych – oczekiwane produkty syntezy powinny całkowicie spełniać swoje funkcje przy ich minimalnej toksyczności;
- stosowanie bezpiecznych odczynników i rozpuszczalników – syntezę należy prowadzić w taki sposób, aby tam gdzie to tylko możliwe wyeliminować użycie rozpuszczalników i odczynników chemicznych;
- efektywne wykorzystanie energii – przy uwzględnianiu zapotrzebowania energetycznego, które jest niezbędne do przeprowadzenia procesów chemicznych, należy wziąć pod uwagę aspekty ekonomiczne i środowiskowe;
- wykorzystanie surowców ze źródeł odnawialnych – substraty używane w syntezie powinny pochodzić ze źródeł odnawialnych biorąc pod uwagę aspekt technologiczny;
- ograniczenie wykorzystywania procesów ubocznych – unikanie bądź ograniczenie procesów ubocznych, gdyż procesy te mogą stanowić dodatkowe źródło odpadów;
- wykorzystywanie katalizatorów w procesach i reakcjach chemicznych – zastosowanie katalizatorów jest korzystniejsze w reakcjach chemicznych niż stosowanie ilości stechiometrycznych reagentów;
- poszukiwanie możliwości biodegradacji – produkty syntezy powinny być tak zaprojektowane, aby po okresie ich użyteczności nie stanowiły zagrożenia środowiska i możliwa była ich degradacja;
- wprowadzanie analityki procesowej w czasie rzeczywistym – konieczny jest rozwój procedur analitycznych, który umożliwiłby kontrolę przebiegu procesu technologicznego w czasie rzeczywistym;
- zapewnienie właściwego poziomu bezpieczeństwa chemicznego – stan fizyczny substancji oraz sama substancja używana w procesach chemicznych powinny być dobrane w taki sposób, aby niebezpieczeństwo wystąpienia wypadków chemicznych zostało zniwelowane.

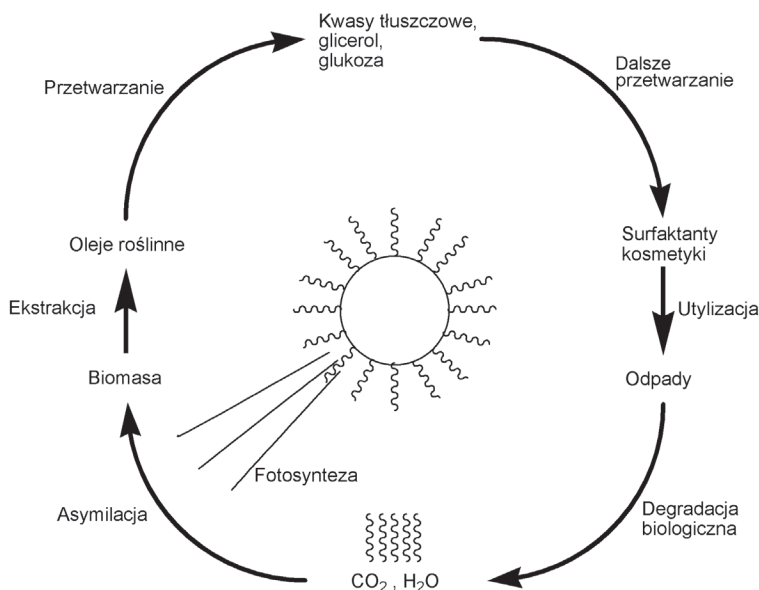
Zielona Chemia wkracza do takich dziedzin jak: kataliza, projektowanie bezpiecznych syntez i procesów technologicznych, opracowywanie nowych metod analizy chemicznej oraz sposobów ogrzewania, projektowanie nowych związków:

polimerów, surfaktantów, pestycydów, wykorzystywanie materiałów i surowców odnawialnych, stosowanie nowych rozpuszczalników (ciecze jonowe). Zasada uwzględniająca wyższość reakcji przebiegających z udziałem katalizatorów wskazuje na znaczącą rolę, którą spełniają procesy katalityczne w syntezie chemicznej. Sądzi się, że reakcje katalityczne są jednym z podstawowych filarów zielonej chemii [15–17]. W związku z tym zadaniem chemików jest poszukiwanie coraz bardziej aktywnych i selektywnych katalizatorów [18]. Biorąc pod uwagę zasady Zielonej Chemii bardziej preferowane są katalizatory stałe, ze względu na ich łatwość oddzielenia od mieszaniny reakcyjnej. Duże znaczenie mają zeolity syntetyczne, które są stosowane na szeroką skalę między innymi w przemyśle rafineryjnym, w tym w reakcjach alkilowania [19]. Na początku lat 90. ubiegłego wieku badacze z koncernu Mobil Oil opracowali metody syntezy mezoporowatych materiałów o rozmiarze porów w granicy od 2 do 10 nm. Do grona tych materiałów zaliczyć można mezoporowate sita molekularne, które szczegółowo zostały opisane w pracy przeglądowej opublikowanej w *Bibliotece Wiadomości Chemicznych* przez Nowak i Ziółek [20].

1.2. SUROWCE ODNAWIALNE

W ciągu ostatnich dwóch dekad, które upłynęły od sformułowania Zasad Zielonej Chemii, nastąpił ogromny postęp stosowania jej zasad. W celu zintensyfikowania ochrony środowiska są stosowane eko-innowacje obejmujące działania inwestycyjne oraz rozwiązania organizacyjne i sposoby zagospodarowania przestrzennego. Jednocześnie dzięki m.in. szerszemu stosowaniu techniki oceny cyklu życia (*Life Cycle Assessment, LCA*), realizowane działania powinny prowadzić do: zasadniczych ograniczeń w zużywaniu zasobów naturalnych na jednostkę produktu czy usługi, zmiany stosowania w procesach technologicznych zasobów nieodnawialnych na odnawialne, istotnych ograniczeń emisji zanieczyszczeń do powietrza, wody, gleby, zmniejszenia degradacji środowiska i poziomu hałasu. Obserwuje się tym samym tendencję do stosowania w coraz większym stopniu surowców odnawialnych. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że ww. działania są ujęte w „Strategii Rozwoju Kraju na lata 2007–2015” [21]. Mimo, że biomasa i inne odnawialne źródła wykorzystywane są obecnie głównie do produkcji energii, to jednak ostatnie lata przyniosły zmianę kierunku ich praktycznego wykorzystania. W szczególności założenia Amerykańskiego Departamentu Energii są w tej kwestii wyraźnym wskaźnikiem, bowiem zakładają produkcję, do roku 2020, dziesięciu procent związków chemicznych z biomasy oraz aż 50% do roku 2050 [22]. Odnawialne materiały jako źródła surowców do produkcji związków chemicznych, takie jak olej z nasion oleistych, skrobia ze zbóż i ziemniaków, celuloza z traw i drewna oraz terpeny z roślin olejkodajnych są obecnie w kręgu zainteresowania ze względu na obostrzenia środowiskowe w większości krajów Unii Europejskiej i USA. Przy zastosowaniu fizycznych, chemicznych i biochemicznych procesów materiały te mogą zostać przetwo-

rzone w półprodukty do produkcji wysokowartościowych chemikaliów, polimerów, środków poślizgowych, rozpuszczalników, czy też surfaktantów i produktów specjalnych, które do tej pory były otrzymywane przy zastosowaniu paliw kopalnych typu ropa naftowa. W szczególności surfaktanty są interesującą grupą ze względu na fakt, iż początkowo były wyłącznie syntetyzowane z ropy naftowej (petrochemikalia). Na Rysunku 1 został przedstawiony cykl biomasy pokazujący korzyści płynące z odtwarzania zasobów odnawialnych. Fotosynteza prowadzi do wytworzenia biomasy, która jest źródłem surowców odnawialnych, takich jak olej roślinny, krochmal itd. Te są następnie przetwarzane do kwasów tłuszczowych, glicerolu, glukozy, etc. Dalsza przeróbka prowadzi do powstania surfaktantów, jak i produktów przetworzonych, np. kosmetyków. Produkty te można poddać zutylizowaniu. Powstałe odpady poddaje się degradacji biologicznej w celu powtórzenia dwutlenku węgla i wody. Energia chemiczna w całym procesie pochodzi z energii słonecznej [23].



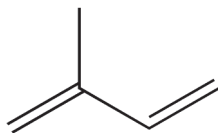
Rysunek 1. Cykl biomasy [23]

Figure 1. Cycle of biomass [23]

2. TERPENY

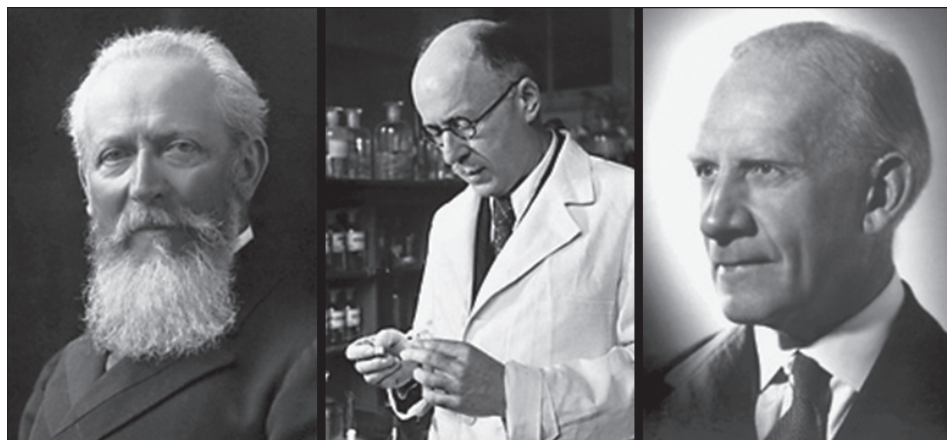
Terpeny są węglowodorami pochodzenia roślinnego o wzorze ogólnym $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$, stanowią oligomery izoprenu. Sam izopren jest przy tym traktowany jako hemiterpen, jednakże jego pochodne zawierające tlen, takie jak: prenol czy kwas izowalerianowy są także zaliczane do hemiterpenoidów [24–28]. Friedrich A. Kekulé był

pierwszym naukowcem, który w 1880 roku nazwał mieszaninę $C_{10}H_{16}$ terpenami. Z kolei już ponad 100 lat temu Otto Wallach (w 1910 roku został laureatem Nagrody Nobla z chemii) wysunął przypuszczenie, że terpeny powstają z izoprenu, co spowodowało wprowadzenie pojęcia izoprenoidów, czyli grupy związków zbudowanych z elementów izopentanowych (Rys. 2). Łańcuch wytworzony przez połączenie dwóch takich elementów może po wytworzeniu kationu (np. pod wpływem kwasu) cyklizować do różnych układów. Trzydzieści lat później Robert Robinson (Nagroda Nobla w 1947 r.) udoskonalili „regułę izoprenową” Wallacha. Zaproponował on, że części izoprenu powinny zostać połączone głową do ogona. Leopold Stjepan Ružička (właściwie Lavoslav Stjepan Ružička, Nagroda Nobla w 1939 r.) rozwinął regułę Wallacha, która ponownie postulowała połączenie głową do ogona dwóch albo więcej części izoprenu. Zastrzegła ona jednakże, że terpenoidy są wydzielone z łańcuchowych prekursorów takich jak np.: geraniol z monoterenów, a farnesol z seskwiterpenów. Ruzička wysnuł hipotezę, że wszystkie terpeny, w tym również cykliczne, są syntetyzowane przez organizmy żywe z bliżej nieokreślonych pochodnych izoprenu. Warto tutaj zaakcentować fakt, że aż trzech naukowców zajmujących się tematyką terpenów [29–38], otrzymało nagrodę Nobla w rozpiętości 37 lat (Rys. 3).



Rysunek 2. Struktura izoprenu

Figure 2. The structure of isoprene



Rysunek 3. Zdjęcia trzech Noblistów: Otto Walach, Leopold Ruzička, Robert Robinson [39]

Figure 3. Pictures of three Nobel Prizes Laureates: Otto Walach, Leopold Ruzička, Robert Robinson [39]

Współcześnie przyjmuje się, że źródłem wszystkich terpenów jest kwas 3R-(+)mewalonowy, który w czasie biosyntezy jest przekształcany do pirofosforanu izopentenyłu lub 3,3-dimetyloallilopirofosforanu, które następnie są przekształcane do odpowiednich terpenów i innych związków bioorganicznych spełniających regułę izoprenową. Aktualnie trwają dyskusje naukowe nad dokładnym przebiegiem tego procesu.

Terpeny i terpenoidy stanowią jedną z największych klas naturalnych substancji chemicznych. Więcej niż 30 000 terpenów zostało wyizolowanych z roślin, drobnoustrojów i zwierząt [26–28, 32]. W zależności od stopnia polimeryzacji dzielimy je na:

- monoterpeny, $C_{10}H_{16}$, $n = 2$;
- seskwiterpeny, $C_{15}H_{24}$, $n = 3$;
- diterpeny, $C_{20}H_{32}$, $n = 4$;
- sesterpeny, $C_{25}H_{40}$, $n = 5$;
- triterpeny, $C_{30}H_{48}$, $n = 6$;
- tetraterpeny, $C_{40}H_{64}$, $n = 7$;
- politerpeny, $n > 8$.

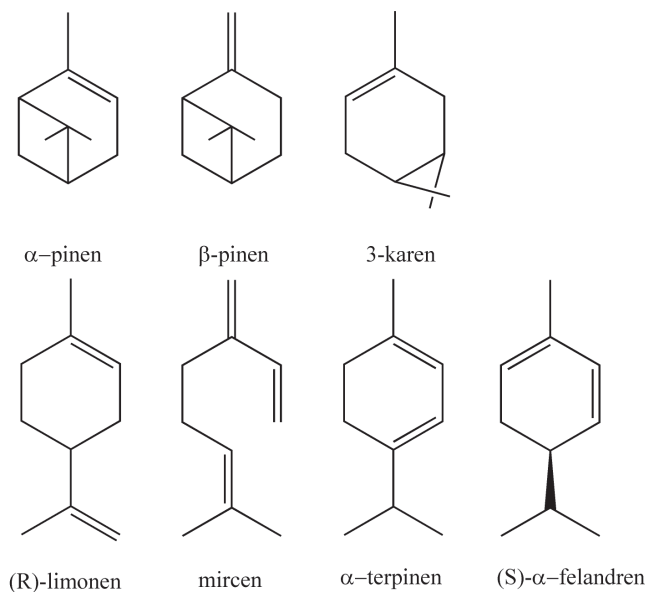
Terpenoidy stanowią pochodne terpenów zawierające dodatkowe grupy funkcyjne, np. grupy hydroksylowe, karbonylowe, karboksylowe, czy nadtlenkowe. Są one dość powszechne w przyrodzie oraz stanowią główne składniki olejków eterycznych i żywic drzew iglastych [39].

2.1. TERPENY JAKO JEDNE Z SUROWCÓW ODNAWIALNYCH

Pokaźny wybór terpenów (Rys. 4) jako odnawialnych surowców sprawia, że są one cennym nabytkiem dla wytworzenia produktów wysokowartościowych [40–44]. Stanowią one substraty w pośrednich etapach otrzymywania zapachów, substancji smakowych oraz w otrzymywaniu witaminy E.

W 1995 produkcja światowa związków terpenowych wynosiła około 330 tysięcy ton. Wartość ta uzyskiwana jest przede wszystkim dzięki pinenowi, który jest otrzymywany w stanie czystym metodą destylacji frakcyjnej. Innym wartościowym terpenem jest limonen. Jego olejek wyodrębniany jest z drzewa cytrusowego i używany do produkcji soku z pomarańczy (około 30 000 ton).

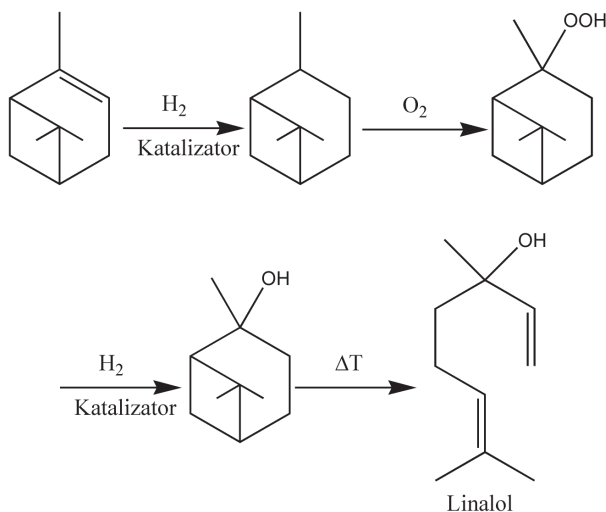
Katalityczne przekształcanie terpenów stało się tematem licznych publikacji. Dla tych związków istnieje cały szereg reakcji, w których mogą one być z powodzeniem wykorzystywane. Należą do nich między innymi: hydrogenacja, odwodornienie, utlenianie, hydroformylowanie, karbonylowanie, uwodornienie, izomeryzacja, przegrupowanie i cyklizacja [40].



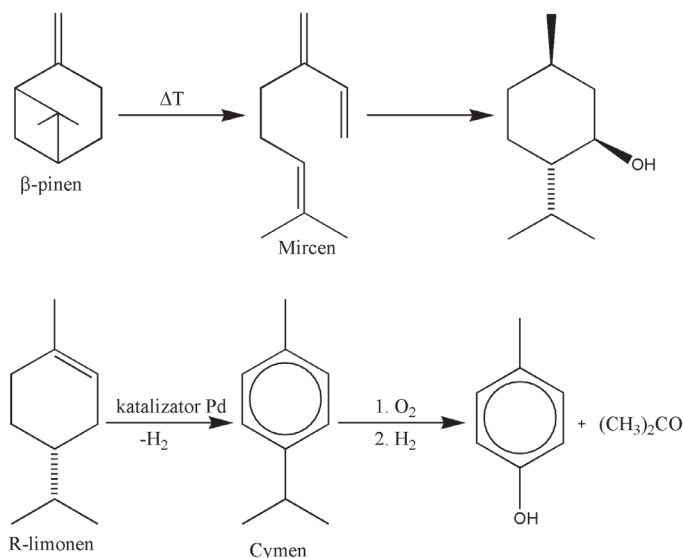
Rysunek 4. Wzory strukturalne podstawowych terpenów [40]

Figure 4. The main terpenes structures [40]

Pinen może być poddawany hydrogenacji na katalizatorze niklowym lub palladowym. Autoutlenianie *cis*-pinenu, tj. α -pinenu (bez użycia katalizatora) prowadzi do otrzymania nadtlenu, który następnie ulega hydrogenacji do alkoholu. W dalszym etapie, w wyniku termalnej obróbki otrzymuje się ważne aromaty i zapachy oraz linalol, który stanowi produkt pośredni w otrzymaniu witaminy A (Rys. 5).

Rysunek 5. Konwersja α -pinenu do linalolu [40]Figure 5. Conversion of α -pinene to linalool [40]

Termalne traktowanie β -pinenu (Rys. 6) prowadzi do otrzymania myrcenu, który jest materiałem wyjściowym dla surowców perfumeryjnych i aromatów, np.: w procesie Takasego używany jest do produkcji optycznie czynnego L-mentolu. Dehydrogenacja limonenu przy użyciu katalizatora palladowego prowadzi do utworzenia *p*-cymenu, który z kolei jest surowcem służącym do produkcji *p*-krezolu poprzez autoutlenianie i termiczną obróbkę, analogicznie jak w syntezie kumenu do fenolu.

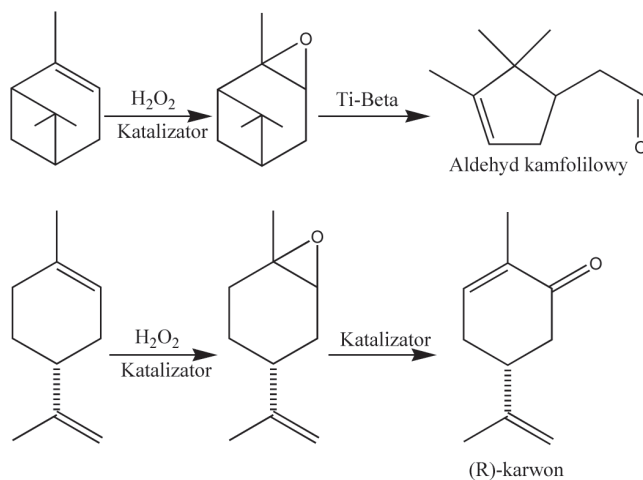


Rysunek 6. Mircen i *p*-cymen jako kluczowe terpeny pośrednie [40]

Figure 6. Myrcene and *p*-cymene as a main terpenes transitional [40]

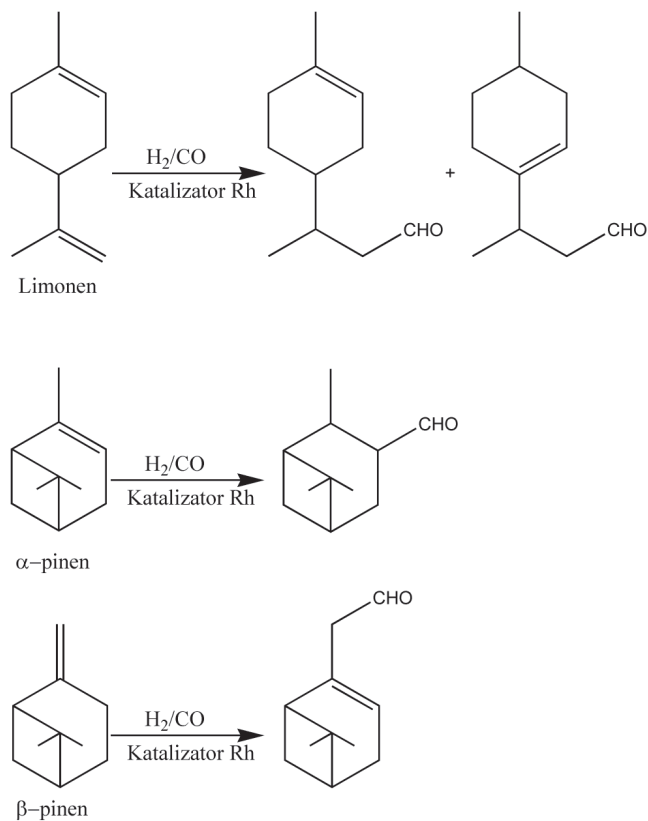
Terpeny w obecności katalizatorów zasadowych mogą również ulegać przekształceniom do epoksydu w reakcji utleniania z użyciem nadtlenu wodoru. α -pinen może być przekształcany do epoksydu, który z kolei w obecności katalizatora Ti- β (tytanokrzemianu o strukturze zeolitu β) ulega przemianie do aldehydu kamfolidowego (Rys. 7). Stanowi on produkt pośredni w syntezie zapachów i aromatów. Karwon, który ma zastosowanie w przemyśle perfumeryjnym jako inhibitor i czynnik działający antybakteryjnie, może być zsyntetyzowany poprzez przekształcenie epoksydu limonenu (Rys. 7).

Hydroformylowanie terpenów, katalizowane przez katalizator promowany rodem, jest ważnym procesem w przemyśle perfumeryjnym prowadzącym do aldehydów. Reakcja ta pokazana jest na Rysunku 8.



Rysunek 7. Synteza aldehydu kamfolidowego i karwonu [40]

Figure 7. Synthesis of campholenic aldehyde and carvone [40]

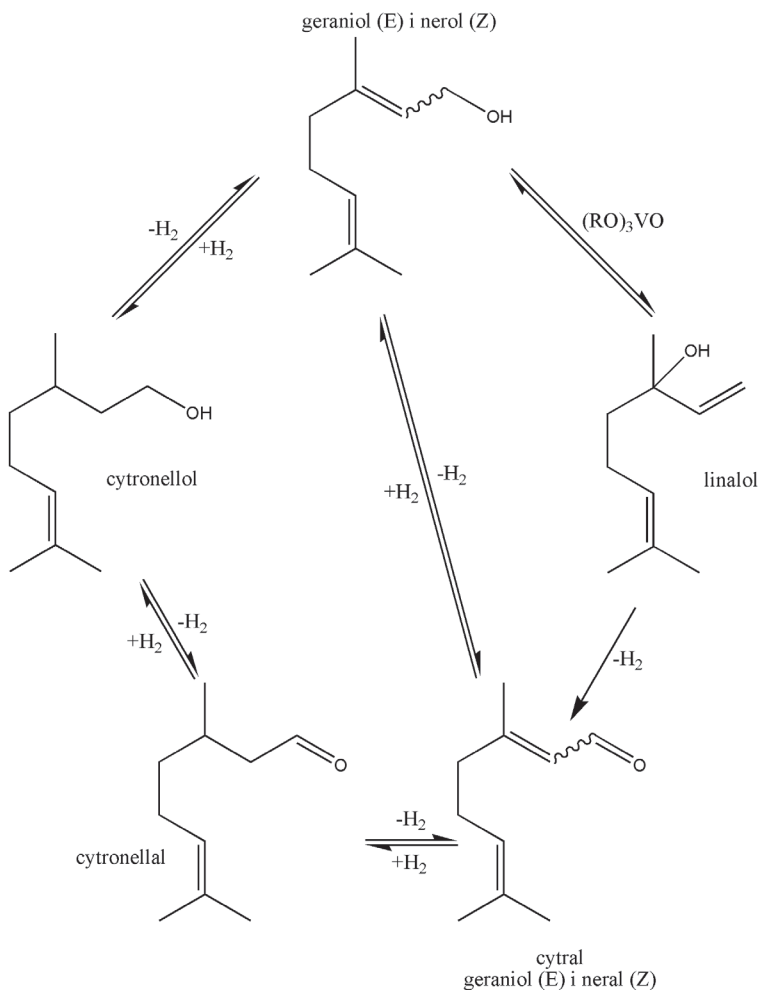


Rysunek 8. Hydroformylowanie terpenów [40]

Figure 8. Hydroformylation of terpenes [40]

Geraniol, nerol, linalol, citronellol, cytronellal oraz cytral stanowią pięć podstawowych, a zarazem najważniejszych terpenoidów stosowanych w przemyśle perfumeryjnym. W perfumach używane są wszystkie z wyjątkiem cytralu. Bardzo ważnymi związkami są ich alkohole oraz estry. Wszystkie są priorytetowymi, wyjściowymi substratami do otrzymywania innych terpenoidów.

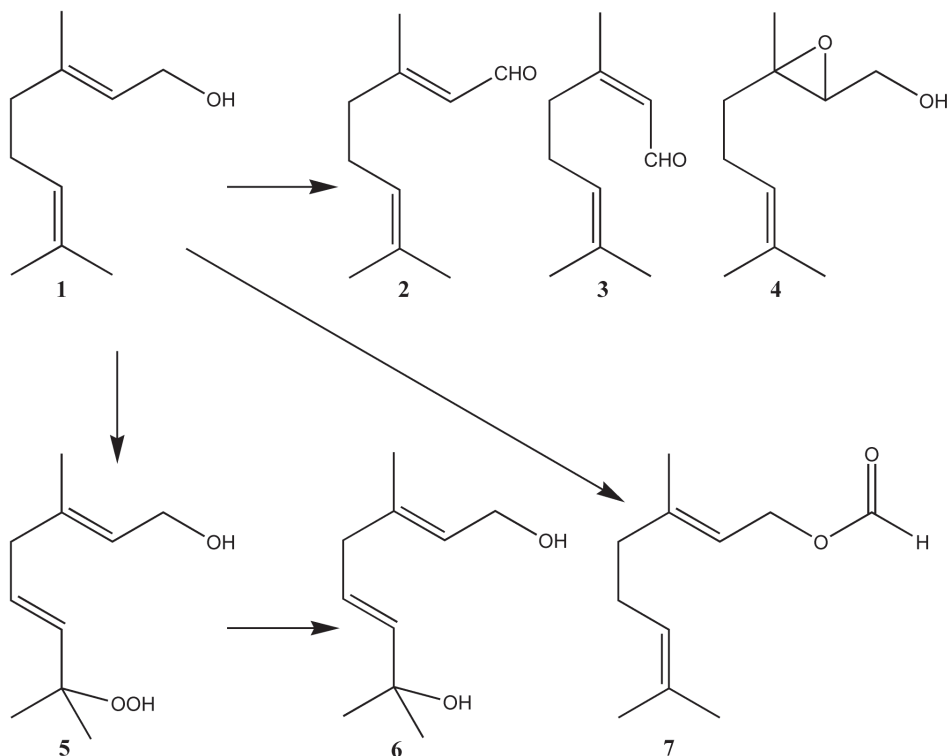
Rysunek 9 pokazuje struktury wyżej wymienionych terpenoidów oraz to, jak mogą być one przekształcane w inne związki, np. poprzez reakcję izomeryzacji, uwodornienia czy utleniania. Zdolność do wytworzenia obszernej gamy produktów powoduje, że stało się możliwe zsyntetyzowanie różnych terpenoidów [40].



Rysunek 9. Pięć kluczowych terpenoidów [40]

Figure 9. Five key terpenoids [40]

Geraniol jest szeroko stosowanym terpenoidem z powodu swojego świeżego, kwiatowego zapachu. W wyniku reakcji utleniania geraniolu powietrzem stwierdzono powstawanie mieszaniny produktów: geranialu, neralu, epoksygeraniolu, wodorotlenku oraz jego wtórnego produktu degradacji – alkoholu allilowego [45], co przedstawia Rysunek 10.



Rysunek 10. Produkty utleniania geraniolu powietrzem: 1) geraniol, 2) geranial, 3) neral, 4) epoksygeraniol, 5) nadtlenuk geraniolu, 6) alkohol allilowy, 7) mrówczan geranylu [45]

Figure 10. Products of the oxidation of geraniol with air: 1) geraniol, 2) geranial, 3) neral, 4) epoxygeraniol, 5) geraniol peroxide, 6) allylic alcohol, 7) geranyl formate [45]

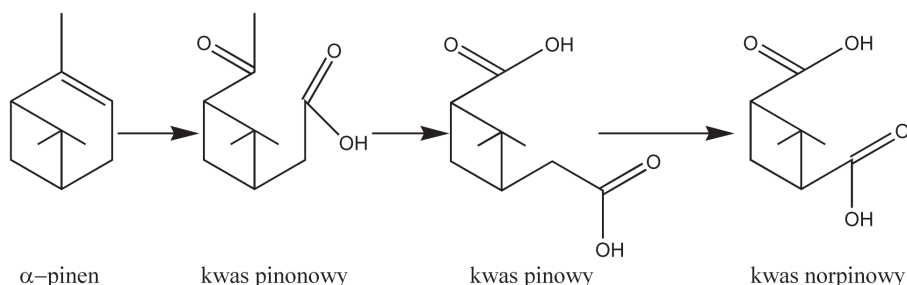
3. REAKCJE UTLENIANIA

Procesy utleniania stanowią niewątpliwie ważną grupę syntez prowadzonych na skalę przemysłową. W klasycznej syntezie organicznej jako utleniacze stosowano i nadal stosuje się związki metali ciężkich. Można tu wymienić np. ditlenek manganu, manganian(VII) potasu, tlenki chromu oraz chromiany(VI) i dichromiany(VII), ditlenek ołowiu, ditlenek niklu, tlenek srebra i inne. Wyżej wymienione utleniacze stosowane są w ilościach stechiometrycznych, co w konsekwencji powoduje generowanie trudnych do utylizacji odpadów. Odpady te powodują zanieczysz-

czenia atmosfery, wód oraz gleb. W procesach utleniania zachodzących na skalę przemysłową stosuje się zarówno procesy katalityczne, jak i niekatalityczne. Zachodzą one zarówno w fazie gazowej, jak i ciekłej. Wykorzystuje się w nich jako utleniacze tlen, nadtlenek wodoru, wodorotlenki organiczne, jak również niektóre nadkwasy organiczne. Związki te powodują powstawanie znacznie mniejszej ilości odpadów i produktów ubocznych w porównaniu do wcześniej stosowanych utleniaczy [46–49]. W następnych podrozdziałach zostaną opisane reakcje utleniania pinenu oraz geraniolu przy użyciu różnych utleniaczy oraz z zastosowaniem heterogenicznych katalizatorów.

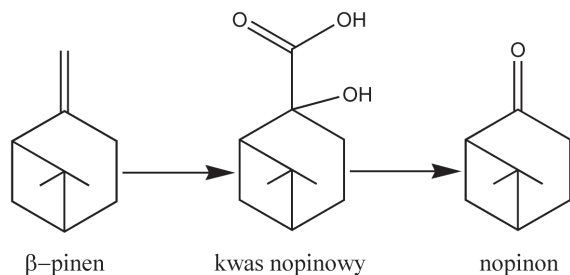
3.1. REAKCJE UTLENIANIA PINENU

Zarówno α - , jak i β -pinen [50, 51] należą do przedstawicieli monoterpenów bicyklicznych. Monoterpeny te pomimo posiadania zbliżonych temperatur wrzenia (α -pinen 156°C, β -pinen 163°C) można łatwo rozróżnić stosując reakcję utleniania. Końcowym produktem utleniania α -pinenu jest kwas norpinowy, natomiast β -pinenu – nopinon. Procesy te zostały przedstawione odpowiednio na Rysunkach 11 i 12.



Rysunek 11. Utlenianie α -pinenu do kwasu norpinowego

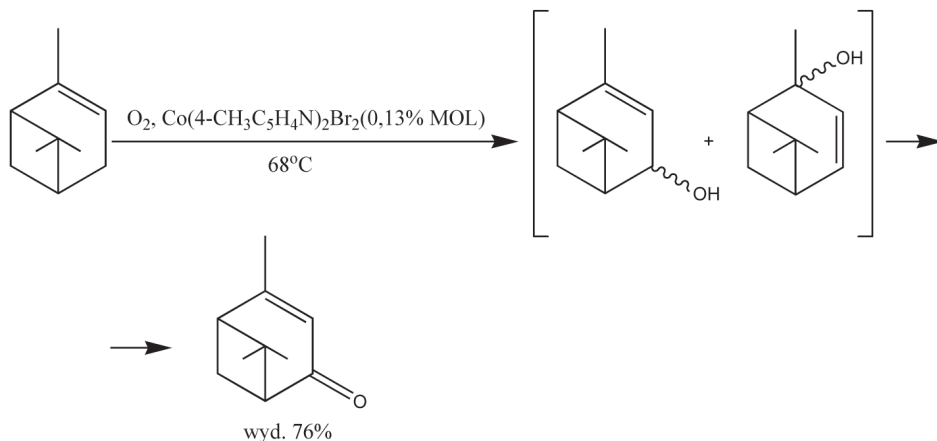
Figure 11. Oxidation of α -pinene to norpinoic acid



Rysunek 12. Utlenianie β -pinenu do nopinonu

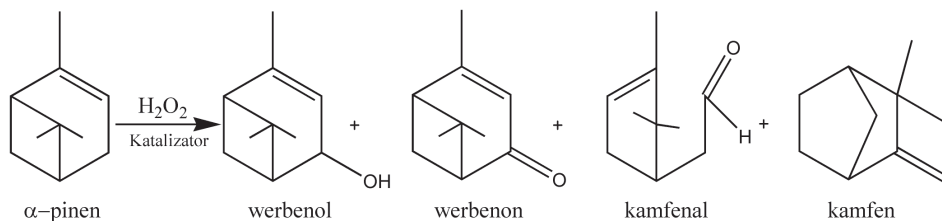
Figure 12. Oxidation of β -pinene to nopinone

W przypadku utleniania terpenów stosuje się nie tylko nadtlenek wodoru, ale również tlen. Utlenianie tym ostatnim powoduje w przypadku α -pinenu, w obecności kompleksów kobaltu z pochodnymi pirydyny, generowanie werbenonu [52], co zostało pokazane na Rysunku 13. Reakcja ta przebiega przez odpowiednie alkohole, które ostatecznie ulegają konwersji do wyżej wymienionego ketonu. Znamienne jest to, że werbenon jest stosowany jako substrat w syntezie taksolu [53].



Rysunek 13. Utlenianie α -pinenu do werbenonu
 Figure 13. Oxidation of α -pinene to werbenone

Z kolei reakcje utleniania α -pinenu na katalizatorach zawierających heteroatomy Ti(IV), Zr(IV), Fe(III), które zostały wprowadzone do matryc krzemionkowych typu MMM-2 i MCF prowadzą do otrzymania następujących produktów: kamfen, aldehyd kamfelowy (kamfenal), werbenol oraz wcześniej wspomniany werbenon. Produkty te zostały pokazane na Rysunku 14.

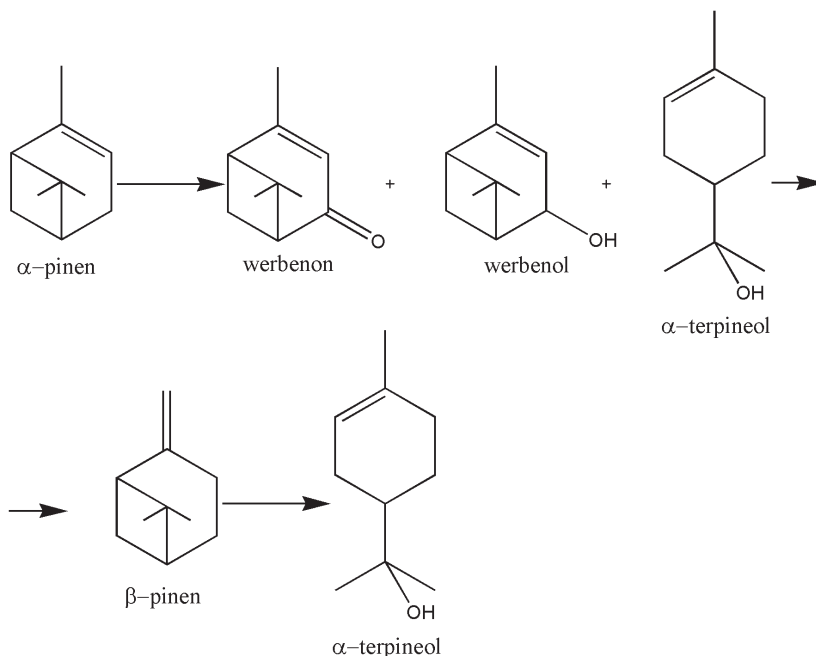


Rysunek 14. Utlenianie α -pinenu na materiałach MMM-2 oraz MCF
 Figure 14. Oxidation of α -pinene on MMM-2 and MCF materials

W wyżej wymienionej reakcji jako utleniacz zastosowano nadtlenek wodoru. Jego zaletą jest przede wszystkim to, że w reakcjach utleniania rozkłada się do wody. W związku z tą cechą zaliczany jest do tak zwanych „czystych utleniaczy” [54]. Innymi stosowanymi czynnikami utleniającymi w tej reakcji mogą być np. wodoru-

nadtlenek tertbutylu [54], chlorochromian pirydyny (PCC) [55] oraz jodobenzen [56].

W celu zsyntetyzowania nowych związków zapachowych prowadzi się proces biotransformacji monoterpenu, który dokonuje się przy użyciu różnych rodzajów drożdży i grzybów. Niewątpliwie dosyć często wykorzystywanym gatunkiem grzybów w tego typu procesach jest *Aspergillus Niger* (kropidlak czarny) [57–59]. Zastosowanie mikroorganizmów w procesach transformacji monoterpenu nie jest stosowane na skalę przemysłową, ponieważ cytotoksyczność niektórych terpenów w stosunku do grzybów uniemożliwia prowadzenie procesu. Przykładowe produkty utleniania α,β -pinenu przy użyciu *Aspergillus Niger* pokazuje Rysunek 15.



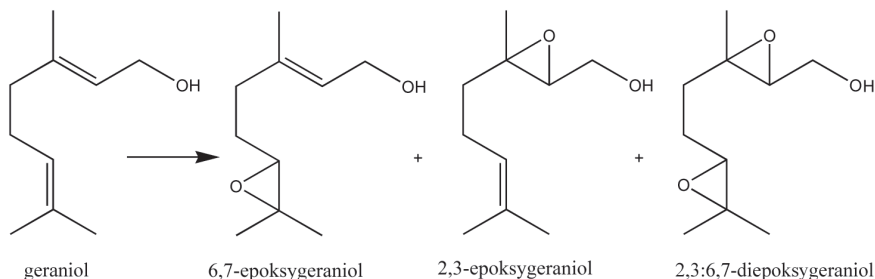
Rysunek 15. Produkty utleniania α,β -pinenu z zastosowaniem grzybów z gatunku *Aspergillus Niger* [58]
Figure 15. Oxidation products α,β -pinene by use mushrooms species *Aspergillus Niger* [58]

3.2. REAKCJE UTLENIANIA GERANIOLU

Geraniol zaliczany jest do alkoholi nienasyconych, terpenów dinienasyconych, szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie. W wyniku utlenienia jego przyjemny różany zapach z czasem zanika na powietrzu.

Niewątpliwie geraniol stanowi główny składnik olejku różanego, cytrynowego oraz pelargonionowego [37]. Geraniol stanowi interesujący substrat w reakcjach otrzymywania epoksy-, bądź diepoksygeraniolu. Feliczak-Guzik i Nowak [60] w reakcjach utleniania geraniolu w fazie ciekłej przy użyciu nadtlenu wodoru jako utle-

niacza zastosowały jako katalizatory materiały mezoporowate o strukturze MSU (Michigan State University). Są to katalizatory charakteryzujące się strukturą trójwymiarową, o przypadkowym ułożeniu kanałów, posiadające powierzchnie właściwą powyżej 1200 m²/g. Struktury tych materiałów można modyfikować poprzez wprowadzenie do struktury różnych heteroatomów, np. niobu, glinu itd. W wyniku przeprowadzonej reakcji utleniania otrzymano jako główny produkt 6,7-epoksygeraniol oraz w niewielkich ilościach 2,3-epoksygeraniol i 2,3:6,7-diepoksygeraniol, co pokazuje Rysunek 16.



Rysunek 16. Droga utleniania geraniolu
Figure 16. Geraniol oxidation pathway

Reakcja epoksydowania zachodzi głównie z udziałem bardziej nukleofilowego wiązania podwójnego (C6-C7). Jest to typowe zachowanie form oksyniobu, które reagują szybciej z bardziej „elektrobogatymi” olefinami. Wiadomo, że selektywność do epoksydów może być wyjaśniona poprzez obliczenia elektronowe struktury, które pokazują, że najbardziej nukleofilowa grupa każdego terpenu jest przeważnie epoksydowana jako pierwsza [61].

W katalitycznym utlenianiu geraniolu przy użyciu nadtlenu wodoru wykorzystano także mezoporowaty materiał WO₃-SiO₂ [62]. Katalizator ten jest selektywny zarówno w epoksydacji geraniolu, jak i innych alkoholi w których występuje wiązanie podwójne. W tym przypadku obserwuje się utlenienie wiązania C2-C3, co prowadzi do wygenerowania odpowiedniego epoksyalkoholu. Jest to charakterystyczne zachowanie w przypadku katalizatorów wolframowych i tytanowych, gdzie położenie grupy -OH w danym substracie decyduje o produkcie reakcji [63, 64].

PODSUMOWANIE

Metody katalityczne stanowią doskonałą alternatywę dla typowej syntezy chemicznej. Czynnikiem przemawiającym za katalizą są przede wszystkim względy ekologiczne. Część omówionych w niniejszej pracy procesów wykorzystywana jest już w przemysłowej produkcji przez głównych dostawców składników perfumeryjnych, np. firmę BASF. Inne syntezy zostały wykonane, jak dotąd, w skali laborato-

ryjnej, jednak olbrzymi potencjał tkwiący w katalitycznym utlenianiu pozwala przypuszczać, że będą one stosowane coraz powszechniej.

