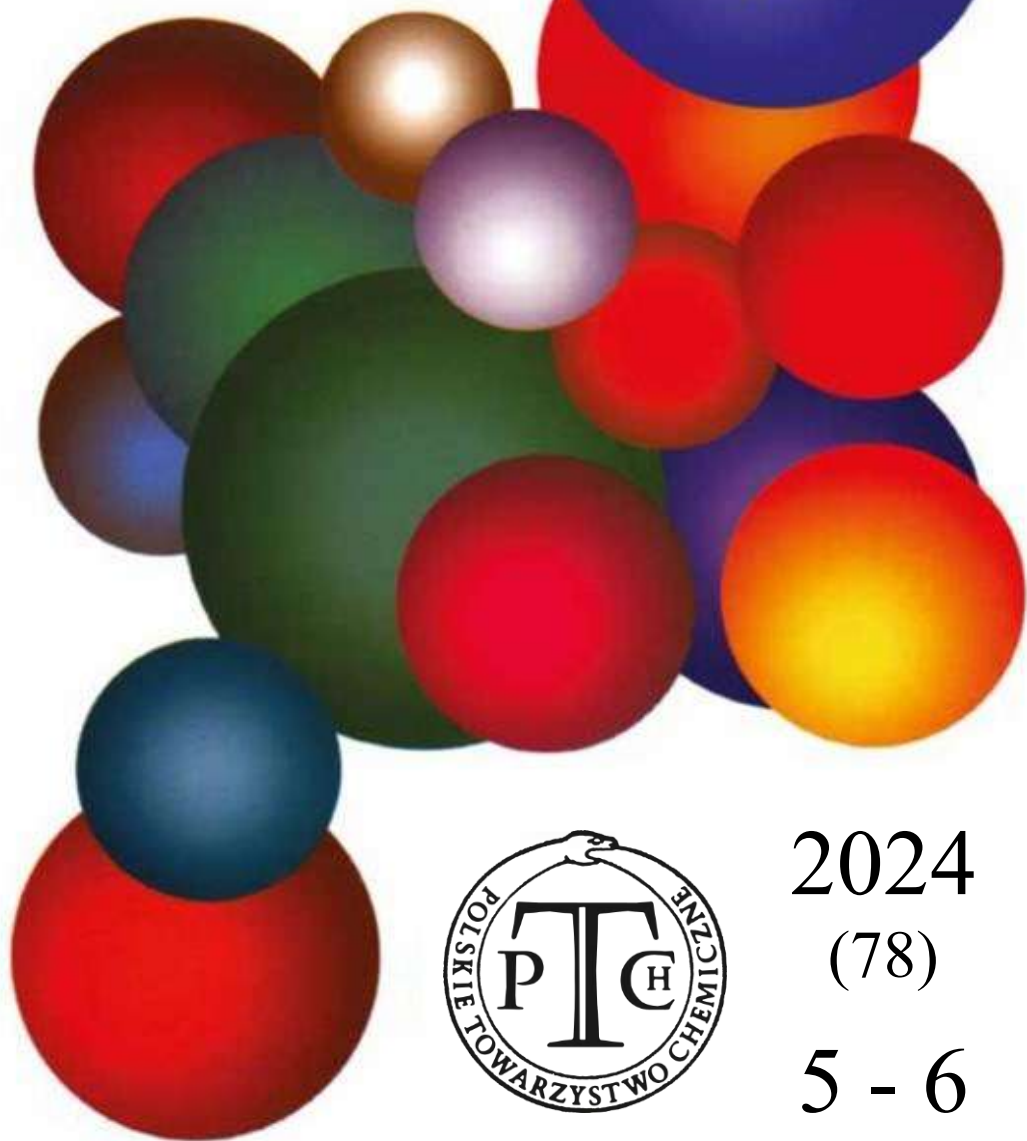


WIADOMOŚCI *chemiczne*



2024

(78)

5 - 6

(923 - 924)

