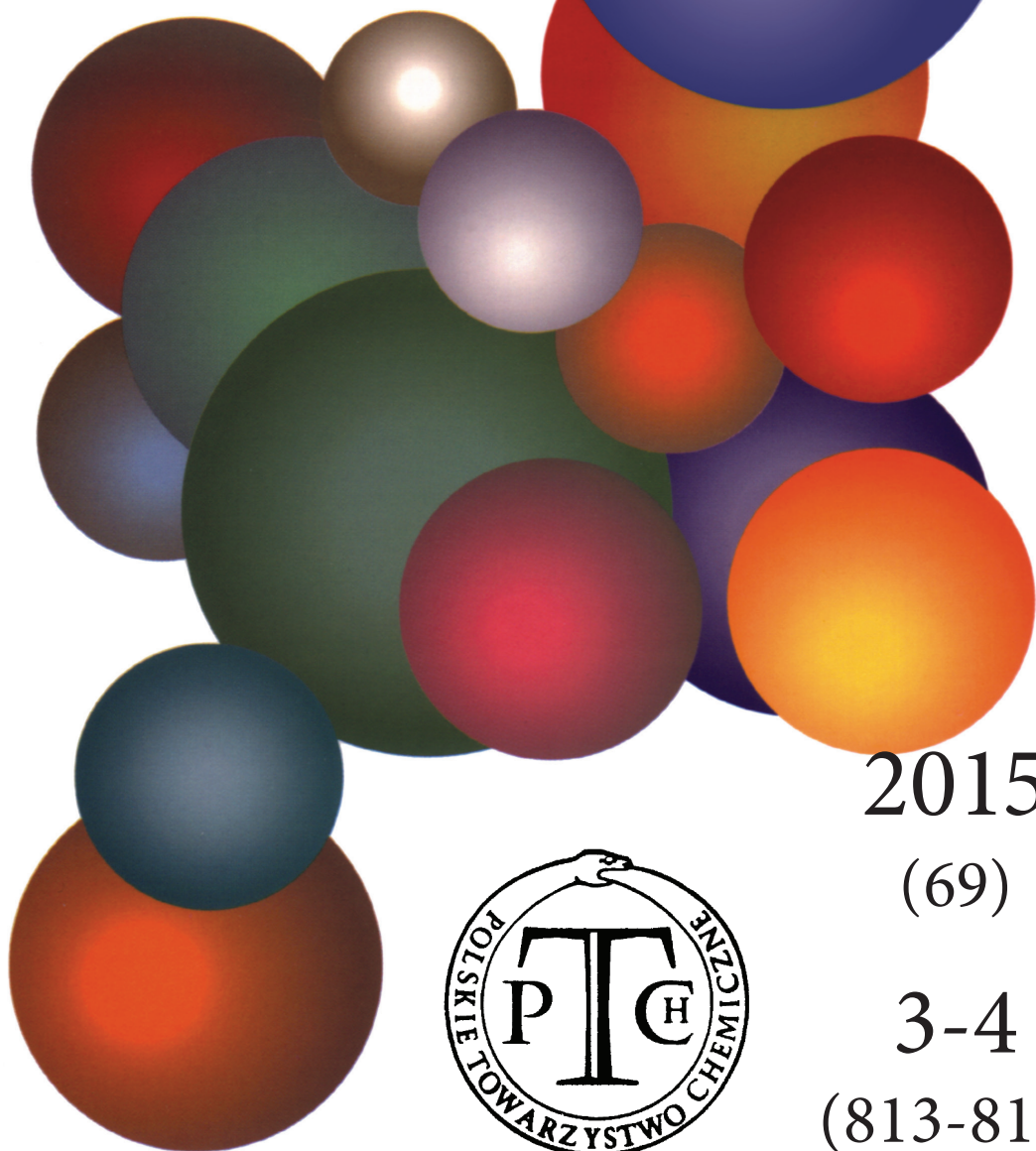


# WIADOMOŚCI *chemiczne*

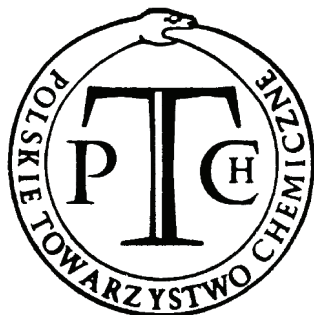


2015

(69)

3-4

(813-814)



# **CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO**

Publikacja dotowana przez MNiSW

## **RADA REDAKCYJNA**

RYSZARD ADAMIAK, IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,  
JERZY BŁAŻEJOWSKI, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI, ANDRZEJ KUTNER,  
PIOTR PANETH (PRZEWODNICZĄCY), K. MICHAŁ PIETRUSIEWICZ, DARIUSZ POGÓCKI,  
MAREK POTRZEBOWSKI, GRZEGORZ SCHROEDER, ANDRZEJ SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

## **KOMITET REDAKCYJNY**

JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZIEFSKI, LUDWIK KOMOROWSKI, MIROSLAW SOROKA,  
MARIA SUSZYŃSKA, SŁAWOMIR SZAFERT, ANDRZEJ TROCHIMCZUK

## **REDAKTOR NACZELNY**

ZDZISŁAW LATAJKA

## **SEKRETARZ REDAKCJI**

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN

BARBARA LATKO (FINANSE)

KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

Korespondencję należy kierować pod adresem:  
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław  
tel.: 71 375 73 89, tel./fax: 71 322 14 06  
e-mail: wchem@wchuwr.pl

## **INTERNET**

<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm> (English abstracts)  
<http://www.dbc.wroc.pl> (pełne teksty publikacji od roku 2006)

„Wiadomości Chemiczne” są wydawane w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2015

pISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy: marzec/kwiecień 2015

Przygotowanie do druku i druk:

Firma Wydawnicza K2, al. Stanów Zjednoczonych 51, 04-026 Warszawa  
tel. 22 517 78 12, fax 22 517 78 11, e-mail: k2@druk-k2.pl

## ODESZLI OD NAS

### Prof. dr hab. Adolf Kiswa (1934 – 2015)



Redakcja „Wiadomości Chemicznych” z głębokim żalem zawiadamia, że dnia 27 marca 2015 roku zmarł prof. dr hab. Adolf Kiswa.

Profesor był wybitnym specjalistą w dziedzinie elektrochemii. Był organizatorem oraz kierownikiem Zespołu Elektrochemii i Termodynamiki Stopionych Soli. Przez wiele lat pełnił funkcję kierownika Zakładu Dydaktyki Chemii Fizycznej na Wydziale Chemii, Uniwersytetu Wrocławskiego. W latach 1974-1981 pełnił funkcję zastępcy dyrektora Instytutu Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Był laureatem wielu nagród Ministra i Rektora, między innymi został odznaczony Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski, Medalem Komisji Edukacji Narodowej i Złotym Krzyżem Zasługi.

Profesor Kiswa pracował niezwykle intensywnie, jako nauczyciel akademicki wprowadzający nowe metody nauczania, aktywny działacz ZNP, autor cenionych podręczników akademickich z zakresu chemii fizycznej. Ponadto działał aktywnie na rzecz społeczności polskich chemików. Był wieloletnim członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

Przez wiele lat z dużym zaangażowaniem uczestniczył w pracach Komitetu Redakcyjnego naszego czasopisma. Dla Niego bardzo istotny był poziom naukowy prac publikowanych w „Wiadomościach Chemicznych”.

Uroczystości żałobne odbyły się 2 kwietnia 2015 roku na cmentarzu przy ul. Osobowickiej we Wrocławiu.

Z olbrzymim smutkiem pożegnaliśmy naszego kolegę i przyjaciela.

*prof. dr hab. Zdzisław Latajka*  
*Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”*

---

**Prof. dr hab. Ignacy Z. Siemion (1932–2015)**

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” z głębokim żalem zawiadamia, że dnia 18 kwietnia 2015 roku niespodziewanie odszedł od nas prof. dr hab. Ignacy Z. Siemion.

Profesor był wybitnym specjalistą w dziedzinie chemii i stereochemii peptydów i białek a także wnikliwym oraz krytycznym historykiem chemii. Był wieloletnim kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej oraz Zespołu Chemii i Stereochemii Peptydów i Białek na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Był twórcą, a następnie opiekunem Gabinetu Historii Chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jego dorobek naukowy jest

olbrzymi. Był autorem 9 książek oraz 275 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach krajowych i renomowanych czasopismach zagranicznych.

Od 1976 roku był członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego, w latach 1979–1983 przewodniczył Zarządowi oddziału wrocławskiego PTChem. Od 1980 roku był członkiem komitetu redakcyjnego „Wiadomości Chemicznych”, a w latach 1983–1993 pełnił funkcję redaktora naczelnego naszego czasopisma.

W 1995 roku zainicjował publikowanie w „Wiadomościach Chemicznych” stałego felietonu poświęconego historii chemii pt. „Notatki chaotyczne”, które cieszyły się olbrzymim powodzeniem. Liczba opublikowanych felietonów „Notatek chaotycznych” osiągnęła wartość ponad osiemdziesiąt. Wiele osób lekturę „Wiadomości Chemicznych” rozpoczynało od felietonu Profesora.

Za zasługi dla Polskiego Towarzystwa Chemicznego dwukrotnie został uhonorowany medalem okolicznościowym naszego Towarzystwa (w 1998 i 2011 roku). Na 54. Zjeździe Naukowym PTChem i SITPChem wręczono Profesorowi, na wniosek Rady Redakcyjnej „Wiadomości Chemicznych”, nagrodę specjalną za wieloletni wkład w rozwój, poziom i atrakcyjność czasopisma.

Mimo przejścia na emeryturę zawsze służył nam radą i niezwykle aktywnie uczestniczył w pracach Redakcji. Bardzo cenilem jego uwagi i propozycje odnośnie czasopisma. Miał niezwykle poczucie humoru i z olbrzymim zainteresowaniem opowiadał anegdoty chemiczne.

Straciliśmy przyjaciela i wielkiego chemika, który zawsze pozostanie w naszej pamięci. Z ogromnym smutkiem przyjmujemy, że już nie będzie Profesora na posiedzeniach Redakcji „Wiadomości Chemicznych”.

*prof. dr hab. Zdzisław Latajka*  
*Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”*



**FOTOCHEMICZNA SYNTEZA  
NANOCZĄSTEK SREBRA I ZŁOTA**

PHOTOCHEMICAL SYNTHESIS  
OF SILVER AND GOLD NANOPARTICLES

**Jan Krajczewski\*, Andrzej Kudelski**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego  
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa  
\*e-mail: jkrajczewski@chem.uw.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Wybrane właściwości i zastosowanie nanocząstek srebrnych i złotych
2. Chemiczne metody syntezy nanocząstek srebra i złota
3. Metody wykorzystujące ablację laserową
4. Fotochemiczne metody syntezy nanocząstek Ag i Au
  - 4.1. Fotochemiczna redukcja soli Ag lub Au
  - 4.2. Przekształcanie nanocząstek za pomocą rezonansu plazmonowego
  - 4.3. Metoda zarodkowa kontrolowana za pomocą rezonansu plazmonowego

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Mgr Jan Krajczewski** urodził się w Warszawie w 1989 roku. W 2013 roku ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, broniąc pracę pt: „Wytwarzanie sferycznych, pustych w środku nanocząstek Au i zastosowanie ich jako ramanowskich sensorów pH”. Następnie podjął studia doktoranckie pod opieką dr hab. Andrzeja Kudelskiego. Jego aktualne zainteresowania badawcze to synteza anizotropowych nanocząstek srebra i złota, w tym uruchamiana przez rezonans plazmonowy oraz powierzchniowo-wzmocniona spektroskopia Ramana (SERS).

**Dr hab. Andrzej Kudelski** ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Warszawskim w roku 1990. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Fizycznej UW. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1996. W latach 1998–1999 i 2002–2003 odbył staże podoktorskie w Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft (Niemcy), w grupie profesora Gerharda Ertla. W 2004 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Analiza struktur monowarstw podstawionych tioli typu HS-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X na podłożach Ag, Au i Cu”. Jego aktualne zainteresowania naukowe dotyczą między innymi powierzchniowo-wzmocnionej spektroskopii Ramana (SERS), uruchamianej przez rezonans plazmonowy syntezy nanostruktur ze srebra oraz syntezy różnego rodzaju nanorezonatorów do ramanowskiej analizy powierzchni.

## ABSTRACT

The activity in nanotechnology has recently increased enormously. This is due to numerous possible applications of nanomaterials in catalysis, optics, electronics, and even health protection. Many applications of silver and gold nanoparticles are possible because of their plasmonic properties. As an example of the plasmonic application of Au and Ag metal nanoparticles one can mention construction of devices for light concentration at the nanometer scale. Such deep-subwavelength optical energy concentrators are used, for example, in surface-enhanced Raman scattering (SERS) to increase the Raman signal by even 10 orders of magnitude, thus facilitating the optical identification of single molecules. Large increase in local field intensity also strongly enhances nonlinear scattering, which can be potentially useful for optical signal processing. In this article we review photochemical synthesis of silver and gold nanoparticles, especially those methods of synthesis which are driven by surface plasmon resonance (SPR) excited in Ag and Au nanoparticles. The most important step of the SPR-driven synthesis of nanoparticles is photocatalytical reduction of metal ions which occurs preferentially at such places of the nanoparticles, at which strong surface plasmons are excited (for example corners, etches). Therefore, during the growth of the nanoparticle, its anisotropy may increase. If the SPR of the seed particles is not excited – due to either the absence of photostimulation or a mismatch between the excitation wavelength and the SPR of the seeds – the deposition of metal does not occur. Therefore, SPR of nanoparticles may be also responsible for wavelength controlled size effects in the synthesis: as the nanoparticles grow and their SPRs shift from the excitation wavelength, the nanoparticles absorb less light and their growth slows. This allows for synthesis of very homogeneous samples of nanoparticles, which may be applied, for example, in various plasmonic sensors.

Keywords: plasmon-driven synthesis of nanomaterials, anisotropic metal nanoclusters, light concentration at the nanometer scale

Słowa kluczowe: uruchamiana przez rezonans plazmonowy synteza nanomateriałów, anizotropowe nanocząstki metali, nanorezonatory elektromagnetyczne

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DDA	– dyskretne przybliżenie dipolowe (ang. <i>discrete dipole approximation</i> )
SERS	– powierzchniowo wzmocniona spektroskopia Ramana (ang. <i>surface enhanced Raman scattering</i> )
TEM	– transmisyjny mikroskop elektronowy (ang. <i>transmission electron microscope</i> )
Nd:YAG laser	– laser neodymowy
UV-Vis	– promieniowanie nadfioletowe i widzialne
UV-A	– promieniowanie ultrafioletowe o długości w zakresie 315–400 nm
Core-shell	– nanocząstki typu rdzeń–otoczka
M, Mt	– schematyczny zapis metali w przypadku nanocząstek typu rdzeń–otoczka
SDS	– dodecylosiarczan sodu
PVP	– poliwinylpirolidon
CTAB	– bromek cetylotrimetyloamoniowy
BSPP	– bis( <i>p</i> -sulfonatofenylo)fenylofosfina
I-2959	– fotouczulacz (1-[4-(2-hydroksyetoksy)-fenylo]-2-hydroksy-2-metylo-1-propan-1-on

## WPROWADZENIE

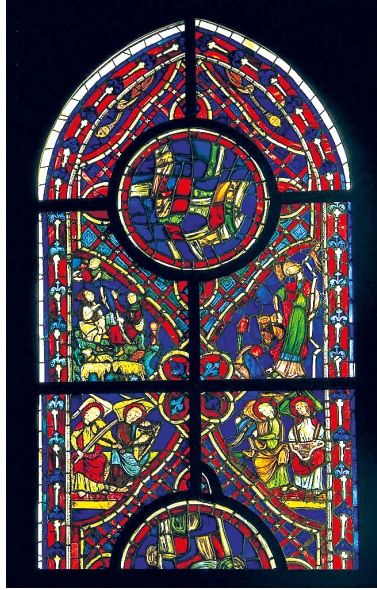
Nanocząstki srebra i złota są jednymi z najważniejszych nanomateriałów. Już w starożytności nanocząstki Ag i Au były stosowane do barwienia szkła i wyrobów ceramicznych. Obecnie są one szeroko stosowane do konstrukcji wielu czujników analitycznych (szczególnie do zastosowań medycznych) i jako środek przeciwbakteryjny i przeciwgrzybiczny. W niniejszej pracy przedstawiono różne metody syntezy nanocząstek Ag i Au. Szczególny nacisk został położony na metody fotochemiczne. Wśród metod fotochemicznych najbardziej istotne są metody wykorzystujące rezonans plazmonowy. W metodach tych wykorzystuje się preferencyjne fotochemiczne osadzanie metalu na tych miejscach nanoukładu, na których występuje największe wzmocnienie natężenia pola elektrycznego padającej wiązki promieniowania elektromagnetycznego. Fotokatalityczne osadzanie metalu na nanocząstce zachodzi zdecydowanie bardziej efektywnie gdy wzbudzone są w niej plazmony powierzchniowe. Jeśli próbka nie jest naświetlana, lub też użyte promieniowanie nie wzbudza plazmonów powierzchniowych, proces fotokatalitycznego osadzania metalu może zostać całkowicie zahamowany. Jak wspomniano powyżej osadzanie metalu przebiega w sposób najbardziej efektywny na tych powierzchniach nanocząstki, na których następuje najsilniejszy wzrost natężenia pola elektromagnetycznego. Są to zazwyczaj te części nanocząstki, które mają największą krzywiznę powierzchni. Tak więc, podczas wzrostu nanocząstki, preferencyjnie zachowywane są „ostre” wierzchołki i krawędzie. Wzrost nanocząstki powoduje zmianę częstości promieniowania elektromagnetycznego, dla którego otrzymuje się najsilniejszy rezonans plazmonowy. Z tego powodu, po osiągnięciu przez nanocząstkę pewnej optymalnej wielkości, absorpcja promieniowania przez nanocząstkę zaczyna się zmniejszać i dalszy jej wzrost zostaje zahamowany. Dzięki temu efektowi nanocząstki otrzymane przy użyciu promieniowania monochromatycznego często wykazują bardzo powtarzalny kształt i małą dyspersję rozmiarów. Przedstawione w niniejszej pracy fotochemiczne metody syntezy nanocząstek są więc oceniane jako jedne z najbardziej obiecujących metod syntezy materiałów do układów plazmonicznych.

### 1. WYBRANE WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIE NANOCZĄSTEK SREBRNYCH I ZŁOTYCH

Nanocząstki srebra i złota były stosowane już od starożytności do barwienia szkła i wyrobów ceramicznych. Aż do połowy XIX wieku nie rozumiano mechanizmu procesu pojawiania się barwy w wyniku rozkładu soli złota i srebra [1], jednak proces ten był szeroko stosowany; i tak w średniowiecznym szkle zabarwionym na kolor czerwony można znaleźć nanocząstki złota o średnicy około 20 nm, w szkle różowym o średnicy około 30 nm, zaś w szkle pomarańczowym nanocząstki o średnicy około 80 nm. Barwione w ten sposób szkło wykorzystywano między innymi do konstrukcji witraży czy też luksusowych użytkowych wyrobów szkła-



nych. Warto podkreślić, że taki sposób barwienia szkła okazał się bardzo trwały, co pozwala nawet dzisiaj cieszyć się pięknymi żywymi barwami wielu średniowiecznych (a nawet starożytnych) szklanych dzieł sztuki (patrz Rysunek 1 przedstawiający witraż z kościoła Varennes-Jarcy we Francji).



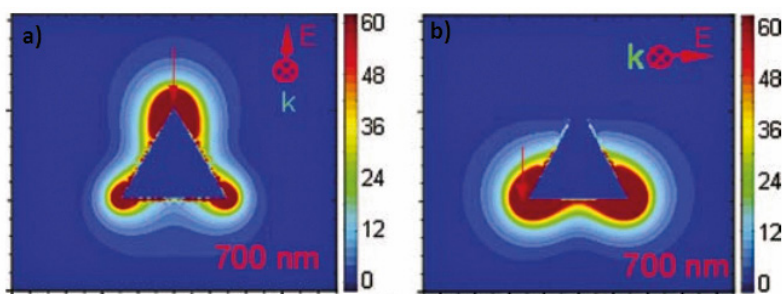
Rysunek 1. Barwiony nanocząstkami złota witraż z kościoła Varennes-Jarcy we Francji (pierwsza połowa XIII wieku). Źródło: <http://commons.wikimedia.org>

Figure 1. Gold nanoparticles colored stained-glass of the church in Varennes-Jarcy in France (first half of the thirteenth century). Source: <http://commons.wikimedia.org>

Kolor nanocząstek srebra i złota wynika z ich specyficznego oddziaływania ze światłem. Zmienne pole elektryczne z fali świetlnej oddziałuje z nanocząstkami Au i Ag wchodząc w interakcję ze swobodnymi elektronami z pasma przewodnictwa wzbudzając oscylacje tak zwanej plazmy elektronowej (kwant oscylacji plazmy nazywamy plazmonem). Plazmony mają ogromne znaczenie w optyce metali. To właśnie one odpowiedzialne są za intensywne barwy nanocząstek Au i Ag. Na przykład, nanocząstki złota o średnicy 30 nm wykazują silną ekstynkcję światła widzialnego o długości fali 450 nm, dzięki czemu nanocząstki te posiadają wyrazistą czerwoną barwę w świetle przechodzącym. Ekstynkcja światła (tj. osłabienie strumienia światła przechodzącego przez ośrodek w wyniku absorpcji i rozpraszania) nanocząstek metalicznych silnie zależy od ich rozmiaru (średnicy w przypadku nanocząstek kulistych), a także geometrii (kształtu) nanocząstek oraz materiału, z którego są wykonane. Inny kolor będą miały nanocząstki srebra i złota o takim samym kształcie i rozmiarze, inne kolory będą posiadały kuliste nanocząstki złota o różnej średnicy, kuliste nanocząstki złota (lub srebra) będą miały także inny kolor niż nanocząstki trójkątne wykonane z tego samego materiału.

Bardzo istotną z praktycznego punktu widzenia implikacją specyficznego sposobu oddziaływania promieniowania elektromagnetycznego z nanocząstkami Ag i Au jest lokalne występowanie znacznego wzmocnienia natężenia pola elektromagnetycznego w pobliżu oświetlanych nanocząstek. Dla promieniowania elektromagnetycznego z zakresu światła widzialnego nanocząstki Au i Ag mogą bowiem pełnić rolę nanorezonatorów. Nanorezonatory mają największą efektywność pracy, gdy część rzeczywista przenikalności elektrycznej metalu jest równa ujemnej podwojonej wartości przenikalności elektrycznej otoczenia, zaś część urojona przenikalności elektrycznej metalu (odpowiedzialna za straty energii podczas oscylacji plazmy elektronowej) jest bliska zeru.

Dla anizotropowych nanocząstek srebra/żłota rozkład wzmocnienia natężenia pola elektromagnetycznego wokół nanocząstki jest silnie niejednorodny. Największy wzrost natężenia pola elektromagnetycznego zachodzi na ostrych krawędziach nanostruktur. Zjawisko to ilustruje Rysunek 2 przedstawiający obliczony metodą DDA (ang. *discrete dipole approximation*) rozkład natężenia pola elektromagnetycznego wokół srebrnego nanotrójkąta [2]. W przypadku aglomeratów nanocząstek bardzo duży wzrost natężenia pola elektromagnetycznego obserwowany jest również w szczelinach między nanoziarnami metalu.



Rysunek 2. Rozkład pola elektromagnetycznego wokół nanotrójkąta srebra o długości krawędzi 60 nm i grubości 12 nm oświetlonego promieniowaniem elektromagnetycznym o długości fali 700 nm. a) i b) przedstawiają wyniki obliczeń dla dwóch różnych (zaznaczonych na rysunkach) polaryzacji pola elektrycznego. Przedrukowano za zezwoleniem z E. Hao, G.C. Schatz, J. Chem. Phys., 2004, **120**, 657. Prawa autorskie (2003) należą do American Institute of Physics

Figure 2. The electromagnetic field distribution around the silver nanoprism with edge length of 60 nm and a thickness of 12 nm illuminated by electromagnetic radiation with wavelength of 700 nm. a) and b) show the results of calculations for two different (indicated in the drawings) polarities of the electric field. Reprinted with permission from E. Hao, G.C. Schatz, J. Chem. Phys., 2004, **120**, 657. Copyright 2003 American Institute of Physics

Lokalne wzmacnianie przez nanoukłady Ag i Au natężenia pola elektromagnetycznego jest bardzo istotne w wielu praktycznych zastosowaniach tych nanomateriałów. Na przykład nanocząstki Ag/Au stosuje się jako nanorezonatory do wzmacniania efektywności wielu różnego rodzaju zjawisk optycznych, takich jak rozpraszanie ramanowskie [3-5], rozpraszanie hiperramanowskie [6-9], generowanie drugiej harmonicznej [4, 10, 11] czy też wzmacnianie fluorescencji [12-17].

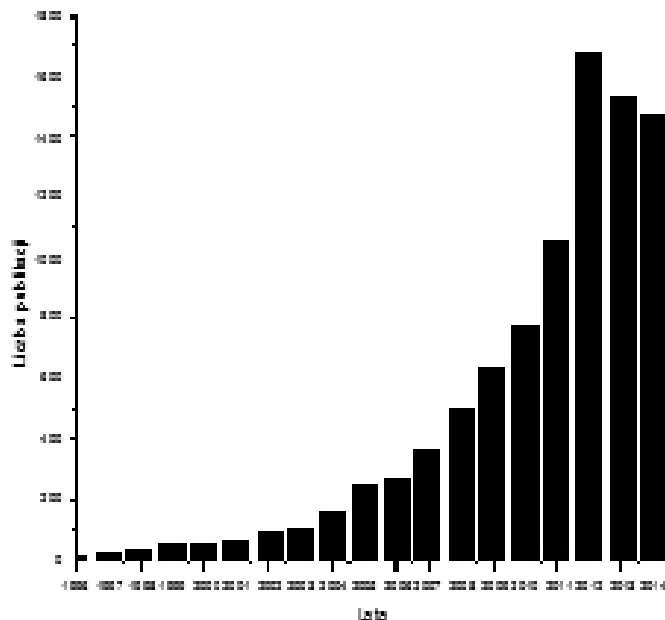
Układy takie mogą również wzmacniać procesy optyczne zachodzące z zastosowaniem promieniowania podczerwonego (na przykład absorpcję tego promieniowania [3, 18]). Najważniejszym z praktycznego punktu widzenia zastosowaniem nanorezonatorów Au i Ag jest ich wykorzystanie do wzmacniania efektywności rozpraszania ramanowskiego. Ze względów historycznych wzmacniana przez nanorezonatory spektroskopia ramanowska nazywa się spektroskopią SERS (co jest akronimem od nazwy angielskiej: surface enhanced Raman scattering, czyli powierzchniowo wzmocniona spektroskopia Ramana) [3–5]. Klasyczne rozpraszanie ramanowskie jest zjawiskiem bardzo mało efektywnym. Typowa wartość przekroju czynnego na rozproszenie ramanowskie wynosi około  $10\text{--}29\text{ cm}^2$  na molekułę, podczas gdy typowe wartości przekroju czynnego na absorpcję w ultrafiolecie i podczerwieni wynoszą odpowiednio około  $10\text{--}18$  i  $10\text{--}21\text{ cm}^2$  na molekułę [3]. W przypadku zastosowania nanorezonatorów uśredniona efektywność rozpraszania ramanowskiego może wzrosnąć o 6–7 rzędów wielkości [3], co pozwala uzyskać widma SERS nawet gdy w próbce znajduje się pojedyncza molekuła analitu (tzw. *single molecule detection*). Metoda SERS charakteryzuje się więc bardzo niskim poziomem detekcji. Pozwala to na prowadzenie analiz próbek biologicznych przy bardzo niskich stężeniach analitów, jakie niekiedy naturalnie występują w komórkach. W literaturze opisano na przykład rejestrację widm SERS adeniny adsorbowanej z roztworu o stężeniu  $10^{-8}\text{ mol dm}^{-3}$  [19]. Opisano także przykłady zastosowania nanocząstek srebra jako podłoży aktywnych w SERS do prowadzenia identyfikacji narkotyków z grupy fenyletyloamin [20], a także substancji stosowanych jako niedozwolony doping w sporcie [21]. Interesującym przykładem zastosowania spektroskopii SERS jest analiza pojedynczych komórek bakteryjnych [22]. W niektórych przypadkach jest nawet możliwe rozróżnienie poszczególnych typów bakterii na podstawie widma SERS. Każdy rodzaj bakterii ma bowiem nieco inny skład białek wchodzących w skład błony komórkowej, co powoduje, że każdy rodzaj bakterii ma niepowtarzalne widmo SERS, swoisty odcisk palca.

Podejmuje się także próby konstrukcji nanoczuJNIKÓW SERS do pomiarów pH [22–24], czy też stężenia jonów metali ciężkich takich jak rtęć [25, 26]. Czujniki takie składają się z nanocząstki metalu szlachetnego pokrytej molekułami tzw. reportera ramanowskiego. Reporter ramanowski musi silnie wiązać się z powierzchnią nanocząstki, dawać intensywne widmo SERS, a także być czułym na warunki środowiska, które go otacza. Przykładowo, skonstruowano ramanowski czujnik pH w oparciu o molekuły kwasu para-merkaptobenzoesowego, którego stopień dysocjacji, a przez to również mierzone widmo SERS, zależy od pH otoczenia.

NanoczuJNIK SERS oparty na kwasie merkaptobenzoesowym związanym z powierzchnią nanocząstki metalicznej trwałym wiązaniem metal–siarka z powodzeniem wprowadzono do żywej komórki zwierzęcej [22]. Wykorzystując taki nanoczuJNIK udało się wykonać mapowanie ramanowskie rozkładu pH w komórce.

Ze względu na rezonans plazmonów powierzchniowych występujących w nanocząstkach metali szlachetnych nanocząstki takie znalazły się w kręgu zainte-

resowań naukowców zajmujących się fotowoltaiką [27]. Dodatek nanocząstek srebra do nanowłókien krzemu, z którego zbudowane jest fotoogniwo, powoduje znaczący wzrost absorpcji i rozproszenia światła. Skutkuje to zwiększeniem wydajności kwantowej fotoogniwa, zwłaszcza przy krótszych długościach fali światła.



Rysunek 3. Wykres przedstawiający wzrost zainteresowania tematyką nanocząstek srebra na przestrzeni lat. Wyszukane publikację w tytule zawierały zwrot „silver nanoparticl\*?”. Dane pochodzą z portalu Web of Knowledge

Figure 3. Graph showing increased interest in the subject of silver nanoparticles over the years. The number of publications containing in the title the term „silver nanoparticl\*?”. The data comes from the Web of Knowledge

Poza zastosowaniami wykorzystującymi rezonans plazmonowy nanocząstki Ag i Au są szeroko stosowane do wielu innych celów. Jedną z najczęściej obecnie wykorzystywanych cech nanocząstek srebra są ich właściwości bakteriobójcze. Mechanizm antybakteryjnych właściwości nanocząstek tłumaczy się między innymi przyczepianiem się nanocząstek do błony komórkowej bakterii, gdzie wiążą się one z białkami powierzchniowymi bakterii. Skutkuje to unieruchomieniem bakterii, a także zaburzeniem jej funkcji życiowych, co powoduje śmierć komórki bakteryjnej [28, 29]. Właściwości antybakteryjne czynią z nanosrebra jeden z najczęściej obecnie stosowanych nanomateriałów [30]. Produkty zawierające nanocząstki srebra to między innymi: ubrania, filtry wody, deski do krojenia, antybakteryjne spreje, kosmetyki, suplementy diety, skarpety, klawiatury komputerów, czy też zabawki dla dzieci. Z powodu bardzo wielu praktycznych zastosowań tematyką nanocząstek srebra zajmuje się coraz więcej badaczy z całego świata. Dzięki temu obserwuje się

dynamiczny wzrost liczby publikacji o nanocząstkach Ag i Au. Rysunek 3 ilustruje wzrost zainteresowania badaczy tą tematyką. Za pomocą słupków pokazano liczbę publikacji wydanych w poszczególnych latach, które w tytule zawierały zwrot „silver nanoparticl\*”.

W niniejszej pracy przedstawimy różne metody syntezy nanocząstek Ag i Au, w tym metody fotochemiczne. Szczególny nacisk zostanie położony na metody, w których rozmiar i kształt finalnie uzyskiwanych nanocząstek kontrolowany jest przez wzbudzany w nanocząstkach rezonans plazmonowy.

## 2. CHEMICZNE METODY SYNTEZY NANOCZĄSTEK SREBRA I ZŁOTA

W celu przeprowadzenia chemicznej syntezy nanocząstek srebra lub złota potrzebne jest źródło jonów metalu (najczęściej korzysta się z azotanu srebra w przypadku syntezy nanocząstek Ag i kwasu tetrachlorozłotowego w przypadku syntezy nanocząstek Au), reduktor, który zredukuje jony srebra/złota obecne w roztworze do metalicznej postaci, oraz stabilizator, który będzie otaczał wytworzone nanocząstki zapobiegając ich agregacji i późniejszemu strąceniu. W niektórych przypadkach jedna substancja pełni rolę zarówno reduktora jak też stabilizatora.

Jedną z najczęściej wykorzystywanych metod syntezy nanocząstek Au jest opisana w 1951 roku metoda Turkevicha [31]. Polega ona na redukcji wodnego roztworu kwasu tetrachlorozłotowego ( $\text{HAuCl}_4$ ) przez roztwór cytrynianu sodu. Na zimno cytrynian sodu nie jest w stanie zredukować kwasu tetrachlorozłotowego do metalicznego złota, reakcja zachodzi dopiero po doprowadzeniu roztworu reakcyjnego do wrzenia. Mieszanina reakcyjna przyjmuje wtedy barwę czerwoną charakterystyczną dla nanocząstek Au. W ten sposób można otrzymać także nanocząstki Ag, z tą różnicą, że sporządza się wodny roztwór azotanu srebra. Po redukcji soli srebra pojawia się szaro-zielone zabarwienie wskazujące na powstanie nanocząstek Ag. W metodzie Turkevicha jony cytrynianowe pełnią dwie role: reduktora, a także stabilizatora. Otrzymuje się nanocząstki kuliste, o średniej wielkości 60–80 nm.

W celu syntezy nanocząstek Ag o mniejszej średnicy korzysta się zazwyczaj z metody borowodorkowej opisanej po raz pierwszy w roku 1982 przez Lee i Meisela [32]. Polega ona na redukcji azotanu srebra do metalicznego srebra pod wpływem borowodorku sodu ( $\text{NaBH}_4$ ). Reakcję zazwyczaj prowadzi się w obecności stabilizatora (na przykład alkoholu poliwinylowego, jonów cytrynianowych). Mieszanina reakcyjna nie musi być podgrzewana (w wielu przypadkach reakcja jest nawet przeprowadzana w temperaturze bliskiej temperatury zamarzania wody). Reakcja redukcji jest szybka, po wkropleniu roztworu borowodorku mieszanina reakcyjna praktycznie od razu przyjmuje żółtawą barwę. Typowa wielkość utworzonych nanocząstek srebra to 3–8 nm. Z powodzeniem można zastąpić borowodorek sodu roztworem hydrazyny.

Nanocząstki srebra i złota można także syntezować w rozpuszczalnikach organicznych, na przykład w glikolu etylenowym. W metodzie tej roztwór związku sre-



bra lub złota w glikolu etylenowym doprowadza się do wrzenia (w około 197°C). W tych warunkach glikol jest w stanie zredukować wiele związków metali, w wyniku czego można otrzymać nanocząstki złota, srebra, a także platyny czy też palladu [33]. Tak uzyskane nanocząstki metali stabilizuje się następnie roztworem poliwinopirolidonu.

Syntezę nanocząstek srebra o innym kształcie niż kula można przeprowadzić używając stabilizatorów silnie blokujących wzrost pewnych ścian krystalograficznych, co prowadzi do silnej preferencji wzrostu innych ścian nanokryształu. Używa się również matryc (w postaci ustrukturyzowanej cieczy) utworzonych z miceli związków amfifilowych, czyli detergentów. Związki amfifilowe składają się z dwóch części: hydrofilowej i hydrofobowej. W roztworach wodnych po przekroczeniu określone stężenia zwanego stężeniem micelizacji związki te tworzą micelle. W micelach hydrofobowe końce molekuł są zwrócone do środka miceli, zaś końce hydrofilowe wystają na zewnątrz i są wystawione na kontakt z wodą. W przypadku tworzenia nanocząstek Ag w układzie zawierającym micelle, utworzone micelle pełnią rolę matrycy wpływającej na kształt tworzonych nanoukładów. W zależności od kształtu miceli utworzonych w danych warunkach, można uzyskać nanocząstki o różnym kształcie. Najczęściej wykorzystywanymi związkami amfifilowymi są: dodecylsulfian sodu (SDS) i bromek cetylotrimetyloamoniowy (CTAB).

Opracowano również syntezę nanocząstek w postaci skorupki (układów „pustych w środku”). Na przykład puste w środku sferyczne nanocząstki srebra można otrzymać stosując tak zwaną syntezę glutationową [34]. W metodzie tej do wodnego roztworu azotanu srebra dodaje się niewielką ilość zredukowanej formy glutationu, a następnie roztwór alkalizuje się poprzez dodatek roztworu wodorotlenku sodu. Mieszanina reakcyjna przyjmuje wtedy barwę jasno żółtą ze względu na tworzenie się nanokryształów  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Następnie do roztworu dodaje się reduktor (borowodurek sodu lub stężony roztwór hydrazyny), i roztwór przyjmuje barwę słomkowo-pomarańczową pochodzącą od sferycznych pustych w środku nanocząstek Ag. Metoda ta nie sprawdza się jednak w przypadku syntezy pustych w środku nanocząstek złota, które otrzymuje się zazwyczaj metodą wymiany galwanicznej [35, 36]. W tym procesie w pierwszym etapie syntetyzuje się kuliste nanocząstki kobaltu w wyniku redukcji wodnego roztworu chlorku kobaltu ( $\text{CoCl}_2$ ) roztworem  $\text{NaBH}_4$ . Reakcję prowadzi się w atmosferze beztlenowej, co zapobiega utlenianiu się nanocząstek kobaltu pod wpływem tlenu. W drugim etapie wytworzone nanocząstki kobaltu miesza się z roztworem kwasu tetrachlorozłotowego. Zachodzi wtedy galwaniczne zastąpienie jednego metalu drugim, jony  $\text{AuCl}_4^-$  ulegają redukcji do metalicznego złota na powierzchni roztwarzających się nanocząstek kobaltu, w wyniku czego otrzymuje się struktury Au puste w środku. Poprzez zmianę ilości dodanego chlorku kobaltu i cytrynianu sodu można kontrolować średnicę wytwarzanych w pierwszym etapie nanocząstek kobaltu, co w późniejszym etapie wpływa na średnicę zewnętrzną wytworzonych nanoskorupki. Ilość dodanego kwasu tetrachlorozłotowego wpływa na grubość skorupki, im mniejszy jest stosunek ilości moli

kwasu tetrachlorozłotowego do ilości moli kobaltu (w postaci nanocząstek) tym cieńsza jest uzyskana skorupka. Istnieje pewna graniczna wielkość tego stosunku (2/3) powyżej której powstają już nanocząstki pełne w środku, podobne do tych wytworzonych metodą Turkevicha.

Puste w środku nanocząstki złota mają ciekawe właściwości optyczne [35, 36]. Wzrost grubości otoczki przy stałej średnicy zewnętrznej nanocząstki powoduje przesunięcie rezonansu plazmonowego w kierunku fal krótszych. Natomiast przy zachowaniu stałej grubości otoczki i wzroście średnicy zewnętrznej nanocząstek obserwuje się przesunięcie rezonansu plazmonowego w kierunku fal dłuższych. Dzięki temu udaje się wytworzyć sferyczne nanocząstki złota wykazujące rezonans plazmonowy w bardzo szerokim zakresie [35].

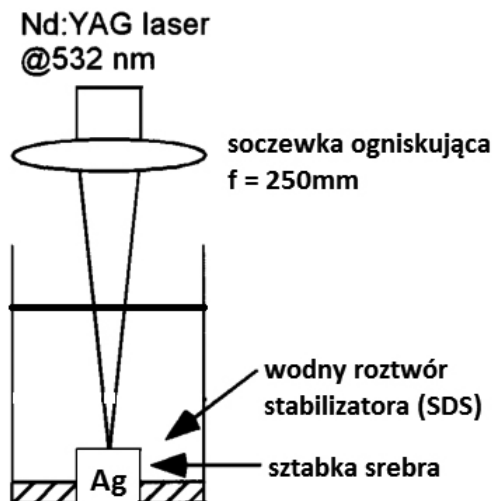
Na powyższych przykładach wyraźnie widać, iż kiedy chcemy uzyskać nanocząstki o zdecydowanie innym kształcie niż kula, lub też nanocząstki puste w środku, musimy zazwyczaj do roztworu wprowadzić wiele różnych związków chemicznych, które niekiedy jest bardzo trudno potem usunąć (szczególnie nie wpływając na kształt nanocząstek). Z tego powodu opisane w rozdziale 4 fotochemiczne metody syntezy nanocząstek metali, w których rozmiar i kształt finalnie uzyskiwanych nanocząstek kontrolowany jest głównie przez wzbudzany w nanocząstkach rezonans plazmonów powierzchniowych (czyli na końcową morfologię uzyskanych nanocząstek wpływa głównie długość fali wykorzystywanego światła i kształt zarodków) wydają się być metodami o bardzo dużym znaczeniu praktycznym.

### 3. METODY WYKORZYSTUJĄCE ABLACJĘ LASEROWĄ

Poprzez termin ablacji laserowej rozumiemy proces odparowania materiału z powierzchni ciała stałego do stanu gazowego lub plazmy z pominięciem stanu ciekłego. Ablacji dokonuje się za pomocą laserów impulsowych lub laserów pracy ciągłej stosując dużą moc wiązki laserowej. Źródłem materiału (Ag/Ag) są makroskopowe tak zwane targety wykonane z czystego metalu. Wiązka laserowa o dużej mocy odparowuje z powierzchni targetu atomy metalu, które przechodzą do roztworu i są otaczane przez cząsteczki stabilizatora znajdujące się w roztworze, co prowadzi do formacji nanocząstek.

Pierwsze doniesienia o możliwości syntezy nanocząstek srebra w wyniku ablacji laserowej pochodzą z roku 1993 [37]. W roku 2000 Kondow i współpracownicy zaproponowali metodę syntezy nanocząstek srebra poprzez ablację laserową w wodnym roztworze laurylosiarczanu sodu (SDS) [38]. Target srebrny zanurzony w roztworze SDS był naświetlany impulsami światła o długości fali 532 nm, z częstotliwością 10 Hz, średnia moc jednego impulsu wynosiła 90 mJ/impuls, zaś średnica wiązki laserowej wynosiła 3 mm. Na Rysunku 4 przedstawiono schemat aparatury wykorzystywanej do syntezy nanocząstek. Zauważono, że prowadząc naświetlanie w roztworze SDS o stężeniu  $0,01 \text{ mol dm}^{-3}$  uzyskuje się kuliste nanocząstki srebra o średniej średnicy  $14,9 \pm 8,4 \text{ nm}$ . W przypadku użycia roztworu SDS o mniejszym

stężeniu otrzymuje się nanocząstki o większej średnicy, zaś w przypadku roztworu o stężeniu większym otrzymane nanocząstki są mniejsze. Także średnia moc wiązki lasera ma wpływ na wielkość otrzymywanych nanocząstek; wraz ze wzrostem mocy wiązki laserowej wzrasta średnica uzyskiwanych nanostruktur.



Rysunek 4. Schemat układu do syntezy nanocząstek srebra metodą ablacji laserowej. Przedrukowano za zezwoleniem z F. Mafune, J. Kohno, Y. Takeda, T. Kondow, J. Phys. Chem. B, 2000, **104**, 9111. Prawa autorskie (2000) należą do American Chemical Society

Figure 4. Scheme of the synthesis of silver nanoparticles by laser ablation. Reprinted with permission from F. Mafune, J. Kohno, Y. Takeda, T. Kondow, J. Phys. Chem. B, 2000, **104**, 9111. Copyright 2000 American Chemical Society

Inna metoda syntezy nanocząstek Ag zakłada użycie wodnego roztworu cytrynianu sodu zamiast SDS. W wyniku naświetlania targetu srebrnego impulsami światła o długości fali 532 nm, z częstotliwością 10 Hz i średnią energią impulsu 80 mJ powstawały sferyczne nanocząstki o średniej wielkości  $8 \pm 2$  nm [39].

Również nanocząstki złota można otrzymać na drodze ablacji laserowej. W tym celu na przykład target złoty zanurzony w roztworze cyklodekstryn naświetlano z częstotliwością 1 kHz impulsami laserowymi o długości fali 800 nm i o średniej mocy jednego impulsu 1 mJ [40]. W wyniku tego powstały sferyczne nanocząstki Au o wielkości 2,2 nm. Inna metoda [41] wykorzystuje jako czynnik stabilizujący roztwór SDS. Naświetlanie targetu złotego prowadzi się impulsami o długości fali 1064 nm, z częstotliwością 10 Hz i przy energii jednego impulsu 800 mJ. W wyniku tego powstają nanocząstki o średnicy 8,0 nm [41].

#### 4. FOTOCHEMICZNE METODY SYNTEZY NANOCZĄSTEK Ag I Au

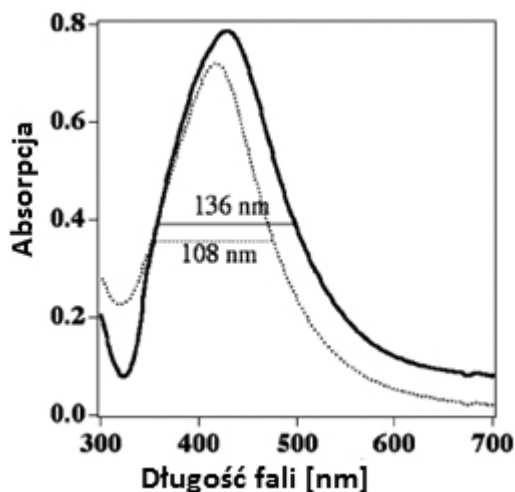
W literaturze opisywano także inne metody wykorzystujące promieniowanie elektromagnetyczne w celu syntezy nanocząstek srebra i złota [1–4, 44, 47]. Mechanizm reakcji tworzenia nanocząstek metali ma na ogół charakter rodnikowy. Powstaające wolne rodniki (czy to z rozkładu wody, czy ze specjalnie dodanej substancji) redukują jony metali do postaci metalicznej, zaś środek stabilizujący (np. cytrynian) zapobiega aglomeracji i wytrącaniu nanocząstek. Warto podkreślić, że prowadząc fotochemiczną redukcję jonów metali w ustrukturyzowanej cieczy można również otrzymać nanocząstki silnie anizotropowe, takie jak nanopręty [42].

Ciekawym sposobem syntezy anizotropowych nanocząstek srebra (niestety nie udało się jeszcze przeprowadzić takiego procesu dla złota) jest fotochemiczne przekształcanie kulistych nanocząstek srebra w nanocząstki o innych kształtach. Proces ten został zaobserwowany przez Jina i współpracowników w 2001 roku. Badacze ci pokazali, że naświetlanie zolu srebra powoduje przekształcenie „prawie kulistych” nanocząstek srebra w nanoprzysmaty. Jak pokazały dalsze badania możliwa była synteza nanostruktur o innej morfologii poprzez zmianę długości fali światła lub zmianę wyjściowej geometrii nanocząstek srebra [3, 5, 12]. Istotną zaletą metody przekształcania fotochemicznego jest duża czystość otrzymywanych nanocząstek. W wielu przypadkach aby otrzymać inną morfologię końcową nie trzeba dodawać specjalnych środków stabilizujących. Dodatkowo metoda fotochemiczna zapewnia wysoką wydajność i bardzo dobrą jednorodność otrzymywanych nanocząstek.

Innym sposobem otrzymywania różnego rodzaju nanostruktur jest fotochemiczny wzrost różnych nanozarodków. Metoda ta podobna jest do czysto chemicznej zasiewowej metody otrzymywania nanostruktur metali. Jak dotąd syntezy tym sposobem wykonano tylko dla nanostruktur srebrnych i srebrno-złotych. Proces prowadzi się w taki sposób, że do roztworu zawierającego jony srebra oraz substancję zapobiegającą agregacji, która zazwyczaj w sposób preferencyjny adsorbuje się na niektórych płaszczyznach krystalograficznych, dodaje się niewielką ilość zarodków srebra, a następnie substancję która umożliwia fotoredukcję jonów srebra (na przykład kwas askorbinowy). W przypadku, gdy substancją zapobiegającą agregacji będzie detergent tworzący micelle (na przykład CTAB) nanocząstki będące produktem syntezy mogą być silnie anizotropowe (jak nanopręty). Rozmiary geometryczne otrzymywanych nanocząstek można zmieniać przez zmianę ilości obecnego w roztworze detergentu i zarodków. Warto podkreślić, że w niektórych syntezach prowadzonych przy użyciu zarodków rozmiar i kształt finalnie uzyskiwanych nanocząstek kontrolowany jest przez wzbudzany w nanocząstkach rezonans plazmonowy (w tych warunkach do otrzymania silnie anizotropowych struktur, takich jak nanopręty, nie są potrzebne zewnętrzne matryce). W takich warunkach fotokataliczna redukcja jonów srebra zachodzi preferencyjnie na tych miejscach nanocząstek, gdzie występuje najsilniejszy wzrost natężenia pola elektromagnetycznego. Metoda ta pozwala na otrzymywanie nanostruktur o różnej geometrii i o bardzo małej dyspersji rozmiarów.

#### 4.1. FOTOCHEMICZNA REDUKCJA SOLI Ag LUB Au

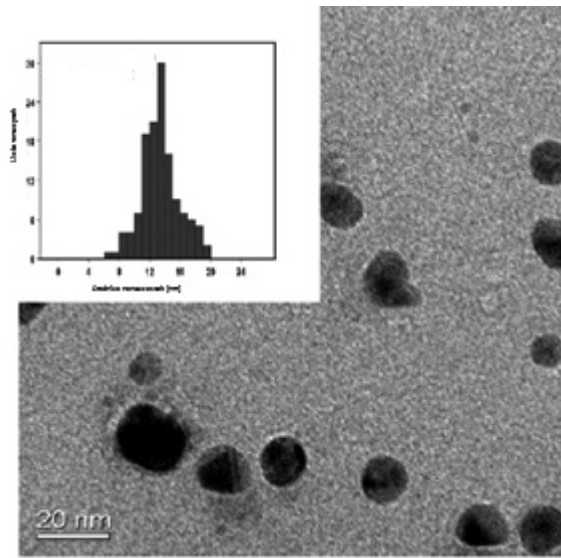
Za pomocą fotochemicznej metody syntezy nanocząstek możliwe jest uzyskanie nanocząstek bez wykorzystania typowych substancji redukujących. Na przykład Giraulta i współpracownicy [43] otrzymali nanocząstki Ag poprzez naświetlenie wiązką laserową (długość fali promieniowania około 500 nm, średnia energia jednego impulsu 12–14 mJ, częstość 10 Hz) roztworu zawierającego azotan srebra i laurylosiarczan sodu (SDS), który był stabilizatorem otrzymywanych nanocząstek. Nanocząstki srebra wytworzone tą metodą charakteryzują się maksimum absorpcji występującym przy 410 nm (Rys. 5) i średnią wielkością ziarna  $13,3 \pm 2,6$  nm (Rys. 6). Warto podkreślić, że metoda ta pozwala na uzyskiwanie bardziej jednorodnych nanocząstek srebra niż klasyczna metoda Turkyevicha. Uzyskiwanie bardziej jednorodnych nanocząstek łatwo potwierdzić eksperymentalnie przez pomiar widma UV-Vis (im mniejsza szerokość połówkowa pasma plazmonowego tym mniejszy rozrzut wielkości). Dla nanocząstek srebra wytworzonych metodą fotochemiczną szerokość połówkowa pasma plazmonowego wynosi 108 nm, zaś dla nanocząstek srebra otrzymanych metodą Turkyevicha aż 136 nm.



Rysunek 5. Porównanie widm absorpcji UV-Vis nanocząstek srebra. Linia przerywana odpowiada nanocząstkom otrzymanym poprzez naświetlanie laserem, zaś linia ciągła odpowiada nanocząstkom wytworzonych metodą Turkyevicha. Przedrukowano za zezwoleniem z J.P. Abid, A.W. Wark, P.F. Brevetb, H.H. Giraulta, Chem. Commun., 2002, 792. Prawa autorskie (2002) należą do Royal Society of Chemistry

Figure 5. Comparison of the absorption UV-Vis spectra of silver nanoparticles. The dashed line corresponds to the nanoparticles obtained by laser irradiation, and the solid line corresponds to the nanoparticles produced by Turkyevich's method. Reprinted with permission from J.P. Abid, A.W. Wark, P.F. Brevetb, H.H. Giraulta, Chem. Commun., 2002, 792. Copyright 2002 Royal Society of Chemistry

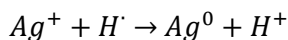
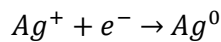




Rysunek 6. Obraz TEM wraz z histogramem nanocząstek srebra otrzymanych w wyniku naświetlania roztworu azotanu srebra i SDS światłem laserowym o długości fali 500 nm. Przedrukowano za zezwoleniem z J.P. Abid, A.W. Wark, P.F. Brevetb, H.H. Giraulta, Chem. Commun., 2002, 792. Prawa autorskie (2002) należą do Royal Society of Chemistry

Figure 6. TEM picture and histogram of silver nanoparticles obtained by irradiation of the silver nitrate and SDS solution by laser light with a wavelength of 500 nm. Reprinted with permission from J.P. Abid, A.W. Wark, P.F. Brevetb, H.H. Giraulta, Chem. Commun., 2002, 792. Copyright 2002 Royal Society of Chemistry

Wyjaśniając mechanizm syntezy nanocząstek srebra poprzez naświetlanie roztworu azotanu srebra i SDS światłem laserowym postuluje się fotolizę wody i powstanie wolnych rodników. Zakłada się trój-fotonowy mechanizm procesu (potrojona energia kwantu promieniowania laserowego jest już większa niż 6,5 eV, które jest energią potrzebną do powstania rodników  $\text{OH}^\cdot$  i  $\text{H}^\cdot$  i „wolnych elektronów”  $e^-$ ). Ze względu na wielofotonowy charakter procesu jego wydajność jest niewielka. Powstające rodniki lub „wolne elektrony” mimo krótkiego czasu życia mogą redukować jony srebra  $\text{Ag}^+$  do metalicznego srebra, tworząc zarodki nanocząstek, według następującego schematu:



Zarodkowe nanocząstki srebra rosną w wyniku fotoredukcji kolejnych jonów srebra na ich powierzchni.