PODZIĘKOWANIA

Podziękowania dla Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego za finansowe wsparcie w ramach projektu badawczego „Wykorzystanie mezoporowatych sit molekularnych do syntezy chemikaliów z odnawialnych źródeł – synteza solwo-surfaktantów i środków zapachowych” (N N204 505039). Agnieszka Feliczak-Guzik jest stypendystą w ramach projektu pt.: „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Our Common Future, UN World Commission on Environment and Development. [online] 1987. Dostępny w Internecie : <http://daccessddsny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N87/184/7/IMG/N8718467.pdf?OpenElement>.
- [2] Declaration of the United Nations Conference on Human Environment (Sztokholmska konferencja ONZ z 1972). [online]. Dostępny w Internecie: http://www.unep.org/Law/PDF/Stockholm_Declaration.pdf.
- [3] Agenda 21, the Rio Declaration on Environment and Development, and the Statement of principles for the Sustainable Management of Forests. [online]. Dostępny w Internecie: http://www.un.org/esa/dsd/agenda21/res_agenda21_00.shtml.
- [4] Program „Odpowiedzialność i Troska” w Polsce [online]. Dostępny w Internecie: http://www.rc.com.pl/o_programie.php.
- [5] P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 686.
- [6] P.T. Anastas, T.C. Williamson, D.L. Hjerensen, J.J. Breen, *Environ. Sci. Technol.*, 1999, **33**, 116.
- [7] P.T. Anastas, L.G. Heine, T.C. Williamson, *Green Chemical Synthesis and Processes*, American Chemical Society, Washington D.C., 2000.
- [8] Dostępny w Internecie: <http://www.epa.gov/gcc/pubs/principles.html>.
- [9] P.T. Anastas, *Green Chem.*, 2003, **5**, G29.
- [10] R. Mestres, *Green Chem.*, 2004, **6**, G10.
- [11] A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, 1992, 903.
- [12] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [13] M. Lancaster, [w:] *Handbook of Green Chemistry and Technology*, J. Clark, D. Macquarrie (Eds), Blackwell Science, Oxford, 2002, 10.
- [14] R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [15] P.T. Anastas, L.B. Barlett, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson, *Catal. Today*, 2000, **55**, 11.
- [16] P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson, *Appl. Catal. A: General*, 2001, **221**, 3.
- [17] G. Centi, S. Parathoner, *Catal. Today*, 2003, **77**, 287.

- [18] B. Grzybowska-Świerkosz, *Elementy Katalizy Heterogenicznej*, PWN, Warszawa 1993.
- [19] U. Schubert, *New J. Chem.*, 1994, **18**, 1049.
- [20] I. Nowak, M. Ziótek, *Biblioteka Wiad. Chem.*, Wrocław, 2001.
- [21] Strategia rozwoju kraju 2007-2015. Dostępny w Internecie: http://www.mrr.gov.pl/rozwoj_regionalny/poziom_krajowy/strategia_rozwoju_kraju_2007_2015/strony/srk_0715.aspx.
- [22] DOE (U.S. Department of Energy): Plant/crop-based renewable resources 2020 – A vision to enhance U.S. economic security through plant/crop-based resource use. DOE/GO-10098-385, Washington, 1998; DOE (U.S. Department of Energy): The technology roadmap for plant/crop-based renewable resources 2020 – Research priorities for fulfilling a vision to enhance U.S. economic security through renewable plant/crop-based resource use. [online]. DOE/GO-10099-706. Dostępny w Internecie: <http://www.oit.doe.gov/agriculture> lub <http://www.eere.energy.gov/biomass/> Washington, 1999.
- [23] J.O. Metzger, M. Eissen, *C.R. Chimie*, 2004, **7**, 569.
- [24] J.A. Maleew, S. Stoyanov, G. Neshev, *Rosanol-Bulgarian Rose Oil Pharma-Cologic and Clinical Investigation*, Pharmachim, Sofia, 1973.
- [25] K. Torszell, *Natural Products Chemistry: A Mechanistic, Biosynthetic and Ecological Approach*, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 1997.
- [26] W.C. Evans, *Trease and Evans' Pharmacognosy*, Bailliere Tindall, London, 2001.
- [27] J. Mann, R.S. Davidson, J.B. Hobbs, D.V. Banthorpe, J.B. Harborne, *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*, Longman, London, 1994.
- [28] S. Dev, [w:] J.W. Rowe (ed), *Natural Products of Woody Plants, Chemicals Extraneous to the Lignocellulosic Cell Wall*, Springer, Berlin, 1989.
- [29] R. Croteau, F. Karp, [w:] P.M. Müller, D. Lamparsky (eds), *Perfumes. Art, Science and Technology*, Elsevier, London, 1991.
- [30] P.M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley, Chichester, 2002.
- [31] D.H.R. Barton, O. Meth-Cohn, K. Nakanishi, *Comprehensive natural products chemistry. Isoprenoids Including Carotenoids and Steroids*, Vol. 2, Pergamon, Amsterdam, 199xx.
- [32] P. Dey, J. Harborne, D. Banthorpe, *Methods in Plant Biochemistry. Terpenoids*, Vol. 7, Academic Press, London, 1991.
- [33] P.B. Kaufman, L.J. Csele, S. Warber, J.A. Duke, H.L. Briemann, *Natural Products from Plants*, CRC, Boca Raton, 1998.
- [34] P. Tetenyi, [w:] L.E. Craker, J.E. Simon, eds, *Herbs, Spices and Medicinal Plants: Recent Advances in Botany, Horticulture and Pharmacology*, Vol. 1, Food Products, New York. 1989, 11.
- [35] N. Theis, *M. Lerdau Int. J. Plant Sci.*, 2003, **164**, 93.
- [36] *Dictionary of Natural Products on CD-ROM*, Version. 14.1 1982–2006. Chapman & Hall/CRC, New York, 2006.
- [37] A. Kołodziejczyk, *Naturalne związki organiczne*, PWN, Warszawa, 2003, 491.
- [38] A. Hurton, *Erotyka Perfum czyli tajemnice pięknych zapachów*, Real Press, Warszawa, 1994.
- [39] MLA style: „The Nobel Prize in Chemistry 1910”. [Nobelprize.org](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1910/). 14 Jul 2010. [online]. Dostępny w Internecie: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1910/; MLA style: „The Nobel Prize in Chemistry 1939”. [Nobelprize.org](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1939/). 14 Jul 2010. [online]. Dostępny w Internecie: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1939/; MLA style: „The Nobel Prize in Chemistry 1947”. [Nobelprize.org](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1947/). 14 Jul 2010. [online]. Dostępny w Internecie: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1947/.
- [40] R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-Vch, 2009.
- [41] K.A.D. Swift, *Top. Catal.*, 2004, **27**, 143.
- [42] Ch.S. Sell, *The Chemistry of Fragrances*, RSC Publishing, 2006.
- [43] E. Breitmaier, *Terpenes. Flavors, Fragrances, Pharmacia, Pheromones*, Wiley-VCH, 2006.

- [44] R.G. Berger, *Flavours and Fragrances. Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*, Springer, 2007.
- [45] C. Backtorp, L. Hagvall, A. Borje, A.-T. Karlberg, Per-Ola Norrby, G. Nyman, *J. Chem. Theory Comput.*, 2008, **4**, 101.
- [46] E. Grzywa, J. Molenda, *Technologia podstawowych syntez organicznych*, WNT, Warszawa 2002.
- [47] M. Hudlicky, *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington DC, 1990.
- [48] R.A. Sheldon, J.K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, 1981.
- [49] G. Strukal, *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*, Springer, Dordrecht 1992.
- [50] J. Krupowicz, W. Zacharewicz, *Chemia terpenów*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń, 1956.
- [51] U. Wrzeciono, L. Zaprutko, *Chemia związków naturalnych*, AM w Poznaniu, 2001.
- [52] M. Lajunen, A.M.P. Koskinen, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 4461.
- [53] P.A. Wender, T.P. Mucciaro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5878.
- [54] N.V. Maksimchuk, M.S. Melgunov, J. Mrowiec-Białoń, A.B. Jarzębski, O.A. Kholdeeva, *J. Catal.*, 2005, **235**, 175.
- [55] A. Makasci, *JFS*, 2005, **28**, 1.
- [56] L.F. Lima, L. Cardozo-Filho, P.A. Farroyo, H. Míguez-Alvarez, O. Antunes, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 2005, **84**, 69.
- [57] M. Miyazawa, K. Yokote, H. Kameoka, *Phytochem.*, 1995, **39**, 85.
- [58] F. Rozenbaum, M.L. Patitucci, O.A.C. Antunes, N. Pereira, *Braz. J. Chem. Eng.*, 2006, **23**, 3.
- [59] U. Kring, á R.G. Berger, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1998, **49**, 1.
- [60] A. Feliczak-Guzik, I. Nowak, *Catal. Today*, 2009, **142**, 288.
- [61] J.M. de, S. e Silva, F.S. Vinhado, D. Mandelli, U. Schuchardt, R. Rinaldi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2006, **252**, 186.
- [62] F. Somma, G. Strukul, *Journal of Catalysis*, 2004, **227**, 344.
- [63] D. Hoegaerts, B.F. Sels, D.E. de Vos, F. Verpoort, P.A. Jacobs, *Catal. Today*, 2000, **60**, 209.
- [64] R. Kumar, C.G. Godwin Pais, B. Pandey, P. Kumar, *Chem. Commun.* 1995, 1315.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 lipca 2010

WYSTĘPOWANIE SURFAKTANTÓW W PRÓBKACH ŚRODOWISKOWYCH

OCCURRENCE OF SURFACTANTS IN ENVIRONMENTAL SAMPLES

Ewa Olkowska, Żaneta Polkowska, Jacek Namieśnik

*Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechniki Gdańskiej
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
e-mail: ewaolkow@wp.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Ogólne informacje o surfaktantach
 - 1.1. Historia stosowania surfaktantów
 - 1.2. Klasyfikacja surfaktantów
 - 1.3. Właściwości surfaktantów
 - 1.3.1. Toksyczność surfaktantów
 - 1.4. Zastosowanie surfaktantów
 - 1.5. Los surfaktantów w środowisku
2. Metodyki oznaczania poziomów zawartości surfaktantów w próbkach środowiskowych
3. Poziomy zawartości oznaczanych surfaktantów w próbkach środowiskowych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



mgr inż. Ewa Olkowska, absolwentka kierunku technologia chemiczna na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej. W 2009 roku uzyskała tytuł magistra inżyniera, pracę dyplomową wykonywała w Katedrze Chemii Analitycznej. Obecnie jest słuchaczką Studium Doktoranckiego przy Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej. Tematyka badawcza: analityka surfaktantów (jonowych i niejonowych) w próbkach środowiskowych.



dr hab. inż. Żaneta Polkowska, 1988 – tytuł magistra, technologia chemiczna nieorganiczna, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska; 1996 – tytuł doktora nauk chemicznych, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska; 2008 – tytuł doktora habilitowanego, nauki chemiczne, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska. Tematyka badawcza: Opady i osady atmosferyczne – problemy i wyzwania. Materiały biologiczne źródłem informacji o narażeniu człowieka na środowiskowy dym tytoniowy. Analityka wód spływnych, pitnych, butelkowanych i powierzchniowych. Surfaktanty (kationowe, anionowe, nie-

jonowe) – obecność w środowisku.



prof. dr hab. inż. Jacek Namieśnik, profesor nauk chemicznych od 1996. Zatrudniony na Politechnice Gdańskiej od 1972, prodziekan Wydziału Chemicznego 1990–1996, Dziekan Wydziału Chemicznego 1996–2002, 2005–2012. Kierownik Katedry Chemii Analitycznej od 1995. Przewodniczący Chemii Analitycznej PAN (od roku 2007). Członek Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułu Naukowego (od roku 2007). Autor: 7 książek, ponad 300 artykułów, ponad 400 referatów i komunikatów zamieszczonych w materiałach konferencyjnych, 7 patentów. Zainteresowania naukowe: nowe rozwiązania metodycz-

ne i aparaturowe w zakresie przygotowania próbek do analizy a w szczególności w zakresie tzw. technik bezrozpuszczalnikowych, wykorzystanie technik dozymetrii pasywnej w badaniach środowiskowych, badania losu środowiskowego ksenobiotyków, poszukiwanie nowych rozwiązań w zakresie wytwarzania bezmatrycowych materiałów odniesienia.

ABSTRACT

Surfactants (ionic and nonionic compounds, Fig. 1) have specific properties and they are applied in various areas of human activity (Tab. 2). The most important properties of surfactants are: amphiphilicity (Fig. 3), solubility in liquids of different polarity, formation of micellar structures (Fig. 4), adsorption and absorption in various media, toxicity (Tab. 1) [12–23] and susceptibility to degradation.

The widely used various types of surfactants contribute to emission of pollutants to the environment (Fig. 6) [32–40]. So it is necessary to monitor their presence in ecosystems (also products of their incomplete degradation) and thus, the development of analytical methodologies, which allow for quick determination of many surfactants at low levels is needed.

Therefore environmental samples have to be prepared for analysis using techniques of isolation and enrichment of analytes (usually LLE, ASE, SPE) [41–56]. For quantitative and qualitative determination of the analytes in extracts following analytical techniques are used: spectrophotometry, tensammetry, chromatography, capillary electrophoresis [57–78].

In the literature one can find information about determination of surfactants in different environmental samples. There is data available about levels of surfactants (especially anionic and nonionic) in solid (sediments and sludges, soil, street dust) and liquid samples (surface water and groundwater, wastewater, atmospheric deposits) (Tab. 3) [79–91].

Keywords: surfactants, properties, application, classification, environmental fate, environmental samples, analytical techniques

Słowa kluczowe: surfaktanty, właściwości, zastosowanie, klasyfikacja, los w środowisku, próbki środowiskowe, techniki analityczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A	– anionowe surfaktanty
AE/AEO	– pochodne oksyetylenowe alkoholi
AES	– pochodne oksyetylenowe siarczanów
ANEO	– pochodne oksyetylenowe alkiloaminy
APE/A _x PEO _y	– pochodne oksyetylenowe alkilofenoli
AS	– siarczany alkoholowe
ATAC	– alkilo-trimetylo-amonowy chlorek
B	– pochodne betainy
BAC	– benzylo-amonowy chlorek
BDMAC	– alkilo-benzylo-dimetylo-amonowy chlorek
C _x E _y	– pochodne oksyetylenowe alkoholi o określonej liczbie atomów węgla (C _x)
CEC	– elektrochromatografia kapilarna
CPC	– chlorek cetylpirydyny
CTAB	– cetylo-trimetylo-amonowy bromek
DDAC	– dialkilo-dimetylo-amonowy chlorek
DTDMAC	– chlorek dwualkilo-dwumetylo-amonowy z rodnikami alkilowymi na bazie łoju
DTAB	– dodecylo-trimetylo-amonowy bromek
E	– inne pochodne oksyetylenowe
EC ₅₀	– stężenie związku, które powoduje określony efekt w 50% maksymalnej jego wartości
*EC ₅₀	– stężenie powodujące unieruchomienie 50% populacji
HPLC	– wysokosprawna chromatografia cieczowa
IC ₅₀	– stężenie osłabiające/hamujące określony proces o 50%
K	– kationowe surfaktanty
LD ₅₀	– dawka związku powodująca śmierć 50% populacji po określonym czasie
MS	– spektrometr mas
NJ	– niejonowe surfaktanty
NP	– nonylofenole
NPE/NPEO	– pochodne oksyetylenowe nonylofenoli
OP	– oktylofenole
OPE/OPEO	– pochodne oksyetylenowe oktylofenoli
PFOA	– kwas perfluorooktanowy
PFOS	– sulfonian perfluorooktanowy
Q	– estry IV-rzędowych soli amoniowych
QAC	– IV-rzędowe sole amoniowe
SAS	– drugorzędowe alkilosulfoniany
SDS	– dodecylosiarczan sodu
TTAB	– tetradecylo-trimetylo-amonowy bromek

WPROWADZENIE

Surfaktanty (ang. *surfactants*, **surface active agents**, SAAs) są związkami charakteryzującymi się specyficzną budową chemiczną. Ich cząsteczki zawierają jednocześnie grupy hydrofobowe oraz hydrofilowe, które powodują występowanie różnych właściwości fizykochemicznych.

1. OGÓLNE INFORMACJE O SURFAKTANTACH

1.1. HISTORIA STOSOWANIA SURFAKTANTÓW

Pierwszym poznanym surfaktantem (ok. 2300 lat temu) było mydło, stanowiące mieszaninę soli sodowych lub potasowych wyższych kwasów tłuszczowych. Stale rosnące zapotrzebowanie na środki czystości powodowało zwiększanie produkcji mydeł przy jednoczesnym spadku dostępności substratów (tłuszczów) do ich wytwarzania w okresie I wojny światowej. W konsekwencji koniecznością stało się opracowywanie technologii wytwarzania nowych typów surfaktantów.

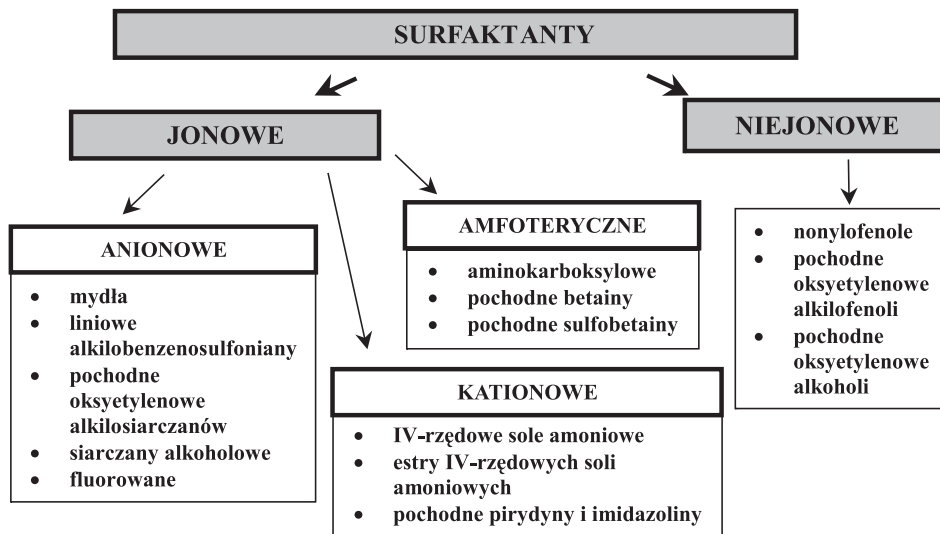
Pierwsze syntetyczne surfaktanty opracowano w Niemczech w 1916 roku i były to krótkołańcuchowe alkilonaftalnosulfoniany (ang. *alkyl naphthalene sulfonate*, ANS), jednakże związki te powodowały reakcje alergiczne u ludzi oraz praktycznie nie ulegały biodegradacji. Powyższe problemy zostały wyeliminowane w 1932 roku po zsyntezowaniu liniowych alkilobenzenosulfonianów (ang. *linear alkylbenzene sulfonate*, LAS) [1]. Od tego czasu prowadzone są modyfikacje budowy związków z grupy surfaktantów poprawiające ich właściwości, a tym samym umożliwiające stosowanie ich zarówno w gospodarstwach domowych jak i w przemyśle.

1.2. KLASYFIKACJA SURFAKTANTÓW

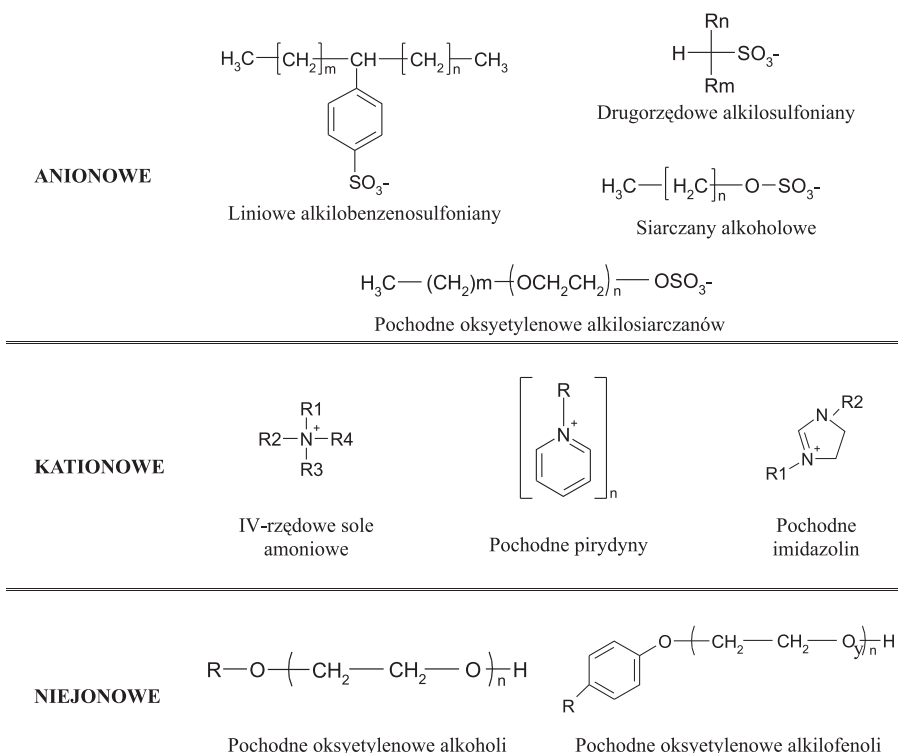
Dokonując klasyfikacji surfaktantów można brać pod uwagę różne czynniki (np. obszar stosowania, wpływ na środowisko), jednak najczęściej wyróżnia się podział ze względu na budowę chemiczną: jonowe i niejonowe (Rys. 1).

Surfaktanty niejonowe posiadają grupę hydrofilową niemającą charakteru jonowego, a tym samym nie tworzą soli. Wśród związków jonowych część hydrofilowa ma odpowiednio dla anionowych, kationowych i amfoterycznych charakter: anionowy, kationowy, anionowo–kationowy.

Rozpatrując ten parametr klasyfikujący surfaktanty należy przedstawić wzory strukturalne wybranych związków należących do grupy SAA (Rys. 2), co może dać pewne wyobrażenie o specyficznych właściwościach fizykochemicznych związków należących do tej grupy.



Rysunek 1. Klasyfikacja surfaktantów ze względu na budowę chemiczną
 Figure 1. Classification of surfactants according to their chemical structure



Rysunek 2. Wzory strukturalne wybranych związków z grupy surfaktantów
 Figure 2. Structural formulae of selected surfactants

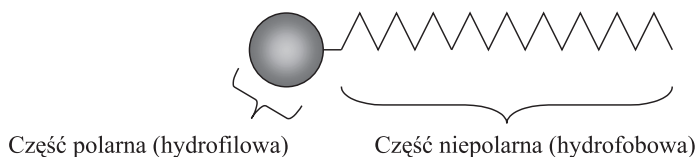
1.3. WŁAŚCIWOŚCI SURFAKTANTÓW

Związki chemiczne należące do grupy surfaktantów powodują obniżenie napięcia powierzchniowego (i/lub napięcia międzyfazowego) cieczy, w której się znajdują. To zjawisko wiąże się z rozpraszaniem lub adsorpcją monocząsteczkowych warstw surfaktantów na granicy woda–gaz/woda–ciało stałe oraz tworzeniem emulsji i/lub miceli [2].

Specyficzna budowa cząsteczki surfaktantów przejawia się w obecności dwóch części (Rys. 3):

- polarnej (hydrofilowa/lipofobowa) – wykazującej powinowactwo do cieczy polarnych, z możliwością rozpuszczania się w nich oraz dysocjacji w roztworach wodnych,
- niepolarnej (hydrofobowa/lipofilowa) – wykazującej powinowactwo do cieczy niepolarnych, z możliwością rozpuszczania w nich (np. węglowodorach).

Obecność w cząsteczce związku chemicznego zarówno części hydrofilowej i hydrofobowej określana jest mianem amfifilowości [3].

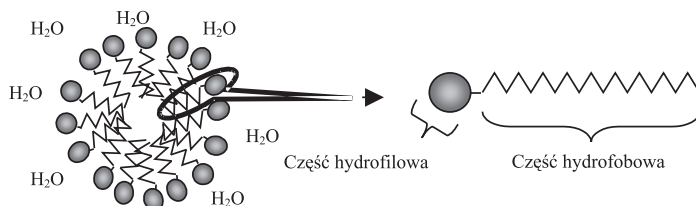


Rysunek 3. Schematyczne przedstawienie budowy związku z grupy surfaktantów

Figure 3. Selected surfactant molecules

Podstawową właściwością surfaktantów jest zdolność rozpuszczania się w mieszaninach różnych mediów (w szczególności rozpuszczalność w wodzie oraz wodnych roztworach elektrolitów i nieelektrolitów). To zjawisko wynika z obecności w cząsteczce surfaktantu jonowego grupy hydrofilowej, która ulega hydratacji i umożliwia rozpuszczanie w polarnych mediach (surfaktanty niejonowe rozpuszczają się w wodzie w konsekwencji tworzenia się wiązań wodorowych między wodą a atomami tlenu w łańcuchach polioksyetylenowych).

W roztworach wodnych, w których stężenia surfaktantów są odpowiednio niskie, cząsteczki substancji rozpuszczonej występują w postaci monomerów. Obecność w cząsteczce elementów o działaniu przyciągającym (część hydrofilowa) i odpychającym (część hydrofobowa) z wodą powodują porządkowanie się cząsteczek w określone struktury asocjacyjne [4]. I tak powyżej pewnego stężenia surfaktantów w roztworach zaczyna się proces agregacji pojedynczych cząstek w micelle (Rys. 4).



Rysunek 4. Schemat struktury miceli w wodnym roztworze
 Figure 4. The structure of micelles in aqueous solution

Porządkowanie cząsteczek wynika z konieczności obniżenia energii swobodnej układu poprzez tworzenie struktur w centrach, których znajdują się łańcuchy hydrofobowe otoczone grupami hydrofilowymi (wykazującymi powinowactwo do rozpuszczalnika np. wody), by zmniejszyć odpychanie elektrostatyczne między składnikami roztworów [5, 6]. To zjawisko określa się jako micelizacja i stanowi jedną z ważniejszych właściwości surfaktantów, która decyduje o możliwościach stosowania ich jako składniki preparatów myjących, czyszczących, piorących. Ponadto surfaktanty umożliwiają bądź poprawiają rozpuszczalność w określonych mediach substancji chemicznych, które są w nich trudnorozpuszczalne. Z tego można wnioskować, że obecność surfaktantów zwiększa rozpuszczalność w wodnych roztworach związków hydrofobowych i tym samym może umożliwiać rozprzestrzenianie ich w środowisku, co sprzyjać będzie ich degradacji [7]. Niestety ta właściwość może przyczyniać się do szybszego wprowadzania do środowiska zanieczyszczeń o charakterze hydrofobowym [8].

Ważną cechą charakterystyczną wodnych roztworów surfaktantów są ich właściwości powierzchniowe. W obecności tych związków występuje obniżenie napięcia powierzchniowego roztworów lub napięcia międzyfazowego (wraz ze wzrostem ich zawartości), ponieważ cząsteczki surfaktantów dążą do uporządkowania względem siebie oraz na granicy faz roztwór–gaz [9].

Surfaktanty wykazują właściwości adsorpcyjne względem ciał stałych, które pozwalają na możliwość stosowania ich w różnych gałęziach przemysłu i życiu codziennym. Przy niskich zawartościach surfaktantów ich cząsteczki są adsorbowane na powierzchniach ciał stałych w wyniku działania słabych sił van der Waalsa (pomiędzy hydrofobowymi a hydrofilowymi grupami sorbent–surfaktant). W przypadku, gdy stężenie surfaktantu rośnie zmniejsza się zdolność ciała stałego do adsorpcji i tworzą się monowarstwy, dwuwarstwowe struktury, tzw. półmicelle (ang. *hemi-micelles*) oraz micelle powierzchniowe. Zdolność do adsorpcji surfaktantów na powierzchni ciał stałych i absorpcji w cieczach odpowiada za ich właściwości użytkowe (np.: ułatwianie tworzenia emulsji, właściwości piorące itp.), biodostępność oraz degradację, ale również za krążenie tych związków w środowisku [7, 10].

1.3.1. Toksyczność surfaktantów

Związki należące do grupy surfaktantów w różnym stopniu wpływają na organizmy żywe, stąd parametr, jakim jest toksyczność – decydujący o dopuszczeniu tych związków do użytku. W wielu publikacjach można znaleźć informacje dotyczące toksyczności (wyrażonej za pomocą różnych współczynników) wszystkich klas związków z grupy SAA. Na podstawie literaturowych danych można wywnioskować, że surfaktanty kationowe stanowią grupę związków, która wykazuje największe negatywne właściwości biologiczne (toksyczność ok. 1 mg/l wobec większości gatunków). Z kolei związki niejonowe charakteryzują się niższą toksycznością w stosunku do surfaktantów anionowych (Tab. 1) [11–23].

Tabela 1. Toksyczność związków należących do grupy surfaktantów
Table 1. Toxicity of surfactants

Organizm wskaźnikowy	Typ surfaktantu	Akronim związku	Współczynnik toksyczności	Stężenia surfaktantu [mg/l]	Literatura	
Glony (<i>Raphidocelis subcapitata</i>)	A	LAS	IC ₅₀ /72 h	112,4	12	
		SDS		36,58		
		AES		36,58		
	NJ	AE		6,87		
Glony (<i>Skeletonema costatum</i>)	A	AES	EC ₅₀ /72 h	0,37 ± 0,08	13	
Glony (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)				3,5 ± 0,66		
Glony zielone (<i>Dunaliella salina</i>)	K	TMAC	EC ₅₀ /24 h	0,79	14	
		BDMAC		1,3		
		Na(C ₁₂ LAS)		3,5		
Rozdętka zaostrowana (<i>Physa acuta</i>) Mięczaki wodne	A	LAS	LC ₅₀ /24 h	16,65 (9,2–26)	12	
		SDS		27,2 (17,6–37,9)		
		AES		20,96 (17,7–25,8)		
	NJ	AE		5,33 (4,0–7,4)		
Wodny skorupiak (<i>Mysidopsis bahia</i>)	K	NPE	IC ₅₀ /24 h	1,23–1,89	15	
TMAC		0,13–0,38		16		
BDMAC		0,13–0,22		17		
Rozwielitka (<i>Daphnia magna</i>) skorupiak	A	DTMAC	LC ₅₀ /48 h	0,49	18	
		Na(C ₁₀ LAS)		13,9 (11,7–17,2)		
		Na(C ₁₂ LAS)		8,1		
	NJ	Na(C ₁₄ LAS)	1,22	EC ₅₀ /24 h	28,77	19
		SDS	28,77			
		NP	0,19		LC ₅₀ /48 h	
NPE	14					

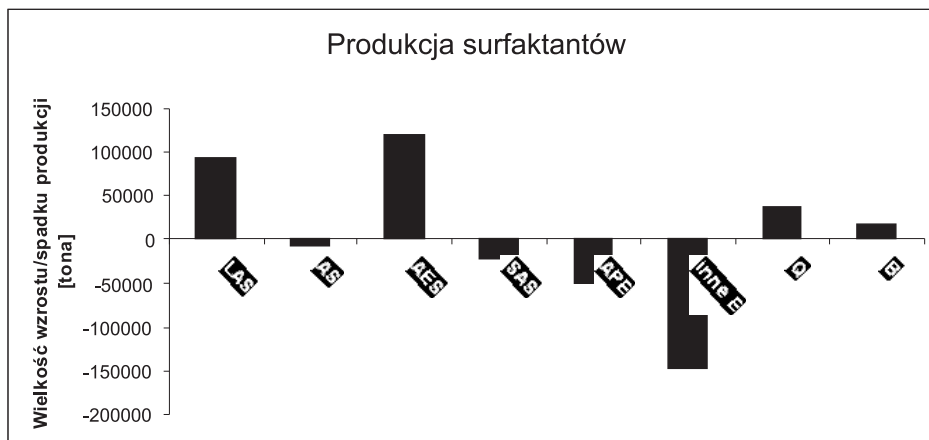
Tabela 1. Ciąg dalszy
Table 1. Continuation

Organizm wskaźnikowy	Typ surfaktantu	Akronim związku	Współczynnik toksyczności	Stężenia surfaktantu [mg/l]	Literatura
Solowiec (<i>Artemia salina</i>) skorupiak	A	LAS	LC ₅₀ /24 h	40,4 (38,7–48,5)	12
		SDS		41,04 (35,9–49,6)	
		AES		20,96 (17,7–25,8)	
	NJ	AE		0,62 (0,58–0,67)	
Złota rybka (<i>Carassius auratus</i>)	K	DTDMAC	*EC ₅₀ /48 h	2,37	21
	A	SDS		38,04	
	NJ	AE		29,26	
Pstrąg tęczowy (<i>Salmo gairdneri</i>)	K	DTDMAC		0,74	
	A	SDS	33,61		
	NJ	AE	22,38	12	
Słonecznik jadalny (<i>Helianthus annuus</i>)	A	LAS	Wzrost EC ₅₀ /21 dni	260 (120–307) mg/kg	22
Ziemiaki (<i>Solanum tuberosum</i>)			Wydajność i wzrost NOEC/106 dni	16 mg/kg	23

Możliwość rozkładu po zużyciu na nieszkodliwe związki jest pożądaną cechą substancji stosowanych przy wytwarzaniu różnego typu preparatów. Ta właściwość powinna również cechować surfaktanty ze względu na ich amfifilowy charakter i łatwość akumulacji. Ze względu na czynnik pod wpływem, którego surfaktant ulega degradacji można wyróżnić związki chemodegradowalne i biodegradowalne. Za surfaktanty chemodegradowalne można uznać związki zawierające w swojej budowie grupy funkcyjne, które ulegają reakcjom chemicznym w środowisku wodnym, przez co tracą swoje właściwości amfifilowe oraz łatwiej ulegają biodegradacji [24, 25].

1.4. ZASTOSOWANIE SURFAKTANTÓW

Analizując wielkość produkcji surfaktantów na terenie Europy Zachodniej między rokiem 2002 a 2007 można zauważyć duży wzrost produkcji dwóch związków (Rys. 5). Produkcja eterosiarczanów alkoholowych w ciągu 5 lat wzrosła najbardziej (o 120000 ton), a drugi co do wielkości wzrost produkcji dotyczy liniowych alkilbenzenosulfonianów 100000 ton [26].



Rysunek 5. Produkcja surfaktantów w Europie Zachodniej między 2002 a 2007 rokiem
Figure 5. Production of surfactants in Western Europe between 2002 and 2007

Różnorodność właściwości surfaktantów powoduje możliwość ich stosowania w wielu sferach działalności człowieka. Związki te są wykorzystywane w największych ilościach przy komponowaniu preparatów detergentowych oraz w przemyśle kosmetycznym. Związki z grupy surfaktantów znalazły również zastosowanie w anali-
zach chemicznych oraz wielu gałęziach przemysłu. Ponadto surfaktanty pozwalają na wytwarzanie produktów o specyficznych właściwościach (np. mikroelektronika, materiały mezoporowate, farby i lakiery, hydrofobizacja powierzchni) (Tab. 2).

Tabela 2. Różne aspekty zastosowań surfaktantów
Table 2. Application of surfactants

Obszar zastosowania surfaktantu	Przeznaczenie surfaktantu
Chemia gospodarcza	→ Środki piorące, myjące, czyszczące, zmiękczające → Składniki zabezpieczające przed drobnoustrojami → Środki zagęszczające
Przemysł kosmetyczny	→ Emulgatory → Środki pianotwórcze → Środki dyspergujące → Zabezpieczenie preparatów przed drobnoustrojami
Przemysł spożywczy	→ Emulgatory → Środki pianotwórcze → Środki stabilizujące
Przemysł włókienniczy	→ Środki zwilżające, piorące → Środki dyspergujące i emulgujące → Środki pomocnicze przy farbowaniu tkanin
Przemysł naftowy, górniczy, metalurgiczny	→ Środki stosowane przy eksploatacji złóż naftowych → Środki deemulgujące przy odsalaniu ropy naftowej → Dodatki do produktów naftowych → Flotacja rud → Oczyszczanie powierzchni metalowych
Mikroelektronika	→ Materiały półprzewodnikowe → Wytwarzanie cząsteczek magnetycznych

Tabela 2. Ciąg dalszy
Table 2. Continuation

Obszar zastosowania surfaktantu	Przeznaczenie surfaktantu
Synteza chemiczna	<ul style="list-style-type: none"> → Reagenty (kationowe surfaktanty) → Katalizatory (kataliza micelarna [27], kataliza przeniesienia międzyfazowego [28]) → Media reakcyjne (środowisko reakcji enzymatycznej [29], reakcje regioselektywne [30])
Analiza chemiczna	<ul style="list-style-type: none"> → Micelarna elektrokinetyczna chromatografia kapilarna [31] → Zateżnianie próbek środowiskowych
Inne	<ul style="list-style-type: none"> → Wytwarzanie materiałów meziporowatych → Składniki pestycydów – adiuwanty → Środki stosowane w produkcji farb, lakierów → Ochrona drewna przed drobnoustrojami → Hydrofobizacja powierzchni – stosowanie np. w celu wykorzystywania kredy, kaolinu jako napełniaczy, nośników, neutralizatorów w wielu procesach przemysłowych

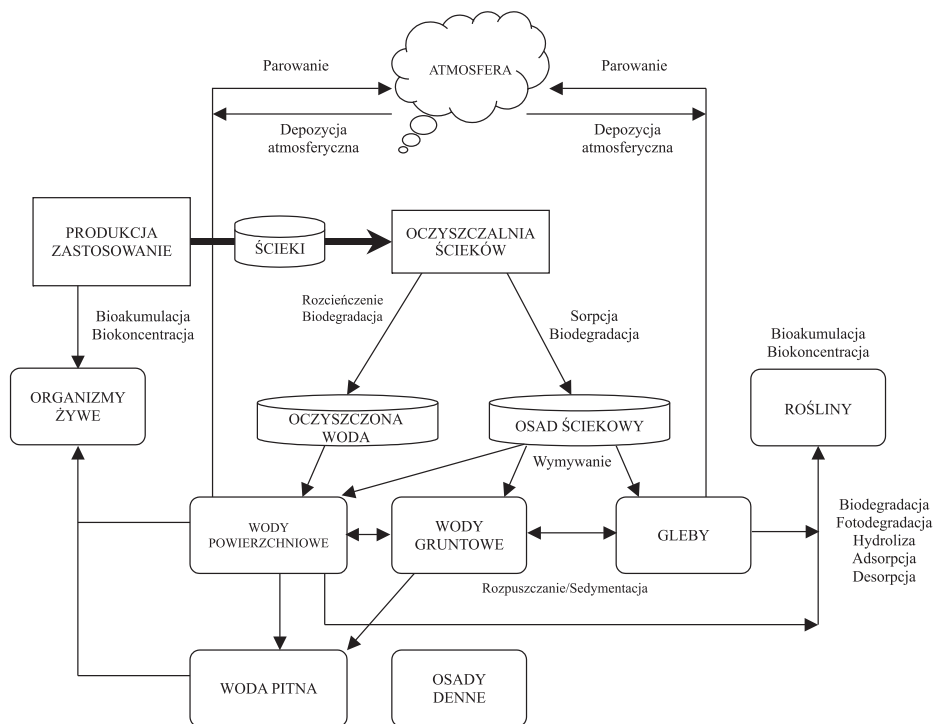
Stosowanie różnego rodzaju surfaktantów w coraz większych ilościach wymaga kontroli ich obecności w środowisku, a tym samym opracowywania metodyk analitycznych oznaczania surfaktantów, które w krótkim czasie pozwalają na oznaczenie tych analitów na bardzo niskim poziomie stężeń.

1.5. LOS SURFAKTANTÓW W ŚRODOWISKU

Surfaktanty obecne w wodzie (kierowanej z oczyszczalni ścieków do wód powierzchniowych i gruntowych) trafiają do różnych składników środowiska, a ze względu na lipofilowy (hydrofobowy) charakterze łatwo ulegają akumulacji w organizmach żywych. To zjawisko wchłaniania związków chemicznych z wody określa się jako biokoncentracja [32, 33]. Potwierdzeniem biokoncentracji i bioakumulacji związków z grupy surfaktantów jest ich obecność w próbkach pochodzenia roślinnego [34, 35] i zwierzęcego [36].

Pomimo powszechnej idei stosowania surfaktantów o jak najwyższym stopniu ich biodegradacji z wytworzeniem nieszkodliwych produktów nie jest możliwe osiągnięcie 100-procentowego rozkładu związków znajdujących się w określonym preparacie. Stosowanie surfaktantów oraz ich niecałkowita biodegradacja wiąże się z wprowadzaniem zanieczyszczeń do różnych elementów środowiska określanego jako emisja. Emitowane związki chemiczne ulegają w środowisku przemianom fizycznym i chemicznym (parowanie, adsorpcja, mokra depozycja, hydroliza, fotoliza, biodegradacja) [37].

Właściwości fizyko-chemiczne związków chemicznych należących do grupy surfaktantów powodują ich zwiększoną mobilność a tym samym swobodny obieg w środowisku (Rys. 6) [38–40].



Rysunek 6. Schematyczny obieg surfaktantów w środowisku

Figure 6. Fate of surfactants in the environment

2. METODYKI OZNACZANIA POZIOMÓW ZAWARTOŚCI SURFAKTANTÓW W PRÓBKACH ŚRODOWISKOWYCH

Stosowanie związków z grupy surfaktantów w bardzo szerokim zakresie życia codziennego i w przemyśle powoduje konieczność oceny, w jakim stopniu te substancje (bądź produkty ich degradacji) przenikają do różnych elementów ekosystemu.

Oznaczanie zawartości związków z grupy surfaktantów w różnego typu próbkach środowiskowych przysparza wielu problemów wynikających ze (w nawiasach podano możliwe rozwiązania tych trudności):

- złożonego składu matrycy próbek środowiskowych i niskich poziomów zawartości poszczególnych surfaktantów (eliminacja większości substancji przeszkadzających oraz zwiększenie poziomu stężeń analitów na etapie przygotowania próbek poprzez stosowanie odpowiednich technik izolacji i/lub wzbogacania analitów),

- zróżnicowanej budowy chemicznej stosowanych związków (rozdzielanie analitów na etapie przygotowania próbek na grupy związków charakteryzujących się podobnymi właściwościami),
- amfifilowego charakteru surfaktantów (dodawanie wzorca wewnętrznego pozwalającego ocenić stopień odzysku analitów przy zastosowaniu określonej procedury analitycznej).

Podczas pobierania i przechowywania próbek środowiskowych niezależnie od ich typu (ciekłe, stałe) oznaczane związki nie powinny podlegać procesowi degradacji. I tak niezwłocznie po pobraniu próbek wodnych konieczne jest dodanie biocydów, by zapobiec biodegradacji surfaktantów. Następnie próbki przechowywane są do czasu wykonywania kolejnych etapów procedury oznaczania w obniżonej temperaturze oraz przy ograniczonym dostępie światła [41–44]. Z kolei próbki stałe (np. osadów dennych, gleby) poddaje się suszeniu oraz przechowuje się je w obniżonej temperaturze [45, 46].

Techniki analityczne stosowane do uzyskania sumarycznej zawartości surfaktantów z danej podgrupy charakteryzują się niewielką liczbą etapów przygotowania próbek (np. przeprowadzenie filtracji oraz fotometryczne oznaczanie odpowiednich kompleksów analitów [47, 48]). Z kolei oznaczanie zawartości pojedynczych związków wymaga zastosowania odpowiednich technik ekstrakcyjnych przed końcowym etapem oznaczania (izolacja i/lub wzbogacanie analitów). Najczęściej wykorzystywanymi w tym celu technikami są ekstrakcja w układzie ciecz–ciecz (LLE) lub ciecz – ciało stałe (SLE, w przypadku ciał stałych), ekstrakcja za pomocą rozpuszczalnika w aparacie Soxhleta oraz ekstrakcja do fazy stałej (SPE) [49–52].

Poprawienie efektywności ekstrakcji analitów z próbek środowiskowych osiąga się przez stosowanie również innych wariantów technik izolacji/wzbogacania analitów, m.in. wykorzystanie ekstrakcji za pomocą płynu w stanie nadkrytycznym (SFE) [53] oraz przyspieszonej ekstrakcji za pomocą rozpuszczalnika (ASE) [54]. Techniki te w porównaniu z tradycyjną ekstrakcją ciecz–ciecz ograniczają liczbę wykonywanych operacji i ilość zużywanych rozpuszczalników. Dodatkowo poprawę efektywności ekstrakcji można osiągnąć przez stosowanie różnego typu rozpuszczalników (w przypadku techniki SPE również przez dobieranie odpowiednich sorbentów).

Trwają badania nad możliwością stosowania technik membranowych na etapie przygotowania próbek w celu oznaczania zawartości analitów z grupy surfaktantów (np. ekstrakcja membranowa z mikroporowatą membraną w układzie ciecz–ciecz (MMLLE) [55], mikroekstrakcji do fazy ciekłej z zastosowaniem membrany typu „hollow fiber” (HF-LPME)) [56].

Na etapie identyfikacji i ilościowego oznaczania surfaktantów w próbkach środowiskowych stosuje się najczęściej techniki: miareczkowania potencjometrycznego, tensametrii, spektrofotometrii, chromatografii.

Technikę miareczkowania potencjometrycznego wykorzystuje się do oznaczania stężeń anionowych i kationowych surfaktantów. Zasada pomiaru polega na określeniu punktu końcowego miareczkowania za pośrednictwem elektrody jonoselek-

tywnej, która mierzy zmianę siły elektromotorycznej (SEM) ogniwa pomiarowego spowodowaną dodaniem titranta [57, 58].