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

RADA REDAKCYJNA

IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI, BOGUSŁAW BUSZEWSKI
(PRZEWODNICZĄCY), TADEUSZ GÓRECKI, MIETEK JARONIEC,
ANATÓL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JERZY LESZCZYŃSKI, KRZYSZTOF MATYJASZEWSKI, PIOTR PANETH,
JANUSZ PAWLISZYN, K. MICHAŁ PIETRUSEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, SŁAWOMIR RUBINSZTAJN, GRZEGORZ SCHROEDER,
ANDRZEJ W. SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

MARCIN DRAĞ, ADAM JEZIERSKI, LESZEK KĘPIŃSKI,
LUDWIK KOMOROWSKI, WITOLD RYBA-ROMANOWSKI, SŁAWOMIR SZAFERT,
ANDRZEJ TROCHIMCZUK, KAZIMIERA WILK

REDAKTOR NACZELNY

PIOTR J. CHMIELEWSKI

P. O. SEKRETARZA REDAKCJI

DAGMARA JACEWICZ

e-mail: czasopisma@ptchem.pl

BIURO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO (FINANSE)

e-mail: biuro@ptchem.pl

MARTA PAWLAK (KOLPORTAŻ)

e-mail: kolportaz@ptchem.pl

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

e-mail: czasopisma@ptchem.pl

ADRES STRONY INTERNETOWEJ

<https://ptchem.pl/pl/chem-news>

©Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

Warszawa 2019

pISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

Obsługa artykułów:

Joanna Drzeżdżon

Skład i przygotowanie do druku:

Mateusz Drzeżdżon

Druk:

Sowa Sp. z o.o.

ul. Raszyńska 13, 05-500 Piaseczno

Tel.: +48(22) 431 81 40

Fax. +48(22) 431 81 50

e-mail: sowadruk@sowadruk.pl

Zeszyt specjalny z okazji
60 LAT OPOLSKIEJ CHEMII AKADEMICKIEJ
I
5 LAT FARMACJI

Rok 2024 jest dla naszej ALMA MATER OPOLIENSIS szczególnie obfity w jubileusze. W tym roku mija bowiem 70 lat od rozpoczęcia jej funkcjonowania w Opolu, z tego 30 lat to czas działalności jako Uniwersytet Opolski. Do grona znacznych Jubilatów dołącza w tym roku również Wydział Chemii i Farmacji UO, który świętuje swoje 60-lecie, a nowo realizowany na Wydziale kierunek Farmacja, obchodzi 5 lat istnienia. W czasie tych 60 lat powstał Instytut Chemii, który rozwijał się intensywnie przez 37 lat i następnie stał się prekursorem utworzonego w roku 2008 Wydziału Chemii, a od marca 2024 r. jedyne w kraju Wydziału Chemii i Farmacji.



HISTORIA CHEMII W OPOLSKIEJ UCZELNI

HISTORY OF CHEMISTRY AT THE UNIVERSITY OF OPOLE

Krystyna Czaja, Piotr P. Wieczorek*

*Institut Chemii, Uniwersytet Opolski
ul. Oleska 48,
45-052 Opole*

**e-mail: piotr.wieczorek@uni.opole.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Geneza i początki Instytutu Chemii
2. Miłowe kroki rozwoju opolskiej chemii w trudnych latach 70-tych i 80-tych
3. Dalszy etap rozwoju w nowych warunkach organizacyjno-prawnych
4. Rozwój kształcenia, badań i infrastruktury Instytutu Chemii w dwudziestym pierwszym wieku
5. Utworzenie Wydziału Chemii i dalszy rozwój