W bardzo podobny sposób można otrzymać nanocząstki złota [44]. Źródłem złota jest roztwór kwasu tetrachlorozłotowego, który naświetla się impulsowym

światłem laserowym o długości fali 790 nm. Po pewnym czasie roztwór przyjmuje barwę czerwoną (maksimum absorpcji przy około 520 nm), co świadczy o powstaniu nanocząstek złota. W początkowym etapie reakcji zwiększając czas naświetlania roztworu wpływa się na rozmiar otrzymywanych nanocząstek; im dłuższy czas tym większa średnica powstających nanocząstek. Gdy zredukuje się praktycznie wszystkie jony  $\text{AuCl}_4^-$  obecne w roztworze nie obserwuje się już dalszych zmian widma UV-Vis mieszaniny reakcyjnej.

Inna metoda fotochemicznej syntezy nanocząstek [45] przy wykorzystaniu promieniowania ultrafioletowego wymaga obecności w roztworze substancji, która będzie wychwytywać fotony UV. Jedną z substancji mogących pełnić taką rolę jest bis(*p*-sulfonatofenilo)fenylofosfina (BSPP). Związek ten absorbuje światło ultrafioletowe (maksimum absorpcji przypada przy 268 nm). W wyniku naświetlania przez 30 min roztworu zawierającego azotan srebra, cytrynian sodu, wodorotlenek sodu oraz BSPP światłem ultrafioletowym o długości fali 254 nm otrzymuje się pięciokątne nanocząstki srebra o wielkości około 8 nm [45].

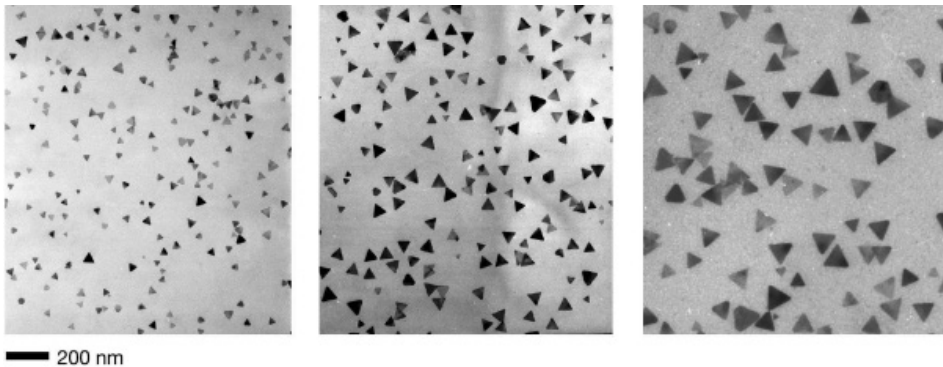
Podobną metodę otrzymywania nanocząstek srebra zaproponowali Scaiano i współpracownicy [46]. Użyli oni fotouczulacza I-2959 (1-[4-(2-hydroksyetoxy)-fenylo]-2-hydroksy-2-metylo-1-propan-1-on i produkty polimeryzacji tego związku), który wykazuje maksimum absorpcji przy 273 nm, ulega wzbudzeniu i następnie rozkładowi z wytworzeniem rodnika ketylowego, który jest w stanie zredukować jony srebra obecne w roztworze do metalicznego srebra. W celu zwiększenia wydajności procesu roztwór przed naświetlaniem odpowietrzano. Otrzymane nanocząstki miały średnicę  $3,3 \pm 0,4$  nm.

Interesującą metodą fotochemicznej syntezy nanocząstek złota jest redukcja kwasu tetrachlorozłotowego w obecności nadtlenku wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [47]. Roztwór naświetla się przez 10 minut promieniowaniem o długości fali w przedziale 315–400 nm (czyli promieniowaniem UV-A). Podczas naświetlania roztworu powstają rodniki wodoronadtlenkowe ( $\text{HO}^\bullet$ ), który są w stanie zredukować jony  $\text{AuCl}_4^-$  do metalicznej postaci. W wyniku tego procesu powstają kuliste nanocząstki złota o maksimum absorpcji położonym przy 540 nm. Średnia wielkość otrzymanych nanocząstek wynosi  $12 \pm 2,5$  nm.

#### 4.2. PRZEKSZTAŁCANIE NANOCZĄSTEK ZA POMOCĄ REZONANSU PLAZMONOWEGO

Bardzo interesującym sposobem syntezy anizotropowych nanocząstek srebra (niestety jak dotąd nie prowadzi się jeszcze takiego procesu dla nanocząstek złota) jest fotochemiczne przekształcanie jednych nanocząstek w inne. Proces ten został zaobserwowany w 2001 roku przez Jina i współpracowników [48], którzy zauważyli, że naświetlanie zolu srebra powoduje przekształcenie nanocząstek „prawie kulistych” w nanoprzyrnaty. Badania mechanizmu przekształcenia zaobserwowanego przez Jina i współpracowników pokazały, że proces ten zachodzi na skutek

dwóch następujących po sobie zjawisk: (a) powolnego rozpuszczania nanocząstek srebra pod wpływem obecnego w mieszaninie reakcyjnej utleniacza – w dotychczas przeprowadzonych syntezach jako utleniacz wykorzystywano tylko rozpuszczony w roztworze tlen i (b) fotokatalitycznej redukcji jonów srebra (na przykład przez dodane do roztworu cytryniany) na specyficznych miejscach nanocząstek Ag [49–52]. Fotokatalityczna redukcja jonów srebra przez jony cytrynianowe zachodzi tylko w pobliżu nanocząstek Ag, przy czym reakcja ta jest najbardziej efektywna na tych miejscach nanocząsteczki, na których następuje największy wzrost natężenia pola elektrycznego [49, 50] (przykładowy rozkład natężenia pola elektrycznego w pobliżu nanocząstek trójkątnych pokazuje Rysunek 2). Wzrost nanocząstki powyżej pewnych rozmiarów powoduje zmianę częstości promieniowania elektromagnetycznego, dla którego otrzymuje się najsilniejszy rezonans plazmonowy. Z tego powodu, po osiągnięciu przez nanocząstkę pewnej optymalnej wielkości, absorpcja promieniowania przez nanocząstkę zaczyna się zmniejszać i dalszy jej wzrost zostaje zahamowany. Dzięki temu efektowi nanocząstki otrzymane przy użyciu promieniowania monochromatycznego mogą wykazywać małą dyspersję rozmiarów [54]. Wielkość uzyskanych nanocząstek silnie zależy zaś od długości fali promieniowania, którym oświetlano mieszaninę reakcyjną (Rys. 7) [53].

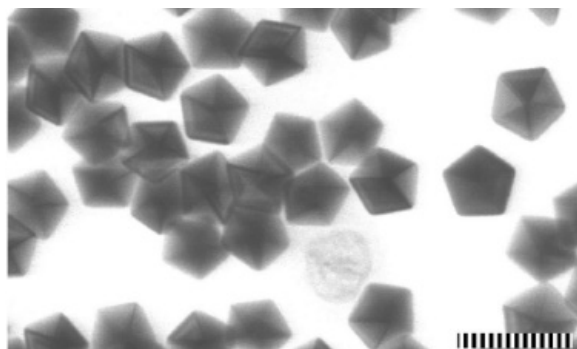


Rysunek 7. Obrazy TEM nanoprismatów Ag uzyskanych przez naświetlanie kulistych zarodków Ag promieniowaniem o różnej długości fali (zdjęcia od lewej do prawej przedstawiają próbki uzyskane odpowiednio przy użyciu promieniowania o długości fali 450, 520 i  $750 \pm 40$  nm). *Przedrukowano za zezwoleniem z R. Jin, Y.C. Cao, E. Hao, G.S. Metraux, G.C. Schatz, C.A. Mirkin, Nature, 2003, 425, 487. Prawa autorskie (2003) należą do Nature Publishing Group*

Figure 7. TEM pictures of Ag nanoprism obtained by irradiation of spherical silver seeds with radiation of a different wavelength (pictures left to right respectively represent samples obtained by using radiation with a wavelength of 450, 520, and  $750 \pm 40$  nm). Reprinted with permission from R. Jin, Y.C. Cao, E. Hao, G.S. Metraux, G.C. Schatz, C.A. Mirkin, Nature, 2003, 425, 487. Copyright 2003 Nature Publishing Group

### 4.3. METODA ZARODKOWA KONTROLOWANA ZA POMOCĄ REZONANSU PLAZMONOWEGO

Innym sposobem otrzymywania różnego rodzaju nanostruktur jest kontrolowany przez rezonans plazmonowy wzrost nanozarodków. Na przykład Pietrobon i Kitaev [54] zaobserwowali fotochemiczny wzrost zarodków Ag w wyniku którego z dobrą wydajnością otrzymuje się dwunastościenne nanocząstki srebra. W pierwszym etapie procesu wytwarza się zarodki Ag o kształcie zbliżonym do kuli. W tym celu do wodnego roztworu zawierającego azotan srebra, cytrynian sodu i PVP (substancje stabilizujące) oraz L-argininę dodaje się niewielką ilość czynnika redukującego jakim jest borowodurek sodu. Roztwór przez kilka minut miesza się aż do pojawienia się jasnożółtego koloru, sygnalizującego powstanie zarodków Ag. Następnie roztwór naświetlano przez 15 godzin światłem o długości fali 500 nm. Mniejsza długość fali użytego promieniowania oraz większa jego intensywność sprzyja powstawaniu dwunastościennych nanocząstek o krótszych krawędziach. Na Rysunku 8 przedstawiono przykładowe zdjęcie TEM wytworzonych nanocząstek. Zadaniem argininy obecnej w roztworze jest przyspieszenie fotochemicznej transformacji oraz ograniczenie tworzenia się większych agregatów, które przy długim naświetlaniu stają się głównym produktem.



Rysunek 8. Obraz TEM przedstawiający wytworzone metodą opisaną przez Pietrobona i Kitaeva dwunastościenne nanocząstki srebra, skala na zdjęciu – 100 nm. Przedrukowano za zezwoleniem z B. Pietrobon, V. Kitaev, *Chem. Mater.*, 2008, **20**, 5186. Prawa autorskie (2008) należą do American Chemical Society

Figure 8. TEM picture of dodecahedron silver nanoparticles prepared by the method described by Pietrobon and Kitaev, the scale bar is 100 nm. Reprinted with permission from B. Pietrobon, V. Kitaev, *Chem. Mater.*, 2008, **20**, 5186. Copyright 2008 American Chemical Society

Innym ciekawym przykładem syntezy nanocząstek przy wykorzystaniu kontrolowanej przez rezonans plazmonowy metody zarodkowej jest produkcja nanoprętów Ag z zarodków srebra w postaci pięciokątnych bliźniaczych struktur [45]. W celu otrzymania nanoprętów Ag do roztworu zawierającego azotan srebra i cytrynian sodu dodaje się niewielką ilość zarodków, a następnie mieszaninę reakcyjną naświetla się przez 24 godziny światłem o długości fali w zakresie 600–750 nm. W zależ-

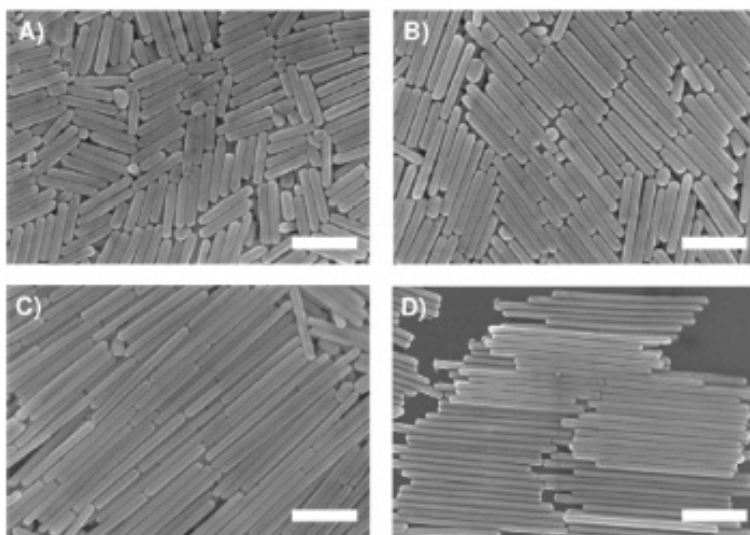
ności od długości fali użytego światła otrzymuje się nanopręty o różnej długości i grubości; w przypadku światła o długości fali 600 nm otrzymuje się nanopręty długie na  $330 \pm 85$  nm i o grubości  $67 \pm 5$  nm, zaś w przypadku światła o długości fali 700 nm otrzymane nanopręty mają długość  $870 \pm 250$  nm i grubość  $61 \pm 5$  nm. Więcej danych pokazujących zależność między długością fali światła i morfologią otrzymywanych nanoprętów przedstawiono w Tabeli 1. Przykładowe obrazy TEM otrzymanych nanocząstek są przedstawione na Rysunku 8. Dane w Tabeli 1 pokazują, że wraz ze wzrostem długości fali światła wzrasta długość wytworzonych nanoprętów – dzięki temu przez zmianę długości fali światła w łatwy sposób można kontrolować końcową morfologię otrzymywanych struktur. W przypadku zastosowania promieniowania o mniejszej długości fali (na przykład 500 i 550 nm) otrzymuje się mieszaninę nanoprętów oraz innych nanostruktur takich jak nanoprzyzmaty i nanobipiramidy.

Tabela 1. Zestawienie pokazujące wpływ długości fali użytego światła na końcową morfologię otrzymanych nanoprętów srebra [45]

Table 1. Data showing the influence of the wavelength of light on the final morphology of silver nanorods [45]

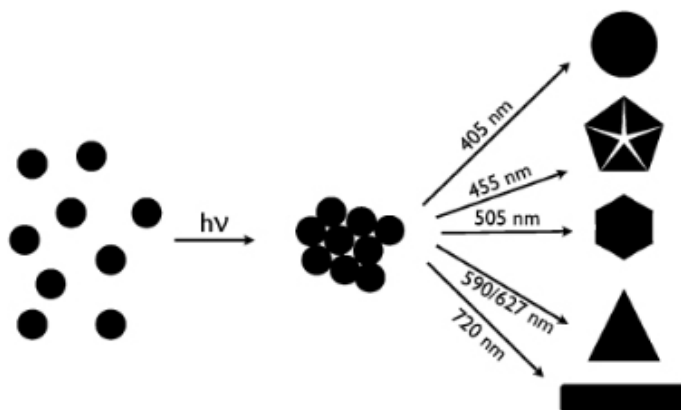
Długość światła [nm]	Średnica nanoprętów [nm]	Długość nanoprętów [nm]
6	$67 \pm 5$	$330 \pm 85$
650	$66 \pm 6$	$460 \pm 130$
70	$61 \pm 5$	$870 \pm 250$
750	$51 \pm 5$	$1010 \pm 230$

Dobrym przykładem pokazującym wpływ długości fali użytego promieniowania na morfologię otrzymywanych nanocząstek Ag jest eksperyment wykonany przez Stamplecoskie i Scaiano [46]. W eksperymencie tym za pomocą diod LED emitujących światło o różnej barwie naświetlano roztwór zawierający zarodkowe nanocząstki Ag, azotan srebra, fotouczulacz I-2959 i cytrynian sodu. Stwierdzono, że w zależności od długości fali światła, którym oświetla się roztwór, możliwe jest uzyskanie zdecydowanie różnych nanocząstek srebra (szczegóły przedstawia Rysunek 10). Zauważono, że końcowy roztwór nanocząstek srebra wykazuje maksimum absorpcji w pobliżu długości fali światła użytego do naświetlania. Na przykład, przy naświetlaniu światłem o długości fali 505 nm maksimum absorpcji produktu leży przy 541 nm, zaś przy naświetlaniu światłem o długości fali 627 nm maksimum absorpcji produktu jest przy 690 nm. Za pomocą tej metody zmieniając jedynie barwę światła, którym naświetla się roztwory, udaje się uzyskiwać z dobrą wydajnością nanocząstki kuliste, dwunastościenne, heksagonalne, trójkątne oraz w kształcie wydłużonych prętów.



Rysunek 9. Obrazy TEM nanoprętów srebra uzyskanych przez naświetlanie zarodków srebra światłem o różnej długości fali: a) 600 nm, b) 650 nm, c) 700 nm i d) 750 nm. Długość markera widocznego na zdjęciu odpowiada – 400 nm. Przedrukowano za zezwoleniem z J. Zhang, M.R. Langille, C.A. Mirkin, *Nano Lett.*, 2011, **11**, 2495. Prawa autorskie (2008) należą do American Chemical Society

Figure 9. TEM pictures of silver nanorods obtained by irradiating of the silver seeds by light of a different wavelength of: a) 600 nm, b) 650 nm, c) 700 nm, and d) 750 nm; the scale bar is 400 nm. Reprinted with permission from J. Zhang, M.R. Langille, C.A. Mirkin, *Nano Lett.*, 2011, **11**, 2495. Copyright 2008 American Chemical Society

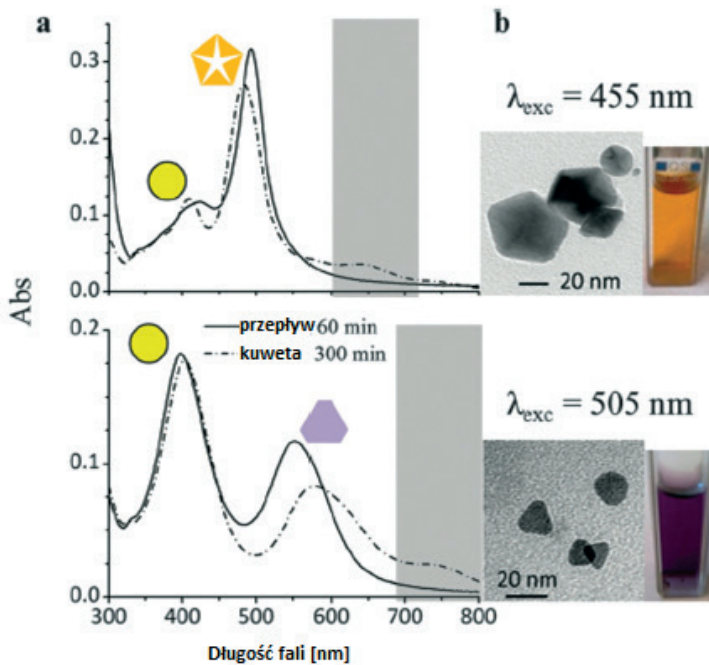


Rysunek 10. Zależność kształtów otrzymywanych nanocząstek srebra od długości fali światła użytego do naświetlania roztworu zawierającego zarodkowe nanocząstki Ag, azotan srebra, fotouczulacz I-2959 oraz cytrynian sodu. Przedrukowano za zezwoleniem z K.G. Stamplecoskie, J.C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1825. Prawa autorskie (2010) należą do American Chemical Society

Figure 10. The dependence of shapes of silver nanoparticles obtained by irradiation of solution containing silver seeds nanoparticles, silver nitrate, I-2959 (photosensitizer) and sodium citrate with light of a different wavelength. Reprinted with permission from K.G. Stamplecoskie, J.C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1825. Copyright 2010 American Chemical Society



Wadą większości fotochemicznych metod otrzymywania nanocząstek jest ograniczona objętość roztworu, który poddaje się naświetlaniu (związane jest to z zazwyczaj dużą ekstynkcją takich roztworów). Ciekawe rozwiązanie tego problemu zaproponowali Maggini i współpracownicy [55]. Rozwiązanie to polega na zastąpieniu szklanego lub kwarcowego naczynia specjalnie skonstruowanym fotoreaktorem przepływowym do pracy ciągłej. Dzięki temu objętość mieszaniny reakcyjnej może być bardzo duża, a naświetlanie zachodzi praktycznie w całej objętości próbki. Dodatkową zaletą przekształcania w fotoreaktorze przepływowym jest zdecydowanie mniejsze tworzenie się agregatów, dzięki czemu uzyskane koloidy mają zdecydowanie mniejszą ekstynkcję w długofalowej części widma światła widzialnego.



Rysunek 11. Widma UV-Vis koloidów uzyskanych przez naświetlanie roztworów zawierających zarodki Ag, azotanu srebra, fotouczulacz I-2959 i cytrynian sodu za pomocą diod LED emitujących promieniowanie o długościach fali 455 i 505 nm. Obok zamieszczono obrazy TEM uzyskanych nanocząstek oraz zdjęcia kuwety zawierających uzyskane zole. Ciągłą linią na widmie UV-Vis przedstawiono absorpcję próbki naświetlanej w fotoreaktorze przepływowym, zaś linią przerywaną widmo próbki naświetlanej w kuwecie. Przedrukowano za zezwoleniem z S. Silvestrini, T. Carofiglio, M. Maggini, Chem. Commun., 2013, **49**, 84. Prawa autorskie (2012) należą do Royal Society of Chemistry

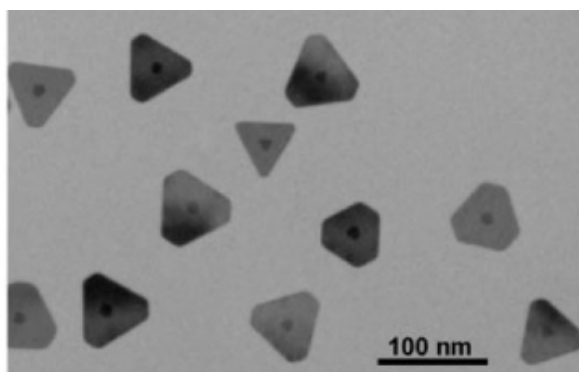
Figure 1.. UV-Vis spectra of colloid solutions obtained by the irradiation of solution containing silver seed nanoparticles, silver nitrate, I-2959 photosensitizer and sodium citrate. Irradiation was carried out using LED diodes emitting at 455 and 505 nm. TEM pictures of obtained nanoparticles and photos of cuvettes containing sols are also presented. UV-vis absorption spectrum of a sample prepared in the flow system is drawn using the solid line, whereas adsorption of the sample prepared in cuvette is drawn using the dashed line. Reprinted with permission from S. Silvestrini, T. Carofiglio, M. Maggini, Chem. Commun., 2013, **49**, 84. Copyright 2012 Royal Society of Chemistry



Na Rysunku 11 pokazano porównanie widm UV-Vis tych samych roztworów (zarodki Ag, azotan srebra, fotouczulacz I-2959 i cytrynian sodu) naświetlanych światłem o długości fali 455 i 505 nm w kuwecie oraz w fotoreaktorze przepływowym.

Bardzo ważnym z praktycznego punktu widzenia typem nanocząstek są tzw. nanocząstki „core-shell” (rdzeń–otoczka) [56]. Tego typu układy składają się z dwóch części, wewnętrznej (tzw. rdzenia) oraz zewnętrznej (tzw. otoczki). W przypadku nanocząstki zbudowanej z dwóch metali schematyczny opis M@Mt oznacza, że metal M stanowi rdzeń nanocząstki, zaś metal Mt znajduje się na jej powierzchni. Warto podkreślić, że w wielu przypadkach właściwości filmu metalu Mt osadzonego na jądrze z metalu M mogą być zdecydowanie inne niż właściwości filmu metalu Mt na jądrze z tego samego metalu. Z tego powodu nanocząstki M@Mt mogą mieć na przykład lepsze właściwości katalityczne niż jednoskładnikowe nanocząstki Mt o tej samej wielkości [57–59].

Fotocchemiczną metodę syntezy nanocząstek *core-shell* Au@Ag zaproponowali Mirkin i współpracownicy [60]. W metodzie tej miesza się nanocząstki srebra z nanocząstkami złota, po czym uzyskaną mieszaninę naświetla się światłem niebieskim przez kilka godzin. W rezultacie otrzymuje się trójkątne nanocząstki ze złotym rdzeniem i srebrną otoczką (Rys. 12). Wzrost długości fali światła padającego na roztwór skutkuje jedynie wzrostem długości krawędzi nanocząstek. Grubość otrzymanych nanostruktur zależy od średnicy zarodkowych nanocząstek złota użytych do eksperymentu i jest praktycznie niezależna od długości fali światła. Na przykład w przypadku zarodkowych nanocząstek Au o średnicy 5 nm uzyskuje się nanoukłady o grubości 8 nm, zaś kiedy użyje się większych zarodków o średnicy 25 nm, grubość uzyskanych nanoukładów wynosi 30 nm.



Rysunek 12. Obraz TEM przedstawiający nanocząstki core-shell Au@Ag wytworzone metodą fotochemiczną. Przedrukowano za zezwoleniem z C. Xue, J.E. Millstone, S. Li, C.A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 8436. Prawa autorskie (2007) należą do John Wiley and Sons

Figure 12. TEM picture of core-shell Au@Ag nanoparticles produced by photochemical method. Reprinted with permission from C. Xue, J.E. Millstone, S. Li, C.A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 8436. Copyright 2007 John Wiley and Sons.

## PODSUMOWANIE

Nanocząstki metaliczne, w tym szczególnie nanocząstki ze srebra i złota, znajdują coraz więcej zastosowań praktycznych. W niniejszej pracy przedstawiono różne metody syntezy takich nanocząstek, w tym metody fotochemiczne. Szczególny nacisk położono na metody, w których rozmiar i kształt uzyskiwanych nanocząstek kontrolowany jest przez wzbudzany w nanocząstkach rezonans plazmonowy. Warto podkreślić, że metody fotochemiczne są w wielu przypadkach szybkie, wydajne i prowadzą do uzyskiwania jednorodnych nanocząstek. Przez zmianę długości fali użytego światła udaje się często precyzyjnie kontrolować morfologię otrzymywanych nanostruktur. Otrzymywane za pomocą metod fotochemicznych nanocząstki metaliczne charakteryzują się mniejszą dyspersją rozmiarów niż te otrzymywane metodami chemicznymi. W najbliższych latach prawdopodobnie będziemy obserwować znaczący wzrost zainteresowaniem fotochemicznymi metodami syntezy nanocząstek jako że jest to również metoda relatywnie tania. Do naświetlania nanocząstek wystarczą bowiem zwykłe diody LED, które można kupić za kilkanaście czy też kilkadziesiąt złotych.

## PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] M. Faraday, Phil. Trans. R. Soc. Lond., 1857, **147**, 145.
- [2] E. Hao, G.C. Schatz, J. Chem. Phys., 2004, **120**, 657.
- [3] R. Aroca, *Surface-enhanced vibrational spectroscopy*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2006.
- [4] A. Brolo, P. Germain, G. Hager, J. Phys. Chem. B, 2002, **106**, 5982.
- [5] M. Fleischmann, P.J. Hendra, A.J. McQuillam, Chem. Phys. Lett., 1974, **26**, 163.
- [6] W.H. Li, X.Y. Li, N.T. Yu, Chem. Phys. Lett., 1999, **305**, 303.
- [7] J.C. Hulteen, M.A. Young, R.P. Van Duyne, Langmuir, 20006, **22**, 10354.
- [8] W. Leng, A.M. Kelley, J. Am. Chem. Soc., 2006, **128**, 3492.
- [9] C. B.Milojevich, D.W. Silverstein, L. Jensen, J.P. Camden, J. Phys. Chem. C, 2013, **117**, 3046.
- [10] C.J. Addison, S.O. Konorov, A.G. Brolo, M.W. Blades, R.F.B. Turner, J. Phys. Chem. C, 2009, **113**, 3586.
- [11] B. Park, M.S. Kim, Y.D. Kim, E.C. Jung, C.S. Jung, J. Phys. Chem., 1993, **97**, 5080.
- [12] P.P. Pompa, L. Martiradonna, A. Della Torre, F. Della-Sala, L. Manna, M. De Vittorio, F. Calabi, R. Cingolani, R. Rinaldi, Nat. Nanotechnol., 2006, **1**, 126.
- [13] O. Stranik, H.M. McEvoy, C. McDonagh, B.D. MacCraith, Sens Actuators B, 2005, **107**, 148.
- [14] F. Yu, D. Yao, W. Knoll, Anal. Chem., 2003, **75**, 2610.
- [15] T. Neumann, M.L. Johansson, D. Kambhampati, W. Knoll, Adv. Funct. Mater., 2002, **12**, 575.
- [16] K. Aslan, I. Gryczynski, J. Malicka, E. Matveeva, J.R. Lakowicz, C.D. Geddes, Curr. Opin. Biotechnol., 2005, **16**, 55.
- [17] L. Touahir L, A.T.A. Jenkins, R. Boukherroub, A.C. Gouget-Laemmel, J.N. Chazalviel, J. Peretti, F. Ozanam, S. Szunerits S, J. Phys. Chem. C, 2010, **114**, 22582.
- [18] T. Imae, H. Torii, J. Phys. Chem. B, 2000, **104**, 9218.
- [19] L. Lu, A. Kobayashi, K. Tawa, Y. Ozaki, Chem. Mater, 2006, **18**, 4894.
- [20] D. O'Donnell., Trave Evidency Symposium, 2011.

- [21] W.R. Premasari, D.T. Moir, M.S. Klemper, N. Krieger, G. Jones, L.D. Ziegler, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 312.
- [22] J. Kneipp, H. Kneipp, B. Wittig, K. Kneipp, *Nano Lett.*, 2007, **7**, 2819.
- [23] L. Zhao, Y. Shingaya, H. Tomimoto, Q. Huang, T. Nakayama, *J. Mater. Chem.*, 2008, **18**, 4759.
- [24] J.K. Lim, S.W. Joo, *App. Spectrosc.*, 2008, **60**, 847.
- [25] L. Xu, H. Yin, W. Ma, H. Kuang, L. Wang, Ch. Xu, *Biosens. Bioelectron.*, 2015, **67**, 472.
- [26] W. Ma, M. Sun, L. Xu, L. Wang, H. Kuang, Ch. Xu, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 4989.
- [27] K. Liu, S. Qu, X. Zhang, F. Tan, Z. Wang, *Nanoscale Res. Lett.*, 2013, **8**, 88.
- [28] M. Guzman, J. Dille, S. Godet, *Nanomed-Nanotechnol*, 2012, **9**, 37.
- [29] I. Sondi, B. Salopek-Sondi, *J. Colloid. Intern. Sci.*, 2004, **275**, 177.
- [30] C. Marambio-Jones, E.M.V. Hoek, *J. Nanopart. Res.*, 2010, **12**, 1531.
- [31] J. Turkevich, P.C. Stevenson, J. Hillier, *Discuss. Faraday Soc.*, 1951, **11**, 55.
- [32] P.C. Lee, D. Meisel, *J. Phys. Chem.*, 1982, **86**, 3391.
- [33] S. Wojtysiak, M. Kamiński, J. Krajczewski, P. Dłużewski, A. Kudelski, *Vib. Spectrosc.*, 2014, **75**, 11.
- [34] A.B. Moshe, G. Markovich, *Chem. Mater.*, 2011, **23**, 1239.
- [35] H. Liang, L. Wan, Ch. Bai, Li Jiang, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 7795.
- [36] A. Schwartzberg, T. Olson, Ch. Talley, J. Zhang, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 19935.
- [37] A. Fojtik, A. Henglein, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.*, 1993, **97**, 252.
- [38] F. Mafune, J. Kohno, Y. Takeda, T. Kondow, *J. Phys. Chem. B*, 2000, **104**, 9111.
- [39] N. Binh, D. Ly, N. Hue, L. Quyen, *VNU Journal of Science, Mathematics – Physics*, 2008, **24**, 1.
- [40] A.V. Kabashin, M. Meunier, Ch. Kingston, J.H.T. Luong, *J. Phys. Chem. B*, 2003, **107**, 4527.
- [41] F. Mafune, J. Kohno, Y. Takeda, T. Kondow, *J. Phys. Chem. B*, 2002, **106**, 7575.
- [42] K. Esumi, K. Matsuhisa, K. Torigoe, *Langmuir*, 1995, **11**, 3285.
- [43] J.P. Abid, A.W. Wark, P.F. Brevet, H.H. Girault, *Chem. Commun.*, 2002, 792.
- [44] B. Tangeysh, K. Moore Tibbetts, J. Odhner, B. Wayland, R.J. Levis, *J. Phys. Chem. C*, 2013, **117**, 18719.
- [45] J. Zhang, M.R. Langille, Ch.A. Mirkin, *Nano Lett.*, 2011, **11**, 2495.
- [46] K.G. Stamplecoskie, J.C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1825.
- [47] C. Bueno-Alejo, C. D'Alfonso, N. Pacioni, M. Gonzalez-Bejar, M. Grenier, O. Lanzalunga, E. Alarcon, J. Scaiano, *Langmuir*, 2012, **28**, 8183.
- [48] R. Jin, Y.W. Cao, Ch.A. Mirkin, K.L. Kelly, G.C. Schatz, J.G. Zheng, *Science*, 2001, **294**, 1901.
- [49] C. Xue, G.S. Metraux, J.E. Millstone, C.A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 8337.
- [50] X.M. Wu, P.L. Redmond, H.T. Liu, Y.H. Chen, M. Steigerwald, L. Brus, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 9500.
- [51] C. Xue, C.A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 2036.
- [52] J.E. Millstone, S.J. Hurst, G.S. Metraux, J.I. Cutler, C.A. Mirkin, *Small*, 2009, **5**, 646.
- [53] R. Jin, Y.C. Cao, E. Hao, G.S. Metraux, G.C. Schatz, C.A. Mirkin, *Nature*, 2003, **425**, 487.
- [54] B. Pietrobon, V. Kitaev, *Chem. Mater.*, 2008, **20**, 5186.
- [55] S. Silvestrini, T. Carofiglio, M. Maggini, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 84.
- [56] B.J. Jankiewicz, J. Choma, D. Jamiola, M. Jaroniec, *Wiad. Chem.*, 2010, **64**, 943.
- [57] J. Choma, A. Dziura, D. Jamiola, P. Nyga, M. Jaroniec, *Ochrona Środowiska*, 2010, **32**, 3.
- [58] P. Strasser, S. Koh, T. Anniyev, J. Greeley, K. More, C. Yu, Z. Liu, S. Kaya, D. Nordlund, H. Ogasawara, M.F. Toney, A. Nilsson, *Nature Chem.*, 2010, **2**, 454.
- [59] M. Oezaslan, F. Hasché, P. Strasser, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, **4**, 3273.
- [60] C. Xue, J.E. Millstone, S. Li, Ch.A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 8436.



**C-NUKLEOZYDY – SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ  
BIOLOGICZNA**

**C-NUCLEOSIDES – SYNTHESIS AND BIOLOGICAL  
ACTIVITY**

**Magdalena Grabkowska-Drużyc\*, Dorota G. Piotrowska**

*Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

*\*e-mail: magdalena.grabkowska-druzyc@umed.lodz.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. C-nukleozydy zawierające pierścień furanozowy

2. Karbocykliczne C-nukleozydy

3. Homo-C-nukleozydy

4. Heterocykliczne C-nukleozydy

5. Acykliczne C-nukleozydy

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Mgr Magdalena Grabkowska-Drużyc** ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w 2009 r. Od 2010 r. pracuje jako asystent na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W swojej pracy naukowej zajmuje się syntezą i oceną aktywności przeciwwirusowej oraz przeciwnowotworowej nowych izoksazolidynowych analogów C-nukleotydów.

**Dr hab. Dorota G. Piotrowska** studiowała chemię (1991–1996) na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej, w 2002 roku uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a w roku 2011 – stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Jej zainteresowania naukowe dotyczą, m.in. syntezy nitronów i ich zastosowania w reakcjach dipolarnej cykloaddycji, syntezy i stereochemii nowych pochodnych heterocyklicznych jako fosfonianowych mimetyków nukleozydów i nukleotydów o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych i przeciwwirusowych oraz zastosowania spektroskopii NMR w analizie konformacyjnej i konformacyjnej.

---

**ABSTRACT**

Studies on synthesis and biological activity of modified nucleoside and nucleotide analogues have been an active field of research in medicinal chemistry for years [1, 2]. High biological activity of naturally occurring *C*-nucleosides, for example showdomycin **5**, formycins A **41** and B **42** motivated many research groups to study their analogues and structurally similar compounds. Furthermore, since *C*-nucleosides lack *N*-glycosidic bond they are more resistant to enzymatic hydrolysis [3].

This review collects selected methods of synthesis of *C*-nucleoside analogues which were analyzed to point out the most interesting and inspiring synthetic strategies, in many cases based on contemporary achievements. These strategies first of all take advantage of the formation of the C–C bond between the anomeric carbon atom of the sugar or pseudosugar moieties and the carbon atom of the modified nucleobases. Less common approach relies on the *de novo* construction of heterocyclic rings employed as nucleobase substitutes. Though years many new compounds sometimes of significant structural complexity have been obtained and characterized to find several examples endowed with high antiviral and cytostatic activity.

The biological activity of the *C*-nucleoside analogues screened so far encourages us to continue a search for new potential drugs within compounds equipped with this attractive structural motif.

**Keywords:** nucleoside analogues, *C*-nucleosides, homo-*C*-nucleosides, heterocyclic *C*-nucleosides, acyclic *C*-nucleosides, biological activity

**Słowa kluczowe:** analogi nukleozydów, *C*-nukleozydy, homo-*C*-nukleozydy, heterocykliczne *C*-nukleozydy, acykliczne *C*-nukleozydy, aktywność biologiczna

---

---



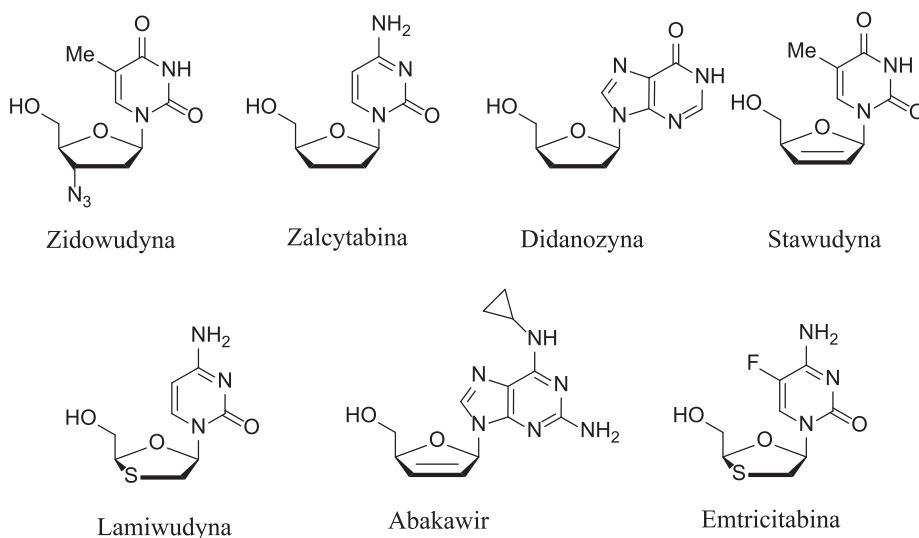
## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AMV	- wirus białaczki ptasiej
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DIAD	- azodikarboksylan diizopropylowy
DIBAL	- wodorek diizobutyloglinowy
DMAP	- 4-(dimetyloamino)pirydyna
EPP	- polifosforan etylu
HCMV	- wirus cytomegalii
HIV-1, 2	- ludzki wirus niedoboru odporności typu 1, 2
LDA	- diizopropylamidek litu
NaHMDS	- bis-(trimetylosililo)amidek sodowy
NBS	- <i>N</i> -bromoimid kwasu bursztynowego
PMB	- <i>p</i> -metoksybenzyl
PPTS	- <i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
PTSA	- kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy
TBAF	- fluorek tetrabutylamoniowy
TBDMS, TBS	- <i>tert</i> -butylodimetylosilil
TBDPSO	- <i>tert</i> -butylodifenylosililoksyl
TFA	- kwas trifluorooctowy
TFAA	- bezwodnik kwasu trifluoroctowego
TMSNTf	- trimetylosililo-bis(trifluorometylosulfonylo)imid

## WSTĘP

Analogi nukleozydów i nukleotydów stanowią ważną grupę związków ze względu na ich aktywność biologiczną przede wszystkim przeciwwirusową, przeciwnowotworową oraz przeciwbakteryjną wynikającą z ich zdolności do hamowania specyficznych enzymów [1].

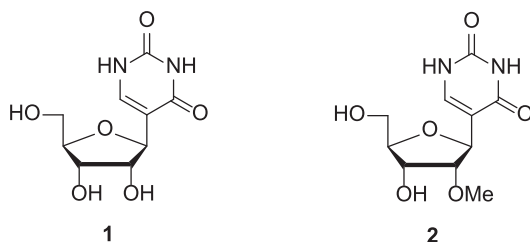
Zarejestrowanie w roku 1985 Zidowudyny (AZT) jako pierwszego leku będącego inhibitorem odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-1 (Rys. 1) [4] zapoczątkowało badania nad modyfikowanymi nukleozydami w kontekście aktywności anty HIV. Zmiany w strukturach naturalnych nukleozydów mogą polegać na zastąpieniu pierścienia furanozowego przez układ homo- albo heterocykliczny czy też nawet łańcuch alifatyczny, modyfikacji nukleozasady bądź obu fragmentów jednocześnie [5]. Badania nad modyfikowanymi nukleozydami doprowadziły do otrzymania wielu związków, które znalazły zastosowanie jako leki przeciwwirusowe, m.in. Didanozyna, Zalcytabina, Stawudyna, Lamiwudyna, Abakawir i odkryta najpóźniej, bo w 2003 roku Emtricitabina (Rys. 1) [6].



Rysunek 1. Przykłady modyfikowanych nukleozydów stosowanych w leczeniu  
Figure 1. Examples of modified nucleosides used in therapy

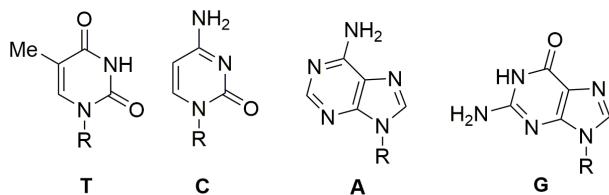
W większości przypadków mechanizm działania nukleozydów polega na ingerowaniu w proces wydłużania łańcuchów DNA oraz RNA. W wyniku zastąpienia naturalnego nukleozydu modyfikowanym, a następnie jego wewnątrzkomórkowej fosforylacji przez odpowiednie kinazy powstają fosforany analogów, które mogą konkurować z naturalnymi nukleotydami o centrum aktywne enzymu, gdzie zostają wbudowane w nić wirusowego DNA lub RNA jako fałszywy nukleotyd, co prowadzi do zahamowania wydłużania łańcucha i uniemożliwia jego replikację [7, 8].

Odkrycie nowych związków, które następnie znalazły zastosowanie w leczeniu na przykład, infekcji wirusowych i różnych typów nowotworów jest zawsze uważane za ważny wkład chemii medycznej w postępowanie terapeutyczne. Jako analogi nukleozydów duże zainteresowanie wzbudzają C-nukleozydy, w których wiązanie glikozydowe N–C łączące zasadę nukleinową z pierścieniem cukrowym zastąpiono trwalszym i bardziej odpornym na hydrolizę wiązaniem C–C. Wykazano, że takie analogi mają właściwości przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, a nawet przeciwbakteryjne [9]. Od roku 1957, kiedy to z próbek transferowego kwasu rybonukleinowego (tRNA) wydzielono pierwszy C-nukleozyd pseudourydynę **1** i nieco później, w roku 1964, 2'-O-metylopseudourydynę **2**, zainteresowanie syntezą jak również zastosowaniem C-nukleozydów ciągle rośnie (Rys. 2) [10, 11].

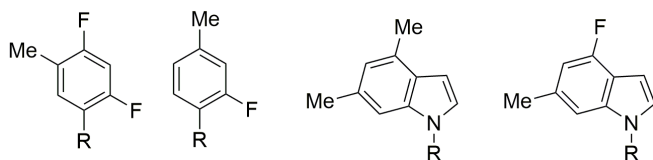


Rysunek 2. C-Nukleozydy występujące w tRNA (pseudourydyna **1**, 2'-O-metylopseudourydyna **2**)  
 Figure 2. C-Nucleosides found in tRNA (pseudouridine **1**, 2'-O-methylpseudouridine **2**)

naturalne nukleozydy



niepolarne izostery



R= 2-deoksyryboza

Rysunek 3. Porównanie struktur naturalnych nukleozydów i ich niepolarnych izosterów  
 Figure 3. Comparison of structures of natural nucleosides and their nonpolar isosteres

Istotnym postępowaniem w chemii C-nukleozydów było zastąpienie zasad purynowych lub pirymidynowych ich niepolarnymi izosterami, którymi były pierścienie benzenowe lub benzimidazolowe odpowiednio podstawione atomem fluoru i grupą metylową. Struktury te są możliwie najbardziej zbliżone do naturalnych nukleozasad, swoim rozmiarem i kształtem naśladując naturalne nukleozydy (Rys. 3) [12].

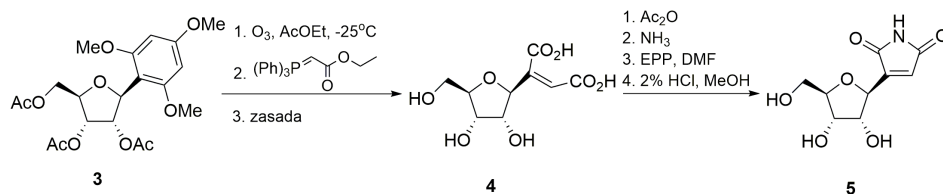
W dalszych badaniach wprowadzając w różne pozycje pierścienia benzenowego atomy chloru, bromu i jodu otrzymano nowe niepolarne izostery. Ze względu na brak polarnych grup funkcyjnych, tak zmodyfikowane związki są hydrofobowe. Nie tworzą one zatem wiązań wodorowych, które jednak, jak wykazano, nie są konieczne do skutecznego parowania zasad [13–15].

W zależności od modyfikacji pierścienia furanozowego lub jego mimetyku C-nukleozydy można podzielić na pięć kategorii: (a) C-nukleozydy z pierścieniem furanozowym, (b) karbocykliczne C-nukleozydy, (c) homo-C-nukleozydy, (d) heterocykliczne C-nukleozydy i (e) acykliczne C-nukleozydy. Ze względu na obfitość literatury dotyczącej analogów C-nukleozydów w niniejszej pracy przedstawione zostały wybrane przykłady syntez związków, przede wszystkim, o udokumentowanej aktywności biologicznej.

## 1. C-NUKLEOZYDY ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEN FURANOZOWY

W tym podrozdziale zostaną omówione C-nukleozydy zbudowane z pentoz podstawionych przy C1' pierścienia furanozowego wybranymi ugrupowaniami heterocyklicznymi. Jednym z najważniejszych C-nukleozydów jest 2- $\beta$ -D-rybofuranozylomaleimid **5** (ang. *showdomycin*), który został wyodrębniony z *Streptomyces showdoensis* [16]. Związek ten hamuje wzrost bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, a w szczególności jest aktywny w stosunku do bakterii *Streptococcus haemolyticus* i *Streptococcus pyogenes*. Wykazuje również aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii komórkowych raka szyjki macicy [17].

Pierwszą syntezę związku **5** opisał Šorm wykorzystując jako substrat zabezpieczony C-nukleozyd **3**, który został najpierw przekształcony w kwas dwukarboksylowy **4**. Sekwencję reakcji kończy ochrona grup hydroksylowych, cyklizacja kwasu **4** do imidu i usunięcie grup ochronnych z utworzeniem związku **5** (Schemat 1) [18].

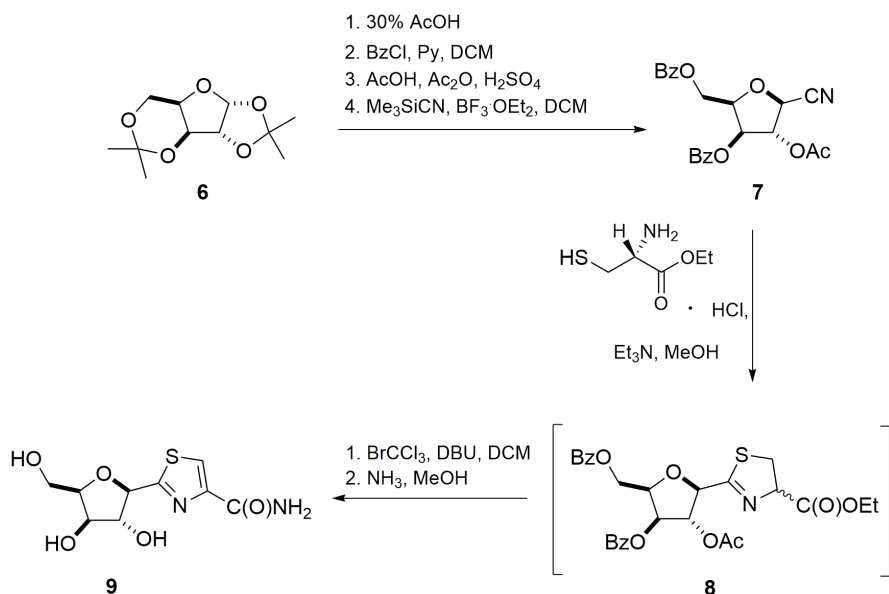


Schemat 1. Synteza związku **5** opisana przez Šorma

Scheme 1. Synthesis of showdomycin **5** reported by Šorm

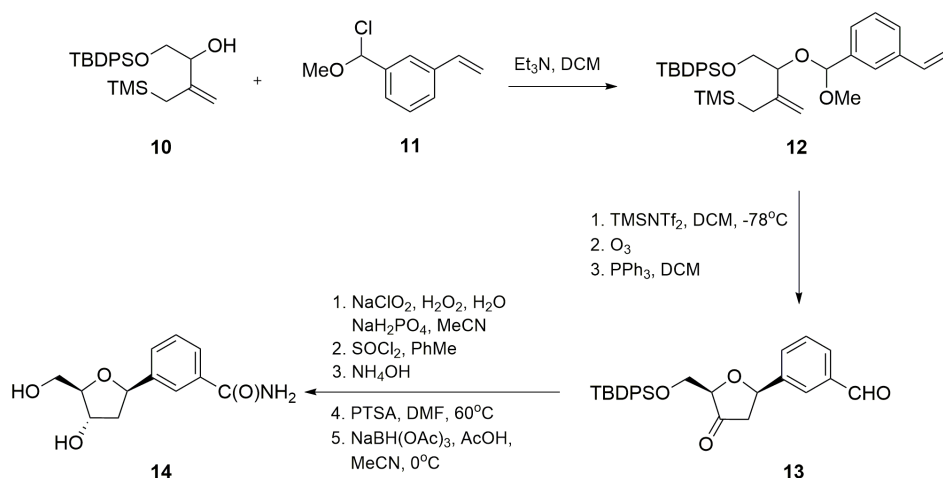
Tiazofuryna [2-( $\beta$ -D-rybofuranozyl)-4-karbamoilotiazol] wykazuje aktywność przeciwwirusową oraz wysoką cytotoksyczność *in vitro* w stosunku do linii komórkowych raka płuc oraz okrężnicy [19–21].

Zsyntetyzowano analog tiazofuryny [2-( $\beta$ -D-ksylofuranozyl)-4-karbamoilotiazol] **9** zastępując pierścień o konfiguracji D-rybo przez pierścień o konfiguracji D-ksylo. Z handlowo dostępnej 1,2:3,5-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-ksylofuranozy **6** otrzymano nitril **7**, który poddano reakcji cyklokondensacji z chlorowodorkiem estru etylowego cysteiny otrzymując tiazolinową pochodną **8** jako mieszaninę epimerów przy C4 pierścienia dihydrotiazolinowego. Związek **8**, bez wyodrębniania przekształcono następnie w analog tiazofuryny **9** (Schemat 2). 2-( $\beta$ -D-Ksylofuranozyl)-4-karbamoilotiazol **9** wykazywał aktywność cytotoksyczną wyższą niż sama tiazofuryna w stosunku do linii komórkowych białaczki szpikowej ( $IC_{50} = 0,15 \mu M$  vs  $IC_{50} = 2,09 \mu M$ ), białaczki promielocytowej ( $IC_{50} = 0,19 \mu M$  vs  $IC_{50} = 0,13 \mu M$ ) oraz raka szyjki macicy ( $IC_{50} = 0,08 \mu M$  vs  $IC_{50} = 3,82 \mu M$ ) [22].