Technika tensammetryczna pozwala na określenie poziomów zawartości związków anionowych i niejonowych z grupy surfaktantów, a opiera się na pomiarze prądu pojemnościowego wynikającego z adsorpcji i desorpcji surfaktantów na powierzchni elektrody [59–62].

Technika spektrofotometryczna stosowana do oznaczania jonowych związków z grupy surfaktantów w obecności niejonowego surfaktantu polega na pomiarze absorbancji roztworu kompleksu anionowego barwnika i przeciwjonu – kationu oznaczanego surfaktantu kationowego (bądź kationowego barwnika w przypadku oznaczanego anionowego związku) [63–65]. Istnieje możliwość zastosowania tej techniki do oznaczania surfaktantów niejonowych poprzez wykorzystanie np. kationowego barwnika azowego [66].

Techniki chromatograficzne, które stosowano na etapie oznaczeń końcowych odpowiednio przygotowanych próbek ekstraktów rozpuszczalnikowych, to głównie chromatografia gazowa w połączeniu ze spektrofotometrią mas (GC-MS) oraz chromatografia cieczowa w połączeniu z odpowiednim detektorem. Zastosowanie techniki GC-MS wymaga z reguły przeprowadzenia procesu derywatywacji surfaktantów (do lotnych pochodnych) przed etapem oznaczania końcowego (wyjątek stanowią niejonowe związki), a tym samym ma ograniczone zastosowanie wobec związków o niskiej lotności. Technika wysokosprawnej chromatografii cieczowej w połączeniu ze spektrometrem mas (HPLC-MS) jest najbardziej uniwersalną techniką stosowaną do oznaczania poziomów zawartości jonowych i niejonowych związków z grupy surfaktantów w odpowiednio przygotowanych ekstraktach [67–76].

Technika elektroforezy kapilarnej (EC) stosowana jest do oznaczania poziomów zawartości niejonowych surfaktantów, gdzie pomiar polega na rozdzielaniu cząstek obdarzonych ładunkiem pod względem różnej ruchliwości w polu elektrycznym [77, 78].

3. POZIOMY ZAWARTOŚCI OZNACZANIA SURFAKTANTÓW W PRÓBKACH ŚRODOWISKOWYCH

Z przeglądu danych literaturowych (Tab. 3) dotyczących oznaczania poziomów zawartości surfaktantów w próbkach środowiskowych wynika, że badaniu poddawano różnorodne próbki stałe oraz ciekłe (osady denne i ściekowe, gleba, pył uliczny, rośliny, wody powierzchniowe i gruntowe, ścieki, aerozole, opady atmosferyczne). Porównywanie stężeń surfaktantów w różnego typu próbkach jest utrudnione ze względu na brak dostępnych danych dotyczących tego samego analitu w różnych mediach.

Tabela 3. Poziomy zawartości związków z grupy surfaktantów w próbkach środowiskowych
 Table 3. Concentrations of surfactants in environmental samples

Typ próbki		Typ surfaktantu	Analit	Poziom zawartości analitów	Literatura		
PRÓBKİ STAŁE	GLEBA	Powierzchnia gleby	Anionowe	Suma	330 ± 170 µM/kg	79	
		Obszar leśny	Anionowe	LAS	100 do 15000 µg/kg	80	
		Okolice miast	Niejonowe	AEO	69–329 µg/kg	45	
		Obszar leśny		NP OP AEO OPEO NPEO	142–500 µg/kg 125–238 µg/kg 37–152 µg/kg 87–369 µg/kg 92–329 µg/kg	81	
	PYŁY	Pomieszczenie mieszkalne	Anionowe	LAS	34–1500 (3500) µg/g	82	
	OSADY DENNE	Osady rzeczne	Kationowe	QAC	n.w. – 3600 µg/kg	83	
		Osady morskie		DTDMAC	0,88–1,14 lub 30,3–42,3 mg/kg	84	
		Osady rzeczne	Anionowe	LAS AS, AES	0,95–11,15 µg/l 0,23–2,06 µg/l (woda zawarta w porach osadów)	85	
				PFOS PFOA	50–570 ng/kg 18–68 ng/kg	86	
				LAS AES	293–1938 µg/kg 43–164 µg/kg	87	
		Osady morskie	Niejonowe	NPEO AEO A ₉ PEO ₁₋₂ A ₉ PEO ₃₋₁₅ NP	260–2700 µg/kg 114–2666 µg/kg 0,016–0,028 µg/l 0,0006–0,249 µg/l 0,0003–0,086 µg/l	88	
		OSADY ŚCIEKOWE	Miejska oczyszczalnia ścieków	Kationowe	QAC	22–103 mg/kg	83
				DTDMAC	3,30 ± 0,06 lub 3,29 ± 0,07 g/kg	84	
	Anionowe		PFOS PFOA	< 2,5–77 ng/g suchej masy 7–130 ng/g suchej masy	89		
	PRÓBKİ CIEKŁE	WODY ATMOSFERYCZNE	Deszcz	Anionowe	PFOS PFOA	< 0,6 ng/l 9,6 ng/l	90
				PFOS PFOA	9,92; 113 ng/l 32,9; 40,8 ng/l	91	
			Niejonowe	APEO	0,03–0,95 µg/l	80	
			Śnieg	Anionowe	PFOS PFOA	37,5–182 ng/l 7,74–56,7 ng/l	91
				Niejonowe	APEO	0,028–0,802 µg	80
			Chmura	Anionowe	Suma	42 – 960 µg/l	47
Aerozol		Suma	128 ± 62 pM/m ³		79		
Woda spływna		PFOS PFOA	2,9–50 ng/l 17–174 ng/l		90		

Tabela 3. Ciąg dalszy
Table 3. Continuation

Typ próbki		Typ surfaktantu	Analit	Poziom zawartości analitów	Literatura	
PRÓBKIE CIEKŁE	WODY GRUNTOWE	Teren miejski	Kationowe	DTAB, TTAB, CTAB, CPC	500–1300 $\mu\text{g/l}$	92
		Głębokość 40–180 m	Anionowe	Suma	0,07–0,015 mg/l	48
	Rzeki	PFOA		7,6; 16,4 ng/l	93	
		Suma		0,013–0,425 mg/l	48	
		Niejonowe		90–700 $\mu\text{g/l}$	60	
			OPE _x	n.d. – 8 $\mu\text{g/l}$	94	
			NPE _x	4–12 $\mu\text{g/l}$		
			C ₁₂ E _x	6–14 $\mu\text{g/l}$		
	C ₁₄ E _x	0,8–2,9 $\mu\text{g/l}$				
	C ₁₆ E _x	n.w. – 11 $\mu\text{g/l}$				
	NPEO	1,0–97,6 $\mu\text{g/l}$	43			
	4-NP	0,1–7,3 $\mu\text{g/l}$	95			
	APEO	28–1220 ng/l	96			
Jeziora	Anionowe	PFOS	1,2–37,6 ng/l	96		
		PFOA	1,6–6,7 ng/l	79		
		Suma	0,01 ± 0,004 $\mu\text{M/kg}$			
	LAS	10,7–17,4 $\mu\text{g/l}$	87			
AES	n.d. – 0,1 $\mu\text{g/l}$					
Niejonowe	NPEO	0,9–1,2 $\mu\text{g/l}$				
PRÓBKIE CIEKŁE	WODY POWIERZCHNIOWE	Stawy	Kationowe	DTAB TTAB CTAB CPC	1600–3500 $\mu\text{g/l}$	92
			Anionowe i niejonowe	Suma	110–637 $\mu\text{g/l}$ (50–100 μm) 209–1962 $\mu\text{g/l}$ (1 m)	44
		Morza	Niejonowe	A ₉ PEO ₁₋₂ A ₉ PEO ₃₋₁₅ NP	0,002–0,073 $\mu\text{g/l}$ 0,014–0,51 $\mu\text{g/l}$ 0,004–0,067 $\mu\text{g/l}$	88
	ŚCIEKI	Oczyszczalnia ścieków	Kationowe	BAC-C ₁₂	0,034–0,5 $\mu\text{g/l}$	97
				BAC-C ₁₄	0,026–0,63 $\mu\text{g/l}$	
				BAC-C ₁₆	0,014–0,27 $\mu\text{g/l}$	
				BAC-C ₁₈	0,014–0,18 $\mu\text{g/l}$	
				DDAC-C ₁₀	0,06–0,79 $\mu\text{g/l}$	
				DDAC-C ₁₂	n.w. – 0,034 $\mu\text{g/l}$	
				DDAC-C ₁₄	n.w. – 0,016 $\mu\text{g/l}$	
DDAC-C ₁₆				0,012–0,83 $\mu\text{g/l}$		
DDAC-C ₁₈				0,028–3,5 $\mu\text{g/l}$		
ATAC-C ₁₂				n.w. – 0,045 $\mu\text{g/l}$		
ATAC-C ₁₄				n.w. – 0,059 $\mu\text{g/l}$		
ATAC-C ₁₆				0,031–1,1 $\mu\text{g/l}$		
C ₁₀₋₁₃ LAS				4,2–40 $\mu\text{g/l}$		
NP				0,18–1,6 $\mu\text{g/l}$		
NP ₁ EO	0,069–0,18 $\mu\text{g/l}$					
NP ₂ EO	0,042–0,83 $\mu\text{g/l}$					
OP	0,029–0,03					

Tabela 3. Ciąg dalszy
Table 3. Continuation

Typ próbki		Typ surfaktantu	Analit	Poziom zawartości analitów	Literatura	
PRÓBKIE CIEKŁE	ŚCIEKI	Teren miejski	Kationowe	DTAB, TTAB, CTAB	3000–5000 $\mu\text{g/l}$	92
		Oczyszczalnia ścieków	Anionowe	LAS	70 $\mu\text{g/l}$	98
				PFOS PFOA	14–336 ng/l (42–635 ng/l) 14–41 ng/l (10–68 ng/l)	90
				PFOS PFOA	0–993 ng/l 7–334 ng/l	89
	Teren miejski	Niejonowe	NPE Suma AE	3,6–6,7 $\mu\text{g/l}$ 2,0–19,2 $\mu\text{g/l}$	99	

Próbki gleby zawierają od 100 do 15000 $\mu\text{g/kg}$ anionowych surfaktantów, a niejonowych 37–500 $\mu\text{g/kg}$ [80, 81].

W osadach dennych (próbki z rzek i mórz) i ściekowych oznaczano surfaktanty z wszystkich podgrup (stężenia są wyrażane w odniesieniu do masy badanej próbki lub do wody zawartej w porach osadu). Zawartości surfaktantów w osadach wynoszą odpowiednio dla anionowych, kationowych i niejonowych związków od 43 do 1938 $\mu\text{g/kg}$ (0,23–11,15 $\mu\text{g/l}$); 3,6–5370 mg/kg; 114–2700 $\mu\text{g/kg}$ (0,0003–0,249 $\mu\text{g/l}$) [84–87].

W próbkach ścieków oznaczono stężenie sumy kationowych surfaktantów od 3000 do 5000 $\mu\text{g/l}$, a dla pojedynczych analitów od 0,12 do 3,5 $\mu\text{g/l}$, suma liniowych alkilobenzenosulfonianów wynosiła od 4,2 do 70 $\mu\text{g/l}$. Stężenie niejonowych surfaktantów w ściekach oznaczono w zakresie od 0,03 do 117 $\mu\text{g/l}$ [92, 97, 98].

W wodach powierzchniowych (próbki wody z rzek) przykładowe sumaryczne zawartości anionowych surfaktantów utrzymywały się w zakresie 13–700 $\mu\text{g/l}$, a niejonowych 0,028–125 $\mu\text{g/l}$ [44, 47, 60, 79]. Stężenie kationowych surfaktantów w wodach gruntowych zostało określone od 500 do 1300 $\mu\text{g/l}$ [92].

W próbkach opadów atmosferycznych (śnieg, deszcz) oznaczano surfaktanty anionowe (PFOS, PFOA) i niejonowe (4-NP), a ich zawartość wynosiła odpowiednio w śniegu 37,5–182 ng/l; 7,74–56,7 ng/l; 28–802 ng/l oraz w deszczu 0,06–182 ng/l; 7,74–56,7 ng/l; 30–950 ng/l [80–91].

Analit, który został oznaczony w największej liczbie różnorodnych próbek, to kwas perfluorooktanowy (PFOA), a jego zawartość jest niższa niż 0,06 ng/l aż do 993 ng/l (w ściekach) [89].

UWAGI KOŃCOWE

Od czasu wytworzenia pierwszego syntetycznego surfaktantu naukowcy wprowadzali wiele zmian w ich składzie, które miały na celu poprawę działania preparatów oraz zmniejszanie ich negatywnego oddziaływania na poszczególne elementy środowiska. Obecnie surfaktanty stosowane są zarówno jako środki piorące, myjące, czyszczące (chemia gospodarcza, kosmetyki) oraz w przemyśle spożywczym, włókienniczym, metalurgicznym, rafineryjnym, petrochemicznym, górniczym, elektronicznym, w syntezach związków, a także w analityce chemicznej. Stąd istotnym zagadnieniem staje się poznawanie losu środowiskowego surfaktantów ze względu na ich swobodne przemieszczanie w różnych elementach ekosystemu oraz toksyczność.

W tym celu konieczne jest opracowywanie procedur analitycznych pozwalających na jakościowe i ilościowe oznaczanie surfaktantów różnego typu w próbkach środowiskowych. Jednakże wiąże się to z bardzo wieloma problemami wynikającymi ze specyficzności próbek oraz oznaczanych związków (m.in. obecność szeregu zanieczyszczeń, niskie poziomy zawartości analitów, ich zróżnicowana budowa chemiczna). Trudności te muszą być wzięte pod uwagę w trakcie przygotowania próbek do analizy, gdyż powodują konieczność stosowania odpowiednich technik izolacji i/lub wzbogacania (głównie LLE, SPE, SFE). Odpowiednio przygotowane próbki ekstraktów są poddawane badaniom z wykorzystaniem różnorodnych technik analitycznych. Na etapie oznaczeń końcowych najczęściej stosowana jest technika chromatografii cieczowej głównie z takimi detektorami jak UV, MS lub MS-MS umożliwiającą oznaczanie niskich poziomów zawartości pojedynczych surfaktantów.

Obecność surfaktantów w różnych elementach środowiska utrzymuje się na różnym poziomie stężeń. Najwyższe zawartości tych związków oznaczane są w ściekach oraz stopniowo niższe odpowiednio w opadach atmosferycznych, osadach ściekowych, wodach powierzchniowych i gruntowych. Jednak obecny stan wiedzy o zawartościach związków z grypy surfaktantów w próbkach środowiskowych jest ograniczony i dotyczy tylko wybranych surfaktantów (anionowych i niejonowych). Stąd też wynika konieczność oceny stopnia zanieczyszczenia środowiska związkami z różnych grup surfaktantów poprzez stosowanie nowych technik, które umożliwiają w krótkim czasie osiągnięcie miarodajnych wyników.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Toedt, D. Koza, K. Van Cleef-Toedt, *Chemical composition of everyday products*, Greenwood Press, Westport 2005.
- [2] D. Myers, *Surfactant Science and Technology*, John Wiley & Sons, New Jersey 2005.
- [3] T. Hargreaves, *Chemical Formulation – An Overview of Surfactant Based Chemical Preparations Used in Everyday Life*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 2003.

- [4] M.V. Flores, E.C. Voutsas, N. Spiliotis, G.M. Eccleston, G. Bell, D. Tassios, P.J. Halling, *J. Coll. Interf. Sci.*, 2001, **240**, 277.
- [5] C.F. Poole, S.K. Poole, *J. Chromatogr. A*, 1997, **792**, 89.
- [6] M.J. Rosen, *Surfactants and interfacial phenomena*, John Wiley & Sons, New Jersey 2004.
- [7] G.G. Ying, *Environ. Inter.*, 2006, **32**, 417.
- [8] A. Sweetman, H.R. Rogers, C.D. Watts, R. Alcock, K.C. Jones, *Organic contaminants in sewage sludge – Phase III (Env 9031). Final Report to the UK Department of the Environment*, Rep. No. DOE 3625/1, 1994.
- [9] M. Chen, Z. Wang, H. Wang, G. Zhang, F. Tao, *Chin. Sci. Bull.*, 2007, **52**, 1451.
- [10] R. Zieliński, *Surfaktanty – towaroznawcze i ekologiczne aspekty ich zastosowań*, Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej w Poznaniu, Poznań 2000.
- [11] I.D. Swisher, *Surfactant Biodegradation*, Marcel Dekker Inc., New York, 1970.
- [12] E. Liwarska-Bizukojc, K. Miksch, A. Malachowska-Jutz, J. Kalka, *Chemosphere*, 2005, **58**, 1249.
- [13] Z. Pavlic, Z. Vidakovic-Cifrek, D. Puntaric, *Chemosphere*, 2005, **61**, 1061.
- [14] A. Utsunomiya, T. Watanuki, K. Matsushita, M. Nishina, I. Tomita, *Chemosphere*, 1997, **35**, 2479.
- [15] W.S. Hall, J.B. Potoczka, R.J. Mirenda, B.A. Porter, E. Miller, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1988, **18**, 765.
- [16] M.T. Garcia, I. Ribosa, T. Guindulain, J. Sanchez-Leal, J. Vives-Rego, *Environ. Poll.*, 2001, **111**, 169.
- [17] M. Lewis, V. Wee, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1983, **2**, 105.
- [18] C. Verge, A. Moreno, J. Bravo, J.L. Berna, *Chemosphere*, 2001, **44**, 1749.
- [19] M. Sandbacka, I. Christianson, B. Isomaa, *Toxicol. Vit.*, 2000, **14**, 61.
- [20] C.G. Naylor, *Tex. Chem. Col.*, 1995, **27**, 29.
- [21] R.P. Singh, N. Gupta, S. Singh, A. Singh, R. Suman, K. Annie, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 2002, **69**, 265.
- [22] P.H. Van Ewijk, J.A. Hoekstra, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1993, **25**, 25.
- [23] K. Figge, P. Schöberl, *Tens. Surf. Det.*, 1989, **26**, 122.
- [24] S.A. Ostroumov, *Biological Effects of Surfactants*, Moscow State University, Moscow 2005.
- [25] B. Burczyk, VIIth Intern. Conf. Surface Active Substances, Bad Stuer (G.D.I-), April 22-30, 1988, Central Institute of Organic Chemistry of the Academy of Sciences of the GDR, Berlin (GDR), 1988, Preprints Aba, 4.
- [26] CESIO statistics, January 2009.
- [27] J.H.M. Heijnen, V.G. de Bruijn, L.J.P. van den Broeke, J.T.F. Keurentjes, *Chem. Eng. Process.*, 2003, **42**, 223.
- [28] C.M. Starks, C.L. Liotta, M. Halpern, *Phase-Transfer Catalysis: fundamentals, applications and industrial perspectives*, Chapman and Hall, New York 1994.
- [29] N. Morimoto, N. Ogino, T. Narita, S. Kitamura, K. Akiyosh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 458.
- [30] K. Holmberg, B. Jönsson, B. Kronberg, B. Lindman, *Surfactants and polymers in aqueous solution*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester 2003.
- [31] Y. Li, Y. Zhu, D. Vanderghinste, A. Van Schepdael, E. Roets, J. Hoogmartens, *Electrophoresis*, 1999, **20**, 127.
- [32] J. Tolls, P. Klopper-Sams, D.T. Sijm, *Chemosphere*, 1994, **29**, 693.
- [33] M.H.I. Comber, W. de Wolf, L. Cavalli, R. van Egmond, J. Steber, L. Tattersfield, R.A. Priston, *Chemosphere*, 2003, **52**, 23.
- [34] A. Wiel-Shafran, Z. Ronen, N. Weisbrod, E. Adar, A. Gross, *Ecolog. Eng.*, 2006, **26**, 348.
- [35] Z. Zhang, Z. Wu, L. He, *Chemosphere*, 2008, **73**, 859.
- [36] A.M.R. Ferreira, E.M. Hill, *Mar. Environ. Res.*, 2001, **51**, 75.
- [37] M.S. Holt, *Food Chem. Toxicol.*, 2000, **38**, S21.

- [38] M. la Farre, S. Perez, L. Kantiani, D. Barcelo, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2008, **27**, 991.
- [39] M. Petrovic, D. Barcelo, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2004, **23**, 762.
- [40] C.G. Campbell, S.E. Borglin, F.B. Green, A. Grayson, E. Wozei, W.T. Stringfellow, *Chemosphere*, 2006, **65**, 1265.
- [41] E. Fries, W. Puttmann, *Atmosph. Environ.*, 2004, **38**, 2013.
- [42] Y. Chen, Z. Guo, X. Wang, Ch. Qiu, *J. Chromatogr. A*, 2008, **1184**, 191.
- [43] B. Shao, J. Hu, M. Yang, W. An, S. Tao, *Arch. Environ. Contamin. Toxicol.*, 2005, **48**, 467.
- [44] O. Wurl, L. Miller, R. Röttgers, S. Vagle, *Mar. Chem.*, 2009, **115**, 1.
- [45] K.A. Krogh, B. Bugel-Mogensen, B. Halling-Sorensen, A. Cortes, K.V. Vejrup, D. Barcelo, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2003, **376**, 1089.
- [46] J. Bao, Y. Jin, W. Liu, X. Ran, Z. Zhang, *Chemosphere*, 2009, **77**, 652.
- [47] R. Cini, F. Prodi, G. Santachiara, F. Porcu, S. Bellandi, A.M. Stortini, C. Oppo, R. Udisti, F. Pantani, *Atmosph. Resea.*, 2002, **61**, 311.
- [48] N.C. Ghose, D. Saha, A. Gupta, *J. Water Res. Protec.*, 2009, **4**, 290.
- [49] S. Motomizu, M. Kobayashi, *Anal. Chim. Acta*, 1992, **261**, 471.
- [50] P. Lara-Martin, A. Gomez-Parra, E. Gonzalez-Mazo, *J. Chromatogr. A*, 2006, **1114**, 205.
- [51] M. Petrovic, D. Barcelò, *Anal. Chem.*, 2000, **72**, 4560.
- [52] S.D. Scullion, M.R. Clench, M. Cooke, A. E. Ashcroft, *J. Chromatogr. A*, 1996, **733**, 207.
- [53] M. Kane, J.R. Dean, S.M. Hitchen, C.J. Dowle, R.L. Tranter, *Analyst*, 1995, **120**, 355.
- [54] M. Petrovic, S. Lacorte, P. Viana, D. Barcelo, *J. Chromatogr. A*, 2002, **959**, 15.
- [55] J. Liu, G. Jiang, *Microchem. J.*, 2001, **68**, 29.
- [56] S. Hultgren, N. Larsson, B.F. Nilsson, J.Å. Jönsson, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2009, **393**, 929.
- [57] R. Matesic-Puac, M. Sak-Bosnar, M. Bilic, B.S. Grabaric, *Sensors Actuator. B: Chem.*, 2005, **106**, 221.
- [58] D. Madunić-Caćić, M. Sak-Bosnar, O. Galović, N. Sakac, R. Matesić-Puac, *Talanta*, 2008, **76**, 259.
- [59] E. Rupp, P. Tuman, *Anal. Lett.*, 1994, **27**, 939.
- [60] A. Szymanski, B. Wyrwas, A. Jesiolowska, S. Kazmierczak, T. Przybysz, J. Grodecka, Z. Lukaszewski, *Pol. J. Environ. Stud.*, 2001, **10**, 371.
- [61] S. Sander, G. Henze, *Electroanalysis*, 1997, **9**, 243.
- [62] N. Buschmann, F. Hulskotter, *Rivista Italiana delle Sostanze Grasse*, 1999, **76**, 419.
- [63] K. Yamamoto, M. Oka, H. Murakami, *Anal. Chim. Acta*, 2002, **455**, 83.
- [64] E. Jurado, M. Fernandez-Serrano, J. Nunez-Olea, G. Luzon, M. Lechuga, *Chemosphere*, 2006, **65**, 278.
- [65] M. Idouhar, A. Tazerouti, *J. Surfact. Deterg.*, 2008, **11**, 263.
- [66] N. Maiko, M. Yoshiyuki, T. Mikro, S. Yasuaki, *Bunseki Kagaku*, 2003, **52**, 899.
- [67] S. Chiron, E. Sauvard, R. Jeannot, *Analisis 2000*, **28**, 535.
- [68] M. Radke, T. Behrends, J. Forster, R. Herrmann, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 5362.
- [69] I. Ferrer, E.T. Furlong, *Environ. Sci. Technol.*, 2001, **35**, 2583.
- [70] S. González, D. Barceló, M. Petrovic, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2007, **26**, 116.
- [71] M.A. Castles, B.L. Moore, S.R. Ward, *Anal. Chem.*, 1989, **61**, 2534.
- [72] C. Vogt, K. Heinig, B. Langer, J. Mattusch, G. Werner, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 1995, **352**, 508.
- [73] U. Ceglarek, J. Efer, A. Schreiber, E. Zwanziger, W. Engewald, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 1999, **365**, 674.
- [74] L. Nitschke, R. Muller, G. Metzner, L. Huber, *Fresenius' J. Anal. Chem.*, 1992, **342**, 711.
- [75] V.M. Leon, E. Gonzalez-Mazo, A. Gomez-Parra, *J. Chromatogr. A*, 2000, **889**, 211.
- [76] T.P. Knepper, M. Kruse, *Tens. Surf. Det.*, 2000, **37**, 41.
- [77] J. Riu, P. Eichhorn, J.A. Guerrero, T.P. Knepper, D. Barceló, *J. Chromatogr. A*, 2000, **889**, 221.

- [78] K. Heinig, C. Vogt, G. Werner, *Analyst*, 1998, **123**, 349.
- [79] N.M. Hanif, M.T. Latif, M.M. Ali, M.R. Otoman, *Europ. J. Sci. Res.*, 2009, **32**, 268.
- [80] V. Andreu, Y. Picó, *Anal. Chem.*, 2004, **76**, 2878.
- [81] V. Andreu, E. Ferrer, J.L. Rubio, G. Font, Y. Picó, *Sci. Tot. Environ.*, 2007, **378**, 124.
- [82] K.V. Vejrup, P. Wolkoff, *Sci. Tot. Environ.*, 2002, **300**, 51.
- [83] E. Martinez-Carballo, C. Gonzalez-Barreiro, A. Sitka, N. Kreuzinger, S. Scharf, O. Gans, *Environ. Poll.*, 2007, **146**, 543.
- [84] P. Fernandez, A.C. Alder, M.J.-F. Suter, W. Giger, *Anal. Chem.*, 1996, **68**, 921.
- [85] H. Sanderson, S.D. Dyer, B.B. Price, A.M. Nielsen, R. van Compernelle, M. Selby, K. Stanton, A. Evans, M. Ciarlo, R. Sedlak, *Sci. Tot. Environ.*, 2006, **368**, 695.
- [86] A.M. Becker, S. Gerstmann, H. Frank, *Environ. Poll.*, 2008, **156**, 818.
- [87] P.A. Lara-Martin, A. Gomez-Parra, E. Gonzalez-Mazo, *Environ. Poll.*, 2008, **156**, 36.
- [88] N. Jonkers, R.W.P.M. Laane, P. de Voogt, *Mar. Chem.*, 2005, **96**, 115.
- [89] B.G. Loganathana, K.S. Sajwanb, E. Sinclair, K. Senthil Kumarb, K. Kannan, *Water Resear.*, 2007, **41**, 4611.
- [90] M. Murakami, H. Shinohara, H. Takada, *Chemosphere*, 2009, **74**, 487.
- [91] W. Liu, Y.H. Jin, X. Quan, K. Sasaki, N. Saito, S.F. Nakayama, I. Sato, S. Tsuda, *Environ. Inter.*, 2009, **35**, 737.
- [92] R. Patel, K.S. Patel, *Talanta*, 1999, **48**, 923.
- [93] M.S. McLachlan, K.E. Holmström, M. Reth, U. Berzer, *Environ. Sci. Technol.*, 2007, **41**, 7260.
- [94] M. Cantero, S. Rubio, D. Perez-Bendito, *J. Chromatogr. A*, 2005, **1067**, 161.
- [95] E. Fries, W. Püttmann, *J. Environ. Monit.*, 2003, **5**, 598.
- [96] V.I. Furdui, P.W. Crozier, E.J. Reiner, S.A. Mabury, *Chemosphere*, 2008, **73**, S24.
- [97] M. Clara, S. Scharf, C. Scheffknecht, O. Gans, *Water Res.*, 2007, **41**, 4339.
- [98] M.L. Sanchez-Martínez, M.P. Aguilar-Caballos, S.A. Eremin, A. Gomez-Hens, *Talanta*, 2007, **72**, 243.
- [99] A. Marcomini, G. Pojana, L. Patrolecco, S. Capri, *Analisis*, 1998, **26**, 64.

Praca wpłynęła do Redakcji 21 lipca 2010

β -LAKTONY POCHODNYCH SERINY JAKO PREKURSORY AMINOKWASÓW WIELOFUNKCYJNYCH

SERINE DERIVATIVES β -LACTONES AS PRECURSORS OF MULTIFUNCTIONAL AMINO ACIDS

A. Olma, A. Kudaj

*Instytut Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka,
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
e-mail: aleksandra.olma@p.lodz.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Synteza β -laktonów *N*-chronionych β -hydroksyaminokwasów w warunkach zmodyfikowanej reakcji Mitsunobu
2. Otwarcie pierścienia β -laktonów pochodnych seryn przez związki o charakterze nukleofilowym
 - 2.1. Mechanizm otwarcia pierścienia 2-oksetanonowego
 - 2.2. Otwarcie pierścienia β -laktonów aminokwasów – nukleofile halogenowe
 - 2.3. Otwarcie pierścienia β -laktonów β -hydroksyaminokwasów – nukleofile siarkowe
 - 2.4. Otwarcie pierścienia β -laktonowego β -hydroksyaminokwasów – nukleofile selenowe i tellurowe
 - 2.5. Otwarcie pierścienia β -laktonów β -hydroksyaminokwasów – nukleofile azotowe
 - 2.6. Otwarcie pierścienia β -laktonów β -hydroksyaminokwasów – nukleofile fosforowe
 - 2.7. Otwarcie pierścienia β -laktonów β -hydroksyaminokwasów – nukleofile węglowe

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



dr hab. inż. Aleksandra Olma, prof. Politechniki Łódzkiej (PŁ) – w roku 1972 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym PŁ, gdzie w roku 1980 uzyskała stopień doktora nauk chemicznych, a następnie w roku 2000 stopień doktora habilitowanego. W latach 1980–1982 odbywała staż podoktorski w Uniwersytecie w Toledo, Ohio, USA (The University of Toledo, Biochemistry and Cancer Biology), gdzie w zespole prof. M. Manninga prowadziła badania nad analogami AVP i OT. W latach 1984–1992 przebywała na stażach naukowych w The University of Toledo, Biochemistry and Cancer Biology (trzykrotnie w zespole

prof. M. Manninga) oraz Washington University, School of Medicine, St. Louis, USA (trzykrotnie w zespole prof. G.R. Marshalla). Jej zainteresowania naukowe obejmują chemię aminokwasów (α, α -dipodstawione glicyny, β -aminokwasy), syntezę peptydomimetyków, badania nad zależnością pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną peptydów bioaktywnych. Jest autorką ponad 60 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz ponad 50 komunikatów konferencyjnych, jak również 6 patentów. Była promotorką dwóch prac doktorskich.



dr inż. Adam Kudaj – ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej w roku 2004. Pracę doktorską zatytułowaną „ α -Alkiloseryny jako prekursorzy nowych, enancjomerycznie czystych α, α -dipodstawionych glicyn” obronił z wyróżnieniem w roku 2009. Jego zainteresowania naukowe obejmują zagadnienia związane z chemią peptydów i syntezą nienaturalnych, wielofunkcyjnych aminokwasów. Jest współautorem 6 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz 8 komunikatów konferencyjnych.

ABSTRACT

Optically active unnatural amino acids play important roles in bioorganic and medicinal chemistry [1]. Thus, development of novel methods for the synthesis of these amino acids is of great interest for organic chemists. Incorporation of these building blocks often results in peptidomimetics with limited conformational flexibility, enhanced enzymatic stability, improved pharmacodynamics and bioavailability. This review summarizes the utilization of β -lactones of serine and of α -alkylserines in the enantioselective synthesis of β -substituted alanines. *N*-Protected β -hydroxy- α -amino acids can be cyclized under modified Mitsunobu conditions to β -lactones [2–19]. Serine and threonine β -lactones can be also obtained by carboxyl group activation using coupling reagents (DIC, TBTU, HBTU, BOP, PyBOP, HBTU) [16, 21–27]. Readily accessible β -lactone ring opening with various nucleophiles provides many unnatural amino acids and other chiral building blocks. In the first part, the synthesis of *N*-protected β -hydroxyamino acid β -lactones and the ring opening mechanism are discussed [30, 31]. The second part of this review describes the ring opening with various nucleophiles, including halogens, thiols, selenes and tellures, nitrogen, phosphorus and carbon nucleophiles.

Reactions of *N*-protected β -hydroxyamino acid and α -alkylserines β -lactones with halogen nucleophiles (HCl, HBr, LiCl, and MgX_2) in all described cases yield α -halogenomethyl derivatives [2, 20, 25, 32, 33]. α -Halogenomethyl- α -amino acids are potential enzyme-activated irreversible inhibitors of parent amino acid decarboxylases. Only a few synthetic strategies directed towards the synthesis of the selected α -halogenomethylamino acids have been described. The difficulty associated with the synthesis of these molecules lies in the presence of a halogen atom on the carbon atom vicinal to quaternary center bearing amine and carboxylic acid functionalities (like the neopentyl position). Sulphur, selenium and tellurium nucleophiles were used to obtain *S*-substituted cysteines, α -alkylcysteines and lanthionine derivatives and their seleno and telluro analogues [2, 28, 32, 33, 44, 45, 49–54]. The use of nitrogen nucleophiles leads to β -amino-, β -cyano- and β -azidoalanines [2, 11, 13–15, 32, 33, 55–71]. Properties of the nucleophile and of β -lactone determine regioselectivity of ring opening, giving β -aminoalanines or amides. The use of sodium azide as the nucleophile led to the formation of β -azidoalanine and β -azido- α -alkylalanines, useful building blocks in peptide synthesis and precursors of α,β -diamino acids. Among nitrogen nucleophiles the cyclic secondary amine (pyrrolidine, morpholine), aromatic amines and heterobases were used to synthesize β -aminoalanine derivatives. The β -lactone ring openings were carried out with phosphorus [10, 18, 72, 73] and carbon nucleophiles [5, 74–76].

Serine, threonine and α -alkylserines β -lactones are widely used intermediates for the synthesis of new optically pure unnatural, multifunctional amino acids, which are difficult to obtain in other ways.

Keywords: serine and α -alkylserines β -lactones, Mitsunobu reaction, β -substituted alanines

Słowa kluczowe: β -laktony seryny i α -alkiloseryn, reakcja Mitsunobu, β -podstawione alanyiny

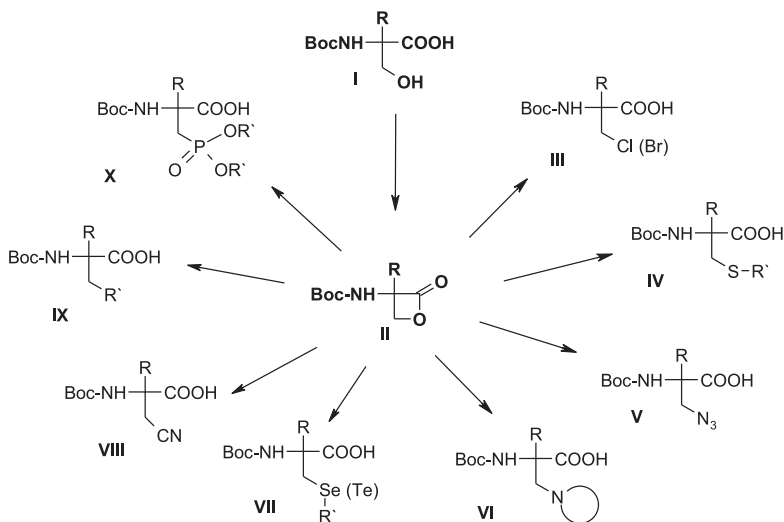
WPROWADZENIE

Optycznie aktywne, nienaturalne i naturalne niekodowane α -aminokwasy są elementami budulcowymi wielu biologicznie ważnych związków, takich jak inhibitory enzymów, immunomodulatory, leki cytostatyczne czy antybiotyki peptydowe [1]. Modyfikowane aminokwasy są szeroko stosowane w chemii medycznej dla wymuszania zmian konformacyjnych peptydów, co może prowadzić do zwiększenia aktywności biologicznej. Ich wbudowywanie w strukturę bioaktywnych peptydów zostało wykorzystane do projektowania potencjalnych terapeutyków. Aminokwasy, posiadające inne łańcuchy boczne, niż obecne w 22 aminokwasach kodowanych są interesującymi obiektami badań w wielu obszarach nauki.

W literaturze chemicznej opisano liczne przykłady zastosowania β -laktonów seryny, treoniny i α -alkiloseryny w syntezie zarówno znanych jak i nowych β -podstawionych alanin oraz β -podstawionych α -alkiloalanin.

Otwarcie pierścienia 2-oksetanonu za pomocą różnych nukleofilów prowadzi do enancjomerycznie czystych aminokwasów, często niedostępnych innymi metodami (np. β -azydoalanina). Reakcja zachodzi z retencją konfiguracji, co umożliwia określenie konfiguracji nowego aminokwasu i pozwala otrzymać gotowe, optycznie czyste bloki budulcowe do syntezy peptydów.

Niniejsze opracowanie obejmuje otwarcie pierścienia β -laktonu β -hydroksyaminokwasów (II) z wykorzystaniem nukleofilów halogenowych (III), siarkowych (IV), azotowych (V), selenowych i tellurowych (VII), węglowych (VIII, IX) oraz fosforowych (X) (Schemat 1).

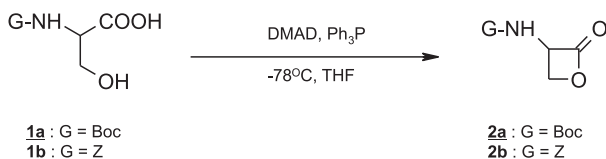


G = grupa ochronna, np. Boc, Z
 R = -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$
 R' = inny podstawnik

Schemat 1
 Scheme 1

1. SYNTEZA β -LAKTONÓW *N*-CHRONIONYCH β -HYDROKSYAMINOKWASÓW W WARUNKACH ZMODYFIKOWANEJ REAKCJI MITSUNOBU

3-Amino-2-oksetanony, łatwo dostępne z β -hydroksyaminokwasów są znakomitymi substratami w syntezie organicznej. Wykorzystując bifunkcyjny elektrofilowy charakter jaki posiadają β -laktony, w reakcji regioselektywnej addycji – eliminacji (AE) lub otwarcia pierścienia (S_N2) różnymi nukleofilami można otrzymać nowe, niewystępujące w przyrodzie pochodne aminokwasów (β -tio-, β -amino, i β,β -dialkilokwasów) oraz związki naturalne, trudno dostępne innymi metodami. W 1985 grupa Vederasa opublikowała metodę otrzymywania β -laktónów *N*-*tert*-butyloksykarbonyloseryny **2a** i *N*-benzyloksykarbonyloseryny **2b** w warunkach zmodyfikowanej reakcji Mitsunobu (Schemat 2) [2].

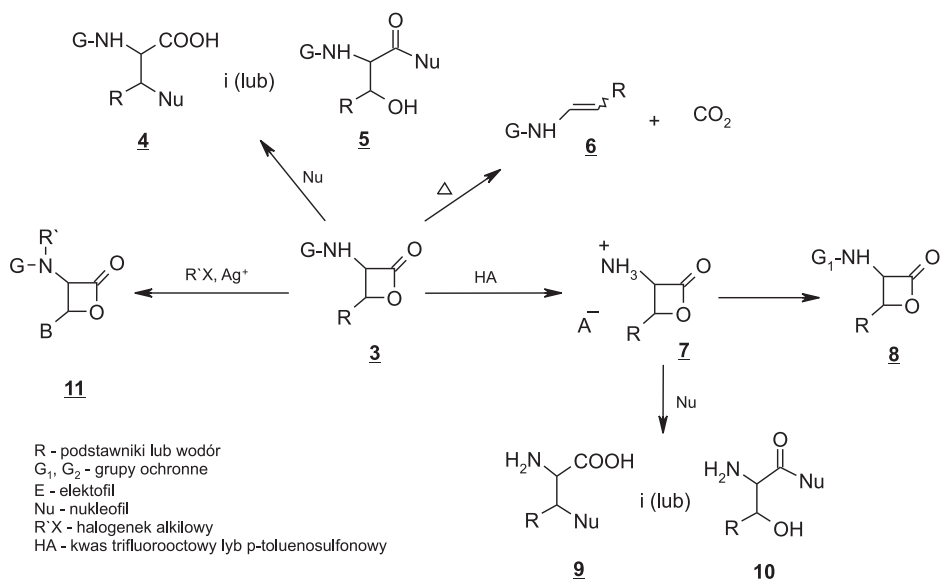


Schemat 2
Scheme 2

Autorzy zastosowali azadikarboksylan dimetylowy (DMAD) i trifenylofosfinę w bezwodnym tetrahydrofuranie. Ze względu na nukleofilowy charakter trifenylofosfiny związanie jej w addukt zapobiega otwarciu utworzonego β -laktónu. Wcześniejsze próby syntezy w klasycznych warunkach reakcji Mitsunobu dawały oczekiwany produkt z wydajnością 1,4%. Synteza w zmodyfikowanych warunkach podniosła wydajności do 60–72% [2]. W późniejszych latach opublikowano szereg prac dotyczących syntezy β -laktónów *N*-chronionych seryn w warunkach zmodyfikowanej reakcji Mitsunobu. Reakcje prowadzano w środowisku bezwodnym, w różnych rozpuszczalnikach. W większości doniesień autorzy przeprowadzali syntezy w atmosferze gazu obojętnego, w temperaturze -55 – -78°C . We wszystkich przypadkach komponentem fosforowym była trifenylofosfina [3–18]. Wykorzystując warunki zmodyfikowanej reakcji Mitsunobu [19] jak również klasyczne warunki [20] otrzymano z wysokimi wydajnościami wolne oraz *N*-chronione laktony α -alkiloseryn (alkil = CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). β -Laktony pochodnych seriny otrzymano również przy użyciu odczynników kondensujących (DIC, BOP, TBTU, PyBOP) [16, 21–26]. Przeprowadzone badania mechanizmu reakcji Mitsunobu z udziałem β -hydroksykwasów z podstawnikami o dużej zawadzie przestrzennej przy atomie węgla α , w tym *N*-blokowanych seryn wykazały, że zamknięcie pierścienia β -laktónowego zachodzi poprzez aktywację grupy hydroksylowej [4]. Seryna reaguje z adduktami trifenylofosfiny i estrów kwasu azadikarboksylowego chemo-selektywnie, na funkcji hydroksylowej przy atomie węgla β .

2. OTWARCIE PIERŚCIENIA β -LAKTONÓW POCHODNYCH SERYNY PRZEZ ZWIĄZKI O CHARAKTERZE NUKLEOFILOWYM

W ostatnim ćwierćwieczu wiele uwagi poświęcono chemii β -laktonów z dwóch powodów. Występują one w wielu biologicznie ważnych produktach naturalnych oraz są znakomitymi substratami w syntezie organicznej. Same β -laktony wykazują bardzo interesujące właściwości biologiczne. Badania zespołu Vederasa [16] wykazały, że β -lakton *N*-Z-seryny jest nieodwracalnym inhibitorem proteazy wirusowego zapalenia wątroby typu A. Może on stanowić wiodący związek dla nowej klasy leków przeciwwirusowych. Mor i współpracownicy [27] otrzymali serię *N*-acylo- β -laktonów seryny i przebadali je jako inhibitory amidazy NAAA (*N*-Acylethanolamine-hydrolyzing Acid Amidase). *N*-Bifenylokarbonylo- β -lakton seryny wykazywał najwyższą aktywność i jego struktura może być wykorzystana w poszukiwaniu nowej klasy potencjalnych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Silnie naprężony, czteroczłonowy pierścień 2-oksetanonowy stwarza możliwości prowadzenia wielu reakcji, które nie są możliwe dla estrów lub laktonów o większych pierścieniach. 3-Amino-2-oksetanony, β -laktony wywodzące się z białkowych β -hydroksyaminokwasów (seryny i treoniny) są znakomitym źródłem β -podstawionych aminokwasów (**4**, **9**). Ponadto, pomimo dużej reaktywności układu 2-oksetanonowego możliwe jest również przeprowadzenie różnego rodzaju reakcji, bez jego naruszenia, na innych grupach funkcyjnych, obecnych w cząsteczce (**6–8**, **11**) [25, 26, 28,] (Schemat 3).