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja po ukończeniu studiów na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Śląskiej w Gliwicach oraz blisko trzyletniej pracy w ówczesnych Zakładach Chemicznych „Blachownia” w Kędzierzynie-Koźlu, dalszą drogę zawodową związała z opolską uczelnią, Wyższą Szkołą Pedagogiczną przekształconą, w roku 1994, w Uniwersytet Opolski. W Instytucie Chemii, jednostce Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii, a od 2008 r. Wydziału Chemii, awansowała od stanowiska asystenta do profesora zwyczajnego. Stopnie naukowe doktora i doktora habilitowanego oraz tytuł profesora uzyskała w rezultacie odpowiednich postępowań przeprowadzonych na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. W latach 1990-1999 kierownik Zakładu Technologii Chemicznej w Instytucie Chemii (ICh), dyrektor ICh (1999-2005), prorektor ds. nauki i polityki finansowej UO (2005-2008), rektor UO (2008-2012), równoległe od 1999 r. kierownik Katedry Technologii Chemicznej i Chemii Polimerów. Specjalność naukowa: chemia i technologia polimerów, głównie poliolefin, obejmująca ich syntezę, modyfikację i charakterystykę fizykochemiczną i użytkową oraz otrzymywanie i charakterystykę (nano)kompozytów na podstawie poliolefin z różnymi napełniaczami (nieorganicznymi, organicznymi, w tym z surowców odnawialnych) i innymi dodatkami a także procesy termodegradacji, fotodegradacji i starzenia pod wpływem czynników atmosferycznych różnorodnych materiałów polimerowych oraz prace nad wykorzystaniem i utylizacją odpadów polimerowych. Tylko w obecnym wieku uhonorowana brązowym medalem za wynalazek na Międzynarodowej Wystawie Wynalazczości ARCA w Zagrzebiu (2006), Odznaką Honorową Prezesa Rady Ministrów „Za Zasługi dla Wynalazczości” (2009), Krzyżem Orderu Odrodzenia Polski (2011), Medalem Honorowym Stowarzyszenia Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów im. Tadeusza Sędzimir (2015) oraz medalem PTChem im. Ignacego Mościckiego (2023).



<https://orcid.org/0000-0002-0953-5330>

Prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek w roku 1978 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Na tej uczelni w 1982 r. obronił pracę doktorską. Od 1981 r. pracuje w Instytucie/Wydziale Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu, później Uniwersytetu Opolskiego. Habilitował się w zakresie chemii na Politechnice Wrocławskiej w 2001 r., a w 2008 r. otrzymał tytuł Profesora, profesor zwyczajny Uniwersytetu Opolskiego (od 2009). Z-ca Dyrektora Instytutu Chemii (1999-2005), Kierownik Katedry Chemii Analitycznej, Dyrektor Instytutu Chemii (2005-2008 i od 2019), Prorektor UO ds. Badań i współpracy z zagranicą (2008-2012), Dziekan Wydziału Chemii (2012-2019). Laureat wielu nagród, w tym Nagrody PTChem na najlepszą pracę naukową im. Prof. Kemuli (1998 r.), 3 nagród ministra (1987, 1989, 2002), Medalu KEN. Specjalność – chemia organiczna, chemia analityczna, techniki rozdzielania związków organicznych, rozdzielanie i oznaczanie czystości optycznej stereoizomerów, chromatografia i inne metody separacyjne (HPLC, GC, CZE), metody przygotowania próbek, biodegradacja ksenobiotyków, substancje biologicznie aktywne.



<https://orcid.org/0000-0002-0016-0114>

ABSTRACT

This article briefly presents the genesis of the establishment of a unit educating students in the field of chemical sciences at the University of Opole, the former Pedagogical University of Opole. The development of the scientific and teaching staff, research carried out by employees and teaching methods were discussed. In addition, the condition and development of research and teaching infrastructure and obtaining funds for these activities, as well as obtained qualifications, including third-level education, i.e. doctorates, are described. The composition of the authorities of the Institute of Chemistry, transformed in 2008 into the Faculty of Chemistry, was also presented.

WPROWADZENIE

Siedemdziesiąt lat temu, w 1954 roku, przeniesiono do Opolu, utworzoną cztery lata wcześniej we Wrocławiu, Państwową Wyższą Szkołę Pedagogiczną, przez co nasze miasto, dziś siedziba sześciu wyższych uczelni, uzyskało rangę miasta akademickiego. Już wtedy, w ramach Wyższej Szkoły Pedagogicznej (WSP) w Opolu, której siedzibą były pomieszczenia przy ul. Luboszyckiej, obok Wydziału Filologiczno-Historycznego, funkcjonował Wydział Matematyczno-Fizyczny, kształcące tak potrzebnych wówczas nauczycieli. W skład tego ostatniego wydziału wchodziły wówczas dwie katedry: Katedra Matematyki i Katedra Fizyki prowadzące kierunki kształcenia odpowiednio: matematykę i fizykę.