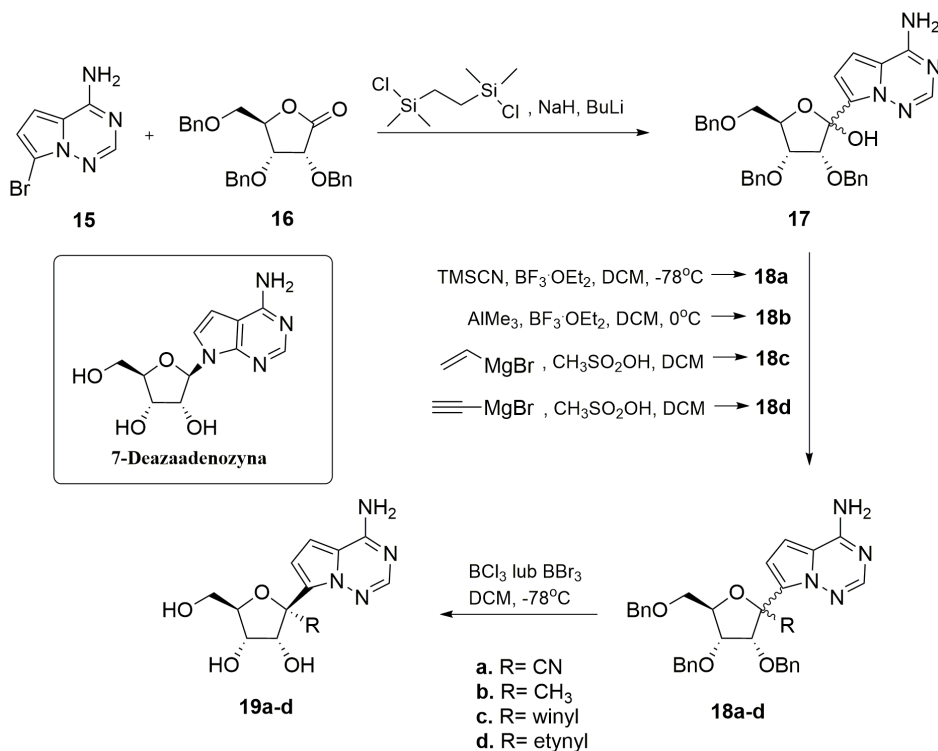
Schemat 2. Synteza analogu tiazofuryny **9**  
 Scheme 2. Synthesis of tiazofurine analogue **9**

Zrealizowano syntezę C-nukleozydu **14**, pochodnej 2-deoksy-D-rybozy, zawierającego przy C1' podstawnik 3-karbamoilofenyłowy, poddając allilosilan **10** reakcji z chloroacetalem **11**, a następnie acetal **12** przekształcono w diastereoizomeryczne ketoaldehydy **13** i wyodrębniono związek *cis*-**13**. Pochodna karbamoilowa **14** została otrzymana w odpowiedniej sekwencji reakcji, jednakże nie wykazywała znaczącej aktywności w stosunku do wybranych linii komórkowych różnych typów nowotworów [23].



Schemat 3. Synteza C-nukleozydu 14

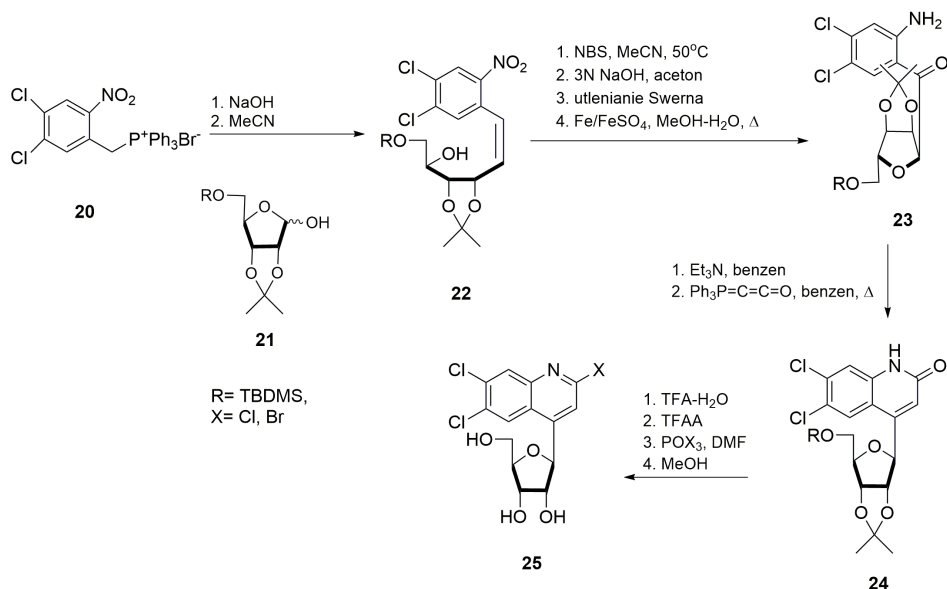
Scheme 3. Synthesis of C-nucleoside 14



Schemat 4. Synteza 4-aza-7,9-didezaadenozynowych C-nukleozydów podstawionych przy C1'

Scheme 4. Synthesis of 4-aza-7,9-didezaadenosine C-nucleosides substituted at C1'

7-Deazaadenozyna (*ang. tubercidin*) jest naturalnie występującym *N*-nukleozydem, który wpływa na wiele procesów biologicznych, ale jest również wysoce cytotoksyczna [24]. W poszukiwaniu związków o niższej toksyczności opracowano metodę syntezy 4-aza-7,9-didezaadenozynowych *C*-nukleozydów podstawionych przy C1' (Schemat 4). W wyniku reakcji związku **15** z laktonem **16** otrzymano hemiketal **17**, który w kolejnym etapie w sekwencji odpowiednich reakcji został przekształcony w pochodne **18a-d**, a następnie po usunięciu grup zabezpieczających – w *C*-nukleozydy **19a-d**. Izomery *cis*-**19a-d** wyodrębniono za pomocą chromatografii kolumnowej [25].



Schemat 5. Synteza analogów *C*-nukleozydów zawierające podstawioną chinolinę

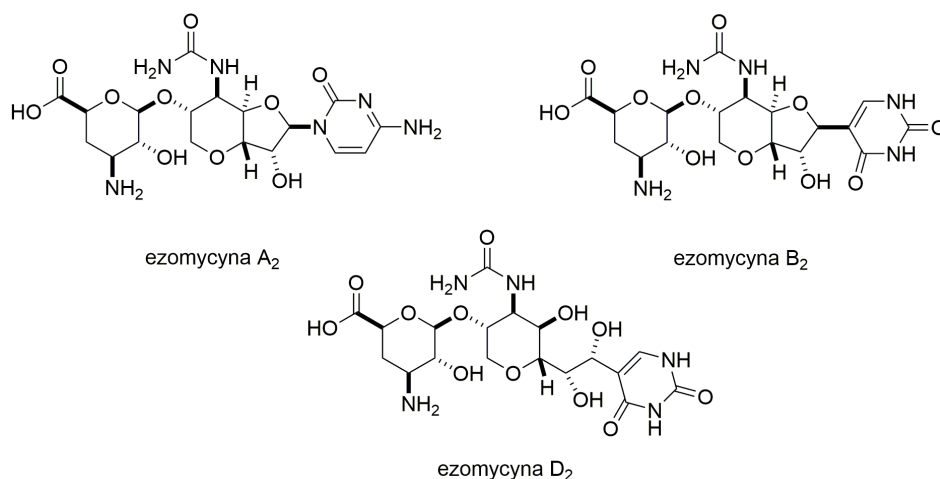
Scheme 5. Synthesis of *C*-nucleoside analogues containing substituted quinoline

Znana jest aktywność biologiczna analogów *N*-nukleozydów zawierających podstawione chlorowcami szkielety indolu lub benzimidazolu [26]. Na przykład, 2,5,6-trichloro-1-(β-D-rybofuranozylo)benzimidazol wykazuje aktywność w stosunku do wirusa HCMV (IC<sub>50</sub> = 2,9 μM), działa selektywnie, a jego główną zaletą jest niska cytotoksyczność [27]. Stało się to inspiracją do syntezy analogów *C*-nukleozydów, w których w miejscu nukleozasady znajduje się podstawiona 6,7-dichlorochinolina. Kluczowym etapem syntezy *C*-nukleozydów **25** było utworzenie alkenu **22** w reakcji Wittiga z odpowiedniego bromku tryfenylofosfoniowego **20** i ochronionej *D*-rybofuranozy **21**. W kolejnych etapach związek **22** poddano wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji przy użyciu NBS, hydrolizy, reakcji utlenienia, a następnie zredukowano grupę nitrową. Z otrzymanej pochodnej **23** w dwóch etapach powstał związek **24**, który przekształcono następnie bez wyodrębniania produktów pośrednich w odpowiednie *C*-nukleozydy **25** zawierające chinolinę podstawioną atomami



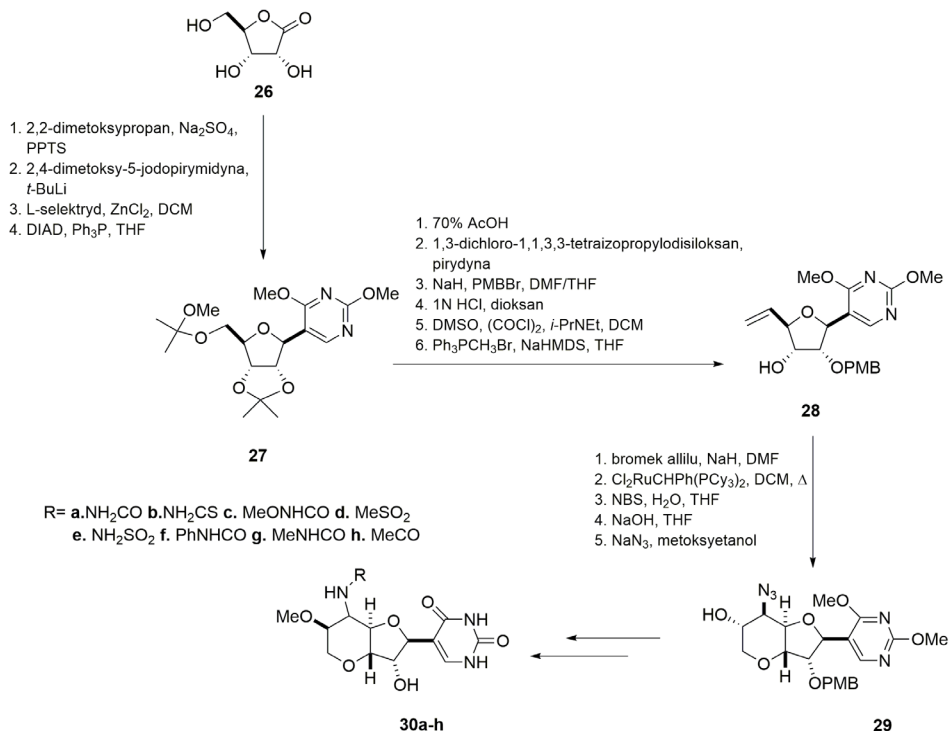
chloru przy C2, C6 i C7 (Schemat 5). Otrzymane analogi C-nukleozydów **25** wykazywały aktywność w stosunku do wirusa HCMV ( $IC_{50} = 30 \mu M$ ) [28].

Usztywnienie konformacyjne pierścienia furanozowego można uzyskać poprzez włączenie go w układ bicykliczny, w którym do skondensowanego pierścienia przyłączone są dodatkowe funkcje hydroksylowe lub aminowe. Przykładami takich bicyklicznych C-nukleozydów są ezomycyny (Rys. 4) [29] oraz malajamycyna A (ang. *malayamycin A*) **30a**, które wykazują działanie przeciwwgrzybiczne [30].



Rysunek 4. Struktury ezomycyn A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> i D<sub>2</sub>  
Figure 4. Structures of ezomycin A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> and D<sub>2</sub>

W syntezie układu perhydrofupirranowego w związku **30a** wykorzystano D-rybonolakton **26**, który przekształcono w zabezpieczoną pochodną  $\beta$ -pseudourydyny **27**, a następnie w serii standardowych reakcji w olefinę **28**. Bicykliczną pochodną tetrahydrofupirranozy **29** otrzymano ze związku **28** wykorzystując reakcję metatezy Grubbsa, a następnie syntetyzując bromohydrnę i epitenek, z którego powstał azydoalkohol **29** przekształcony w malajamycynę A **30a** oraz jej analogi **30b-h** [30, 31].



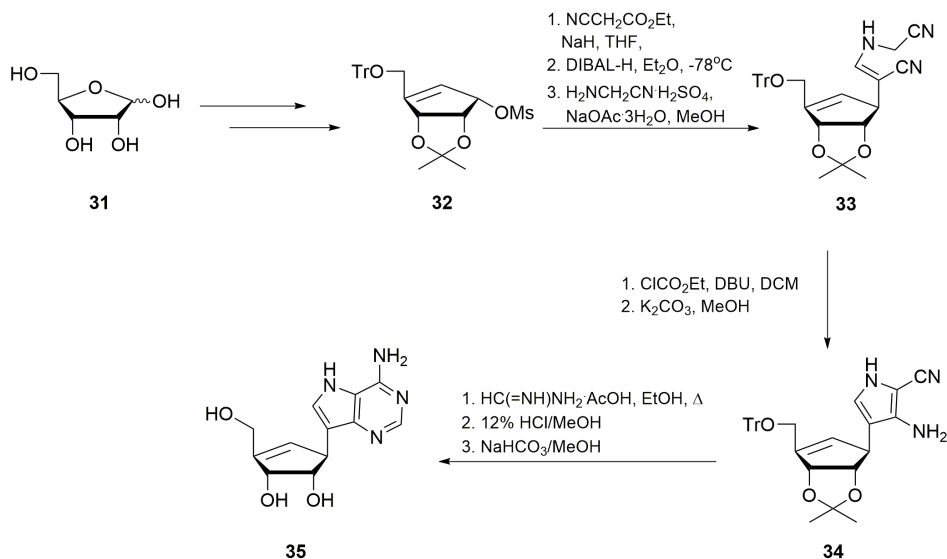
Schemat 6. Synteza malajamycyny A i jej analogów  
 Scheme 6. Synthesis of malayamycin A and its analogues

## 2. KARBOCYKLICZNE C-NUKLEOZYDY

Aristeromycyna wyizolowana z *Streptomyces citricolor* [32] oraz neplanocyna wyizolowana z *Ampullariella regularis* [33] należą do naturalnie występujących karbocyklicznych *N*-nukleozydów. Wykazują aktywność przeciwwirusową i przeciwnowotworową. W ich strukturze w miejscu pierścienia furanozowego znajduje się podstawiony pierścień cyklopentanowy. Poszukując biologicznie aktywnych karbocyklicznych *N*-nukleozydów zsyntetyzowano wiele związków. Spośród nich abakawir stosowany jest obecnie w leczeniu HIV, a entekawir i lobukawir znalazły zastosowanie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) [34]. Odkrycie aktywnych substancji w tej grupie związków stało się inspiracją do syntezy karbocyklicznych analogów *C*-nukleozydów.

W syntezie purynowych, jak również pirymidynowych karbocyklicznych *C*-nukleozydów wykorzystano mesylan **32**, który łatwo można otrzymać z *D*-rybozy **31** [34, 35]. Związek **32** poddano kolejno reakcji substytucji nukleofilowej, selektywnej redukcji grupy estrowej, a następnie reakcji kondensacji uzyskując produkt **33**, który przekształcono w pochodną pirolu **34**. Kondensacja pochodnej **34** z octanem

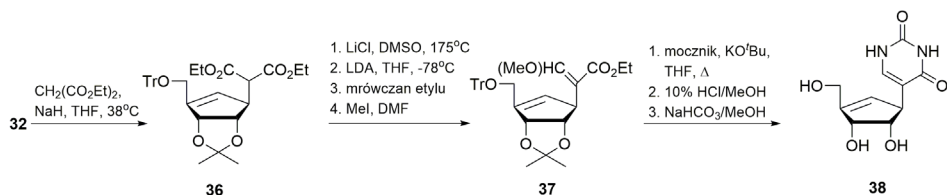
formamidyny, a następnie hydroliza grup ochronnych doprowadziła do uzyskania 9-deazanoplanocyny **35** (Schemat 7) [34].



Schemat 7. Synteza karbocyklicznego analogu C-nukleozydu **35**

Scheme 7. Synthesis of carbocyclic analogue of C-nucleoside **35**

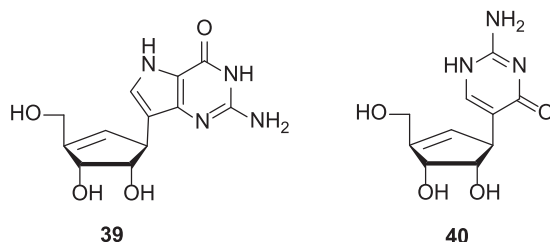
Mesylnan **32** wykorzystano również w syntezie karbocyklicznego analogu pseudourydyny (Schemat 8). W reakcji z solą sodową malonianu powstał związek **36**, który został poddany dalszym przekształceniom do pochodnej **37**. W wyniku kondensacji związku **37** z mocznikiem, a następnie hydrolizy uzyskano analog pseudourydyny **38**.



Schemat 8. Synteza karbocyklicznego analogu pseudourydyny **38**

Scheme 8. Synthesis of carbocyclic analogue of pseudouridine **38**

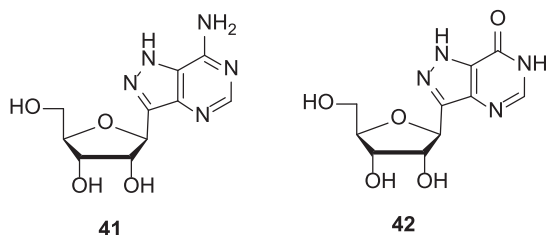
Syntezy karbocyklicznej 9-deazaguanozyny **39** i izocytozyny **40** (Rys. 5) również opierały się na serii przekształceń z wykorzystaniem mesylowej pochodnej **30** [34].



Rysunek 5. Struktury karbocyklicznej 9-deazaguanozyny **39** i izocytozyny **40**  
 Figure 5. Structures of carbocyclic 9-deazaguanosine **39** and isocytosine **40**

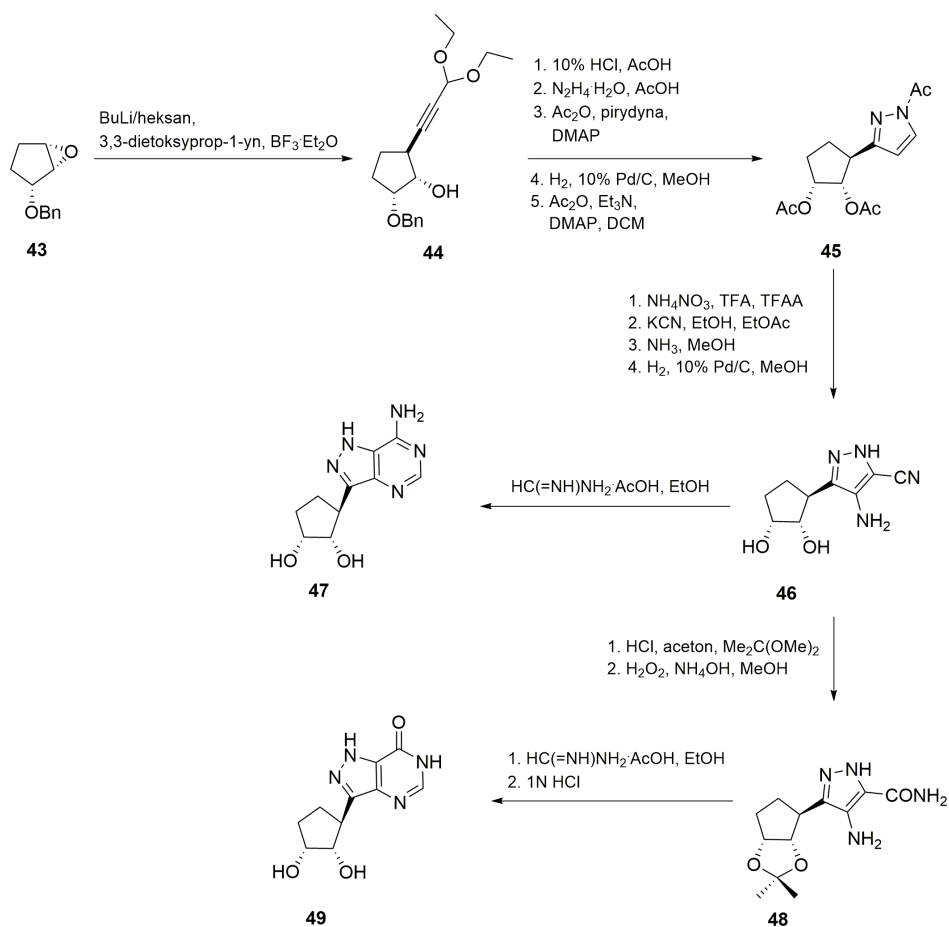
Została oceniona aktywność przeciwwirusowa karbocyklicznych analogów **35** oraz **38-40**. 9-Deazaneplanocyna **35** wykazuje aktywność w stosunku do wirusa HIV-1 ( $EC_{50} = 2,0 \mu\text{M}$ ), natomiast karbocykliczna pseudourydyna **38** oraz karbocykliczna 9-deazaguanozyna **39** wykazują aktywność w stosunku do wirusa Punta Toro ( $EC_{50} = 65 \mu\text{M}$ ,  $EC_{50} = 2,5 \mu\text{M}$ ) [34, 36].

Naturalnie występujące antybiotyki formycyna A [7-amino-3-( $\beta$ -D-rybofuranozyl)pirazolo[4,3-*d*]pirymidyna, FA] **41** – izoster adenozyne i jej metabolit formycyna B [3-( $\beta$ -D-rybofuranozyl)pirazolo[4,3-*d*]pirymidyn-7-on, FB] **42** – izoster inozyny (Rys. 6), zostały wydzielone z promieniowca *Nocardia interforma* [37, 38].



Rysunek 6. Struktura formycyn A i B  
 Figure 6. Structures of formycin A and B

Zarówno FA **41** jak i FB **42** wykazują aktywność przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową, a także przeciw pasożytniczą. Ustalono, że związki te są silnymi inhibitorami fosforylasy nukleotydów purynowych [39, 40]. Aktywność biologiczna tych związków zainspirowała Schnellera do syntezy karbocyklicznych analogów formycyn. W wyniku otwarcia pierścienia oksiranowego w **43** za pomocą soli litowej 3,3-dietoksy-prop-1-ynu utworzył się związek **44**. W kolejnych etapach uzyskano pochodną pirazolu **45**, którą sfunkcjonalizowano do związku **46**. W ostatnim etapie w reakcji z octanem formamidyny uzyskano karbocykliczny analog formycyny A **47**. Przekształcenie związku **46** w karbocykliczny analog formycyny B **49** wymagało zabezpieczenia grup hydroksylowych, przeprowadzenia reakcji hydratacji oraz cyklizacji, a w końcowym etapie hydrolizy grup ochronnych. Otrzymane karbocykliczne analogi formycyn **47** i **49** okazały się nieaktywne w stosunku do badanych wirusów DNA i RNA [41].



Schemat 9. Synteza karbocyklicznych analogów formycyny 47 i 49

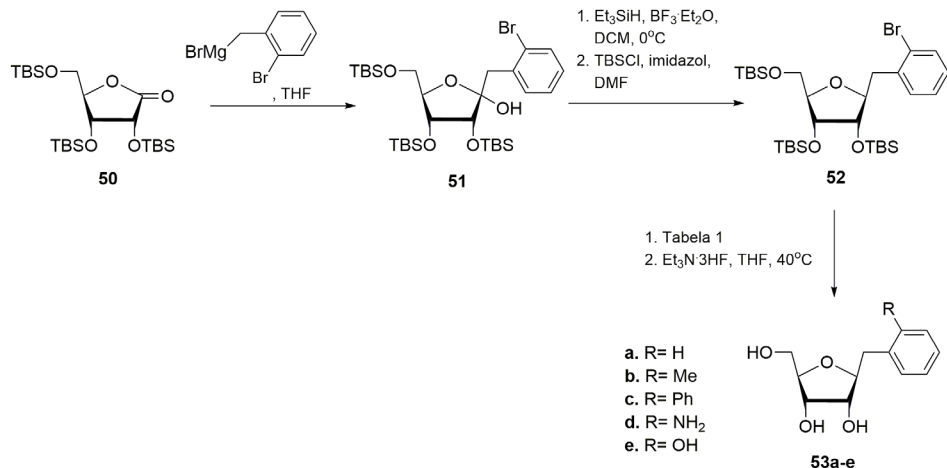
Scheme 9. Synthesis of carbocyclic analogues of formycin 47 and 49

### 3. HOMO-C-NUKLEOZYDY

W strukturze homo-C-nukleozydów pomiędzy nukleozasadą a pierścieniem cukrowym albo jego mimetykiem znajduje się mostek metylenowy. W porównaniu z naturalnymi nukleozydami wykazują one większą odporność na hydrolytyczne działanie enzymów. Homo-C-nukleozydy wykazują znaczącą aktywność biologiczną i dlatego są potencjalnymi chemoterapeutykami [42].

Hocek opisał syntezę homo-C-nukleozydów 53 zawierających przy C1' ugrupowanie benzytowe wykorzystującą addycję odczynnika Grignarda do laktanu 50, w wyniku której powstał hemiketal 51. Redukcja grupy 1'-OH doprowadziła do związku 52, który w celu wprowadzenia odpowiednich podstawników do pierście-

nia benzenowego poddano albo uwodornieniu, albo sprzężaniu Suzuki-Miyaura lub Hartwiga-Buchwalda, albo reakcji hydroksylowania. Otrzymano serię homo-*C*-nukleozydów **53a-e** z odbezpieczonymi grupami hydroksylowymi (Schemat 10). Związki **53a-e** nie wykazywały znaczącej aktywności w inhibicji izomerazy PriA z *Mycobacterium tuberculosis* [43].



Schemat 10. Synteza analogów homo-*C*-nukleozydów **53a-e**

Scheme 10. Synthesis of analogues of homo-*C*-nucleosides **53a-e**

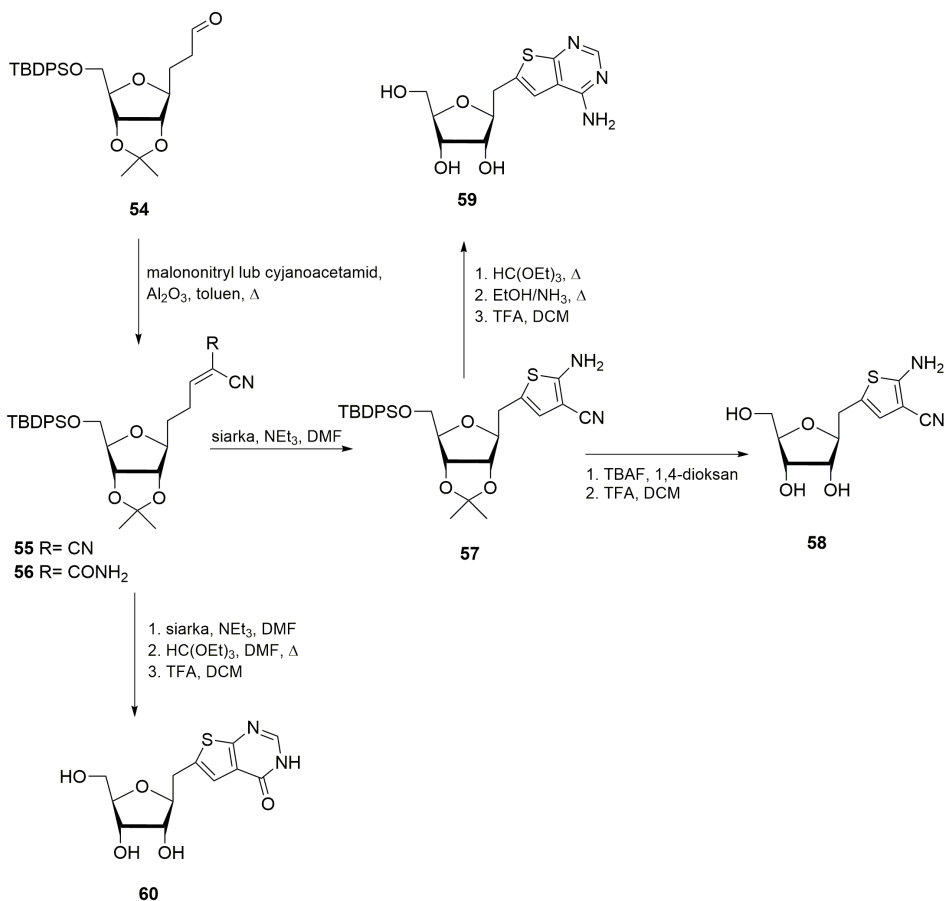
Tabela 1.

Table 1.

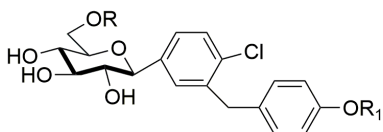
Związek	Reagent	Katalizator	Ligand/zasada	Rozpuszczalnik
<b>53a</b>	$\text{H}_2$	$\text{Pd/C}$	$\text{Et}_3\text{N}$	$\text{EtOH/THF/H}_2\text{O}$
<b>53b</b>	$\text{Me}_3\text{Al}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	–	$\text{THF}$
<b>53c</b>	$\text{PhB}(\text{OH})_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	Toluen
<b>53d</b>	$\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$	CyJohnPhos	$\text{THF/toluen}$
<b>53e</b>	$\text{KOH}$	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$	<i>t</i> -ButylXPhos	Dioksan/ $\text{H}_2\text{O}$

Vogel opisał syntezę tienopirymidynowych analogów homo-*C*-nukleozydów **58-60**, w której użyto 2-formyloetylową pochodną *D*-rybozy **54** otrzymaną z  $\beta$ -allilo-*C*-glikozydu *D*-rybozy według procedury opisanej w literaturze [44, 45]. W wyniku kondensacji Knoevenagla aldehydu **54** z malononitrylem albo cyjanoacetamidem otrzymano związki **55** i **56**, które w standardowych sekwencjach reakcji zostały przekształcone w homo-*C*-nukleozydy **58-60** (Schemat 11) [46].



Schemat 11. Synteza analogów homo-C-nukleozydów **58-60**Scheme 11. Synthesis of analogues of homo-C-nucleosides **58-60**

Tripathi opisał syntezę piranozylowych homo-C-nukleozydów i wykazał ich działanie przeciwcukrzycowe. Związki te zostały zaprojektowane jako analogi znanych i stosowanych w leczeniu arylo-C-glikozydów, które są inhibitorami białka odpowiedzialnego za transport glukozy przez błonę komórkową, tzw. kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (Rys. 7).

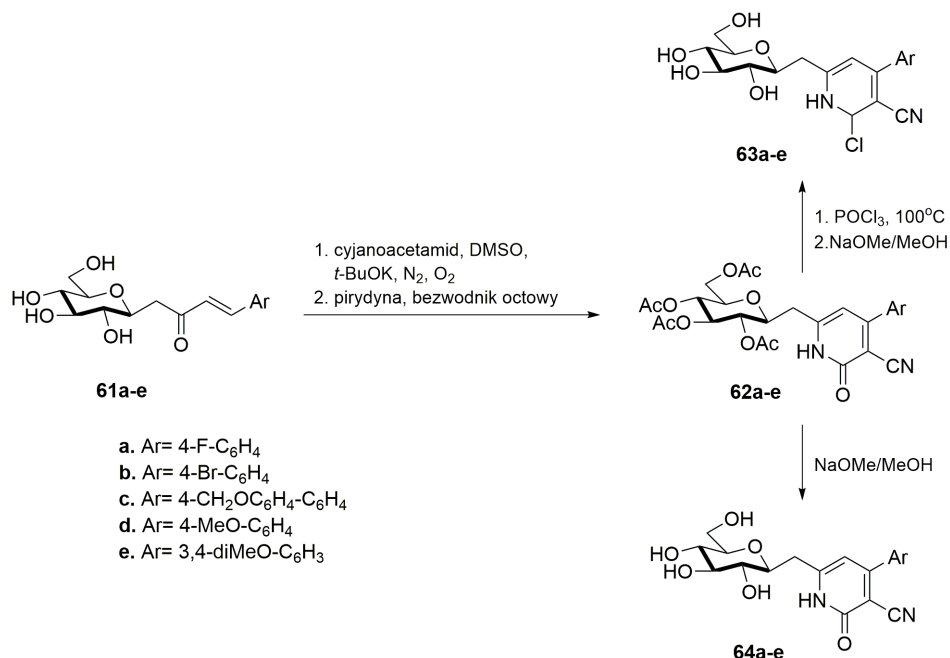


Depagliflozin R= H, R<sub>1</sub>= Et  
 Sergliflozin R= COOEt, R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>  
 LX-4211 R= CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>= Et

Rysunek 7. Arylo C-glikozydy stosowane w leczeniu

Figure 7. Clinically used aryl C-glycosides

W wyniku addycji Michaela cyanoacetamidu do otrzymanych z *D*-glukozy substratów **61a-e** [47–50], a następnie cyklizacji i aromatyzacji otrzymano pochodne pirydonu **62a-e**, które w końcowym etapie przekształcono w związki **63a-e**, a także pochodne **64a-e**. Związki **64a-e** wykazywały zdolność hamowania aktywności  $\alpha$ -glukozydazy, glukozo-6-fosfatazy oraz fosforylasy glikogenu [51].



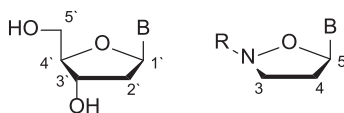
Schemat 12. Synteza analogów homo-*C*-nukleozydów **63a-e** i **64a-e**

Scheme 12. Synthesis of analogues of homo-*C*-nucleosides **63a-e** and **64a-e**

#### 4. HETEROCYKLIKZNE *C*-NUKLEOZYDY

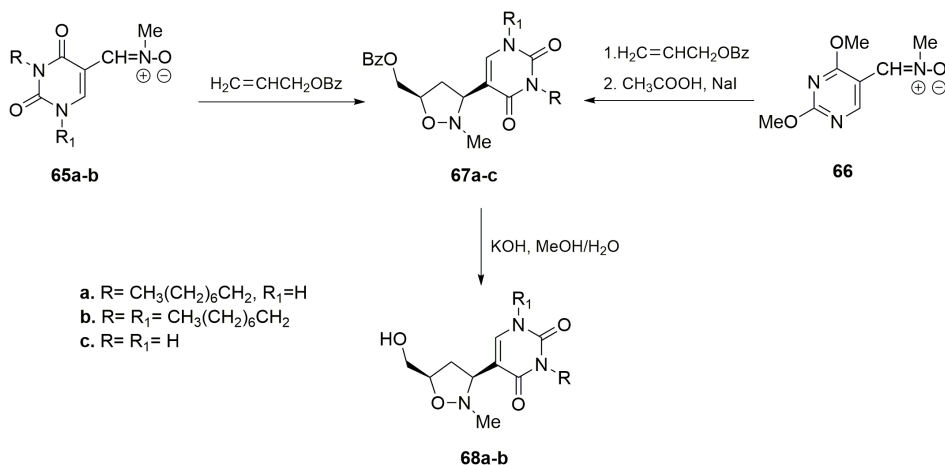
Poszukując aktywnych biologicznie *C*-nukleozydów, a także próbując poprawić parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne już stosowanych leków pierścieni furanozowy zastąpiono innymi układami heterocyklicznymi. W roku 1992 Tronchet wystąpił z pomysłem zastąpienia pierścienia cukrowego izoksazolidynowym [52].

W pierścieniu furanozowym praktycznie nie jest możliwa epimeryzacja na atomie C4', natomiast w pierścieniu izoksazolidynowym w tej samej pozycji znajduje się atom azotu, na którym z łatwością zachodzi inwersja konfiguracji (Rys. 8).



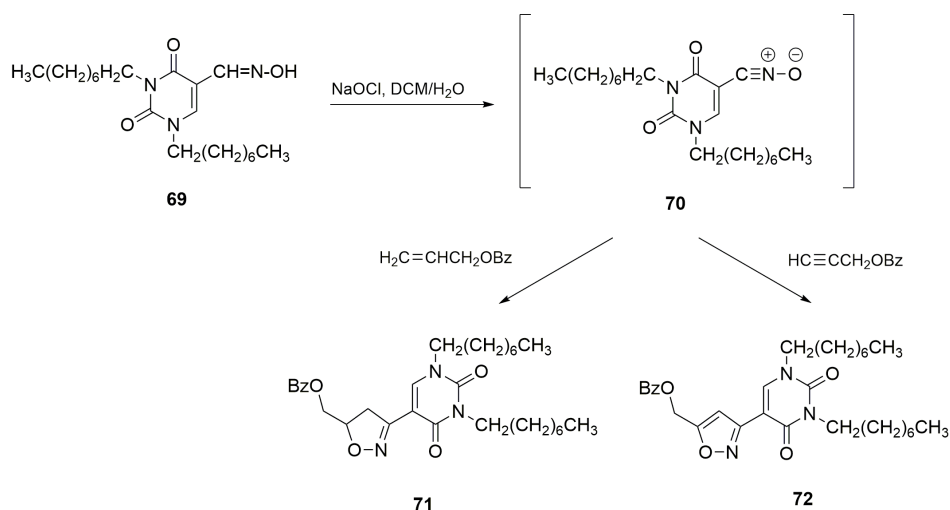
Rysunek 8. Porównanie struktury naturalnego nukleozydu i izoksazolidynowego analogu  
Figure 8. A comparison of structure of a natural nucleoside and an isoxazolidine analogue

Izoksazolidynowe analogi pseudourydyny **68a-b** otrzymano w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów, pochodnych podstawionych uracyli **65a-b** lub 5-formylo-2,4-dimetoksyprymidyny **66**, z benzoesanem allilu, a następnie hydrolizy powstałych benzoesanów **67a-c**. Warto odnotować, że w reakcjach cykloaddycji tworzyły się mieszaniny diastereoizomerycznych izoksazolidyn z przewagą izomerów *cis*-**67a-c** [53].



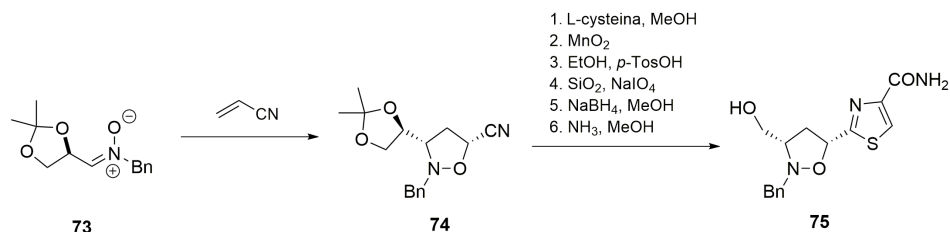
Schemat 13. Synteza izoksazolidynowych analogów pseudourydyny **68a-b**  
Scheme 13. Synthesis of isoxazolidine analogues of pseudouridine **68a-b**

Ten sam zespół otrzymał izoksazolinowe **71** i izoksazolowe **72** analogi pseudourydyny w reakcji tlenku nitrylu **70**, generowanego *in situ* z oksymu **69**, z benzoesanem allilu lub benzoesanem propargilu (Schemat 14) [53].



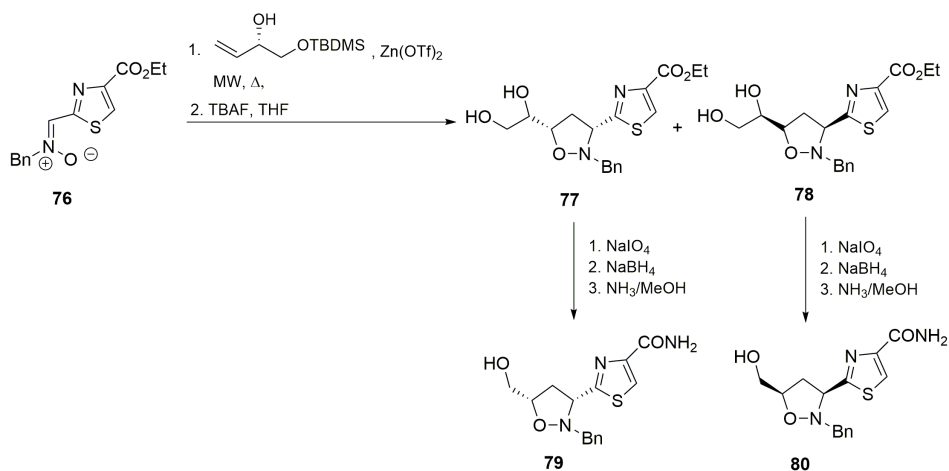
Schemat 14. Synteza izoksazolinowych **71** i izoksazolowych **72** analogów pseudourydyny  
 Scheme 14. Synthesis of isoxazoline **71** and isoxazole **72** analogues of pseudouridine

Izoksazolidynowe analogi tiazofuryiny **75** otrzymano w reakcji nitronu **73** i akrylonitrylu (Schemat 15). Spośród czterech izomerów udało się wyodrębnić główny enancjomer (*3S,5R*)-**74**, który poddano reakcji z L-cysteiną w celu utworzenia pierścienia tiazolowego, a następnie w wyniku hydrolyzy, utleniania i redukcji przekształcono w pochodną **75** [54].

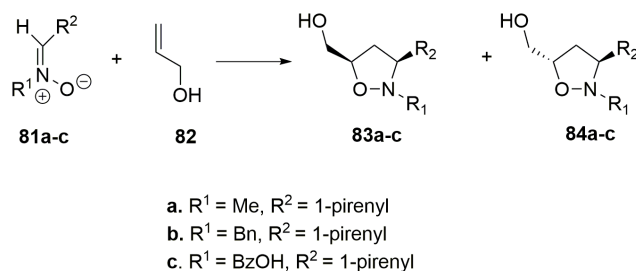


Schemat 15. Synteza izoksazolidynowych analogów tiazofuryiny **75**  
 Scheme 15. Synthesis of isoxazolidine analogues of thiazofurin **75**

Regioizomer tiazofuryiny zawierający pierścień tiazolowy przy C3 został otrzymany w wyniku reakcji nitronu **76** z siliową pochodną (*S*)-but-3-en-1,2-diolu w obecności triflaktu cynku jako katalizatora. Otrzymano mieszaninę czterech izomerów, spośród których dwa, (*3R,5S*)-**77** oraz (*3S,5R*)-**78**, zostały później przekształcone w analogi tiazofuryiny (*3R,5S*)-**79** i (*3S,5R*)-**80** (Schemat 16) [55].

Schemat 16. Synteza izoksazolidynowych analogów tiazofuriny **79** i **80**Scheme 16. Synthesis of isoxazolidine analogues of thiazofurine **79** and **80**

Na uwagę zasługują analogi C-nukleozydów **83a-c** oraz **84a-c** jako potencjalne interkalatory. W związkach tych przy C-3 pierścienia izoksazolidynowego znajduje się układ pirenu, natomiast przy C5 pierścienia izoksazolidynowego jest grupa hydroksymetylowa. W wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów **81a-c** i alkoholu alilowego **82** utworzyła się mieszanina izomerów *cis*-**83a-c** oraz *trans*-**84a-c** z przewagą izomeru *cis* (Schemat 17). Otrzymane związki wykazywały wysoką cytotoksyczność *in vitro* w stosunku do badanych linii komórek nowotworowych białaczki (MOLT-3, THP-1) i chłoniaka (U-937) [56–58].

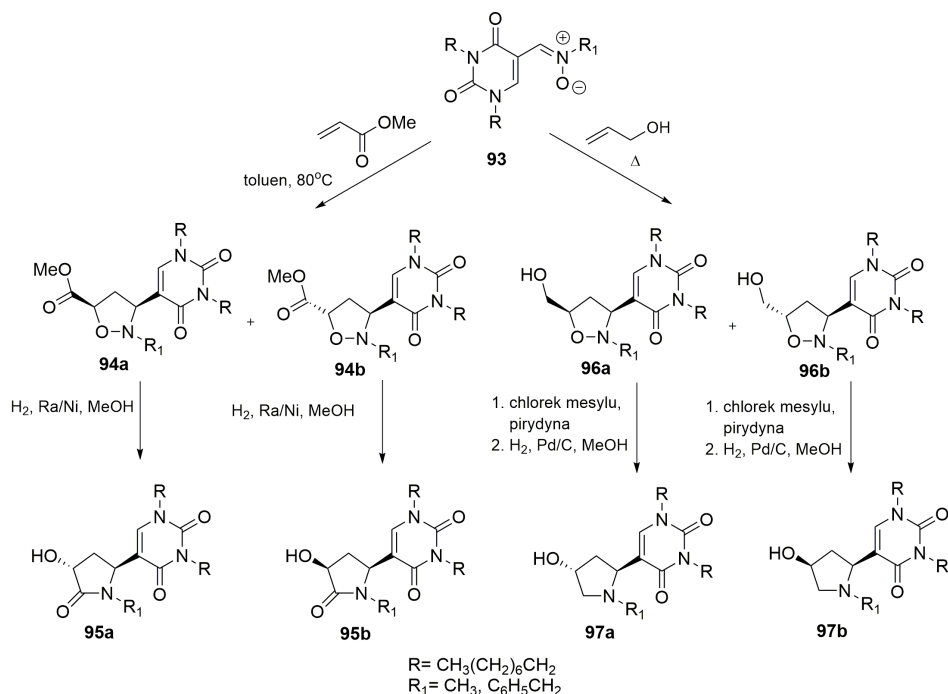


Schemat 17. Synteza izoksazolidynowych analogów C-nukleozydów zawierających układ pirenu

Scheme 17. Synthesis of isoxazolidine analogues of C-nucleoside containing a pyrene skeleton

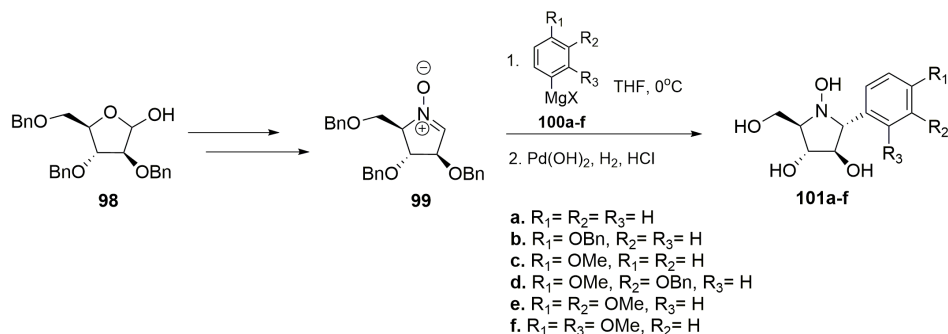
Znane są również izoksazolinowe **87** i izoksazolowe **88** analogi C-nukleozydów zawierające układ pirenu. *N*-Tlenek **86**, generowany *in situ* z oksymu **85**, poddano reakcji z *N,N*-dimetyloakrylamidem otrzymując cykloaddukty **87**, które utleniono do izoksazolowych pochodnych **88** (Schemat 18) [59].





Schemat 20. Synteza pirolidynowych analogów C-nukleozydów **95a,b** oraz **97a,b**  
 Scheme 20. Synthesis of pyrrolidine analogues of C-nucleoside **95a,b** and **97a,b**

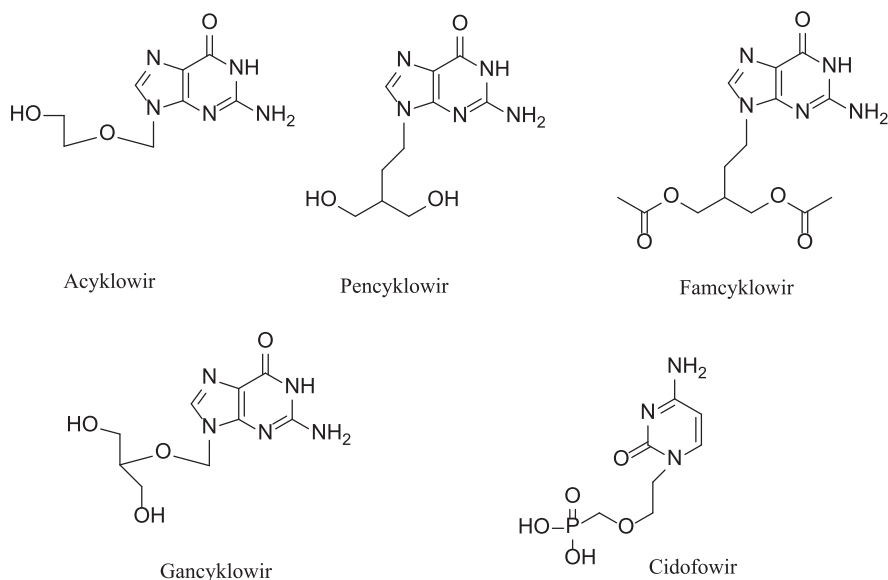
Tsou opisał syntezę polihydroksylowych pochodnych 2-arylo-pirolidyn **101a-f** wychodząc z cyklicznego nitronu **99** otrzymanego z 2,3,5-tri-*O*-benzylo-*D*-arabino-furanozy **98**. Nitron **99** poddano reakcji addycji nukleofilowej z odczynnikami Grignarda **100a-f**, a następnie wodorolizie, co doprowadziło do otrzymania pirolidynowych analogów C-nukleozydów z odbezpieczonymi grupami hydroksyloowymi **101a-f**. Związki **101a-f** wykazywały aktywność hamującą działanie  $\alpha$ -glukozydazy,  $\beta$ -glukozydazy oraz  $\beta$ -mannozydazy [62].



Schemat 21. Synteza pirolidynowych analogów C-nukleozydów **101a-f**  
 Scheme 21. Synthesis of pyrrolidine analogues of C-nucleoside **101a-f**

## 5. ACYKLICZNE C-NUKLEOZYDY

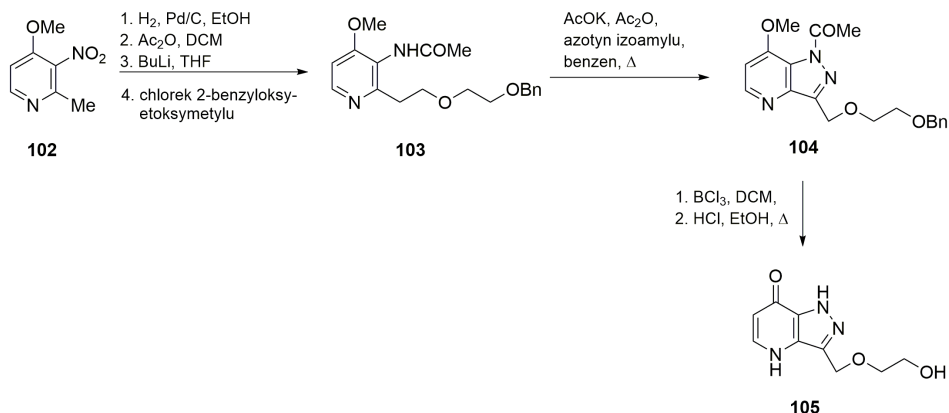
W ostatnich latach gwałtownie wzrosło zainteresowanie właściwościami i syntezą analogów acyklicznych nukleozydów przede wszystkim ze względu na ich udokumentowaną aktywność przeciwwirusową. Fragment acykliczny nukleozydów najczęściej zawiera atom tlenu naśladujący tlen pierścienia furanozowego oraz terminalną grupę hydroksylową. Do najbardziej znanych acyklicznych nukleozydów należą acyklowir (Zovirax), który jest lekiem stosowanym przeciwko wirusom opryszczki. Podobne działanie wykazuje również pencyklowir i famcyklowir. Gancyklowir, oprócz aktywności w stosunku do wirusa opryszczki i półpaśca, wykazuje także aktywność w stosunku do wirusa HCMV oraz cidofowir (HPMPC, Vistide) charakteryzujący się znaczną aktywnością w stosunku do wirusa HCMV i ospy wietrznej (Rys. 9) [63, 64].



Rysunek 9. Przykłady acyklicznych analogów N-nukleozydów  
Figure 9. Examples of acyclic analogues of N-nucleosides

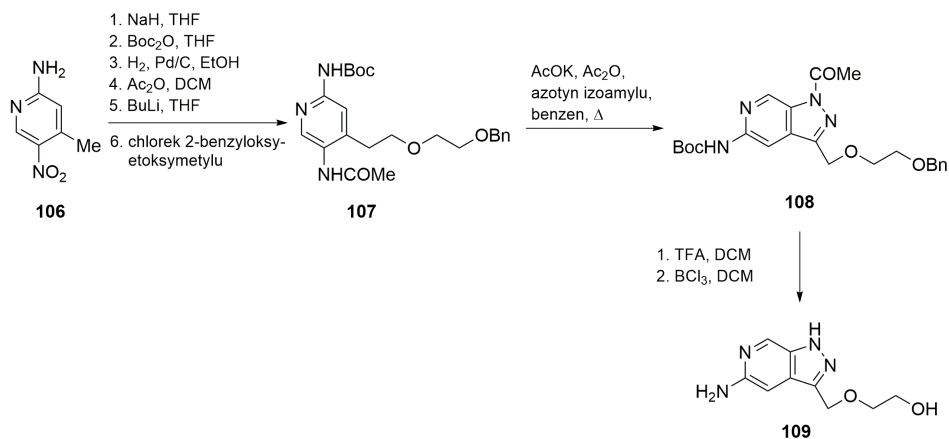
Podjęte zostały także zakończone powodzeniem próby otrzymania acyklicznych analogów C-nukleozydów zawierających szkielet 8-aza-1,9-dideazapuryny oraz 8-aza-3,9-dideazapuryny. 4-Metoksy-2-metylo-3-nitropirydynę **102** przekształcono w pochodną pirydyny **103** zawierającą przy C3 ugrupowanie 2-(2-benzylloksyetylo)etylowe oraz grupę amidową przy C4, z której powstała pirazolo[4,3-b]pirydyna **104**, a po usunięciu grup ochronnych, acykliczny analog C-nukleozydu **105** [65].