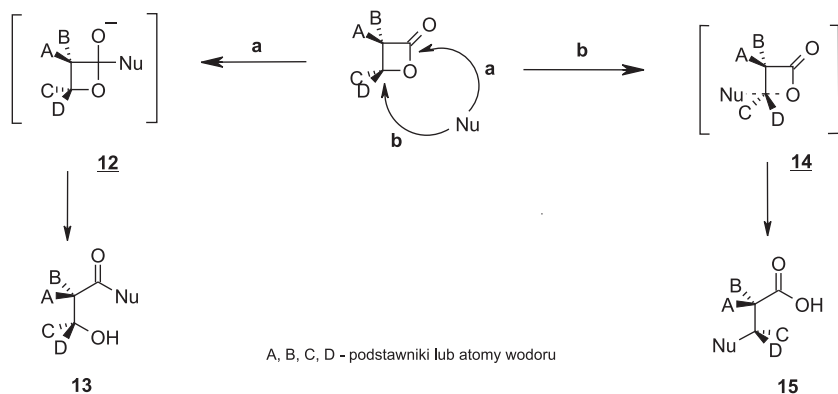
Schemat 3

Scheme 3

Cechą charakterystyczną układu 2-oksetanonowego jest jego duża podatność na otwarcie przez związki o charakterze nukleofilowym. Atak nukleofila na pierścien β -laktonowy może zachodzić albo na atom węgla β , albo karbonylowy atom węgla, co prowadzi do β -podstawionej pochodnej kwasu karboksylowego **4** lub odpowiedniego ketonu **5**. β -Laktony ulegają termicznej dekarboksylacji, tworząc odpowiednie olefiny **6**. Przeprowadzono również szereg reakcji bez naruszenia pierścienia 2-oksetanonowego. W przypadku, gdy na funkcji aminowej znajduje się grupa kwasowolabilna, jak np. *tert*-butyloksykarbonylowa [25] lub *o*-nitrofenylosulfidowa [26], można ją usunąć, otrzymując odpowiednią sól amoniową **7**. Tak otrzymany 3-amino-2-oksetanon można przeprowadzić w *N*-chronioną pochodną **8** lub otworzyć za pomocą nukleofili co prowadzi do pochodnych **9** i/lub **10**. Przeprowadzono również transformację *in situ* grup funkcyjnych, bez wyodrębniania wolnych β -laktonów β -hydroksyaminokwasów. Amidowy atom wodoru w reakcji z halogenkami alkilu, w obecności soli srebra może być wymieniony na podstawnik alkilowy, również bez naruszenia pierścienia (pochodna **11**) [28].

2.1. MECHANIZM OTWARCIA PIERŚCIENIA 2-OKSETANONOWEGO

Otwarcie pierścienia β -laktonowego może przebiegać dwiema drogami. Pierwszą możliwością jest atak nukleofila na grupę karbonylową, co prowadzi do zrozerwania wiązania pomiędzy atomem tlenu i acylowym atomem węgla (Schemat 4a). Produktem końcowym jest odpowiedni keton **13**. Jeżeli nukleofilem jest związek łatwo reagujący z grupą karbonylową, w wyniku reakcji następczych tworzy się trzeciorzędowy alkohol. W drugim przypadku nukleofil atakuje atom węgla β , a zrozerwaniu ulega wiązanie pomiędzy atomem tlenu i alkilowym atomem węgla. W konsekwencji produktem jest β -podstawiony kwas karboksylowy **15** (Schemat 4b). Bez względu na mechanizm reakcji otwarcia pierścienia w przypadku β -laktonów β -hydroksyaminokwasów konfiguracja C^α pozostaje bez zmian.

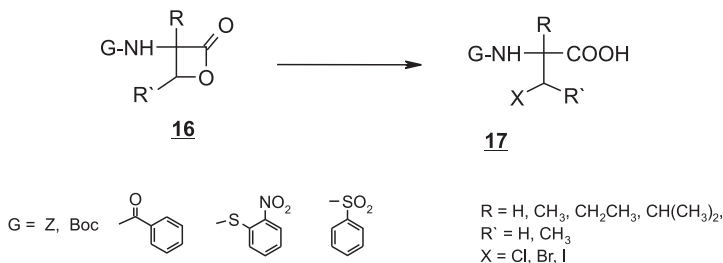


Schemat 4
Scheme 4

Otwarcie pierścienia β -laktonowego jest możliwe tylko dla odczynników o odpowiednio wysokiej nukleofilowości. W literaturze przyjmuje się, że kierunek otwarcia jest uzależniony od twardości nukleofila, rozumianej w myśl teorii i miękkich kwasów oraz zasad **HSAB** (ang. *Hard and Soft Acids and Bases*) [29]. Koncepcja ta znacznie lepiej tłumaczy przebieg reakcji otwarcia pierścienia β -laktonowego w kategoriach reakcji kwas–zasada niż teoria Lewisa. Pod względem reaktywności wobec nukleofili pochodne 2-oksetanonu zachowują się podobnie jak α,β -nienasycone związki karbonylowe. O ile jednak przyłączanie nukleofili do tych ostatnich, ze względu na znaczenie syntetyczne, było szeroko badane i dyskutowane, to dla β -laktonów istnieje stosunkowo niewiele doniesień literaturowych. W obu przypadkach twarde nukleofile (tj. nukleofile mogące otworzyć pierścień β -laktonowy i jednocześnie będące twardymi zasadami w myśl teorii **HSAB**) preferują przyłączenie do karbonylowego atomu węgla, natomiast miękkie – do atomu węgla β . W konsekwencji pierścień β -laktonowy ulega otwarciu na drodze reakcji AE (addycja–eliminacja) w pierwszym przypadku, lub S_N2 w drugim [30]. Taki przebieg reakcji wynika z konieczności lepszego dopasowania elektronowego substratów z odpowiednim centrum reaktywnym [31]. W wielu przypadkach kierunek reakcji jest zgodny z przewidywaniami opartymi na teorii **HSAB**. Jednak istnieje wiele przykładów syntez, których przebiegu nie można wytłumaczyć bez odwołania się do wpływu zawady przestrzennej na α i β atomach węgla β -laktonów β -hydroksyaminokwasów, właściwości zastosowanych rozpuszczalników lub nawet przeciwjonów anionu nukleofilowego.

2.2. OTWARCIE PIERŚCIENIA β -LAKTONÓW AMINOKWASÓW – NUKLEOFIL HALOGENOWE

Reakcje β -laktonów β -hydroksyaminokwasów **16** z nukleofilami halogenowymi (anion chlorkowy, bromkowy, jodkowy) we wszystkich opisanych w literaturze przypadkach [2, 24, 25, 32, 33] zachodzą poprzez przyłączenie do alkilowego atomu węgla (Schemat 5).



Schemat 5
Scheme 5

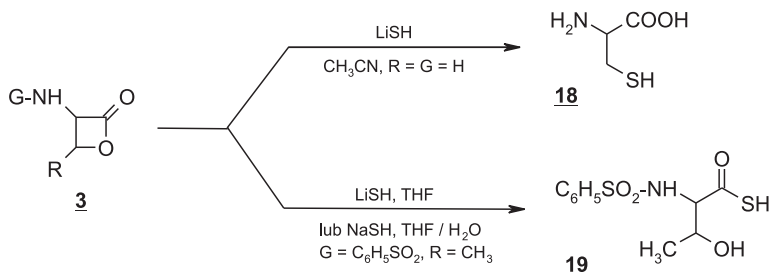
Na tej drodze otrzymano szereg β -halogenopochodnych aminokwasów naturalnych, często trudno dostępnych w sposób stereoselektywny innymi metodami (zwłaszcza jodki) [2, 25, 32, 33]. Z wyjątkiem β -jodopochodnych, wrażliwych na działanie światła, chloro- i bromopochodne są trwałe i można je przechowywać bez niebezpieczeństwa rozkładu. Otwarcia β -laktonów β -hydroksyaminokwasów prowadzono przy użyciu stężonego kwasu solnego, bromowodoru w kwasie octowym, chlorku litu i halogenków magnezu. Najdogodniejszym odczynnikiem nukleofilowym pozwalającym otworzyć pierścień β -laktonowy i otrzymać chloro-, bromo- lub jodometylowe pochodne **17** w łagodnych warunkach, są halogenki magnezu. W przypadku chlorku magnezu na przebieg reakcji ma wpływ zawada przestrzenna przy atomie węgla β . Dla β -laktonów posiadających centrum chiralności na atomie węgla β , reakcja zachodzi bez racemizacji z całkowitą inwersją konfiguracji [32].

α -Halogenometylo- α -amino kwasy należą do aminokwasów α,α -dipodstawionych, którym poświęcono stosunkowo mało uwagi. α -Fluorometylowe analogi kwasu glutaminowego, tyrozyny, histydyliny oraz dopy były badane jako inhibitory biosyntezy aminergicznych neuroprzekazników [34]. Racemiczna α -fluorometyloalanina została otrzymana w 1963 roku przez Bergmana i Shani metodą Streckera [35]. McConathy i współpracownicy próbowali wykorzystać syntezę Streckera do syntezy znakowanej ^{18}F α -fluorometyloalaniny [36]. Niska wydajność (38%) skłoniła autorów do poszukiwania bardziej wydajnej drogi syntezy. Zmodyfikowali oni opracowaną przez Boultona i współpracowników [37] metodę opartą na otwarciu pierścienia cyklicznych sulfonamidów przez anion fluorkowy. α -Halogenometylo- α -amino kwasy otrzymano na drodze regioselektywnego halogenoalkilowania zasad Schiffa utworzonych z estrów metylowych różnych aminokwasów [38, 39]. Burgaud i współpracownicy wykorzystali reakcję otwarcia pierścienia 2,2-dipodstawionych azyrydyn za pomocą chlorowodoru w syntezie pochodnych α -chlorometyloalaniny [40] Kendrowski i Heathcock [41] opisali syntezę estru metylowego *N-Z-(R)- α -chlorometylo* i *N-Z-(R)- α -jodometyloalaniny* z wykorzystaniem oksazolidynonu. Znacznie lepszymi substratami w syntezie α -halogenometylo- α -alkiloglicyn są α -hydroksymetyloaminokwasy. Otwarcie β -laktonów α -alkiloseryn za pomocą chlorku lub bromku magnezu prowadzi do odpowiednich bromometylo- i chlorometylopochodnych **17** (Schemat 5, G=Boc, R₁=H, R=CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅) z wysokimi wydajnościami (86–99%) [20].

2.3. OTWARCIE PIERŚCIENIA β -LAKTONÓW β -HYDROKSYAMINOKWASÓW – NUKLEOFIL SIARKOWE

Nukleofile siarkowe wykorzystywano znacznie częściej w porównaniu z nukleofilami tlenowymi do otwarcia pierścienia β -laktonowego. Ze względu na posiadanie cech miękkich zasad przez grupy funkcyjne zawierające siarkę, zdecydowana większość tego typu reakcji zachodzi poprzez atak na alkilowy atom węgla pierścienia 2-oksetanonowego. Otwarcia pierścienia soli *p*-toluenosulfonowej β -laktonu

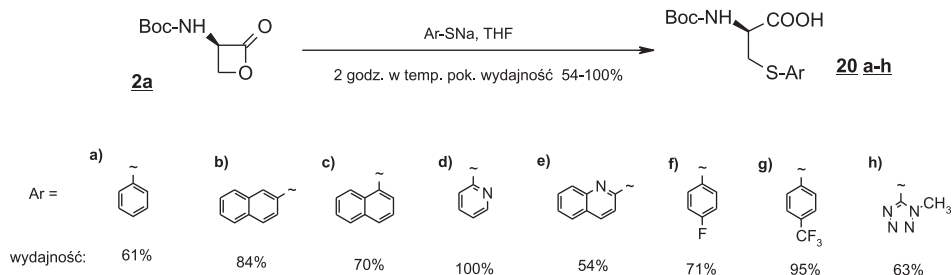
seryny za pomocą siarczku litu prowadzi do cysteiny, natomiast otwarcie pochodnej treoniny za pomocą wodorosiarczku litu w THF daje pochodną kwasu tiobutanowego.



Schemat 6
Scheme 6

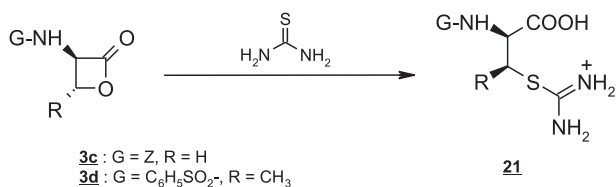
Obecność grupy metylowej przy atomie węgla C3 treoniny zmienia kierunek otwarcia pierścienia β -laktonowego.

β -Lakton *N*-Boc-seryny reaguje ze związkami tioaryłowymi tworząc pochodne *S*-arylocysteiny **20** (Schemat 7) [42, 43].



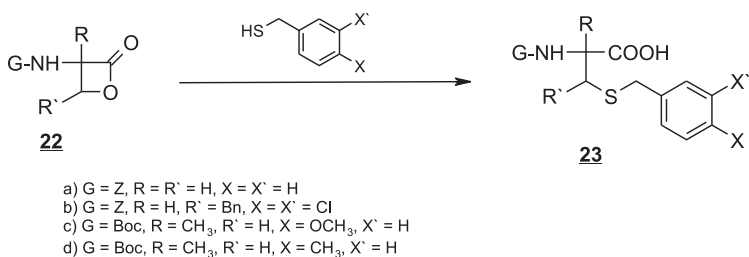
Schemat 7
Scheme 7

W przypadku reakcji z tiomocznikiem otwarcie zarówno β -laktonów *N*-*Z*-*D*-seryny **3b** [2] jak i *N*-fenylosulfonylotreoniny **3c** [32] prowadzi do odpowiednich β -podstawionych aminokwasów **21** (Schemat 8). Obecność grupy β -metylowej powoduje jedynie wydłużenie czasu reakcji, nie wpływa natomiast na miejsce ataku nukleofila.



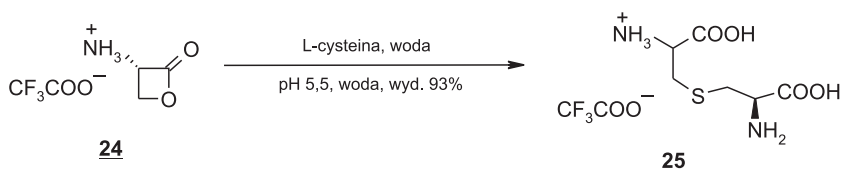
Schemat 8
Scheme 8

Otwarcie β -laktonów *N*-blokowanych pochodnych seryny **22** merkaptanem benzylovym lub jego analogami prowadzi do *S*-podstawionych pochodnych cysteiny **23** (Schemat 9) [2, 44–48].



Schemat 9
Scheme 9

Vederas i współpracownicy wykorzystali trifluoroocetan β -laktonu seryny **24** w syntezie lantioniny **25** (Schemat 10) [33].

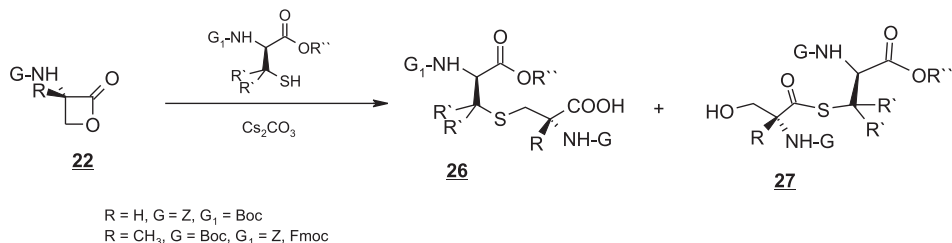


Schemat 10
Scheme 10

Pomimo, że trifluoroocetan β -laktonu seryny **23** łatwo rozkłada się w wodzie ($\tau_{1/2} = \sim 2,5$ godz. przy pH = 7, przy pH = 6,78 $\tau_{1/2} = 10,6 \pm 0,5$ min.) zastosowanie siarkowego nukleofila pozwala otrzymać lantioninę **24** z wysoką wydajnością. Przeprowadzenie reakcji w środowisku wodnym, nawet przy słabo kwaśnym pH, zapewnia utrzymanie dużego stężenia anionów tiolanowych.

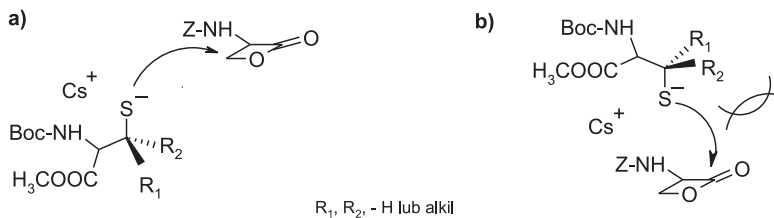
Lantionina jest niekodowanym aminokwasem występującym w wełnie owczej, piórach i ludzkich włosach. Jest ważnym składnikiem bioaktywnych peptydów określanych jako „lantionobiotyki”. Tego typu związki wykazują działanie przeciwno-

wotworowe i przeciwbakteryjne. Poszukując nowych lantionobiotyków Goodman i współpracownicy opracowali diastereoselektywną metodę syntezy analogów lantioniny polegającą na otwarciu pierścienia β -laktonu zarówno seryny [49] jak i β -metyloseryny [50] za pomocą różnych pochodnych cysteiny jako siarkowych nukleofili (Schemat 11).



Schemat 11
Scheme 11

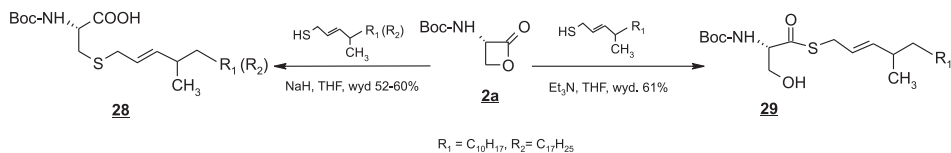
Decydujący wpływ na przebieg reakcji ma zawada przestrzenna na atomie węgla β pochodnych cysteiny. W przypadku, gdy podstawnik R' jest atomem wodoru, a R'' jest wodorem lub grupą metylową, w równych ilościach tworzą się produkty ataku nukleofila na alkilowy (**26**) i acylowy atom węgla (**27**) pierścienia 2-oksetanonowego. Jeżeli jednak na atomie węgla β znajdują się dwie grupy metylowe, pochodną lantioniny **26** ($\text{R}', \text{R}'' = -\text{CH}_3$) otrzymano z wydajnością 78–84%. Obecność pierścienia cykloheksanowego ($\text{R}', \text{R}'' = -(\text{CH}_2)_5-$) prowadzi do powstawania produktu otwarcia na alkilowym atomie węgla z wydajnością 92%. Wpływ zawady przestrzennej Goodman tłumaczył mniejszym stłoczeniem podstawników w przypadku ataku nukleofila na C^β . Pierwszorzędowe aniony tiolanowe mogą atakować obydwa centra elektrofilowe β -laktonów. Natomiast w przypadku tioli trzeciorzędowych dostęp do acylowego atomu węgla jest ograniczony przez zawadę przestrzenną substratów (Schemat 12).



Schemat 12
Scheme 12

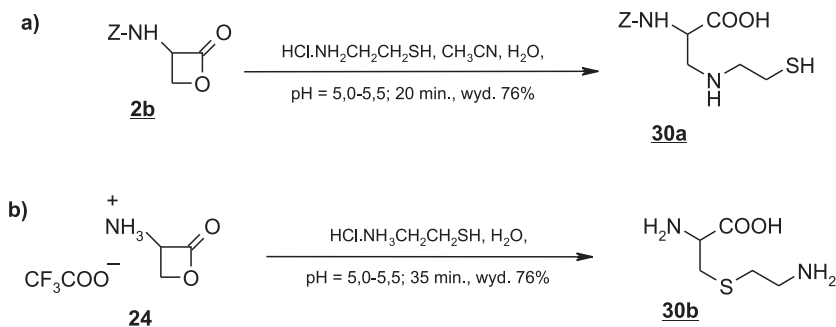
Duża zawada przestrzenna na α atomie węgla β -laktonu *N*-Boc- α -metyloseryny (**22**, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{G}_1 = \text{Z}$) utrudnia atak nukleofila na acylowy atom węgla, dodatkowa grupa metylowa w położeniu α powoduje tworzenie się głównie pochodnej

lantioniny **26** ($R = CH_3$, $G_1 = Z$). Na kierunek otwarcia pierścienia 2-oksetanonowego może mieć wpływ zasada użyta do utworzenia anionu tiolanowego. Epstein i Wang opisali syntezę *S*-izoprenowych pochodnych cysteiny **28** poprzez otwarcie β -laktonu *N*-Boc seryny **2a** [51]. Zastosowanie wodoru sodowego do generowania anionu tiolanowego umożliwiło otrzymanie pochodnych cysteiny **28**, natomiast użycie trietyloaminy prowadziło do odpowiednich tiokwasów **29** (Schemat 13).



Schemat 13
Scheme 13

Jeżeli nukleofil posiada dwa centra nukleofilowe mogące reagować z pierścieniem 2-oksetanonowym, przebiegiem reakcji można kierować poprzez dobór rozpuszczalnika (Schemat 14). W przypadku cysteaminy centrum reagującym może być funkcja tiolowa lub aminowa. W trakcie otwarcia β -laktonu *N*-*Z*-seryny **2b** w roztworze uwodnionego acetonitrylu Vederas współpracownicy otrzymali *N* $^{\alpha}$ -*Z*- β -(merkaptocytylo)aminoalaninę **30a** (Schemat 14a) [2]. Natomiast zastosowanie trifluorooctanu 3-amino-2-oksetanonu **24** w roztworze wodnym o pH 5–6 prowadziło do otrzymania *L*-tializyny **30b** (Schemat 14b) [33].



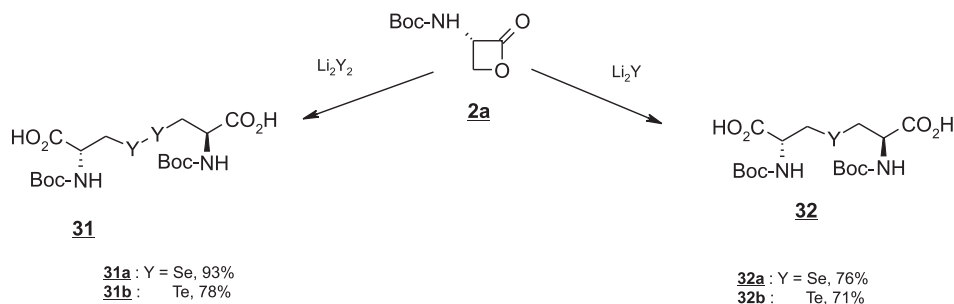
Schemat 14
Scheme 14

2.4. OTWARCIE PIERŚCIENIA β -LAKTONOWEGO β -HYDROKSYAMINOKWASÓW – NUKLEOFILE SELENOWE I TELLUROWE

W 1991 roku Soucy i współpracownicy [28] po raz pierwszy przeprowadzili otwarcie pierścienia β -laktonowego *N,N*-dichronionych seryn za pomocą nukleofila selenowego (fenyloselenku sodu). Otrzymane *N,N*-dichronione β -fenyloselenoami-

nokwasy przekształcono na drodze cyklizacji rodnikowej w pochodne proliny. W kolejnych latach opublikowano szereg prac na temat reakcji otwarcia pierścienia β -laktonu pochodnych seryny i treoniny zarówno przez nukleofile selenowe jak i tellurowe. Atomy selenu i telluru mają większy promień atomowy i polaryzowalność oraz mniejszą elektroujemność niż atom siarki. Z tego powodu aniony fenylselenowe i fenylotellurowe są miękkimi zasadami o bardzo dużej nukleofilowości [52]. Duży promień jonowy utrudnia w jeszcze większym stopniu niż w przypadku nukleofili siarkowych atak na acylowy atom węgla *N*-chronionego 3-amino-2-oksetanonu. W przypadku otwarcia β -laktonów seryny jedynymi produktami są odpowiednie β -selenowe lub β -tellurowe pochodne. Nie obserwowano tworzenia seleno- oraz tellurokwasów.

We wszystkich reakcjach pierwszym etapem było generowanie odpowiednich anionów na drodze redukcji dimerycznych pochodnych (difenylodiselen lub difenyloditellur) za pomocą sodu, wodorku, borowodorku, lub trimetoksyborowodorku sodowego. Do tak przygotowanego nukleofila wprowadzono odpowiedni β -lakton. Reakcje przebiegały z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami. Wessjohann i współpracownicy wykorzystując selenek i tellurek litu oraz diselenek i ditellurek litu, otrzymali selenowe i tellurowe analogi cystyny **31** i lantioniny **32** z wysokimi wydajnościami (Schemat 15) [53].

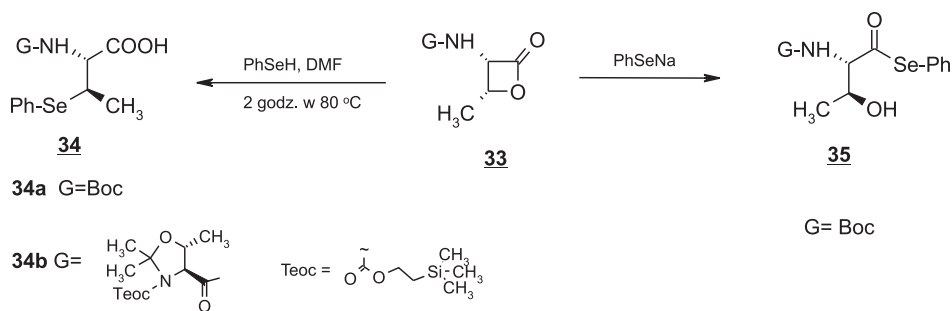


Schemat 15
Scheme 15

Dużym problemem syntetycznym jest wyodrębnienie związków **31** i **32**. Szczególnie niearomatyczne związki telluru są wrażliwe na działanie powietrza, światła i zasad, a podczas długotrwałego kontaktu z żelazem krzemionkowym ulegają rozkładowi.

Inaczej niż w przypadku pochodnych seryny przebiega otwarcie pierścienia β -laktonowego pochodnych treoniny **33** [54]. Anion fenylselenowy przyłącza się do karbonylowego atomu węgla tworząc związek **35**. Zastosowanie w tej reakcji fenylselenenu w dimetyloformamidzie umożliwiło otrzymanie odpowiednich β -selenopochodnych **34a** i **34b** z bardzo wysokimi wydajnościami (Schemat 16).

Pochodna selenowa **34b** była kluczowym związkiem pośrednim, syntonem dehydroalaniny, w syntezie analogu tiostreptonu, antybiotyku peptydowego [54].

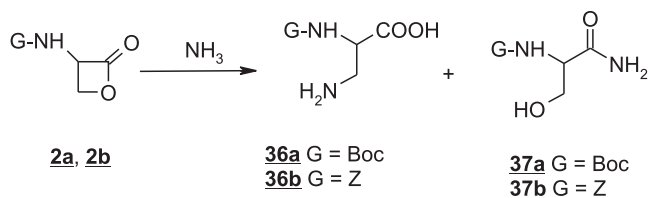


Schemat 16
Scheme 16

2.5. OTWARCIE PIERŚCIENIA β -LAKTONÓW β -HYDROKSYAMINOKWASÓW – NUKLEOFIL AZOTOWE

Do grupy nukleofilu azotowych zalicza się dużą grupę związków o bardzo zróżnicowanej budowie i właściwościach chemicznych. Należą do niej zarówno nieorganiczne pochodne azotu jak i pierwszo-, drugo-, trzeciorzędowe aminy oraz aromatyczne związki heterocykliczne. W zależności od właściwości samego nukleofila, struktury β -laktonu oraz warunków reakcji obserwowano otwarcie pierścienia 2-oksetanonu poprzez atak zarówno na alkiłowy jak i acylowy atom węgla.

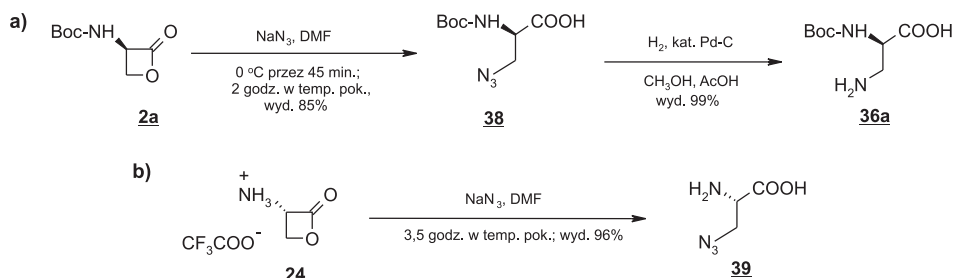
W 1985 roku grupa Vederasa przeprowadziła reakcję otwarcia pierścienia β -laktonu *N*-Z- i *N*-Boc-seryny (**2a** i **2b**) za pomocą amoniaku w THF lub acetonitrylu [2]. W zależności od użytego rozpuszczalnika otrzymano albo β -aminoalaninę (**36**), albo amid seryny (**37**) (Schemat 17).



Schemat 17
Scheme 17

Cztery lata później Kucharczyk i współpracownicy [55] zbadali zależność kierunku otwarcia pierścienia β -laktonowego (C^{acyl} versus C^{β}) od właściwości zastosowanego rozpuszczalnika. Autorzy przepuszczali gazowy amoniak przez roztwór β -laktonu **2a** lub **2b** lub dodawali β -lakton **2a** do roztworu amoniaku. W reakcji prowadzonej w tetrahydrofuranie Kucharczyk i współpracownicy [55] otrzymali amid seryny **37a** jako jedyny produkt. Podobny wynik reakcji opisał Chamberlin i współpracownicy [13]. Zaproponowali oni dogodną drogę syntezy *N*-Boc- β -aminoala-

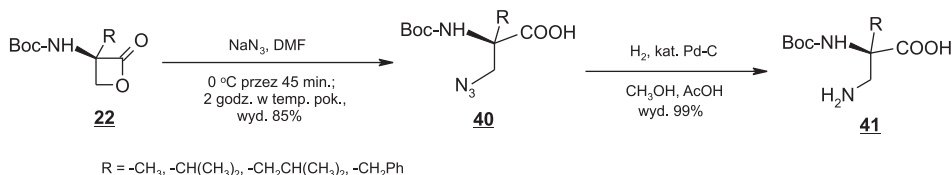
niny **36a**. W pierwszym etapie autorzy otrzymali *N*-Boc- β -azydoalaninę **38** w wyniku otwarcia pierścienia β -laktonu *N*-Boc-Ser **2a** azydkiem sodowym. Redukcja funkcji azydkowej dała z wysoką wydajnością *N*-Boc- β -aminoalaninę **36a** (Schemat 18a). Synteza wolnej β -azydoalaniny **39** została wcześniej opisana przez Vederasa i współpracowników (Schemat 18b) [14].



Schemat 18

Scheme 18

Z bardzo dobrymi wydajnościami przebiega otwarcie pierścienia β -laktonu *N*-Boc- α -alkiloseryn **22** za pomocą azydku sodu w dimetyloformamidzie dając odpowiednie *N*-Boc- α -alkilo- β -azydoalaniny **40**, które łatwo ulegają transformacji w *N*-Boc- β -amino- α -alkiloalaniny **41** (Schemat 19) [56]. Wbudowanie *N*-Boc- β -azydo- α -alkiloalaniny, w łańcuch peptydowy a następnie redukcja funkcji azydkowej, pozwoli na otrzymanie peptydu zawierającego resztę *N*-Boc- β -amino- α -alkiloalaniny bez konieczności wprowadzania ortogonalnej grupy ochronnej funkcji β -aminowej [56].

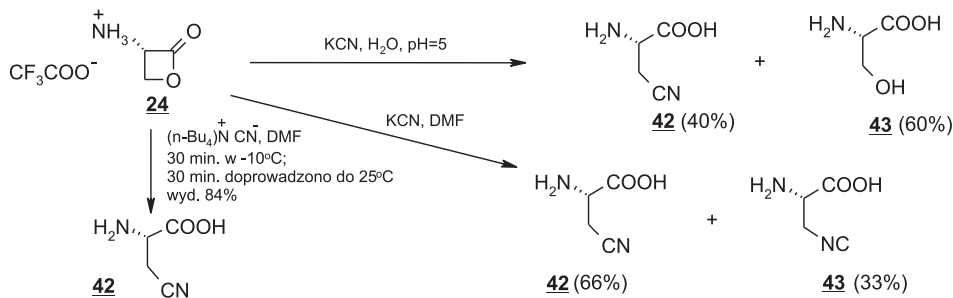


Schemat 19

Scheme 19

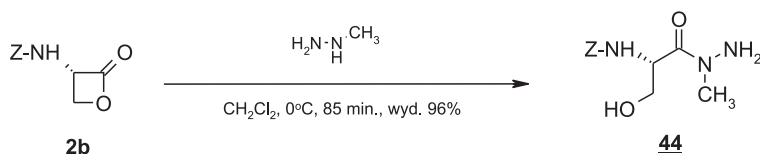
Anion cyjankowy, podobnie jak cysteamina, ma dwa centra o charakterze nukleofilowym. Może reagować zarówno poprzez „miękki” atom węgla jak i „twardy” atom azotu. Grupa Vederasa zbadała przebieg otwarcia pierścienia (*S*)-3-amino-2-oksetanonu za pomocą anionu cyjankowego w różnych warunkach [33]. W wodnym roztworze anion cyjankowy jest słabszym nukleofilem niż woda i głównym produktem jest seryna **43**. Użycie cyjanku tetrabutylamoniowego umożliwi otrzymanie β -cyjanoalaniny (**42**) z wysoką wydajnością. Otwarcie pierścienia β -laktonu

24 za pomocą cyjanku potasu prowadzi do mieszaniny β -cyjano (**42**) i β -izocyjanoalaniny (**43**) (Schemat 20) [33].



Schemat 20
Scheme 20

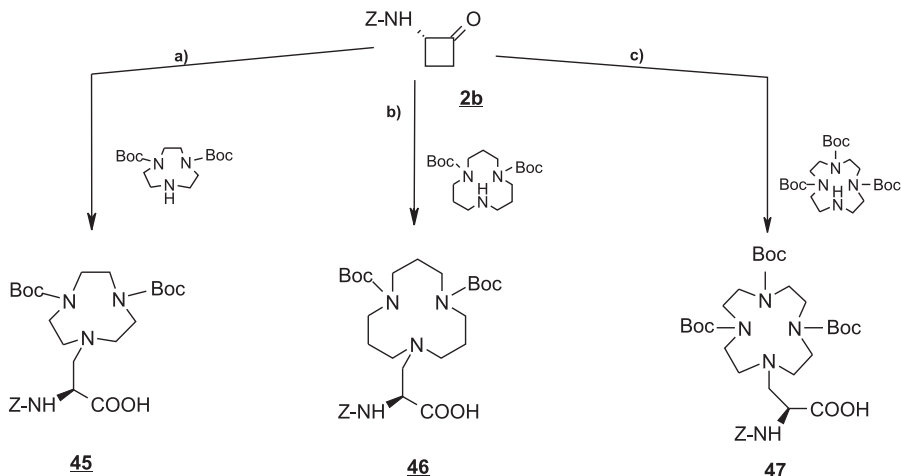
W 1990 roku Kim i Ryan opublikowali wyniki badań reakcji otwarcia β -laktonu *N-Z*-seryny (**2b**) za pomocą metylohydrazyny (Schemat 21) [57]. Pochodne hydrazyny preferują atak na karbonylowy atom węgla **44** (Schemat 21).



Schemat 21
Scheme 21

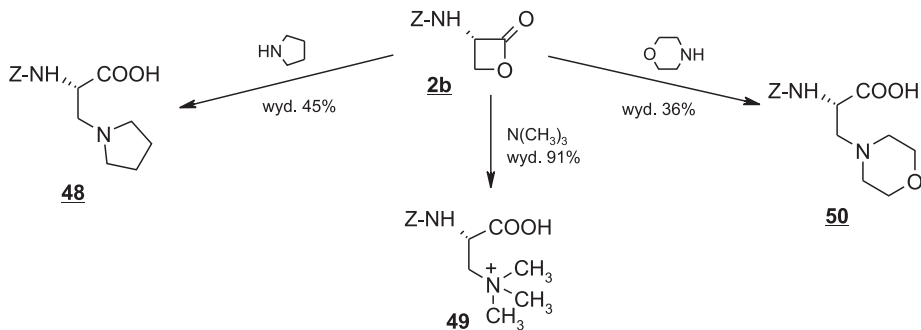
W przypadku otwarcia pierścienia β -laktonu pochodnych seryny aminami drugorzędowymi, pomimo ich stosunkowo dużej twardości w ujęciu teorii **HSAB**, następuje atak na alkilowy atom węgla. β -Lakton *N-Z*-seryny **2b** został z powodzeniem wykorzystany w syntezie β -*N*-metyloaminoalaniny (L-BMAA) oraz jej analogów [58]. L-MBAA odgrywa ważną rolę w chorobach biodegeneracyjnych [59]. Autorzy przeprowadzili otwarcie pierścienia β -laktonu, bez jego wyodrębnienia („one pot synthesis”) za pomocą zarówno amin pierwszorzędowych (metylo, etylo, *n*-propylo, *n*-butylo, *i*-butylo i *t*-butyloaminy) jak i amin drugorzędowych (dimetylo oraz dietyloaminy). Również zastosowanie farnesyloaminy (*2E,6E*)-3,7,11-trimetyldodeca-2,6,10-trien-1-amino) prowadzi do β -farnesyloaminoalaniny [60]. W 1998 roku Scrimin i współpracownicy [61] otrzymali w wyniku otwarcia β -laktonu *N-Z*-Ser **2b** za pomocą 1,4-di-*N*-Boc-(1,4,7)-triazacyklononanu β -podstawioną alaninę **45** (Schemat 22a). Peptydy zawierające β -triazacyklononanyloalaninę wykazują duże powinowactwo do kationów metali przejściowych np. Zn^{2+} , Cu^{2+} . W 2007 roku ten sam zespół [62] opisał syntezę pochodnych **46** i **47** używając di-*N*-Boc-1,5,9-triaza-

cyklododekanu lub tri-*N*-Boc-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu jako nukleofili azotowych do otwarcia pierścienia β -laktonu *N*-Z-seryny **2b** (Schemat 22 b, c).



Schemat 22
Scheme 22

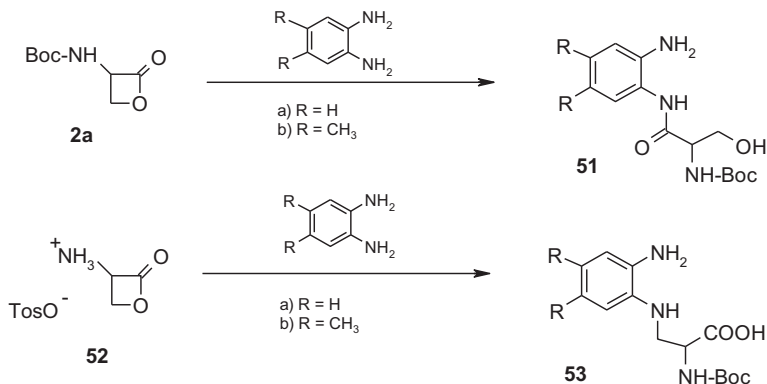
Ratemi i Vederas zastosowali jako azotowy nukleofil pirolidynę, morfolinę oraz trimetyloaminę otrzymując β -pirolidynoalaninę **48**, betainę **49** oraz β -morfolinoalaninę **50** (Schemat 23) [63].



Schemat 23
Scheme 23

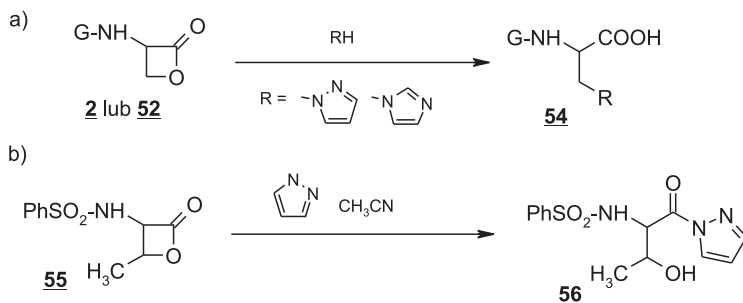
Również aminy aromatyczne zostały użyte jako nukleofile do otwarcia pierścienia β -laktonu seryny. Ciekawym przykładem jest wykorzystanie 1,2-diaminobenzenu i jego 4,5-dipodstawionych pochodnych w syntezie nowych antagonistów receptorów AMPA i kainowego (ang. *kainate receptor*). Amid **51** i pochodna diaminokwasu **53** są potencjalnymi lekami w terapii uzależnienia amfetaminą i kokainą. W zależności od warunków prowadzenia reakcji i obecności lub braku grupy ochron-

nej na funkcji aminowej 3-amino-2-oksetanonu Sun i współpracownicy otrzymali różne produkty (Schemat 24) [11]. Miejsce ataku nukleofila – aminy aromatycznej zależy od budowy substratu. Użycie *N*-chronionego β -laktonu (**2a**) prowadzi do utworzenia amidu **51**. Otwarcie na C^α zachodzi dla wolnego 3-amino-2-oksetanonu (**52**) z utworzeniem β -aryloaminoalanin **53** (Schemat 24).



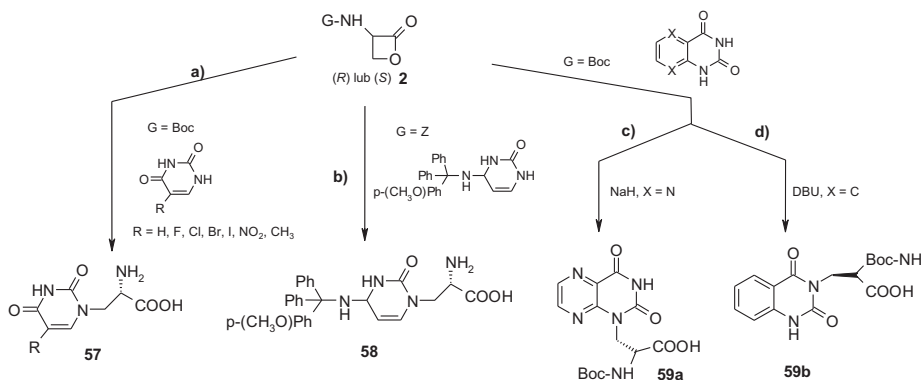
Schemat 24
Scheme 24

Wśród nukleofilów azotowych zastosowanych do otwarcia pierścienia β -laktonu seryny lub treoniny użyto również heterocyklicznych związków: pirazolu i imidazolu [2, 15, 33, 63–65], co prowadzi do otrzymania podstawionych β -alanin **54** (Schemat 25a). Obecność grupy metylowej przy C^β (β -lakton treoniny) zmienia miejsce ataku pirazolu. W podobnych warunkach jak w przypadku otwarcia pierścienia β -laktonu seryny **52**, otwarcie pierścienia β -laktonu **55** dało wyłącznie amid **56** (Schemat 25b) [32].



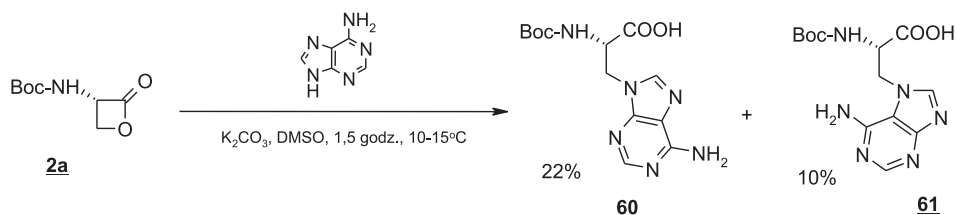
Schemat 25
Scheme 25

β -Laktony seryny znalazły także zastosowanie w syntezie pochodnych β -alanin zawierających reszty zasad nukleinowych (Schemat 26) [66, 67].