1. GENEZA I POCZĄTKI INSTYTUTU CHEMII

Od 1 października 1958 r., w ramach Katedry Fizyki, powołano Zakład Chemii. Równocześnie trwała budowa gmachu dla opolskiej WSP przy ulicy Oleskiej. Po jej ukończeniu przeniosły się tam jednostki organizacyjne Wydziału Matematyki i Fizyki, poza Zakładem Chemii, który nadal pozostał w starym miejscu przy ul. Luboszyckiej. W tym czasie, mgr Władysław Baran, ówczesny kierownik Zakładu Chemii, wraz z Dziekanem doc. dr. hab. Bogdanem Sujakiem rozpoczęli starania o uruchomienie nowego kierunku kształcenia na Wydziale, co doprowadziło do **pierwszej rekrutacji na kierunek chemia w Opolu w roku akademickim 1964/1965, a więc 60 lat temu**. Dla sprawnej organizacji procesu dydaktycznego powołano wówczas trzy katedry: Chemii Nieorganicznej, Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej. Pierwszą z nich, wówczas najliczniejszą, od początku kierował doc. dr Jan Biernat. Drugą początkowo dr inż. Wacław Rzeszotarski, a następnie dr inż. Barbara Rzeszotarska, którzy przybyli z Gdańska i rozpoczęli organizację laboratoriów chemicznych oraz budowanie zespołu chemii organicznej. Obowiązki kierownika trzeciej Katedry, Chemii Fizycznej, w roku 1965, powierzono dr. Franciszkowi Ewertowskiemu, który przy współpracy pracowników Katedry Fizyki, organizował laboratorium chemii fizycznej już w gmachu przy ul. Oleskiej 48. W roku 1967, podejmując pracę w Opolu, kierownictwo tej Katedry przejął doc. dr hab.

Jan Paściak. Pod jego kierunkiem, na parterze głównego gmachu przy ul. Oleskiej powstała specjalistyczna pracownia polarografii, dla potrzeb dydaktyki oraz realizacji badań naukowych. Wymienione trzy katedry, przy zmieniającym się i rozszerzającym składzie osobowym, prowadziły kierunek chemii, organizowały laboratoria w dwóch budynkach przy ul. Luboszyckiej i Oleskiej oraz rozpoczęły działalność badawczą. W roku 1969 kierunek chemii ukończyli pierwsi absolwenci. W tym też czasie nazwę Wydziału poszerzono o trzeci człon tworząc funkcjonujący pod tą nazwą przez 40 lat - Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii.

W roku 1971, w wyniku połączenia dotychczasowych katedr utworzono, jako pierwszy na Wydziale, **Instytut Chemii**. Na stanowisko dyrektora Instytutu powołano doc. dr. hab. inż. Jana Pielińskiego, który dwa lata wcześniej podjął pracę w uczelni opolskiej. W pierwszym roku istnienia Instytutu, w jego skład wchodziło wraz z dyrektorem czterech docentów, trzech doktorów, 25 osób z tytułem magistra oraz 12 techników.