Schemat 22. Synteza acyklicznego analogu C-nukleozydu **105**  
Scheme 22. Synthesis of acyclic analogue of C-nucleoside **105**

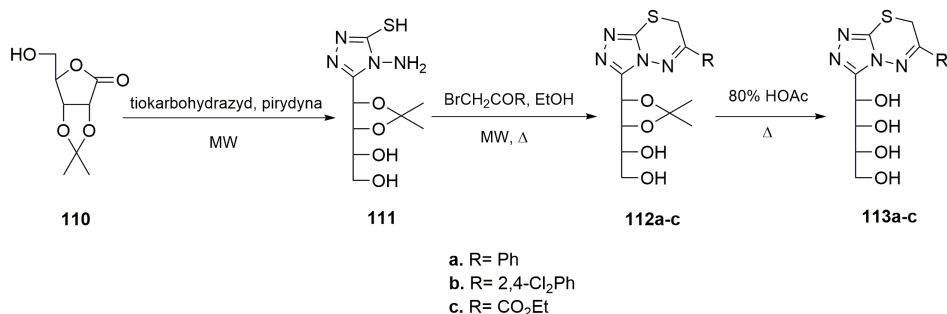
Z  $\gamma$ -pikolinyl **106** w łatwy sposób otrzymano pochodną **107**, której cyklizacja do pierścienia pirazolowego prowadziła do związku **108**. W końcowym etapie przy użyciu kwasu trifluorooctowego, a następnie chlorku boru(III) otrzymano acykliczny C-nukleozyd zawierający szkielet 8-aza-3,9-dideazapuryny **109**. Związki **105** oraz **109** nie wykazywały aktywności przeciwwirusowej wobec szerokiej gamy RNA i DNA wirusów, natomiast związek **105** wykazywał aktywność antyproliferacyjną wobec wybranych linii komórkowych [65].



Schemat 23. Synteza acyklicznego analogu C-nukleozydu **109**  
Scheme 23. Synthesis of acyclic analogue of C-nucleoside **109**

W 2008 roku Masoudi opisał syntezę pochodnych [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazyn **112a-c** i **113a-c**, jako acyklicznych analogów C-nukleozydów o aktywności przeciwwirusowej. W wyniku otwarcia pierścienia  $\gamma$ -laktonowego w związku **110** w reakcji z tiokarbonylhydrazidem w pirydynie otrzymano pochodną 4-amino-

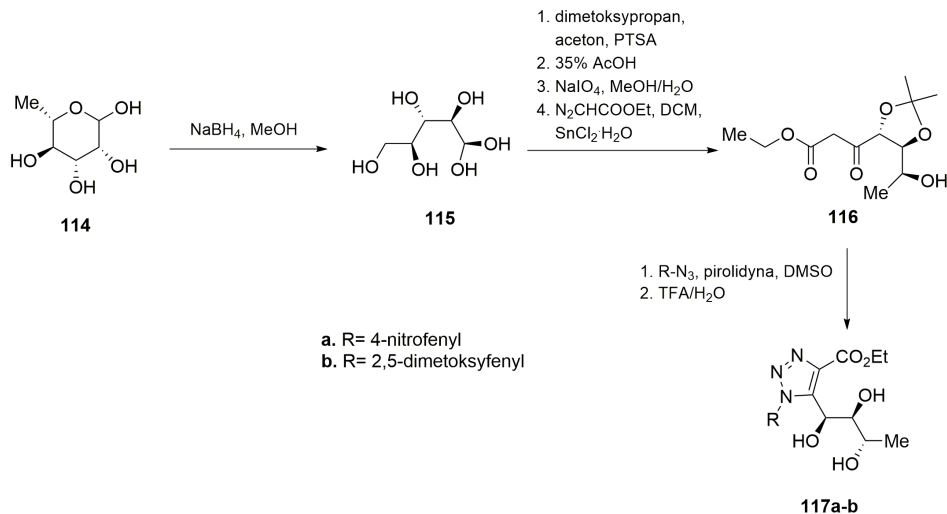
4*H*-1,2,4-triazolo-3-tiolu **111**, z której po alkilowaniu odpowiednim bromoketone*m* i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji otrzymano związki **112a-c**, a po usunięciu grupy ochronnej przekształcono w **113a-c**. Spośród przebadanych, pochodna **113a** wykazywała aktywność hamującą namnażanie wirusa HIV-2 [66].



Schemat 24. Synteza acyklicznych analogów C-nukleozydów **113a-c**

Scheme 24. Synthesis of acyclic analogues of C-nucleosides **113a-c**

W roku 2014 Kantevari opisał syntezę acyklicznych C-nukleozydów z ugrupowaniem 1,2,3-triazolu w miejscu nukleozasady. Handlowo dostępną L-ramnozę **114** zredukowano do L-ramnitolu **115**, który został przekształcony do produktu pośredniego **116**. Z β-ketoestru **116** w reakcji dipolarnej cykloaddycji [3+2] z wybranymi azydami w obecności piperolidyny, a następnie po usunięciu grupy ochronnej otrzymano acykliczne C-nukleozydy **117a-b**, które okazały się inhibitorami kotransporterów glukozy 1 i 2 zależnych od jonów sodowych [67].



Schemat 25. Synteza acyklicznych C-nukleozydów **117a-b**

Scheme 25. Synthesis of acyclic C-nucleosides **117a-b**

## PODSUMOWANIE

Ważnym kierunkiem badań w chemii medycznej są prace nad syntezą i oceną aktywności biologicznej modyfikowanych analogów nukleozydów i nukleotydów. W przypadku C-nukleozydów motywacją do prowadzenia takich badań jest udokumentowana silna aktywność biologiczna przedstawicieli tej klasy występujących w przyrodzie, np. szowdomycyna **5** czy formycyny A **41** i B **42**. Ponadto brak wiązania *N*-glikozydowego powoduje zwiększenie odporności C-nukleozydów na enzymatyczną hydrolizę.

W tym artykule przedstawiono wybrane metody syntezy analogów C-nukleozydów analizując wiele ciekawych i inspirujących strategii syntez, które uwzględniają najnowsze osiągnięcia. Podstawowe strategie wykorzystują utworzenie w pierwszej kolejności wiązania pomiędzy anomerycznym atomem węgla pierścienia (pseudo) cukrowego a atomem węgla modyfikowanej zasady, a rzadziej sięga się po syntezę polegającą na konstrukcji *de novo* pierścienia heterocyklicznego pełniącego rolę nukleozasady. Otrzymano wiele nowych związków o złożonej strukturze odkrywając wśród nich kilka o istotnej terapeutycznie aktywności przeciwwirusowej i cytotatycznej.

## PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną serdecznie podziękować Panu prof. dr hab. Andrzejowi E. Wróblewskiemu za bezcenną pomoc i udzielone wskazówki. Praca realizowana w ramach badań statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (502-34-029).

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] C. Simons, *Nucleoside Mimetics. Their Chemistry and Biological Properties*, Gordon and Science Publisher, Amsterdam 2001.
- [2] L. Agrofolio, S.R. Challand, *Acyclic, Carbocyclic L-Nucleosides*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht 1998.
- [3] J. Štambaský, P. Kočovský, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 6729.
- [4] E. De Clercq, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, **33**, 307.
- [5] G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro, P. Merino, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3337.
- [6] T. Cihlar, A.S. Ray, *Antiviral Res.*, 2010, **85**, 39.
- [7] A. Holy, *Curr. Pharm. Des.*, 2003, **9**, 2507.
- [8] E.J. De Clerq, *J. Clin. Virol.*, 2004, **30**, 115.
- [9] B.K. Chun, G.Y. Song, Ch.K. Chu, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4852.
- [10] A. Durairaj, P.A. Limbach, *Anal. Chim. Acta*, 2008, **623**, 117.
- [11] K.W. Wellington, S.A. Benner, *Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids*, 2006, **25**, 1309.
- [12] B.A. Schweitzer, E.T. Kool, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7238.
- [13] E.T. Kool, H.O. Sintim, *Chem. Commun.*, 2006, 3665.

- [14] J.K. Jarchow-Choy, E. Sjuvarsson, H.O. Sintim, S. Eriksson, E.T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 5488.
- [15] H.O. Sintim, E.T. Kool, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, **45**, 1974.
- [16] H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, Y. Tanaka, *The Journal of Antibiotics, Ser. A*, 1964, **17**, 148.
- [17] S. Roy-Burman, P. Roy-Burman, D.W. Visser, *Cancer Res.*, 1968, **28**, 1605.
- [18] L. Kalvoda, Farkaš, J. Šorm, *F. Tetrahedron Lett.*, 1970, **26**, 2297.
- [19] K.S. Ramasamy, R. Bandaru, D. Averett, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5849
- [20] M. Štefko, R. Pohl, M. Hocek, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 4471.
- [21] B.M. Goldstein, J.E. Bell, V.E. Marquez, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 1123.
- [22] M. Popsavin, S. Spaić, M. Svirčev, V. Kojić, G. Bogdanović, V. Popsavin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **22**, 6700.
- [23] R.R. Midtkandal, P. Redpath, S.A.J. Trammell, S.J.F. Macdonald, Ch. Brenner, M.E. Migaude, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 5204.
- [24] S.E. Metobo, J. Xu, O.L. Saunders, T. Butler, E. Aktoudianakis, A. Cho, Ch.U. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 484.
- [25] A. Cho, O.L. Saunders, T. Butler, L. Zhang, J. Xu, J.E. Vela, J.Y. Feng, A.S. Ray, Ch.U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2705.
- [26] J.J. Chen, Y. Wei, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2449.
- [27] L.B. Townsend, R.V. Devivar, S.R. Turk, M.R. Nassiri, J.C. Drach, *J. Med. Chem.*, 1996, **38**, 4098.
- [28] J.J. Chen, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4170.
- [29] K. Sakata, A. Sakurai, S. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **37**, 3191.
- [30] S. Hanessian, S. Marcotte, R. Machaalani, G. Huang, J. Pierrona, O. Loiseleur, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 5201.
- [31] S. Hanessian, S. Marcotte, R. Machaalani, G. Huang, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4277.
- [32] T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kishi, K. Mizuno, *J. Antibiot.*, 1968, **21**, 255.
- [33] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sodate, M. Hayashi M. Otani, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 359.
- [34] J.R. Rao, R.F. Schinazi, Ch.K. Chu, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 839.
- [35] J.H. Cho, D.L. Bernard, R.W. Sidwell, E.R. Kern, C.K. Chu, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 1140.
- [36] B.K. Chun, G.Y. Song, C.K. Chu, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4852.
- [37] T. Sawa, Y. Fukagawa, I. Homma, T. Wakashiro, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiotics*, 1968, **21**, 334.
- [38] J. Wierzchowski, J. Kuśmierk, J. Giziewicz, D. Salvi, D. Shugar, *Acta Biochim. Pol.*, 1980, **27**, 35.
- [39] J. Zhou, M. Yang, S.W. Schneller, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 8233.
- [40] M. Lachlan, B.J. Sperry, *J. Nat. Prod.* 2013, **76**, 794.
- [41] J. Zhou, M. Yang, A. Akdag, S.W. Schneller, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 7009.
- [42] K. Heraguchi, M.O. Delaney, C.J. Wiederholt, A. Sambandan, M. Hantosi, M.M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 3263.
- [43] T. Kubelka, L. Slavětinská, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 4969.
- [44] H.O. Martinez, H. Reinke, D. Michalik, C. Vogel, *Synthesis*, 2009, **11**, 1834.
- [45] H. Waechter, D. Pena Fuentes, D. Michalik, M. Koeckerling, A. Villinger, U. Kragl, Q.A. Cedeno, C. Vogel, *Synthesis*, 2011, **19**, 3099.
- [46] H. Waechter, D.P. Fuentes, J.A. Quincoces Suarez, D. Michalik, A. Villinger, U. Kragl, C. Vogel, *Arkivoc*, 2012, **iii**, 110.
- [47] S.S. Bisht, S. Fatima, A.K. Tamrakar, N. Rahuja, N. Jaswal, A.K. Srivastava, R.P. Tripathi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 2699.
- [48] S.S. Bisht, J. Pandey, A. Sharma, R.P. Tripathi, *Carbohydr. Res.*, 2008, **343**, 1399.
- [49] M. Misra, R. Sharma, R. Kant, P.R. Maulik, R.P. Tripathi, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 740.
- [50] F. Rodrigues, Y. Canac, A. Lubineau, *Chem. Commun.*, 2000, 2049.

- [51] S.S. Bisht, N. Jaiswal, A. Sharma, S. Fatima, R. Sharma, N. Rahuja, A.K. Srivastava, V. Bajpai, B. Kumar, R.P. Tripathi, *Carbohydr. Res.*, 2011, **346**, 1191.
- [52] J.M.J. Tronchet, M. Iznaden, F. Barbalat-Rey, H. Dhimane, A. Ricca, J. Balzarini, E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, **27**, 555.
- [53] E. Coutouli-Argyropoulou, P. Lianis, M. Mitakou, A. Giannoulis, J. Nowak, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 1494.
- [54] P. Merino, T. Tejero, F.J. Unzurrunzaga, S. Franco, U. Chiacchio, M.G. Saita, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3865.
- [55] U. Chiacchio, A. Rescifina, M.G. Saita, D. Iannazzo, G. Romeo, J.A. Mates, T. Tejero, P. Merino, *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 8991.
- [56] A. Rescifina, M.A. Chiacchio, A. Corsaro, E. De Clercq, D. Iannazzo, A. Mastino, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, V. Valveri, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 709.
- [57] A. Rescifina, U. Chiacchio, A. Piperno, S. Sortino, *New J. Chem.*, 2006, **30**, 554.
- [58] A. Rescifina, Ch. Zagni, G. Romeo, S. Sortino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 4978.
- [59] A. Rescifina, M.G. Varrica, C. Carnovale, G. Romeo, U. Chiacchio, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **51**, 163.
- [60] D.G. Piotrowska, M. Cieślak, K. Królewska, A.E. Wróblewski, *Arch. Pharm. Life Sci.*, 2011, **11**, 301.
- [61] E. Coutouli-Argyropoulou, S. Trakossas, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 1915.
- [62] E.-L. Tsou, S.-Y. Chen, M.-H. Yang, S.-Ch. Wang, T.- R.R. Cheng, W.-Ch. Cheng, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 10198.
- [63] E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 1438.
- [64] E. De Clercq, *Med. Res. Rev.*, 2013, **33**, 1278.
- [65] N. Lougiakis, P. Marakos, N. Poul, J. Balzarini, *Chem. Pharm. Bull.*, 2008, **56**, 775.
- [66] N.A. Al-Masoudi, Y.A. Al-Soud, *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*, 2008, **27**, 1034.
- [67] S.R. Putapatri, A. Kanwal, S.K. Banerjee, S. Kantevari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 1528.

Praca wpłynęła do Redakcji 12 lutego 2015



## KARBENY *N*-HETEROCYKLICZNE – SYNTEZA I ZASTOSOWANIE

## *N*-HETEROCYCLIC CARBENES – SYNTHESIS AND APPLICATIONS

**Marta Malinowska\*, Agnieszka Hryniewicka**

*Uniwersytet w Białymstoku, Instytut Chemii,  
Zakład Chemii Produktów Naturalnych  
ul. Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok  
\*e-mail: marta.terpilowska@gmail.com*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Charakterystyka karbenów *N*-heterocyklicznych
  - 1.1. Karbeny imidazol-2-ylidenowe
  - 1.2. Karbeny imidazolidyn-2-ylidenowe
  - 1.3. Karbeny triazol-5-ylidenowe
  - 1.4. Karbeny tiazol-2-ylidenowe
2. Metody syntezy soli imidazoliowych i imidazolidyniowych
  - 2.1. Sole imidazoliowe
  - 2.2. Sole imidazolidyniowe
3. Generowanie karbenów *N*-heterocyklicznych
  - 3.1. Deprotonowanie soli azoliowych
  - 3.2. Termoliza trwałych adduktów NHC
4. Zastosowanie karbenów NHC w syntezie organicznej
  - 4.1. Kompleksy metali przejściowych z NHC
    - 4.1.1. Metateza olefin
    - 4.1.2. Reakcje sprzęgania
  - 4.2. Reakcje organokatalizy

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---



**mgr Marta Malinowska** ukończyła studia magisterskie na kierunku chemia na Uniwersytecie w Białymstoku. Pracę magisterską wykonała w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych, gdzie obecnie prowadzi badania nad pracą doktorską. Zainteresowania naukowe Autorki dotyczą syntezy zmodyfikowanych katalizatorów metatezy olefin oraz soli imidazolidyniowych będących prekursorami karbenów NHC.



**dr Agnieszka Hryniewicka** ukończyła z wyróżnieniem studia magisterskie na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. Po studiach rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych UwB pod kierunkiem dr. hab. Stanisława Witkowskiego, prof. UwB. W 2013 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk chemicznych, a jej praca doktorska została wyróżniona przez Radę Wydziału Biologiczno-Chemicznego UwB. Przedmiotem jej zainteresowań badawczych są rutenowe katalizatory metatezy oraz chemia *N*-heterocyklicznych karbenów.



## ABSTRACT

*N*-Heterocyclic carbenes (NHCs) are powerful tools in organic chemistry, with numerous applications in academic and industrial laboratories. They are usually defined as singlet carbenes, in which the divalent carbonic centre is connected directly to at least one nitrogen atom in the heterocycle [1]. They have played an important role in organic chemistry ever since the first evidence of their existence. The isolation of stable, free 1,3-diamantylimidazol-2-ylidene (IAd, Fig. 1) by Arduengo et al. in 1991 was a milestone in the chemistry of carbenes [2]. From the beginnings as academic curiosities, *N*-heterocyclic carbenes today are very useful compounds in a variety of organic transformations (Fig. 13). NHCs are neutral  $\sigma$ -donors, which form very strong bonds with the majority of transition metals (stronger than phosphines). These compounds are easy-to-make ligands with great potential in homogeneous catalysis (mainly ruthenium and palladium complexes) for large number of reactions, including the coupling reactions (Heck, Negishi, Stille, Suzuki or Sonogashira reactions) and olefin metathesis [3]. Moreover, they are very useful as organocatalysts used in the benzoin condensation, the Stetter reaction and ring-opening polymerization (ROP) or transesterification [4].

In this review, we aim to give an overview of the properties and applications of NHCs, which we expect will be a useful introduction for chemists interested in studying and applying these important compounds. The first part of this review is devoted to the main synthetic routes to NHCs, their properties and reactivity. In the second part we describe the metal complexes with NHCs as homogeneous catalysts and their applications in various types of reactions. At the end of this part of the paper the use of NHCs as organocatalysts is presented.

**Keywords:** *N*-heterocyclic carbenes, imidazolium salts, metathesis catalysts, organocatalysis, coupling reactions

**Słowa kluczowe:** karbeny *N*-heterocykliczne, sole imidazolidyniowe, katalizatory metatezy, organokataliza, reakcje sprzęgania

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

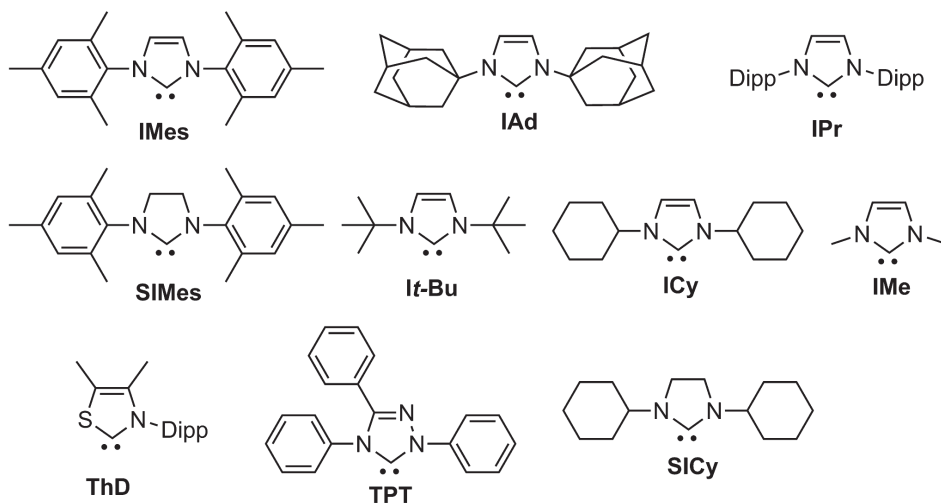
dba	– dibenzylidenoaceton
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DIPEA	– diizopropylloetyloamina
Dipp	– 2,6-diizopropylfenyl
DMac	– <i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek (ang. <i>dimethyl sulfoxide</i> )
IAd	– karben 1,3-diadamantylimidazol-2-ylidenowy (Rys. 1)
IMe	– karben 1,3-dimetyloimidazol-2-ylidenowy (Rys. 1)
IMes	– karben 1,3-dimezytyloimidazol-2-ylidenowy (Rys. 1)
IPr	– karben 1,3-bis(2,6-diizopropylfenyl)imidazol-2-ylidenowy (Rys. 1)
<i>It</i> -Bu	– karben 1,3-bis( <i>tert</i> -butyl)imidazol-2-ylidenowy (Rys. 1)
KHMDS	– heksametylodisilazan potasu
Mes	– grupa mezytylowa; 2,4,6-trimetylofenylowa
NHC	– karben <i>N</i> -heterocykliczny (ang. <i>N-Heterocyclic Carbene</i> )
Pd-NHC	– kompleks palladu z NHC
ROP	– polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ang. <i>Ring-Opening Polymerization</i> )
SIMes	– karben 1,3-dimezytyloimidazolidyn-2-ylidenowy (Rys. 1)
TBAF	– fluorek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy (ang. <i>tetra-n-butylammonium fluoride</i> )
THF	– tetrahydrofuran
TPT	– karben 1,3,4-trifenylotriazol-5-ylidenowy (Rys. 1)

## WPROWADZENIE

Karbeny *N*-heterocykliczne (NHC) odgrywają bardzo istotną rolę we współczesnej syntezie organicznej. Od momentu wyizolowania trwałego, krystalicznego NHC przez Arduengo i in. w 1991 nastąpił znaczny wzrost zainteresowania tymi związkami, czego owocem stało się zastosowanie karbenów w wielu gałęziach przemysłu. Obecnie są one wykorzystywane głównie w reakcjach katalizowanych związkami metaloorganicznymi jak i organokatalizie. Szczególne znaczenie mają kompleksy NHC z metalami przejściowymi, głównie palladem i rutenem, użyteczne w reakcjach krzyżowego sprzęgania oraz metatezy olefin. W prezentowanej pracy omówione zostaną właściwości elektronowe karbenów *N*-heterocyklicznych, metody ich generowania, a także najważniejsze zastosowanie.

1. CHARAKTERYSTYKA KARBENÓW *N*-HETEROCYKLIKICZNYCH

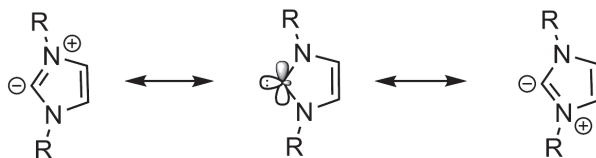
Karbeny *N*-heterocykliczne (NHC) są definiowane jako karbeny singletowe, w których dwuwartościowe centrum jest związane bezpośrednio z przynajmniej jednym atomem azotu w pierścieniu heterocyklicznym [1] (Rys. 1). Pierwsze doniesienia na ich temat pojawiły się w literaturze już w latach 60. ubiegłego wieku [5, 6]. Jednakże istotny przełom nastąpił w 1991 roku, gdy Arduengo i in. wyizolowali oraz w pełni scharakteryzowali stabilny, wolny NHC. Karben 1,3-diadamantyloimidazol-2-ylidenowy (**IAd**, Rys. 1) został otrzymany przez deprotonowanie soli imidazoliowej, będącej jego prekursorem [2].



Rysunek 1. Przykłady karbenów *N*-heterocyklicznych  
Figure 1. Examples of *N*-heterocyclic carbenes

Karbeny *N*-heterocykliczne są bogato-elektronowymi indywiduami chemicznymi, które wykazują charakter nukleofilowy. Karbenowe centrum w NHC stabilizowane jest przez obecność  $\sigma$ -elektronoakceptorowego atomu azotu, który jednocześnie posiada charakter  $\pi$ -elektronodonorowy. Dzięki bardzo silnym właściwościom  $\sigma$ -donorowym, ligandy NHC tworzą silniejsze wiązania z metalami, niż klasyczne ligandy, takie jak np.: fosfiny, aminy czy etery. Otrzymane kompleksy są zazwyczaj mniej wrażliwe na powietrze i wilgoć oraz są odporne na utlenienie [3, 7–9].

Trwałość karbenów NHC wynika z charakteru aromatycznego (zobrazowanego strukturami rezonansowymi – Rys. 2), który umożliwia istnienie karbenów o niskiej zawadzie sterycznej, takich jak np. NHC z podstawnikami metylowymi - 1,3-dimetyloimidazol-2-ylidenowy (**IMe**) [10]. Jednakże, znane są trwałe karbeny, których stabilność nie wynika z aromatyczności, przykładem może być 1,3-dimezytyloimidazolidyn-2-ylidenowy (**SIMes**) otrzymany przez Arduengo i in. w 1995 [11].

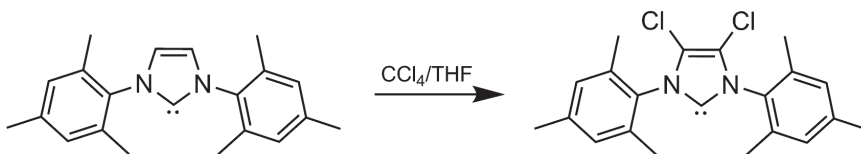


Rysunek 2. Formy rezonansowe karbenów *N*-heterocyklicznych  
Figure 2. Resonance forms of *N*-heterocyclic carbenes

Wśród tej grupy związków możemy wymienić karbeny: imidazol-2-ylidenowe (np. **IMes**, **IAd**), imidazolidyn-2-ylidenowe (np. **SIMes**, **SICy**), triazol-5-ylidenowe (np. **TPT**) oraz tiazol-2-ylidenowe (np. **ThD**).

### 1.1. KARBENY IMIDAZOL-2-YLIDENOWE

Szkielet imidazol-2-ylidenów stanowi cząsteczka imidazolu. Karben generowany jest na atomie węgla C2, a atomy azotu podstawione są grupami aromatycznymi lub alifatycznymi. Karbeny te są zazwyczaj bezbarwnymi, krystalicznymi ciałami stałymi (z wyjątkiem **IMe** – Rys. 1, który jest cieczą), posiadającymi wysoką temperaturę topnienia. Charakteryzują się właściwościami diamagnetycznymi. W atmosferze gazu obojętnego są trwałe nawet przez kilka miesięcy [12]. Karbeny imidazol-2-ylidenowe ulegają reakcji z tetrachlorometanem (Rys. 3), której produkt jest znacznie trwalszy od substratu (nie wymaga przechowywania w atmosferze gazu obojętnego) [13].



Rysunek 3. Reakcja IMes z tetrachlorometanem

Figure 3. Reaction of IMes with tetrachloromethane

### 1.2. KARBENY IMIDAZOLIDYN-2-YLIDENOWE

Imidazolidyn-2-ylideny różnią się od omówionych powyżej karbenów obecnością nasyconego pierścienia heterocyklicznego (pochodnej imidazolidyny). Charakterystyczną cechą tych związków jest skłonność do dimeryzacji Wanzlicka (Rys. 4) [5]. Związane jest to z małą różnicą energetyczną pomiędzy stanem trypletowym a singletowym. Podstawienie atomów azotu dużymi podstawnikami (np. podstawnikiem mezytylowym) zwiększa trwałość karbenu, przez co zmniejsza jego podatność na reakcję dimeryzacji [11].

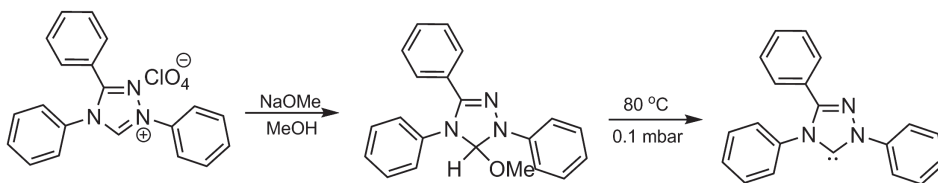


Rysunek 4. Dimeryzacja Wanzlicka

Figure 4. Wanzlick dimerization

### 1.3. KARBENY TRIAZOL-5-YLIDENOWE

Enders i in. jako pierwsi otrzymali trwały karben triazol-5-ylidenu (Rys. 5, **TPT**), który obecnie jest dostępny handlowo. Nie stwierdzono powstawania dimerów tego karbenu w roztworze, a **TPT** rozkłada się dopiero w temperaturze 150°C [14].

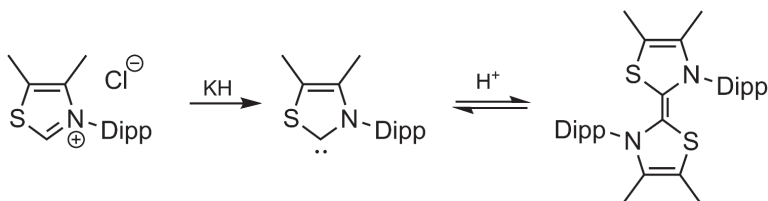


Rysunek 5. Otrzymywanie karbenu TPT

Figure 5. Synthesis of TPT carbene

#### 1.4. KARBENY TIAZOL-2-YLIDENOWE

W 1991 po raz pierwszy Arduengo opisał syntezę trwałego karbenu tiazol-2-ylidenowego, dzięki deprotonowaniu odpowiedniej soli tiazoliowej (Rys. 6). Karben ten w obecności kwasów dimeryzuje odwracalnie do odpowiedniej olefiny [2]. Dimeryzacja tiazol-2-ylidenów zachodzi dość szybko w temperaturze pokojowej. Gdy przy atomach azotu znajdują się mniejsze podstawniki, wówczas wyodrębnić można jedynie dimer.



Rysunek 6. Otrzymywanie i dimeryzacja karbenu tiazol-2-ylidenowego

Figure 6. Synthesis and dimeryzation of triazol-5-ylidene carbene

Omówione karbeny są bliskimi analogami produktów przejściowych reakcji enzymatycznego tworzenia wiązania C-C, katalizowanych przez tiaminę (lub jej difosforan – koenzym witaminy B<sub>1</sub> [15]). W 1958 roku Breslow udowodnił, że proton przy węglu C2 szybko podstawiany jest przez atom deuteru, zaś enzymatyczna aktywność witaminy B<sub>1</sub> i jej pochodnych spowodowana jest deprotonowaniem tego atomu węgla z utworzeniem centrum karbenu [16].

## 2. METODY SYNTEZY SOLI IMIDAZOLIOWYCH I IMIDAZOLIDYNIOWYCH

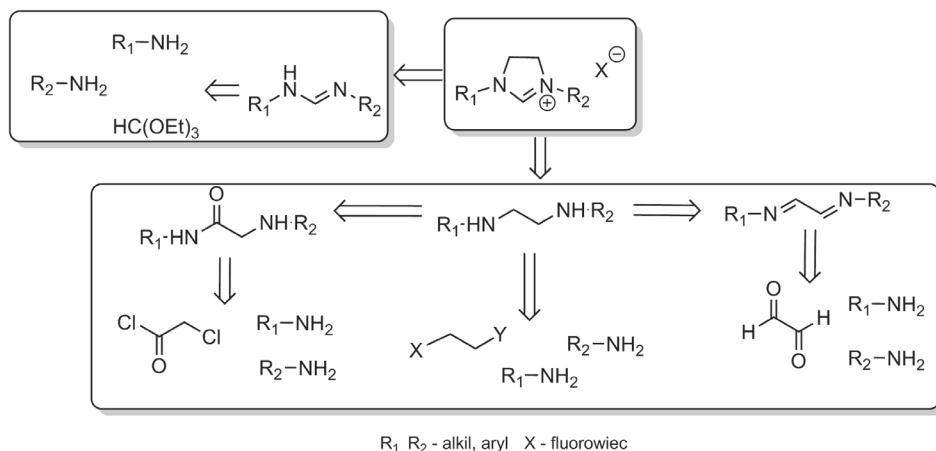
### 2.1. SOLE IMIDAZOLIOWE

Synteza soli imidazoliowych jest przedmiotem wielu badań i publikacji. Do najważniejszych metod należy zaliczyć przede wszystkim alkilowanie atomów azotu w pierścieniu imidazolowym oraz reakcję odpowiednio podstawionej pierwszorzędowej aminy oraz glioksalu i formaldehydu. Za pomocą pierwszej z tych metod otrzymuje się niesymetryczne, zaś w drugim przypadku symetryczne *N,N'*-podstawione sole imidazoliowe [12].

### 2.2. SOLE IMIDAZOLIDYNIOWE

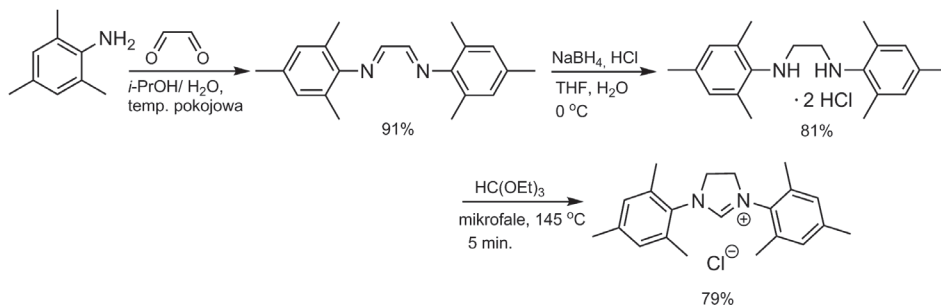
Sole imidazolidyniowe będące pochodnymi imidazolidyny, są jednymi z najczęściej używanych prekursorów karbenów *N*-heterocyklicznych. Ich synteza i bada-

nia są przedmiotem wielu prac przeglądowych w renomowanych czasopismach naukowych [3, 4, 17]. Popularne metody syntezy opierają się głównie na cyklizacji odpowiedniej pochodnej etylenodiaminy w obecności ortomrówczanu trialkilu (metylu lub etylu) oraz źródła jonów (protonów oraz anionów np. chlorkowych). Dodatkowo dla związków z mało załoczonymi podstawnikami stosuje się alkilowanie imidazoliny. Trzecią grupę metod stanowi reakcja dichloroetanu z odpowiednią formamidyną (Rys. 7).



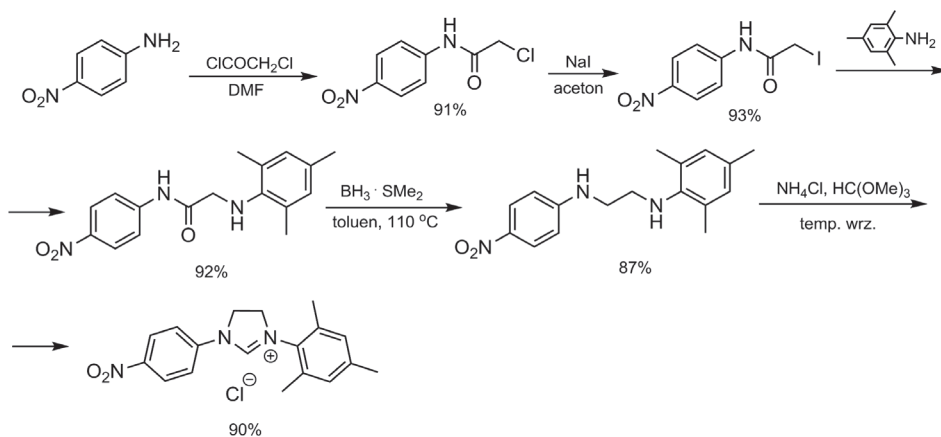
Rysunek 7. Główne strategie syntezy soli imidazolidyniowych  
Figure 7. Main approaches to synthesis of imidazolinium salts

W przypadku symetrycznie podstawionych soli, najczęściej stosowaną ścieżką syntezy jest reakcja odpowiedniej aminy pierwszorzędowej z glioksałem, a następnie redukcja otrzymanej w ten sposób iminy. Pochodna etylenodiaminy będąca produktem tej reakcji poddawana jest cyklizacji w ortomrówczanie trimetylu (lub trietylu). W przypadku, gdy źródłem anionów (chlorkowych, tetrafluoroboranowych) jest odpowiednia sól amonowa, stosuje się dodatkowo katalityczne ilości kwasu mrówkowego. Można jednakże zamiast etylenodiaminy zastosować jej dichlorowodorek. Standardowo proces ten prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny, lecz gdy zachodzi konieczność skrócenia czasu jego trwania wykorzystywane są reaktory mikrofalowe, co skutkuje ponadto poprawą wydajności (Rys. 8 [4, 18]).



Rysunek 8. Otrzymywanie chlorku 1,3-dimezylioimidazolidyniowego  
Figure 8. Synthesis of 1,3-dimesitylimidazolium chloride

W przypadku niesymetrycznie podstawionej soli, główną metodą syntezy pochodnej etylenodiaminy jest redukcja amidu. Otrzymuje się go w dwuetapowej reakcji amin pierwszorzędowych z równomolowymi ilościami chlorku oksalilu lub chloroacetylu [19], aby uniknąć tworzenia się produktów symetrycznych. Problematyczna jednak okazuje się redukcja wiązania amidowego w przypadku obecności w cząsteczce wrażliwych na redukcję grup funkcyjnych (np. nitrowej), które również ulegają reakcji w stosowanych warunkach (wysoka temperatura, silne reduktory np.  $\text{LiAlH}_4$ ) [20, 21]). Problem ten udaje się ominąć poprzez zastosowanie selektywnych reduktorów, tj. borowodoru i jego kompleksów (z siarczkiem dimetylu [22] lub THF [23, 24]). Przykładem takiego rozwiązania są sole z podstawnikami nitrofenylowymi (Rys. 9 [25])



Rysunek 9. Synteza niesymetrycznie podstawionej soli z zastosowaniem kompleksu boran – siarczek dimetylu  
Figure 9. The synthesis of unsymmetrical substituted salt with borane dimethyl sulfide complex

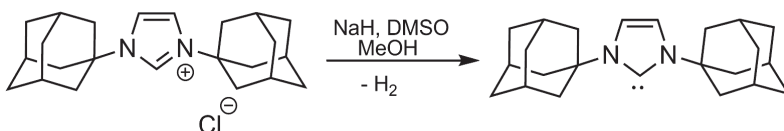
Trzecie podejście w syntezie soli obejmujące dwuetapową ścieżkę z utworzeniem formamidyny, a następnie dobudowanie mostka węglowego z dichloroetanu w obecności zasady zostało zaproponowane po raz pierwszy przez Grubbsa i



Kuhna [26]. Przykładem wykorzystania tej strategii jest synteza soli imidazolidyniowej immobilizowanej na nanocząstkach magnetycznych [27].

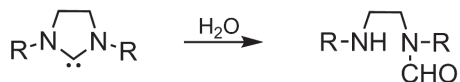
### 3. GENEROWANIE KARBENÓW N-HETEROCYKLIKICZNYCH

Większość karbenów to bardzo reaktywne produkty pośrednie, o krótkim czasie życia, jednakże NHC możemy zaliczyć do tzw. trwałych karbenów. Pierwszy karben NHC w postaci krystalicznej (**IAd**) został otrzymany i w pełni scharakteryzowany przez Arduengo i in. w 1991 [2]. Związek ten został otrzymany przez deprotonowanie chlorku 1,3-diadamantyloimidazoliowego za pomocą wodoroku sodu (Rys. 10).



Rysunek 10. Otrzymywanie karbenu **IAd**  
Figure 10. Preparation of the **IAd** carbene

Obecnie większość karbenów NHC otrzymuje się *in situ*, bez konieczności przechowywania, gdyż np. wolne imidazolidyn-2-ylideny są zazwyczaj wrażliwe na ślady wody, w której obecności ulegają hydrolizie (Rys. 11) [28].



Rysunek 11. Reakcja hydrolizy imidazolidyn-2-ylidenów  
Figure 11. The hydrolysis of imidazolidin-2-ylidenes

NHC generowane są *in situ* za pomocą deprotonowania odpowiednich soli azoliowych (imidazoliowych i imidazolidyniowych), bądź też przez termiczny rozkład trwałych adduktów (chloroformowych lub pentafluorofenyłowych), ewentualnie transmetalację z adduktów srebra(I). Alternatywną metodą jest także desulfuryzacja soli pochodnej tiomocznika.

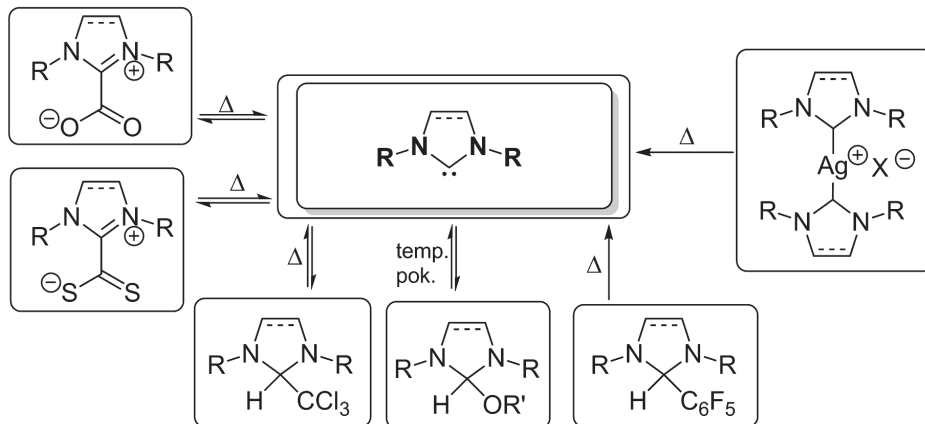
Karbeny N-heterocykliczne charakteryzują się silnym odsłanianiem karbenowego atomu węgla C2 w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR (od 140 do 240 ppm). Kąty wiązania N-C-N są nieznacznie mniejsze (ok.  $104,7^\circ$ – $106,4^\circ$ ) a wiązanie N-C2 dłuższe (o około  $0,05 \text{ \AA}$ ) niż w odpowiednich solach imidazoliowych i imidazolidyniowych [12].

### 3.1. DEPROTONOWANIE SOLI AZOLIOWYCH

Większość NHC otrzymuje się przez deprotonowanie odpowiednich soli imidazoliowych lub imidazolidyniowych w aprotycznych rozpuszczalnikach (głównie THF, eter dietylowy, toluen) z zastosowaniem silnych zasad (KH [11], *t*-BuOK [29], *t*-AmOK [30], KHMDS [31]). Metoda ta jest dość wygodna ze względu na użyteczność w przypadku większości związków. Po odpowiedniej obróbce i oczyszczeniu (np. destylacji, sublimacji lub krystalizacji) otrzymywany jest „nagi” NHC. Strategia ta jest także stosowana do wytwarzania NHC *in situ*, pod warunkiem, że substrat nie jest wrażliwy na obecność zasady. Należy zaznaczyć, iż w przypadku generowania NHC za pomocą wodoroku potasu lub KHMDS otrzymywane są wolne karbeny, zaś w wyniku działania *t*-BuOK lub *t*-AmOK wówczas tworzą się *in situ* addukty alkoksylowe, które ulegają termolizie uwalniając karben [32].

### 3.2. TERMOLIZA TRWAŁYCH ADDUKTÓW NHC

Stosowanie silnych zasad niezbędnych do deprotonowania soli azoliowych uniemożliwia wykorzystanie tej metody w przypadku obecności niektórych grup funkcyjnych. Alternatywnym rozwiązaniem są „zabezpieczone” karbeny NHC w formie trwałych i odpornych na tlen oraz wilgoć adduktów. Przykładami takich związków mogą być addukty z chloroformem [33, 34], pentafluorobenzaldehydem [35–37], amoniakiem [38], srebrem [39, 40], dwutlenkiem węgla [41–43] jak i disiarczkiem węgla [44–46] (Rys. 12). Związki te w podwyższonej temperaturze (> 60°C) ulegają termicznemu rozkładowi z uwolnieniem wolnego karbenu oraz produktów towarzyszących, które nie wpływają na dalszy przebieg reakcji.



Rysunek 12. Otrzymywanie i termoliza adduktów NHC

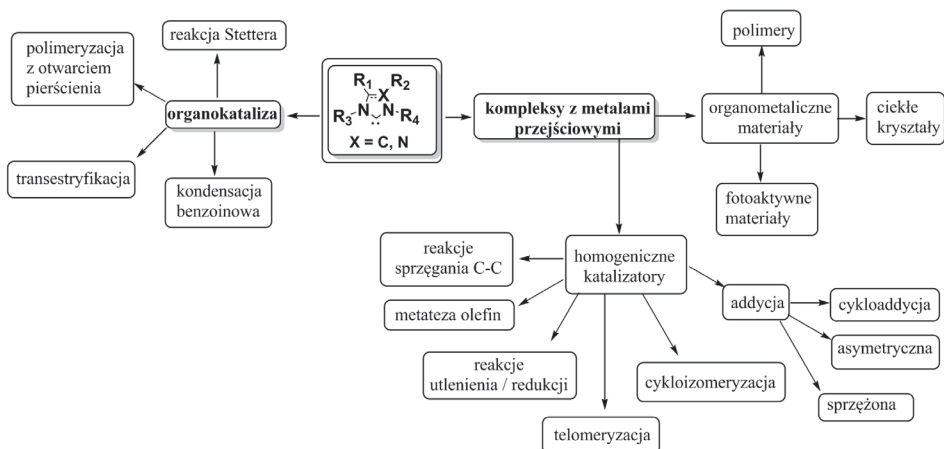
Figure 12. The generation and thermolysis of NHC adducts

Spośród wymienionych na schemacie 12 związków najczęściej stosowane są addukty chloroformowe, zsyntezowane po raz pierwszy przez Arduengo i in. w 1999 r. w wyniku reakcji NHC z chloroformem [47] oraz addukty pentafluorofenyłowe [36], otrzymywane w warunkach kwasowych, co ma szczególne znaczenie w przypadku związków wrażliwych na obecność silnych zasad. Ponadto addukty pentafluorofenyłowe są zazwyczaj trwalsze w temperaturze pokojowej, niż ich odpowiedniki chloroformowe. Przykładem może być 1,3-dimezytyl-2-(pentafluorofenylo)imidazolidyna, która przechowywana w temperaturze pokojowej zachowuje trwałość dłużej niż 9 miesięcy, podczas gdy 1,3-dimezytyl-2-(trichlorometylo)imidazolidyna w tych samych warunkach już po paru tygodniach ulega rozkładowi [33, 37].

Wartym uwagi adduktem jest także kompleks srebra(I). Tego typu połączenie można uzyskać poprzez reakcję wolnego karbenu NHC z solą srebra, bądź też działając zasadowym związkiem srebra ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) na odpowiednią sól imidazoliową lub imidazolidyniową [40, 48]. Najbardziej popularną metodą jest zastosowanie tlenku srebra(I) w temperaturze pokojowej, choć znane są reakcje prowadzone w temperaturze wrzenia [39].

#### 4. ZASTOSOWANIE KARBENÓW NHC W SYNTEZIE ORGANICZNEJ

Karbeny NHC znajdują szerokie zastosowanie przede wszystkim w chemii meta-organicznej oraz organokatalizie (Rys. 13). Ze względu na swój  $\sigma$ -elektrodonorowy charakter NHC mogą tworzyć silne wiązania z metalami. Właściwość ta została wykorzystana przy otrzymywaniu organometalicznych materiałów [49–51] oraz homogenicznych katalizatorów. W podrozdziale 4.1. omówione zostanie zastosowanie w reakcjach metatezy i sprzęgania krzyżowego. Przykładami organokatalitycznych procesów, katalizowanych przez NHC są: kondensacja benzoinowa, reakcja Stettera, polimeryzacja z otwarciem pierścienia oraz transestryfikacja, gdzie karbeny stanowią alternatywę dla tradycyjnych katalizatorów organometalicznych [4]. Zostaną one omówione w podrozdziale 4.2.



Rysunek 13. Zastosowania *N*-heterocyklicznych karbenów  
 Figure 13. Application of *N*-heterocyclic carbenes

Należy jednak podkreślić, iż obecnie *N*-heterocykliczne karbeny stosowane są w ogromnej liczbie chemicznych przekształceń (Rys. 13), a ich zastosowanie nie ogranicza się tylko do omówionych poniżej przykładów.

#### 4.1. KOMPLEKSY METALI PRZEJŚCIOWYCH Z NHC

Dzięki właściwościom  $\sigma$ -donorowym i  $\pi$ -akceptorowym karbeny NHC wiążą się silnym wiązaniem z centrum koordynacyjnym metalu, co skutkuje większą stabilizacją powstającego kompleksu oraz zwiększoną aktywnością katalityczną. Związki te znalazły szerokie zastosowanie we współczesnej syntezie organicznej i procesach przemysłowych.

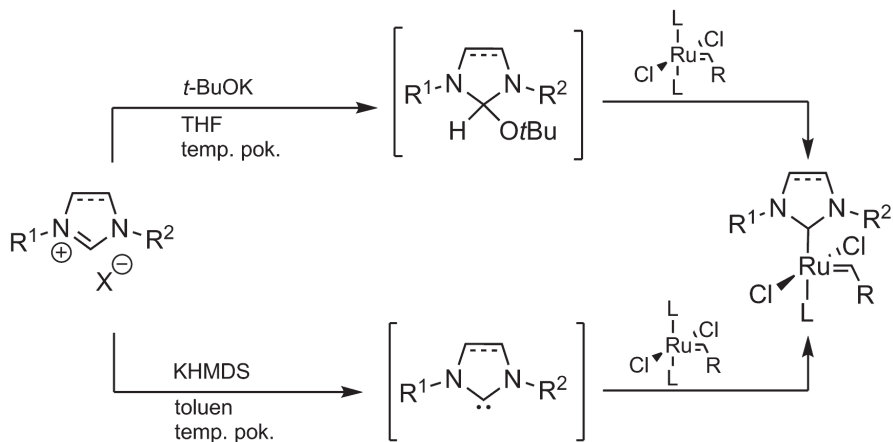
##### 4.1.1. Metateza olefin

Jednym z ważniejszych zastosowań karbenów *N*-heterocyklicznych jest reakcja metatezy olefin, którą definiuje się jako katalityczny proces wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla (Rys. 14).



Rysunek 14. Metateza olefin  
 Figure 14. Olefin metathesis

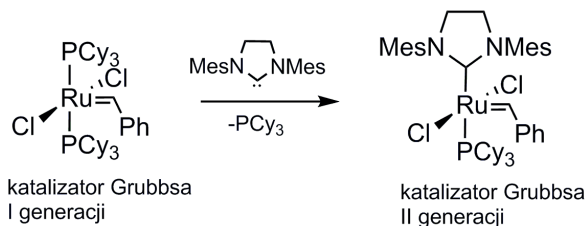
Najczęściej stosowanymi katalizatorami reakcji metatezy są kompleksy rutenu z NHC (tzw. katalizatory II generacji) np. Grubbsa i Hoveydy-Grubbsa II generacji [52, 53]. Otrzymuje się je w wyniku wymiany jednego z ligandów w katalizatorze I generacji na karben *N*-heterocykliczny (wygenerowany wcześniej opisanymi metodami) (Rys. 15). Przykładem takiej syntezy jest wymiana tricykloheksylofosfiny w katalizatorze Grubbsa I generacji na karben **SIMes** (Rys. 16) [54].



Rysunek 15. Otrzymywanie katalizatorów metatezy drugiej generacji

Figure 15. Synthesis of metathesis second generation catalysts

Katalizator Grubbsa II generacji jest stabilny termicznie, a przy tym wykazuje aktywność katalityczną w reakcjach metatezy krzyżowej, metatezy z otwarciem pierścienia oraz polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia przy niskich wartościach załadowania katalizatora [32]. Katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji [55] charakteryzuje się wysoką efektywnością w reakcjach metatezy krzyżowej z substratami ubogoelektronowymi, cyklizacji metatetycznej oraz metatezy z otwarciem pierścienia [56].