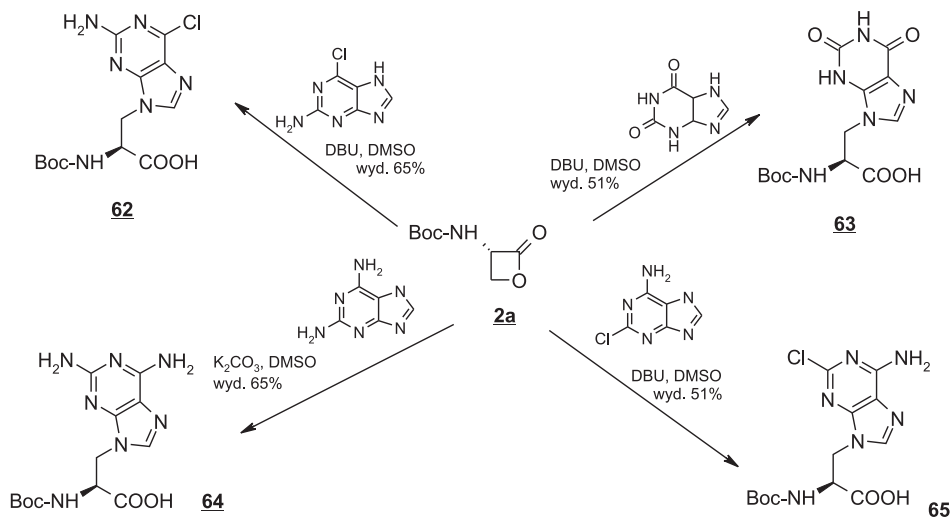
We wszystkich opisanych syntezach pierwszym etapem jest generowanie anionu na atomie azotu zasady nukleinowej za pomocą wodoru sodowego, a następnie dodanie porcjami β -laktonu (**2a**, **2b**) w temperaturze pokojowej [66, 67], lub wkroplenie roztworu w DMF w temperaturze -78°C [66] (Schemat 26a–26c). Głównymi produktami były β -podstawione alaniny **57**, **58** i **59a**. Otwarcie pierścienia β -laktonu za pomocą chinazolino-2,4(1H,3H)-dionu ($X = \text{C}$) wymaga zastosowanie DBU jako zasady i prowadzi do β -(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioksochinazolin-3-yl)-D-alaniny **59b** (60%, Schemat 26d), produktu o innej strukturze niż przy użyciu soli sodowej lumazyny ($X = \text{N}$) [66].

W przypadku zastosowania adeniny jako azotowego nukleofila dodatkowym utrudnieniem jest obecność w cząsteczce dwóch atomów azotu mogących reagować z pierścieniem 2-oksetanowym (Schemat 27) [68].



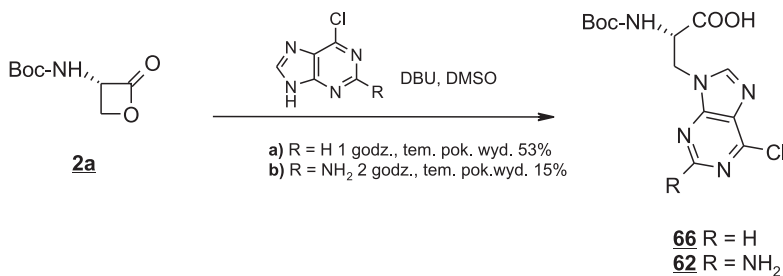
Całkowita wydajność produktów β -otwarcia **60** i **61** wynosi 32%. Znacznie lepsze wyniki w przypadku zasad posiadających dwa centra nukleofilowe uzyskała grupa Diederichsena. Autorzy otrzymali z dobrymi wydajnościami *N*-Boc- β -nukleotydoaminokwasy **62–65** w reakcji otwarcia pierścienia β -laktonu *N*-Boc-seryny **2a** w DMSO, z użyciem DBU lub węglanu potasu jako zasady [69]. (Schemat 28).

Z kolei Levesque i współpracownicy wykorzystując węglan cezu w DMF otrzymali pochodną **62** [70].



Schemat 28
Scheme 28

Nowe analogi alaniny **62** i **66** otrzymano w analogicznej reakcji z użyciem odpowiednio 2-amino-6-chloro-7-karbopuryny lub 6-chloro-7-karbopuryny jako nukleofila (Schemat 29) [71].

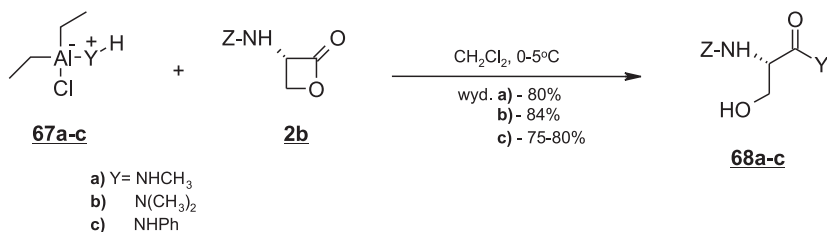


Schemat 29
Scheme 29

We wszystkich opisanych przypadkach autorzy nie stwierdzili tworzenia się produktów ubocznych będących wynikiem ataku aromatycznej grupy aminowej na pierścień β -laktonowy.

Modyfikacja nukleofila azotowego w połączeniu z doбором odpowiedniego rozpuszczalnika powoduje zwiększenie regioselektywności ataku na jedno z centrów elektrofilowych β -laktonu. Ratemi i Vederas zbadali przebieg otwarcia β -lak-

tonu *N*-*Z*-seryny **2a** przez związki zawierające wiązanie azot–glin oraz azot–krzem [63]. W przypadku związków glinoazotowych **67** stwierdzono powstawanie produktu ataku na acylowy atom węgla (**68** Schemat 30):

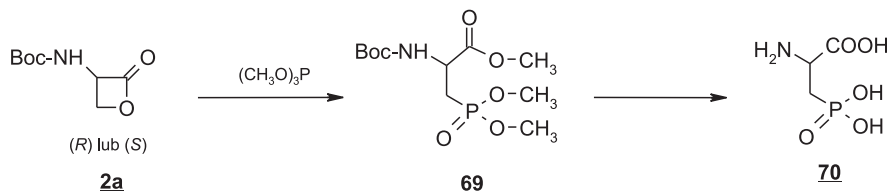


Schemat 30
Scheme 30

Chlorek dietyloglinowy oprócz poprawy regioselektywności, aktywuje aminę. Z kolei zastosowanie pochodnych siliowych amin zwiększa udział ataku na C^β.

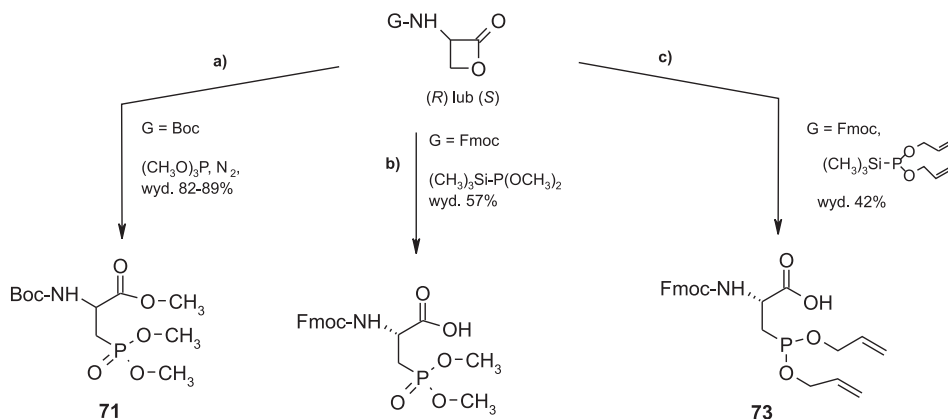
2.6. OTWARCIE PIERŚCIENIA β-LAKTONÓW β-HYDROKSYAMINOKWASÓW – NUKLEOFIL FOSFOROWE

Opublikowano nieliczne badania wykorzystujące nukleofile fosforowe do otwarcia pierścienia 2-oksetanonowego. Spośród wielu związków fosforu zastosowano fosforyny: trimetylowy, dimetylo-*Si*-(trimetylo)sililowy oraz diallilo-*Si*-(trimetylo)sililowy. Po raz pierwszy tego typu reakcje wykorzystwała w 1990 roku grupa Smitha do syntezy kwasu L i D-2-amino-3-fosfonopropanowego **70** (Schemat 31) [72].



Schemat 31
Scheme 31

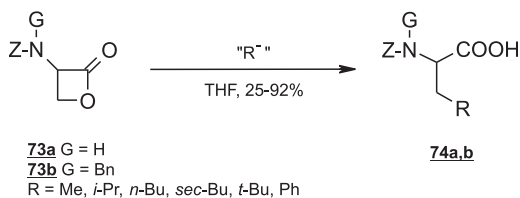
Opierając się na tych badaniach pięć lat później Patel i współpracownicy otrzymali ester metylowy *N*-Boc-β-fosfonoalaniny **71**, która została wykorzystana jako substrat w syntezie inhibitorów farnesylotransferazy (Schemat 32a) [10].

Schemat 32
Scheme 32

Autorzy wykorzystali β -laktony zarówno L- jak i D-seryny. Dodatkową reakcją zachodzącą w trakcie otwarcia jest estryfikacja funkcji karboksylowej. W celu otrzymania użytecznego w syntezie peptydów bloków budulcowych **72** i **73**, jako nukleofila użyli fosforynu dimetylo-*Si*-(trimetylo)sililowego [18] (Schemat 32b) lub dialilo-*Si*-(trimetylo)sililowego [73] (Schemat 32c). W trakcie otwarcia następuje silylowanie funkcji karboksylowej za pomocą reszty trimetylosililowej, a następnie pod wpływem wody utworzony ester sililowy ulega łatwo hydrolizie. β -Podstawione *N*-Fmoc-alaniny **72** i **73** użyto w syntezie peptydów na fazie stałej [73].

2.7. OTWARCIE PIERŚCIENIA β -LAKTONÓW β -HYDROKSYAMINOKWASÓW – NUKLEOFILIE WĘGLOWE

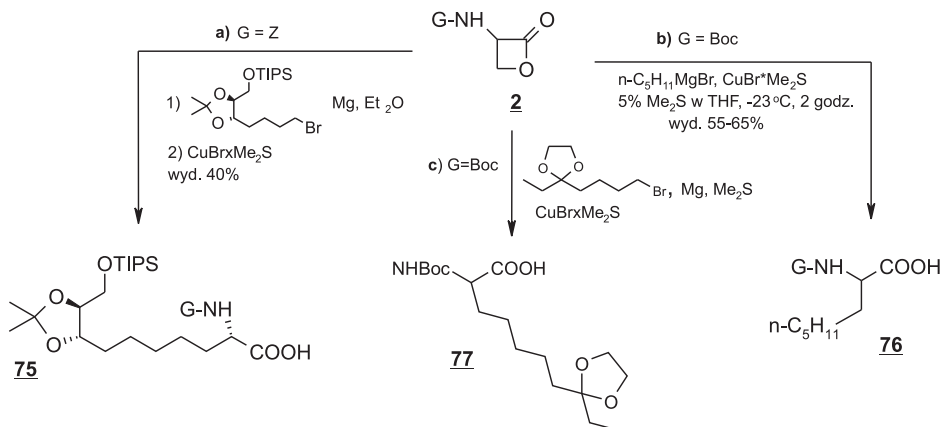
Ostatnią wybraną przez nas grupą związków używanych do otwarcia pierścienia β -laktonowego β -hydroksykwasów są nukleofile węglowe. Według Vederasa i współpracowników najlepszymi nukleofilami węglowymi preferującymi atak na C^β są związki miedziorganiczne [5]. Najkorzystniejsze jest zastosowanie odpowiednich związków Grignarda lub związków litoorganicznych i katalitycznych ilości soli miedzi(I) np. CuCN lub $\text{CuBr} \cdot x \text{SMe}_2$. Przeprowadzono reakcje z β -laktanami seryny **73** otrzymując β -podstawione pochodne alaniny **74** wydajnościami 25–92% (Schemat 33).



Schemat 33

Scheme 33

Wyniki badań grupy Vederasa wykorzystał Schreiber i współpracownicy do otrzymania kluczowego związku pośredniego **75** potrzebnego w syntezie trapoksyny, cyklotetrapeptydu wyizolowanego z grzybu *Helicoma abiens* (Schemat 3a) [74]. W 2004 grupa González-Roura przeprowadziła w podobnych warunkach otwarcie β -laktonu *N*-Boc-seryny z utworzeniem *N*-Boc- β -*n*-pentanoalaniny **76** (Schemat 34b) [75].



Schemat 34

Scheme 34

Podobnie Ghadiri i współpracownicy [76] otrzymali pochodną kwasu L-3-amino-8-oksodekanowego **77**, bloku budulcowego do syntezy cyklicznego tetrapeptydu, inhibitora deacetylazy histonowej (HDACs). Otwarcie β -laktonu autorzy prowadzili za pomocą odpowiedniego związku Grignarda w obecności katalitycznej ilości $\text{CuBr} \times \text{SMe}_2$ (Schemat 34c).

PODSUMOWANIE

Przewidywanie kierunku reakcji oparte na teorii **HSAB** w przypadku β -laktonów β -hydroksyaminokwasów ma charakter jedynie przybliżony. Niektóre twarde nukleofile, jak np. anion octanowy lub drugorzędowe aminy pomimo, że powinny

atakować twardsze centrum elektrofilowe jakim jest acylowy atom węgla, atakują bardziej miękki atom węgla β . Aniony: chlorkowy i azydowy klasyfikowane pod względem twardości pomiędzy słabymi i twardymi zasadami atakują wyłącznie β atom węgla. Na przebieg reakcji ma ogromny wpływ zawada przestrzenna obecna na β atomie węgla β -laktonu. W przypadku pochodnych seryny reakcje z udziałem siarczku litu i pirazolu prowadzą β -pochodnych alaniny, a dla treoniny do odpowiedniego tiokwasu i amidu. Podobnie przy użyciu anionu fenylselenowego otrzymywana jest selenocysteina, albo odpowiedni selenoester treoniny. Dopiero zastosowanie wolnego fenylselenenu w przypadku β -laktonu treoniny prowadzi do odpowiedniej β -podstawionej pochodnej. Z kolei reakcja otwarcia pierścienia β -laktonowego o zwiększonej pochodnymi cysteiny zawadzie przestrzennej na β atomie węgla daje produkty β -podstawienia. Również w przypadku obecności dwóch podstawników na α atomie węgla β -laktonu α -alkiloseryny reakcja przebiega z udziałem atomu β . Istnieją jednak nukleofile, jak np. anion chlorkowy i bromkowy, które bez względu na zawadę przestrzenną β -laktonu zawsze atakują β -atom węgla. Równie ważne są właściwości zastosowanego rozpuszczalnika. Amoniak będący twardym nukleofilem atakuje w zależności od środowiska reakcji albo jedno lub drugie centrum elektrofilowe β -laktonu. Podobna sytuacja występuje w przypadku *N,N*-dimetylo-*N*-(trimetylosililo)aminy. Kolejnym czynnikiem, który może wpłynąć na mechanizm otwarcia jest pH środowiska reakcji. W środowisku zasadowym lub obojętnym 1,2-diaminobenzen tworzy w reakcji z β -laktonem amid seryny, a w środowisku kwaśnym β -aryloaminoalaninę. Na wynik reakcji otwarcia może mieć również wpływ zasada użyta do generowania anionu. Aby prawidłowo zaplanować syntezę i przewidzieć kierunek otwarcia β -laktonu β -hydroksyaminokwasu należy wziąć pod uwagę zarówno właściwości nukleofila (w rozumieniu teorii **HSAB**), jak i zawadę przestrzenną jego oraz β -laktonu, zastosowany rozpuszczalnik, obecność katalizatorów, a czasami nawet rodzaj użytej zasady i kolejność wprowadzania reagentów. O ile często trudno jest modyfikować cząsteczki β -laktonu i nukleofila, to zmiana pozostałych czynników może spowodować zmianę regiochemii otwarcia pierścienia 2-oksetanonowego w pożądanym dla eksperymentatora kierunku.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Np. a) Y. Ohfuné, T. Demura, S. Iwama, H. Matsuda, K. Namba, K. Shimamoto, T. Shinada, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 5431; b) T. Fukujama, Li. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 8449; c) R.H. Feling, G.O. Buchanan, T.J. Mincer, C.A. Kauffman, P.R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 355.
- [2] D.A. Lee, J.T.H. Kalantar, J.C. Vederas, *JACS*, 1985, **107**, 7105.
- [3] J. Mulzer, G. Bruntrup, A., Chuchulowski, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, **18**, 622.
- [4] W. Adam, N. Narita, Y. Nishizawa, *JACS*, 1984, **106**, 1843.
- [5] L.D. Arnold, J.C.G. Drover, J.C. Vederas, *JACS*, 1987, **109**, 4649.
- [6] S. Wolfe, C. Zhang, D. Johnston Blair, K. Chan-Kyung, *Can. J. Chem.*, 1994, **72**, 1066.
- [7] A. Schneider, O.E.D. Rodrigues, M.W. Paixao, H.R. Appelt, A.L. Braga, L.A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1019.

- [8] E.R. Marinez, E.K. Salmassian, T.T. Lau, C.G. Gutierrez, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 3548.
- [9] S.V. Pansare, L.D. Arnold, J.C. Vederas, *Organic Syntheses*, 1991, **70**, 10, (Coll. Vol. 1991, **9**, 24).
- [10] D.V. Patel, R.J. Schmidt, S.A. Biller, E.M. Gordon, S.S. Robinson, V. Manne, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 2906.
- [11] G. Sun, N.J. Uretsky, L.J. Wallace, G. Shams, D.M. Weinstein, D.D. Miller, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 4430.
- [12] N.M. Okeley, Y. Zhu, W.A. van der Donk, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 3603.
- [13] J.B. Aggen, J.M. Humphrey, C.M. Gauss, H.B. Huang, A.C. Nairn, A.R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, **7**, 543.
- [14] L.D. Arnold, H.I. Assil, J.C. Vederas, *JACS*, 1989, **111**, 3973.
- [15] S.V. Pansare, G. Huyer, L.D. Arnold, J.C. Vederas, *Org. Synth*, **70**, 1 (Coll Vol., **9**, 58).
- [16] M.S. Lall, Y.K. Ramtohl, M.N.G. James, J.C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 1536.
- [17] F.C. Ross, N.P. Botting, P.D. Leeson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2643.
- [18] J.P.E. Hutchinson, K.E.B. Parkes, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7065.
- [19] A. Olma, A. Kudaj, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 6239.
- [20] A. Kudaj, A. Olma, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6445.
- [21] J.C. Sheehan, *JACS*, 1959, **81**, 6086.
- [22] A. Shanzer, J. Libman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1983, 846.
- [23] K.M. Sliedregt, A. Schouten, J. Kroon, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4237.
- [24] N. Valls, M. Borregán, J. Bonjoch, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3701.
- [25] Y. Pu, F.M. Martin, J.C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1280.
- [26] Y. Pu, Ch. Lowe, M. Sailer, J.C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3642, Ch. Lowe, Y. Pu, J.C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 10.
- [27] C. Solorzano, F. Antonietti, A. Duranti, A. Tontini, S. Rivara, A. Lodola, F. Vaco dio, G. Tarzia, D. Piomelli, M. Mor, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 5770.
- [28] F. Soucy, D. Wernic, P. Beaulieu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1991, **11**, 2885.
- [29] R.G. Pearson, *JACS*, 1963, **85**, 3533.
- [30] S.G. Nelson, K.L. Spencer, W.S. Cheung, S.J. Mamie, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 7081.
- [31] P.K. Chattaraj, H. Lee, R.G. Parr, *JACS*, 1991, **113**, 1855.
- [32] S.V. Pansare, J.C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 2311.
- [33] D.A. Lee, R.G. May, J.C. Vederas, *JACS*, 1988, **110**, 2237.
- [34] J. Kollonitsch, A.A. Patchett, S. Marburg, A.L. Maycock, L.M. Perkins, G.A. Doldouras, D.E. Duggan, S.D. Aster, *Nature*, 1978, **274**, 906.
- [35] E.D. Bergmann, A. Shani, *J. Chem. Soc.*, 1963, 3462.
- [36] J. McConathy, L. Martarello, E. Malveaux, J.C. Eugene, M. Vernon, N.E. Simpson, C.P. Simpson, G.D. Bowers, J.J. Olson, M.M. Goodman, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 2240.
- [37] L.T. Boulton, H.T. Stock, J. Raphy, D.C. Horwell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1999, **1**, 1421.
- [38] a) P. Bey, J.P. Vevert, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **14**, 1215; b) P. Bey, J.-P. Vevert, M. Kolb, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 2732.
- [39] O. Han, P.A. Frey, *JACS*, 1990, **112**, 8982.
- [40] B.G.M. Burgaud, D.C. Horwell, A. Padova, M.C. Pritchard, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 13035.
- [41] B.L. Kendrowski, C.H. Heathcock, *Heterocycles*, 2002, **58**, 601.
- [42] L.N. Jungheim, T.A. Shepherd, A.J. Baxter, J. Burgess, S.D. Hatch, P. Lubbehusen, M.A. Wiskerchen, M.A. Muesing, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 96.
- [43] E. Ami. K. Nakahara, A. Saito, J.-T. Nguyen, K. Hidaki, Y. Hamada, S. Nakatani, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 4213.
- [44] J.M. Elliott, M.A. Cascieri, G. Chicchi, S. Davies, F.J. Kelleher, M. Kurtz, T. Ladduwahetty, R.T. Lewis, A.M. MacLeod, K.J. Merchant, S. Sadowski, G.I. Stevenson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 1845.

- [45] A. Olma, M. Kędzierska, A.W. Lipkowski, A.J. Ejchart, M. Oleszczuk, *Peptides 2002*, Proceedings of the Twenty-Seventh European Peptide Symposium.
- [46] T. Fukujama, L. Xu, *JACS*, 1993, **115**, 8449.
- [47] N.D. Smith, M. Goodman, *Organic Lett.*, 2003, **5**, 1035.
- [48] A. Olma, *Pol. J. Chem.*, 2004, **78**, 831.
- [49] G. Ösapay, M. Goodman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 1599.
- [50] H. Shao, S.H.H. Wang, C.-W. Lee, G. Osapay, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 2956.
- [51] W.W. Epstein, Z. Wang, *Chem. Commun.*, 1997, 863.
- [52] D. Liotta, U. Sunay, H. Santiesteba, W. Markiewicz, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2605.
- [53] A. Schneider, O.E.D. Rodrigues, M.W. Paixão, H.R. Appelt, A.L. Braga, L.A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1019.
- [54] S. Higashibayashi, M. Kohno, T. Goto, K. Suzuki, T. Mori, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3707.
- [55] N. Kucharczyk, B. Badet, F. Le Goffic, *Synth. Commun.*, 1989, **19**, 1603.
- [56] A. Kudaj, A. Olma, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 6794.
- [57] K.S. Kim, P.C. Ryan, *Heterocycles*, 1990, **31**, 79.
- [58] S. Moura, E. Pinto, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 2325–2327.
- [59] T.J. Montine, K. Li, D.P. Perl, D. Galasko, *Neurology*, 2005, **65**, 768.
- [60] P.B. Cassidy, C.D. Poulter, *JACS*, 1996, **118**, 8761.
- [61] P. Rossi, F. Felluga, P. Scrimin, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7159.
- [62] A. Scarson, G. Zaupa, F.B. Houillon, L.J. Prins, P. Scrimin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 376.
- [63] E.S. Ratemi, J.C. Vederas, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7605.
- [64] S.H. Rosenberg, K.P. Spina, K.H.W. Woods, J. Polakowski, D.L. Martin, Z. Yao, H.H. Stein, J. Cohen, J.L. Barlow, D.A. Egan, K.A. Tricarico, W.R. Baker, H.D. Kleinert, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 449.
- [65] E. Marsault, K. Benakli, S. Beaubien, C. Saint-Louis, R. Déziel, G. Fraser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 4187.
- [66] P. Chaltin, E. Lescrinier, T. Lescrinier, J. Rozenski, Ch. Hendrix, H. Rosemeyer, R. Busson, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, *Helv. Chim. Act.*, 2002, **85**, 2258.
- [67] D.E. Jane, R. Kamboj, M. Derill, D. Bleakman, A. Mandelzys, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3645.
- [68] U. Diederichsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 165; oraz przypis 4a w publikacji: P. Lohse, B. Oberhauser, B. Oberhauser-Hofbauer, G. Baschang, A. Eschenmoser, *Croatica Chim. Acta*, 1996, **69**, 535.
- [69] F. Markus, H. Hoffmann, A.M.M. Brückner, T. Hupp, B. Engeks, U. Diederichsen, *Helv. Chim. Act.*, 2000, **83**, 2580.
- [70] C. Paradis-Bleau, M. Beaumont, F. Sanschagrin, N. Voyer, R.C. Levesque, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 1330.
- [71] T. Wagner, W.B. Davis, K.B. Lorenz, M.E. Michel-Beyerle, U. Diederichsen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3673.
- [72] E.C.R. Smith, L.A. McQuaid, J.W. Paschal, J. DeHoniesto, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4472.
- [73] P.A. Lohse, R. Felber, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2067.
- [74] J. Taunton, J.L. Collins, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 10412.
- [75] A. González-Roura, I. Navarro, A. Delgado, A. Llebaria, J. Casas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 862.
- [76] W.S. Horne, C.A. Olsen, J.M. Beierle, A. Montero, M.R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4718–4724.

WPLYW SUBSTYTUCJI KATIONOWEJ NA STRUKTURALNE I MAGNETYCZNE WŁAŚCIWOŚCI WYBRANYCH CHROMITÓW SELENOWYCH

INFLUENCE OF CATION SUBSTITUTION ON STRUCTURAL AND MAGNETIC PROPERTIES OF SELECTED CHROMIUM SELENIDES

Izabela Jendrzejewska

*Instytut Chemii, Uniwersytet Śląski
ul. Szkolna 9, 40-006 Katowice
e-mail: izajen@poczta.wp.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Chromity selenowe

1.1. Właściwości fizykochemiczne wybranych chromitów selenowych: $ZnCr_2Se_4$,
 $CuCr_2Se_4$, $CdCr_2Se_4$

2. Otrzymywanie spineli

3. Zastosowane metody badawcze

4. Układy domieszkowane nikiem

4.1. Układy $Cu_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ i $CuCr_{2-x}Ni_xSe_4$ – polikrystaliczne [37]

4.2. Układ $ZnCr_{2-x}Ni_xSe_4$ – monokrystaliczny [38]

4.3. Układ $Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ – polikrystaliczny [39, 40]

4.4. Układ $ZnCr_{2-x}Ni_xSe_4$ – polikrystaliczny [41]

4.5. Układ $Cd_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ – monokrystaliczny [42]

5. Układy domieszkowane cyną

5.1. Układ $Zn_xSn_yCr_zSe_4$ – polikrystaliczny [43–45]

5.2. Układ $CuCr_{2-x}Sn_xSe_4$ – polikrystaliczny [46]

5.3. Układ $Cd_xSn_yCr_zSe_4$ – polikrystaliczny [47]

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Izabela Jendrzejska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1989 roku pracuje w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, gdzie w latach 1989–1996 wykonała pracę doktorską pt. „Czteroskładnikowe związki o strukturze spinelowej w układzie $\text{Cu}_{1-x}\text{M}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ ($\text{M} = \text{Zn}, \text{In}$)”, pod kierunkiem prof. dr hab. I. Okońskiej-Kozłowskiej. Odbiła staż naukowy w Międzynarodowym Laboratorium Silnych Pól Magnetycznych i Niskich Temperatur we Wrocławiu. Swoje zainteresowania badawcze koncentruje na syntezie domieszkowanych selenospinelu oraz na określeniu

korelacji między ich strukturą a właściwościami magnetycznymi i elektrycznymi.

ABSTRACT

Selenospinelns with general formula ACr_2Se_4 ($A = Zn, Cu, Cd$) were doped with nickel and tin ions. The chemical synthesis was carried out based on solid phase reactions. To estimate the chemical composition of the mono- and polycrystalline compounds, the following methods were applied: JEOL scanning microscope and ICP-AES (Inductively Coupled Plasma – Atomic Emission Spectrometry). For the obtained polycrystalline compounds, their structural parameters were defined using X-ray diffraction analysis and Rietveld method. Definition of structure of the monocrystals was carried out using KM4 four-circle diffractometer and SHELX software. Magnetic properties were investigated with strong stationary magnetic fields up to 14 T in the temperature range of $4.2 \div 300$ K using an induction magnetometer and with stationary magnetic fields up to 0.5 T in the temperature range of $1.8 \div 300$ K using a SQUID superconducting magnetometer.

In the systems doped with nickel, depending on the reaction stoichiometry, nickel ions were directed to tetrahedral or octahedral positions. When the octahedral positions are fully occupied by chromium ions, small amounts of nickel directed to tetrahedral positions are able to occupy them. The increasing amount of Ni^{2+} ions tends to occupy the octahedral positions in accordance with preference energy, leading to change in structure from cubic to monoclinic one [19, 37, 38]. Nickel ions present in the spinel crystal lattice influence the magnetic properties of these compounds. For $ZnCr_{2-x}Ni_xSe_4$ system, an increase in values of effective magnetic moment and saturation magnetic moment accompanying the increase in nickel ions concentration was ascertained. It was caused by the presence of another magnetic ions in $ZnCr_2Se_4$ crystal lattice. The values of paramagnetic Curie-Weiss point and Néel point decrease with the increase in nickel concentration. It is associated with an increase in antiferromagnetic interactions in the system caused by nickel ions [39–41]. Like in the $Cd_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ system, saturation magnetic moment does not depend on the amount of nickel built-in, and the crystals exhibit strong ferromagnetic interactions. Lack of a change in saturation indicates that nickel is built in with compensated magnetic moment, or in a low-spin state ($S = 0$). Cadmium and nickel ions occupy tetrahedral positions and chromium ions – octahedral ones [42].

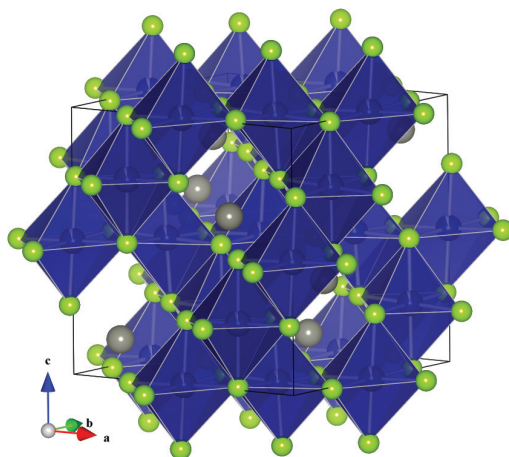
In the systems doped with tin, the reactions carried out in the solid phase were aimed to build in tin ions in tetra- and octahedral positions. X-ray diffraction studies confirmed the presence of tin ions in selected chromites. Mössbauer spectroscopy applied for the complex system $Zn_{1-x}Sn_xCr_2Se_4$ confirmed the presence of tin ions in two inequivalent positions: in tetrahedral and in octahedral environments. Based on these considerations, the general formula of these compounds may be as follows: $Zn_xSn_\delta Cr_\gamma Sn_\eta Se_4$, where δ – parameter describing the share of tin ions in tetrahedral sublattice, η – parameter describing the share of tin ions in octahedral sublattice [43]. Although tin ions does not contribute to a magnetic share, their presence in the crystal lattice promotes an increase in antiferromagnetic interactions in the studied compounds. Under the influence of tin ions, conductance changes from p-type (hole conduction) occurring in pure $ZnCr_2Se_4$ to n-type (electron conduction) [44, 45]. In $CuCr_{2-x}Sn_xSe_4$ system, magnetic properties change from ferromagnetic for nominal value $x = 0.2$ to antiferromagnetic for nominal value $x = 1.0$. These changes are caused by the presence of Sn^{4+} ions in the system, generating Cr^{2+} ions. The observed change in structure is caused by Jahn-Teller effect, occurring in the presence of Cu^{2+} and Cr^{2+} ions [46].

Keywords: crystal structure, X-ray diffraction, ferromagnetism, antiferromagnetism

Słowa kluczowe: struktura krystaliczna, dyfrakcja rentgenowska, ferromagnetyzm, antyferromagnetyzm

WPROWADZENIE

Spinele stanowią liczną grupę związków chemicznych o ogólnym wzorze AB_2X_4 , które krystalizują w strukturze spinelowej (układ regularny, grupa punktowa $m\bar{3}m$, grupa przestrzenna $Fd\bar{3}m$). Pozycja A ma koordynację tetraedryczną (pozycja Wyckoffa 8a, symetria $\bar{4}3m$) i jest zwykle obsadzana przez dwuwartościowe jony, takie jak np. Zn, Cd lub Hg. Pozycja B ma koordynację oktaedryczną (pozycja Wyckoffa 16d, symetria $\bar{3}m$ -antypryzmat trygonalny) i jest obsadzana przez jony trójwartościowe takie jak Cr, Mn lub Al. W spinelach tych aniony tlenowca (O, S, Se lub Te) lokują się w pozycjach węzłowych (specjalnych) 32e. Pozycje te są opisywane parametrem u , zwanym parametrem anionowym. Parametr ten definiuje się jako stosunek odległości między anionem a krawędzią komórki elementarnej do długości tej krawędzi. W idealnym przypadku struktury spinelu $u = 0,250$ (pozycja 2) [1, 2].



Rysunek 1. Komórka elementarna spinelu
Figure 1. Spinel unit cell

Spinele charakteryzują się różnorodnymi właściwościami fizykochemicznymi. Można je pogrupować następująco:

- półprzewodniki ferromagnetyczne: $CdCr_2S_4$, $CdCr_2Se_4$ [3, 4],
- antyferromagnetyki: $ZnCr_2O_4$, $CdCr_2O_4$ [5],
- półprzewodniki ferrimagnetyczne: $NiFe_2O_4$, $MnFe_2O_4$ [6]
- ferromagnetyki wykazujące przewodnictwo metaliczne: $CuCr_2Se_4$ [7].

Oprócz wymienionych grup związków należy jeszcze wymienić spinele wykazujące właściwości szkieł spinowych: $LiMn_2O_4$, $FeIn_2S_4$, $FeGa_2O_4$ [8, 9], spinele wykazujące właściwości nadprzewodzące: $CuRh_2X_4$ ($X = S, Se$) [10] oraz spinele o spiralnej strukturze magnetycznej: $HgCr_2S_4$ i $ZnCr_2Se_4$ [11, 12]. Te zróżnicowane właściwości powodują duże zainteresowanie w takich dziedzinach nauki jak chemia, fizyka, elektronika i elektrotechnika. Właściwości fizykochemiczne spineli mogą

ulegać zmianom pod wpływem domieszek wprowadzanych do ich sieci krystalicznej, np. w układzie $\text{Cu}_x\text{Zn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$ obserwuje się, w zależności od składu chemicznego, właściwości ferromagnetyczne i ferrimagnetyczne [13], natomiast w układzie $\text{Cu}_{1-x}\text{In}_{2/3x}\text{Cr}_2\text{Se}_4$ otrzymano związki wykazujące właściwości szkła spinowego [14].

1. CHROMITY SELENOWE

Celem pracy było określenie warunków syntezy oraz zbadanie wpływu substytucji kationowej w pozycjach tetraedrycznych i oktaedrycznych („*trigonal antiprismatic*”) na właściwości magnetyczne wybranych chromitów selenowych, a szczególnie wpływu na te właściwości:

- podstawienia niemagnetycznych jonów na +2 stopniu utlenienia jonami magnetycznymi w podsieci tetraedrycznej,
- podstawienia niemagnetycznych jonów na +2 stopniu utlenienia jonami niemagnetycznymi w podsieci tetraedrycznej,
- podstawienia magnetycznych jonów chromu Cr^{3+} jonami niżej magnetycznymi oraz jonami niemagnetycznymi w podsieci oktaedrycznej.

Podstawowymi chromitami były związki ZnCr_2Se_4 , CuCr_2Se_4 i CdCr_2Se_4 . Wyboru dokonano ze względu na odmienne właściwości fizyczne tych związków. Związki te są spinelami normalnymi i krystalizują w układzie regularnym. W związkach tych jony chromu charakteryzują się największym momentem magnetycznym (jon Cr^{3+} : $\mu_{\text{sat}} = 3,0 \mu_{\text{B}}$, $\mu_{\text{eff}} = 3,87 \mu_{\text{B}}$). W związkach chemicznych chrom występuje najczęściej jako jon Cr^{3+} , dzięki trwałej konfiguracji elektronowej $3d^3$. Może też występować w konfiguracji $3d^2$ jako jon Cr^{4+} oraz $3d^4$ jako jon Cr^{2+} [15]. Najbardziej typową liczbą koordynacji jest 6 – koordynacja oktaedryczna. Oznacza to, że magnetyczne jony Cr^{3+} otoczone są przez ujemnie naładowane jony ligandów (np. O^{2-} , S^{2-} , Se^{2-} , Te^{2-}), których ładunki wytwarzają pole elektrostatyczne zwane wewnętrznym polem krystalicznym. W magnetycznych związkach zawierających chrom (LiCrO_2 , NaCr_2O_4 , ZnCr_2O_4 , MgCr_2O_4 , ZnCr_2S_4 i ZnCr_2Se_4) odkryto, że odległość między sąsiednimi jonami chromu rośnie od 2,88 Å dla LiCrO_2 do 3,71 Å dla ZnCr_2Se_4 , a wzrostowi temu towarzyszy zmiana uporządkowania magnetycznego. Biorąc pod uwagę molową stałą Curie C_M oraz paramagnetyczną temperaturę Curie-Weissa dla najmniejszych odległości obserwuje się silne antyferromagnetyczne sprzężenie momentów magnetycznych zlokalizowanych na jonach chromu ($\Theta_{CW} = -577 \text{ K}$), natomiast dla największej odległości Cr–Cr ($\Theta_{CW} = 115 \text{ K}$) momenty magnetyczne jonów chromu sprzęgają się ferromagnetycznie. Pozwala to wykorzystać jony chromu do otrzymywania związków chemicznych o różnym uporządkowaniu magnetycznym i o różnej wartości momentu magnetycznego.

Wprowadzenie domieszki (trzeciego kationu) do macierzystej matrycy spinelowej może mieć istotny wpływ na jej właściwości strukturalne i magnetyczne.

Jako domieszki wybrano jony niklu i cyny.

Jony niklu występują głównie na +2 stopniu utlenienia, tworząc kompleksy oktaedryczne. Jon Ni^{2+} ma konfigurację $3d^8$ i efektywny moment magnetyczny równy $2,83 \mu_B$. Niezwykle interesujący jest szereg związków niklu o ogólnym wzorze NiCr_2X_4 ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$). Obserwuje się tu zmianę struktury krystalicznej wraz ze zmianą anionu. Związek NiCr_2O_4 jest spinelem normalnym, w którym jony Ni^{2+} zajmują pozycje tetraedryczne, natomiast NiCr_2S_4 i NiCr_2Se_4 krystalizują w układzie jednoskośnym i są izostrukuralne z Cr_3S_4 .

W komórce elementarnej NiCr_2Se_4 aniony tworzą zwartą, heksagonalną warstwę, a wszystkie kationy zajmują pozycje oktaedryczne, parametry sieciowe przedstawiają się następująco : $a = 6,24 \text{ \AA}$, $b = 3,59 \text{ \AA}$, $c = 11,54 \text{ \AA}$, $\beta = 91^\circ$. Struktura tego typu jest najczęściej opisywana jako struktura typu NiAs z uporządkowanymi wakansami. Do temperatury około 350 K NiCr_2Se_4 wykazuje cechy półprzewodnika typu n , powyżej tej temperatury wykazuje zmianę przewodnictwa na typ p [16–18]. Interesującym jest więc zbadanie zmian zachodzących w matrycy spinelu pod wpływem wbudowanego do sieci krystalicznej niklu.

Cyna występuje głównie na +2 i +4 stopniu utlenienia. Związki cyny na +4 stopniu utlenienia mają najczęściej liczby koordynacji 6 i 4, a na +2 stopniu utlenienia są bardziej zróżnicowane. Należy też nadmienić, że izotop ^{119}Sn jest nuklidem mössbauerowskim, dzięki czemu związki zawierające w swojej sieci krystalicznej domieszkę cyny można badać wykorzystując spektroskopię Mössbauera. W dziedzinie krystalografii metoda ta stanowi uzupełnienie analizy rentgenostrukuralnej. Uzyskiwane dzięki tej metodzie dane magnetyczne i elektryczne, dotyczące jądra atomu i jego najbliższego otoczenia w sieci przestrzennej stanowią istotny wkład w poznanie budowy wewnętrznej kryształów. Efekt Mössbauera stwarza też możliwości wyznaczenia charakteru wiązań chemicznych na podstawie rozkładu gęstości elektronowej w obszarze jądra, a przez to określania elektroujemności, wartościowości i koordynacji jonów (atomów).

Ze względu na swoje właściwości, cyna jest niezwykle ciekawą domieszką, która może w istotny sposób wpływać na właściwości fizykochemiczne macierzystej matrycy spinelu [15].

1.1. WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE WYBRANYCH CHROMITÓW SELENOWYCH: ZnCr_2Se_4 , CuCr_2Se_4 , CdCr_2Se_4

Dla spineli tlenowych, uwzględniając energię kulombowską, energię odpychania, efekt wiązań kowalencyjnych i energię pola krystalicznego (dla średniego parametru sieciowego $8,40 \text{ \AA}$) oraz średni parametr anionowy $u = 0,257$, wyznaczono dla jonów na +2 i na +3 stopniu utlenienia energię preferencji do zajmowania pozycji oktaedrycznych. Z wartości tej energii oraz z wielkości promieni jonowych można wstępnie oszacować, czy dana domieszka wbuduje się do sieci krystalicznej wybranego chromitu selenowego. W Tabeli 1 przedstawiono energie preferencji, konfigu-

racje elektronowe, promienie jonowe oraz efektywne momenty magnetyczne dla jonów tworzących szereg spinelowy ACr_2Se_4 ($A = Zn, Cu, Cd$).

Tabela 1. Konfiguracje elektronowe, promienie jonowe, energie preferencji do zajmowania pozycji oktaedrycznych E_v oraz momenty magnetyczne dla wybranych kationów [19, 20]

Table 1. The electron configuration, ionic radii, site-preference-energy E_v and magnetic moments for selected cations

Jon	Konfiguracja elektronowa	Promień jonowy (Å)	E_v (kJ/mol·K)	Efektywny moment magnetyczny (μ_B)
Zn ²⁺	[Ar] 3d ¹⁰	0,60	-132,3	0
Cu ²⁺	[Ar] 3d ⁹	0,57	-0,40	1,73
Cd ²⁺	[Kr] 4d ¹⁰	0,78	-121,8	0
Sn ²⁺	[Kr] 4d ¹⁰ 5s ²	1,12	-	0
Sn ⁴⁺ (w pozycji tetraedrycznej)	[Kr] 4d ¹⁰	0,55	-	0
Sn ⁴⁺ (w pozycji oktaedrycznej)	[Kr] 4d ¹⁰	0,69	-	0
Ni ²⁺ (w pozycji tetraedrycznej)	[Ar] 3d ⁸	0,55	37,7	2,83
Ni ²⁺ (w pozycji oktaedrycznej)	[Ar] 3d ⁸	0,69	37,7	2,83
Cr ³⁺	[Ar] 3d ³	0,62	69,5	3,87
Cr ²⁺	[Ar] 3d ⁴	0,73(LS)/0,80(HS)	-	2,83(LS)/4,90(HS)

ZnCr₂Se₄

W temperaturze pokojowej ZnCr₂Se₄ jest półprzewodnikiem typu *p* ze spiralną strukturą magnetyczną (kął spirali $\phi = 42 \pm 1^\circ$), temperaturą Néela równą 21 K, dodatnią wartością paramagnetycznej temperatury Curie-Weissa ($\Theta_{CW} \sim 115$ K) i stałą molową $C_M = 3,54$ K/mol [21–23]. Wartość momentu magnetycznego w stanie nasycenia wynosi $\mu_{sat} = 6,1 \mu_B$, moment efektywny $\mu_{eff} = 5,90 \mu_B$ [24]. Parametr sieciowy *a* wynosi 10,4891 Å, zaś parametr anionowy *u* ma wartość 0,253 [25]. Pojawia się tu obszar ujemnej rozszerzalności termicznej w zakresie temperatur od T_N do 100 K [26]. Właściwości magnetyczne ZnCr₂Se₄ można wyjaśnić rozważając oddziaływania pomiędzy najbliższymi i dalszymi sąsiadami jonów Cr³⁺, które zajmują pozycje wyłącznie oktaedryczne ze względu na dużą energię preferencji do zajmowania tych pozycji (Tab. 1).

W ZnCr₂Se₄ dominują dwa typy oddziaływań:

1. oddziaływania Cr–Se–Cr ferromagnetyczne
2. oddziaływania Cr–Se–Se–Cr antyferromagnetyczne

W związku z tym momenty magnetyczne jonów Cr³⁺ tworzą poniżej temperatury Néela płaską spiralę antyferromagnetyczną, a w płaszczyźnie (001) są uporządkowane ferromagnetycznie, o czym świadczy wysoka i dodatnia wartość paramagnetycznej temperatury Curie-Weissa [27].