W roku 1972 kierownictwo Instytutu obejmuje doc. dr. hab. Barbara



Doc. B. Rzeszotarska

Rzeszotarska, która sprawowała tę funkcję nieprzerwanie do roku 1988. Na początku skoncentrowała ona swoje działania na budowaniu stabilnej kadry kierowanej jednostki oraz zabiegach zmierzających do powstania siedziby Instytutu Chemii. I tak w roku 1973 pracę w Instytucie podejmują (początkowo na ½ etatu, a w przyszłości na pełnym etacie) docenci z pobliskiego Instytutu Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia” w Kędzierzynie-Koźlu: Maria Nowakowska, Lech Nowakowski i Jerzy Wasilewski, a rozrastający się liczebnie Instytut dzieli się w roku 1974 na cztery Zakłady (w nawiasach podano osoby kierujące tymi jednostkami organizacyjnymi): Zakład Chemii Organicznej (doc. dr. hab. inż. Barbara Rzeszotarska), Zakład Technologii Chemicznej (doc. dr. hab. inż. Maria Nowakowska), Zakład Dydaktyki Chemii (dr Maria Paściak) oraz Zakład Chemii Analitycznej i Fizycznej (doc. dr. Franciszek Ewertowski). Ten ostatni Zakład, w

kolejnym roku, dzieli się na trzy jednostki: Zakład Chemii Analitycznej (dr Roman Pokorski), Zakład Chemii Fizycznej (doc. dr hab. Jan Paściak) i Zakład Fizyki Chemicznej (doc. Franciszek Ewertowski). W tym stanie ustabilizowała się struktura Instytutu, która prawie bez zmian przetrwała przez kolejne lata.

Dbłość o rozwój i integrację kierunków badań naukowych prowadzonych przez pracowników pozyskiwanych z innych ośrodków naukowych i własnych wychowanków skutkowałą rosnącym dorobkiem naukowym instytutu i awansami naukowymi szeregu pracowników. Już w latach 1972 – 1975 pięciu młodych pracowników Instytutu uzyskało stopień naukowy doktora. Czterech z nich: Piotr Kondziela, Janusz Kozioł, Roman Pokorski i Stanisław Żarnowski zrealizowało swoje prace awansowe pod kierunkiem promotorów z innych uczelni. Pierwszym asystentem, który doktoryzował się pod kierunkiem samodzielnego pracownika Instytutu Chemii – doc. dr hab. inż. Barbary Rzeszotarskiej, był Stanisław Wiejak. W kolejnych latach pierwszej dziesięcioletki funkcjonowania Instytutu Chemii jeszcze dziewięcioro pracowników uzyskało stopień naukowy doktora. W tym też czasie, Rada Państwa nadała tytuł profesora nadzwyczajnego doc. dr inż. Barbarze Rzeszotarskiej (1978) a dr Franciszek Ewertowski uzyskał stopień naukowy doktora habilitowanego (1980).



Promocja doktorska Stanisława Wiejaka, z lewej promotor doc. dr hab. inż. Barbara Rzeszotarska

2. MIŁOWE KROKI ROZWOJU OPOLSKIEJ CHEMII W TRUDNYCH LATACH 70-tych i 80-tych

Z inspiracji doc. dr hab. inż. Barbary Rzeszotarskiej - dyrektora Instytutu Chemii, stosunkowo młoda wówczas kadra, w roku 1975, podjęła się realizacji dużego, wspólnego zadania, jakim była **organizacja Ogólnopolskiego Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Chemicznego (PTCh)** przez oddział opolski PTCh wraz z kędzierzyńskim Oddziałem Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego. Kolejny Zjazd tego gremium Instytut Chemii wraz z opolskim Oddziałem PTCh zorganizował w 1986 r. (prof. dr hab. inż. Witold Waclawek był przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego), a w 2008 r. nowoutworzony Wydział Chemii, jako element inauguracji swojej działalności, gościł w Opolu kolejny Ogólnopolski Zjazd PTCh (główny organizator - prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek)



Mimo rozwoju osobowego, rosnących zadań dydaktycznych oraz podejmowania zadań badawczych, do roku 1978, Instytut Chemii nie posiadał swojej siedziby. Pracownicy rozproszeni byli w trzech różnych budynkach: przy ul. Luboszyckiej, w kilku pomieszczeniach na parterze budynku głównego przy ul. Oleskiej oraz w przylegającym doń, budynku dawnego Liceum Ogólnokształcącego. Kierownictwo Instytutu nie było jednak bierne wobec tej trudnej sytuacji i wzięło sprawy w swoje ręce. Dzięki inspiracji, osobistym zabiegom a nawet desperacji ówczesnej dyrektor ICh – doc. Barbary Rzeszotarskiej, **w 1978r. oddano do eksploatacji nowy siedmiokondygnacyjny budynek Instytutu Chemii**, z laboratoriami dydaktycznymi i badawczymi, stanowiący jego główną siedzibę po dzień dzisiejszy.