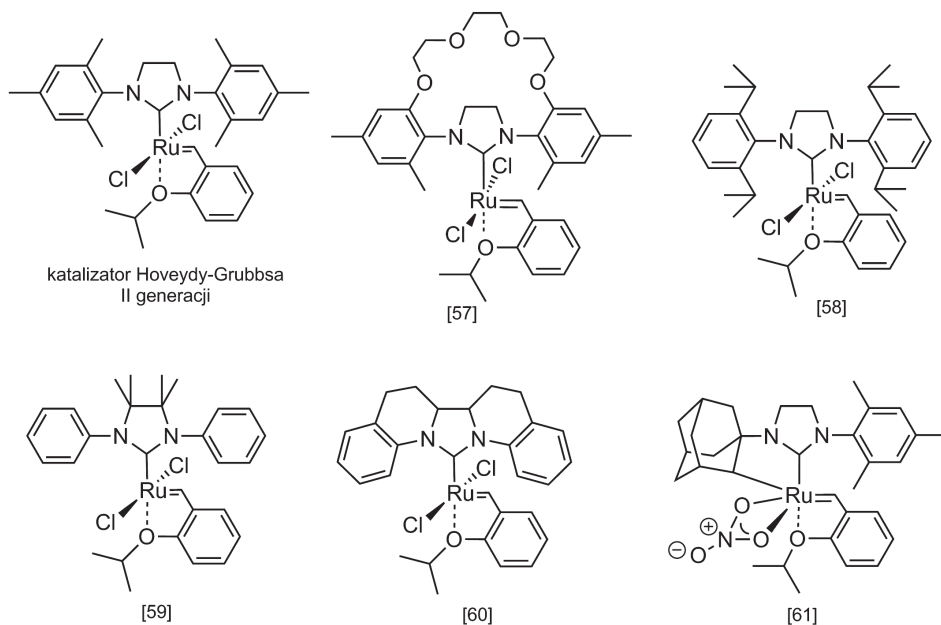


Rysunek 16. Otrzymywanie katalizatora Grubbsa drugiej generacji

Figure 16. Synthesis of Grubbs' second generation catalyst

Profil aplikacyjny katalizatorów Grubbsa i Hoveydy-Grubbsa II generacji jest dość szeroki. Jednakże należy podkreślić, że nie ma uniwersalnego katalizatora,

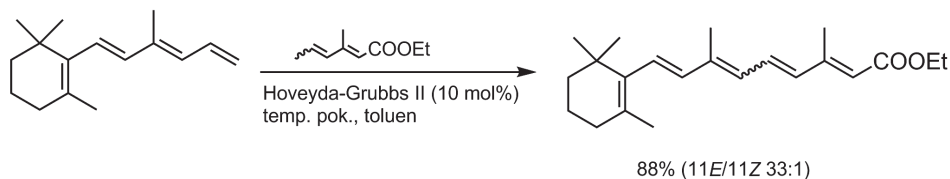
który byłby efektywny we wszystkich typach reakcji metatezy. Ponadto znane kompleksy posiadają liczne ograniczenia, z tego względu w wielu laboratoriach trwają prace nad ich modyfikacjami. Mają one na celu m.in. zwiększenie aktywności kompleksów oraz otrzymywanie katalizatorów chiralnych, a także stereoselektywnych. Przykłady katalizatorów zmodyfikowanych w części NHC zostały przedstawione na Rysunku 17 [57–61].



Rysunek 17. Przykłady katalizatorów metatezy olefin  
Figure 17. Examples of olefin metathesis catalysts

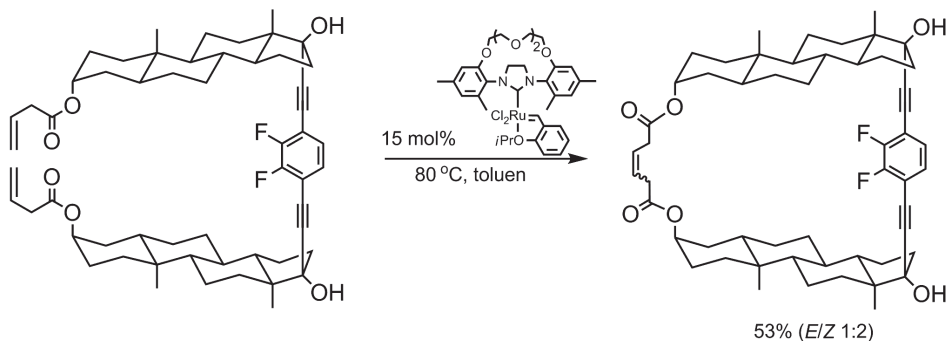
Szeroki wybór kompleksów (głównie rutenu) sprawia, że reakcja metatezy olefin znalazła zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, np. w przemyśle farmaceutycznym. Jej rangę podkreśla m.in. Nagroda Nobla, która została przyznana przez Szwedzką Akademię Nauk za wkład włożony w opracowanie mechanizmu oraz otrzymanie dobrze zdefiniowanych katalizatorów metatezy olefin. Tą prestiżową nagrodą zostali w 2005 roku uhonorowani: Grubbs, Schrock i Chauvin [62].

Katalizatory metatezy pozwalają przeprowadzić zarówno proste jak i bardziej skomplikowane przekształcenia prowadzące do powstania wiązania C=C. Przykładami może być metateza polienów, w wyniku której otrzymany został retinian etylu (pochodna witaminy A) przedstawiona na Rysunku 18 [63] lub makrocyclizacja metatetyczna, prowadząca do uzyskania rotora molekularnego na bazie steroidu (Rys. 19) [57].



Rysunek 18. Otrzymywanie retinianu etylu

Figure 18. Synthesis of retinyl acetate



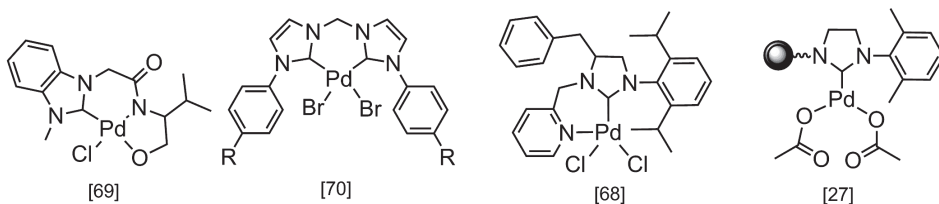
Rysunek 19. Otrzymywanie rotora molekularnego na bazie steroidu

Figure 19. Synthesis molecular rotor based on steroids

#### 4.1.2. Reakcje sprzęgania

Reakcje krzyżowego sprzęgania polegają na połączeniu dwóch organicznych substratów poprzez utworzenie nowego wiązania C-C przy użyciu katalizatora. Katalizatorami takich reakcji są kompleksy metali przejściowych, przede wszystkim palladu. Karbeny NHC pełnią funkcje ligandów i coraz częściej wypierają dawniej stosowane fosfiny. Reakcje te są skutecznym narzędziem w syntezie na dużą skalę, dlatego też wykorzystuje się je zarówno w laboratorium akademickim, jak i w przemyśle farmaceutycznym [64]. Warta analizy jest dość szeroka literatura, w tym artykuły przeglądowe poświęcone tej grupie związków [65–67]. Za szczególny wkład w rozwój tego typu reakcji Heck, Negishi i Suzuki otrzymali w 2010 roku Nagrodę Nobla [62].

Obserwuje się niegasnące zainteresowanie metodologią tej reakcji, co przejawia się projektowaniem nowych katalizatorów, co skutkuje znaczną poprawą wydajności, możliwością stosowania łagodniejszych warunków, a także większym zakresem aplikacyjności. Zmodyfikowane katalizatory (Rys. 20) można otrzymać m.in. w wyniku reakcji octanu palladu z odpowiednią solą azoliową [27, 68–70].

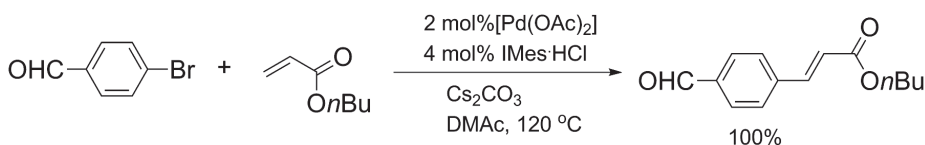


Rysunek 20. Przykłady kompleksów Pd-NHC  
Figure 20. Examples of Pd-NHC complexes

Palladowe kompleksy NHC wykorzystywane są w szeregu reakcji sprzęgania, umożliwiających przedłużenie łańcucha węglowego. Należą do nich reakcje: Hecka, Suzuki-Miyaury, Negishi, Sonogashiry, Stillego, Hiyamy i inne.

#### a) Reakcja Hecka

Reakcja Hecka polega na przyłączeniu nienasyconego związku organicznego (halogenku, pochodnej triflanowej lub silanowej) do alkenu z utworzeniem nowego wiązania C–C. Jest ona szeroko wykorzystywana w syntezie podstawionych olefin, dienów oraz monomerów winylowych do reakcji polimeryzacji. Karbeny NHC coraz częściej zastępują fosfinowe ligandy, które ulegały rozkładowi w warunkach reakcji, przez co wymagany był ich znaczny nadmiar. Dzięki zastosowaniu karbenów NHC większość reakcji udaje się przeprowadzić z lepszymi wydajnościami i mniejszym załadowaniem palladowego katalizatora [71, 72]. Przykładem może być reakcja *p*-bromobenzaldehydu z akrylanem butylu wobec generowanego *in situ* katalizatora Pd(II)-IMes (Rys. 21) [73].

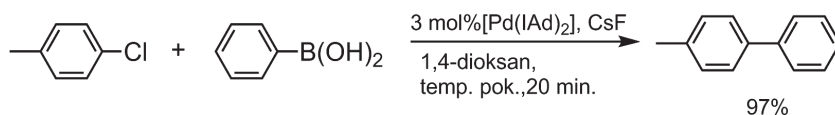


Rysunek 21. Reakcja Hecka  
Figure 21. Heck reaction

#### b) Reakcja Suzuki-Miyaury

Reakcja Suzuki-Miyaury jest najlepiej przebadaną spośród reakcji sprzęgania. Polega ona na reakcji arylowych lub winylowych halogenków z kwasami arylo- lub winylborowymi (lub też ich estrami). W reakcji tej często wykorzystywane są katalizatory Pd-NHC generowane *in situ* ze źródła palladu:  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ ,  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  lub  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  i soli imidazoliowej [74, 75]. Pierwsze zastosowanie dobrze zdefiniowanych katalizatorów Pd-NHC do reakcji Suzuki-Miyaury zostało opisane przez Herrmanna w 2002 r. – reakcja otrzymywania 4-fenylotoluenu z 4-chlorotoluenu i kwasu fenyloborowego wobec kompleksu  $[\text{Pd}(\text{IAd})_2]$  (Rys. 22) [76].

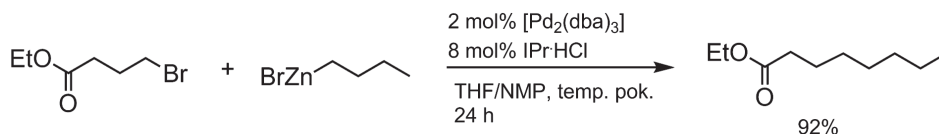




Rysunek 22. Reakcja Suzuki-Miyaury  
Figure 22. Suzuki-Miyaura reaction

### c) Reakcja Negishi

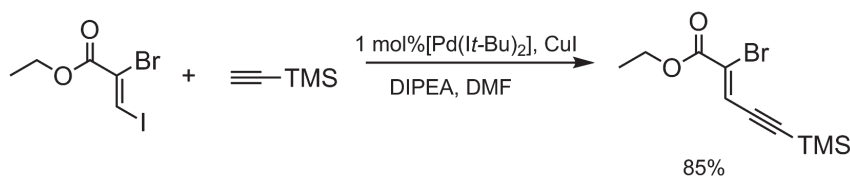
Reakcja Negishi polega na łączeniu organocynkowego związku z halogenkiem arylowym lub alkilowym. Dzięki dużej tolerancji reagentów względem grup funkcyjnych jest ona ważnym narzędziem syntetycznym. Kompleks otrzymany z IPr HCl i  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  efektywnie katalizował reakcję sprzężenia 4-bromomaślanu etylu z organocynkowym reagentem (Rys. 23) [77], choć wcześniejsze próby zastosowania generowanych *in situ* katalizatorów Pd-NHC z  $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$  i  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  oraz z IPr HCl i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  nie przyniosły rezultatów [78, 79].



Rysunek 23. Reakcja Negishi  
Figure 23. Negishi reaction

### d) Reakcja Sonogashiry

Reakcja Sonogashiry polega na sprzężeniu terminalnych alkinów z aryłowymi halogenkami. Pierwsze próby przeprowadzenia tej reakcji wobec katalizatora Pd-NHC prowadziły do otrzymania produktów z niewielkimi wydajnościami [72, 80] bądź też zanieczyszczonych dużą ilością produktów ubocznych (homo-sprzężenia alkinów) [81]. Natomiast reakcja etynylotrimetylosilanu z odpowiednią jodopochodną przeprowadzona wobec  $[\text{Pd}(\text{t-Bu})_2]$  przebiega wydajnie (Rys. 24) [82].

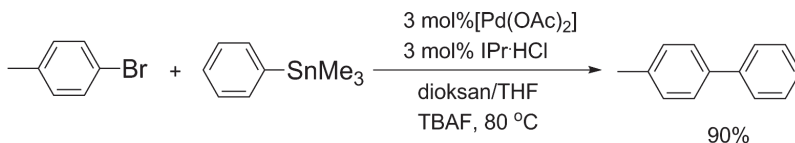


Rysunek 24. Reakcja Sonogashiry  
Figure 24. Sonogashira reaction

### e) Reakcja Stillego

Reakcja Stillego polega na sprzężeniu halogenku arylowego, winylowego lub allilowego ze związkiem organocynkowym, choć toksyczność związków cynowych oraz problemy związane z usuwaniem ich z mieszaniny reakcyjnej znacz-

nie ograniczają zakres jej zastosowań. Jednym z przykładów użycia kompleksów Pd-NHC w tej reakcji jest otrzymanie 4-fenylołtolenu wobec Pd(II)-IPr (Rys. 25) [83].

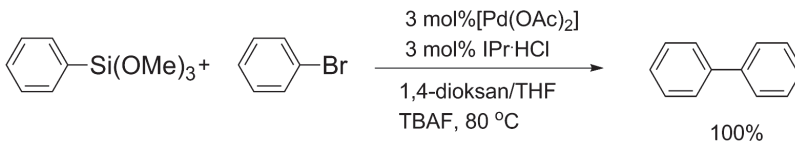


Rysunek 25. Reakcja Stillego

Figure 25. Stille reaction

#### f) Reakcja Hiyamy

Reakcja Hiyamy polega na sprzęganiu organokrzemianów z aryłowymi halogenkami. Organiczne związki krzemu są relatywnie niedrogie i łagodne dla środowiska. Przykładem ich zastosowania jest reakcja sprzęgania bromobenzenu z trimektoksy(fenyl)osilanem wobec octanu palladu i soli imidazoliowej IPr·HCl w obecności fluorku tetra-*n*-butyloamoniowego (Rys. 26) [84].



Rysunek 26. Reakcja Hiyamy

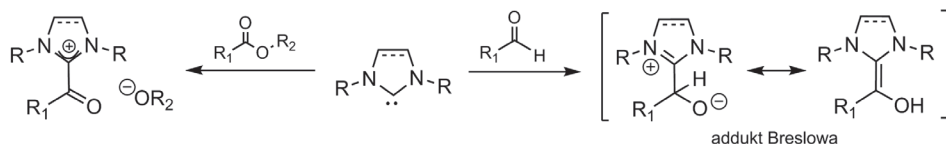
Figure 26. Hiyama reaction

Omówione w podrozdziale 4.1.2. przykłady zastosowań katalizatorów Pd-NHC w reakcji sprzęgania, obrazują jak istotną rolę pełnią one w syntezie organicznej. Pomimo, iż przedstawiona została użyteczność klasycznych karbenów NHC t.j. IPr, IMes, to coraz częściej stosowane są zmodyfikowane katalizatory o unikalnej reaktywności.

## 4.2. REAKCJE ORGANOKATALIZY

Karbeny *N*-heterocykliczne ze względu na właściwości nukleofilowe znajdują coraz szersze zastosowanie w organokatalizie, czyli procesach katalizowanych przez związek chemiczny, który nie zawiera w swej budowie atomu metalu [85]. Większość reakcji katalizowanych przez NHC jest inicjowana przez atak nukleofilowy karbenu na karbonyłowy atom węgla w estrach lub aldehydach z odwróceniem polarności (Umpolung) [86]. Elektroakceptorowa natura tworzącego się kationowego fragmentu *N*-heterocyklicznego stanowi ważny aspekt wyjaśniający właściwości katalityczne otrzymanego adduktu. W przypadku estrów, przyłączenie NHC do karbonyłowego atomu węgla, a następnie utworzenie grupy alkoksylowej powoduje

utworzenie produktu przejściowego – alkoholanu acylo-azoliowego, który jest bardziej elektrofilowy niż wyjściowy ester i umożliwia dalszą reakcję z alkoholami dając produkty transestryfikacji [87–89]. Natomiast przyłączenie NHC do substratu aldehydowego powoduje utworzenie jonu obojnaczego, który po przeniesieniu protonu, tworzy produkt przejściowy – addukt Breslowa [90,91] (Rys. 27).



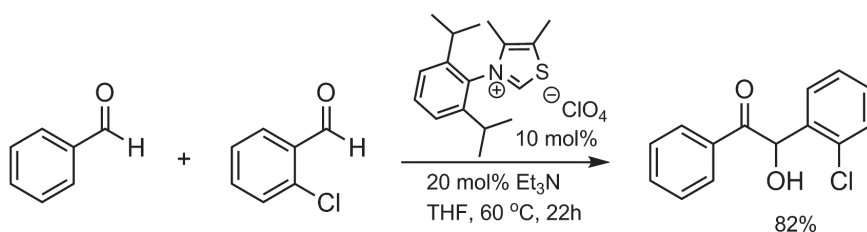
Rysunek 27. Aktywacja aldehydów i estrów katalizowana karbenami NHC

Figure 27. Activation of aldehydes and esters catalyzed by NHC

Karbeny *N*-heterocykliczne znalazły szerokie zastosowanie w organokatalizie, szczególnie w reakcjach kondensacji benzoinowej, reakcji Stettera, polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) a także utlenienia aldehydów do kwasów lub estrów. Ponadto NHC są stosowane w reakcjach Diesla–Aldera (katalizatory Bodego [92–94]) oraz w reakcjach transestryfikacji.

#### a) Kondensacja benzoinowa

Pionierskie próby kondensacji benzaldehydów zaowocowały w 1832 roku zaproponowaniem przez Wöhlera i Liebiga mechanizmu opartego na zastosowaniu jonów cyjankowych jako katalizatorów. W pierwszej połowie XIX w. zaobserwowano jednak, że tiamina, która jest naturalnie występującą solą tiazoliową (koenzym witaminy B<sub>1</sub>), katalizuje kondensację benzaldehydów do benzoiny [86]. Nieco później został opracowany mechanizm tej reakcji przez Breslowa [16], dzięki czemu wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem NHC w syntezie [95, 96] (Rys. 28).



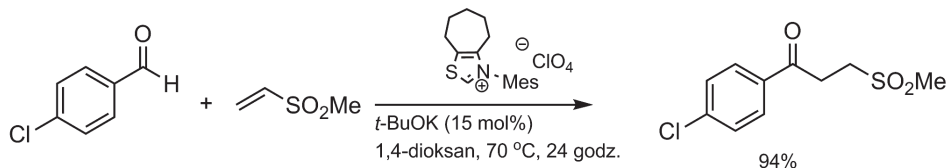
Rysunek 28. Kondensacja benzoinowa katalizowana NHC [96]

Figure 28. Benzoin condensation catalyzed by NHC [96]

#### b) Reakcja Stettera

Reakcja Stettera jest bardzo użytecznym narzędziem umożliwiającym tworzenie wiązań C–C poprzez addycję 1,4 karbonyłowego atomu węgla do akceptorów Michaela, dzięki zastosowaniu katalizatora nukleofilowego. Początkowo funkcję tę pełniły jony cyjankowe, później jednak zaczęto szeroko wykorzystywać sole tiazo-

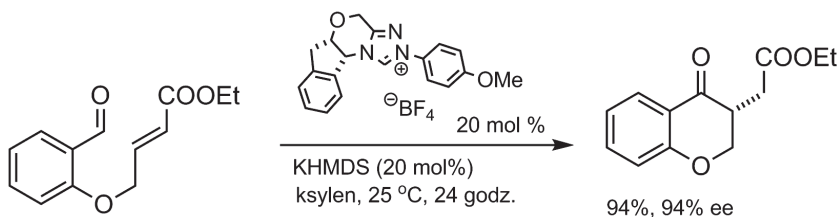
liowe (podobnie jak w kondensacji benzoinowej). Obecnie jest to użyteczna metoda otrzymywania produktów 1,4-dikarbonylowych [97, 98] (Rys. 29).



Rysunek 29. Reakcja Stettera [98]

Figure 29. Stetter reaction [98]

Istotne znaczenie ma także wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera katalizowana chiralnymi karbenami triazolylidenowymi (katalizatory Rovisa), które znalazły zastosowanie w szeregu przekształceń enancjoselektywnych [92, 99–101] (Rys. 30).

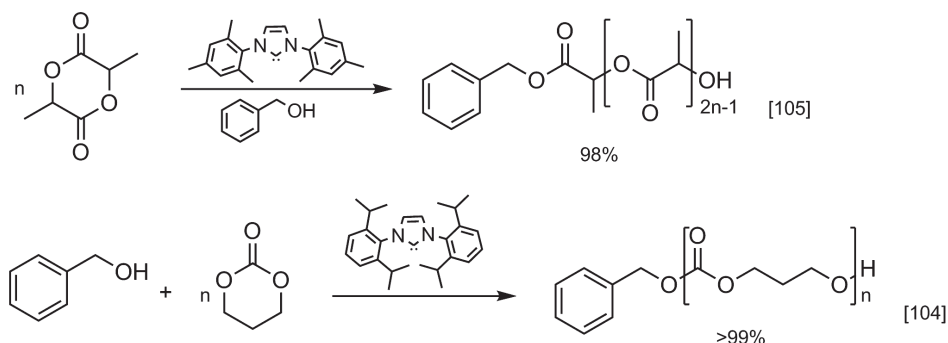


Rysunek 30. Enancjoselektywna reakcja Stettera [99]

Figure 30. Enantioselective Stetter reaction [99]

### c) Polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ROP)

Karbeny NHC są stosowane w reakcjach ROP cyklicznych estrów, dzięki którym można otrzymywać liniowe oraz cykliczne poliestry alifatyczne [102–104] (Rys. 31). Pierwsze informacje na ten temat pojawiły się w artykule z 2002 roku, w którym Connor i in. zaproponowali żyjącą polimeryzację cyklicznych estrów z użyciem IMes jako katalizatora [105]. Obecnie NHC jako organokatalizatory wykorzystuje się w precyzyjnej syntezie polimerów. Dzięki temu możliwe jest otrzymanie związków, które trudno byłoby otrzymać tradycyjną polimeryzacją, ponadto zwiększa się szybkość reakcji.

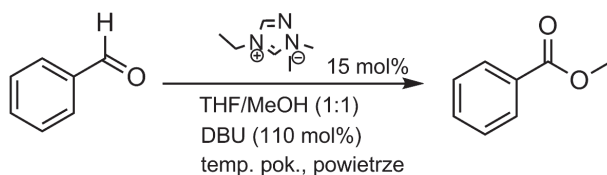


Rysunek 31. ROP katalizowana NHC

Figure 31. ROP catalyzed by NHC

## d) Utlenienie aldehydów do estrów

W 2007 i 2008 Scheidt i in. udowodnili, że karbeny *N*-heterocykliczne mogą katalizować także reakcje utlenienia benzytowych i winylowych alkoholi i ich estrów oraz nieaktywowanych aldehydów, wspomagane obecnością  $\text{MnO}_2$  [106, 107]. Ponadto karbeny NHC mogą uczestniczyć w organokatalitycznym utlenieniu aldehydów do odpowiednich kwasów lub estrów w obecności tlenu jako czynnika utleniającego [108–110]. Dzięki zastosowaniu tlenu, bez udziału szkodliwych katalizatorów metaloorganicznych, powyższa metodologia jest nie tylko użyteczna, ale również przyjazna środowisku.



Rysunek 32. Otrzymywanie estrów katalizowane za pomocą NHC [109]

Figure 32. Preparation of esters catalyzed by NHC [109]

## UWAGI KOŃCOWE

Karbeny *N*-heterocykliczne są bardzo ważnym narzędziem we współczesnej syntezie organicznej, szczególnie ze względu na zastosowanie w katalizie. Posiadają one silne właściwości  $\sigma$ -donorowe i słabe  $\pi$ -akceptorowe, dzięki którym łatwo tworzą kompleksy z metalami przejściowymi (głównie palladem oraz rutenem), stosowane jako katalizatory ważnych reakcji (m.in. sprzęgania oraz metatezy). NHC to także organokatalizatory, wykorzystywane w szeregu przekształceń. W niniejszej pracy przedstawione zostały podstawowe informacje na temat karbenów *N*-heterocyklicznych oraz metody syntezy ich prekursorów, jak i sposoby generowania NHC.

Część pracy poświęcona została również zastosowaniu NHC jako ligandów w katalizatorach metaloorganicznych oraz w organokatalizie.

## PODZIĘKOWANIA

Praca została napisana dzięki wsparciu finansowemu z projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki nr UMO-2011/02/A/ST5/00459. Dziękujemy Panu prof. dr. hab. Jackowi W. Morzyckiemu za cenne uwagi i udzielone wskazówki.

Jedną z autorek publikacji, Marta Malinowska, uczestniczy w projekcie „Stypendia dla doktorantów województwa podlaskiego”, współfinansowanym w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Działanie 8.2 Transfer wiedzy, Poddziałanie 8.2.2 Regionalne Strategie Innowacji, ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, budżetu państwa oraz środków budżetu Województwa Podlaskiego.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. de Fremont, N. Marion, S.P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 862.
- [2] A.J. Arduengo III, R.L. Harlow, M.J. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 361.
- [3] M.N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature*, 2014, **510**, 485.
- [4] M. Févre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 2142.
- [5] H.W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1962, **1**, 75.
- [6] H.W. Wanzlick, H.J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1968, **7**, 141.
- [7] W.A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1290.
- [8] W.A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, **36**, 2162.
- [9] D.J. Nelson, S.P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6723.
- [10] A.J. Arduengo III, H.V.R. Dias, R.L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5530.
- [11] A.J. Arduengo III, J.R. Goerlich, W.J.A. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 11027.
- [12] M.C. Jahnke, F. Ekkehardt Hahn, *In N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*, The Royal Society of Chemistry, 2011, str. 1.
- [13] A.J. Arduengo III, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 913.
- [14] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J.H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 1021.
- [15] E. Kasparyan, M. Richter, C. Dresen, L. Walter, G. Fuchs, F. Leeper, T. Wacker, S.A. Andrade, G. Kolter, M. Pohl, M. Müller, *Appl. Microbiol. Biotech.*, 2014, **98**, 9681.
- [16] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 3719.
- [17] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. Cesar, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2705.
- [18] M. Hans, L. Delaude, *Org. Synth.*, 2010, **87**, 77.
- [19] A. Paczal, A. C. Béneyi, A. Kotschy, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 5969.
- [20] D.P. Allen, M.M. Van Wingerden, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1261.
- [21] Y.A. Ibrahim, N.A. Al-Awad, T.F. Al-Azemi, E. John, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 38869.
- [22] G. Xu, S.R. Gilbertson, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4605.
- [23] J.M. Berlin, K. Campbell, T. Ritter, T.W. Funk, A. Chlenov, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1339.
- [24] N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien, M.G. Organ, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 8503.

- [25] M. Malinowska, A. Hryniewicka, S. Witkowski, J. W. Morzycki, *Monatsh. Chem.*, 2014, **145**, 1653.
- [26] K.M. Kuhn, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2075.
- [27] A.Z. Wilczewska, I. Misztalewska, *Organometallics*, 2014, **33**, 5203.
- [28] O. Holloczki, P. Terlezcky, T. Szieberth, G. Mourgas, D. Gudat, L. Nyulaszi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 780.
- [29] T. Vorfalt, S. Leuthäuffer, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 5191.
- [30] O. Ablialimov, M. Kędziorek, M. Malińska, K. Woźniak, K. Grela, *Organometallics*, 2014, **33**, 2160.
- [31] G. Vougioukalakis, R.H. Grubbs, *Organometallics*, 2007, **26**, 2469.
- [32] M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953.
- [33] T.M. Trnka, J.P. Morgan, M.S. Sanford, T.E. Wilhelm, M. Scholl, T.L. Choi, S. Ding, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2546.
- [34] E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 726.
- [35] R.B. Bedford, M. Betham, M.E. Blake, R.M. Frost, P.N. Horton, M.B. Hursthouse, R.-M. Lopez-Nicolas, *Dalton Trans.*, 2005, 2774.
- [36] G.W. Nyce, S. Csihony, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 4073.
- [37] A. P. Blum, T. Ritter, R. H. Grubbs, *Organometallics*, 2007, **26**, 2122.
- [38] L.-A. Schaper, K. Öfele, R. Kadyrov, B. Bechlars, M. Drees, M. Cokoja, W.A. Herrmann, F.E. Kühn, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 3857.
- [39] V. Sashuk, L.H. Peeck, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 3983.
- [40] J.C. Garrison, W.J. Youngs, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3978.
- [41] M. Hans, L. Delaude, J. Rodriguez, Y. Coquerel, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 2758.
- [42] X. Sauvage, A. Demonceau, L. Delaude, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 2031.
- [43] M. Fèvre, P. Coupillaud, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, J. Vignolle, D. Taton, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 10135.
- [44] O. Winkelmann, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 981.
- [45] L. Delaude, A. Demonceau, J. Wouters, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 1882.
- [46] V. Dragutan, A. Demonceau, I. Dragutan, E. Finkelshtein, L. Delaude, *In Green Metathesis Chemistry*, Springer Netherlands, 2010, str. 71.
- [47] A.J. Arduengo III, J.C. Calabrese, F. Davidson, D.H.V. Rasika, J.R. Goerlich, R. Krafczyk, W.J. Marshall, M. Tamm, R. Schmutzler, *Helv. Chim. Acta*, 1999, **82**, 2348.
- [48] A.O. Larsen, W. Leu, C. Nieto Oberhuber, J.E. Campbell, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 11130.
- [49] A.J. Boydston, K.A. Williams, C.W.A. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12496.
- [50] K.M. Lee, C.K. Lee, I.J.B. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, **36**, 1850.
- [51] R. Visbal, M. Concepcion Gimeno, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 3551.
- [52] C. Samojłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 3708.
- [53] G.C. Vougioukalakis, R.H. Grubbs, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1746.
- [54] M. Scholl, T.M. Trnka, J.P. Morgan, R.H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2247.
- [55] S.B. Garber, J.S. Kingsbury, B.L. Gray, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 8168.
- [56] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9973.
- [57] A. Hryniewicka, I. Misztalewska, D. Czajkowska-Szczykowska, Z. Urbańczyk-Lipkowska, J.W. Morzycki, S. Witkowski, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 6810.
- [58] F.C. Courchay, J.C. Sworen, K.B. Wagener, *Macromolecules*, 2003, **36**, 8231.
- [59] C.K. Chung, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2693.
- [60] K. Vehlow, S. Gessler, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 8082.
- [61] B. Keitz, A. Federov, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 2040.
- [62] <http://www.nobelprize.org/>

- [63] J. Maj, J.W. Morzycki, L. Rárová, G. Wasilewski, A. Wojtkielewicz, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 5430.
- [64] D. Czajkowska-Szczykowska, J.W. Morzycki, A. Wojtkielewicz, *Steroids*, 2014, doi:10.1016/j.steroids.2014.07.018.
- [65] K.M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 8927.
- [66] M. García-Melchor, A.A.C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 2626.
- [67] C.C.C. Johansson Seechurn, M.O. Kitching, T.J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5062.
- [68] C. Cao, R. Sun, Q. Chen, L. Lv, Y. Shi, G. Pang, *Transition Met. Chem.*, 2013, **38**, 351.
- [69] S. Sakaguchi, M. Kawakami, J. O'Neill, K. Soo Yoo, K. Woon Jung, *J. Organomet. Chem.*, 2010, **695**, 195.
- [70] M.A. Taige, A. Zeller, S. Ahrens, S. Goutal, E. Herdtweck, T. Strassner, *J. Organomet. Chem.*, 2007, **692**, 1519.
- [71] W.A. Herrmann, M. Elison, J. Fisher, C. Köcher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 2371.
- [72] W.A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, 1998, **557**, 93.
- [73] C. Yang, S.P. Nolan, *Synlett*, 2001, **10**, 1539.
- [74] N.Y. Adonin, D.E. Babushkin, V.N. Parmon, V.V. Bardin, G.A. Kostin, V.I. Mashukov, H.-J. Frohn, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **64**, 5920.
- [75] H. Ohta, T. Fujihara, Y. Tsuji, *Dalton Trans.*, 2008, 379.
- [76] C.W.K. Gstöttmayr, V.P.W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W.A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1363.
- [77] N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien, M.G. Organ, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3805.
- [78] J. Zhou, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12527.
- [79] G. Zhou, P. Ting, R. Aslanian, J.J. Piwinski, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2517.
- [80] D.S. McGuinness, K.J. Cavell, *Organometallics*, 2000, **19**, 741.
- [81] W.A. Herrmann, V.P. W. Böhm, C.W.K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **617/618**, 616.
- [82] S. Caddick, F.G.N. Cloke, G.K.B. Clentsmith, P.B. Hitchcock, D. McKerrecher, L.R. Titcomb, M.R.V. Williams, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **617/618**, 635.
- [83] G. A. Grasa, S.P. Nolan, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 119.
- [84] C. Dash, M.M. Shaikh, P. Ghosh, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 1608.
- [85] P.I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 5138.
- [86] X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3511.
- [87] G.A. Grasa, R.M. Kissling, S.P. Nolan, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3583.
- [88] L. Pignataro, T. Papalia, A.M.Z. Slawin, S.M. Goldup, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1643.
- [89] R. Singh, R.M. Kissling, M.-A. Letellier, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 209.
- [90] A. Berkessel, S. Elfert, V.R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N.E. Schlörer, J.H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 12370.
- [91] N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S.P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 2988.
- [92] D. Enders, O. Niemeier, G. Raabe, *Synlett*, 2006, **2006**, 2431.
- [93] J.R. Struble, J. Kaeobamrung, J.W. Bode, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 957.
- [94] M. He, B.J. Beahm, J.W. Bode, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3817.
- [95] J.L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 77.
- [96] I. Piel, M.D. Pawelczyk, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 5475.
- [97] K.C. Nicolaou, D. Pappo, K.Y. Tsang, R. Gibe, D.Y.K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 944.
- [98] A. Bhunia, S.R. Yetra, S.S. Bhojgude, A.T. Biju, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2830.



- [99] M.S. Kerr, J.R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10298.
- [100] Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2856.
- [101] J.R. de Alaniz, M.S. Kerr, J.L. Moore, T. Rovis, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2033.
- [102] M.K. Kiesewetter, E.J. Shin, J.L. Hedrick, R.M. Waymouth, *Macromolecules*, 2010, **43**, 2093.
- [103] N.E. Kamber, W. Jeong, R.M. Waymouth, R.C. Pratt, B.G.G. Lohmeijer, J.L. Hedrick, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5813.
- [104] F. Nederberg, B.G.G. Lohmeijer, F. Leibfarth, R.C. Pratt, J. Choi, A.P. Dove, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 153.
- [105] E.F. Connor, G.W. Nyce, M. Myers, A. Möck, J.L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 914.
- [106] B.E. Maki, A. Chan, E.M. Phillips, K.A. Scheidt, *Org. Lett.*, 2006, **9**, 371.
- [107] B.E. Maki, K.A. Scheidt, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4331.
- [108] L. Möhlmann, S. Ludwig, S. Blechert, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 602.
- [109] E.G. Delany, C.-L. Fagan, S. Gundala, A. Mari, T. Broja, K. Zeitler, S.J. Connon, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 6510.
- [110] E.G. Delany, C.-L. Fagan, S. Gundala, K. Zeitler, S.J. Connon, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 6513.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 lutego 2015



## ARENY JAKO PROLEKI

## ARENES AS PRODRUGS

**Urszula Guzik\*, Katarzyna Hupert-Kocurek,  
Agnieszka Nieć, Danuta Wojcieszynska**

*Katedra Biochemii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,  
Uniwersytet Śląski w Katowicach  
ul. Jagiellońska 28, 40-032 Katowice  
\*e-mail: urszula.guzik@us.edu.pl*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Proleki i ich klasyfikacja
2. Aromatyczne proleki w farmakoterapii
3. Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**dr hab. Urszula Guzik**, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2014 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego na tej samej uczelni. Od wielu lat zajmuje się badaniami nad enzymatycznym i genetycznym podłożem mikrobiologicznej degradacji arenów.



**dr hab. Katarzyna Hupert-Kocurek**, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2014 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego na tej samej uczelni. Od wielu lat zajmuje się badaniami nad genetyczną regulacją degradacji związków aromatycznych.



**mgr Agnieszka Nieć**, absolwentka Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2014 roku uzyskała tytuł magistra biotechnologii na tej samej uczelni. Zajmowała się badaniami nad degradacją polietylenu modyfikowanego prooksydantami z udziałem zdefiniowanych kultur mikroorganizmów.



**dr hab. Danuta Wojcieszńska**, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2013 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego na tej samej uczelni. Od wielu lat zajmuje się problemami związanymi z biodegradacją arenów ze szczególnym uwzględnieniem enzymów zaangażowanych w ich rozkład.

---

**ABSTRACT**

Nowadays, improvement of physicochemical, biopharmaceutical and pharmacokinetic properties of pharmacologically active compounds is connected with development of prodrugs. Prodrugs are defined as pharmaceutical compounds inactive in their parent form and converted either chemically or enzymatically to the active derivative in the organism. A lot of prodrugs are aromatic compounds because of benzene ring reactivity. There are two main classes of prodrugs. In the carrier-linked prodrugs, the active drug is linked to a carrier through bioreversible covalent bond removed by enzymatic or chemical reactions. The second class comprises bioprecursor prodrugs that are modified in the body to induce the functional groups. Additionally, based on the site of prodrugs conversion into their active forms, they are classified into two groups: prodrugs metabolized intracellularly and prodrugs metabolized extracellularly. Chemical or enzymatic transformation of prodrugs may occur through their reduction, decarboxylation, oxidative deamination, cyclization, phosphorylation and/or hydrolysis. These reactions enable to overcome different barriers in drug delivery through changes in aqueous solubility, chemical instability and insufficient oral adsorption. It may also cause prolonged duration of drug action. Moreover, the prodrugs strategy allows achieving brain and tumor specific targeting. Summarizing, the designing of the prodrugs seems to be one of the most promising strategies to enhance the therapeutic effect of drugs and reduction of their negative side effects.

Słowa kluczowe: prolek, związki aromatyczne, aktywacja proleku  
Keywords: prodrug, aromatic compounds, prodrugs activation

---

---

## WPROWADZENIE

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny rozwój medycyny i chemii leków. Obok leków pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub mikrobiologicznego na rynku pojawiają się także leki syntetyczne i półsyntetyczne. Obecnie w farmakoterapii uznanie zyskuje koncepcja proleków. U jej podstawy leży poprawa parametrów farmakokinetycznych, indeksu terapeutycznego i skuteczności działania leku macierzystego. Jedną z głównych grup związków chemicznych stosowanych w medycynie są areny, podlegające różnorodnym reakcjom, umożliwiającym syntezę szerokiej gamy pochodnych o dużym znaczeniu medycznym [1, 2]. Charakter pierścienia benzenowego związków aromatycznych odgrywa kluczową rolę w działaniu leków ze względu na jego strukturę przestrzenną i specyficzną reaktywność. Wprowadzenie odpowiednich podstawników do pierścienia aromatycznego, możliwość uzyskania szeregu izomerów oraz zmienne właściwości w zależności od liczby podstawników decydują o szerokim zastosowaniu arenów w produkcji leków [3]. Płaskość cząsteczki arenu, zdolność do wiązania się z receptorami komórkowymi za pomocą oddziaływań van der Waalsa, a także zdolność do przenoszenia ładunku powoduje, że pierścień benzenowy może służyć jako modulator, zwiększając lub zmniejszając intensywność odpowiedzi na cząsteczkę, która z natury jest inaczej bioaktywna [4].

W pracy wskazano udział arenów w produkcji i stosowaniu proleków. Do aromatycznych proleków zaliczono proleki zawierające pierścień aromatyczny w części aktywnej leku i/lub w prougrupowaniu. Przedstawiono klasyfikację proleków, zastosowanie, sposoby konstruowania oraz ich aktywację.

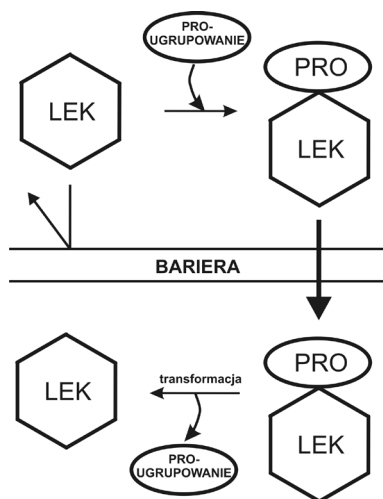
### 1. PROLEKI I ICH KLASYFIKACJA

Skuteczność działania leków zależy od wielu czynników, często ze sobą powiązanych. W badaniach nad ulepszeniem dotychczas znanych leków lub produkcją nowych, dąży się do zmniejszenia ich ogólnej toksyczności dla organizmu, przy jednoczesnym zwiększaniu skuteczności terapeutycznej oraz lepszego ukierunkowania leku do miejsca działania terapeutycznego. Skuteczny terapeutycznie lek powinien w całej dawce trafiać i działać dokładnie w miejscu schorzenia [3, 5]. Stąd też przeprowadza się modyfikacje substancji czynnych umożliwiające im osiągnięcie miejsca docelowego, podnoszące właściwości lecznicze lub polepszające ich cechy organoleptyczne [6, 7].

Modyfikacje leków zbyt szybko metabolizowanych polegają na opóźnieniu czasu aktywacji do momentu, w którym lek dotrze do odpowiedniego miejsca docelowego lub wydłużeniu czasu trwania przemiany metabolicznej. Pozwala to na stałe utrzymywanie niskiego stężenia leku w organizmie. Leki z grup onkostatycznych i immunosupresyjnych ze względu na mechanizm swojego działania często cechują się wysoką toksycznością. Aby zminimalizować uboczne skutki ich działania podaje się je w formie nieaktywnej i nietoksycznej. Przekształcenie takich leków do ich

form terapeutycznie czynnych zachodzi wówczas w miejscu działania terapeutycznego [1, 3, 8].

Dystrybucja leku w organizmie oraz jego dostępność zależy od rozpuszczalności. Transport leku może wymagać środowiska hydrofilowego, podczas gdy miejsce docelowe może mieć charakter hydrofobowy. Modyfikacja leku poprawiająca jego rozpuszczalność polega na przyłączeniu długiego, hydrofilowego lub hydrofobowego „ogona”. Powoduje to odpowiednio, zwiększenie czasu przebywania w krwioobiegu lub wzmacnia charakter hydrofobowy takich substancji, zwiększając tym samym ich możliwość przenikania przez błony komórkowe [1, 5]. Takimi zmodyfikowanymi substancjami mogą być proleki. Termin ten został po raz pierwszy użyty przez Alberta w stosunku do związku farmakologicznie nieaktywnego, który poprzez metaboliczną biotransformację ulega przekształceniu do aktywnego leku [1]. Zgodnie z definicją IUPAC z 1998 roku, prolek to każdy związek leczniczy posiadający nietoksyczne ugrupowania ochronne (pro-ugrupowania), które wprowadzane są w celu eliminacji niepożądanych właściwości związku macierzystego [1, 3]. Sposób działania proleków przedstawia Rysunek 1.



Rysunek 1. Mechanizm działania proleków [9]

Figure 1. Mechanism of prodrugs action [9]

Znanych jest kilka sposobów klasyfikacji proleków. Najpopularniejsze z nich przedstawiono w Tabeli I. Proleki związane z nośnikami aby ulec aktywacji muszą podlegać przekształceniu do formy wolnej na drodze hydrolizy, utleniania lub redukcji [1, 3, 10]. Wiązanie występujące między lekiem a nośnikiem powinno być na tyle nietrwałe, aby lek mógł się uwolnić *in vivo*. Jednocześnie pro-ugrupowanie nie może być toksyczne ani biologicznie aktywne po odłączeniu się od leku [1, 3].

Tabela 1. Klasyfikacja proleków [3, 6, 10, 11]  
 Table 1. Prodrugs classification [3, 6, 10, 11]

Klasyfikacja	Klasa	Podklasa	Opis
wg Wermuth'a	Proleki związane z nośnikiem	Proleki dwuelementowe	Pojedynczy nośnik związany z lekiem
		Proleki trójelementowe	Lek połączony z nośnikiem za pomocą łącznika
		Proleki wzajemne	Dwa współdziałające leki będące dla siebie wzajemnie nośnikami
	Bioprekursory		Związki aktywowane w wyniku jednej lub szeregu reakcji metabolicznych
Chemiczna	Proleki związane z nośnikami		
	Bioprekursory		
	Proleki makromolekularne		Nośnikiem jest makrocząsteczka, np. glikol polietylenowy
	Koniugaty lek-przeciwiało		Nośnikiem jest przeciwciało skierowane przeciwko odpowiedniemu antygenowi
Ze względu na miejsce przekształcenia proleku w aktywny lek	Typ I (aktywacja wewnątrzkomórkowa)	Podtyp IA	Przekształcenie w komórce docelowej
		Podtyp IB	Przekształcenie w komórkach organów podstawowej przemiany materii
	Typ II (aktywacja pozakomórkowa)	Podtyp IIA	Aktywacja w środowisku płynów żołądkowo-jelitowych
		Podtyp IIB	Aktywacja w układzie krążenia lub w innym przedziale płynów pozakomórkowych
		Podtyp IIC	Aktywacja w pobliżu komórki docelowej
	Typ mieszany		Proleki należące do wielu kategorii

## 2. AROMATYCZNE PROLEKI W FARMAKOTERAPII

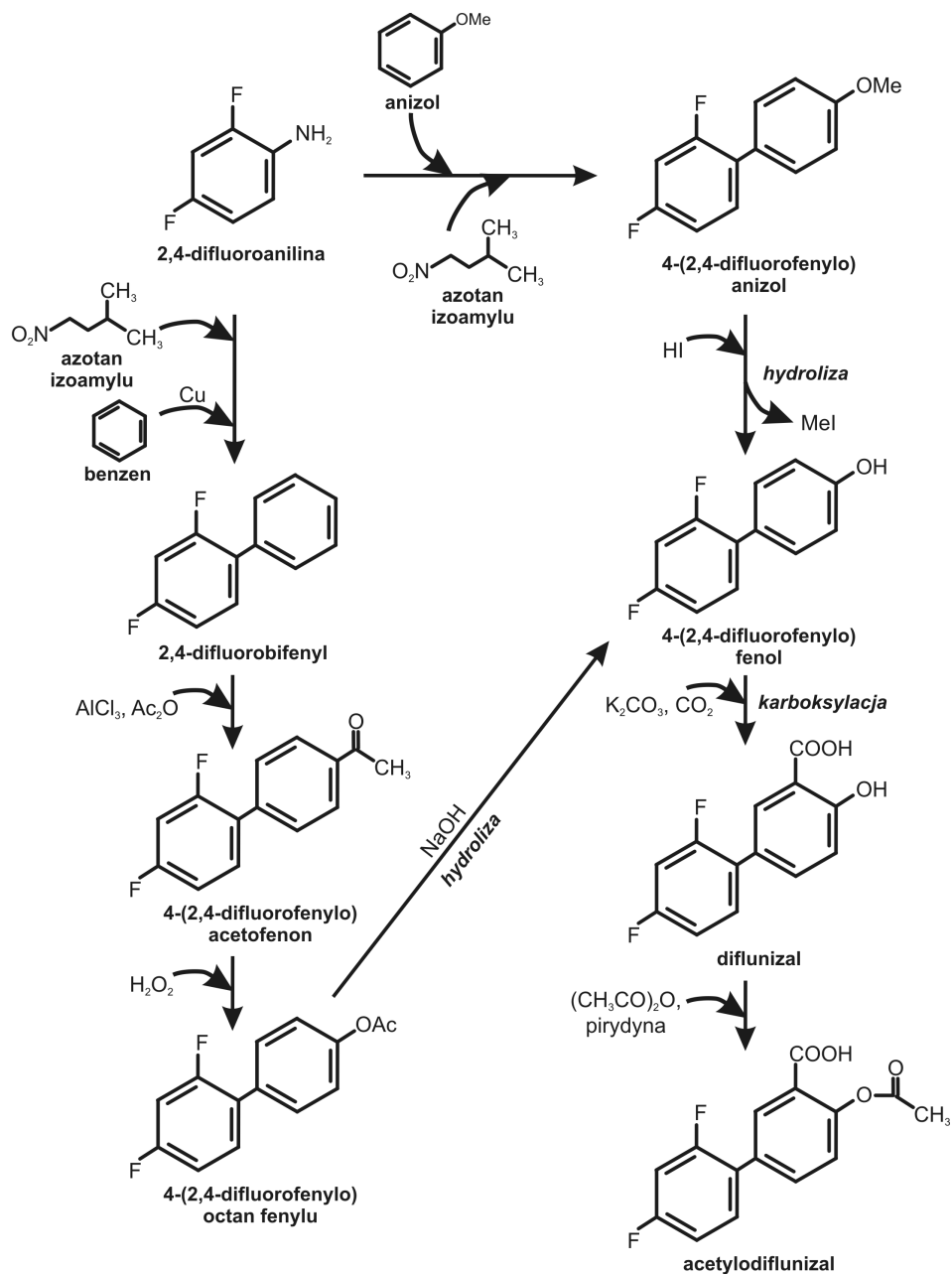
Pierwszym znanym prolekiem był acetanilid powszechnie stosowany w XIX wieku jako lek przeciwbólowy. Jego farmakologicznie czynną postacią jest aceta-minofen (paracetamol) powstały w wyniku hydroksylacji pierścienia aromatycznego acetanilidu [1]. Do jednych z najczęściej stosowanych proleków o strukturze aromatycznej należy również aspiryna (kwas acetylosalicylowy). Lecnicze działanie salicylanów znane było już w starożytności, kiedy to wyciąg z kory wierzby (*Salix* sp.) stosowano w celu łagodzenia bólów porodowych. Pierwszej chemicznej syntezy kwasu salicylowego (reakcja Kolbego) dokonano w 1859 roku. Jednak otrzymany związek charakteryzował się drażniącym działaniem na układ pokarmowy. W wyniku acetylowania kwasu salicylowego uzyskano aspirynę, która nie wykazywała już takiego efektu ubocznego [1, 2].

Obecnie jedną z najczęściej stosowanych reakcji w produkcji proleków jest reakcja estryfikacji. Otrzymane estry w organizmie ulegają hydrolizie z udziałem



esteraz do formy aktywnej. Pochodne estrowe o różnym stopniu lipofilowości, hydrofilowości oraz trwałości uzyskuje się poprzez oddziaływanie z czynnikami o różnej elektroujemności lub poprzez oddziaływania steryczne [1, 3]. Ze względu na niską specyficzność działania esteraz może dochodzić jednak do niepożądanych reakcji hydrolizy estrów. Przykładem może być hydroliza aspiryny w żołądku prowadząca do uwolnienia, drażniącego dla komórek błony śluzowej żołądka, kwasu salicylowego [2, 12]. Alternatywnym rozwiązaniem jest benorylat, prolek rozpuszczalny w tłuszczach będący estrem kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu (*N*-acetylo-*p*-aminofenol). Jest to bezwonny i pozbawiony smaku związek, dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, wykazujący działanie podobne do aspiryny [13]. Jego absorpcja po podaniu doustnym zachodzi w przewodzie pokarmowym, gdzie następnie jest hydrolizowany przez esterazy jelitowe [14].

Difluorofenylową pochodną kwasu salicylowego, stosowaną jako niesteroidowy lek przeciwzapalny, jest diflunizal, syntetyzowany z 2,4-difluoroaniliny przez dwuazowanie azotynem izoamylu i kondensację z anizolem. Powstały 4-(2,4-difluorofenylo) anizol podlega hydrolizie do 4-(2,4-difluorofenylo) fenolu, a następnie karboksylacji w obecności  $\text{CO}_2$  i  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Inną metodą otrzymywania jest dwuazowanie 2,4-difluoroaniliny azotanem izoamylu, a następnie kondensacja z benzenem w obecności miedzi, w wyniku czego powstaje 2,4-difluorobifenyl, który jest acetylowany do 4-(2,4-difluorobifenilo) acetofenonu. Ulega on utlenianiu do 4-(2,4-difluorobifenilo) octanu fenylu, a następnie hydrolizie do 4-(2,4-difluorofenylo) fenolu [15]. Diflunizal charakteryzuje się wyższą skutecznością i dłuższym działaniem niż aspiryna, jest jednak wiązany przez ludzką albuminę, co ogranicza jego transport do miejsca docelowego działania. Do tkanek może być bowiem transportowana tylko wolna frakcja leku. Wysokie powinowactwo diflunizalu do ludzkiej albuminy powoduje, że musi być on stosowany w wysokich dawkach, co może prowadzić do nasilenia efektów ubocznych ze strony układu pokarmowego. Rozwiązaniem tego problemu jest synteza acetylodiflunizalu. W organizmie w obecności acetylodiflunizalu oraz ludzkiej albuminy dochodzi do reakcji transacetylacji. Prowadzi to do uwolnienia diflunizalu i acetylacji albuminy, która charakteryzuje się znacząco niższym powinowactwem do diflunizalu [16]. Drogi otrzymywania acetylodiflunizalu przedstawiono na Rysunku 2.