CuCr₂Se₄

Spinel CuCr₂Se₄ jest ferromagnetykiem o następujących parametrach: $T_C = 460$ K, $\Theta_{CW} = 465$ K, $C_M = 2,50$ K/mol i wykazuje przewodnictwo metaliczne. Namagnesowanie nasycenia w 4,2 K wynosi $\mu_{sat} = 4,94 \mu_B$. Oddziaływania ferromagnetyczne są tutaj wzmacnione poprzez sprzężenie z pasmem przewodnictwa. Oddziaływania antyferromagnetyczne tu nie występują lub są znikomo małe [28, 29]. Parametr sieciowy a ma wartość 10,377 Å i zmienia się liniowo wraz ze zmianą temperatury, parametr anionowy u ma wartość 0,257 [30].

CdCr₂Se₄

W spinelu CdCr₂Se₄ wartość parametru sieciowego wynosi 10,741 Å, a parametr anionowy u ma wartość 0,267 [31, 32]. CdCr₂Se₄ jest ferromagnetykiem o następujących parametrach: $T_C = 130$ K, $\Theta_{CW} = 200$ K; wykazuje właściwości półprzewodnikowe typu p . Namagnesowanie nasycenia w 4,2 K wynosi $\mu_{sat} = 5,30 \mu_B$, natomiast efektywny moment magnetyczny ma wartość $\mu_{eff} = 5,49 \mu_B$ [33, 34].

2. OTRZYMYWANIE SPINELI

Związki chemiczne o strukturze spinelowej domieszkowane Ni i Sn otrzymano w oparciu o reakcje w fazie stałej, stosując następujące metody:

- Spiekanie binarnych selenków w celu otrzymania związków w postaci polikrystalicznej. Stechiometryczne naważki selenków przenoszono ilościowo do ampuł ze szkła kwarcowego, a następnie zatapiano po uprzednim odpompowaniu powietrza. Tak przygotowane ampuły spiekano w piecu komorowym przez 168 godzin, proces spiekania prowadzono 2–3 krotnie w temperaturze 1073 K lub 1173K w zależności od układu.
- Gazowy transport chemiczny w celu otrzymania związków w postaci monokrystalicznej. Stechiometryczne ilości binarnych selenków oraz środka transportującego (bezwodny CrCl₃) przenoszono ilościowo do ampuł ze szkła kwarcowego i zatapiano po odpompowaniu powietrza. Ampułę umieszczano w dwustrefowym piecu poziomym i prowadzono proces hodowli przez ok. 300 godzin. Niezwykle istotnym parametrem tej reakcji jest dobór temperatury stref rozpuszczania i krystalizacji. W oparciu o termodynamiczny model gazowego transportu chemicznego można wyznaczyć przebieg zależności stałych reakcji (K_a) od temperatury dla reakcji transportujących zachodzących w układzie. Ponieważ powyżej 773 K CrCl₃ dysocjuje na CrCl₂ i Cl₂, które łącząc się ze sobą powodują powstanie CrCl₄, dlatego w obliczeniach termodynamicznych uwzględniono reakcje transportowe zachodzące z udziałem gazowych CrCl₃, CrCl₄ i Cl₂. Model ten pozwala przewidywać

rezultaty doświadczeń oraz sprawdzać zgodność obliczeń termodynamicznych z eksperymentem. W procesie hodowli monokryształów bierze się pod uwagę zakres temperatur, w których wartość $\log K_a$ jest bliska zeru [35, 36]. Przykładowe wykresy zależności $\log K_a = f(T)$ są pokazane w dalszej części pracy. Modele termodynamiczne dla badanych układów monokrystalicznych obliczono przy wykorzystaniu programu komputerowego HSC Chemistry.

3. ZASTOSOWANE METODY BADAWCZE

Do wyznaczenia składów chemicznych związków mono- i polikrystalicznych zastosowano następujące metody:

1. mikroskop skaningowy JEOL
2. metodę ICP-AES (ang. *Inductively Coupled Plasma – Atomic Emission Spectrometry*)

Otrzymane związki polikrystaliczne zbadano przy użyciu dyfraktometru polikrystalicznego Philips X'Pert (PW 3050). W oparciu o rentgenowską analizę strukturalną oraz stosując metodą Rietvelda określono parametry struktury dla otrzymanych związków: parametry sieciowe a oraz parametry anionowe u .

Wyznaczenie parametrów struktury dla monokryształów wykonano przy użyciu dyfraktometru czteroosiowego KM4. Strukturę określono w oparciu o pakiet programów komputerowych SHELX.

W celu określenia właściwości magnetycznych przeprowadzono pomiary za pomocą następujących technik pomiarowych:

- silnych stacjonarnych pól magnetycznych do 14 T w przedziale temperatur 4,2–300 K z wykorzystaniem magnetometru indukcyjnego,
- stacjonarnych pól magnetycznych do 0,5 T w przedziale temperatur 1,8–300 K przy zastosowaniu magnetometru nadprzewodzącego SQUID.

Efektywny moment magnetyczny wyznaczono w oparciu o równanie:

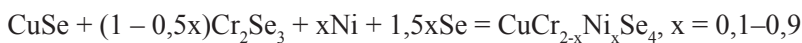
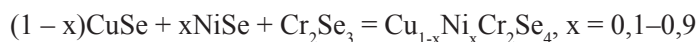
$\mu_{eff} = 2,83 \cdot (C_M)^{1/2}$, gdzie stała molowa C_M została wyznaczona z prawa Curie-Weissa w obszarze wysokotemperaturowym.

Dla układu $Zn_xSn_yCr_zSe_4$ zastosowano jako dodatkowe metody badawcze badania elektryczne oraz spektroskopię Mössbauera.

4. UKŁADY DOMIESZKOWANE NIKLEM

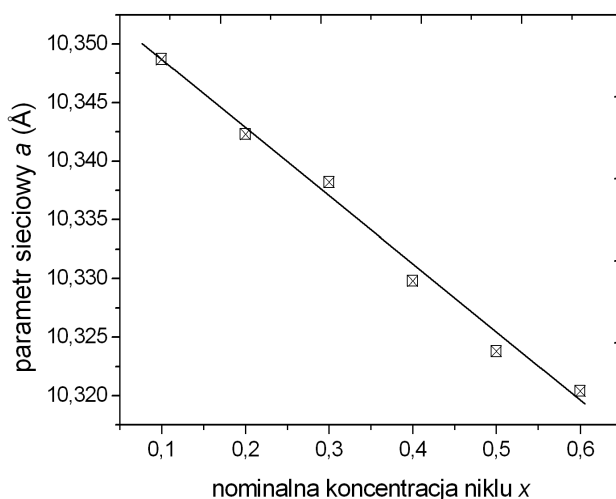
4.1. UKŁADY $Cu_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ i $CuCr_{2-x}Ni_xSe_4$ – POLIKRYSTALICZNE [37]

Wpływ jonów niklu na strukturę krystaliczną $CuCr_2Se_4$ badano w dwóch układach $Cu_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ i $CuCr_{2-x}Ni_xSe_4$. Związki polikrystaliczne otrzymano w wyniku reakcji w fazie stałej:



Skład fazowy i parametry sieciowe otrzymanych związków polikrystalicznych wyznaczono w oparciu o rentgenowską analizę strukturalną.

W układzie $\text{Cu}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ faza spinelowa tworzy się tylko dla $x = 0,1, 0,2$. W zakresie $x = 0,3-0,7$ w układzie istnieją dwie fazy: spinelowa i jednoskośna, natomiast dla $x \geq 0,8$ w układzie tworzy się tylko faza jednoskośna typu Cr_3S_4 . Parametry sieciowe maleją od wartości $10,3487(3) \text{ \AA}$ dla $x = 0,1$ do wartości $10,3204(2) \text{ \AA}$ dla $x = 0,6$ ze wzrostem ilości niklu (Tab. 2). Zależność parametru sieciowego od składu jest liniowa, zatem prawo Vegarda jest w tym zakresie spełnione (Rys. 2).



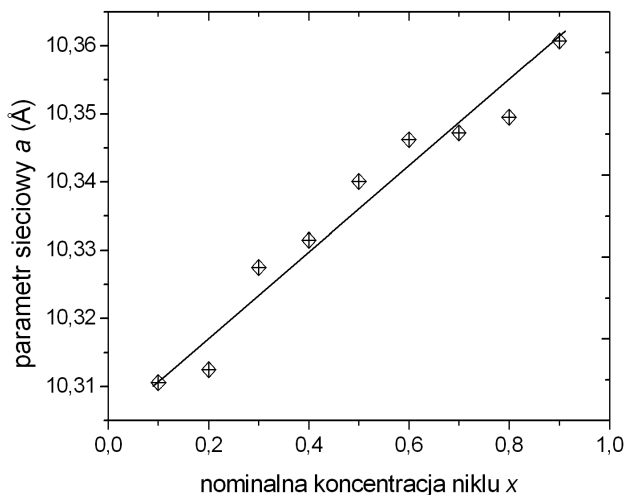
Rysunek 2. Zależność parametru sieciowego od składu chemicznego x dla układu $\text{Cu}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$
 Figure 2. Dependence of lattice parameters on chemical composition x for $\text{Cu}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ – system

Wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Z obniżenia wartości parametrów sieciowych można wnioskować, że w zakresie $x = 0,3-0,7$ tworzy się faza spinelowa do której wbudowała się część jonów niklu, natomiast pozostała część niklu tworzy NiCr_2Se_4 krystalizujący w układzie jednoskośnym.

Tabela 2. Skład fazowy i parametry sieciowe dla układu $\text{Cu}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$
 Table 2. The phase composition and lattice parameters for $\text{Cu}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ system

X	$\text{Cu}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$	
	Skład fazowy	Parametr sieciowy (Å)
0,1	spinel	10,3487(3)
0,2	spinel	10,3423(2)
0,3	spinel, śladowe ilości fazy jednoskośnej	10,3382(1)
0,4	spinel, śladowe ilości fazy jednoskośnej	10,3298(3)
0,5	spinel, śladowe ilości fazy jednoskośnej	10,3238(1)
0,6	spinel, faza jednoskośna typu Cr_3S_4	10,3204(2), $a = 6,370(1)$, $b = 3,634(3)$
0,7	faza jednoskośna typu Cr_3S_4 śladowe ilości fazy spinelowej	$c = 11,250(2)$, $\beta = 91,601^\circ$ $a = 6,343(2)$, $b = 3,627(3)$
0,8	faza jednoskośna typu Cr_3S_4	$c = 11,264(1)$, $\beta = 91,529^\circ$ $a = 6,265(3)$, $b = 3,590(1)$
0,9	faza jednoskośna typu Cr_3S_4	$c = 11,340(1)$, $\beta = 91,240^\circ$ $a = 6,291(2)$, $b = 3,594(1)$ $c = 11,299(2)$, $\beta = 91,382^\circ$

W układzie $\text{CuCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ faza spinelowa tworzy się w całym badanym zakresie. Parametr sieciowy rośnie od wartości 10,3106(4) Å dla $x = 0,1$ do wartości 10,3607(2) Å dla $x = 0,9$ wraz ze wzrostem ilości niklu. Zależność parametru sieciowego od ilości niklu w tym układzie również jest liniowa i spełnia prawo Vegarda (Rys. 3).

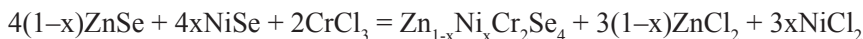


Rysunek 3. Zależność parametru sieciowego od składu chemicznego x dla układu $\text{CuCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$
 Figure 3. Dependence of lattice parameter on chemical composition x for $\text{CuCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ – system

Na podstawie tych badań stwierdzono, że jony niklu obsadzają pozycje oktaedryczne zgodnie z energią preferencji (Tab. 1). Przy substytucji jonów miedzi jonami niklu, ze wzrostem ilości niklu zaczyna tworzyć się faza jednoskośna, a zanika faza spinelowa. Stabilizacja pozycji oktaedrycznych spowodowana wiązaniem kowalencyjnym oraz duża wartość energii preferencji jonów Ni^{2+} do pozycji oktaedrycznych powodują, że tworzący się w układzie NiCr_2Se_4 krystalizuje w strukturze Cr_3S_4 , w której obydwa kationy mają koordynację oktaedryczną. Natomiast podstawienie jonów chromu jonami niklu nie powoduje zmian w strukturze krystalicznej. Faza spinelowa tworzy się w całym badanym zakresie stężeń ($x = 0,1-0,9$).

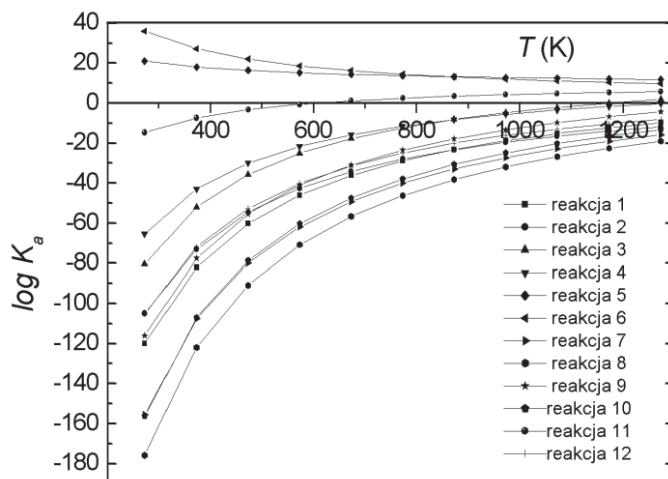
4.2. UKŁAD $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ – MONOKRYSTALICZNY [38]

Monokryształy w układzie ZnSe-NiSe-CrCl_3 otrzymano metodą gazowego transportu chemicznego zgodnie z reakcją:



$$\text{dla } x = 0,1, 0,2$$

Warunki hodowli monokryształów dobrano w oparciu o obliczenia termodynamiczne. Poniżej, na Rys. 4 przedstawiono wykres prezentujący zależności stałej równowagi od temperatury dla reakcji ZnSe i NiSe z CrCl_3 (reakcje 1–4), z CrCl_4 (reakcje 5–8) i z Cl_2 (reakcje 9–12). Do hodowli monokryształów wybrano zakres temperatur, w którym $\log K_a \sim 0$.



Rysunek 4. Zależność stałej równowagi od temperatury dla reakcji transportujących w układzie ZnSe-NiSe-CrCl_3

Figure 4. Dependence of the equilibrium constant K_a on the reaction temperature for transporting reactions in the ZnSe-NiSe-CrCl_3 -system

Przyjęto następujące warunki reakcji: ilości substratów – ZnSe od 12,8 do 14,4 mmol, NiSe – od 1,6 do 3,2 mmol, CrCl₃ – 8 mmoli, temperatura strefy rozpuszczania – 973–1173 K, temperatura strefy krystalizacji – 933–1143 K, różnica temperatur – 30–40 K.

Składy chemiczne otrzymanych monokryształów wyznaczono za pomocą mikroskopu skaningowego JEOL. Do dalszych badań strukturalnych i magnetycznych wybrano trzy monokryształy z różną ilością wbudowanego niklu. Strukturę kryształów wyznaczono przy użyciu dyfraktometru czterokołowego KM-4 (Oxford Diffraction) z kamerą CCD, działającego w geometrii κ i przy długości fali MoKa (0,71 Å) z użyciem monochromatora grafitowego. Na podstawie badań strukturalnych stwierdzono, że model opisujący rozkład kationów jest następujący: (Zn)[Cr_{2-x}Ni_x]Se₄, gdzie $x = 0,03, 0,05, 0,1$; (() – oznacza położenie w pozycjach tetraedrycznych, [] – oznacza położenie w pozycjach oktaedrycznych), a badane monokryształy krystalizują w układzie regularnym (grupa przestrzenna $Fd\bar{3}m$). Zaobserwowano wzrost parametrów sieciowych wraz ze wzrostem ilości niklu w sieci krystalicznej, co wskazuje na to, że jony niklu lokują się w pozycjach oktaedrycznych (promienie jonowe Ni²⁺ są większe niż Cr³⁺, Tab. 1). Parametry sieciowe a i parametry anionowe u oraz współczynniki udokładnienia struktury przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Parametry strukturalne dla monokryształów ZnCr_{2-x}Ni_xSe₄
Table 3. The structural parameters for single crystals ZnCr_{2-x}Ni_xSe₄

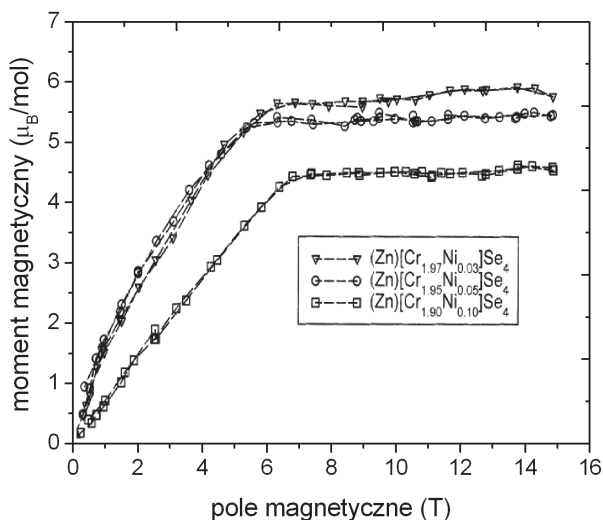
Wzór chemiczny	a (Å)	u	R_{int}	wR_2	R_1 all
(Zn)[Cr _{1,97} Ni _{0,03}]Se ₄	10,488(1)	0,25931(3)	0,052	0,125	0,035
(Zn)[Cr _{1,95} Ni _{0,05}]Se ₄	10,491(1)	0,25938(6)	0,067	0,140	0,044
(Zn)[Cr _{1,90} Ni _{0,10}]Se ₄	10,494(1)	0,25934(4)	0,061	0,127	0,031

W układzie tym o rozmieszczeniu kationów w sieci krystalicznej decydują głównie stechiometria oraz energia preferencji poszczególnych kationów do zajmowania pozycji oktaedrycznych. Jony Cr³⁺ i Ni²⁺ mają największe preferencje do zajmowania pozycji oktaedrycznych (Tab. 1) i wobec pełnego obsadzenia pozycji tetraedrycznych przez jony Zn²⁺, zarówno Cr³⁺ jak i Ni²⁺ obsadzają pozycje oktaedryczne. Model opisujący rozkład kationów potwierdzono badaniami magnetycznymi, które przeprowadzono w silnych polach magnetycznych do 14 T i w temperaturze ciekłego helu. Nasylenie magnetyczne zaobserwowano przy wyższych wartościach przyłożonego pola magnetycznego (powyżej 5 T), natomiast wartości nasyconych momentów magnetycznych maleją wraz ze wzrostem ilości wbudowanego niklu w porównaniu do czystego ZnCr₂Se₄ (Tab. 4, Rys. 5). Spowodowane jest to tym, że jony Ni²⁺ mają konfigurację $3d^8$ i ich moment magnetyczny równy $2,83 \mu_B$ jest mniejszy w porównaniu do jonów Cr³⁺ ($3d^3$), dla których moment magnetyczny wynosi $3,87 \mu_B$.

Tabela 4. Namagnesowanie nasycenia dla monokryształów $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ wyznaczone na cząsteczkę i na atom chromu

Table 4. The saturation magnetization for single crystals $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ calculated per molecule and per chromium atom

Wzór chemiczny	$\mu_{\text{sat}}, T = 4,2 \text{ K}$	
	$\mu_{\text{B}}/\text{mol}$	μ/Cr
$(\text{Zn})[\text{Cr}_{1,97}\text{Ni}_{0,03}]\text{Se}_4$	5,40	2,74
$(\text{Zn})[\text{Cr}_{1,95}\text{Ni}_{0,05}]\text{Se}_4$	4,96	2,54
$(\text{Zn})[\text{Cr}_{1,90}\text{Ni}_{0,10}]\text{Se}_4$	4,18	2,20
ZnCr_2Se_4 [23–25]	5,90	2,87
Jon Cr^{3+}	–	3,0



Rysunek 5. Izotermy namagnesowania dla monokryształów $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$

Figure 5. Magnetization isotherms for single crystals $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$

4.3. UKŁAD $\text{Zn}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ – POLIKRYSTALICZNY [39, 40]

Wpływ jonów niklu na strukturę krystaliczną ZnCr_2Se_4 badano w dwóch układach $\text{Zn}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ i $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$. Związki polikrystaliczne otrzymano w wyniku reakcji w fazie stałej:

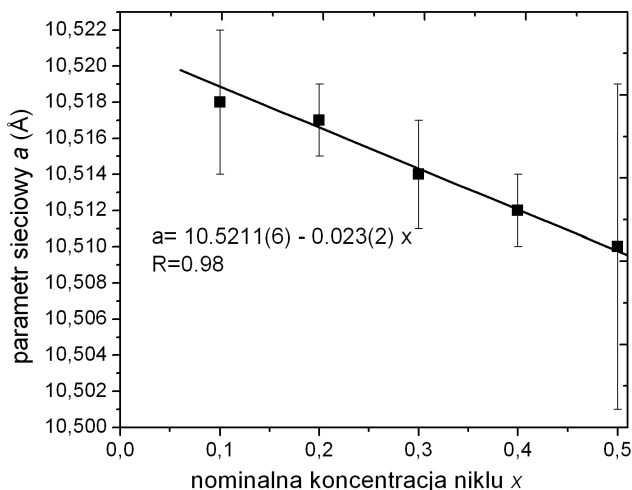
1. $(1-x)\text{ZnSe} + x\text{NiSe} + \text{Cr}_2\text{Se}_3 = \text{Zn}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$, $x = 0,1 - 0,9$
2. $\text{ZnSe} + (1 - 0,5x)\text{Cr}_2\text{Se}_3 + x\text{Ni} + 1,5x\text{Se} = \text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$, $x = 0,1 - 0,9$

W układzie $Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ [39] jednofazowe spiniele otrzymano tylko dla $x = 0,1, 0,2$, podobnie jak w układzie $Cu_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$. W przedziale $x = 0,3-0,7$ w układzie zidentyfikowano dwie fazy: spinelową i jednoskośną, a dla $x \geq 0,8$ tylko fazę jednoskośną typu Cr_3S_4 . Dla jednofazowych związków wyznaczono skład chemiczny przy użyciu mikroskopu skaningowego. Wyniki prezentowane są w Tabeli 5.

Tabela 5. Skład fazowy i parametry sieciowe dla układu $Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$
Table 5. The phase composition and lattice parameters for $Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$ system

x	$Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$	
	Skład fazowy	Parametr sieciowy (Å)
0,1	spinel, $Zn_{0,94}Ni_{0,12}Cr_{2,00}Se_4$	10,518(4)
0,2	spinel, $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$	10,517(2)
0,3	spinel, śladowe ilości fazy jednoskośnej	10,514(3)
0,4	spinel, śladowe ilości fazy jednoskośnej	10,512(2)
0,5	spinel, śladowe ilości fazy jednoskośnej	10,510(9)
0,6	faza jednoskośna typu Cr_3S_4 śladowe ilości spinelu	$a = 6,294(1)$, $b = 3,613(2)$, $c = 11,272(4)$; $\beta = 91,11^\circ$
0,7	faza jednoskośna typu Cr_3S_4 śladowe ilości fazy spinelowej	$a = 6,312(1)$, $b = 3,628(2)$, $c = 11,288(3)$; $\beta = 91,31^\circ$
0,8	faza jednoskośna typu Cr_3S_4	$a = 6,3087(1)$, $b = 3,6137(2)$, $c = 11,300(1)$; $\beta = 91,30^\circ$
0,9	faza jednoskośna typu Cr_3S_4	$a = 6,3105(1)$, $b = 3,6249(2)$, $c = 11,330(1)$; $\beta = 91,12^\circ$

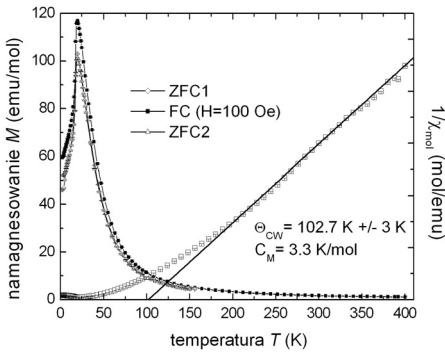
Zależność parametru sieciowego od ilości niklu dla otrzymanej fazy spinelowej jest liniowa i spełnia prawo Vegarda (Rys. 6).



Rysunek 6. Zależność parametru sieciowego od składu chemicznego x dla układu $Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$
Figure 6. Dependence of lattice parameters on chemical composition x for $Zn_{1-x}Ni_xCr_2Se_4$. Vegard's law linear fit was done for all data points

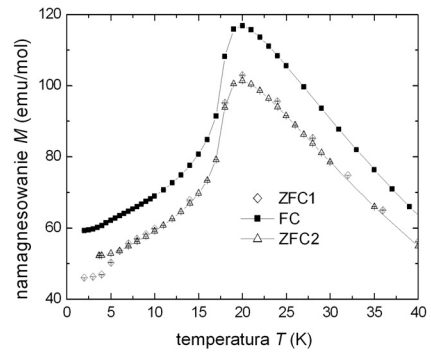
W układzie tym, dla $x = 0,1, 0,2$ jony niklu obsadzają pozycje tetraedryczne, zgodnie ze stechiometrią reakcji i tworzy się struktura spinelowa. Ze wzrostem ilości niklu wprowadzanego do układu, w układzie tworzą się dwie fazy: spinelowa i jednoskośna. Można sądzić, że faza spinelowa tworząca się w zakresie stężeń $x = 0,3-0,7$ zawiera część jonów niklu, a ich nadmiar wydzieliła się w postaci fazy jednoskośnej. Świadczy o tym obniżenie wartości parametrów sieciowych fazy spinelowej wraz ze wzrostem ilości niklu ($r_{Ni} = 0,55 \text{ \AA}$ w otoczeniu tetraedrycznym, $r_{Zn} = 0,60 \text{ \AA}$). Dalszy wzrost ilości niklu powoduje zanik struktury regularnej spinelu, a powstaje struktura jednoskośna, w której jony niklu obsadzają pozycje oktaedryczne, zgodnie z energią preferencji.

Do dalszych badań magnetycznych z użyciem silnych pól magnetycznych oraz przy użyciu magnetometru nadprzewodzącego SQUID (Quantum Design MPMS-7 magnetometer) wybrano związek o składzie $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$. Wyniki prezentowane są na Rysunkach 7a, 7b i 8 oraz w Tabeli 6.



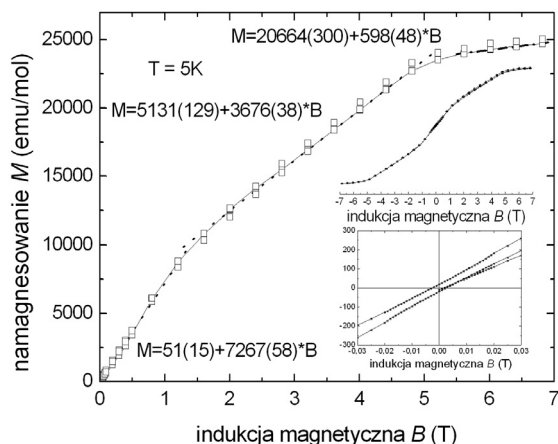
Rysunek 7a. Zależność temperaturowa namagnesowania (oś po lewej) i odwrotność podatności molowej (prawa oś pionowa) dla związku $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$. Pomiar ZFC1 dla próbki chłodzonej bez zewnętrznego pola magnetycznego wykonano przed pomiarem izotermy namagnesowania $M(H)$. Pomiary dla próbki chłodzonej w zewnętrznym polu 100 Oe FC i bez ZFC2 wykonano po pomiarze $M(H)$

Figure 7a. Zero-field cooled (ZFC) and field cooled (FC) $M(T)$ of $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$. ZFC1 was recorded before 7Tesla $M(H)$ run and FC and ZFC2 were recorded after it. Open squares and the straight line present the fit to the Curie-Weiss law



Rysunek 7b. Powiększenie niskotemperaturowego obszaru pomiaru namagnesowania dla związku $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ pokazuje rozmyty obszar przejścia fazowego. Różnica między pomiarami ZFC/FC spowodowana jest obecnością małej składowej ferromagnetycznej od około 120 K

Figure 7b. Enlargement of $M(T)$ low temperature region of $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ showing diffuse transition temperature and the difference between ZFC and FC curves which has to be attributed to small ferromagnetic component appearing about 120 K. Both ZFC curve coincide in the whole measured range



Rysunek 8. Izoterma namagnesowania dla związku $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ w $T = 5$ K wykazuje małą histerezę (rysunek wewnątrz poniżej) i zawiera 3 liniowe obszary (0,1,4), (1,4,5) i > 5 T. Rezultaty dopasowania są przedstawione na rysunku. Rysunek wewnątrz powyżej przedstawia symetrię obszaru prostoliniowego dla pola dodatniego i ujemnego

Figure 8. Magnetization isotherm at 5 K for $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ shows small hysteresis (see bottom inset) and consists of 3 linear regions (0,1,4), (1,4,5) and > 5 T. Fit results are presented on figure. Upper inset shows the symmetry of the linear regions for both positive and negative fields

Tabela 6. Najważniejsze parametry magnetyczne dla związku $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ w porównaniu do czystego $ZnCr_2Se_4$

Table 6. The most important magnetic parameters for $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ in comparison with the pure $ZnCr_2Se_4$

Wzór chemiczny	μ_{eff} (μ_B/mol)	μ_{sat} (μ_B/mol)	Θ_{C-W} (K)	T_N (K)	C_M (K/mol)
$ZnCr_2Se_4$ [21–24]	5,47	5,9	118	21	3,74
$Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$	5,16	6,42	102,7	20	3,30

Dla $Zn_{0,79}Ni_{0,18}Cr_{2,18}Se_4$ wartość magnetycznego momentu nasycenia wynosi $6,42 \mu_B/mol$. Jony niklu wbudowując się w miejsce niemagnetycznego cynku podwyższają ten moment w porównaniu z czystym $ZnCr_2Se_4$ (Tab. 6), co świadczy o tym, że jony niklu Ni^{2+} w pozycjach tetraedrycznych są w stanie wysokospinowym ($S = 1$).

Z pomiarów podatności magnetycznej wyznaczono temperaturę Curie-Weissa $\Theta_{CW} = 102 \pm 3$ K i stałą molową $C_M = 3,3$ K/mol, stąd wyznaczony efektywny moment magnetyczny wynosi $5,16 \mu_B$. Obniżenie wartości temperatury Curie-Weissa i temperatury Neela (Tab. 6) świadczy o tym, że jony niklu w pozycjach tetraedrycznych promują składową antyferromagnetyczną w tym układzie.

Obecność małej histerezy w izotermach namagnesowania oraz różnica w pomiarach namagnesowania ZFC i FC wskazują na obecność słabej składowej ferromagnetycznej, która może być spowodowana małą domieszką nieprzereagowanych selenków chromu. Zaobserwowano również ciekawe zachowanie izotermy namagnesowania

wania, w której można zauważyć trzy prostoliniowe odcinki, co wskazuje na to, że przejście od struktury spiralnej do nasyconego ferromagnetyka zachodzi w trzech etapach.

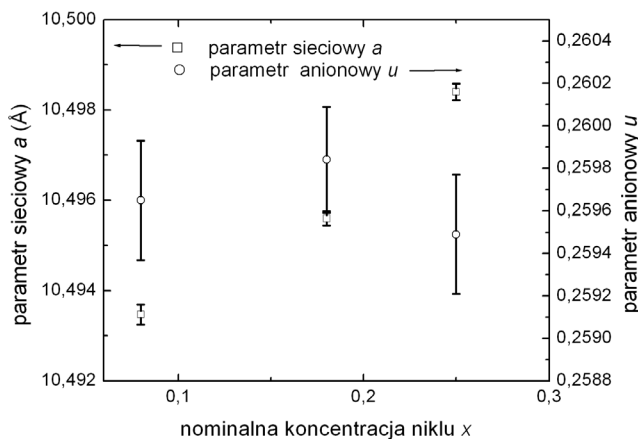
4.4. UKŁAD $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ – POLIKRYSTALICZNY [41]

W układzie $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ jony niklu podstawiano w miejsce jonów chromu w całym zakresie stężeń, lecz tylko dla $x = 0,1-0,3$ otrzymano związki jednofazowe, krystalizujące w układzie regularnym ($Fd\bar{3}m$). Składy chemiczne wyznaczono metodą ICP-AES, a parametry strukturalne określono na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej i z wykorzystaniem metody Rietvela (program FullProf). Wyniki prezentuje Tabela 7 i Rysunek 9.

Tabela 7. Skład chemiczny (ICP-AES) i parametry strukturalne dla związków z układu $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$.
W kolumnie pierwszej skład nominalny

Table 7. The chemical composition and structural parameters obtained from the Rietveld refinement for $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$. The nominal composition x is listed in the first column

x	Wzór chemiczny	R_B (%)	R_F (%)	R_{wp} (%)	χ^2	$\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$	
						a (Å)	Współrzędna u dla Se
0,1	$\text{Zn}_{1,03(1)}\text{Cr}_{1,89(2)}\text{Ni}_{0,08(1)}\text{Se}_{3,89(3)}$	12,8	9,35	29,6	2,80	10,4935(2)	0,2596(3)
0,2	$\text{Zn}_{0,99(1)}\text{Cr}_{1,76(2)}\text{Ni}_{0,18(1)}\text{Se}_{3,94(3)}$	12,8	7,76	19,5	6,5	10,4956(2)	0,2598(2)
0,3	$\text{Zn}_{1,06(1)}\text{Cr}_{1,73(3)}\text{Ni}_{0,25(1)}\text{Se}_{3,76(3)}$	13,4	8,67	29,9	2,46	10,4984(2)	0,2594(3)



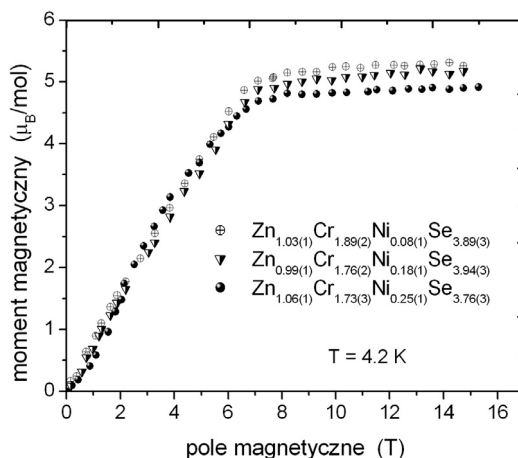
Rysunek 9. Zależność parametru sieciowego i parametru anionowego od składu chemicznego x dla układu $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$

Figure 9. Dependence of lattice parameters and anion parameters on chemical composition x for $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ -system

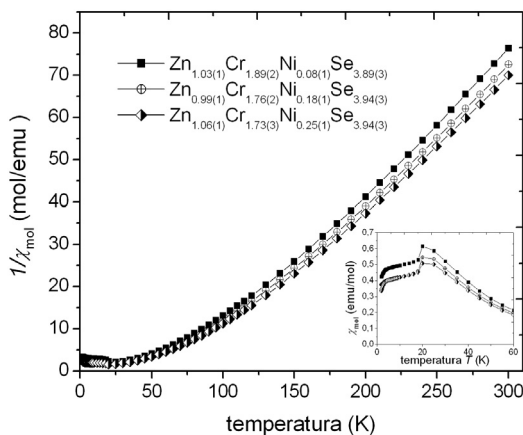
Parametry sieciowe otrzymanych związków rosną wraz ze wzrostem ilości niklu, co jest potwierdzeniem założonej stechiometrii reakcji, ponieważ promień jonowy Ni^{2+} w pozycji oktaedrycznej (0,69 Å) jest większy niż promień jonowy Cr^{3+} (0,62 Å).

Jak widać z Rysunku 9 parametry sieciowe wykazują liniową zależność od nominalnej ilości niklu; prawo Vegarda jest tu spełnione. W ramach błędu dopasowania parametr anionowy u nie zmienia się.

Badania magnetyczne przeprowadzono w silnych polach magnetycznych do 14 T oraz z wykorzystaniem magnetometru nadprzewodzącego SQUID. Wyniki są prezentowane na Rysunkach 10 i 11 oraz w Tabeli 8.



Rysunek 10. Izotermie namagnesowania dla związków w układzie $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$
Figure 10. Magnetization isotherms for $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ – compounds



Rysunek 11. Zależność podatności magnetycznej χ_{mol} i odwrotności podatności magnetycznej $1/\chi_{\text{mol}}$ od temperatury dla związków w układzie $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$
Figure 11. Magnetic susceptibility χ_{mol} and inverse magnetic susceptibility $1/\chi_{\text{mol}}$ vs temperature T for $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ – compounds

Tabela 8. Najważniejsze parametry magnetyczne dla związków z układu $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ w porównaniu z wartościami dla czystego ZnCr_2Se_4

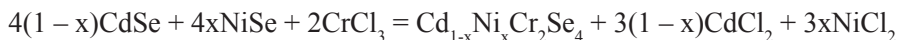
Table 8. The most important magnetic parameters for $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ - compounds in comparison with the values for pure ZnCr_2Se_4

Wzór chemiczny	μ_{eff} (μ_B/mol)	C_M (K/mol)	μ_{sat} (μ_B/mol)	Θ_{CW} (K)	T_N (K)
$\text{Zn}_{1,03(1)}\text{Cr}_{1,89(2)}\text{Ni}_{0,08(1)}\text{Se}_{3,89(3)}$	4,83(2)	2,92(3)	5,27	89,9(2,2)	22
$\text{Zn}_{0,99(1)}\text{Cr}_{1,76(2)}\text{Ni}_{0,18(1)}\text{Se}_{3,94(3)}$	4,78(2)	2,85(3)	5,10	90,4(2,2)	19
$\text{Zn}_{1,06(1)}\text{Cr}_{1,73(3)}\text{Ni}_{0,25(1)}\text{Se}_{3,76(3)}$	4,45(2)	2,47(3)	4,89	92,3(2,3)	17
ZnCr_2Se_4 [21–25]	5,47	3,54	5,9	115	21

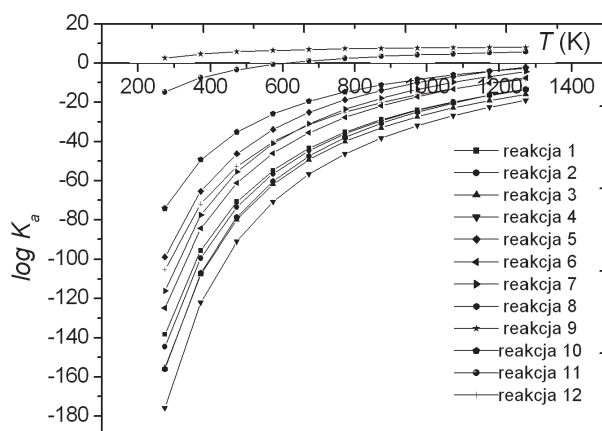
Na podstawie analizy badań magnetycznych można stwierdzić, że wartości magnetycznego momentu efektywnego jak i nasycenia obniżają się wraz z rosnącą ilością niku w sieci spinelu. Spowodowane jest to wbudowaniem do sieci krystalicznej w miejsce jonów chromu drugiego jonu magnetycznego wnoszącego mniejszy udział magnetyczny niż jony Cr^{3+} . Paramagnetyczna temperatura Curie-Weissa nie zmienia się w granicach błędu, świadczy to o tym, że oddziaływania między najbliższymi sąsiadami pozostają ferromagnetyczne.

4.5. UKŁAD $\text{Cd}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ – MONOKRYSTALICZNY [42]

Monokryształy układu $\text{Cd}_{1-x}\text{Ni}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$ (Rys. 13) otrzymano metodą gazowego transportu chemicznego zgodnie z reakcją:



dla $x = 0,1 - 0,3$, co 0,05



Rysunek 12. Zależność stałej równowagi od temperatury dla reakcji transportujących w układzie CdSe-NiSe-CrCl_3
Figure 12. Dependence of the equilibrium constant K_a on the reaction temperature for transporting reactions in the CdSe-NiSe-CrCl_3 system

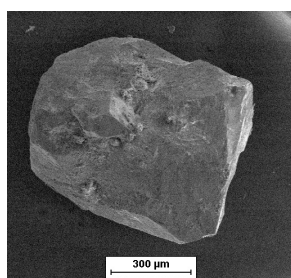
Dla układu CdSe–NiSe–CrCl₃ obliczono model termodynamiczny. Poniżej, na Rysunku 12 przedstawiono wykres prezentujący zależności stałej równowagi od temperatury dla reakcji CdSe i NiSe z CrCl₃ (reakcje 1–4), z CrCl₄ (reakcje 5–8) i z Cl₂ (reakcje 9–12). Do hodowli monokryształów wybrano zakres temperatur, w którym $\log K_a \sim 0$.

Przyjęto następujące warunki reakcji: ilości substratów – CdSe od 11,2 do 14,4 mmol, NiSe – od 1,6 do 4,8 mmol, CrCl₃ – 8 mmoli, temperatura strefy rozpuszczania – 973–1073 K, temperatura strefy krystalizacji – 953–1033 K, różnica temperatur – 20–40 K. Składy chemiczne otrzymanych monokryształów określono przy użyciu mikroskopu skaningowego JEOL (Tab. 9).

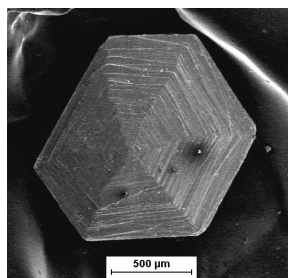
Tabela 9. Skład chemiczny monokryształów Cd_xNi_yCr_zSe₄ wyznaczony przy użyciu mikroskopu skaningowego

Table 9. The chemical composition of single crystals Cd_xNi_yCr_zSe₄ using by scanning microscope

Nr	Wzór chemiczny	Stężenie pierwiastków (% wag)			
		Cd	Ni	Cr	Se
1	Cd _{0,92} Ni _{0,073} Cr _{1,95} Se ₄	19,65	0,82	19,50	60,07
2	Cd _{0,95} Ni _{0,086} Cr _{2,10} Se ₄	19,94	0,95	20,12	58,76
3	Cd _{0,88} Ni _{0,10} Cr _{2,01} Se ₄	19,02	1,13	20,15	60,45
4	Cd _{0,81} Ni _{0,12} Cr _{2,01} Se ₄	17,83	1,31	20,32	60,42
5	Cd _{0,91} Ni _{0,12} Cr _{2,08} Se ₄	19,19	1,33	20,30	59,47
6	Cd _{0,82} Ni _{0,16} Cr _{2,02} Se ₄	17,79	1,85	20,13	60,38
7	Cd _{0,76} Ni _{0,22} Cr _{2,07} Se ₄	16,89	2,46	20,48	60,15



a)



b)

Rysunek 13. Monokryształy układu Cd_{1-x}Ni_xCr₂Se₄ otrzymane metodą gazowego transportu chemicznego:

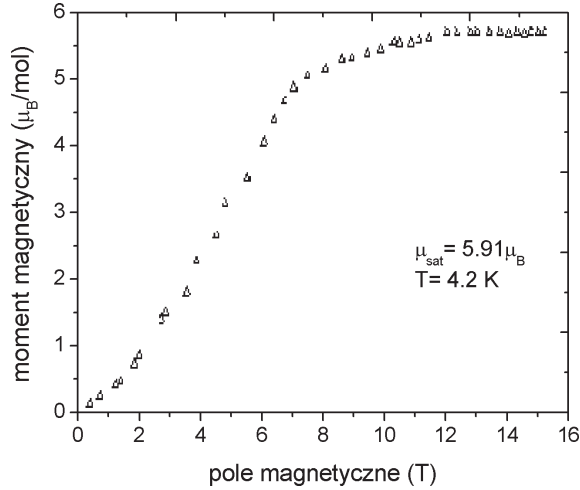
a) Cd_{0,76}Ni_{0,22}Cr_{2,07}Se₄, b) Cd_{0,82}Ni_{0,16}Cr_{2,02}Se₄

Figure 13. The Cd_{1-x}Ni_xCr₂Se₄-crystals obtained by the chemical vapor transport: a) Cd_{0,76}Ni_{0,22}Cr_{2,07}Se₄,

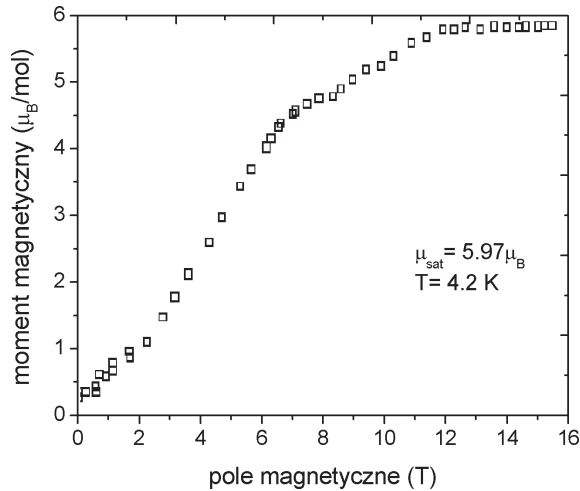
b) Cd_{0,82}Ni_{0,16}Cr_{2,02}Se₄

Dwa monokryształy z największą ilością wbudowanego niklu (Rys. 13) poddano badaniom magnetycznym w silnych polach magnetycznych do 14 T. Efekt nasycy-

nia obserwowano przy wyższych wartościach przyłożonego zewnętrznego pola magnetycznego, powyżej 8 T dla kryształu $\text{Cd}_{0,76}\text{Ni}_{0,22}\text{Cr}_{2,07}\text{Se}_4$ i powyżej 10 T dla kryształu $\text{Cd}_{0,82}\text{Ni}_{0,16}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$ (Rys. 14 i 15).