Wybudowanie siedziby Instytutu Chemii zaowocowało wyraźną poprawą warunków prowadzenia badań i zajęć dydaktycznych w nowych pracowniach naukowych i studenckich. Pracownicy Instytutu organizowali wtedy i realizowali zajęcia dydaktyczne na prowadzonym przez Instytut kierunku chemii, głównie dla

studentów studiujących w trybie stacjonarnym, lecz także, przez 10 lat (1974-1984), kształcono, czynnych zawodowo nauczycieli, w trybie studiów zaocznych. W okresie od wypromowania pierwszych magistrów w roku 1969 do 1984 r. tytuł magistra chemii w opolskiej uczelni uzyskało w sumie 825 osób, w tym 512 w trybie stacjonarnym i 313 - zaocznym.

W roku 1983, starania prof. B. Rzeszotarskiej doprowadziły do uruchomienia nowej, pionierskiej specjalności na kierunku chemii będącej odpowiedzią na ówczesne potrzeby regionu a nazwanej **Agrobiochemia** (ABC), jako stanowiącej symbiozę trzech dyscyplin: chemii, biologii i nauk rolniczych. Specjalność ta, szczególnie w pierwszych latach funkcjonowania, cieszyła się znacznym powodzeniem wśród kandydatów na studia. Pierwsi absolwenci chemii o specjalności ABC opuścili mury uczelni w 1988 r. a ich liczba, do 1999 r., objęła blisko 300 osób. Jacek Lipok - absolwent pierwszego rocznika ABC, zatrudniony po studiach w Instytucie Chemii, jest już dziś profesorem i pełni funkcję prorektora, a Hubert Wojtasek – absolwent drugiego rocznika, później pierwszy dziekan utworzonego Wydziału Chemii UO, doktorem habilitowanym zatrudnionym na stanowisku profesora uczelni.

W związku z rozszerzeniem oferty kształcenia oraz zakresu prac badawczych o problemy z pogranicza chemii i biologii, w roku 1984, przekazano Instytutowi stary, trzykondygnacyjny budynek przy ulicy Wandy, gdzie swoją siedzibę miał, utworzony w tym czasie, Zakład Chemii Ekologicznej. Uruchomienie specjalności ABC doprowadziło także do rozwoju badań na pograniczu biologii i chemii przy wzmocnieniu kadrowym Instytutu Chemii przez specjalistów nauk przyrodniczych i ich awanse naukowe. Zaowocowały to utworzeniem na bazie tej kadry, w 1990 r. samodzielnego Instytutu Ochrony i Kształtowania Środowiska, przekształconego, w 1995 r., w Instytut Biologii i Ochrony Środowiska, który w 1999 r. stał się istotną podstawą utworzenia odrębnego Wydziału Przyrodniczo-Technicznego Uniwersytetu Opolskiego.

Przez szereg lat (1976 do 1988) władze Instytutu Chemii w swych działaniach wspierane były przez Radę Instytutu, w której skład, poza przedstawicielami Instytutu Chemii, wchodził profesorowie z innych ośrodków

naukowych a przewodniczył jej prof. dr hab. Ignacy Siemion z Uniwersytetu Wrocławskiego.

Poprawa warunków lokalowych, mimo trudnego okresu lat osiemdziesiątych skutkowałą intensyfikacją prowadzonych badań naukowych i owocowałą awansami naukowymi pracowników. Tytuł profesora zwyczajnego otrzymali: Jan Paściak (1983) i Barbara Rzeszotarska (1988) a tytuły profesora



*Doc. J. Paściak i doc. B. Rzeszotarska
podczas wykładu*

nadzwyczajnego: Maria Nowakowska (1984) i Witold Waclawek (1985), który podjął dwa lata wcześniej pracę w opolskiej WSP. Dr inż. Janusz Kyzioł, jako pierwszy przedstawiciel młodszej generacji pracowników, uzyskał stopień naukowy doktora habilitowanego w 1987 roku.