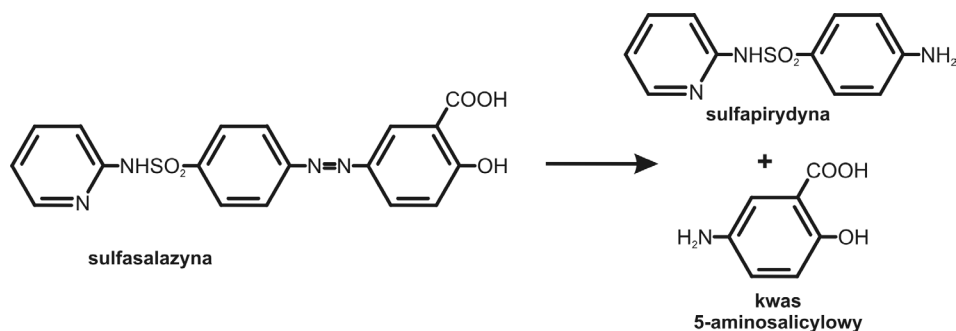


Rysunek 2. Drogi otrzymywania acetyldiflunizalu [15, 16]

Figure 2. Acetyl diflunizal synthesis pathway [15, 16]

Powszechnie stosowanymi w leczeniu zapalenia okrężnicy jest kwas 5-amino-salicylowy (mesalazyna) o działaniu przeciwzapalnym oraz sulfapyrydyna wykazująca właściwości przeciwbakteryjne [17]. Leki te zostały połączone poprzez wiązanie

dwuazowe w pozycji piątej pierścienia kwasu 5-aminosalicylowego, co doprowadziło do uzyskania makrocząsteczkowego układu transportującego sulfasalazyny. Prolek ten jest metabolizowany w okrężnicy przez bakterie beztlenowe do aktywnych form leków. Pozwala to na uzyskanie wysokiego stężenia leku w błonie śluzowej okrężnicy [18, 19]. Rysunek 3 przedstawia składowe sulfasalazyny.



Rysunek 3. Transformacja sulfasalazyny do form aktywnych leków [18, 19]

Figure 3. Transformation of sulfasalazine to active forms [18, 19]

Poznanie mechanizmów transportu poprzez barierę krew-mózg umożliwiło syntezę proleków docierających do miejsc docelowych w ośrodkowym układzie nerwowym, wykorzystujących białka transportujące [20]. Przykładem takiego proleku jest L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina), polarny prekursor dopaminy, który stosowany jest w leczeniu choroby Parkinsona, związanej z niedoborem dopaminy w istocie czarnej mózgu [17, 21, 22].

Dopamina nie może być stosowana w terapii leczniczej ze względu na swoją polarność i brak zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg. L-DOPA pomimo wyższej polarności może być wykorzystywany jako prolek, gdyż białko transportujące rozpoznaje go jako aminokwas i w tej postaci przenosi przez barierę krew-mózg [21, 22]. Po przekroczeniu bariery krew-mózg L-DOPA jest transportowana do neuronów dopaminergicznych, gdzie ulega przekształceniu do dopaminy [20]. Jednak ze względu na obecność dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w błonie śluzowej jelita oraz w wątrobie i nerkach, część proleku ulega przekształceniu zanim dotrze do miejsca docelowego [17]. Ze względu na częściową dekarboksylację L-DOPA w układzie pokarmowym często stosuje się zmodyfikowaną formę tego proleku – D-fenyloglicyno-L-DOPA. Forma ta ulega szybszej absorpcji w jelicie z udziałem jelitowego transportera peptydowego I (PepT1) [22].

Analogiem L-DOPA jest inny prolek –  $\alpha$ -Metyl-DOPA (kwas 2-amino-3-(3,4-dihydroksyfenylo)-2-metylopropanowy) stosowany powszechnie w latach 70. i 80. w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a obecnie wykorzystywany w leczeniu jego ciężkich postaci [23]. Jako cząsteczka pozbawiona ładunku, może być on transportowany za pomocą systemu transportującego L-aminokwas (system L) [21].  $\alpha$ -Metyl-DOPA charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania. Może ulegać

przekształceniu przez  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy do  $\alpha$ -metylonoradrenaliny, będąc jednocześnie substratem w szlaku biosyntezy katecholamin.  $\alpha$ -Metylonoradrenalina jest słabym neuroprzebieżnikiem odpowiedzialnym za stymulację presynaptycznych  $\alpha$ -adrenoreceptorów. Ich aktywacja w pniu mózgu hamuje współczulny układ nerwowy, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi [17]. Jednak  $\alpha$ -metyl-DOPA jest również kompetycyjnym inhibitorem dekarboksylazy L-DOPA. Stąd odpowiada za blokowanie powstawania dopaminy, co może prowadzić do depresji, apatii lub parkinsonizmu [24].

Pochodne związków aromatycznych są z powodzeniem stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych. Przykładem mogą być estry klindamycyny i chloramfenikolu, wykazujące działanie bakterioobójcze oraz bakteriostatyczne na wybrane bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, jak i bakterie z rodzaju *Mycoplasma* [25]. Wolny chloramfenikol jest gorzki, dlatego też w postaci doustnej podaje się jako palmitynian chloramfenikolu, który jako związek nierozpuszczalny w wodzie pozbawiony jest smaku. W antybiotykoterapii stosowany jest również dożylnie podawany bursztynian chloramfenikolu [3, 25]. Estry te podlegają w organizmie hydrolizie z udziałem odpowiednich esteraz [1].

Dużą grupą proleków stosowanych w zwalczaniu infekcji bakteryjnych są pochodne penicyliny. Ampicylina to kwasoodporny półsyntetyk penicyliny o niskiej biodostępności. Osiągnięcie wysokiego stężenia tkankowego wymaga stosowania wysokich dawek leku. Przyczynia się to do zmian mikroflory jelita grubego i w konsekwencji może być przyczyną biegunek. Modyfikacja polegająca na przyłączeniu grupy estrowej do terminalnej grupy karboksylowej ampicyliny zwiększa lipofilowość leku [17]. Ułatwia to wchłanianie nieaktywnego leku, który po hydrolizie w miejscu docelowym przechodzi w formę aktywną [26]. Aktualnie dostępne są trzy estry ampicyliny: piwampicylina, bakampicylina i talampicylina. Hydroliza piwampicyliny prowadzi do uwolnienia formaldehydu i kwasu piwalinowego, talampicyliny – 2-karboksybenzaldehydu, a bakampicyliny – aldehydu octowego, etanolu i dwutlenku węgla [17]. Stężenie ampicyliny w miejscu docelowym otrzymywane po podaniu tych estrów jest do pięciu razy wyższe niż to, obserwowane po podaniu czystej ampicyliny [26].

W badaniach nad komórkami nowotworowymi wykazano podwyższony poziom niektórych enzymów, między innymi  $\beta$ -glukuronidazy [27]. Zjawisko to wykorzystano w produkcji proleków aktywowanych przez  $\beta$ -glukuronidazę. W terapii nowotworowej niewielkich guzów stosuje się cytotoksyczną antracyklinę-doksorubicynę (DOX). Podawana jest ona w formie proleku z przyłączonym karbaminianem glukuronylu (DOX-GA3). Aktywacja proleku zachodzi pod wpływem  $\beta$ -glukuronidazy, która uwalnia DOX z koniugatu [5].

Hipoksja jest cechą, która odróżnia komórki nowotworowe od komórek zdrowych, dzięki czemu takie komórki mogą być obiektem terapii celowanej [28]. Większość proleków aktywowanych hipoksją podlega redukcji z udziałem reduktaz, co prowadzi do powstania cytotoksycznych produktów. W warunkach prawidłowego

utlenowania komórki pierwszy produkt redukcji ulega ponownemu utlenieniu do nieaktywnego proleku, co zabezpiecza zdrowe komórki przed cytotoksycznym działaniem leku [29]. Prolekami aktywowanymi hipoksją są związki o strukturze N-tlenku oraz związki nitroaromatyczne. Banoksantron (1,4-*bis*{[2-(dimetyloamino)etylo]amino}-5,8-hydroksyantracen-9,10-dion-*bis*-N-tlenek) w warunkach hipoksji ulega aktywacji do cytotoksycznego metabolitu alkiloaminoantrachinonu, analogu mitoksantronu. Powstały metabolit ma zdolność do wiązania się z DNA i działania jako inhibitor topoizomerazy II [7]. Prolekiem wykazującym identyczny mechanizm działania jak banoksantron jest tirapazamina, której aktywacja zachodzi na skutek redukcji z udziałem wewnątrzkomórkowej reduktazy-cytochrom P450 oraz syntazy tlenu azotu [30].

Związki aromatyczne są również substratami w produkcji proleków aktywowanych przez światło, wykorzystywanych w fotodynamicznej terapii nowotworowej. Polega ona na podaniu światłoczułych związków zwanych fotouczulaczami, które pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali przekształcają się w reaktywne związki o działaniu cytotoksycznym, między innymi poprzez generowanie reaktywnych form tlenu [31]. Związki światłoczułe wykazują powinowactwo do komórek nowotworowych, po podaniu dożylnym wędrują i gromadzą się w zmienionych nowotworowo komórkach [32]. Większość eksperymentalnych oraz klinicznie stosowanych fotouczulaczy posiada w swojej strukturze naturalnie występujące w przyrodzie tetrapireole cykliczne, takie jak porfiryny, chloryny czy bakteriochloryny [8, 32].

Dotychczas opisano dwa mechanizmy aktywacji fotouczulaczy. Pierwszy z nich zachodzi, gdy stężenie tlenu w środowisku jest obniżone. Po wzbudzeniu fotouczulacza następuje przeniesienie wodoru lub elektronu między wzbudzonym fotouczulaczem a komórką nowotworową, co prowadzi do powstania form wolnorodnikowych bezpośrednio w komórce nowotworowej. Formy te reagują z tlenem molekularnym tworząc reaktywne formy tlenu (ROS), takie jak:  $O_2^{\cdot -}$  (anionorodnik ponadtlenkowy),  $HO_2^{\cdot}$  (rodnik wodoronadtlenkowy),  $\cdot OH$  (rodnik hydroksylowy), które utleniając biomolekuły niszczą tkanki nowotworowe. W mechanizmie drugim, wzbudzony tripletowy fotouczulacz przekazuje energię na tlen cząsteczkowy, powodując przejście z podstawowego stanu tripletowego do wzbudzonego stanu singletowego, który wykazuje silne właściwości utleniające. Oddziałuje on z lipidami, białkami oraz kwasami nukleinowymi powodując śmierć komórek. Czas życia tlenu singletowego, jak i jego zasięg jest niewielki, dzięki czemu uszkodzenia dotyczą tylko sąsiedztwa struktur, do których wprowadzono fotouczulacz [32, 33].

Pierwszym zastosowanym fotouczulaczem była hematoporfiryna, która dała początek pierwszej generacji związków należących do pochodnych hematoporfiryny. Otrzymywano je w wyniku traktowania związku wyjściowego – hematoporfiryny kwasem siarkowym oraz kwasem octowym. Pochodne hematoporfiryny zawierały porfiryny w postaci monomerów, dimerów oraz oligomerów. Po oczyszczeniu z nieaktywnych monomerów porfirynowych uzyskano najczęściej stosowany foto-

uczulacz – porfimer sodu [8, 34]. Prolekiem stosowanym w fotodynamicznej terapii nowotworowej jest również *m*-tetrahydroksyfenylochloryna. Substancją aktywną tego proleku jest termoporfiryna, do której przyłączone są etanol oraz glikol propylenowy. Prolek ten znalazł zastosowanie w leczeniu nowotworów szyi i głowy [35].

Obecnie stosowane są również związki należące do II generacji syntetycznych fotouczulaczy, których budowa oparta jest na pierścieniach porfiryńowych i porfiryńopodobnych. Zaistnienie możliwości stworzenia substancji uczulających na światło powiązanych z przeciwciałami dało początek III generacji tych leków. Łączą one w sobie wysoką skuteczność związków II generacji z większym powinowactwem do receptorów komórek nowotworowych, czego efektem jest zmniejszenie uszkodzenia otaczających tkanek [8, 32]. Tabela 2 przedstawia proleki stosowane w fotodynamicznej terapii nowotworowej.

Tabela 2. Fotouczulacze lub ich prekursorzy stosowane w fotodynamicznej terapii nowotworowej [3, 8, 32]  
Table 2. Photosensitizers and their precursors in photodynamic anticancer therapy [3, 8, 32]

Nazwa chemiczna	$\lambda$ wzbudzenia [nm]	Wskazania
sól sodowa porfimeru	630	Leczenie paliatywne niedrobnokomórkowego raka płuc zamykającego światło oskrzeli, raka przełyku zamykającego światło przełyku oraz przełyku Barretta
ester metylowy kwasu acylofenyloalanino-aminolewulinowego	635	Rogowacenie słoneczne, powierzchowne i(lub) guzkowate postaci raka podstawnkomórkowego
werteporfina	689	Leczenie zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem
temoporfin	652	Leczenie paliatywne zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi

Odmienne budowa i funkcjonowanie tkanek nowotworowych umożliwia projektowanie proleków wykorzystywanych w aktywnym i celowanym transporcie. Wykorzystują one różnego rodzaju nośniki, między innymi przeciwciała, które rozpoznają specyficzne antygeny lub ligandy mające wysokie powinowactwo do receptorów występujących na komórkach nowotworowych [8, 32]. Aktywacja takich proleków polega na rozpoznaniu antygeny lub receptora, który znajduje się na powierzchni komórki docelowej przez specyficzny nośnik połączony z lekiem, a następnie wchłonięcie takiego koniugatu. Koniugat jest wchłaniany przez wpuklającą się do wnętrza komórki błonę tworzącą endosom wczesny. Na skutek działania pompy protonowej następuje spadek pH do wartości 5, co prowadzi do hydrolizy wiązania kowalencyjnego występującego między lekiem a nośnikiem. Nośnik w postaci receptora lub antygeny powraca w pęcherzyku transportującym na powierzchnię błony, natomiast endosom wczesny wędruje do wnętrza komórki i przekształca się w endosom późny, do którego przyłączają się pęcherzyki hydrolityczne. Prowadzi to

do przekształcenia się endosomu w lizosom, w którym następuje hydroliza proleku i uwolnienie jego aktywnej formy do cytozolu [36, 37].

Przykładem ciała monoklonalnego stosowanego w produkcji immunokoniuatów może być gemtuzumab ozogamycyny. Jego kowalencyjne połączenie z pochodną kalicheamycyny stało się skutecznym lekiem, stosowanym w latach 2002–2010, w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u osób powyżej 60 roku życia, u których niemożliwe było zastosowanie standardowej chemioterapii [38, 39]. Kalicheamycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem mającym na celu zerwanie wiązań fosfodiesterowych w helisie DNA i indukowanie apoptozy [39].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się syntezie leków antywirusowych, będących analogiami nukleozydów, hamujących replikację wirusów o ograniczonym negatywnym działaniu na zdrowe komórki. Wykazują one wysoką selektywność w stosunku do komórek zakażonych wirusem ponieważ nie stanowią substratu dla polimerazy DNA niezainfekowanych komórek [36]. Przykładem takiego leku może być acyklowir wykazujący dużą skuteczność przeciw wirusowi *herpes simplex* (wirus opryszczki) w infekcjach opryszczki, a także przeciw wirusowi *varicella zoster* wywołującego ospę wietrzną oraz półpaśca [40, 418].

Ze względu na niską rozpuszczalność oraz słabą przenikalność przez błony acyklowiru cechuje się jednak niską biodostępnością. W celu zwiększenia przyswajalności acyklowiru dokonuje się szeregu jego modyfikacji. Przykładem może być przyłączenie reszty waliny (Val) do grupy hydroksylowej acyklowiru, które zwiększa trzykrotnie biodostępność proleku [41]. Wykazano, iż przyłączenie dipeptydu Val-Val do acyklowiru umożliwia jego transport komórkowy z wykorzystaniem specyficznych transporterów oligopeptydów [40].

Inną modyfikacją acyklowiru jest jego fosforylacja, która może zachodzić w organizmie z udziałem kinaz: nukleozydodifosforanowej, pirogronianowej, kreatynowej, fosfoglicerynianowej, guanylanowej, jak również tymidynowej wirusa lub reszta fosforanowa może być przyłączana w procesie syntezy proleku [42].

Wprowadzenie w procesie syntezy grupy fosforanowej do acyklowiru poprawia jego właściwości terapeutyczne poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa HIV, który nie posiada własnej kinazy [43].

### 3. UWAGI KOŃCOWE

W ulepszaniu dotychczas stosowanych leków dąży się do zmniejszenia ich toksyczności, przy jednoczesnym zwiększaniu efektywności i specyficzności działania. W tym celu projektuje się zmodyfikowane leki (proleki), co prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia lipofilności, wydłużenia czasu trwania aktywacji, opóźnienia momentu aktywacji lub zwiększeniu skuteczności w pokonywaniu barier. Prolekiem jest każdy środek leczniczy, do którego wprowadza się nieaktywne i nietoksyczne ugrupowania mające na celu eliminację niepożądanych właściwości leku macierzystego. Szeroką grupę proleków stanowią areny. Idealny prolek ulega aktywacji



w miejscu docelowym poprzez fosforylację, dekarboksylację, redukcję, deaminację oksydacyjną lub cyklizację. Stosowanie proleków pozwoliło na ograniczenie skutków ubocznych przy jednocześnie zwiększonym efekcie terapeutycznym.

## PODZIĘKOWANIE

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/09/B/NZ9/00244.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Abu-Jaish, S. Jumaa, R. Karaman, *Prodrug overview [w:] Prodrugs design – a new era*, R. Karaman (Red.), Nova Publisher, USA, 2014.
- [2] P.K. Halen, P.R. Murumkar, R. Giridhar, M.R. Yadav, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2009, **9**, 124.
- [3] J.B. Zawilska, J. Wojcieszak, A.B. Olejniczak, *Pharmacol. Rep.*, 2013, **65**, 1.
- [4] W. Chen, Y. Han, X. Peng, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 7410.
- [5] M. Grzybek, P. Wyrozumska, K. Sdebelska, A.F. Sikorski, *Med. Weter.*, 2002, **58**, 420.
- [6] B. Testa, *Curr. Opin. Chem Biol.*, 2009, **13**, 338.
- [7] O. Tredan, A.B. Garbens, A.S. Lalani, I.F. Tannock, *Cancer Res.*, 2009, **69**, 940.
- [8] R. Musiol, M. Serda, J. Polanski, *Curr. Pharm. Des.*, 2011, **17**, 3548.
- [9] V.J. Stella, *Prodrugs: challenges and rewards*, part I, Springer, New York 2007.
- [10] B. Testa, *Biochem. Pharmacol.*, 2004, **68**, 2097.
- [11] KUEI-MENG WU: „A new classification of prodrugs: regulatory perspectives”-Pharmaceuticals, *2*(3), 77-81 (2009).
- [12] J. Choi, H.R.B. Raghavendran, N.Y. Sung, J.H. Kim, B.S. Chun, D.H. Ahn, H.S. Choi, K.W. Kang, J.W. Lee, *Chem. Biol. Interact.*, 2010, **183**, 249.
- [13] D.N. Croft, J.H.P. Cuddigan, C. Sweetland, *Br. Med. J.*, 1972, **3**, 545.
- [14] F.M. Williams, U. Moore, R.A. Seymour, E.M. Mutch, E. Nicholson, P. Wright, H. Wynne, P.G. Blain, M.D. Rawlins, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, **28**, 703.
- [15] H.D. Tabba, M.E. Abdel-Hamid, M.M. Al-Arab, M.M. Hasan, S. Abu-Lafi, N.M. Najib, *Int. J. Pharm.*, 1989, **54**, 57.
- [16] F. Yang, Z.Y. Ma, Y. Zhang, G.Q. Li, M. Li, J.K. Qin, O. Lockridge, H. Liang, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2013, **84**, 549.
- [17] D.G. Waller, C.F. George, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, **28**, 497.
- [18] K. Lingertat-Walsh, S.E. Walker, S. Law, M. Abesamis, P. Sales, *Can. J. Hosp. Pharm.*, 2006, **59**, 194.
- [19] S. Nikfar, R. Rahimi, A. Rezaie, M. Abdollahi, *Dig. Dis. Sci.*, 2009, **54**, 1157.
- [20] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2008, **7**, 255.
- [21] H. Uchino, Y. Kanai, D.K. Kim, M.F. Wempe, A. Chairoungdua, E. Morimoto, M.W. Anders, H. Endou, *Mol. Pharmacol.*, 2002, **61**, 729.
- [22] Ch.L. Wang, Y.B. Fan, H.H. Lu, T.H. Tsai, M.Ch. Tsai, H.P. Wang, *J. Biomed. Sci.*, 2010, **17**, 71.
- [23] G.T. Mah, A.M. Tejani, V.M. Musini, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, **4**, 1.
- [24] I.A.A. Ibrahim, N. Shahzad, F.S. Al-Joudi, S.S. Al-Ghamdi, M.A. Alshagga, N.M. Hammodi, *Clin. Exp. Pharmacol.*, 2013, **3**, 136.
- [25] M.J. Kasten, *Med. Prak.*, 2000, **10**, 71.



- [26] I. Paternotte, H.J. Fan, P. Screve, M. Claesen, P.M. Tulkens, E. Sonveaux, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 493.
- [27] P.H.J. Houba, E. Boven, I.H. Van Der Meulen-Muileman, R.G.G. Leenders, J.W. Scheeren, H.M. Pinedo, H.J. Haisma, *Br. J. Cancer*, 2001, **84**, 550.
- [28] J.M. Brown, W.R. Wilson, *Nat. Rev. Cancer*, 2004, **4**, 437.
- [29] W.A. Denny, *Lancet Oncol.*, 2000, **1**, 25.
- [30] Y. Jounaidi, D.J. Waxman, *Cancer Res.*, 2000, **60**, 3761.
- [31] J.P. Celli, B.Q. Spring, I. Rizvi, C.L. Evans, K.S. Samkoe, S. Verma, B.W. Pogue, T. Hasan, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2795.
- [32] B. Moses, Y. You, *Med. Chem.*, 2013, **3**, 192.
- [33] A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin, *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 2004, **1**, 279.
- [34] T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, **90**, 889.
- [35] P. Cramers, M. Ruevekamp, H. Oppelaar, O. Dalesio, P. Baas, F.A. Stewart, *Br. J. Cancer*, 2003, **88**, 283.
- [36] C.P. Leamon, J.A. Reddy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2004, **56**, 1127.
- [37] R.J. Lee, S. Wang, P.S. Low, *BBA-Mol. Cell Res.*, 1996, **1312**, 237.
- [38] M. Szwed, A. Marczak, A. Rogalska, A. Matusiak, Z. Józwiak, *Nowotwory-J. Oncol.*, 2010, **60**, 442.
- [39] B. Piątkowska-Jakubas, A. Nowakowska-Kopera, A.B. Skotnicki, *Acta Haematol. Pol.*, 2005, **36**, 5.
- [40] B.S. Anand, J.M. Hill, S.Dey, K. Maruyama, P.S. Bhattacharjee, M.E. Myles, Y.E. Nashed, A.K. Mitra, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, **44**, 2529.
- [41] R. Karaman, K.K. Dajani, A. Qtait, M. Khamis, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2012, **79**, 819.
- [42] W.H. Miller, R.L. Miller, *Biochem. Pharmacol.*, 1982, **31**, 3879.
- [43] Ch. Vanpouille, A. Lisco, M. Derudas, E. Saba, J.Ch. Grivel, B. Brichacek, F. Scrimieri, R. Schinazi, D. Schols, Ch. McGuigan, J. Balzarini, L. Margolis, *J. Infect. Dis.*, 2010, **201**, 635.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 marca 2015



**CIECZE JONOWE ORAZ POTENCJALNE OBSZARY  
ICH ZASTOSOWAŃ W PRZEMYŚLE CHEMICZNYM**

**IONIC LIQUIDS AND POTENTIAL AREAS OF THEIR  
APPLICATIONS IN CHEMICAL INDUSTRY**

**Paweł Borowiecki\*, Maria Bretner, Jan Pleniewicz**

*Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, Instytut Biotechnologii  
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa*

*\*e-mail: pawel\_borowiecki@onet.eu lub pborowiecki@ch.pw.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Uwagi końcowe

Podziękowania

---



**Mgr inż. Paweł Borowiecki** w roku 2010 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Uczestnik stażu zagranicznego w zespole Profesora Michela Therisod w Laboratoire de Chimie Bioorganique et Bioinorganique-LCBB Universite PARIS-SUD 11. Od 2010 r. pracownik Zakładu Technologii i Biotechnologii Środków Lecznicych w Instytucie Biotechnologii. Specjalność – synteza związków heterocyklicznych o właściwościach biologicznych (w tym optycznie czynnych cieczy jonowych), kataliza enzymatyczna z zastosowaniem lipaz. Zainteresowania naukowe: biała biotechnologia

(biotransformacje związków organicznych), chemia medyczna oraz biotechnologia farmaceutyczna.



**Prof. dr hab. Maria Bretner** w roku 1974 ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Stopień doktora nauk biologicznych uzyskała w 1997 r., a doktora habilitowanego w 2006 r. w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN. W latach 1997–1999 odbywała staż po doktoracie w Pracowni Projektowania i Syntezy Leków na University of Maryland (Baltimore County, USA). Od 2007 roku pracuje na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Obecnie kierownik Zakładu Technologii i Biotechnologii Środków Lecznicych, PW. Specjalność – synteza i badania biologicznie aktywnych

związków heterocyklicznych, kataliza enzymatyczna.



**Prof. dr hab. Jan Plenkiewicz** w roku 1962 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Stopień doktora chemii uzyskał w 1969 r., a habilitacje w 1979 r. Uczestnik staży podoktoranckich na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu Queen's (Kingston, Kanada) oraz Uniwersytetu Alberta (Edmonton, Kanada). Od 2006 profesor zwyczajny na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Specjalność – synteza biologicznie aktywnych związków heterocyklicznych (w tym optycznie czynnych cieczy jonowych), kataliza enzymatyczna z zastosowaniem lipaz.

## ABSTRACT

Ionic liquids (ILs) compose a group of chemical compounds of ionic nature consisting of organic cation and inorganic or organic anion, whose melting point does not exceed 100°C (373,15 K). These compounds play a very important role in scientific investigations as well as in industrial organic synthesis, both in high-tonnage productions as well as low-tonnage technologies of high added-value chemicals and materials. Ionic liquids are mostly used as alternative media and/or catalysts for desired chemical reactions. Multifunctionality and popularity of ionic liquids applications mainly stems from their beneficial physicochemical properties, such as: (i) very low vapor pressure, (ii) negligible viscosity, (iii) high overall- and thermal-stability, (iv) incombustibility and non-explosiveness, (v) high heat capacity, (vi) good solubility of most organic compounds (including polymers) as well as organometallic and inorganic compounds (including gases), (vii) low compressibility, and (viii) high electrochemical conductivity. Moreover, ionic liquids (x) exist in liquid state in a very wide range of temperature, (xi) exhibit a wide range of electrochemical stability as well as (xii) improve properties of enzymes and other biocatalysts, positively impacting on their activity, stability, enantioselectivity and/or stereoselectivity. It is worth noting that ionic liquids increasingly constitute a target products of defined commercial characteristics, such in the case of: electrochemicals, chemo-therapeutics, environmental anti-degradation agents, effective and safe agrochemicals etc. In this review, with 238 refs., development trends and potential applications of ionic liquids is presented.

Keywords: ionic liquids (ILs), properties of ILs, applications of ILs, prospects of ILs  
Słowa kluczowe: ciecze jonowe (ILs), właściwości ILs, zastosowania ILs, perspektywy ILs

---

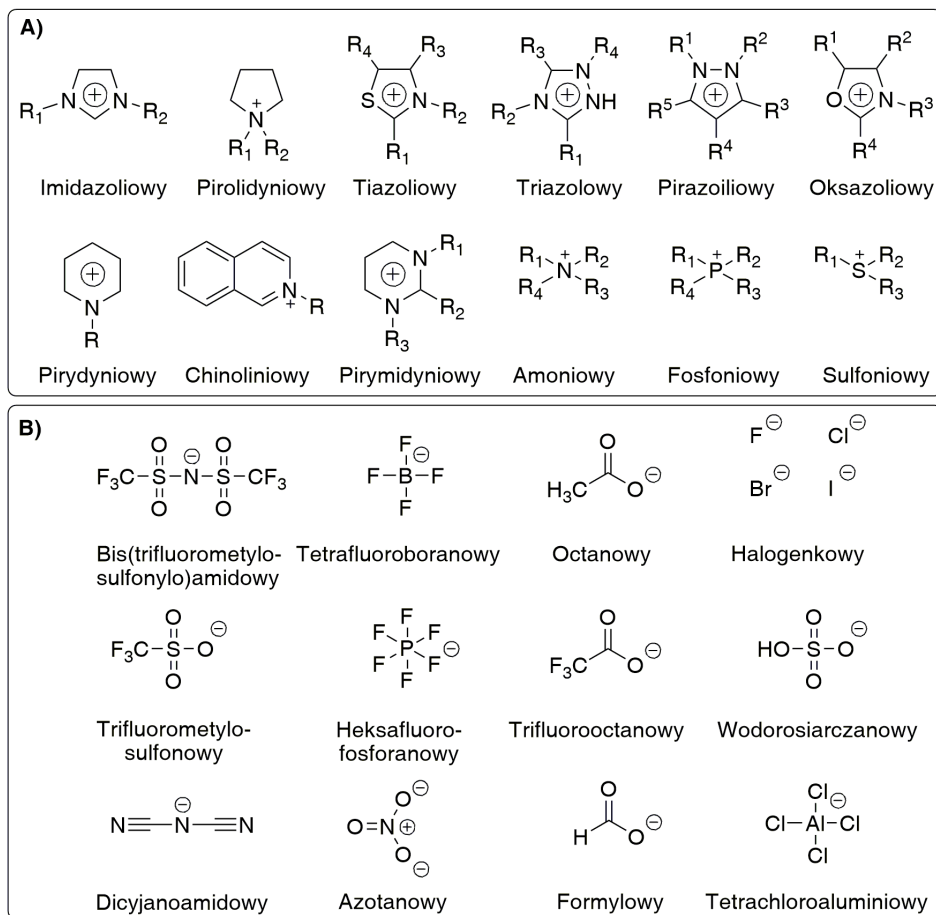
---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BASIL	– ang. <i>biphasic acid scavenging utilising ionic liquids</i>
C	– pojemność cieplna
CILs	– chiralne ciecze jonowe (ang. <i>chiral ionic liquids</i> )
2,4-D	– kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy
Dicamba	– kwas 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowy
EILs	– energetyczne ciecze jonowe (ang. <i>energetic ionic liquids</i> )
FILs	– fungicydowe ciecze jonowe (ang. <i>fungicidal ionic liquids</i> )
HILs	– herbicydowe ciecze jonowe (ang. <i>herbicidal ionic liquids</i> )
ILs	– ciecze jonowe (ang. <i>ionic liquids</i> )
MCPA	– kwas 4-chloro-2-metylofenoksyoctowy
Mecoprop, MCPP	– kwas 2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowy
MOFs	– struktury metaloorganiczne (ang. <i>metal-organic frameworks</i> )
MRSA	– gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> )
PCV	– polichlorek winylu (ang. <i>polivinyl chloride</i> )
POMs	– polioksymetalany (ang. <i>polyoxometalates</i> )
RTILs	– niskotemperaturowe ciecze jonowe (ang. <i>room temperature ionic liquids</i> )
$T_g$	– temperatura zeszklenia
$T_m$	– temperatura topnienia
$T_w$	– temperatura wrzenia
$\mu$	– lepkość
$\sigma$	– przewodność elektryczna

Dotychczas opublikowano kilkadziesiąt artykułów przeglądowych na temat cieczy jonowych (ILs), ale ze względu na bardzo szybki postęp badań w tej dziedzinie materiał w nich zawarty dotyczy zazwyczaj jedynie wybranych fragmentów tematu. Niniejszy artykuł wypełnia tę lukę ujmując całościowo w skondensowany sposób aktualną wiedzę na temat zastosowań cieczy jonowych. Wśród naukowców o fundamentalnych zasługach w zakresie badań nad cieczami jonowymi należy wymienić Profesorów Rogera Sheldon'a, Kennetha R. Seddon'a, Toma Welton'a, a wśród nieco młodszego pokolenia Profesora Joao A.P. Coutinho. W Polsce wielkie zasługi w tym zakresie mają dwa zespoły badawcze: zespół Profesor Urszuli Domańskiej z Politechniki Warszawskiej oraz zespół Profesora Juliusza Pernaka z Politechniki Poznańskiej.

Ciecze jonowe należą do grupy związków chemicznych o budowie jonowej, składających się z organicznego kationu oraz nieorganicznego lub organicznego anionu, których temperatura topnienia nie przekracza 100°C (373,15 K) [1]. Wśród cieczy jonowych dodatkowo wyróżnia się takie, które topią się w temperaturach niższych niż pokojowa (do 25°C) – tzw. „niskotemperaturowe ciecze jonowe” (RTILs). Niska temperatura topnienia osiągnięta jest przez odpowiedni dobór kationów i anionów wchodzących w ich skład, tak by uzyskać w strukturze cząsteczki wysoki stopień asymetrii, gwarantujący stosunkowo niską energię sieciową oraz małą gęstość elektronową, co w efekcie powoduje zaburzenie charakterystycznej dla soli wysoce krystalicznej natury. Kationy organiczne stosowane w syntezie tych związków są zazwyczaj duże i niesymetryczne. Wśród najczęściej stosowanych spotyka się kation imidazoliowy, piroliowy, pirolidyniowy, tiazoliowy, triazoliowy, pirazoliowy, oksazoliowy, pirydyniowy, tetraalkiloamonniowy, tetraalkilofosfoniowy, trialkilosulfoniowy, chinoliniowy, izocholiniowy, morfoliniowy lub pirymidyniowy (Rys. 1). Przeciwnymi w układach tego typu mogą być stosunkowo niewielkie aniony organiczne lub nieorganiczne, takie jak:  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{N}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2^-$ ,  $\text{N}(\text{FSO}_2)_2^-$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{F}_5\text{SO}_2)_2^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ,  $\text{C}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3^-$ ,  $\text{MeSO}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{N}(\text{CN})_2^-$ ,  $\text{ZnCl}_3^-$ ,  $\text{CuCl}_2^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Al}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{FeCl}_4^-$ ,  $\text{Fe}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{SnCl}_3^-$ ,  $\text{TiCl}_6^{2-}$ , nieco większe mieszane aniony organiczno-nieorganiczne, w tym:  $\text{AlkylBF}_3^-$  lub  $(\text{Alkyl})_3\text{PF}_3^-$  jak również duże organiczne, wśród których najczęściej wykorzystywanymi są aniony: karboksylowe,  $\alpha$ -hydroxycarbonylowe, arylosulfonowe, alaninowe, izoleucynianowe czy asparaginianowe [2]. Ze względu na istnienie szerokiej gamy jonów użytecznych w syntezie, możliwości otrzymywania bardzo zróżnicowanych struktur spełniających kryteria stawiane cieczom jonowym są praktycznie nieograniczone (możliwa liczba kombinacji kation–anion wynosi co najmniej  $10^{18}$ ). Z kolei duże bogactwo motywów strukturalnych jakie można znaleźć w budowie już opisanych cieczy jonowych powoduje, że ilość nowych aplikacji z ich udziałem jest daleka od szybkiego wyczerpania [3–5].



Rysunek 1. Przykłady typowych kationów (A) oraz anionów (B) występujących w cieczach jonowych  
Figure 1. Examples of typical cations (A) and anions (B) present in ILs

Ciecze jonowe są obecnie bardzo chętnie stosowane jako rozpuszczalniki zarówno w klasycznej syntezie chemicznej i katalizie [6–20] jak również w reakcjach z użyciem enzymów oraz mikroorganizmów [21–26]. Niesłabnące zainteresowanie cieczami jonowymi wynika głównie z faktu posiadania przez te związki unikalnych właściwości fizykochemicznych [27–34]. Wśród wielu cech odróżniających ciecze jonowe od innych powszechnie stosowanych w syntezie organicznej rozpuszczalników, należy wymienić: (i) bardzo niską prężność par ( $T_w > 300^\circ\text{C}$ ), (ii) wysoką lepkość ( $\mu = 40\text{--}300 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ), (iii) dużą stabilność w czasie oraz odporność termiczną ( $230\text{--}300^\circ\text{C}$ ), (iv) niepalność oraz niewybuchowość, (v) wysoką pojemność cieplną ( $C = 300\text{--}400 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ), (vi) dobrą rozpuszczalność większości związków organicznych (w tym polimerów), metaloorganicznych jak i nieorganicznych (w tym gazów), (vii) niską ściśliwość oraz (viii) wysoką przewodność elektryczną ( $\sigma = 1\text{--}10 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$ ). Ponadto, ciecze jonowe (ix) występują w dość szerokim zakre-

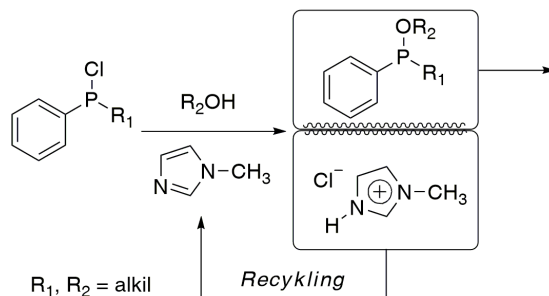


sie temperaturowym w stanie ciekłym ( $T_m/T_g = 0-100^\circ\text{C}$ ), (xi) wykazują szeroki zakres stabilności elektrochemicznej oraz (xii) w przeciwieństwie do tradycyjnych polarnych rozpuszczalników organicznych nie dezaktywują białek enzymatycznych oraz żywych komórek mikroorganizmów, a wręcz przeciwnie, dodatkowo zwiększają ich aktywność oraz stabilność termiczną, pozytywnie wpływając przy tym na enancjoselektywność i/lub stereoselektywność katalizowanych przez nie reakcji [35–44].

Dzięki wyżej wymienionym właściwościom ciecze jonowe uznawane są powszechnie za bardzo bezpieczne oraz przyjazne środowisku media (tzw. *green solvents*), nie tylko ze względu na fakt, iż nie uchodzą do atmosfery (co sprawia, że z powodzeniem mogą zastępować lotne rozpuszczalniki organiczne), ale również ze względu na możliwość ich łatwego odzysku i powtórnego użycia (recyklingu) [45–47]. Ponadto, ciecze jonowe mogą służyć do solubilizacji i skutecznej separacji gazów, w tym  $\text{H}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  oraz  $\text{CH}_4$  [48–54], a także rozdzielania złożonych wieloskładnikowych mieszanin związków organicznych o bardzo zbliżonej do siebie budowie i polarności, w tym związków naturalnych lub barwników organicznych [55–67]. Zastosowanie cieczy jonowych pozwala również na prowadzenie procesów wymagających wysokich temperatur lub ciśnień, a także biotransformacji związków polarnych, które w tradycyjnych układach reakcyjnych nie byłyby możliwe. Olbrzymią zaletą cieczy jonowych jest również możliwość manipulowania ich właściwościami fizycznymi i chemicznymi w taki sposób, aby móc skutecznie kontrolować ich lepkość, gęstość, temperaturę topnienia, polarność, kwasowość, trwałość wobec kontaktu z różnego rodzaju czynnikami zewnętrznymi (temperatura, wilgoć, tlen z atmosfery etc.), rozpuszczalność w nich użytych związków czy np. zdolność wzajemnego mieszania się z wodą lub rozpuszczalnikami organicznymi [68–74]. Właściwościami tymi można sterować w dość prosty i przewidywalny sposób poprzez modyfikacje strukturalne cząsteczki cieczy jonowej, w tym zmianę długości łańcuchów bocznych w kationach oraz doborowi odpowiedniego anionu. Co ciekawe, wybór kationu lub anionu może mieć niebagatelny wpływ nie tylko na wyżej wymienione parametry fizykochemiczne, ale nawet na skuteczne ograniczenie reakcji ubocznych towarzyszących procesom zachodzącym przy ich współdziałaniu [75]. Fakt podatności cieczy jonowych na tzw. „projektowalność” dodatkowo podkreśla ich uniwersalny charakter, czyniąc z nich związki zwane w żargonie naukowym „*designer solvents*” lub „*task-specific ionic liquids*” (TSIL) [76].

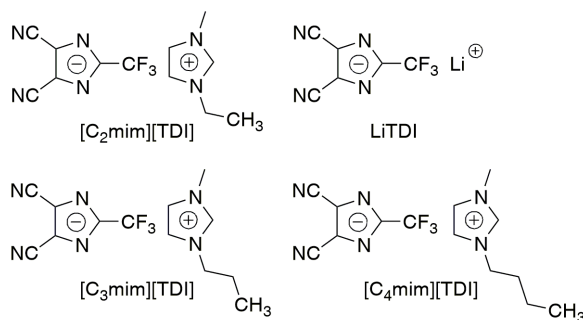
Długa lista zsyntetyzowanych w ostatnim 20-leciu cieczy jonowych stworzyła możliwości nowych zastosowań, wykraczających daleko poza pierwotne koncepcje wykorzystywania ich głównie jako niezanieczyszczających środowisko tzw. „zielonych rozpuszczalników”. W procesach przemysłowych ciecze jonowe wykorzystuje się głównie w charakterze medium reakcyjnego, m.in. do alkilowania/acylowania węglowodorów aromatycznych metodą Friedla-Craftsa, cykloaddycji Dielsa-Aldera, hydrosililacji, hydroformylowania, sprzęgania Sonogashira, metatezy olefin, deme-

tylacji pochodnych fenoli, izomeryzacji 3,4-epoksybut-1-enu do 2,5-dihydrofuranu czy chlorowania alkoholi [77]. Wprowadzenie do istniejących technologii cieczy jonowych pozwoliło nie tylko usprawnić produkcje oraz podnieść konkurencyjność danego procesu, ale także przyczyniło się do wyeliminowania wielu toksycznych dla środowiska reagentów, wliczając w to fosgen, katalizatory rutenowe czy kwas siarkowy. Najbardziej spektakularnym przykładem technologii z użyciem cieczy jonowych jest tzw. proces *BASIL*<sup>TM</sup> (ang. *Biphasic Acid Scavenging Utilising Ionic Liquids*) [78–80] (Rys. 2) opatentowany przez międzynarodowy koncern BASF w 2002 roku i stosowany z powodzeniem do dziś przy produkcji alkoksyfenylofosfin – cennych prekursorów fotoinicjatorów wykorzystywanych m.in. w powłokach samo-utwardzających się pod wpływem promieniowania UV.



Rysunek 2. Proces *BASIL*<sup>TM</sup> [78–80]  
Figure 2. The *BASIL*<sup>TM</sup> process [78–80]

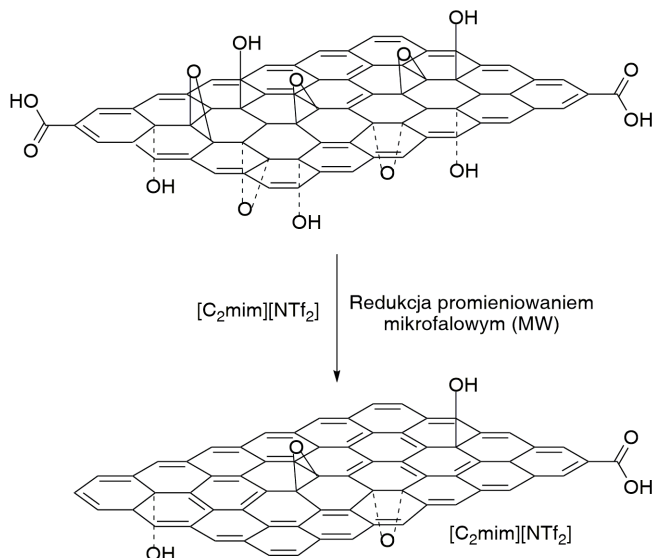
Zastąpienie w tym przypadku tradycyjnego akceptora chlorowodoru (trietyloaminy) 1-metyloimidazolem nie tylko pozwoliło na zwiększenie produktywności całego procesu z  $8 \text{ kg} \times \text{m}^{-3} \times \text{h}^{-1}$  do  $690 \text{ ton} \times \text{m}^{-3} \times \text{h}^{-1}$  oraz poprawienie jego wydajności z 50% do 98%, ale także umożliwiło przeprowadzenie recyklingu materiału wsadowego za pomocą prostego wydzielenia go bezpośrednio z mieszaniny porakcyjnej w postaci powstającej *in situ* cieczy jonowej (chlorku 1-*H*-3-metyloimidazoliowego) oraz następczej jej dekompozycji w warunkach zasadowych. Z kolei największym pod względem produktywności (dochodzącym do 248 ton masy produktu na dzień) znanym do tej pory procesem przemysłowym, w którym ciecz jonowa odgrywa kluczową rolę jest proces alkilowania izobutyleny (*Ionikylation*<sup>TM</sup>) [81, 82]. Zastosowanie w tym przypadku cieczy jonowej o właściwościach silnego kwasu Lewisa (opartej o strukturę anionu  $\text{AlCl}_4^-$ ) pozwoliło firmie PetroChina zwiększyć wydajność produkcji o 40% oraz całkowicie wyeliminować użycie kwasu siarkowego, którego ilość w przypadku tej technologii sięgała wcześniej 65 000 ton rocznie. Ciecze jonowe wzbudzają ciągle duże zainteresowanie, znajdując coraz to nowe zastosowania przemysłowe w elektrochemii [83–94] (elektroliza, elektrolity, kondensatory elektrochemiczne, przewodzące polimery, baterie litowe oraz ogniwa paliwowe) (Rys. 3), przy produkcji specyficznych materiałów o bardzo wysokim zaawansowaniu



Rysunek 3. Przykłady wysoce przewodzących elektrolitów ( $3 \text{ mS cm}^{-1}$  w  $20^\circ\text{C}$ ) opartych o sól LiTDI oraz ciecze jonowe:  $[\text{C}_2\text{mim}][\text{TDI}]$ ,  $[\text{C}_3\text{mim}][\text{TDI}]$  i  $[\text{C}_4\text{mim}][\text{TDI}]$  [85]

Figure 3. Examples of high conductive ( $3 \text{ mS cm}^{-1}$  at  $20^\circ\text{C}$ ) electrolytes based on structures of LiTDI salt and ILs:  $[\text{C}_2\text{mim}][\text{TDI}]$ ,  $[\text{C}_3\text{mim}][\text{TDI}]$  i  $[\text{C}_4\text{mim}][\text{TDI}]$  [85]

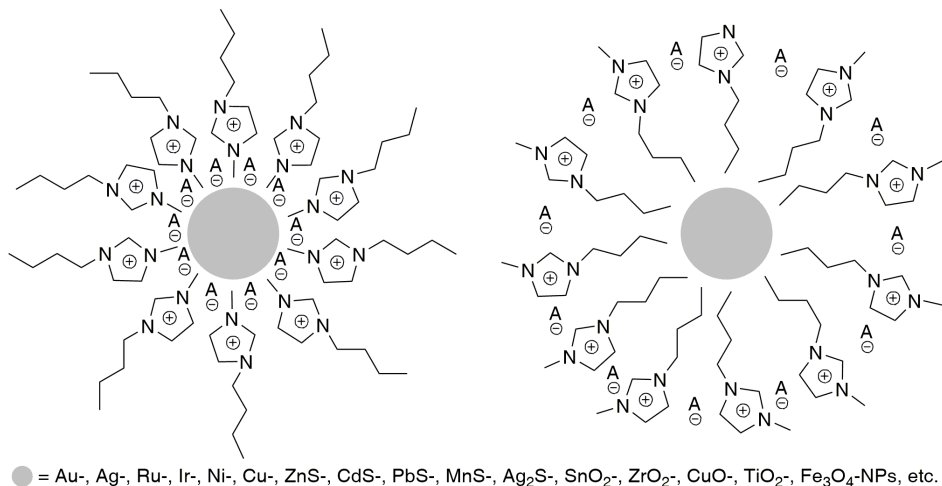
technologicznym [w tym m.in. grafenu oraz kowalencyjnych materiałów porowatych typu Metal-Organic Frameworks (MOFs) czy Polyoxometalates (POMs)] [95–99] (Rys. 4),



Rysunek 4. Schematyczne przedstawienie redukcji grafenu za pomocą cieczy jonowej oraz promieniowania mikrofalowego [95]

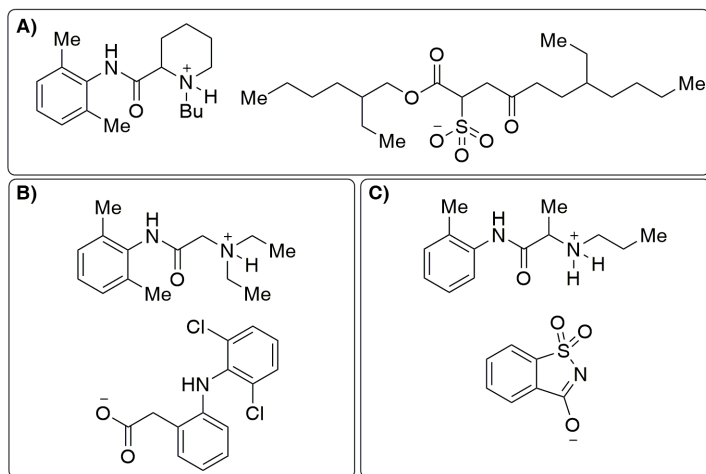
Figure 4. Schematic representation of IL-assisted microwave reduction of graphene oxide [95]

syntezie nanocząstek [100–105] (Rys. 5), bioaktywnych oraz funkcjonalnych związków dla farmacji (w tym nośników leków) [106–114] (rys. 6), w ekologicznej regeneracji i biorafinacji (przetwarzaniu) surowców celulozowych [115–127], produkcji biopaliw [128, 129],



Rysunek 5. Potencjalny sposób stabilizacji nanocząstek (NC) w cieczach jonowych dla naładowanej/polarnej powierzchni NC (po lewej) oraz dla obojętnej, niepolarniej powierzchni NC (po prawej) [101]

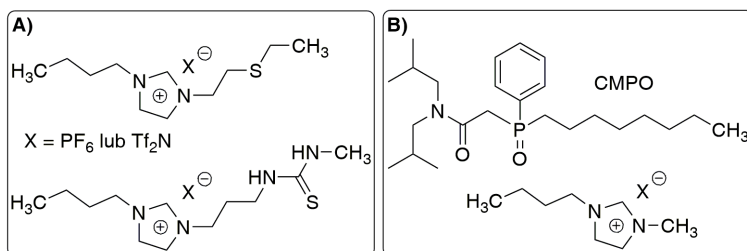
Figure 5. Potential nanoparticles (NP) stabilisation in ILs for surface charged/polar NPs (left) and for surface neutral, non-polar NPs (right) [101]



Rysunek 6. Przykłady farmaceutycznych cieczy jonowych (PILs); (A) Dokuzynian bupiwakainy, (B) Diklofenak lidokainy, (C) Sacharynian prilokainy [106]

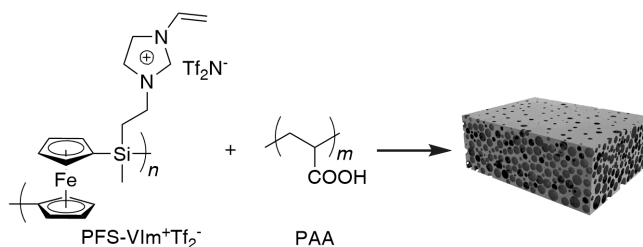
Figure 6. Examples of pharmaceutical ionic liquids (PILs); (A) Bupivacaine docusate, (B) Lidocaine dichloride, (C) Prilocaine saccharinate [106]

produkcji dodatków do farb [130, 131], wysokowydajnych smarów oraz płynów do kompresorów [132–138], ekstrahentów kationów metali ciężkich ( $\text{Hg}^{2+}$  oraz  $\text{Cd}^{2+}$ ) [139] oraz metali ziem rzadkich ( $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$  oraz  $\text{Y}^{3+}$ ) [140] (Rys. 7),



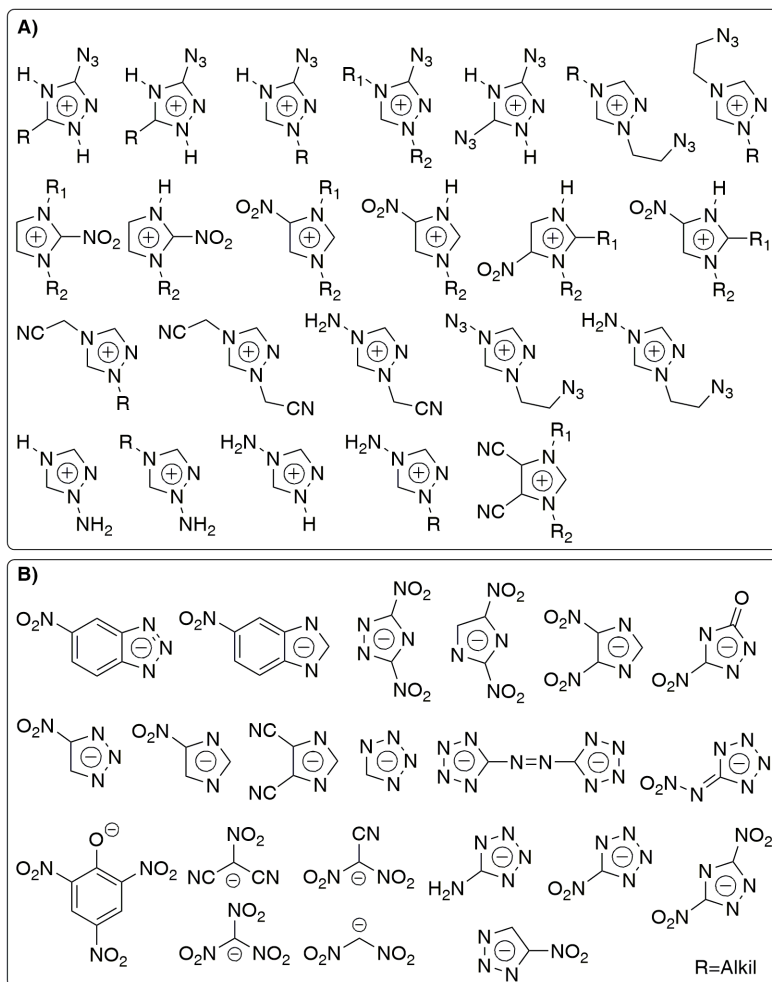
Rysunek 7. Przykłady cieczy jonowych jako ekstrahentów: (A)  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  [139] oraz (B)  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  [140]  
 Figure 7. Examples of ILs as extractants of: (A)  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  [139] and (B)  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  [140]

tw. „łamaczy azeotropów” [141, 142], a także modyfikacji różnego rodzaju specjalistycznych ciekłych membran [143, 144] (Rys. 8). Inne bardzo istotne zastosowanie cieczy jonowych dotyczy technologii energetycznych [145, 146], wśród których jednym z najnowszych obszarów nauki, potencjalnie użytecznych z punktu widzenia przemysłu są prace nad syntezą oraz poprawą właściwości wybuchowych tzw. energetycznych cieczy jonowych (EILs) [147] (Rys. 9). Wszystko na to wskazuje, że hipergoliczne ciecze jonowe z wysoce energetycznymi ugrupowaniami  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$  oraz  $-\text{CN}$  będą stanowić w przyszłości skuteczną alternatywę dla współczesnych



Rysunek 8. Przykład „redox-czulej” porowatej membrany utworzonej z poli(ferrocenylosilanowej) poli(PFS-cieczy jonowej) oraz kwasu poliakrylowego (PAA) [144]

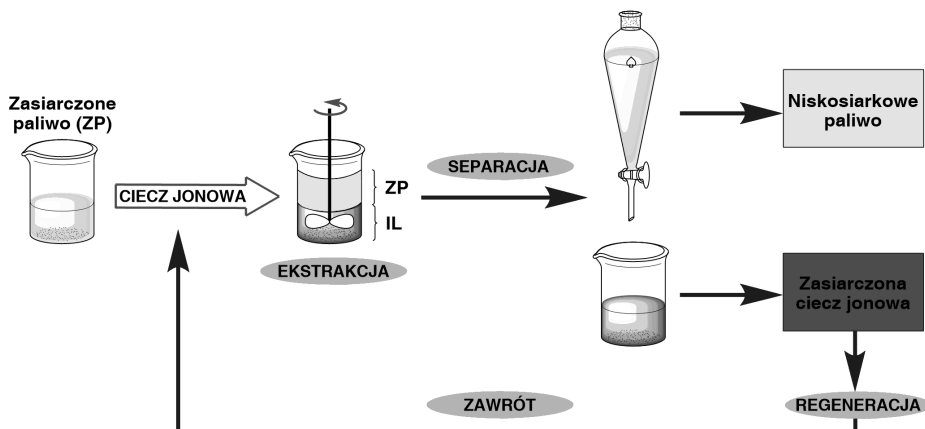
Figure 8. Example of redox-responsive porous membranes formed by poly(ferrocenylsilane) PFS-based poly(ionic liquid)s (PFS-VIm<sup>+</sup>Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup>) and poly(-acrylic acid) (PAA) [144]



Rysunek 9. Przykłady kationów (A) oraz anionów (B) występujących w energetycznych cieczach jonowych (EILs) [147]

Figure 9. Examples of cations (A) and anions (B) present in energetic ionic liquids (EILs) [147]

paliw kopalnych lub przynajmniej pełnić rolę wzbogacających dodatków. Równie perspektywną dla przemysłu petrochemicznego właściwość cieczy jonowych jako związków uszlachetniających paliwa w procesie ich odsiarczania (Rys. 10) bada wiele ośrodków naukowych na świecie [148–155].