Rysunek 14. Izoterma namagnesowania dla kryształu $\text{Cd}_{0,76}\text{Ni}_{0,22}\text{Cr}_{2,07}\text{Se}_4$
Figure 14. Magnetic isotherm for $\text{Cd}_{0,76}\text{Ni}_{0,22}\text{Cr}_{2,07}\text{Se}_4$ – crystal



Rysunek 15. Izoterma namagnesowania dla kryształu $\text{Cd}_{0,82}\text{Ni}_{0,16}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$
Figure 15. Magnetic isotherm for $\text{Cd}_{0,82}\text{Ni}_{0,16}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$ – crystal

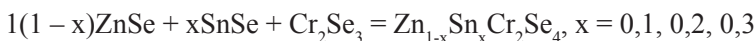
Dla badanych monokryształów $\text{Cd}_{0,76}\text{Ni}_{0,22}\text{Cr}_{2,07}\text{Se}_4$ i $\text{Cd}_{0,82}\text{Ni}_{0,16}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$ wyznaczony moment magnetyczny nasycenia przyjmuje odpowiednio wartości 5,91 μ_B /mol

i $5,97 \mu_B/\text{mol}$. Moment magnetyczny dla CdCr_2Se_4 ma wartość około $6 \mu_B/\text{mol}$. Wartość ta dobrze koresponduje z konfiguracją $3d^3$ jonów chromu w tym związku. Jak widać, w tym układzie, moment magnetyczny nasycenia nie zależy od ilości wbudowanego niklu, a kryształy wykazują silne oddziaływania ferromagnetyczne. Brak zmiany nasycenia wskazuje na to, że nikiel wbudowuje się ze skompensowanym momentem magnetycznym, czyli w stanie niskospinowym ($S = 0$). Jony kadmu i niklu obsadzają pozycje tetraedryczne, a jony chromu – pozycje oktaedryczne.

5. UKŁADY DOMIESZKOWANE CYNĄ

5.1. UKŁAD $\text{Zn}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$ – POLIKRYSTALICZNY [43–45]

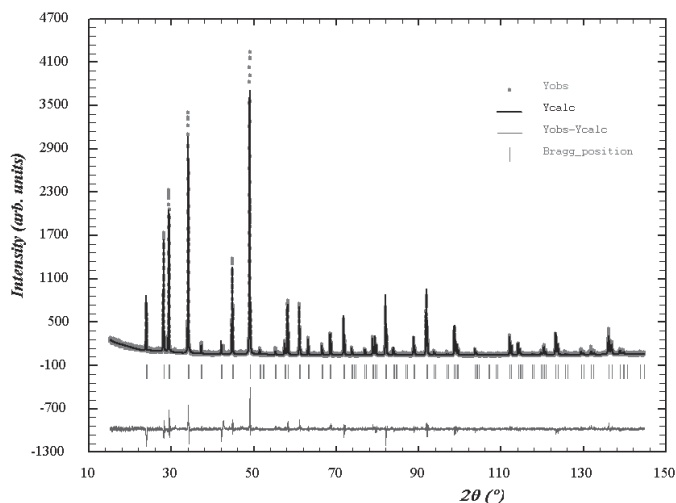
Syntezę związków polikrystalicznych w układzie $\text{Zn}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$ prowadzono w oparciu o reakcję chemiczną:



W układzie tym otrzymano jednofazowe związki polikrystaliczne w całym zakresie założonych teoretycznie stężeń. Dla jednofazowych związków wyznaczono składy chemiczne (metodą ICP-AES i przy użyciu mikroskopu skaningowego) oraz parametry strukturalne (metoda Rietvelda). Wyniki są prezentowane w Tabeli 10 i na Rysunku 16.

Tabela 10. Skład chemiczny i parametry strukturalne dla związków z układu $\text{Zn}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$
Table 10. The chemical composition and structural parameters for $\text{Zn}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$

Wzór chemiczny	R_F (%)	R_{Bragg} (%)	R_{wp} (%)	χ^2	$\text{Zn}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$	
					a (Å)	Współrzędna u dla Se
$\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_{4,00}$ (mikroskop skaningowy)	3,90	5,36	11,6	1,28	10,5042(1)	0,2593(1)
$\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_{4,00}$ (mikroskop skaningowy)	3,94	5,61	11,6	1,33	10,5068(2)	0,2594(1)
$\text{Zn}_{0,71}\text{Sn}_{0,061}\text{Cr}_{1,88}\text{Se}_{4,00}$ (ICP-AES)	7,73	11,7	15,5	2,02	10,5067(3)	0,2594(3)
$\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,063}\text{Cr}_{1,98}\text{Se}_{4,00}$ (ICP-AES)	7,51	8,99	13,8	1,70	10,5040(2)	0,2585(2)



Rysunek 16. Dyfraktogram dla $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,48}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$ wraz z dopasowaną do niego metodą Rietvelda krzywą; w dolnej części rysunku – przedstawiona graficznie różnica pomiędzy eksperymentalnym i policzonym natężeniem linii widma. Próbką ma niewielką preferowaną orientację wzdłuż kierunku [111]

Figure 16. Diffraction pattern for $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,48}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$ compound together with the curve fitted using Rietveld method; in the lower part of the Figure – graphically shown difference between the experimental and the calculated intensity of spectral line

Wyznaczony rzeczywisty skład chemiczny wykazał mniejszą ilość wbudowanej cyny niż skład nominalny. Spowodowane jest to wydzielaniem się cyny z układu w procesie spiekania próbki. Stwierdzono wzrost parametrów sieciowych otrzymanych związków w porównaniu z matrycą ZnCr_2Se_4 ($a = 10,4891 \text{ \AA}$, $\text{Zn}^{2+} - 0,60 \text{ \AA}$, $\text{Cr}^{3+} - 0,62 \text{ \AA}$, $\text{Sn}^{2+} - 1,12 \text{ \AA}$, $\text{Sn}^{4+} - 0,69 \text{ \AA}$).

Dwa związki $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,063}\text{Cr}_{1,98}\text{Se}_{4,00}$ i $\text{Zn}_{0,71}\text{Sn}_{0,061}\text{Cr}_{1,88}\text{Se}_{4,00}$ (nominalny wzór $\text{Zn}_{1-x}\text{Sn}_x\text{Cr}_2\text{Se}_4$, gdzie odpowiednio $x = 0,2, 0,3$) badano z wykorzystaniem spektroskopii Mössbauera. Widmo Mössbauera analizowano przy użyciu dwóch składowych rozszczepienia kwadrupolowego QS, związanych z obsadzeniem przez jony cyny dwóch nierównoważnych pozycji w sieci krystalicznej spinelu. Pierwsza składowa dubletu kwadrupolowego (Q-1) opisuje udział jonów cyny w podsieci tetraedrycznej, druga składowa (Q-2) opisuje udział jonów cyny w podsieci oktaedrycznej spinelu. W Tabeli 11 przedstawiono wyznaczone wartości przesunięcia izomerycznego (IS) i rozszczepienia kwadrupolowego dla związków $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,063}\text{Cr}_{1,98}\text{Se}_{4,00}$ i $\text{Zn}_{0,71}\text{Sn}_{0,061}\text{Cr}_{1,88}\text{Se}_{4,00}$.

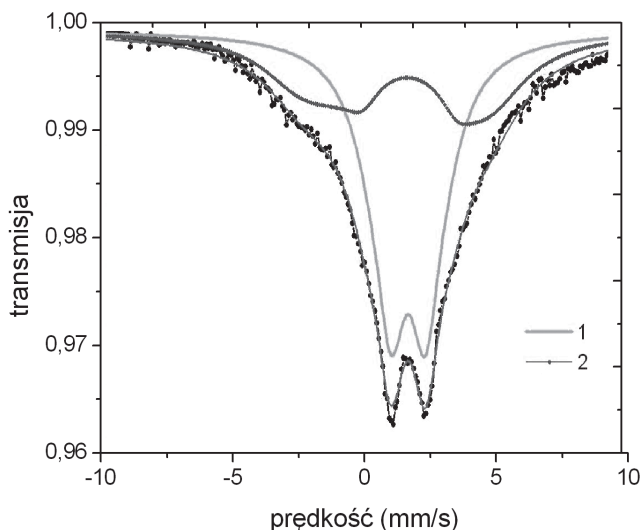
Tabela 11. Parametry nadsubtelne: przesunięcie izometryczne (IS) oraz rozszczepienie kwadrupolowe (QS) i względny wkład do widma A wyznaczone na podstawie spektroskopii Mössbauera

dla $Zn_{0,87}Sn_{0,063}Cr_{1,98}Se_{4,00}$ i $Zn_{0,71}Sn_{0,061}Cr_{1,88}Se_{4,00}$
 Table 11. The hyperfine parameters: isomer shift (IS) and quadrupole splitting (QS) and A-subspectral area for $Zn_{0,87}Sn_{0,063}Cr_{1,98}Se_{4,00}$ i $Zn_{0,71}Sn_{0,061}Cr_{1,88}Se_{4,00}$

Wzór chemiczny	Składowa	IS [mm/s] ± 0,005 (mm/s)	QS [mm/s] ± 0,005 (mm/s)	A [%] ± 2 (%)
$Zn_{0,87}Sn_{0,063}Cr_{1,98}Se_{4,00}$	δ -(Q-1)	1,45	2,45	68
	η -(Q-2)	1,26	2,61	32
$Zn_{0,71}Sn_{0,061}Cr_{1,88}Se_{4,00}$	δ -(Q-1)	1,36	2,25	63
	η -(Q-2)	1,13	2,75	37

Spektroskopia Mössbauera pozwoliła na wyróżnienie cyny w dwóch nierównoważnych pozycjach – tetraedrycznych i oktaedrycznych (Tab. 12). Dlatego zapis ogólnego wzoru dla tych związków może być następujący: $Zn_xSn_\delta Cr_ySn_\eta Se_4$, gdzie δ – parametr opisujący udział jonów cyny w podsieci tetraedrycznej, η – parametr opisujący udział jonów cyny w podsieci oktaedrycznej.

Widmo Mössbauera dla for $Zn_{0,87}Sn_{0,063}Cr_{1,98}Se_{4,00}$ przedstawiono na Rysunku 17.



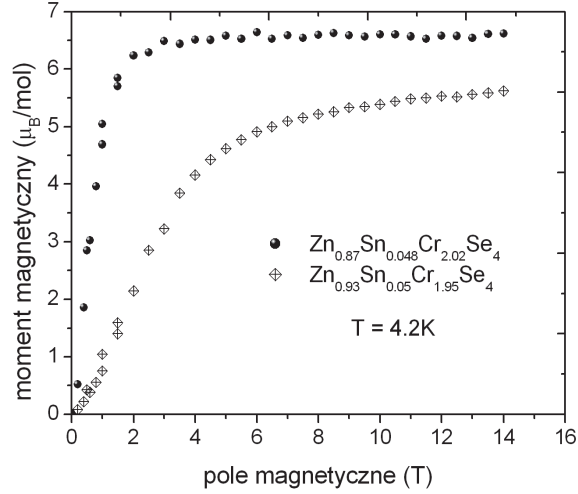
Rysunek 17. Widmo transmisyjne ^{119}Sn dla spinelu $Zn_{0,87}Sn_{0,063}Cr_{1,98}Se_{4,00}$ (1 – dopasowanie, 2 – widmo eksperymentalne)

Figure 17. ^{119}Sn Mössbauer transmission spectra for $Zn_{0,87}Sn_{0,063}Cr_{1,98}Se_{4,00}$ – sample (1 – fit, 2 – experimental spectrum)

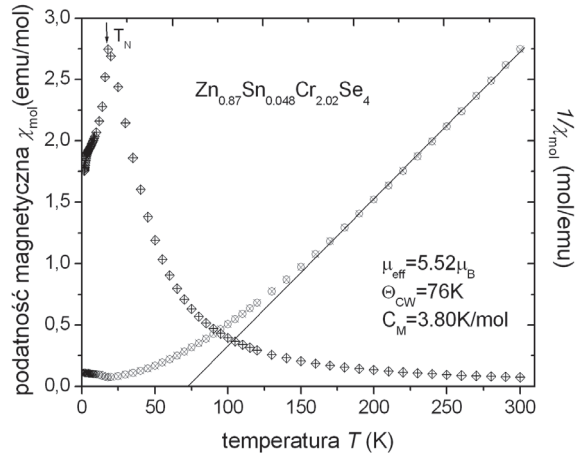
Wyższa wartość składowej δ wskazuje na większą preferencję do obsadzania pozycji tetraedrycznych przez jony cyny.

Do badań magnetycznych i elektrycznych wybrano związki $Zn_{0,87}Sn_{0,048}Cr_{2,02}Se_{4,00}$ i $Zn_{0,93}Sn_{0,05}Cr_{1,95}Se_{4,00}$. Badania te wykonano w silnych polach magnetycznych oraz

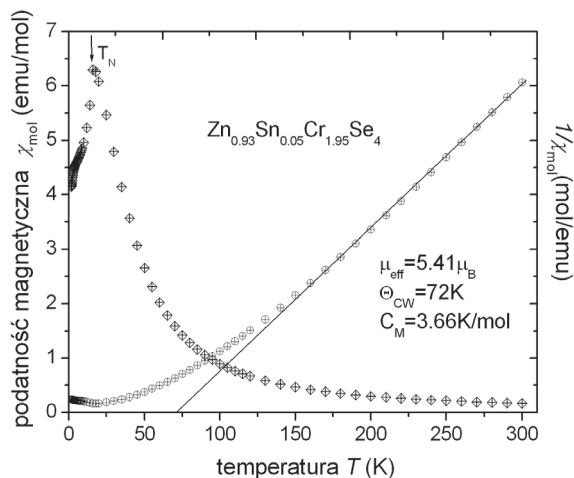
przy użyciu magnetometru nadprzewodzącego SQUID. Wyniki przedstawiono na Rysunkach 18–20.



Rysunek 18. Izotermie namagnesowania dla $\text{Zn}_{0.87}\text{Sn}_{0.048}\text{Cr}_{2.02}\text{Se}_4$ i $\text{Zn}_{0.93}\text{Sn}_{0.05}\text{Cr}_{1.95}\text{Se}_{4.00}$
 Figure 18. Magnetic isotherms for $\text{Zn}_{0.87}\text{Sn}_{0.048}\text{Cr}_{2.02}\text{Se}_4$ and $\text{Zn}_{0.93}\text{Sn}_{0.05}\text{Cr}_{1.95}\text{Se}_{4.00}$



Rysunek 19. Podatność magnetyczna χ_{mol} i odwrotność podatności magnetycznej $1/\chi_{\text{mol}}$ w zależności od T dla spinelu $\text{Zn}_{0.87}\text{Sn}_{0.048}\text{Cr}_{2.02}\text{Se}_4$
 Figure 19. Magnetic susceptibility χ_{mol} and inverse magnetic susceptibility $1/\chi_{\text{mol}}$ vs temperature T of the $\text{Zn}_{0.87}\text{Sn}_{0.048}\text{Cr}_{2.02}\text{Se}_4$ spinel



Rysunek 20. Podatność magnetyczna χ_{mol} i odwrotność podatności $1/\chi_{\text{mol}}$ w zależności od T dla spinelu

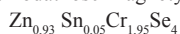
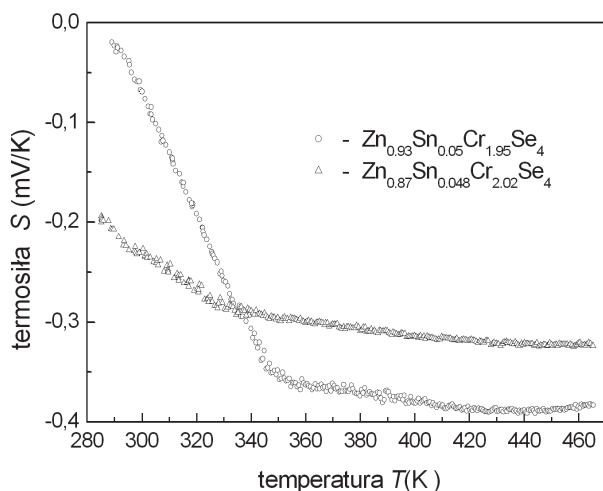


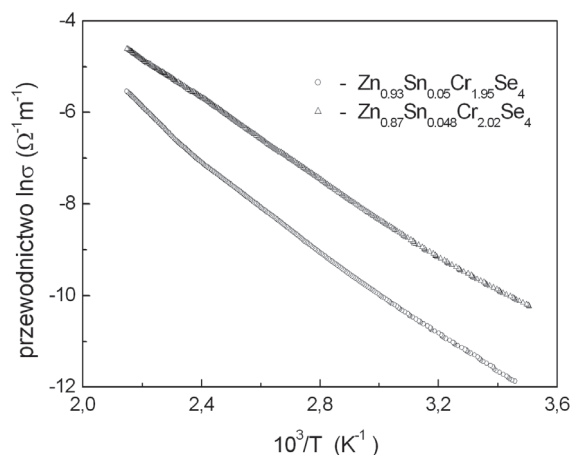
Figure 20. Magnetic susceptibility χ_{mol} and inverse magnetic susceptibility $1/\chi_{\text{mol}}$ vs temperature T of the $\text{Zn}_{0.93}\text{Sn}_{0.05}\text{Cr}_{1.95}\text{Se}_4$ -spinel

Badania elektryczne wykonano w przedziale temperatur 5–400 K w celu określenia typu przewodnictwa w otrzymanych związkach, zastosowano metodę czteropunktową, stałoprądową (DC). Pomiar termosily (zjawisko Seebecka) wykonano w temperaturze 300 K przy pomocy elektronicznego układu generującego gradient temperatury DT rzędu 7K oraz utrzymującego średnią temperaturę $T_{\text{sr}} = 300$ K między dwoma miedzianymi blokami, pomiędzy które wkłada się badane próbki. Wyniki przedstawiono na Rysunkach 21 i 22.



Rysunek 21. Termosila S w zależności od temperatury T dla spineli $\text{Zn}_{0.93}\text{Sn}_{0.05}\text{Cr}_{1.95}\text{Se}_4$ i $\text{Zn}_{0.87}\text{Sn}_{0.048}\text{Cr}_{2.02}\text{Se}_4$

Figure 21. Thermopower S vs temperature T of the $\text{Zn}_{0.93}\text{Sn}_{0.05}\text{Cr}_{1.95}\text{Se}_4$ and $\text{Zn}_{0.87}\text{Sn}_{0.048}\text{Cr}_{2.02}\text{Se}_4$ spinels



Rysunek 22. Przewodnictwo elektryczne $\ln\sigma$ w zależności od odwrotności temperatury T^{-1} dla spineli $\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_4$ i $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$

Figure 22. Electrical conductivity $\ln\sigma$ vs reciprocal temperature T^{-1} of the $\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_4$ and $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$ spinels

Wyniki otrzymane z pomiarów magnetycznych i elektrycznych zebrano w Tabeli 12.

Wzór chemiczny	μ_{eff} , T = 300K	C_M (K/mol)	μ_{sat} , T = 4,2K		Θ_{C-W} (K)	T_N (K)	E_A (eV)
	(μ_B /mol)		(μ_B /mol)	(μ_B /Cr)			
$\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_4$	5,52	3,80	6,52	3,26	76	17	0,29
$\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_4$	5,41	3,66	5,56	2,85	72	18	0,34
ZnCr_2Se_4 [21-25]	5,47	3,73	5,90	2,87	115	22	0,30

Na podstawie tych badań można stwierdzić, że chociaż jony cyny nie wnoszą udziału magnetycznego, to jednak wpływają na parametry magnetyczne ZnCr_2Se_4 (Tab. 12). Obecność jonów cyny w sieci krystalicznej spinelu ZnCr_2Se_4 zmienia wartości momentów magnetycznych efektywnego i nasycenia oraz stałą molową C_M (Rys. 18–20). Obniżenie paramagnetycznej temperatury Curie-Weissa wskazuje na promocję oddziaływań antyferromagnetycznych w badanych związkach.

Niezwykle interesujące okazało się porównanie właściwości elektrycznych między badanymi związkami a czystym ZnCr_2Se_4 . Związki $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_{4,00}$ i $\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_{4,00}$ wykazują przewodnictwo elektryczne typu n typowe dla dielektryków z silną termiczną energią aktywacji (duże wartości E_A , Tab.12, Rys. 21). Przewodnictwo elektryczne $\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_{4,00}$ jest około jeden rząd wielkości mniejsze niż przewodnictwo elektryczne dla $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_{4,00}$ (Rys. 22). W oparciu o spektroskopię Mössbauera oraz przeprowadzone badania magnetyczne i elektryczne, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że do matrycy ZnCr_2Se_4 wbudowują się jony Sn^{4+} zarówno w pozycje tetraedryczne jak i oktaedryczne. Obecność jonów Sn^{4+} w pozycjach oktaedrycznych generuje w układzie jony Cr^{2+} , które

w stanie wysokospinowym wnoszą udział magnetyczny $4,90 \mu_B$. Świadczy o tym wzrost wartości momentu magnetycznego nasycenia dla związku o wzorze $Zn_{0,87}Sn_{0,048}Cr_{2,02}Se_{4,00}$ (Rys. 18). Natomiast w związku $Zn_{0,93}Sn_{0,05}Cr_{1,95}Se_{4,00}$ występuje niewielki niedobór jonów chromu, co potwierdza też obniżenie wartości momentu magnetycznego nasycenia (Rys. 18).

Zmiana charakteru nośników większościowych z typu p na typ n , związana jest z pojawianiem się w układzie jonów Sn^{4+} , które zachowują się jak domieszka donorowa w obu położeniach (tetraedrycznym w miejscu Zn^{2+} i oktaedrycznym w miejscu Cr^{3+}). W pierwszym przypadku mamy o jeden więcej donor niż w drugim, co jest zgodne ze zwiększonym przewodnictwem związku $Zn_{0,87}Sn_{0,048}Cr_{2,02}Se_{4,00}$.

Ponieważ oba związki mają tą samą ilość domieszki, można przypuszczać, że nastąpi w nich podobne obniżenie średniej drogi swobodnej elektronów przewodnictwa i podobna zmiana masy efektywnej nośników. Stąd też dominującym czynnikiem będzie zmiana koncentracji nośników.

Również niewielki wzrost parametrów sieciowych otrzymanych związków w porównaniu z czystym $ZnCr_2Se_4$ przemawia za takim rozwiązaniem. Promienie jonowe: Zn^{2+} (0,60 Å), Cr^{3+} (0,62 Å) i Sn^{4+} (0,69 Å) mają wartości zbliżone, przy czym jon Sn^{4+} ma promień jonowy największy. Natomiast jon Sn^{2+} ma promień jonowy zdecydowanie większy w porównaniu do pozostałych jonów układu (1,12 Å) i jest za duży na zajmowanie pozycji tetraedrycznych bądź oktaedrycznych.

5.2. UKŁAD $CuCr_{2-x}Sn_xSe_4$ – POLIKRYSTALICZNY [46]

Syntezę związków polikrystalicznych w układzie $CuCr_{2-x}Sn_xSe_4$ prowadzono w oparciu o reakcję chemiczną:



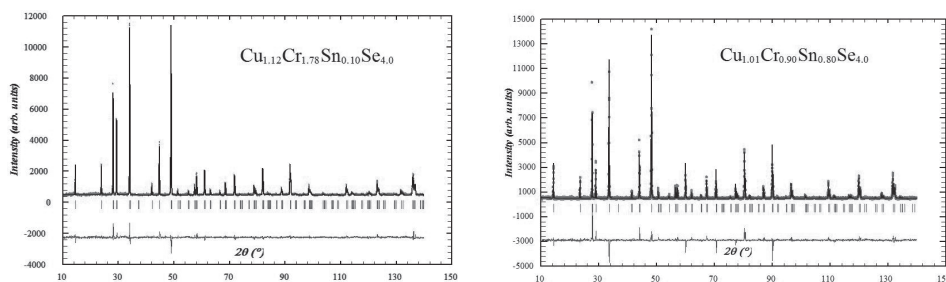
Otrzymane jednofazowe związki zawierające cynę poddano analizie rentgenowskiej.

Dla związków z $x_{Sn} = 0,2$ i $x_{Sn} = 0,5$ zaobserwowano rozszczepione linie dyfrakcyjne, co wskazuje na obecność fazy tetragonalnej. Parametry sieciowe wyznaczono w oparciu o rentgenowską analizę strukturalną metodą Rietvelda, natomiast składy chemiczne wyznaczono metodą ICP-AES (Tab. 13, Rys. 23).

Tabela 13. Składy chemiczne i parametry strukturalne dla układu $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$
 Table 13. The chemical composition and structural parameters for $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ -system

x	Związek chemiczny	R_F (%)	R_{Bragg} (%)	R_{wp} (%)	χ^2	$\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$	
						a, c (Å)	Współrzędna u dla Se
0,2	$\text{Cu}_{1,12}\text{Cr}_{1,78}\text{Sn}_{0,10}\text{Se}_{4,0}$	6,85	7,53	15,0	2,07	7,43415(13) 10,50640(9) c/a = 0,99933	y = 0,48360(44) z = 0,25364(36)
0,5	$\text{Cu}_{1,01}\text{Cr}_{1,35}\text{Sn}_{0,40}\text{Se}_{4,0}$	7,18	7,98	15,1	2,07	7,43509(11) 10,50598(8) c/a = 0,99916	y = 0,48522(44) z = 0,25386(34)
1,0	$\text{Cu}_{1,01}\text{Cr}_{0,90}\text{Sn}_{0,80}\text{Se}_{4,0}$	11,6	16,6	24,8	6,85	10,6747(7)	0,25541(14)

Na tej podstawie stwierdzono, że związki z nominalną ilością cyny 0,2 i 0,5 krystalizują w układzie tetragonalnym, natomiast związek z $x_{\text{Sn}}=1,0$ krystalizuje w układzie regularnym (dla tego związku nie zaobserwowano rozszczepionych linii dyfrakcyjnych). Deformacja jest związana z efektem Jahn-Tellera, który szczególnie ujawnia się w związkach Cu^{2+} . Można też założyć, że w układzie pojawiają się jony Cr^{2+} , których obecność jest generowana jonami Sn^{4+} . Parametry sieciowe rosną wraz ze wzrostem koncentracji cyny (promienie jonowe cyny $\text{Sn}^{4+} - 0,69 \text{ \AA}$ i $\text{Cr}^{2+} - 0,73 \text{ \AA}$ są większe niż promień jonowy $\text{Cr}^{3+} - 0,64 \text{ \AA}$).



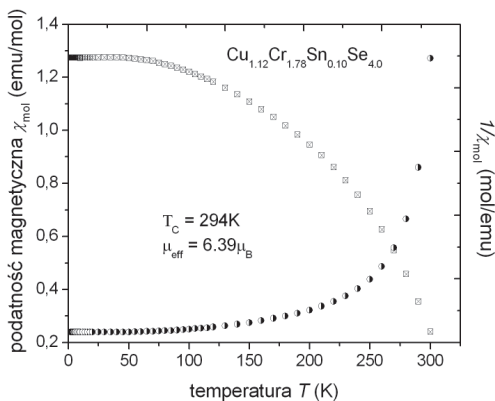
Rysunek 23. Dyfraktogram związków z układu $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ dla próbki z najmniejszą domieszką cyny (a) i największą domieszką cyny (b) wraz z dopasowaną do niego metodą Rietvelda krzywą; w dolnej części rysunku – przedstawiona graficznie różnica pomiędzy eksperymentalnym i policzonym natężeniem linii widna

Figure 23. Diffraction pattern of $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ compounds of a sample with the lowest tin dope (a) and with the highest tin dope (b) together with the curve fitted using Rietveld method; in the lower part of the Figure – graphically shown difference between the experimental and the calculated intensity of spectral line

Badania magnetyczne wykonano przy użyciu magnetometru nadprzewodzącego SQUID. Wyniki przedstawiono w Tabeli 14 i na Rysunkach 24–27.

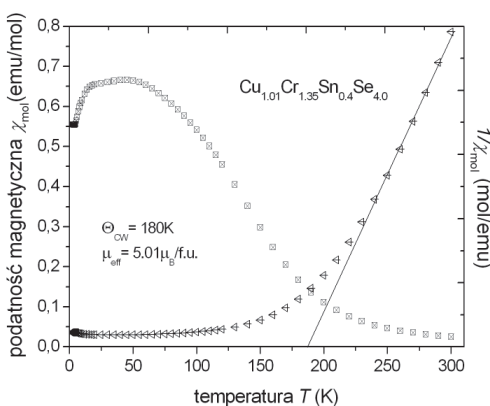
Tabela 14. Najważniejsze parametry uzyskane z badań magnetycznych dla związków z układu $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ w porównaniu z wartościami dla czystego CuCr_2Se_4
 Table 14. The most important magnetic parameters for $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ in comparison with values for pure CuCr_2Se_4

Związek chemiczny	$\mu_{\text{eff}}, T = 300\text{K}$	$\mu_{\text{sat}}, T = 4,2\text{K}$	$\Theta_{\text{C-W}}$ (K)	T_{C} (K)	T_{N} (K)
	$\mu_{\text{B}}/\text{mol}$	$\mu_{\text{B}}/\text{mol}$			
CuCr_2Se_4 [28–30]	4,67	4,94	465	460	–
$\text{Cu}_{1,12}\text{Cr}_{1,78}\text{Sn}_{0,10}\text{Se}_{4,0}$	6,39	4,87	–	294	–
$\text{Cu}_{1,01}\text{Cr}_{1,35}\text{Sn}_{0,40}\text{Se}_{4,0}$	5,10	–	180	–	–
$\text{Cu}_{1,01}\text{Cr}_{0,90}\text{Sn}_{0,80}\text{Se}_{4,0}$	4,16	–	63	–	21



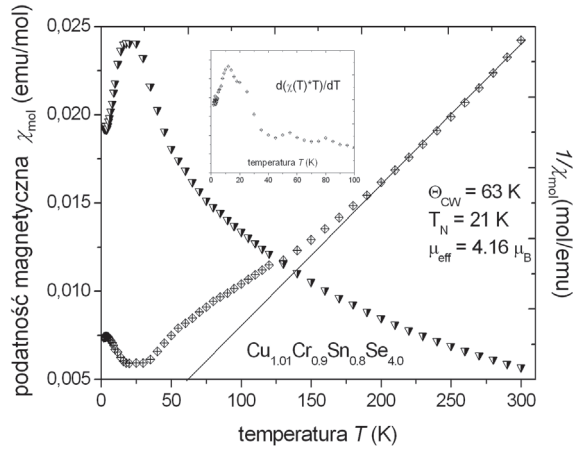
Rysunek 24. Zależność molowej podatności magnetycznej i odwrotności podatności magnetycznej od temperatury dla $\text{Cu}_{1,12}\text{Cr}_{1,78}\text{Sn}_{0,10}\text{Se}_{4,0}$

Figure 24. Molar magnetic susceptibility and inverse magnetic susceptibility in dependence on temperature for $\text{Cu}_{1,12}\text{Cr}_{1,78}\text{Sn}_{0,10}\text{Se}_{4,0}$

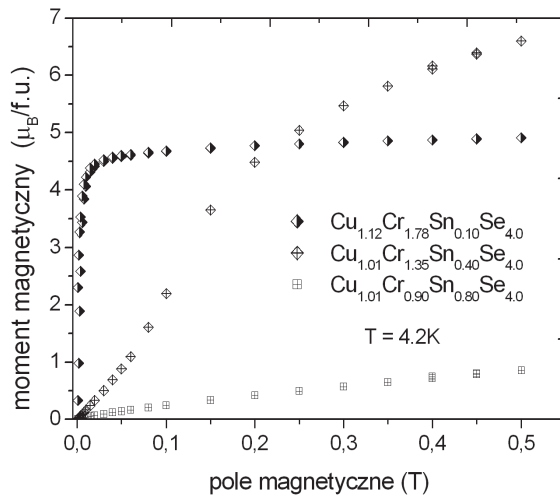


Rysunek 25. Zależność molowej podatności magnetycznej i odwrotności podatności magnetycznej od temperatury dla $\text{Cu}_{1,01}\text{Cr}_{1,35}\text{Sn}_{0,40}\text{Se}_{4,0}$

Figure 25. Molar magnetic susceptibility and inverse magnetic susceptibility in dependence on temperature for $\text{Cu}_{1,01}\text{Cr}_{1,35}\text{Sn}_{0,40}\text{Se}_{4,0}$



Rysunek 26. Zależność podatności magnetycznej i odwrotności podatności magnetycznej dla $\text{Cu}_{1.01}\text{Cr}_{0.90}\text{Sn}_{0.80}\text{Se}_{4.0}$
 Figure 26. Molar magnetic susceptibility and inverse magnetic susceptibility in dependence on temperature for $\text{Cu}_{1.01}\text{Cr}_{0.90}\text{Sn}_{0.80}\text{Se}_{4.0}$



Rysunek 27. Izotermy namagnesowania dla związków $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$
 Figure 27. Magnetic isotherms for $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ – compounds

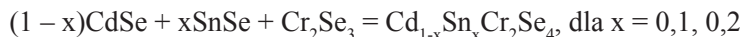
Pomiary magnetyczne otrzymanych związków wykazały, że domieszkowanie cyną wpływa na wzrost oddziaływań antyferromagnetycznych, o czym świadczy obniżenie wartości paramagnetycznego punktu Curie-Weissa Θ_{CW} (Tab. 14). Charakter oddziaływań magnetycznych zmienia się wraz ze wzrostem koncentracji cyny. Dla związków z $x_{\text{Sn}} = 0,1$ i $x_{\text{Sn}} = 0,4$ obserwuje się właściwości ferromagnetyczne, natomiast związek z $x_{\text{Sn}} = 0,8$ jest antyferromagnetykiem. Związki z $x_{\text{Sn}} = 0,4$

i $x_{\text{Sn}} = 0,8$ nie nasycają się w polu magnetycznym 5T, natomiast wykazują dodatnie wartości paramagnetycznego punktu Curie-Weissa Θ_{CW} , co świadczy o konkurencyjnym oddziaływaniu ferromagnetycznych i antyferromagnetycznych składowych (Tab. 14, Rys. 27).

Dyfuzyjny charakter przejścia może być spowodowany wzrostem chemicznego nieuporządkowania w strukturze prowadzącego do stanu szkła spinowego. Dla $x_{\text{Sn}} = 0,4$ namagnesowanie nasycenia jest wyższe niż $6\mu_{\text{B}}$ spodziewanego dla 2Cr^{3+} , co wskazuje na obecność wysokospinowych jonów Cr^{2+} ($\text{HS-}3d^4$) w układzie. Namagnesowanie nasycenia dla $x_{\text{Sn}} = 0,8$ ma przebieg charakterystyczny dla antyferromagnetyka, jakkolwiek nie obserwuje się ostrego przejścia. Jak pokazuje podatność Fishera ($(\partial(\chi T)/\partial T)$, przedstawiona na Rysunku 26, w zakresie 2–100 K widoczne są trzy piki, które wskazują na możliwość istnienia trzech pośrednich faz magnetycznych.

5.3. UKŁAD $\text{Cd}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$ – POLIKRYSTALICZNY [47]

Syntezę związków polikrystalicznych w układzie $\text{Cd}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$ prowadzono w oparciu o poniższe reakcje chemiczne:



Jednofazowy związek chemiczny o strukturze spinelowej otrzymano tylko dla podstawienia $x = 0,1$. Dla tego związku wyznaczono, stosując metodę Rietvela, parametry strukturalne (Tab. 15, Rys. 30). Dla podstawienia $x = 0,2$ zaobserwowano obok fazy spinelowej, nieprzereagowane śladowe ilości CdSe i SnSe .

Tabela 15. Skład chemiczny i parametry strukturalne dla związku o nominalnym składzie

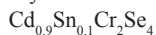
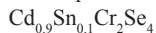
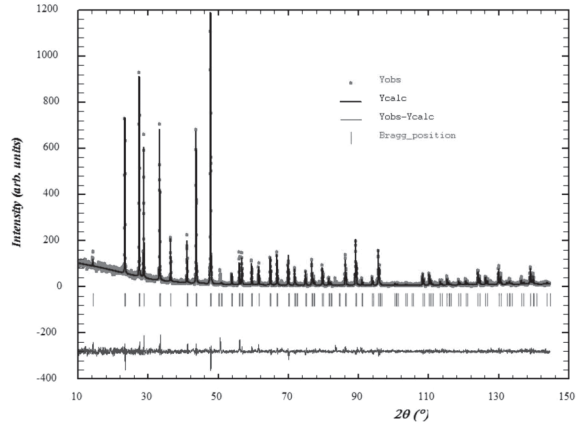


Table 15. The chemical composition and structural parameters for compound with nominal composition



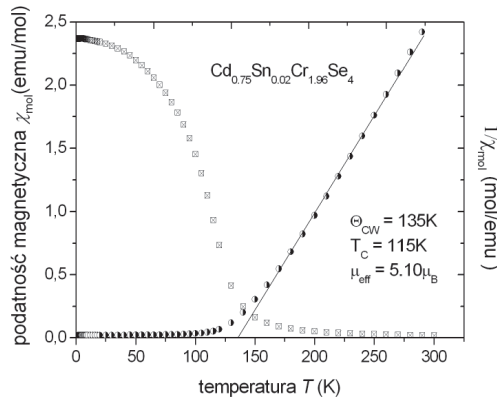
x	R_{F} (%)	R_{Bragg} (%)	R_{wp} (%)	χ^2	$\text{Cd}_{0,9}\text{Sn}_{0,1}\text{Cr}_2\text{Se}_4$	
					a (Å)	Współrzędna u dla Se
Nominalny $\text{Cd}_{0,9}\text{Sn}_{0,1}\text{Cr}_2\text{Se}_4$	6,11	8,67	19,5	1,17	10,75154(9)	0,26402(13)
$\text{Cd}_{0,74}\text{Sn}_{0,02}\text{Cr}_{1,96}\text{Se}_{4,08}$	5,78	8,11	18,21	1,15	10,75162(2)	0,26404(11)



Rysunek 28. Widmo XRD dla $\text{Cd}_{0.75}\text{Sn}_{0.02}\text{Cr}_{1.96}\text{Se}_4$ wraz z dopasowaną do niego metodą Rietvelda krzywą; w dolnej części rysunku – przedstawiona graficznie różnica pomiędzy eksperymentalnym i policzonym natężeniem linii widma

Figure 28. Diffraction pattern of $\text{Cd}_{0.74}\text{Sn}_{0.02}\text{Cr}_{1.96}\text{Se}_{4.08}$ compound together with the curve fitted using Rietveld method; in the lower part of the Figure – graphically shown difference between the experimental and the calculated intensity of spectral line

Badania magnetyczne wykonano przy użyciu magnetometru nadprzewodzącego SQUID. Wyniki przedstawiono w Tabeli 16 i na Rysunku 29.



Rysunek 29. Zależność podatności magnetycznej i odwrotności podatności od temperatury dla $\text{Cd}_{0.75}\text{Sn}_{0.02}\text{Cr}_{1.96}\text{Se}_4$
 Figure 29. Temperature dependence of the magnetic susceptibility and inverse magnetic susceptibility for $\text{Cd}_{0.75}\text{Sn}_{0.02}\text{Cr}_{1.96}\text{Se}_4$

Tabela 16. Najważniejsze parametry uzyskane z badań magnetycznych dla $\text{Cd}_{0,75}\text{Sn}_{0,02}\text{Cr}_{1,96}\text{Se}_4$ w porównaniu z wartościami dla czystego CdCr_2Se_4 .
 Table 16. The most important magnetic parameters for $\text{Cd}_{0,75}\text{Sn}_{0,02}\text{Cr}_{1,96}\text{Se}_4$ in comparison with the pure CdCr_2Se_4

Wzór chemiczny	$\mu_{\text{eff}}, T = 300 \text{ K}$	$\mu_{\text{sat}}, T = 4,2 \text{ K}$	Θ_{CW} (K)	T_{C} (K)
	($\mu_{\text{B}}/\text{mol}$)	($\mu_{\text{B}}/\text{mol}$)		
CdCr_2Se_4 [31–34]	5,49	5,30	200	130
$\text{Cd}_{0,75}\text{Sn}_{0,02}\text{Cr}_{1,96}\text{Se}_4$	5,10	5,08	135	115

Skład chemiczny wykazał deficyt kadmu oraz znacznie mniejszą od nominalnej wartości ilość wbudowanej cyny. Jest to spowodowane wydzielaniem się cyny na ściankach ampuł, co zaobserwowano w trakcie procesu spiekania. Parametr sieciowy a dla otrzymanego związku rośnie w porównaniu do parametru sieciowego ($a = 10,741 \text{ \AA}$) dla czystego CdCr_2Se_4 (Tab. 14). Wzrost parametru sieciowego osiągalny jest poprzez podstawienie jonów Cd^{2+} ($0,78 \text{ \AA}$), przez jony Sn^{2+} ($1,12 \text{ \AA}$) lub przez podstawienie jonów Cr^{3+} ($0,62 \text{ \AA}$) jonami Sn^{4+} ($0,69 \text{ \AA}$ – pozycja oktaedryczna). Domieszka jonów cyny Sn^{4+} wywołuje zwiększenie oddziaływań antyferromagnetycznych. Wartości momentów magnetycznych: efektywnego i nasycenia również ulegają obniżeniu w porównaniu z czystym CdCr_2Se_4 .

Podstawienie większego jonu w pozycjach tetraedrycznych promowałoby składową ferromagnetyczną, jak to ma miejsce w układzie $\text{Zn}_x\text{Cd}_{1-x}\text{Cr}_2\text{Se}_4$ [48], tak więc obniżenie wartości paramagnetycznego punktu Curie-Weissa Θ_{CW} dla $\text{Cd}_{0,75}\text{Sn}_{0,02}\text{Cr}_{1,96}\text{Se}_4$ zgodne jest z podstawianiem jonów Sn^{4+} w pozycje oktaedryczne.

PODSUMOWANIE

O właściwościach chemicznych selenospinelu chromowych decydują jony pierwiastków tworzących sieć krystaliczną oraz ich rozmieszczenie w podsioci tetraedrycznej i oktaedrycznej. Kationy w sieci spinelowej są mniejsze od anionów. Stosunek ich wielkości można wyrazić za pomocą ilorazu promieni jonowych $r_{\text{K}}/r_{\text{A}}$ (r_{K} – promień kationu, r_{A} – promień anionu). Dla koordynacji oktaedrycznej iloraz ten zawarty jest w przedziale od 0,41 do 0,73, a dla koordynacji tetraedrycznej w przedziale od 0,23 do 0,41.

Rozkład kationów zależy od wielu czynników, z których dwa najważniejsze to energia preferencji do zajmowania pozycji oktaedrycznych i polaryzacja anionów (przesunięcie elektronów anionów pod wpływem pola elektrycznego kationu). Przesunięcie elektronów w kierunku kationu zwiększa udział wiązania kowalencyjnego. Stabilność struktury spinelowej zmniejsza się ze wzrostem polaryzacji anionów w porządku: O^{2-} , S^{2-} , Se^{2-} , Te^{2-} [49].

Kationy stają się za duże, aby zajmować pozycje tetraedryczne lub oktaedryczne w sieci spinelowej i obsadzają np. tylko pozycje oktaedryczne, a krystalizacja zachodzi w strukturze typu Cr_3S_4 (układ jednoskośny). Jon Cr^{3+} ($E_V = 69,5$ kJ/mol, Tab. 1) posiada największą energię preferencji do zajmowania luk oktaedrycznych, struktura spinelowa jest wówczas stabilna, kiedy drugi kation (np. Zn^{2+}) zajmuje pozycje tetraedryczne. Energia preferencji do pozycji oktaedrycznych dla jonu Ni^{2+} ($E_V = 37,7$ kJ/mol) wskazuje na równie dużą co jon Cr^{3+} tendencję do obsadzania tych pozycji. Jakkolwiek, jon Cr^{3+} jest na tyle „silny”, że w obecności jonów tlenkowych, kieruje jon Ni^{2+} w pozycje tetraedryczne, co ma miejsce w NiCr_2O_4 . Stabilizacja pozycji oktaedrycznych rośnie wraz ze wzrostem udziału wiązania kowalencyjnego od tlenków, poprzez siarczki i selenki do tellurków. Może to być przyczyna, że związki NiCr_2S_4 i NiCr_2Se_4 krystalizują w strukturze Cr_3S_4 , a NiCr_2O_4 w strukturze spinelowej. W związkach NiCr_2S_4 i NiCr_2Se_4 dodatkowa stabilizacja pozycji oktaedrycznej powstająca w wyniku wzrostu polaryzacji anionów, powoduje zmiany w strukturze krystalicznej tych związków [50, 51].