Rozwój naukowy pracowników Instytutu Chemii umożliwił starania Dyrekcji o przyznanie Wydziałowi Matematyki, Fizyki i Chemii uprawnień do nadawania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk chemicznych, co doprowadziło do nobilitującego Instytut Chemii przyznania, decyzją ówczesnej Centralnej Komisji Kwalifikacyjnej, wiosną 1989 r., **uprawnień doktoryzowania w dziedzinie nauk chemicznych i dyscyplinie**, początkowo chemia organiczna, a potem **chemia**.

3. DALSZY ETAP ROZWOJU W NOWYCH WARUNKACH ORGANIZACYJNO-PRAWNYCH

W tym czasie (od 1988 r.) rozpoczął się kolejny etap rozwoju Instytutu pod kierownictwem prof. dr hab. inż. Marii Nowakowskiej. Przypadł on na przełom lat 80/90-tych i następującej potem dekady - okresu wprowadzenia nowych uwarunkowań prawnych dla szkolnictwa wyższego, utworzenia Komitetu Badań Naukowych zajmującego się oceną jednostek naukowych i projektów badawczych a w konsekwencji podziałem środków finansowych na badania i zakup aparatury, zaś w opolskiej Uczelni ponadto czas istotnych zmian organizacyjnych. Ówczesna dyrektor Instytutu Chemii, prof. Maria Nowakowska była inspiratorką i jednym z głównych realizatorów działań, które w 1994 roku doprowadziły do **powołania Uniwersytetu Opolskiego (UO)**. To, z pozoru pozainstytutowe działanie, dało nowy impuls do rozwoju Uczelni, w tym także jego jednostek organizacyjnych. Rozwój badań naukowych, pozyskiwanie środków na aparaturę naukową i realizację badań doprowadziło do poszerzenia bazy materialnej Instytutu, w tym w szczególności utworzenia, praktycznie od podstaw, obecnie dobrze wyposażonych pracowni krystalografii oraz pracowni analizy termicznej a także zakupu szeregu innych specjalistycznych aparatów badawczych. Ponadto, już prawie na początku lat 90-tych, w Instytucie Chemii wprowadzono **parametryczną ocenę poziomu badań naukowych pracowników**, co owocowało rosnącą ich efektywnością oraz kolejnymi awansami naukowymi.



Doc. M. Nowakowska

Latem 1997, Opole dotknęła niespotykana od lat powódź, w wyniku której dotkliwą stratę poniósł także Instytut Chemii. Budynek przy ul. Wandy, siedziba Zakładu Chemii Ekologicznej oraz miejsce prowadzenia zajęć dla studentów specjalności ABC, w rezultacie zalania uległ zniszczeniu i nie nadawał się do dalszej eksploatacji. Po przejściowym trudnym okresie wynikającym z konieczności przeniesienia, do głównego budynku Instytutu, zajęć dydaktycznych na specjalności ABC oraz uratowanego sprzętu naukowego dla kontynuacji prac badawczych, w

roku 1999, **uruchomiono nowe i dobrze wyposażone pomieszczenia Zakładu Chemii Ekologicznej** oraz pracownie dla prowadzenia studenckich zajęć laboratoryjnych i prac badawczych na pograniczu chemii i biologii. Realizacja tego zamierzenia była możliwa dzięki przekazaniu Instytutowi przez władze Uczelni pomieszczeń po likwidowanej stołówce wraz z zapleczem w przyziemiu Domu Studenckiego „Mrowisko” oraz popowodziowym środkiem finansowym ówczesnego Ministerstwa Edukacji Narodowej i KBN.