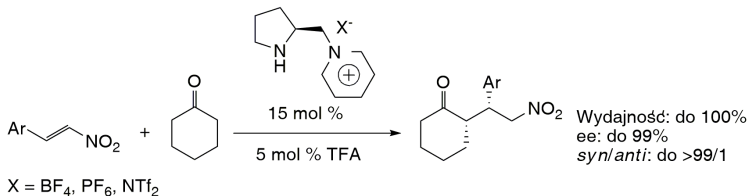


Rysunek 10. Schematyczne przedstawienie odsiarczania oleju napędowego za pomocą ekstrakcji ciecz-ciecz przy użyciu cieczy jonowych [148]

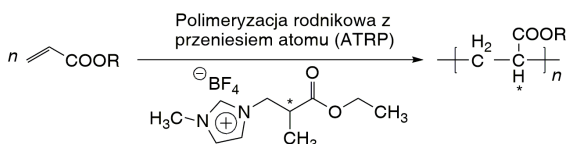
Figure 10. Schematic representation of Diesel desulfurization by liquid-liquid extraction employing ILs [148]

Ze względu na interesujące właściwości cieczy jonowych oraz potencjalne możliwości ich zastosowania również w przemyśle farmaceutycznym oraz biotechnologicznym [156, 157], istnieje rosnące zapotrzebowanie na otrzymywanie tych związków w postaci enancjomerycznie czystej. Poza tym, chiralne ciecze jonowe (CILs) stanowią ciekawą grupę związków mogącą dawać wyższy stopień indukcji asymetrycznej niż używane dotychczas klasyczne chiralne rozpuszczalniki lub związki solwatujące. I tak np., chiralne ciecze jonowe pełnią funkcję katalizatorów asymetrycznej indukcji lub dodatków wpływających na stereoselektywność reakcji [158–170], mogą być wykorzystywane jako chiralne rozpuszczalniki w stereoselektywnej polimeryzacji [171–173] lub enancjoselektywnej fotoizomeryzacji [174], jako chiralna faza dla chromatografii gazowej [175, 176] jak również jako reagenty różnicujące przesunięcia chemiczne na widmie NMR [177–183]. Optycznie czynne ciecze jonowe mają także zastosowanie przy produkcji chiralnych ciekłych (termotropowych) kryształów [184–188] oraz wysoce specjalistycznych chiralnych materiałów użytkowych [189–191] (Rys. 11).

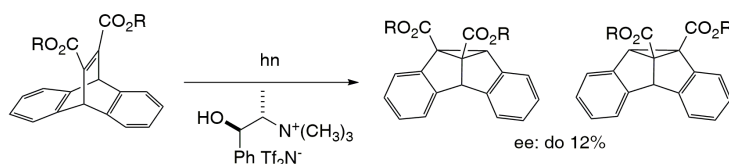
**A) CILs w stereoselektywnej syntezie**



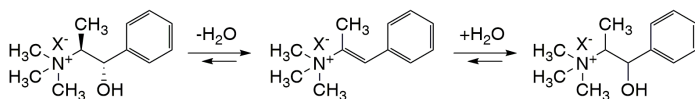
**B) CILs w stereoselektywnej polimeryzacji**



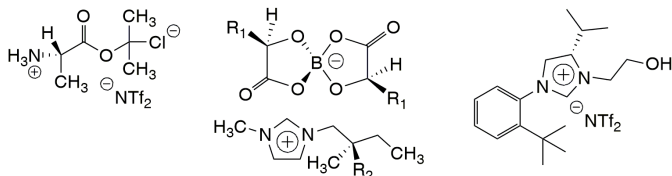
**C) CILs w enancjoselektywnej fotoizomerizacji**



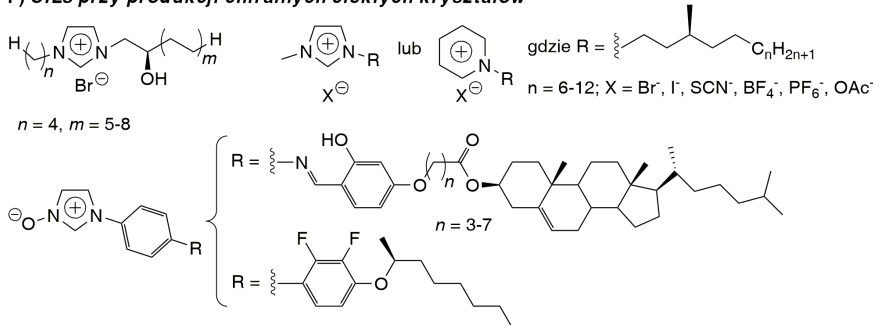
**D) CILs jako chiralna faza dla chromatografii gazowej**



**E) CILs jako reagenty różnicujące przesunięcia chemiczne na widmie NMR**



**F) CILs przy produkcji chiralnych ciekłych kryształów**

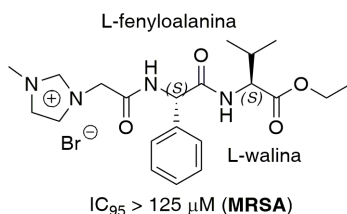


Rysunek 11. Przykłady zastosowań chiralnych cieczy jonowych (CILs) [158–188]

Figure 11. Examples of application of chiral ionic liquids (CILs) [158–188]



W ostatnim dziesięcioleciu pojawiło się wiele publikacji poświęconych badaniom właściwości biologicznych cieczy jonowych, w tym również ich toksyczności [192–196]. Z początku większość tych prac dotyczyła biodegradowalności cieczy jonowych [197–199] oraz ich właściwości wobec różnych enzymów i hodowli komórkowych, w tym również komórek nowotworowych [200, 201]. Jednakże dopiero w ciągu kilku ostatnich lat studia nad otrzymywaniem biologicznie aktywnych cieczy jonowych, w tym substancji aktywnych farmaceutycznie zaczęły skupiać na sobie większą uwagę. Obecnie synteza tych związków przeżywa okres wielkiego rozkwitu, a nowe wyniki badań potwierdzają olbrzymie możliwości ich zastosowań w medycynie, farmacji oraz produkcji środków ochrony roślin. Główną tego przyczyną jest fakt, iż synteza np. leków w formie cieczy jonowych umożliwiłaby uniknięcie wielu problemów związanych z postacią stałą substancji farmaceutycznych. Do najbardziej kłopotliwych należą zagadnienia polimorfizmu, niskiej rozpuszczalności, niskiej biodostępności substancji krystalicznych oraz tendencji form amorficznych do spontanicznej krystalizacji. W tym świetle nowa generacja związków biologicznie czynnych opartych o struktury cieczy jonowych gwarantuje całkiem nowe perspektywy dla innowacyjnych systemów ich podawania oraz samych metod leczenia. Ponadto struktury cieczy jonowych zakładają możliwość łączenia dwóch funkcji w jednym preparacie, albowiem kation oraz anion mogą stanowić parę substancji o zupełnie odrębnych właściwościach biologicznych. Coraz większa ilość przeprowadzonych badań wykazuje, że ciecze jonowe są silnymi bakteriostatykami oraz doskonałymi preparatami przeciwwgrzybicznymi [202–214]. Już dzisiaj wszystko na to wskazuje, że mogą one w niedalekiej przyszłości stanowić skuteczną alternatywę dla obecnie stosowanych antybiotyków oraz fungicydów. Szczególnie istotnym odkryciem wydaje się otrzymanie imidazoliowych cieczy jonowych, pochodnych naturalnych *L*-aminokwasów, wykazujących dużą aktywność przeciwbakteryjną wobec tzw. „super-szczepu” gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA) [215] (Rys. 12).

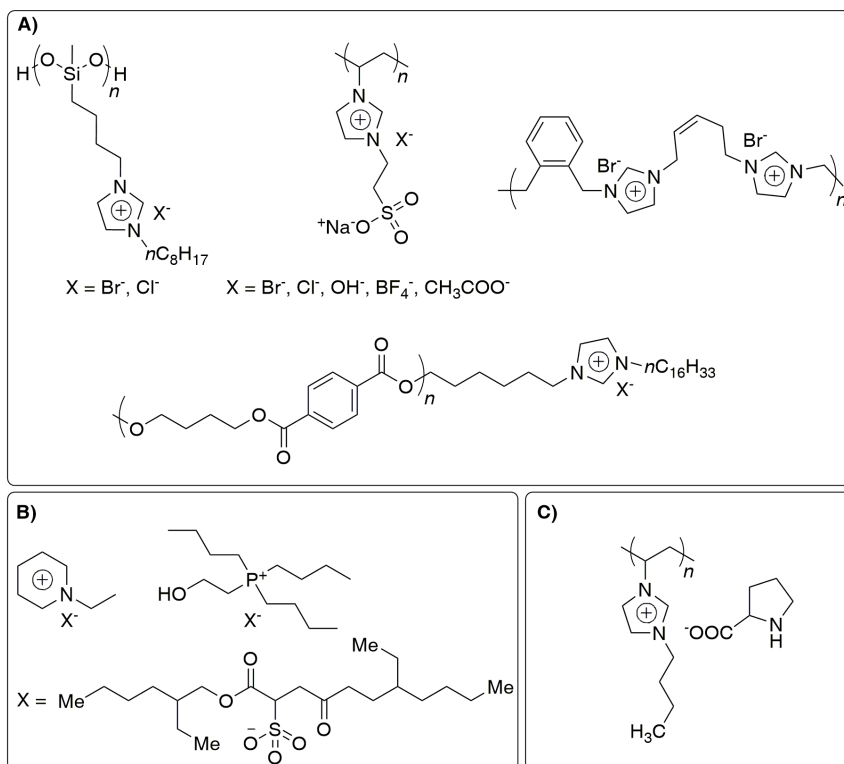


Rysunek 12. Struktura imidazoliowej cieczy jonowej, pochodnej *L*-aminokwasów, aktywnej wobec szczepu *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę (MRSA) [215]

Figure 12. Structure of *L*-aminoacid-based imidazolium ionic liquid active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [215]

Ze względu na fakt, iż ciecze jonowe są związkami o budowie amfifilowej, posiadającymi najczęściej dodatni ładunek zdelokalizowany w obrębie pierścienia heterocyklicznego, wykazują one właściwości obniżające napięcie powierzchniowe jak

również oddziałują z ujemnie naładowanymi powierzchniami poprzez wzajemne przyciąganie się. Cecha ta z kolei predysponuje cieczy jonowe do adsorpcji do większości naturalnych powierzchni, w tym m. in. komórek mikroorganizmów oraz cząsteczek substancji zanieczyszczających środowisko, które to zazwyczaj obdarzone są ładunkiem ujemnym. Ponadto, właściwości powierzchniowo czynne powodują, że cieczy jonowe łatwo penetrują dwuwarstwy białkowo-lipidowe błon biologicznych, powodując zakłócenia w ich spójności strukturalnej i funkcjonalnej, w konsekwencji czego dochodzi do trwałych uszkodzeń oraz śmierci komórek patogennych mikroorganizmów. Działanie antyseptyczne i antyelektrostatyczne [216–218] oraz antybiofilmowe [219, 220] cieczy jonowych udokumentowane publikacjami w renomowanych czasopismach branżowych spowodowało, że związki te odgrywają fundamentalną rolę jako składniki środków dezynfekujących, odkażających oraz surfaktantów, wykorzystywanych m. in. jako przeciwbakteryjne plastyfikatory przy produkcji modyfikowanych materiałów polimerowych wykonanych z PCV klasy medycznej o zastosowaniu biologicznym [221, 222] (Rys. 13).

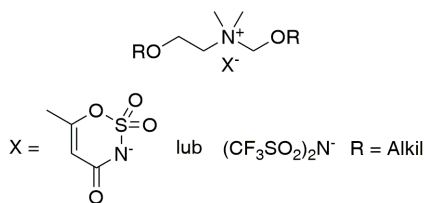


Rysunek 13. Przykłady zastosowań cieczy jonowych jako przeciwdrobnoustrojowych: (A) polimerów, (B) plastyfikatorów do produkcji PCV klasy medycznej oraz (C) polimerowych nośników genów [221, 222]

Figure 13. Examples of application of ILs as antimicrobial: (A) polymers, (B) plasticisers for medical grade PVCs and (C) polymers for gene delivery applications [221, 222]

Badania aktywności hamowania wzrostu mikroorganizmów przez ciecze jonowe, obejmujące w wielu przypadkach wpływ rodzaju kationu, anionu oraz budowy samego podstawnika alkilowego przy pierścieniu heterocyklicznym często wykazywały, iż o właściwościach antyseptycznych w dużo większym stopniu decyduje charakter budowy kationu aniżeli anionu. Natomiast w ramach grupy pochodnych zawierających konkretny kation, decydującą rolę odgrywa podstawnik węglowodorowy. Testy biologiczne różnych związków o charakterze ILs jednoznacznie wykazały, iż aktywność ich działania przeciwdrobnoustrojowego zwiększa się wraz ze wzrostem ich hydrofobowości, co z kolei wiąże się bezpośrednio z długością łańcucha podstawnika alkilowego. Generalnie, ILs z krótszymi łańcuchami bocznymi są mniej skuteczne zarówno wobec bakterii jak i grzybów. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe o korzystnych aktywnościach obserwowane są najczęściej wśród cieczy jonowych, które zawierają w strukturze pierścieni imidazolu podstawiony 10–16 węglowymi łańcuchami alifatycznymi. Zazwyczaj obserwuje się również spadek toksyczności ILs wraz z przekroczeniem pewnej długości alkilowego podstawnika przy pierścieniu, choć to związane jest najczęściej z pogorszeniem rozpuszczalności badanego związku w stosowanych mediach biologicznych.

Stosunkowo niedawno opisano bardzo ciekawą właściwość cieczy jonowych, pochodnych bis(trifluorometylosulfonyl)imidów alkoksymetylo(2-hydroksyetylo)dimetylamoniowych [223]. Otrzymane ILs tego typu okazały się skuteczne jako fiksatywy do utrwalania tkanek miękkich w diagnostyce histopatologicznej, gdyż nie zmieniają one struktury, elastyczności oraz koloru zabezpieczanego materiału biologicznego, stanowiąc tym samym skuteczną alternatywę dla formaliny. Co więcej, ta sama grupa badaczy wykazała, że pochodne soli acesulfaminianowej choliny mogą być używane jako środki zabezpieczające oraz konserwujące krew (Rys. 14), ponieważ gwarantują one zachowanie odpowiednich norm parametrów elementów morfotycznych tkanki łącznej (w tym morfologii erytrocytów, leukocytów, trombocytów itp.) oraz jej funkcjonalności (konsystencji, koloru oraz braku sedymentacji) nawet do 10 miesięcy od momentu zastosowania.

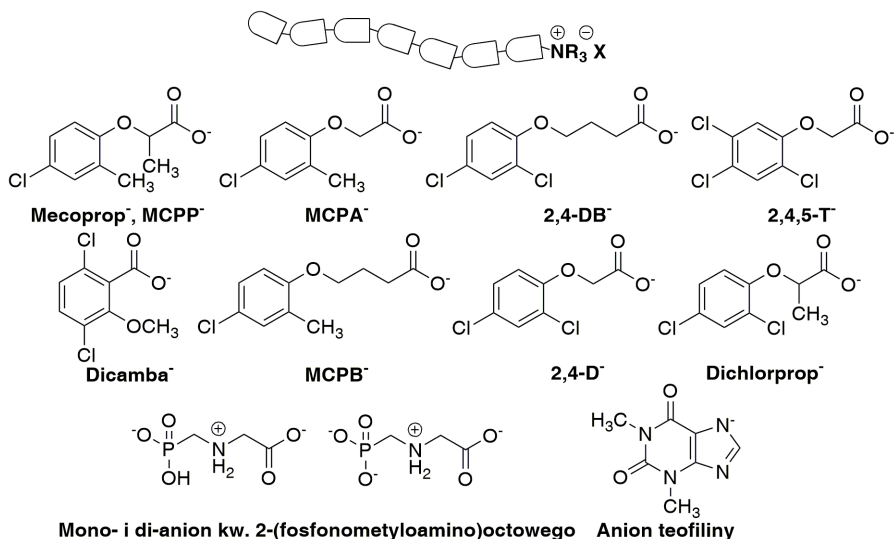


Rysunek 14. Ciecze jonowe pochodne choliny jako środki konserwujące krew [223]

Figure 14. Choline-derivative-based ionic liquids as blood preservation agents [223]

Związki chemiczne o charakterystyce cieczy jonowych pełnią również kluczową rolę w syntezie bardzo skutecznych oraz bezpiecznych dla środowiska agrochemikaliów. Popularność ILs jako środków ochrony roślin wynika głównie z faktu, iż związki te posiadają bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie, wykazują dużą

stabilność w wodzie i ulegają w większości przypadków dość powolnej biodegradacji w wodzie. To z kolei przyczynia się, że cieczce jonowe mogą przez długi czas przebywać w środowisku wodnym (np. w ciekach wodnych, zbiornikach i wodach gruntowych), łatwo wnikając do roślin uprawnych tym samym chroniąc je skutecznie przed szkodnikami. Ważnymi przykładami są cieczce jonowe o aktywności herbicydowej (HILs) otrzymywane z kwasu: 2,4-dichlorofenoksyoctowego (2,4-D) [224, 225], 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowego (Dicamba) [226], 4-chloro-2-metylofenoksyoctowego (MCPA) [227–230], 2-(4-chloro-2-metylo-fenoksy)propionowego (Mecoprop, MCPP) [231, 232] oraz glifosatowego [2-(fosfonometyloamino) octowego] [233], a także cieczce jonowe o dużej aktywności fungicydalnej (FILS) otrzymywane na bazie teofiliny [234] (Rys. 15).



Rysunek 15. Przykłady anionów cieczy jonowych o właściwościach biocydowych  
Figure 15. Examples of anions of biocidal ionic liquids

Ponadto badania cieczy jonowych obejmowały w przeszłości również poszukiwania nowych insektycydów [235, 236] oraz środków konserwujących drewno [237, 238], o czym też warto pamiętać.

## UWAGI KOŃCOWE

Cieczce jonowe posiadają ugruntowaną pozycję w przemysłowej syntezie organicznej, zarówno w produkcjach wielkotonażowych jak również małotonażowych technologiach otrzymywania związków o wysokiej wartości dodanej. Najczęściej odgrywają w nich rolę alternatywnych mediów (jako tzw. „zielone rozpuszczalniki”) i/lub katalizatorów reakcji chemicznych. Wielofunkcyjność cieczy jonowych oraz

popularność ich stosowania wynika w głównej mierze z korzystnych właściwości fizykochemicznych, o których wspomniano w niniejszym przeglądzie. Warto również podkreślić, że ciecze jonowe coraz częściej stanowią produkty docelowe o określonych właściwościach użytkowych, w tym m.in. chemoterapeutycznych, przeciwdziałających degradacji środowiska, jako skuteczne i bezpieczne agrochemikalia etc. Wydaje się, iż główne kierunki obecnej fazy rozwoju tej grupy związków skoncentrowane są na poszukiwaniu, udoskonalaniu, wydajnej syntezie i badaniu możliwości ich zastosowań jako komponentów nowej generacji ogniw paliwowych lub składników elektrolitów baterii litowych, bez których przyszłość w nadchodzącej „rewolucji energetycznej” z pewnością nie będzie miała miejsca.

## PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki jako projekt badawczy nr 2014/13/N/ST5/01589.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] *Ionic Liquids in Synthesis*, P. Wasserscheid, T. Welton, (Red.), Wiley-VCH, Nowy Jork 2003.
- [2] N. Jain, A. Kumar, S. Chauhan, S.M.S. Chauhan, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 1015.
- [3] *Ionic Liquids – New Aspects for the Future*, J.-I. Kadokawa, (Red.), InTech, Rijeka, Chorwacja 2013, doi: 10.5772/45605.
- [4] *Applications of Ionic Liquids in Science and Technology*, S. Handy (Red.), InTech; Rijeka, Chorwacja 2011, doi: 10.5772/1769.
- [5] *Ionic Liquids: Applications and Perspectives*, A. Kokorin (Red.), InTech, Rijeka, Chorwacja 2011, doi: 10.5772/1782.
- [6] R. Ratti, *Adv. Chem.*, 2014, **2014**, 1.
- [7] J.P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 3508.
- [8] H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Appl. Catal. A: General*, 2010, **373**, 1.
- [9] M.A.P. Martins, C.P. Frizzo, D.N. Moreira, N. Zanatta, H.G. Bonaccorso, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2015.
- [10] V.I. Pârvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2615.
- [11] J. Wilkes, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2004, **214**, 11.
- [12] D.J. Adams, P.J. Dyson, S.J. Tavner, *Chemistry in Alternative Reaction Media*, Wiley-VCH, Nowy Jork 2003.
- [13] D. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catal. Today*, 2002, **74**, 157.
- [14] R. Sheldon, *Chem. Commun.*, 2001, 2399.
- [15] J. Dupont, R.F. de Souza, P.A.Z. Suarez, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 3667.
- [16] H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **182**, 419.
- [17] C.M. Gordon, *Appl. Catal. A*, 2001, **222**, 101.
- [18] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3772.
- [19] T. Welton, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2071.
- [20] J.D. Holbrey, K.R. Seddon, *Clean Prod. Proc.*, 1999, **1**, 223.

- [21] *Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis*, P.D. de Maria (Red.), John Wiley & Sons, Hoboken 2012.
- [22] N. Galonde, K. Nott, A. Debuigne, M. Deleu, C. Jérôme, M. Paquot, J.-P. Wathelet, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2012, **87**, 451.
- [23] F.J. Hernández-Fernández, A.P. de los Ríos, L.J. Lozano-Blanco, C. Godínez, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2010, **85**, 1423.
- [24] R. Bogel-Lukasik, N.M.T. Lourenço, P. Vidinha, M.D.R.G. da Silva, C.A.M. Afonso, M.N. da Ponte, S. Barreiros, *Green Chem.*, 2008, **10**, 243.
- [25] P. Dominguez de Maria, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2008, **47**, 6960.
- [26] F. van Rantwijk, R.A. Sheldon, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2757.
- [27] R. Taniki, N. Kenmochi, K. Matsumoto, R. Hagiwara, *J. Fluorine Chem.*, 2013, **149**, 112.
- [28] V. Govinda, P. Attri, P. Venkatesu, P. Venkateswarlu, *J. Phys. Chem. B*, 2013, **117**, 12535.
- [29] *Ionic Liquids: Theory, Properties, New Approaches*, A. Kokorin (Red.), InTech, Rijeka, Chorwacja 2011, doi: 10.5772/603.
- [30] *Ionic Liquids – Classes and Properties*, S. Handy (Red.), InTech, Rijeka, Chorwacja 2011, doi: 10.5772/853.
- [31] T.L. Greaves, C.J. Drummond, *Chem. Rev.*, 2007, **108**, 206.
- [32] F. Endres, S.Z. El Abedin, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2006, **8**, 2101.
- [33] J.G. Huddleston, A.E. Visser, W.M. Reichert, H.D. Willauer, G.A. Broker, R.D. Rogers, *Green Chem.*, 2001, **3**, 156.
- [34] R. Hagiwara, Y. Ito, *J. Fluorine Chem.*, 2000, **105**, 221.
- [35] R. Cabrera-Padilla, M. Lisboa, M. Pereira, R. Figueiredo, E. Franceschi, A. Fricks, Á. Lima, D. Silva, C.F. Soares, *Bioproc. Biosyst. Eng.*, 2015, **38**, 805.
- [36] T.E. Sintra, S.P.M. Ventura, J.A.P. Coutinho, *J. Mol. Cat. B: Enzym.*, 2014, **107**, 140.
- [37] N. Galonde, G. Richard, M. Deleu, K. Nott, C. Jérôme, M.-L. Fauconnier, *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 2013, **17**, 556.
- [38] S.P.M. Ventura, L.D.F. Santos, J.A. Saraiva, J.A.P. Coutinho, *Green Chem.*, 2012, **14**, 1620.
- [39] H. Zhao, G.A. Baker, S. Holmes, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 1908.
- [40] C. Kohlmann, L. Greiner, W. Leitner, C. Wandrey, S. Lütz, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 11692.
- [41] X.M. Wu, J.Y. Xin, W. Sun, C.G. Xia, *Chem. Biodivers.*, 2007, **4**, 183.
- [42] S. Park, R.J. Kazlauskas, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2003, **14**, 432.
- [43] J.L. Kaar, A.M. Jesionowski, J.A. Berberich, R. Moulton, A.J. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 4125.
- [44] F. Pter, C. Paul, A. Ursoiu, *Applications of Ionic Liquids to Increase the Efficiency of Lipase Biocatalysis*, InTech, Rijeka, Chorwacja 2011, doi: 10.5772/15331.
- [45] A.F.M. Claudio, C.F.C. Marques, I. Boal-Palheiros, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, *Green Chem.* 2014, **16**, 259.
- [46] C.M.S.S. Neves, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 10882.
- [47] *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*, R.D. Rogers, K.R. Seddon, S. Volkov (Red.), Wiley-VCH, Nowy Jork 2002, XXIV.
- [48] L.M.C. Pereira, M.B. Oliveira, F. Llovel, L.F. Vega, J.A.P. Coutinho, *J. Supercrit. Fluid.*, 2014, **92**, 231.
- [49] Z. Lei, C. Dai, Chen, B. *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 1289.
- [50] Z.Z. Yang, L.N. He, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 1959.
- [51] P.J. Carvalho, J.A.P. Coutinho, *Energ. Environ. Sci.*, 2011, **4**, 4614.
- [52] J.L. Anthony, E.J. Magnin, J.F. Brennecke, *J. Phys. Chem. B*, 2002, **106**, 7315.
- [53] S.G. Kazarian, B.J. Briscoe, T. Welton, *Chem. Commun.*, 2000, 2047.
- [54] L.A. Blanchard, D. Hancu, E.J. Beckman, J.F. Brennecke, *Nature*, 1999, **399**, 28.

- [55] J.H. Santos, F.A. e Silva, S.P.M. Ventura, J.A.P. Coutinho, R.L. de Souza, C.M.F. Soares, Á.S. Lima, *Biotechnol. Prog.*, 2015, **31**, 70.
- [56] F.A. Vicente, L.P. Malpiedi, F.A. e Silva, Jr.A. Pessoa, J.A.P. Coutinho, S.P.M. Ventura, *Sep. Purif. Technol.*, 2014, **135**, 259.
- [57] M.R. Almeida, H. Passos, M.M. Pereira, Á.S. Lima, J.A.P. Coutinho, M.G. Freire, *Sep. Purif. Technol.*, 2014, **128**, 1.
- [58] H. Passos, M.G. Freire, J.A. Coutinho, *Green Chem.*, 2014, **16**, 4786.
- [59] A.P. De Los Rios, F.J.H. Fernandez, *Ionic Liquids in Separation Technology*, Wyd. 1, Elsevier, 2014.
- [60] J.F.B. Pereira, S.P.M. Ventura, F.A. e Silva, S. Shahriari, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, *Sep. Purif. Technol.*, 2013, **113**, 83.
- [61] A.F.M. Claudio, A.M. Ferreira, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2002.
- [62] M. Tian, H. Yan, K.H. Row, *Anal. Lett.*, 2010, **43**, 110.
- [63] D. Han, K.H. Row, *Molecules*, 2010, **15**, 2405.
- [64] M.G. Freire, C.M.S.S. Neves, I.M. Marrucho, J.N. Canongia Lopes, L.P.N. Rebelo, J.A.P. Coutinho, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1715.
- [65] J.F.B. Pereira, A.S. Lima, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1661.
- [66] X. Han, D.W. Armstrong, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 1079.
- [67] H. Zhao, S. Xia, P. Ma, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2005, **80**, 1089.
- [68] A. Bhattacharjee, P.J. Carvalho, J.A.P. Coutinho, *Fluid Phase Equilibr.*, 2014, **375**, 80.
- [69] K.A. Kurnia, T.E. Sintra, C.M.S.S. Neves, K. Shimizu, J.N. Canongia Lopes, F. Goncalves, S.P.M. Ventura, M.G. Freire, L.M.N.B.F. Santos, J.A.P. Coutinho, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 19952.
- [70] M.A.R. Martins, C.M.S.S. Neves, K.A. Kurnia, A. Luís, L.M.N.B.F. Santos, M.G. Freire, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho, *Fluid Phase Equilibr.*, 2014, **375**, 161.
- [71] C.M.S.S. Neves, A.R. Rodrigues, K.A. Kurnia, J.M.S.S. Esperança, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, *Fluid Phase Equilibr.*, 2013, **358**, 50.
- [72] J.A.P. Coutinho, P.J. Carvalho, N.M.C. Oliveira, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 7322.
- [73] M.G. Freire, L.M.N.B.F. Santos, A.M. Fernandes, J.A.P. Coutinho, I.M. Marrucho, *Fluid Phase Equilibr.*, 2007, **261**, 449.
- [74] J.L. Anthony, E.J. Magnin, J.F. Brennecke, *J. Phys. Chem. B.*, 2001, **105**, 10942.
- [75] C. Chiappe, S. Rajamani, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **2011**, 5517.
- [76] R. Giernoth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2010, **49**, 2834.
- [77] N.V. Plechkova, K.R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 123.
- [78] M. Freemantle, *Chem. Eng. News*, 2003, **81**, 9.
- [79] K.R. Seddon, *Nat. Mater.*, 2003, **2**, 363.
- [80] R.D. Rogers, K.R. Seddon, *Science*, 2003, **302**, 792.
- [81] Z.C. Liu, R. Zhang, C.M. Xu, R.G. Xia, *Oil Gas J.*, 2006, **104**, 52.
- [82] Z. Liu, C. Xu, C. Huang, *Method for manufacturing alkylate oil with composite ionic liquid used as catalyst*, US Pat., 0133056 (2004).
- [83] A.P. Sandoval, M.F. Suárez-Herrera, J.M. Feliu Beilstein, *J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 348.
- [84] M.J. Marczewski, B. Stanje, I. Hanzu, M. Wilkening, P. Johansson, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 12341.
- [85] L. Niedzicki, E. Karpierz, M. Zawadzki, M. Dranka, M. Kasprzyk, A. Zalewska, M. Marcinek, J. Zachara, U. Domańska, W. Wieczorek, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 11417.
- [86] M.V. Fedorov, A.A. Kornyshev, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 2978.
- [87] B. Gharib, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **2014**, 4123.
- [88] N. Shirshova, P. Johansson, M.J. Marczewski, E. Kot, D. Ensling, A. Bismarck, J.H.G. Steinke, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 9612.



- [89] K. Fujita, K. Murata, M. Masuda, N. Nakamura, H. Ohno, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 4018.
- [90] J. Scheers, P. Johansson, P. Szczeciński, W. Wiczorek, M. Armand, P. Jacobsson, *J. Power Sources*, 2010, **195**, 6081.
- [91] M. Armand, F. Endres, D.R. MacFarlane, H. Ohno, B. Scrosati, *Nat. Mater.*, 2009, **8**, 621.
- [92] P. Hapiot, C. Lagrost, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2238.
- [93] J.D. Holbrey, N.V. Plechkova, K.R. Seddon, *Green Chem.*, 2006, **8**, 411.
- [94] S.A. Forsyth, D.R. MacFarlane, *J. Mat. Chem.*, 2003, **13**, 2451.
- [95] M. Smiglak, J.M. Pringle, X. Lu, L. Han, S. Zhang, H. Gao, D.R. MacFarlane, R.D. Rogers, *Chem. Comm.*, 2014, **50**, 9228.
- [96] D. Freudenmann, S. Wolf, M. Wolff, C. Feldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 11050.
- [97] Z. Ma, J. Yu, S. Dai, *Adv. Mater.*, 2010, **22**, 261.
- [98] J. Dupont, J.D. Scholten, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1780.
- [99] E.R. Parnham, R.E. Morris, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 1005.
- [100] C. Janiak, *Metal Nanoparticle Synthesis in Ionic Liquids*, Springer, Berlin Heidelberg 2013.
- [101] K. Richter, P.S. Campbell, T. Baecker, A. Schimitzek, D. Yaprak, A.-V. Mudring, *Phys. Status Solidi B*, 2013, **250**, 1152.
- [102] B. Rodríguez-Cabo, E. Rodil, H. Rodríguez, A. Soto, A. Arce *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 1424.
- [103] G.R. Patzke, Y. Zhou, R. Kontic, F. Conrad, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 826.
- [104] J. Dupont, J.D. Scholten, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1780.
- [105] T.J.S. Schubert, *Nachr. Chem.*, 2005, **53**, 1222.
- [106] D.N. Moreira, N. Fresno, R. Pérez-Fernández, C.P. Frizzo, P. Goya, C. Marco, M.A.P. Martins, J. Elguero, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 676.
- [107] H.D. Williams, Y. Sahbaz, L. Ford, T.H. Nguyen, P.J. Scammells, C.J. Porter, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 1688.
- [108] I.M. Marrucho, L.C. Branco, L.P. Rebelo, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, 2014, **5**, 527.
- [109] T. Siódmiak, P.M. Marszał, A. Proszowska, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2012, **9**, 203.
- [110] R. Ferraz, L.C. Branco, C. Prudencio, J.P. Noronha, Z. Petrovski, *ChemMedChem*, 2011, **6**, 975.
- [111] B.S. Sekhon, *Asian J. Phar. Biol. Res.*, 2011, **1**, 395.
- [112] *Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics, and Biotechnology*, S. Malhotra (Red.), American Chemical Society, 2010.
- [113] W.L. Hough, M. Smiglak, H. Rodriguez, R.P. Swatloski, S.K. Spear, D.T. Daly, J. Pernak, J.E. Grisel, R.D. Carliss, M.D. Soutullo, J.H. Davis, R.D. Rogers, *New J. Chem.*, 2007, **31**, 1429.
- [114] C.R. Schmid, C.A. Beck, J.S. Cronin, M.A. Staszak, *Org. Process Res. Dev.*, 2004, **8**, 670.
- [115] *Rapid Dissolution of Cellulose in Ionic Liquid with Different Methods*, [w:] *Fundamental Aspects*, W. Lan, C.-F. Liu, F.-X. Yue, R.-C. Su (Red.), InTech, Rijeka, Chorwacja 2013, doi: 10.5772/52517.
- [116] R.C. Remsing, R.P. Swatloski, R.D. Rogers, G. Moyna, *Chem. Commun.*, 2006, **12**, 1271.
- [117] R.P. Swatloski, J.D. Holbrey, J.L. Weston, R.D. Rogers, *Chim. Oggi*, 2006, **24**, 31.
- [118] J.S. Moulthrop, R.P. Swatloski, G. Moyna, R.D. Rogers, *Chem. Commun.*, 2005, **12**, 1557.
- [119] M.B. Turner, S.K. Spear, J.D. Holbrey, D.T. Daly, R.D. Rogers, *Biomacromolecules*, 2005, **6**, 2497.
- [120] J.D. Holbrey, R.P. Swatloski, J. Chen, D. Daly, R.D. Rogers, *Polymer dissolution and blend formation in ionic liquids*, 2005, World Pat., WO 2005 098546.
- [121] M.B. Turner, S.K. Spear, J.D. Holbrey, R.D. Rogers, *Biomacromolecules*, 2004, **5**, 1379.
- [122] R.D. Rogers, *Green Chem.*, 2004, **6**, G17.
- [123] M. Maase, V. Stegmann, Solubility of cellulose in ionic liquids with addition of amino bases, 2006 World Pat., WO 2006 108861.
- [124] R.P. Swatloski, R.D. Rogers, J.D. Holbrey, *Dissolution and processing of cellulose using ionic liquids, cellulose solution, and regenerating cellulose*, 2003, World Pat., WO 2003 029329.



- [125] M.B. Turner, S.K. Spear, J.G. Huddleston, J.D. Holbrey R.D. Rogers, *Green Chem.*, 2003, **5**, 443.
- [126] R.P. Swatloski, S.K. Spear, J.D. Holbrey, R.D. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 4974.
- [127] R.P. Swatloski, J.D. Holbrey, S.K. Spear, R.D. Rogers, *Proc.-Electrochem. Soc.*, 2002, **19**, 155.
- [128] J. Nowicki, M. Muszynski, *Curr. Org. Chem.*, 2014, **18**, 2797.
- [129] C.-Z. Liu, F. Wang, A.R. Stiles, C. Guo, *Appl. Energy*, 2012, **92**, 406.
- [130] B. Weyershausen, K. Lehmann, *Green Chem.*, 2005, **7**, 15.
- [131] A. Hoff, C. Jost, A. Prodi-Schwab, F.G. Schmidt, B. Weyershausen, *Degussa Science Newsletter*, 2004, **9**, 10.
- [132] J. Le Bideau, L. Viau, A. Vioux, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 907.
- [133] T. Torimoto, T. Tsuda, K. Okazaki, S. Kuwabata, *Adv. Mater.*, 2010, **22**, 1196.
- [134] Y. Yoshida, G. Saito, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 1675.
- [135] K.M. Wiggins, R.L. Kerr, Z. Chen, C.W. Bielawski, *J. Mater. Chem.*, 2010, **20**, 5709.
- [136] M.-D. Bermúdez, A.E. Jiménez, J. Sanes, F.J. Carrión, *Molecules*, 2009, **14**, 2888.
- [137] F. Zhou, Y. Liang, W. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2590.
- [138] B. Mallick, B. Balke, C. Felser, A.V. Mudring, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 7635.
- [139] A.E. Visser, R.P. Swatloski, W.M. Reichert, R. Mayton, S. Sheff, A. Wierzbicki, J.H. Davis, R.D. Rogers, *Environ. Sci. Technol.*, 2002, **36**, 2523.
- [140] K. Nakashima, F. Kubota, T. Maruyama, M. Goto, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2005, **44**, 4368.
- [141] Y.A. Beste, M. Eggersmann, H. Schoenmakers, *Chem. Ing. Tech.*, 2005, **77**, 1800.
- [142] W. Arlt, M. Seiler, C. Jork, T. Schneider, *Ionic liquids as selective additives for the separation of close-boiling or azeotropic mixtures*, World Pat., WO 2002 074718 (2002).
- [143] A. Dahi, K. Fatyeyeva, D. Langevin, C. Chappay, S.P. Rogalsky, O.P. Tarasyuk, A. Benamor, S.J. Marais, *Membrane Sci.*, 2014, **458**, 164.
- [144] K. Zhang, X. Feng, X. Sui, M.A. Hempenius, G.J. Vancso, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2014, **53**, 13789.
- [145] P.S. Kulkarni, C.A.M. Afonso, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1139.
- [146] J.F. Wishart, *Energy Environ. Sci.*, 2009, **2**, 956.
- [147] Q. Zhang, J.M. Shreeve, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 10527.
- [148] R. Martínez-Palou, R. Luque, *Energ. Environ. Sci.*, 2014, **7**, 2414.
- [149] S.A. Dharaskar *Res. J. Chem. Sci.*, 2012, **8**, 80.
- [150] U. Domańska, K. Walczak, M. Królikowski, *J. Chem. Thermodyn.*, 2014, **77**, 40.
- [151] U. Domańska, M. Wlazło, *Fuel*, 2014, **134**, 114.
- [152] M. Wlazło, D. Ramjugernath, P. Naidoo, U. Domańska, *J. Chem. Thermodyn.*, 2014, **72**, 31.
- [153] U. Domańska, E.V. Lukoshko, M. Królikowski, *J. Chem. Thermodyn.*, 2013, **61**, 126.
- [154] U. Domańska, K. Walczak, M. Zawadzki, *J. Chem. Thermodyn.*, 2014, **69**, 27.
- [155] M. Królikowski, K. Walczak, U. Domańska, *J. Chem. Thermodyn.*, 2013, **65**, 168.
- [156] *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products*, S. Ahuja (Red.), Wiley-VCH, Nowy Jork 2010.
- [157] C.D. Tran, I. Mejac, *J. Chromatogr. A*, 2008, **1204**, 204.
- [158] J.P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 3508.
- [159] J.W. Lee, J.Y. Shin, Y.S. Chun, H.B. Jang, C.E. Song, S. Lee, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 985.
- [160] Z.-L. Shen, W.-J. Zhou, Y.-T. Liu, S.-J. Ji, T.-P. Loh, *Green Chem.*, 2008, **10**, 283.
- [161] W. Zhou, L.-W. Xu, H.-Y. Qiu, G.-Q. Lai, C.-G. Xia, J.-X. Jiang, *Helv. Chim. Acta*, 2008, **91**, 53.
- [162] B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1249.
- [163] B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.*, 2007, **9**, 737.
- [164] P.S. Schulz, N. Müller, A. Bösmann, P. Wasserscheid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1293.
- [165] R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C.W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 3689.

- [166] S. Luo, X. Mi, L. Zhang, *Angew. Chem.*, 2006, **118**, 3165.
- [167] Z. Wang, Q. Wang, Y. Zhang, W. Bao, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 4657.
- [168] C. Baudequin, D. Brégeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent, A.-C. Gaumont, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3921.
- [169] B. Pégot, G. Vo-Thanh, D. Gori, A. Loupy, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 6425.
- [170] H.-P. Zhu, F. Yang, J. Tang, *Green Chem.*, 2003, **5**, 38.
- [171] T. Biedroń, P. Kubisa, *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2005, **43**, 3454.
- [172] H.-Y. Ma, X.-H. Wan, X.-F. Chen, Zhou, Q. F. Chin. *J. Polym. Sci.*, 2003, **21**, 265.
- [173] T. Biedroń, P. Kubisa, *Polym. Int.*, 2003, **52**, 1584.
- [174] J. Ding, V. Desikan, X. Han, T.L. Xiao, R. Ding, W.S. Jenks, D.W. Armstrong, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 335.
- [175] M.D. Joshi, J.L. Anderson, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 5470.
- [176] J. Ding, T. Welton, D.W. Armstrong, *Anal. Chem.*, 2004, **76**, 6819.
- [177] D.K. Bwambok, H.M. Marwani, V.E. Fernand, S.O. Fakayode, M. Lowry, I. Negulescu, R.M. Strongin, I.M. Warner, *Chirality*, 2008, **20**, 151.
- [178] S. Yu, S. Lindeman, C.D. Tran, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2576.
- [179] H. Clavier, L. Boulanger, N. Audic, L. Toupet, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *Chem. Commun.*, 2004, **10**, 1224.
- [180] Y. Ishida, D. Sasaki, H. Miyauchi, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 9455.
- [181] J. Levillain, G. Dubant, I. Abrunhosa, M. Gulea, A.-C. Gaumont, *Chem. Commun.*, 2003, **23**, 2914.
- [182] P. Wasserscheid, A. Bosmann, C. Bolm, *Chem. Commun.*, 2002, **3**, 200.
- [183] Y. Ishida, H. Miyauchi, K. Saigo, *Chem. Commun.*, 2002, **19**, 2240.
- [184] K.V. Axenov, S. Laschat, *Materials*, 2011, **4**, 206.
- [185] K. Binnemans, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 4148.
- [186] J. Baudoux, P. Judeinstein, D. Cahard, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 1137.
- [187] M. Yoshio, T. Mukai, H. Ohno, T. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 994.
- [188] M. Tosoni, S. Laschat, A. Baro, *Helv. Chim. Acta*, 2004, **87**, 2742.
- [189] C. Tschierske, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 8828.
- [190] S. Hernández-Ainsa, J. Barberá, M. Marcos, J.L. Serrano, *Chem. Mater.*, 2010, **22**, 4762.
- [191] T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 38.
- [192] J. Pernak, N. Borucka, F. Walkiewicz, B. Markiewicz, P. Fochtman, S. Stolte, S. Steudte, P. Stepnowski, *Green Chem.*, 2011, **13**, 2901.
- [193] Y. Yu, *J. Environ. Prot.*, 2011, **02**, 298.
- [194] D.J. Couling, R.J. Bernot, K.M. Docherty, J.K. Dixon, E.J. Maginn, *Green Chem.*, 2006, **8**, 82.
- [195] J. Pernak, I. Goc, I. Mirska, *Green Chem.*, 2004, **6**, 323.
- [196] J. Pernak, K. Sobaszekiewicz, I. Mirska, *Green Chem.*, 2003, **5**, 52.
- [197] M. Petkovic, J.L. Ferguson, H.Q.N. Gunaratne, R. Ferreira, M.C. Leitão, K.R. Seddon, L.P.N. Rebelo, C.S. Pereira, *Green Chem.*, 2010, **12**, 643.
- [198] D. Coleman, N. Gathergood, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 600.
- [199] A. Romero, A. Santos, J. Tojo, A. Rodriguez, *J. Hazard. Mater.*, 2008, **151**, 268.
- [200] A. Paternò, F. D'Anna, G. Musumarra, R. Noto, S. Scirè, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 23985.
- [201] J. Ranke, S. Stolte, R. Stormann, J. Arning, B. Jastorff, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2183.
- [202] R.F.M. Elshaarawy, C. Janiak, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 8023.
- [203] M. Messali, Z. Moussa, A.Y. Alzahrani, M.Y. El-Nagggar, A.S. El-Douhaibi, Z.M. Judeh, B. Hammouti, *Chemosphere*, 2013, **91**, 1627.
- [204] J. Feder-Kubis, K. Tomczuk, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 4190.

- [205] N. Ferlin, M. Courty, A.N. Van Nhien, S. Gatar, M. Pour, B. Quilty, M. Ghavre, A. Haiß, K. Kümmerer, N. Gathergood, S. Bouquillon, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 26241.
- [206] B.F. Gilmore, G.P. Andrews, G. Borberly, M.J. Earle, M.A. Gilea, S.P. Gorman, A.F. Lowry, M. McLaughlin, K.R. Seddon, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 873.
- [207] R.G. Gore, T.-K.-T. Truong, M. Pour, L. Myles, S.J. Connon, N. Gathergood, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2727.
- [208] P. Borowiecki, M. Milner-Krawczyk, J. Plenkiewicz, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 516.
- [209] P. Borowiecki, M. Milner-Krawczyk, D. Brzezińska, M. Wielechowska, J. Plenkiewicz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **4**, 712.
- [210] R.T.W. Huang, K.C. Peng, H.N. Shih, G.H. Lin, T.F. Chang, S.J. Hsu, T.S.T. Hsu, I.J.B. Lin, *Soft Matter*, 2011, **7**, 8392.
- [211] E.E. Alberto, L.L. Rossato, S.H. Alves, D. Alves, A.L. Braga, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 1001.
- [211] B.F. Gilmore, *Antimicrobial Ionic Liquids*, [w:] *Ionic Liquids: Applications and Perspectives*, A. Kokorin (Red.), InTech, Rijeka, Chorwacja 2011, doi: 10.5772/13861.
- [213] J. Cybulski, A. Wiśniewska, A. Kulig-Adamiak, Z. Dąbrowski, T. Praczyk, A. Michalczyk, F. Walkiewicz, K. Materna, J. Pernak, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 1325.
- [214] K.M. Docherty, J.C.F. Kulpa, *Green Chem.*, 2005, **7**, 185.
- [215] D. Coleman, M. Špulák, M.T. Garcia, N. Gathergood, *Green Chem.*, 2012, **14**, 1350.
- [216] H. Hajfarajollah, B. Mokhtarani, K.A. Noghabi, A. Sharifi, M. Mirzaei, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 42751.
- [217] J. Feder-Kubis, M. Kubicki, J. Pernak, *Tetrahedron: Asymm.*, 2010, **21**, 2709.
- [218] A. Cieniecka-Rosłonkiewicz, J. Pernak, J. Kubis-Feder, A. Ramani, A.J. Robertson, K.R. Seddon, *Green Chem.*, 2005, **7**, 855.
- [219] A. Busetti, D.E. Crawford, M.J. Earle, M.A. Gilea, B.F. Gilmore, S.P. Gorman, G. Laverty, A.F. Lowry, M. McLaughlin, K.R. Seddon, *Green Chem.*, 2010, **12**, 420.
- [220] L. Carson, P.K.W. Chau, M.J. Earle, M.A. Gilea, B.F. Gilmore, S.P. Gorman, M.T. McCann, K.R. Seddon, *Green Chem.*, 2009, **11**, 492.
- [221] S.Y. Choi, H. Rodríguez, H.Q.N. Gunaratne, A.V. Puga, D. Gilpin, S. McGrath, J.S. Vyle, M.M. Tunney, R.D. Rogers, T. McNally, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 8567.
- [222] S.N. Riduan, Y. Zhang, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 9055.
- [223] J. Pernak, A. Syguda, I. Mirska, A. Pernak, J. Nawrot, A. Pradzynska, S.T. Griffin, R.D. Rogers, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 6817.
- [224] J. Pernak, M. Niemczak, K. Materna, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 4665.
- [225] J. Pernak, A. Syguda, K. Materna, E. Janus, P. Kardasz, T. Praczyk, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 4267.
- [226] O.A. Cojocar, J.L. Shamshina, G. Gurau, A. Syguda, T. Praczyk, J. Pernak, R.D. Rogers, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2110.
- [227] J.T. Polit, T. Praczyk, J. Pernak, Ł. Sobiech, E. Jakubiak, G. Skrzypczak, *Acta Physiol. Plant.*, 2014, **36**, 699.
- [228] R. Kordala-Markiewicz, H. Rodak, B. Markiewicz, F. Walkiewicz, A. Sznajdrowska, K. Materna, K. Marcinkowska, T. Praczyk, J. Pernak, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 4784.
- [229] J. Pernak, M. Niemczak, K. Zakrocka, T. Praczyk, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 8132.
- [230] J. Pernak, A. Syguda, D. Janiszewska, K. Materna, T. Praczyk, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 4838.
- [231] J. Pernak, B. Markiewicz, A. Zgoła-Grześkowiak, Ł. Chrzanowski, R. Gwiazdowski, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 39751.
- [232] M. Niemczak, R. Giszter, K. Czerniak, K. Marcinkowska, F. Walkiewicz, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 15487.
- [233] J. Pernak, M. Niemczak, R. Giszter, J.L. Shamshina, G. Gurau, O.A. Cojocar, T. Praczyk, K. Marcinkowska, R.D. Rogers, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 2845.
- [234] B. Markiewicz, A. Sznajdrowska, Ł. Chrzanowski, Ł. Ławniczak, A. Zgoła-Grześkowiak, K. Kubiak, J. Nawrot, J. Pernak, *New J. Chem.*, 2014, **38**, 3146.