Tego typu zjawisko obserwuje się w matrycach spinelowych CuCr_2Se_4 i ZnCr_2Se_4 domieszkowanych nikiem w postaci polikrystalicznej. W zależności od stechiometrii reakcji chemicznej jony niklu kierowano w pozycje tetraedryczne lub oktaedryczne. Niewielkie ilości niklu kierowane w pozycje tetraedryczne, w obecności pełnego obsadzenia pozycji oktaedrycznych przez jony chromu, są zdolne do obsadzenia tych pozycji. Rosnąca ilość jonów Ni^{2+} , dąży zgodnie z energią preferencji, do obsadzenia pozycji oktaedrycznych, co prowadzi do zmiany struktury z regularnej na jednoskośną. Dla matrycy CdCr_2Se_4 podjęte próby wbudowania niklu nie dały zadowalających rezultatów, nie otrzymano związków jednofazowych nawet dla niewielkich ilości niklu [52]. Obsadzanie przez jony niklu pozycji oktaedrycznych w matrycach CuCr_2Se_4 i ZnCr_2Se_4 zachodzi zgodnie z energią preferencji, aczkolwiek wbudowanie jonów niklu do CuCr_2Se_4 zachodzi dużo łatwiej i w dużo większym zakresie stężeń niż dla ZnCr_2Se_4 . Dla matrycy CuCr_2Se_4 otrzymano jednofazowe spinele w zakresie $x = 0,1-0,9$ tworzące szereg o ogólnym wzorze $\text{CuCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$, parametry sieciowe a tego szeregu rosną wraz ze wzrostem ilości niklu w układzie. Dla $x > 0,9$ otrzymano związki wielofazowe. Natomiast dla matrycy ZnCr_2Se_4 otrzymano związki jednofazowe w zakresie $x = 0,1-0,3$ tworzące szereg $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$, w którym parametry sieciowe a rosną ze wzrostem koncentracji niklu. Dla $x > 0,3$ w układzie obok fazy spinelowej, zidentyfikowano selenki ZnSe i NiSe .

Szereg polikrystaliczny $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$ poddano badaniom magnetycznym, na podstawie których stwierdzono wzrost wartości momentów magnetycznych efektywnego i nasycenia ze wzrostem koncentracji jonów niklu, przyczyną tego jest obecność drugiego jonu magnetycznego w sieci krystalicznej ZnCr_2Se_4 , (Tab. 1). Natomiast wartości paramagnetycznej temperatury Curie-Weissa Θ_{CW} , stałej molowej C_M i temperatury Neela zmniejszają się wraz ze wzrostem koncentracji niklu. Związane jest to ze wzrostem oddziaływań antyferromagnetycznych w tym układzie pod wpływem jonów niklu.

Otrzymano również monokryształy ZnCr_2Se_4 domieszkowane nikiem, dla których przeprowadzone badania rentgenowskie w celu określenia struktury i badania magnetyczne potwierdziły obecność jonów niklu w pozycjach oktaedrycznych. Wartości wyznaczonych momentów nasycenia maleją wraz ze wzrostem ilości niklu, co jest spowodowane, podobnie jak w szeregu polikrystalicznym $\text{ZnCr}_{2-x}\text{Ni}_x\text{Se}_4$, wbudowaniem do sieci krystalicznej ZnCr_2Se_4 drugiego jonu magnetycznego wnoszącego mniejszy udział magnetyczny niż jony chromu.

W otrzymanych na bazie CdCr_2Se_4 monokryształach domieszkowanych nikiem stwierdzono, że jony niklu wbudowują się w miejsce jonów kadmu (obsadzają pozycje tetraedryczne), momenty magnetyczne nasycenia wyznaczone dla monokryształów z największą zawartością niklu są zbliżone do czystego CdCr_2Se_4 , a ich wartość nie jest zależna od ilości niklu w badanym układzie.

Wprowadzenie jonów niklu do sieci krystalicznej spinelu zależy nie tylko od energii preferencji do zajmowania pozycji oktaedrycznych i promieni jonowych, ale również od rodzaju drugiego kationu w sieci. Szczególnie jest to zauważalne w związkach polikrystalicznych, gdzie jony niklu najłatwiej wbudowały się do sieci CuCr_2Se_4 , a najtrudniej do sieci CdCr_2Se_4 . Natomiast w związkach monokrystalicznych ta tendencja jest odwrotna. Jony niklu łatwiej wbudowały się do sieci CdCr_2Se_4 niż do sieci ZnCr_2Se_4 .

Dla podstawowych chromitów CdCr_2Se_4 , ZnCr_2Se_4 i CuCr_2Se_4 przeprowadzone reakcje w fazie stałej miały na celu wbudowanie jonów cyny w pozycje tetraedryczne i oktaedryczne. Wykonane badania rentgenowskie potwierdziły obecność jonów cyny w wybranych chromitach, jednak, podobnie, jak przy domieszkowaniu nikiem, proces wbudowania cyny do sieci krystalicznej spinelu przebiegał odmiennie w zależności od związku chemicznego. Zastosowana dla związków $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,063}\text{Cr}_{1,98}\text{Se}_{4,00}$ i $\text{Zn}_{0,71}\text{Sn}_{0,061}\text{Cr}_{1,88}\text{Se}_{4,00}$ spektroskopia Mössbauera potwierdziła obecność jonów cyny w dwóch nierównoważnych pozycjach: w otoczeniu tetraedrycznym i oktaedrycznym. Na bazie tych rozważań zapis ogólnego wzoru dla tych związków może być następujący: $\text{Zn}_x\text{Sn}_\delta\text{Cr}_y\text{Sn}_\eta\text{Se}_4$, gdzie δ – parametr opisujący udział jonów cyny w podsieci tetraedrycznej, η – parametr opisujący udział jonów cyny w podsieci oktaedrycznej. Wyższa wartość δ wskazuje na większą preferencję do obsadzania pozycji tetraedrycznych przez jony cyny, co potwierdza zarówno przebieg reakcji jak i przeprowadzone badania. Należy sądzić, że przy mniejszej domieszce jony cyny zajmują położenia w sieci krystalicznej zgodne ze stechiometrią reakcji, wzrost domieszki powoduje, że jony cyny obsadzają w pierwszej kolejności położenia tetraedryczne, a nadmiar jonów cyny lokuje się w położeniach oktaedrycznych.

Jakkolwiek jony cyny nie wnoszą udziału magnetycznego, jednak ich obecność w sieci krystalicznej promuje wzrost oddziaływań antyferromagnetycznych w badanych związkach. Przewodnictwo elektryczne ulega zmianie pod wpływem jonów cyny, z typu p (przewodnictwo dziurowe), które występuje w czystym ZnCr_2Se_4 , na typ n (przewodnictwo elektronowe), które pojawia się w związkach $\text{Zn}_{0,87}\text{Sn}_{0,048}\text{Cr}_{2,02}\text{Se}_{4,00}$ i $\text{Zn}_{0,93}\text{Sn}_{0,05}\text{Cr}_{1,95}\text{Se}_{4,00}$. Zmiana ta spowodowana jest obec-

nością w podsieci oktaedrycznej jonów Cr^{2+} , które generują się pod wpływem jonów Sn^{2+} wbudowanych do sieci krystalicznej ZnCr_2Se_4 . Jony Cr^{2+} o konfiguracji $3d^4$, oddziałują jak domieszka donorowa dająca nadmiar elektronów, które są zdolne do przewodzenia prądu. Porównując promienie jonów znajdujących się w układzie (Zn^{2+} (0,60 Å), Cr^{3+} (0,62 Å) i Sn^{4+} (0,69 Å)) oraz biorąc pod uwagę przeprowadzone badania fizykochemiczne, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że w układzie $\text{Zn}_x\text{Sn}_\delta\text{Cr}_y\text{Sn}_\eta\text{Se}_4$ jony cyny obsadzające jednocześnie pozycje tetraedryczne i oktaedryczne są na +4 stopniu utlenienia.

W układzie $\text{CuCr}_{2-x}\text{Sn}_x\text{Se}_4$ otrzymano jednofazowe związki dla wszystkich zadanych stężeń ($x = 0,2, 0,5, 1,0$), w których jony cyny zajmują pozycje oktaedryczne. Na podstawie badań rentgenowskich stwierdzono, że związki z nominalną ilością cyny $x = 0,2, 0,5$ krystalizują w układzie tetragonalnym, natomiast związek z nominalną ilością cyny $x = 1,0$ krystalizuje w układzie regularnym. Właściwości magnetyczne zmieniają się od ferromagnetycznych dla wartości nominalnej $x = 0,2$ do właściwości antyferromagnetycznych dla nominalnej wartości $x = 1,0$. Zmiany te, zarówno strukturalne jak i magnetyczne, spowodowane są obecnością w układzie jonów Sn^{4+} , które generują pojawienie się w układzie jonów Cr^{2+} . Zmiana struktury spowodowana jest efektem Jahna-Tellera, który występuje w przypadku obecności jonów Cu^{2+} i Cr^{2+} , charakteryzujących się asymetrycznym rozkładem elektronów na orbitalach e_g (nieparzysta liczba elektronów na orbitalach).

Dodatnie wartości paramagnetycznego punktu Curie-Weissa Θ_{CW} świadczą o konkurencyjnym oddziaływaniu ferromagnetycznych i antyferromagnetycznych składowych występujących w badanych związkach.

Układ $\text{Cd}_x\text{Sn}_y\text{Cr}_z\text{Se}_4$ okazał się najtrudniejszy w preparatyce. Otrzymano tylko jeden związek polikrystaliczny, w którym zidentyfikowano fazę spinelową. Związek ten o składzie chemicznym $\text{Cd}_{0,75}\text{Sn}_{0,02}\text{Cr}_{1,96}\text{Se}_4$ wykazuje deficyt kadmu i cyny, a jego parametr sieciowy równy $10,75162(2)$ Å jest większy niż parametr sieciowy czystego CdCr_2Se_4 ($a = 10,741$ Å). Porównując promienie jonowe Cd^{2+} (0,78 Å), Sn^{4+} (0,69 Å – pozycja oktaedryczna) i Cr^{3+} (0,62 Å), można sądzić, że jony cyny Sn^{4+} zajmują pozycje oktaedryczne. Domieszka jonów cyny Sn^{4+} wywołuje zwiększenie oddziaływań antyferromagnetycznych. Wartości momentów magnetycznych: efektywnego i nasycenia również ulegają obniżeniu w porównaniu z czystym CdCr_2Se_4 .

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] N.N. Greenwood, *Ionenkristalle, Gitterdefekte und Nichtstöchiometrische Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1973.
- [2] A. Preisinger, *Fortschr. Miner.*, 1983, **61**, 153.
- [3] H.L. Lehmann, *J. Appl. Phys.*, 1966, **37**, 1389.
- [4] H.L. Lehmann, *Physical Review.*, 1967, **163**, 488.
- [5] T. Rudolf, Ch. Kant, F. Mayr, J. Hemberger, V. Tsurkan, A. Loidl, arXiv:cond-mat/0701080v1.
- [6] G.A. Sawatzky, F. Van Der Woude, A.H. Morrish, *Phys. Rev.*, 1969, **187**, 747.
- [7] C. Colominas., *Phys. Rev.*, 1967, **153**, 558.

- [8] Y.-I. Jang, F.C. Chou, Y.-M. Chiang, Appl. Phys. Lett., 1999, **74**, 2504, doi:10.1063/1.123021.
- [9] J.L. Soubeyroux, D. Fiorani, E. Agostinelli, S.C. Bhargava, J.L. Dormann, J. Phys. Colloques, 1988, **49**, 111. DOI: 10.1051/jphyscol:19888513.
- [10] R.N. Shelton, D.C. Johnston, H. Adrian, Sol. State Comm., 1976, **20**, 1077.
- [11] S. Kubiak, W. Zarek, Z. Drzazga, J. Kro, A. Chełkowski, Acta Phys. Polonica, 1974, **A45**, 819.
- [12] F.K. Lotgering, Sol. State Comm., 1965, **3**, 347.
- [13] I. Jendrzejewska, T. Mydlarz, I. Okońska-Kozłowska, J. Heimann, J. Magn. Magn. Mater., 1998, **186**, 381.
- [14] H. Duda, E. Maciążek, T. Groń, S. Mazur, A.W. Pacyna, A. Wałkowska, T. Mydlarz, A. Gilewski, Physical Review B, 2008, **77**, 035207-1.
- [15] J. Dziegielewski, *Chemia nieorganiczna. Część 3: Chemia metali grup pobocznych*, Katowice, Uniwersytet Śląski, 1986.
- [16] S.L. Holt, R.J. Bouchard, A. Wold, J. Phys. Chem. Solids, 1966, **27**, 755.
- [17] B.L. Morris, P. Russo, A. Wold, J. Phys. Chem. Solids, 1970, **31**, 635.
- [18] M. Chevreton, A. Saped, C.R. Acad. Sc. Paris, 1965, **261**, 928.
- [19] A. Weiss, H. Witte, *Kristallstruktur und chemische Bindung*, Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- [20] R.D. Shannon, Acta Cryst., 1976, **A32**, 751.
- [21] P.K. Baltzer, H.W. Lehmann, M. Robbins, Phys. Rev. Lett., 1965, **15**, 493.
- [22] A. Menth, A.R. von Neida, L.K. Schick, D.L. Malm, J. Phys. Chem. Solids, 1972, **32**, 1338.
- [23] Baza PDF2– International Centre for Diffraction Data.
- [24] G. Bush, B. Magyar, O. Vogt, Solid State Comm., 1969, **7**, 509.
- [25] J. Hemberger, H.-A. Krug von Nidda, V. Tsurkan, A. Loidl, arXiv: cond-mat/0607811, 2006.
- [26] R. Kleinberger, R. Kouchovsky, C.R. Acad. Sc. Paris, 1966, **262**, 628.
- [27] K. Dwight, N. Menyuk, Phys. Rev., 1967, **163**(2), 435.
- [28] H. Yokoyama, R. Watanabe, A. Chiba, J. Phys. Soc. Japan, 1967, **22**, 659.
- [29] K.P. Belov, Nieorg. Mater., 1972, **8**, 2155.
- [30] I. Okońska-Kozłowska, J. Kopyczok, H.D. Lutz, Th. Stingl, Acta Cryst., 1993, **C49**, 1448.
- [31] P.K. Baltzer, H.W. Lehmann, M. Robbins, Phys. Rev. Lett., 1965, **15**, 493.
- [32] H.W. Lehmann, G. Harbeke, J. Appl. Phys., 1967, **38**, 946.
- [33] H.W. Lehmann, M. Robbins, J. Appl. Phys., 1966, **37**, 1389.
- [34] P.K. Baltzer, P.J. Wojtowicz, M. Robbins, E. Lopatin, Phys.Rev., 1966, **151**, 367.
- [35] W. Piekarczyk, J. Cryst. Growth, 1987, **82**, 367.
- [36] W. Piekarczyk, J. Cryst. Growth, 1988, **89**, 267.
- [37] I. Jendrzejewska, J. All. Comp., 2000, **305**, 90.
- [38] I. Jendrzejewska, A. Waśkowska, T. Mydlarz, J. All. Comp., 2001, **327**, 73.
- [39] I. Jendrzejewska, H. Duda, A. Waśkowska, A. Kita, T. Mydlarz, K. Krajewski, *Wpływ jonów niklu na strukturę i właściwości magnetyczne spinelu $ZnCr_2Se_4$* , Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Wrocław 12–17 września 2004, (S-9, W-37).
- [40] P. Zajdel, informacja własna.
- [41] P. Zajdel, I. Jendrzejewska, J. Goraus, H. Duda, T. Goryczka, A. Kita, *Influence of nickel doping on physical properties of $ZnCr_2Se_4$* , 10 ISSRNS, Szklarska Poręba 2010, poster.
- [42] I. Jendrzejewska, M. Żelechower, K. Szamocka, T. Mydlarz, A. Waśkowska, I. Okońska-Kozłowska, J. Cryst. Growth, 2004, **270**, 30.
- [43] I. Jendrzejewska, A. Hanc, P. Zajdel, A. Kita, T. Goryczka, E. Maciążek, J. Mrzigod, Acta Physica Polonica A, 2008, **114**, 1591.
- [44] I. Jendrzejewska, J. Mroziński, T. Groń, H. Duda, P. Zajdel, A.W. Pacyna, E. Maciążek, A. Hanc, J. All. Comp., 2009, **480**, 63.

- [45] I. Jendrzejewska, J. Mroziński, P. Zajdel, T. Mydlarz, T. Goryczka, A. Hanc, E. Maciążek, *Archive of Metallurgy and Materials*, 2009, **54**, 499.
- [46] I. Jendrzejewska, P. Zajdel, J. Mroziński, E. Maciążek, T. Goryczka, A. Hanc, A. Kita, *Solid State Phenomena*, 2010, **163**, 208.
- [47] I. Jendrzejewska, P. Zajdel, J. Mroziński, E. Maciążek, T. Goryczka, A. Hanc, A. Kita, *Solid State Phenomena*, 2010, **163**, 204.
- [48] N. Benzakour, M. Hamedoun, M. Houssa, A. Hourmatallah, F. Mahjoubi, *M.J. Cond. Mat.*, 1999, **1**, 1.
- [49] G. Blasse, *Philips Res. Rep. Suppl.*, 1964, **3**, 1.
- [50] A. Miller, *J. Applied Phys.*, 1959, **30**, 24S.
- [51] P. Gibart, M. Robbins, V.G. Lambrecht Jr., *J. Phys. Chem. Solids*, 1973, **34**, 1363.
- [52] I. Jendrzejewska, T. Goryczka, K. Kaczmarek, E. Maciążek, *Solid State Phenomena*, 2007, **130**, 241.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 lipca 2010

FELIETON NAUKOWY



OKRUCHY XIX. PUŁAPKI INTERPRETACJI

Ignacy Z. Siemion

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



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

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

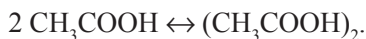
W naszej pracy zdarza się czasem zauważyć coś nowego. Może i zdarzają się takie nowe zjawiska dosyć często, tyle że większości z nich nie zauważamy, pochłonięci jakąś dominującą ideą. Kiedy zaś coś takiego się zdarzy, usiłujemy rzecz zrozumieć i zinterpretować. W tych usiłowaniach sięgamy po znane już nam wzorce – szukamy analogii wśród zjawisk poznanych i opisanych. Są one naszą busolą pozwalającą zorientować się wśród nieznanego. Jednym słowem usiłujemy zrozumieć nieznaną przez już poznane. Z tych interpretacyjnych usiłowań niewiele przedostaje się do wiadomości powszechnej. W publikacjach rzeczy są wygładzone i sprowadzone do ostatecznych wniosków – pomija się cały ten trud mozolnego dochodzenia do konkluzji. Tym bardziej cieszy, gdy poważny badacz jak np. nasz wybitny fizyko-chemik, Jan Zawidzki w wspomnieniach pozostawia opis swoich własnych tego rodzaju kłopotów. Jan Zawidzki (1866–1928), po ukończeniu studiów inżynierjno-chemicznych na Politechnice Ryskiej, kontynuował studia chemiczne w Lipsku pod okiem Wilhelma Ostwalda. W roku 1900 ukończył pod jego opieką badania, które stanowiły rozprawę doktorską – technicznie badania te były trudne, dotyczyły studiów prężności par dwuskładnikowych mieszanin cieczy organicznych. Jednak prawdziwy kłopot pojawił się przy podjęciu prób analizy i interpretacji wyników.

Oto co pisze sam Zawidzki – „Na jesieni 1898 roku po nieudanej pracy nas kinetyką reakcji Kostaneckiego, zdecydowałem się opuścić Lipsk i przejść ostatecznie do techniki, tym bardziej, że podczas dwuletniego pobytu za granicą moje zasoby materialne były bliskie zupełnego wyczerpania. (...) Zgłosiłem się do profesora Ostwalda, by się z nim pożegnać i podziękować mu za dotychczasową pomoc i życzliwość. Podczas tego pożegnania profesor miał ze mną przeszło godzinną rozmowę, w ciągu której namawiał mnie do dalszego wytrwania na drodze pracy naukowej (...) ostatecznie namówił mnie do poświęcenia jeszcze jednego roku na nową – trzecią pracę, tym razem pracę doktorską. (...) Wysuwając powyższy temat, miał prof. Ostwald na widoku eksperymentalne rozstrzygnięcie pytania, czy w podwójnych mieszaninach ciekłych mogą występować tylko pojedyncze maksima lub minima prężności pary, czy też mieszaniny te mogą wykazywać jednocześnie dwa maksima i jedno minimum, lub odwrotnie, dwa minima i jedno maksimum prężności pary. Zgodnie z dawniejszymi obserwacjami Konowałowa stwierdziłem występowanie tylko pojedynczych wartości maksimów i minimów prężności pary. Jednakże nie poprzestałem na tej odpowiedzi charakteru jakościowego, lecz zapragnąłem na podstawie moich danych pomiarowych sprawdzić słuszność wywodów termodynamicznych Margulesa, postulujących pewną zależność funkcjonalną pomiędzy cząstkowymi prężnościami pary a składem mieszanin, zależność wyrażającą się wzorem następującym $\frac{d \ln p_1}{dx} = \frac{d \ln p_2}{d(1-x)}$.

Początkowo próby sprawdzenia tej zależności funkcjonalnej nie dały pozytywnych wyników poddawałem bowiem sprawdzeniu mieszaniny cieczy, których jedynym składnikiem był kwas octowy, a próbowałem wykonywać odpowiednie obli-

czenia z temi właśnie mieszaninami, a nie z innymi dlatego, że wykonane z nimi pomiary wydawały mi się najdokładniejsze. Po kilku tygodniach bezskutecznych obliczeń, wykonanych w przeróżny sposób, byłem wprost zrozpaczony. Zasięgałem rad zarówno Dr. Luthera, jak i samego prof. Oswalda, ale i te ich porady oraz propozycje na nic się nie zdały, otrzymane bowiem wyniki nie odpowiadały wymaganiom.

Wówczas dałem na razie spokój tym mieszaninom i zacząłem przeliczać dane pomiarowe dla pozostałych mieszanin cieczy. I o dziwo, zaraz dla pierwszej z nich otrzymałem rezultaty niespodziewanie dobre. Takież wyniki otrzymałem i dla innych mieszanin. Wówczas zwróciłem się ponownie do mieszanin, których jeden składnik stanowił kwas octowy. I tym razem, jedynie tylko dla tych mieszanin otrzymałem wynik ujemny. Wobec tego zrozumiałem, że przyczyną moich niepowodzeń obliczeniowych był wyłącznie kwas octowy, związek, który zarówno w stanie ciekłym, jak w stanie pary, jest częściowo asocjowany na cząsteczki podwójne. Mamy bowiem w obu stanach skupienia do czynienia z następującą równowagą:



Okoliczność powyższą próbowałem uwzględnić w wywodach termodynamicznych, które doprowadziły Margulesa do otrzymania powyższej różniczkowej zależności funkcjonalnej. Przy pomocy Dr. Luthera wykonałem odpowiedni cykl kołowy, w wyniku którego doszedłem do wniosku, że równanie różniczkowe Margulesa winno się stosować oddzielnie dla każdego rodzaju cząsteczek kwasu octowego, zawartych w stanie pary. Za pomocą tablic interpolacyjnych Willarda Gibbsa, oraz moich danych pomiarowych udało mi się wyznaczyć drogą stopniowych przybliżeń udział procentowy obu rodzajów cząsteczek kwasu octowego w parze, a tem samym przygotować materiał doświadczalny do wykonania odpowiednich obliczeń. W rzeczy samej przeprowadzone obliczenia wykazały, że i w tym przypadku odpowiednio zmodyfikowane równanie Margulesa sprawdzało się całkowicie danymi pomiarowymi [1].

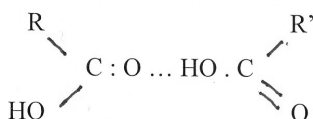
Zatrzymamy się jeszcze chwilę nad tą sprawą. To, że w stanie pary występują dimeryczne postacie cząsteczek kwasu octowego było wówczas sprawą dobrze znaną. Nie sposób przypuszczać, by o tym nie wiedzieli opiekunowie pracy Zawidzkiego, doktor Luther i profesor Ostwald. A przecież nie umieli mu doradzić, co Zawidzki ma począć z obliczeniami. Bo bardzo trudno jest w zbiorze zapisanych w naszym umyśle wiadomości wyszukać tego, co w danej chwili jest potrzebne, np. skojarzyć wiadomości o kwasie octowym z równaniem Margulesa. Ale wróćmy do pracy Zawidzkiego. Wyszła on drukiem w „Zeitschrift für physikalische Chemie” w roku 1900. Daremnie byśmy tam szukali śladów interpretacyjnych myśli naszego badacza – w tekście publikacji sprawy zostały jak zwykle wygładzone. Czytamy tam co następuje:

„Jeżeli jeden z komponentów binarnej mieszaniny cieczy występuje w stanie pary równocześnie w dwóch postaciach molekularnych, jak np. kwas octowy, któ-

rego pary są mieszaniną pojedynczych i podwójnych cząsteczek, można wykazać, że w tym specjalnym przypadku równanie Margulesa też zachowuje swoją ważność. Taki przypadek stanowi mieszanina benzenu i kwasu octowego, co wyrażamy w następujący sposób:

$$\begin{array}{ll}
 p_1', & \text{parcjalne ciśnienie cząsteczek } \text{CH}_3\text{COOH} \\
 p_1'', & \text{parcjalne ciśnienie cząsteczek } 2(\text{CH}_3\text{COOH}) \\
 p_2 & \text{parcjalne ciśnienie cząsteczek benzenu} \\
 x = p_1' + p_1'' + p_2 & \text{całkowite ciśnienie mieszaniny} \text{ [2]}.
 \end{array}$$

W swoich rozważaniach Zawidzki całkowicie pomija pytanie – na czym polega dimeryzacja cząsteczek kwasu octowego? Przyjmuje ją jako obiektywny fakt. Kwestia przyczyn dimeryzacji pozostaje poza kręgiem jego zainteresowań. Bo na początku XX wieku kwestia wiązania wodorowego dopiero zaczynała w nauce kiełkować. Dopiero w 1914 roku P. Pfeiffer zaproponował [3] dla zdimeryzowanych cząsteczek kwasów karboksylowych zapis:



Ale i w tym zapisie widniało tylko jedno wiązanie wodorowe pomiędzy grupami karboksylowymi.

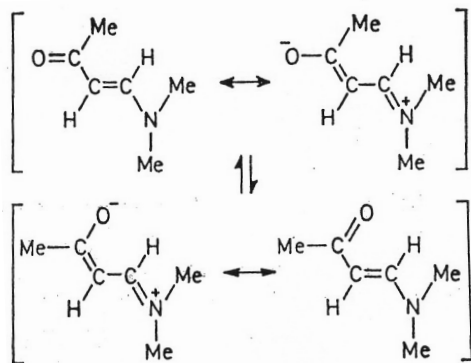
Przystępując do swoich badań Zawidzki dysponował ideą przewodnią w postaci równania Margulesa – równanie to miało jednak charakter ogólny i nie uwzględniało przypadków specyficznych, związanych z dimeryzacją cząsteczek w parach mieszanin cieczy, a więc trzeba je było przysposobić do takich przypadków. Jednak czasami bywa przecież i inaczej – że interpretując własne wyniki oprzemy się na analogii zgoła nietrafnej. Wtedy dłuższy czas międlimy jałową słomę. Na szczęście są badacze, którzy przechodząc przez etap nietrafnych przypuszczeń, dochodzą do stwierdzeń nowych i nieoczekiwanych. W swoich młodych latach byłem świadkiem odkrycia, które jest dobrym przykładem takiej sytuacji. Kiedy rozpoczynałem studia chemiczne w Moskwie, kończył je właśnie warszawiak, Janusz Dąbrowski, znany spektroskopista – organik. Po skończeniu studiów pozostał na MGU, na studiach doktoranckich, tj. na aspiranturze. Jego opiekunem by K.N. Koczetkow, wieloletni asystent wykładowy profesora Niesmiejanowa, a w późniejszych latach dyrektor Instytutu Chemii Organicznej Rosyjskiej Akademii Nauk. Był to rok 1955. Janusz, pracował nad aminowinyloketonami, grupą związków, których syntezę opracował kilka lat wcześniej Koczetkow. Pozostawałem z Januszem w częstym kontakcie. Pracowaliśmy na tym samym wydziale. Ja kończyłem studia, pracowałem nad pracą magisterską. Często radziłem się Janusza, starszego, doświadczonego już kolegi. I oto przy jakimś naszym spotkaniu powiedział mi: wpadnij do mnie do laborato-

rium. Dostałem nowy refraktometr, świetny, wspaniale wygląda. Jakoś mi się nie składało. Przy następnym spotkaniu próbowałem się tłumaczyć. Janusz przerwał mi moje wywody, – Co tam – powiedział – refraktometr. Zupełnie marny. Coś takiego produkują. Wyobraź sobie, że zmierzyłem współczynnik załamania dla mojej, świeżo przedestylowanej substancji i zostawiłem na noc. I teraz wynik jest zupełnie inny.

Znów minęło kilka dni. I Janusz mi oświadczył: to nie jest tak. Tam zachodzi jakaś izomeryzacja aż do stanu równowagi. I to było odkrycie izomeryzacji aminowinyloketonów. Odkrycie to zawdzięczał niewątpliwie Janusz skrupulatności działania urodzonego pomiarowca, który wiedział, że pojedynczy pomiar trzeba przynajmniej raz sprawdzić. Natomiast jeśli chodzi o jego interpretację, to w tamtych latach – a były to lata pięćdziesiąte ubiegłego wieku – narzucało się jedno przypuszczenie: równowaga tautomeryczna. Bo wspomnienie odkrycia tautomerii było jeszcze wtedy żywe. I Janusz poszedł tym tropem. Jeśli to tautomeria, to trzeba spróbować wydzielić tautomery. Radził się wielu, ale nie dało to jakichś impulsów. Poszedł do samego Niesmiejanowa. – Wiesz co – mówił mi potem – on mi też nie pomógł. Mówił o destylacji z kwarcowej aparatury, ale to przecież podręcznikowy sposób. Tym niemniej z wielkim trudem zdobył Janusz kwarcową aparaturę destylacyjną.

Nie wiem dokładnie jak się sprawy potem rozwijały, bo wyjechałem do kraju, Odtąd straciłem z Januszem stały kontakt. Wiem tylko, że kiedy i on wyjeżdżał do kraju, jego promotor, profesor Koczetkow, powiedział mu coś takiego: – Wy, Janusz, macie co u siebie robić. Musicie się zająć wyjaśnieniem tej izomeryzacji. To wasze odkrycie i wasza sprawa. Tutaj od nas nikt się wam do tej sprawy nie będzie mieszał.

W dalszych latach rozwinął Janusz szerokie badania tego problemu, głównie w zakresie spektroskopii IR, a potem NMR i pokazał, że zachodzi tu *s-cis* ↔ *s-trans* izomeryzacja, wywołana zahamowaną rotacją na formalnie pojedynczym wiązaniu, rozdzielającym dwa skoniugowane wiązania podwójne. Zachodzące tu przekształcenia wyrażał później następującym schematem [4]:



Prawdziwa interpretacyjna bieda następuje wtedy, gdy w umyśle badawcza załęganie się myśli obsesyjna, podpowiadająca „jedynie słuszne, zdaniem badacza, roz-

wiązanie”. Wiele może ona napsuć czasu i środków. Z takimi obsesyjnymi pomysłami spotykałem się nie raz, wspomnę pobieżnie o dwóch takich wydarzeniach.

Jeden z moich kolegów zajmował się w swoim czasie ustaleniem struktury pierwszorzędowej polipeptydowego inhibitora enzymów proteolitycznych, wyodrębnionego przez wrocławskich biochemików z materiału roślinnego. Zadanie, przy ówczesnym wyposażeniu jego pracowni, nie było łatwe. Inhibitor ten wyróżniał się wśród innych połączeń tej grupy, małą masą atomową. Koledze przyszedł do głowy pomysł bardzo piękny, że inhibitor ten jest jakby zawierającą centrum aktywności połówką innego, o mniej więcej dwukrotnie większej masie roślinnego inhibitora. Pomysł, gdyby był szczęśliwy, przyniósłby mu należne uznanie – ale jak myślę; na prawdę nie mało, nabruździł, w jego sekwencyjnych poszukiwaniach.

Z innym takim, zaiste obsesyjnym pomysłem, miałem kiedyś do czynienia we własnym zespole badawczym. Pewien młodszy kolega zajmował się badaniem struktury wydzielonego przez siebie z nasion lnu cyklicznego nonapeptydu o nieznannej funkcji biologicznej. Sporo już o nim wiedzieliśmy. Znaliśmy jego skład aminokwasowy i sekwencję aminokwasową. Wiedzieliśmy, jaka jest jego masa cząsteczkowa i wiedzieliśmy, że obok znanych aminokwasów zawiera nieznaną aminokwas X. Masę cząsteczkową reszty X mogliśmy łatwo ustalić. Kierując się tą wskazówką kolega ów założył, że może to być reszta kwasu aminobenzoesowego. Bo jego reszta pasowała masą do oczekiwanej. Rozmawiając z nim wskazałem na kilka innych dobrze spełniających wymagania możliwości, ale własna myśl go urzekła i zaraz wziął się do roboty, by pomysł sprawdzić syntezą. Nic z tego nie wyszło. Kiedy znów z nim o tym rozmawiałem, byłem właściwie po cichu ucieszony, że musi tę ścieżkę porzucić. – To jeszcze nie koniec – powiedział mi wtedy – ja wziąłem do syntezy izomer *para*. A przecież może to być izomer *orto*, albo *meta*. Westchnąłem tylko ciężko w duchu. Bo wiedziałem, że czekają mnie jeszcze syntezы z obydwoma tymi izomerami. Wiedziałem bowiem, że pomysły obsesyjne muszą się same wypalić. Że nie można współpracownikowi nakazać, co ma robić. Bo i tak, po cichu, skrywając to, będzie robił swoje. Nie muszę dodawać, że syntezы z izomerami *orto* i *meta* nie dały też należytego wyniku.

Jeśli chodzi o mnie samego, to pokusy ulegania „oczywistym” pomysłom odczyła mnie młodzieńcza jeszcze przygoda, z czasów, kiedy wykonywałem własną pracę dyplomową. Jak wspominałem niedawno, pracę tę wykonywałem pod opieką profesora Tjerentjewa. Dał mi do wykonania bardzo ładny temat. Była to synteza homologów tauryny przy pomocy reakcji Leuckarta. Wyściowymi substratami do syntezy były kwasy ketosulfonowe, a te otrzymywałem metodą Tjerentjewa, sulfonując ketony, na przykład acetofenon, kompleksowo związanym z dioksanem trójtlenkiem siarki. Dalej następował etap nieznaną: redukcyjne aminowanie ketogrupy w reakcji z formamidem, lub mrówczanem amonu. Reakcja przebiegła wyjątkowo dobrze. W jej rezultacie uzyskiwałem sole amonowe formylowych pochodnych pożądaných produktów. Nie bardzo wiedziałem co robić dalej. Przyszło mi do głowy, by po rozpuszczeniu takiej soli w wodzie roztwór zakwasić kwasem siarkowym.

I oto natychmiast z roztworu wypadł szarawy, grubokrystaliczny osad aminosulfonowego połączenia. Byłem zdumiony i uszczęśliwiony.

Świadkowie wydarzenia powątpiewająco kiwali głowami. – Ten osad – mówili – coś za bardzo przypomina sól nieorganiczną. Łatwo zwalczyłem jednak ich zwątpienia. Oddając mi wyniki analizy elementarnej kierowniczką pracowni spalań powieździła mi jednak – coś tam u was za dużo popiołku. Był to sygnał alarmowy, ale przecież wyniki analizy były zawyżone, a nie zaniżone, w stosunku do oczekiwanych. Zająłem się więc natychmiast wyszukaniem możliwości takiego przebiegu reakcji, by jej produkt pasował do analizy. Pracowałem nieustannie cały dzień. Nie mogłem przestać i pracowałem dalej w nocy. Nad ranem znalazłem rozwiązanie. Trzeba, by jedna cząsteczka aminosulfonowego kwasu przereagowała z drugą, tworząc wiązanie sulfonoamidowe. I taki produkt pasuje do analiz!

Pomysł ten ogłaszałem wszystkim wobec. Starszy kolega, doktorant, spojrział krytycznym okiem. – Ty – powiedział – Zenon, jesteś na pewno Wielkim Kombinatorem, ale ja w to nie wierzę. To zabrzmiało jednak niczym komplement. Wielki Kombinator był przecież bohaterem kultowej powieści Ilfa i Pietrowa o dwunastu krzesłach, którą znała cała młodzież radziecka. Do swojej idei przekonałem jednak bezpośrednio nadzorującego moją pracę W.M. Potapowa (napisał później znany podręcznik stereochemii). Zdecydował, że pójdziemy z tym do profesora, żeby się wypowiedział. Starszy pan wysłuchał nas cierpliwie i powiedział: tak, to ciekawe, tylko że nie ma sensu. Sprawdźcie wynik analizy.

I z tym zaleceniem: sprawdźcie wyniki analizy – zakończyłem swoje studia chemiczne. Jakies resztki tych moich nocnych, nerwowych obliczeń, zachowały się w tekście pracy dyplomowej [5]. Natomiast w publikacji z tych badań [6] nic z tego się, oczywiście, nie zachowało.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Zawidzki, *Wspomnienia*, Warszawa 1934, s. 166–170.
- [2] J. Zawidzki, *Ueber die Dampfdrucke binärer Flüssigkeitsgemische*, Zeitschrift f. phys. Chem., 1900, **35**, 178–179.
- [3] P. Pfeiffer, *Zur Kenntnis der sauren Salze der Carbonsäuren*, Ber., 1914, **47**, 1584.
- [4] J. Dąbrowski, L. Kozerski, *The barrier to hindered rotation in 4-Dimethylaminobut-3-en-2-one around the C–C single bond*, J. Chem. Soc. Phys. Org., 1971, 345.
- [5] I.Z. Siemion, *Nowyj metod sintieza gomologow taurina*, Dyplomna jaba wypołniena pod rukpwodstwom czl. kor. AN SSSR, A.P. Tjerentjewa, Moskwa 1955.
- [6] A.P. Tjerentjew, W.M. Potapow, I.Z. Siemion, *Sintiez gomologow taurina reakcije Leuckarta*, *Żurnal Obszczej Chimii*, 1956, **26**, 2934–2937.

INFORMACJE

INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

CENY PRENUMERATY NA ROK 2011

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2011 r. wynosi **168 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz **78 zł** dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

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

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2011 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

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

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

Informacje bieżące

Informujemy, że od roku 2010, rezygnujemy z przesyłania do Autorów bezpłatnych odbitek manuskryptu – w zamian będziemy przysyłać elektroniczną wersję opublikowanej pracy. Decyzja ta została podjęta na prośbę wielu autorów jak również ze względu na obniżenie kosztów wydawania czasopisma.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

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

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

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

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

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

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

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

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

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

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręk, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręk, cena 20 zł

Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994), red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

Od substancji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk, cena 18 zł.

Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin,
cena 12,00 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I, cena 17,50 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II, cena 17,50 zł.

Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik.

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: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły przeglądowe, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i wcześniej niedrukowane w innych czasopismach. Prace raz opublikowane w „Wiadomościach Chemicznych”, bez zgody Redakcji, nie mogą być wydane gdzie indziej.

Treść artykułów powinna odpowiadać aktualnemu stanowi wiedzy i uwzględniać najnowsze osiągnięcia z dziedziny, której artykuł dotyczy.

„Wiadomości Chemiczne” nie przyjmują do druku oryginalnych prac własnych. W wyjątkowych przypadkach mogą zostać wydane prace przeglądowe dotyczące dorobku własnego autora (np. nowo mianowanego profesora lub laureata ważnej nagrody) albo prace podsumujące dorobek Instytutu, Wydziału itp. Zamiar złożenia takiego artykułu do druku powinien być jednak wcześniej uzgodniony z Redakcją.

Ponadto w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są prace, będące z założenia dłuższymi artykułami przeglądowymi lub monografiami poświęconymi ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby dla „Wiadomości Chemicznych” taki artykuł napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją i przesłać pocztą elektroniczną (**e-mail: wchem@wchuwr.pl**) lub zwykłą informację zawierającą tytuł przygotowywanej publikacji oraz przybliżoną liczbę stron, tabel i rysunków itp.

W ramach nowej serii wydawniczej „WCh” pod nazwą „Habilitatione” mogą być publikowane prace habilitacyjne z szeroko pojmowanego obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku bliskotematycznych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie (również w kolorach) obydwu tych wariantów. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa lub w przypadku specjalnych wymagań Autorów, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z Autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

Prace należy przysyłać do Redakcji pocztą elektroniczną (**e-mail: wchem@wchuwr.pl**) oraz **równolegle** – pocztą zwykłą (na adres: Redaktor Naczelny/Sekretarz Redakcji „Wiadomości Chemicznych”; ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław), dwa egzemplarze jednostronnego wydruku komputerowego publikacji z dołączoną płytą CD, zawierającą tekst, tabele i ilustracje.

Tekst powinien być przygotowany w edytorze **Word** lub innym kompatybilnym z MS Office. Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać nadmiaru szczegółów, odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które powinno uwzględniać najnowsze prace z dziedziny, której dotyczy artykuł.

Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron, wliczając wykaz piśmiennictwa w przypadku krótkiego przeglądu, lub 100 stron, w przypadku monografii przeznaczonej do druku w Bibliotece „Wiadomości Chemicznych”. Strona powinna zawierać **1800** znaków (razem ze spacjami), co przy interlinii 1,5 oznacza 30 wierszy po 60 znaków oraz margines z prawej strony ok. 5 cm.

Na pierwszej stronie, pod tytułem polskim, należy umieścić tytuł w języku angielskim, nazwisko(a) i adres autora(ów) oraz spis rozdziałów. Dalej powinno się znaleźć obszernie streszczenie pracy w języku angielskim (do 2700 znaków, z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście) oraz wykaz słów kluczowych, osobno w języku polskim i osobno w angielskim. Redakcja prosi o przysyłanie tekstów angielskich adjustowanych.

Na oddzielnej karcie prosimy dołączyć krótką (do 150 wyrazów) **notkę biograficzną**, zawierającą tytuły naukowe i miejsca pracy oraz inne informacje wg uznania Autora/Autorów, w tym aktualne zdjęcie. Nadesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Rysunki (mogą być kolorowe, ale trzeba się liczyć z dopłatą do druku) w formie wydruku należy przesłać w dwóch egzemplarzach. Muszą mieć odpowiednią formę graficzną, by w razie potrzeby nadawały się do reprodukcji. Na odwrocie należy wpisać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku – ten sam, który w odpowiednim miejscu został wpisany w manuskrypcie. Na osobnej stronie dołączyć podpisy pod rysunki w języku polskim i angielskim. Osobno należy dołą-

czyć ponadto jeden komplet wzorów i schematów, narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji. W wersji elektronicznej rysunki czarno-białe należy zapisać w formacie .doc, .cdr, .jpg, .tif, .pdf, natomiast rysunki kolorowe – w formacie .jpg lub .tif. Rozdzielczość rysunków ≥ 300 dpi. Każdy z rysunków zapisać w oddzielnym pliku.

Tabele należy ponumerować cyframi arabskimi, a ich tytuły w języku polskim i angielskim zapisać nad tabelami.

Piśmiennictwo należy zestawić 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, przykład: J. Kowalski, *Wiad.Chem.*, 2007, **61**, 473. 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. Przed podjęciem decyzji wszystkie prace są przesyłane recenzentom. Artykuły niezakwalifikowane do druku Redakcja zwraca, zachowując kopię maszynopisu.

Autorzy zobowiązani są do wykonania jednej korekty tekstu.

Autor wskazany w liście przewodnim jako osoba kontaktowa otrzymuje drogą elektroniczną plik opublikowanej pracy w formacie pdf.

Redakcja
„Wiadomości Chemicznych”