- [235] J. Pernak, J. Nawrot, M. Kot, B. Markiewicz, M. Niemczak, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 25019.
- [236] W.L. Hough-Troutman, M. Smiglak, S. Griffin, W.M. Reichert, I. Mirska, J. Jodynis-Liebert, T. Adamska, J. Nawrot, M. Stasiewicz, R.D. Rogers, J. Pernak, *New J. Chem.*, 2009, **33**, 26.
- [237] S. Pařachia, C. Friedrich, C. Florea, C. Croitoru, *Express Polym. Lett.*, 2011, **5**, 197.
- [238] S. Han, J. Li, S. Zhu, R. Chen, Y. Wu, X. Zhang, Z. Yu, *BioResources*, 2009, **2**, 825.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 marca 2015

## WYRÓŻNIONE PRACE DOKTORSKIE

# CATALYTIC DECOMPOSITION OF N<sub>2</sub>O USING A NEW GENERATION OF FUNCTIONALIZED MICROPOROUS AND MESOPOROUS INORGANIC MATERIALS

## KATALITYCZNY ROZKŁAD N<sub>2</sub>O Z ZASTOSOWANIEM NOWOCZESNYCH, FUNKCJONALIZOWANYCH MIKRO- I MEZOPOROWATYCH MATERIAŁÓW NIEORGANICZNYCH

**Małgorzata Rutkowska**

*Jagiellonian University  
Ingardena 3, 30-060 Kraków, Poland  
e-mail: rutkowsm@chemia.uj.edu.pl*

---

Promoter: Dr hab. Lucjan Chmielarz, prof. UJ  
Reviewers: Prof. dr hab. Teresa Grzybek, Dr hab. inż. Ireneusz Kocemba

Abstract

Streszczenie

1. Harmful impact of N<sub>2</sub>O on the environment
2. Emission sources
3. Catalytic N<sub>2</sub>O decomposition and reduction
4. Catalysts for N<sub>2</sub>O decomposition and reduction
5. Experimental
6. Results and discussion

Conclusions

Literature

---

---



**Dr inż. Małgorzata Rutkowska**, absolwentka studiów magisterskich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz studiów inżynierskich na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki na Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie. Tytuł doktora nauk chemicznych otrzymała w 2014 r. na Wydziale Chemii UJ. Praca doktorska Pani Rutkowskiej została wyróżniona przez Radę Wydziału Chemii UJ oraz nagrodzona przez Polski Klub Katalizy, jako najlepsza praca doktorska w dziedzinie katalizy w latach 2013/2014. Pani Rutkowska

prowadzi obecnie badania naukowe w Zespole Chemicznych Technologii Środowiskowych pod kierownictwem dr hab. Lucjana Chmielarza, prof. UJ w Zakładzie Technologii Chemicznej na Wydziale Chemii UJ. Zainteresowania naukowe autorki dotyczą syntezy nowoczesnych materiałów porowatych o właściwościach zeolitów i ich aktywności katalitycznej w procesach środowiskowych.

## ABSTRACT

In the framework of the presented doctoral thesis, different groups of a new generation of functionalized microporous and mesoporous inorganic materials were prepared. The studies included synthesis and post synthesis modification of: mesoporous silica (SBA-15) modified with metals by MDD method, hydrotalcite-like materials, nanostructured Co-Ce-O systems, hierarchical materials originated from mesoporous silicas and Beta zeolite nanoparticles, mesoporous Beta zeolite obtained using mesotemplate-free method, ZSM-5 and Y zeolites calcined at different temperatures.

Physicochemical properties of the obtained materials were studied by various techniques such as: low-temperature N<sub>2</sub> sorption, X-ray diffraction, TG and ICP analyzes, EPR, IR-DRIFT and UV-vis-DR spectroscopies, SEM and TEM images, X-ray photoelectron spectroscopy, NH<sub>3</sub>-TPD and H<sub>2</sub>-TPR.

The obtained samples were tested as catalysts in low-temperature (250–500°C) N<sub>2</sub>O decomposition. Nitrous oxide is one of the greenhouse gases with a very long lifetime in the atmosphere (about 150 years) and high Global Warming Potential (about 310 times of GWP of CO<sub>2</sub>). Nitric acid plants are the main source of N<sub>2</sub>O emission among chemical industry and the commercial technology for reduction of this emission, fulfilling all industrial needs, is still not available. Thus, extensive studies in this area are necessary to reduce the harmful impact of N<sub>2</sub>O on the environment.

All the tested catalysts were active in N<sub>2</sub>O decomposition, however the best results were achieved over nanostructured Co-Ce-X systems obtained using reverse microemulsion method and SBA-15 modified with Rh and Cu, Fe, Ti or Al by MDD method. Over the Co-Ce-X samples 100% of N<sub>2</sub>O conversion was obtained at about 400°C, while for Rh modified SBA-15 at about 450°C. It was found that Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> spinel (redox centers) is responsible for high activity of Co-Ce-X systems. However, activity of this catalyst was enhanced by the presence of ceria increasing the oxygen mobility on the catalyst surface.

**Keywords:** nitrous oxide, catalytic decomposition, micro-mesoporous materials, zeolites

**Słowa kluczowe:** podtlenek azotu, rozkład katalityczny, materiały mikro-mezoporo-  
rowate, zeolity

---

---

## STRESZCZENIE

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej wykonano syntezę i modyfikację nowoczesnych, funkcjonalizowanych mikro- i mezoporowatych materiałów nieorganicznych. Badaniami objęto takie materiały jak: mezoporowata krzemionka (SBA-15) modyfikowana metalami przy użyciu metody MDD, materiały tlenkowe uzyskane na bazie hydrotakitu, nanometryczne układy tlenkowe Co-Ce-O, materiały o hierarchicznej strukturze porowatej otrzymane w wyniku impregnacji mezoporowatych krzemionek (typu SBA-15 i MCF) nanoziarnami zeolitu Beta, mezoporowaty zeolit Beta otrzymany metodą bez użycia szablonu mezoporów oraz zeolity ZSM-5 i Y kalcynowane w różnych temperaturach.

Właściwości fizyko-chemiczne otrzymanych materiałów określono za pomocą takich technik jak: niskotemperaturowa sorpcja  $N_2$ , dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego, analizy TG i ICP, spektroskopie EPR, IR-DRIFT i UV-vis-DR, mikroskopia SEM i TEM, spektroskopia fotoelektronów wzbudzonych rentgenowsko (XPS) oraz techniki temperaturowo-programowane ( $NH_3$ -TPD i  $H_2$ -TPR).

Otrzymane materiały zostały przebadane w roli katalizatorów niskotemperaturowego (250–500°C) rozkładu  $N_2O$ . Podtlenek azotu jest jednym z gazów cieplarnianych o długim czasie życia w atmosferze (ok. 150 lat) i wysokim współczynniku GWP (ok. 310 razy większy od GWP dla  $CO_2$ ). Fabryki produkujące kwas azotowy(V) stanowią największe źródło emisji  $N_2O$  spośród przemysłu chemicznego, a komercyjne technologie zmniejszające emisję tego szkodliwego tlenku do atmosfery nie są dostępne.

Wszystkie przebadane katalizatory były aktywne w procesie rozkładu  $N_2O$ , aczkolwiek największą aktywnością odznaczały się dwie grupy materiałów: nanometryczne układy Co-Ce-X otrzymane metodą odwróconej mikroemulsji oraz SBA-15 modyfikowany Rh i Cu, Fe, Ti albo Al metodą MDD. 100% konwersji  $N_2O$  w obecności katalizatora Co-Ce-X osiągnięto w temperaturze ok. 400°C, a przy użyciu mezoporowatej krzemionki modyfikowanej Rh w temperaturze ok 450°C. Stwierdzono, że za wysoką aktywność próbek z serii Co-Ce-X odpowiedzialny jest spinel  $Co_3O_4$  (centrum redox). Aczkolwiek jego aktywność została wzmocniona obecnością ceru zwiększającego mobilność tlenu na powierzchni katalizatora.

### 1. HARMFUL IMPACT OF $N_2O$ ON THE ENVIRONMENT

The harmful impact of  $N_2O$  on the environment has been neglected for a very long time, mainly on account of its relatively small emission. More advanced research motivated by rapid growth of chemical industry and road traffic in the second half of the 20th century revealed the harmful impact of  $N_2O$  on the environment [1]. Nitrous oxide, due to strong absorbance of infrared radiation is (together with  $CO_2$  and  $CH_4$ ) one of the main greenhouse gases. In practice it means that  $N_2O$  molecules trap infrared radiation (heat) emitted from the Earth's surface, simulta-



neously increasing the temperature on Earth [2]. Its contribution to global warming is estimated to be about 6%. The GWP index (Global Warming Potential) of nitrous oxide is 310 and 21 times higher than GWP of CO<sub>2</sub> and CH<sub>4</sub>, respectively. This fact explains why even the relatively small emission of N<sub>2</sub>O in comparison to other greenhouse gases (about 10% of CO<sub>2</sub> emission) is very dangerous for environment. Moreover, the lifetime of N<sub>2</sub>O molecule in the atmosphere is very long, approximately 150 years. Nitrous oxide is also one of the gases depleting the ozone layer, however its interaction with O<sub>3</sub> is indirect. N<sub>2</sub>O is one of main sources of other nitrogen oxides NO<sub>x</sub> in the stratosphere, which directly deplete ozone layer. However, there is still no consensus in quantitative values of its complex ozone depleting potential [3].

## 2. EMISSION SOURCES

Nitrous oxide, being a part of the Earth's nitrogen cycle, is one of the gases naturally present in the environment. The natural sources of N<sub>2</sub>O in the atmosphere are processes in lands and oceans, however the emission from anthropogenic sources is becoming increasingly important. The emission coming from human activities is about 40% of the total N<sub>2</sub>O emission (8% of total greenhouse gases emission in EU). Despite the fact that about 60% of nitrous oxide emission comes from natural sources, the problem is in high concentration of anthropogenic N<sub>2</sub>O emission sources which can result in a local exceeding of emission standards. The anthropogenic sources can be divided into three main sections: (i) agriculture (land cultivation, fertilizers), (ii) transportation (by-product of nonselective catalytic reduction of NO<sub>x</sub> (NSCR) and three-way catalysis (TWC)) and (iii) chemical industry (adipic acid, nitric acid and fertilizers production). Other, more dispersed sources are fossil fuels, biomass burning and waste incineration. Among the mentioned sources, the highest contribution to N<sub>2</sub>O emission comes from agriculture, about 1000–2200 kt per year [2, 4, 5].

The main emission of N<sub>2</sub>O in terms of chemical industry is assigned to adipic acid, nitric acid, caprolactam, glyoxal and acrylonitrile production plants. Moreover, nitrous oxide is also produced in all processes involving ammonia oxidation, or where nitric acid acts as oxidizing agent [3].

The emission of nitrous oxide to the atmosphere caused by human activities disturbs the natural balance in the environment. The reduction of anthropogenic N<sub>2</sub>O emission by about 70–80% is necessary to stabilize its concentration in the atmosphere. This goal can be achieved in two ways, by prevention of N<sub>2</sub>O formation or by after-treatment solutions. The type of undertaken method is strongly influenced by the construction of the existing installations and economic issues [4].

### 3. CATALYTIC N<sub>2</sub>O DECOMPOSITION AND REDUCTION

The non-catalytic decomposition of nitrous oxide to nitrogen and oxygen starts at about 600°C (Eq. 1). The N-O bond order (1.6) is lower than the order of N-N bond (2.7), so the breaking of N-O bond is expected to occur easier. Due to the spin-forbidden route of this reaction (N<sub>2</sub>O is diamagnetic and the product of its decomposition – oxygen is paramagnetic) the activation energy of this process is very high – about 250–270 kJ/mol (Fig. 1). During the reaction 82 kJ of heat is produced per one mole of N<sub>2</sub>O molecules (exothermic reaction), however to exceed the activation energy barrier heat income is necessary [6, 7].

The N<sub>2</sub>O molecule can be also decomposed by the use of the reducing agents such as CO (Eq. 2), H<sub>2</sub>, light hydrocarbons or carbon [1].



The temperature necessary to nitrous oxide destruction can be decreased in the presence of a catalyst. The electron transfer to antibonding  $3\pi$  orbital in N<sub>2</sub>O molecule can be facilitated in the presence of strong electron donors (changing the oxidation state during the catalytic cycle) e.g. transition metals, mixed oxides, zeolites [4].

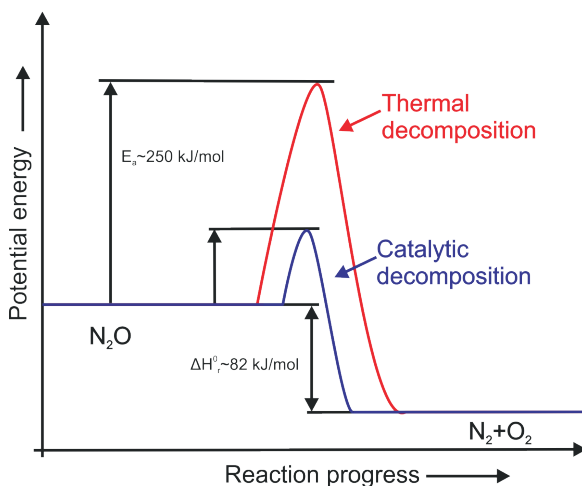
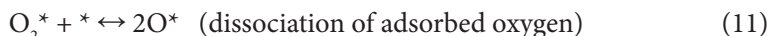


Figure 1. Energy diagram for N<sub>2</sub>O decomposition reaction

The mechanism of N<sub>2</sub>O decomposition is complex and, despite extensive studies, still not definitively established. Numerous elementary steps are considered as taking part in this reaction (Eqs. 3–11) [8]





\* – active center

The general concept assumes dissociative chemisorption of the N<sub>2</sub>O molecule with the evolution of the N<sub>2</sub> molecule (Eq. 3), followed by desorption of molecular oxygen (Eq. 4). Some scientists proposed adsorption of nitrous oxide on the catalyst surface (Eq. 5) and the surface reaction (Eq. 6) as possible elementary steps, however the majority agreed that the adsorbed N<sub>2</sub>O molecule does not take part in the reaction. Oxygen desorption from the catalyst surface is considered as a rate determining step and can proceed according to (Eq. 4) and by the reaction with N<sub>2</sub>O molecule from the gaseous phase (Eqs. 7 and 9) (Fig. 2) [8]. It must be taken into account that the contribution of the particular elementary reactions in the overall mechanism strongly depends on the type of catalyst used. E.g. Obalova et al. [8, 9] indicated that recombination of adsorbed oxygen species over mixed metal oxides (prepared from LDHs) proceeds through the Eley-Rideal mechanism.

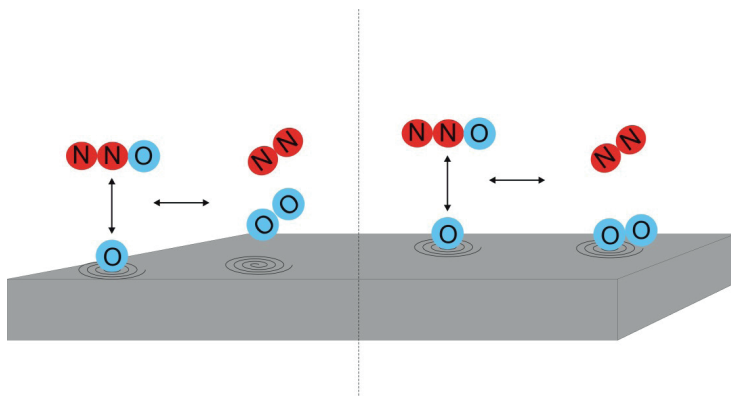


Figure 2. Removal of surface oxygen by reaction with N<sub>2</sub>O molecule (by Eley-Rideal mechanism)

In case of SCR of  $N_2O$  with CO the presence of a reducing agent facilitates the removal of oxygen atoms adsorbed on the catalyst surface (surface scavenging) (Eq. 12). Therefore, the slowest, rate determining step is accelerated and the reaction proceeds at lower operation temperatures. Generally, it is suggested that CO acts as a stoichiometric reductant in the presence of  $N_2O$  (Eq. 13).  $N_2O$  reduction with CO could be applied especially in case of sources, where CO is already present, such as oxalic acid  $((COOH)_2 \cdot 2H_2O)$  plants [10–14].



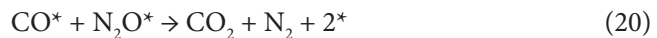
Similarly to  $N_2O$  decomposition, many different mechanisms of  $N_2O$  reduction with CO have been proposed. The two most popular are called ‘redox’ and ‘associative’ mechanisms.

First, redox mechanism starts with oxidation of the catalyst surface by  $N_2O$  decomposition (oxygen atoms chemisorb on the catalyst surface) followed by its reduction with CO (also adsorbed on the surface, or from gaseous phase) with the formation of  $CO_2$  (Eqs. 14–17). Second, associative mechanism assumes simultaneous oxidation and reduction of the catalyst surface by reaction of both adsorbed  $N_2O$  and CO molecules, or adsorbed CO and  $N_2O$  from gaseous phase (Eqs. 18–21) [14].

Redox mechanism:

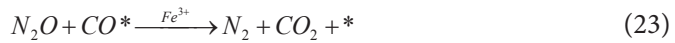


Associative mechanism:



Moreover the mechanism of  $N_2O$  reduction by CO depends on the used catalyst and form of active phase. Pérez-Ramírez [15] stated that over Fe modified ZSM-5

zeolites the mechanism depends on the iron distribution. Over isolated Fe site CO adsorbs on the iron centers and in the next step reacts with N<sub>2</sub>O from gaseous phase (Eqs. 22 and 23). While in case of oligomeric Fe clusters CO reacts with adsorbed oxygen species (Eq. 24).



#### 4. CATALYSTS FOR N<sub>2</sub>O DECOMPOSITION AND REDUCTION

Materials catalytically active in N<sub>2</sub>O decomposition and reduction can be divided into a few groups: pure metals, pure oxides, mixed oxides, hydrotalcites derived materials, spinels, perovskites, transition metals supported on alumina, silica and zirconia and zeolites [1].

Over pure metals (Pt, Pd, Ag, Au, Ge) N<sub>2</sub>O decomposition starts at about 370°C [16, 17]. Metal catalysts decrease the activation energy from 250–270 kJ/mol to about 130 kJ/mol. An important drawback of this group of catalysts is their high price and poorly developed surface area [1].

Pure metal oxides (transition and rare earth metals) such as CuO, CoO, CeO<sub>2</sub>, Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CaO, SrO, V<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MnO exhibit high activity in N<sub>2</sub>O decomposition (activation energy between 80–170 kJ/mol) [18, 19]. However, their activity depends on the metal oxidation state. E.g. MnO and V<sub>2</sub>O<sub>3</sub> are much more active in comparison to Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. An additional inconvenience connected with this group of materials is the possibility of the oxidation state changing under reaction conditions [1].

Studies related to catalytic activity of metal oxides lead to the conclusion that mixed oxides systems such as doped oxides, LDOs (derivatives of hydrotalcites), supported oxides, perovskites and spinels are more active and stable [1]. Layered oxide systems obtained by calcination of hydrotalcites (minerals with general formula  $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x + (OH)_2]^{x+}A^{-n}_{x/n} \cdot mH_2O$ , where M are di- and trivalent cations, A interlayer anions and x can take values in the range of 0.2–0.35) are recently under great scientist interest [20]. The catalyst such as e.g. Co/Mg-Mn/Al [21], Ni-(Mg)-Al and Ni-(Mg)-Mn [22], Co-Mn-Al promoted with alkali metals (Li, Na, K) [23, 24] enable decrease of activation energy of N<sub>2</sub>O decomposition to about 45–55 kJ/mol.

Another very wide group of catalysts for N<sub>2</sub>O decomposition and reduction are zeolites. Zeolites such as ZSM-5, ZSM-11, Beta, Y, A, X, Mordenite and Ferrierite, modified by ion exchange with transition metal ions, such as Fe, Co, Ni, Cu, Mn,

Ce, Ru, Rh or Pd, exhibit catalytic activity even below 300 °C (activation energy about 75–170 kJ/mol) [25–27]. The most extensive studies were focused on iron modified ZSM-5, which additionally shows increased activity in the presence of NO (natural component of waste gases emitted from nitric acid plants) [28, 29].

Despite numerous studies up-till-now, the catalytic systems fulfilling all parameters needed for their commercialization (high activity, selectivity and stability, low price, nontoxic components) have not been developed yet. To meet the environmental protection standards further research, based on current knowledge, is required to develop catalysts for commercial application.

## 5. EXPERIMENTAL

Catalytic studies of N<sub>2</sub>O decomposition were performed in a fixed-bed quartz microreactor. For each experiment 0.1 g of catalyst (particle sizes in the range of 0.160–0.315 mm) was placed on quartz wool plug in microreactor and outgassed in a flow of pure helium. The composition of outlet gases was analyzed using a gas chromatograph (equipped with TCD detector) or a quadruple mass spectrometer.

The N<sub>2</sub>O conversion was determined according to Eq. 25, where XN<sub>2</sub>O – conversion of N<sub>2</sub>O, c<sup>0</sup>N<sub>2</sub>O – concentration of N<sub>2</sub>O at reactor inlet, cN<sub>2</sub>O – concentration of N<sub>2</sub>O at reactor outlet.

$$X_{N_2O} = \frac{c_{N_2O}^0 - c_{N_2O}}{c_{N_2O}^0} \cdot 100\% \quad (25)$$

The above equation was used assuming that the total volumetric flow along the reactor could be considered as constant. During N<sub>2</sub>O decomposition from one mole of N<sub>2</sub>O molecules 1.5 moles of N<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> are formed, what causes an increase of the outlet molar flow [30–32].

## 6. RESULTS AND DISCUSSION

The research aim was the synthesis and catalytic functionalization of different types of porous materials such as: (i) mesoporous silica (SBA-15) modified with Rh, Cu, Fe, Ti and Al by MDD method [33], (ii) hydrotalcite-like materials containing Cu, Co, Ni and Fe [34], (iii) nanostructured Co-Ce-O systems obtained using reverse microemulsion method [35], (iv) hierarchical materials originated from MCF and SBA-15 materials and Beta zeolite nanoparticles modified with Fe [36, 37], (v) mesoporous Beta zeolite obtained using mesotemplate-free method modified with Fe [37] and (vi) Fe modified ZSM-5 and Y zeolites calcined at different temperatures [38].

The first group of catalysts examined in N<sub>2</sub>O decomposition was mesoporous silica modified with transition metals by MDD method [33]. Rh and Cu, Fe, Ti or

Al were introduced on the surface of SBA-15 silica (micro-mesoporous material with uniform, hexagonally ordered mesopores (Fig. 3.)), with different loadings, by Molecular Designed Dispersion method. Using this method we obtained the following series of the samples: SBA-15; Rh(0.05–0.30)-SBA-15; X-SBA-15, where X: Ti, Al, Cu, Fe; Rh-X-SBA-15, where X: Ti, Al, Cu, Fe. MDD method consists of two steps: (i) reaction of metal acetylacetonate complex with silica hydroxyl groups and (ii) thermal decomposition of surface adsorbed complex. This method leads to deposition of metal oxide species in the highly dispersed form. Deposition of rhodium did not produced any new reflexes in XRD patterns, characteristic of Rh or its compounds. Therefore, it could be concluded that the size of rhodium species deposited on the SBA-15 support was below detection level of the XRD method. All the samples (parent SBA-15 and SBA-15 modified with metals by MDD method) exhibited type IV adsorption-desorption isotherms, which are typical of mesoporous materials. We did not observe the blocking of mesopores what proves the high dispersion of deposited metals. Rh was introduced into the samples in the range of values of 0.40 to 1.50%. It was found that with increasing loading of Rh the dispersion of metal species on the silica surface decreased. However, even for the highest loading of noble metal deposited by the MDD method its dispersion did not drop below 70%. The rhodium-modified samples were active in  $\text{N}_2\text{O}$  decomposition. The conversion of  $\text{N}_2\text{O}$  began at temperature as low as  $200^\circ\text{C}$ . At higher temperatures the performance of catalysts depended on Rh-loading. Increasing loading of rhodium led to an increase in activity of the catalysts. For the most active catalyst the total  $\text{N}_2\text{O}$  conversion was obtained at  $450^\circ\text{C}$ .

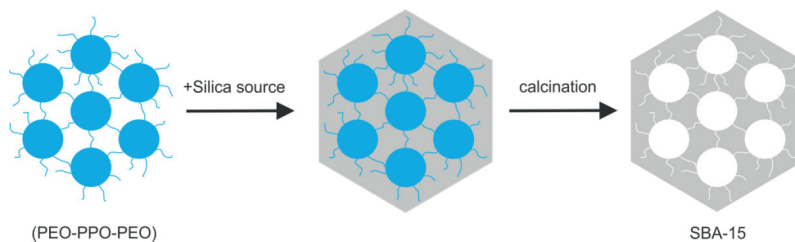


Figure 3. Schematic representation of SBA-15 synthesis

The second group of catalysts analyzed was hydrotalcite derived mixed metal oxides (Fig. 4.) [34]. The samples contained beside Mg and Al also Cu, Co, Fe and Ni. The compositions and atomic ratios of the obtained hydrotalcite-like samples are presented in Tab. 1. Calcined hydrotalcites containing iron and nickel proved to be the least active and therefore, the optimization of the chemical and phase composition was limited only to the Cu and Co-containing catalysts. The optimization consisted of: (i) modification of transition metals content, (ii) modification of calcination temperature, (iii) impregnation with different amounts of alkali metal.

Table 1. Sample codes, compositions and atomic ratios of hydrotalcite-like materials

Sample code	Composition	Atomic ratio
HT600-Cu10	Cu/Mg/Al	10/61/29
HT600-Cu15	Cu/Mg/Al	15/56/29
HT700-Cu15	Cu/Mg/Al	15/56/29
HT800-Cu15	Cu/Mg/Al	15/56/29
HT600-Co10	Co/Mg/Al	10/61/29
HT600-Co15	Co/Mg/Al	15/56/29
HT700-Co15	Co/Mg/Al	15/56/29
HT800-Co15	Co/Mg/Al	15/56/29
HT600-Cu10Co10	Cu/Co/Mg/Al	10/10/51/29
HT700-Cu10Co10	Cu/Co/Mg/Al	10/10/51/29
HT800-Cu10Co10	Cu/Co/Mg/Al	10/10/51/29
HT600-Cu15Co15	Cu/Co/Mg/Al	15/15/41/29
HT600-Fe10	Fe/Mg/Al	10/61/29
HT600-Ni10	Ni/Mg/Al	10/61/29

It was shown that an increase in calcination temperature promoted the formation of the oxide and spinel phases such as MgO,  $MgAl_2O_4$ , CuO,  $CuAl_2O_4$ , CoO and  $Co_3O_4$ . Among the samples calcined at 600°C the best results were obtained for the copper-containing catalysts. An increase in calcination temperature to 700°C significantly activated the cobalt-containing catalysts, while an opposite effect was found for the samples containing copper. Among the samples calcined at 800°C the best results were obtained for the catalysts containing simultaneously both cobalt and copper. The activation of the cobalt-containing samples was related to the formation of the catalytically active spinel phases.

It was reported in the literature that modification of the sample with alkaline promoter, potassium in this case, should result in catalyst activation. This effect is related to increased oxygen desorption rate ( $O_2$  produced during  $N_2O$  decomposition) through the presence of a strong electron donor [9, 23, 24, 35–37]. In case of a series of the samples modified with Cu deposition of potassium significantly increased their catalytic activity. Moreover, activity increased with increasing potassium content and for HT800-Cu15/K0.9 100% of  $N_2O$  conversion was achieved at 500°C.



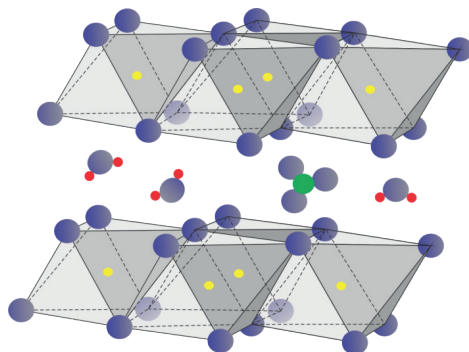


Figure 4. Schema of hydrotalcite structure

The third group of materials examined were nanostructured Co-Ce-O oxide systems obtained using reverse microemulsion method [38]. Two series of oxide systems based on cobalt and cerium were obtained by mixing two water-in-oil microemulsions. The first microemulsion contained cerium and cobalt salts, while the second one a precipitating agent (Fig. 5.). The applied method resulted in the formation of nanosized solid solutions of Co in  $CeO_2$  with different loadings. The formation of reversed solid solutions (Ce in  $Co_3O_4$ ) was not detected, probably because of faster crystallization of the  $Co_3O_4$  phase. The obtained catalysts were active in  $N_2O$  decomposition and the synergetic effect of both metals significantly increased their activity in comparison to pure Ce and Co oxides. In case of a Ce-Co-X series the activity increased with increasing Co content. Such dependence was not observed in case of Co-Ce-X series.

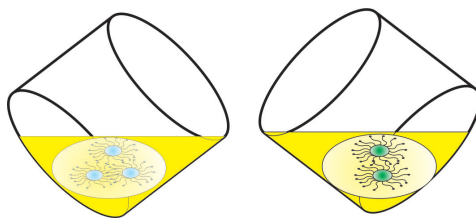


Figure 5. Schema of Co-Ce-O oxide systems synthesis by reverse microemulsion method

An important part of the doctoral thesis was dedicated to the materials with zeolitic properties, such as micro-mesoporous composites with properties of Beta zeolite [39, 40] and ZSM-5 and Y zeolites modified with iron [41].

Combined materials with micro- and mesoporosity, so-called materials with the hierarchical porous structure or hierarchical materials [39, 40], have been synthesized to overcome the diffusion limitations caused by the presence of small channels in zeolites, but also to increase the accessibility of acid centers present inside of the zeolite pore system (influencing the form and amount of introduced transition metal). Both factors mentioned contribute to the improvement of the properties of

mesoporous zeolites in comparison to conventional microporous ones. Hierarchical micro-mesoporous materials with properties of Beta zeolite were obtained by impregnation of mesoporous silica materials such as MCF [39] and SBA-15 [40] with a solution of Beta nanoseeds. Figure 6. presents the schema of SBA-15 impregnation with zeolite nanoseeds.

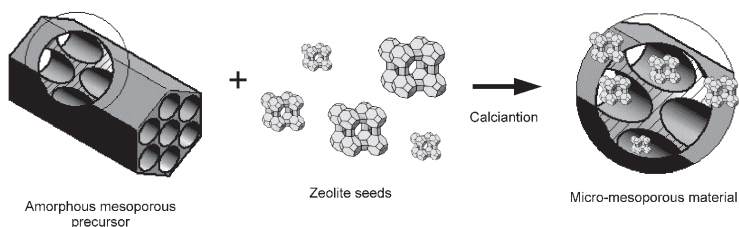


Figure 6. Schema of the impregnation method

Impregnation resulted in introduction of the zeolitic phase on the external surface of mesoporous matrix, as well as inside the mesopore channels. The slurry of zeolite Beta seeds used for impregnation was obtained by shortening of the crystallization time of the parent Beta zeolite solution. MCF material was impregnated with Beta nanoseeds using four different methods [39]: (i) wet impregnation, (ii) wet impregnation with acidification of Beta nanoseeds suspension, (iii) incipient wetness impregnation and (iv) incipient wetness impregnation with acidification of Beta nanoseeds suspension. All the samples were modified with Fe by ion-exchange method. Introduction of Beta nanoseeds to MCF silica significantly increased its catalytic activity in  $N_2O$  decomposition, however the activity of combined materials was lower in comparison to conventional Fe-Beta. It is worth to notice that despite significantly lower content of the crystalline (zeolitic) active phase in the hierarchical samples in comparison to conventional zeolite the temperature of effective operation of the impregnated samples is lower only by about 50°C. This fact makes this group of materials very interesting for future applications in catalysis. SBA-15 mesoporous materials [40] were impregnated using two methods: (i) wet impregnation without acidification and (ii) wet impregnation with acidification (methods chosen as more effective than incipient wetness impregnation). Lower content of the zeolitic phase was detected in the acidified sample, what also resulted in its lower catalytic activity in  $N_2O$  decomposition.

A second series of the micro-mesoporous samples with Beta zeolite properties [40], was obtained by mesotemplate-free method. This method is based on controlled aggregation of Beta zeolite nanoparticles with the formation of interparticle porosity (Fig. 7.). The generated mesoporosity influenced the process of ion exchange by enhanced accessibility of ion-exchange positions. The coordination and aggregation of introduced into the samples iron was investigated by the UV-vis-DRS and EPR measurements. Iron was introduced to the micro-mesoporous samples mainly in the

form of monomeric Fe<sup>3+</sup> cations and small oligomeric Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub> species. While, in case of conventional Beta zeolite iron was present in more aggregated forms such as oligomeric Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub> species and bulky Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oxide crystallites. It is worth to mention that the catalytic activity of Fe in N<sub>2</sub>O decomposition depends on its aggregation form and more active species were generated in the micro-mesoporous sample [41, 42].

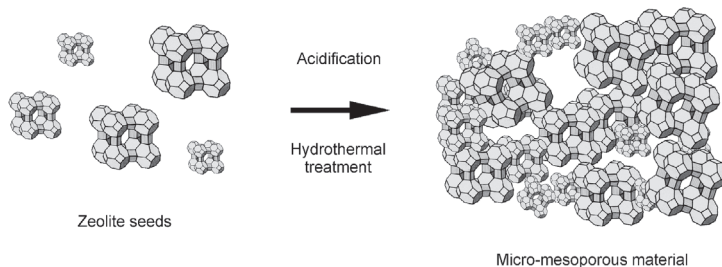


Figure 7. Schema of mesotemplate-free method

The last group of materials examined in the framework of this doctoral thesis was related to ZSM-5 and Y zeolites calcined at different temperatures (500, 600, 700 and 800°C) [43]. The obtained results showed that the type of zeolite structure influenced the form of introduced iron species. Wider pores present in FAU structure (12 MR channels) than in MFI structure (10 MR channels) favored generation of less aggregated iron forms (Fe<sup>3+</sup> cations and oligomeric Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub> species), more active in N<sub>2</sub>O decomposition. Thus, the FeY series was found to be significantly more active than the Fe-ZSM-5 series.

## CONCLUSIONS

In the framework of this doctoral thesis different groups of a new generation of functionalized microporous and mesoporous inorganic materials modified with transition metals were synthesized and tested as catalyst in N<sub>2</sub>O decomposition. Results of the performed research were published in six manuscripts.

The novel porous materials such as mesoporous silica (SBA-15) modified with transition metals by MDD method, hydrotalcite derived mixed metal oxides, nanostructured Co-Ce-O systems, hierarchical materials originated from mesoporous silicas and Beta zeolite nanoparticles, mesoporous Beta zeolite obtained using mesotemplate-free method and ZSM-5 and Y zeolites calcined at different temperatures were successfully synthesized and modified with transition metal ions. Various techniques were used for physicochemical characterization of the obtained samples, such as: low-temperature N<sub>2</sub> sorption, X-ray diffraction, TG and ICP analyzes, EPR, IR-DRIFT and UV-vis-DR spectroscopies, SEM and TEM, X-ray photoelectron spectroscopy, NH<sub>3</sub>-TPD and H<sub>2</sub>-TPR measurements.

All the tested samples were active in low-temperature nitrous oxide decomposition reaction. The comparison of the samples activity is presented in Fig. 8. The desired activity of catalysts for commercial application in this process (in nitric acid plants) should be in the range of 250–500°C. From each group of catalysts one sample, exhibiting the highest activity in N<sub>2</sub>O decomposition in the presence of oxygen (the strongest reaction inhibitor) was chosen. The temperature region of their activity was marked with an empty rectangle, while the region of 100% of N<sub>2</sub>O conversion was filled with color.

The best results among all tested groups of materials were obtained for nanostructured Co-Ce-O systems obtained using reverse microemulsion method. These catalysts were active in all range of low-temperature N<sub>2</sub>O decomposition. High activity of Co-Ce-X systems can be explained by the presence of Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> spinel (Co<sup>2+</sup>/Co<sup>3+</sup> redox sites) strengthened by ceria, which is responsible for increased oxygen mobility on the catalyst surface (oxygen desorption from the catalyst surface is considered as a rate determining step).

Another group of materials potentially interesting for application in this reaction is mesoporous silica (SBA-15) modified with Rh and other metals (Cu, Fe, Ti or Al) deposited by Molecular Design Dispersion method. These catalysts are active in all range of low-temperature N<sub>2</sub>O decomposition, however 100% of N<sub>2</sub>O conversion was achieved only in 20% of this range.

The other groups of materials tested in the framework of this doctoral thesis were active in the desired range of temperatures (for application in low-temperature N<sub>2</sub>O decomposition emitted from nitric acid plants), however they did not result in 100% of N<sub>2</sub>O conversion.

Among different groups of functionalized microporous and mesoporous inorganic materials modified with transition metals, tested in N<sub>2</sub>O decomposition in the framework of this doctoral thesis, Co-Ce-X systems were found to be the most active. The obtained materials are very attractive for possible application as catalysts for low-temperature N<sub>2</sub>O decomposition in nitric acid plants.

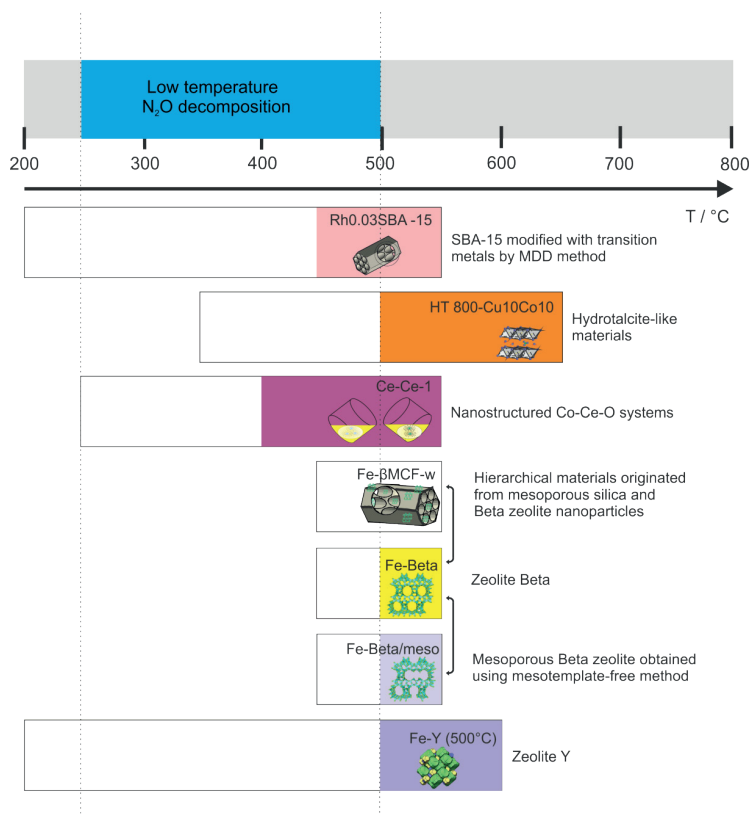


Figure 8. Comparison of the samples activity from different groups of tested materials in N<sub>2</sub>O decomposition

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the International PhD-studies programme at the Faculty of Chemistry Jagiellonian University within the Foundation for Polish Science MPD Programme co-financed by the EU European Regional Development Fund.

## LITERATURE

- [1] F. Kapteijn, J. Rodriguez-Mirasol, J.A. Moulijn, *Appl. Catal. B: Environ.*, 1996, **9**, 25.
- [2] EPA (2010), *Methane and Nitrous Oxide Emissions from Natural Sources (PDF)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- [3] J. Pérez-Ramírez, F. Kapteijn, K. Schöffel, J.A. Moulijn, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2003, **44**, 117.
- [4] W.C. Troglér, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, **187**, 303.
- [5] J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2007, **70**, 31.

- [6] V. Zakirov, M. Sweeting, V. Goeman, T. Lawrence, *Surrey Research on Nitrous Oxide Catalytic Decomposition for Space Applications*, 2000, AIAA/USU Conference on Small Satellites.
- [7] P.W. Atkins, L.L. Jones, *Chemistry: Molecules, Matter, and Change*, 3rd Edition, W.H. Freeman and Company, New York 1997.
- [8] L. Obalova, V. Fíla, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2007, **70**, 353.
- [9] K. Karásková, L. Obalová, F. Kovanda, *Catal. Today*, 2011, **176**, 208.
- [10] J. Pérez-Ramírez, M.S. Kumar, A. Brückner, *J. Catal.*, 2004, **223**, 13.
- [11] M.N. Debbagh, A. Bueno-López, C. Salinas Martínez de Lecea, J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2007, **327**, 66.
- [12] M.N. Debbagh Boutarouch, J.M. García Cortés, M. Soussi El Begrani, C. Salinas Martínez de Leceaa, J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2004, **54**, 115.
- [13] J. Pérez-Ramírez, E.V. Kondratenko, M.N. Debbagh, *J. Catal.*, 2005, **233**, 442.
- [14] K. Pacultová, L. Obalová, F. Kovanda, K. Jirátova, *Catal. Today*, 2008, **137**, 385.
- [15] J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.*, 2004, **227**, 512.
- [16] W.M. Kalback, C.M. Sliepcevic, *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 1978, **17**, 165.
- [17] E.V. Kondratenko, R. Kraehnert, J. Radnik, M. Baerns, J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2006, 298, 73.
- [18] Z. Ma, Y. Ren, Y. Lu, P.G. Bruce, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2013, **13**, 5093.
- [19] R.M. Dell, F.S. Stone, P.F. Tiley, *Trans. Faraday Soc.*, 1953, **49**, 201.
- [20] A. Vaccari, *Appl. Clay Sci.*, 1999, 14, 161.
- [21] L. Obalová, K. Jirátoová, F. Kovanda, K. Pacultová, Z. Lacný, Z. Mikulová, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2005, 60, 289.
- [22] L. Obalová, K. Jirátoová, F. Kovanda, M. Valášková, J. Balabánová, K. Pacultová, *J. Mol. Catal. A:Chem.*, 2006, **248**, 210.
- [23] L. Obalová, K. Karásková, K. Jirátoová, F. Kovanda, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2009, **90**, 132.
- [24] K. Karásková, L. Obalová, K. Jirátoová, F. Kovanda, *Chem. Eng. J.*, 2010, **160**, 480.
- [25] J. Pérez-Ramírez, J.C. Groen, A. Brückner, M.S. Kumar, U. Bentrup, M.N. Debbagh, L.A. Villaescusa, *J. Catal.*, 2005, **232**, 318.
- [26] C. Dai, Z. Lei, Y. Wang, R. Zhang, B. Chen, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2013, **167**, 254.
- [27] L. Li, Q. Shen, J. Li, Z. Hao, Z. Ping Xu, G.Q. M. Lu, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2008, **344**, 131.
- [28] G. Mul, J. Pérez-Ramírez, F. Kapteijn, J.A. Moulijn, *Catal. Lett.*, 2001, **77**, 1.
- [29] G.D. Pirngruber, J.A.Z. Pieterse, *J. Catal.*, 2006, **237**, 237.
- [30] L. Obalová, *Materiály na bázi hydrotalcitu pro katalytický rozklad N<sub>2</sub>O*, Vysoká škola Báňská, Technická Univerzita Ostrava, 2008
- [31] H.S. Fogler, *Elements of Chemical Reaction Engineering*, New York: Prentice Hall, 1999.
- [32] F. Kapteijn, J.A. Moulijn, *Handbook of Heterogenous Catalysis*, 1996, **3**, 1359.
- [33] L. Chmielarz, P. Kuśtrowski, M. Drozdek, M. Rutkowska, R. Dziembaj, M. Michalik, P. Cool, E.F. Vansant, *J. Porous Mat.*, 2011, **18**, 483.
- [34] L. Chmielarz, M. Rutkowska, P. Kuśtrowski, M. Drozdek, Z. Piwowarska, B. Dudek, R. Dziembaj, M. Michalik, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2011, **105**, 161.
- [35] L. Obalová, K. Karásková, A. Wach, P. Kustrowski, K. Mamulová-Kutlákova, S. Michalik, K. Jirátoová, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2013, **462-463**, 227.
- [36] P. Stelmachowski, G. Maniak, A. Kotarba, Z. Sojka, *Catal. Commun.*, 2009, **10**, 1062.
- [37] P. Stelmachowski, F. Zasada, G. Maniak, P. Granger, M. Inger, M. Wilk, A. Kotarba, Z. Sojka, *Catal. Lett.*, 2009, **130**, 637.
- [38] R. Dziembaj, M.M. Zaitz, M. Rutkowska, M. Molenda, L. Chmielarz, *Catal. Today*, 2012, **191**, 121.
- [39] M. Rutkowska, L. Chmielarz, D. Macina, B. Dudek, C. J. Van Oers, P. Cool, *JCAMS*, 2013, **1**, 48.

- 
- [40] M. Rutkowska, L. Chmielarz, D. Macina, Z. Piwowarska, B. Dudek, A. Adamski, S. Witkowski, Z. Sojka, L. Obalová, C. Van Oers, P. Cool, *Appl. Catal. B: Environ.*, 2014, **146**, 112.
- [41] G.I. Panov, A.K. Uriarte, M.A. Rodkin, V.I. Sobolev, *Catalysis Today*, 1998, **41**, 365.
- [42] K.A. Dubkov, N.S. Ovanesyan, A.A. Shteinman, E.V. Starokon, G.I. Panov, *Journal of Catalysis*, 2002, **207**, 341.
- [43] M. Rutkowska, L. Chmielarz, M. Jabłońska, C.J. Van Oers, P. Cool, 2013, *J. Porous Mat.*, 2014, **21**, 91.

Praca wpłynęła do Redakcji 25 marca 2015





## INFORMACJE

### INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

#### CENY PRENUMERATY NA ROK 2015

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2015 r. będzie wynosiła **220 zł + 5% VAT** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. 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 2014 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  
Bank BGŻ  
54 2030 0045 1110 0000 0261 6290

---

## WYRÓŻNIONE PRACE DOKTORSKIE LUB HABILITACYJNE

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” w porozumieniu z Radą Redakcyjną podjęła decyzję o utworzeniu nowego działu, zatytułowanego „Wyróżnione prace doktorskie i habilitacyjne”. Redakcja przyjmuje do publikacji artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy.

Objętość prac nie powinna przekraczać piętnastu stron maszynopisu. Artykuły powinny zawierać: przedstawienie doniosłości podjętej tematyki badawczej, cel rozprawy doktorskiej lub habilitacyjnej oraz w miarę zwięzły opis uzyskanych wyników przedstawiony w możliwie przystępny sposób a także wnioski końcowe.

W notce biograficznej autora poza standardowymi informacjami powinny zostać zamieszczone następujące dane: termin obrony pracy doktorskiej lub kolokwium habilitacyjnego, Rada Wydziału, przed którą toczył się przewód, nazwisko promotora (dotyczy rozpraw doktorskich) oraz nazwiska recenzentów.

Serdecznie zapraszamy doktorów habilitowanych oraz doktorów, których prace zostały wyróżnione w ciągu ostatniego roku do nadsyłania swoich prac.



**INNOWACYJNA GOSPODARKA**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



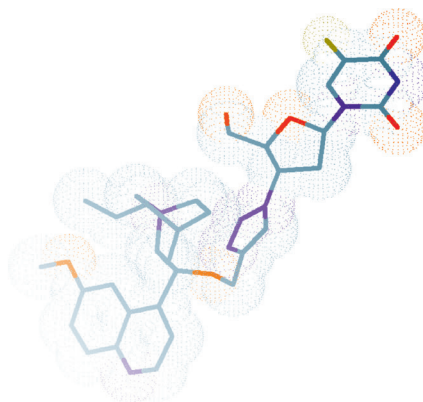
UNIWERSYTET  
IM. ADAMA MICKIEWICZA  
W POZNANIU

**UNIA EUROPEJSKA**  
EUROPEJSKI FUNDUSZ  
ROZWOJU REGIONALNEGO



Opracowanie nowych leków przeciwrakowych jest kluczowym obszarem badań chemii medycznej. Na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu otrzymano szereg wysoce aktywnych związków cytotoksycznych o wysokim potencjale komercyjnym.

Dzięki projektowi **UDA-POIG.01.03.02-30-067/12**,  
**„Ochrona patentowa pochodnych azydonukleozydów o działaniu przeciwrakowym”**  
zarejestrowano 4 zgłoszenia patentowe w Europie (PCT), USA, Kanadzie, Japonii oraz Chinach, które oczekują na udzielenie patentów w w/w krajach.



Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka

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 indywidualów 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. Stręć, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręć, 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 substacji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi*, Zdzisław Chilmonczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.

*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, cena 22,00 zł.

*Obliczenia teoretyczne stałej ekranowania magnetycznego i stałych strzężeń spinowo-spinowych*. Teobald Kupka cena 20,00 zł.

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

## REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPIŚMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

### 1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne **wartościowe** materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowią dwie odrębne serie, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz seria „Habilitacje”. W serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii, w ramach serii wydawniczej pod nazwą „Habilitacje” mogą być publikowane prace habilitacyjne z obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku powiązanych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie obydwu tych wariantów. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz serii „Habilitacje”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” znajdują się na liście czasopism punktowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Zawartość czasopisma dostępna jest zarówno w formie drukowanej jak i elektronicznej. Elektroniczny dostęp do pełnych tekstów prac jest możliwy poprzez stronę Dolnośląskiej Biblioteki Cyfrowej, <http://www.dbc.wroc.pl/>.

Anglojęzyczne streszczenia wszystkich opublikowanych prac są dostępne na stronie internetowej „Wiadomościach Chemicznych”, <http://old.pages.wchuwr.pl/wiadchem.html>.

Czasopismo od wielu lat jest indeksowane/abstraktowane w dwóch bazach danych (Chemical Abstracts oraz AGRO), a od roku 2012 zostały umieszczone w bazie Polskiej Bibliografii Naukowej, <https://pbn.nauka.gov.pl/journals/24384>.

### 2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, [http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/ministerstwo/Publikacje/201110216\\_MNISW\\_broszura\\_210x210.pdf](http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/201110216_MNISW_broszura_210x210.pdf).
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czaso-

pisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.

- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamanie i naruszanie zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostateczny wybór anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

### 3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. **stron nadliczbowych** tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stroną jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”. Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również za **kolorowe rysunki i wykresy** (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz „Habilitatione”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

### 4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

#### 4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszczać nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

#### 4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).
- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.
- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginesem z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, **nie numerujemy działów**: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane. Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., **nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych**).
- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczonymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).
- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.
- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).
- **Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:**
  - tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
  - pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
  - pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
  - spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

• **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**

- **notki o autorach** pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. **Pliki jakie należy przekazać do Redakcji**),
- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy hasel przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
- **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**

• **Tabele, rysunki, fotografie**

Jeżeli tabele i rysunki zostały wykonane w edytorze Word, zaleca się, aby były zamieszczone w tekście artykułu, w innym przypadku wymagane jest dołączenie oryginalnych plików.

Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).

Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.

• **Piśmiennictwo cytowane**

Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.

W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.

[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.

[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.

W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.

[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.

[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999

W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.

[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie: <http://www.....>

#### 4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

**Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy** do druku w celu oceny merytorycznej należy przesłać **jeden** plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

**Po uzyskaniu pozytywnej recenzji** i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);

- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szczytki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie, stron które w formie druku mają być czarno-białe. Brak tej czynności może **skutkować wystawieniem faktury za wydruk kolorowych stron**. W przypadku zmian kolorowych rysunków na czarno białe prosimy również o zasygnalizowanie, że w postaci elektronicznej, życzą sobie Państwo wersję w kolorze.

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

Prace prosimy przysyłać pocztą elektroniczną na adres: *beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl* lub *wchem@chem.uni.wroc.pl*, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

*Redakcja „Wiadomości Chemicznych”*



## SPIS TREŚCI

Zdzisław LATAJKA: Prof. dr hab. Adolf Kiszka (1935–2015) .....	169
Zdzisław LATAJKA: Prof. dr hab. Ignacy Z. Siemion (1932–2015) .....	170
Jan KRAJCZEWSKI, Andrzej KUDELSKI: Fotochemiczna synteza nanocząstek srebra i złota .....	171
Magdalena GRABKOWSKA-DRUŻYC, Dorota G. PIOTROWSKA: C-nukleozydy – synteza i aktywność biologiczna .....	197
Marta MALINOWSKA, Agnieszka HRYNIEWICKA: Karbeny <i>N</i> -heterocykliczne – synteza i zastosowanie .....	227
Urszula GUZIK, Katarzyna HUPERT-KOCUREK, Agnieszka NIEĆ, Danuta WOJCIESZYŃSKA: Słonecznik bulwiasty źródłem cennych surowców dla przemysłu, .. szczególnie spożywczego, kosmetycznego i farmaceutycznego .....	255
Paweł BOROWIECKI, Maria BRETNER, Jan PLENKIEWICZ: Ciecze jonowe oraz potencjalne obszary ich zastosowań w przemyśle chemicznym .....	271
<b>Wyróżnione prace doktorskie</b>	
Małgorzata RUTKOWSKA: Catalytic decomposition of N <sub>2</sub> O using a new generation of functionalized microporous and mesoporous inorganic materials .....	297
<b>Informacje</b> .....	317

## W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Magdalena ŁYSAKOWSKA, Dorota G. PIOTROWSKA: Reakcja Niementowskiego
- Paweł BOROWIECKI: Przemysłowe zastosowania lipaz w syntezie związków o wysokiej wartości dodanej – 85 lat katalizy enzymatycznej lipazami
- Maria PALUCH: Swobodna powierzchnia wody i jej fizykochemiczne właściwości
- Bartosz SETNER: Znaczniki stosowane w relatywnej i absolutnej kwantyfikacji biocząsteczek metodami spektrometrii mas