Od czasu uzyskania uprawnień doktoryzowania (1989 r.) do połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku były one początkowo dość skromnie konsumowane ale wyraźnie zintensyfikowane w ostatnich latach XX wieku jako awanse doktorskie, głównie własnej kadry a także osób spoza naszej uczelni. Pierwszą asystentką ICh, która w 1994r. obroniła swoją pracę doktorską na macierzystym Wydziale była Barbara Dawidowska (promotor dr hab. inż. Krystyna Czaja). W drugiej połowie lat 90-tych kolejnych dziesięciu asystentów sfinalizowało swoje prace doktorskie, głównie pod kierunkiem samodzielnych pracowników naukowych Instytutu. Ponadto w ostatniej dziesięciolecie minionego wieku dziewięciu pracowników ICh uzyskało stopień doktora habilitowanego (1990 r. - Bronisław Poćnik i Aleksander Sztejnberg, 1993 – Krystyna Czaja, 1995 - Jacek Hetper i Jerzy Lis, 1996 - Jacek Zaleski, 1997 - Krzysztof Szczegot i Ryszard Gmoch oraz w 1999 - Krzysztof Maruszewski) a dwie - otrzymały tytuł naukowy profesora: Adam Latała (1995) i Jacek Hetper (2000).

Mimo znacznego zmniejszenia stanu kadrowego Instytutu Chemii w roku 1995, w wyniku utworzenia ze znacznej części jego pracowników, specjalistów w zakresie nauk przyrodniczych, Instytutu Biologii i Ochrony Środowiska, który później stał się trzonem utworzonego Wydziału Przyrodniczo-Technicznego UO, intensyfikacja awansów w latach 90-tych ubiegłego wieku pozostałej kadry chemików doprowadziła do sytuacji, iż na przełomie XX i XXI wieku Instytut Chemii był bliski spełnienia wymogów kadrowych dla uzyskania uprawnień habilitowania.

4. ROZWÓJ KSZTAŁCENIA, BADAŃ I INFRASTRUKTURY INSTYTUTU CHEMII W DWUDZIESTYM PIERWSZYM WIEKU

W roku 1999, w związku z przejściem prof. M. Nowakowskiej na emeryturę, władze Uniwersytetu powierzyły funkcję dyrektora Instytutu, dr hab. inż. Krystynie Czai, która pełniła ją przez dwie kadencje do 2005 r., kiedy została wybrana do pełnienia funkcji prorektora Uniwersytetu Opolskiego ds. nauki i polityki finansowej (2005-2008) a następnie rektora UO (2008-2012). W pracy tej wspierali ją zastępcy: dr hab. Krzysztof Szczegot (ds. kształcenia i studentów) oraz dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek (ds. ogólnych). Ten ostatni przejął kierownictwo Instytutu Chemii w roku 2005 pełniąc je do 2008 r., (wraz z zastępcami dr hab. Krzysztofem Kurzakiem i dr hab. Hubertem Wojtaskiem), kiedy doprowadził do wydzielenia Instytutu Chemii z Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii oraz utworzenia na jego bazie samodzielnego Wydziału Chemii (sam został w tym czasie wybrany na funkcję prorektora ds. nauki i współpracy z zagranicą, którą pełnił w kadencji 2008-2012).



Dr hab. inż. K. Czaja



*Dr hab. inż.
Piotr P. Wieczorek*

Kolejne władze Instytutu Chemii postawiły na dalszy rozwój kierowanej jednostki w sferach dydaktycznej i badawczej oraz poprawy i poszerzenia bazy materialnej. Z najważniejszych osiągnięć w zakresie kształcenia w tych ostatnich latach funkcjonowania jednostki jako Instytut Chemii można wymienić uruchomienie na kierunku chemia, w roku 2001, obok funkcjonujących specjalności „Chemia podstawowa i stosowana” oraz „Agrobiochemia”, trzeciej specjalności: „Chemię środowiska”, później przekształconej w „Chemię biologiczną” a w następnych latach specjalności „Chemia kosmetyczna” i „Nowoczesne materiały polimerowe”. Wiele uwagi poświęcano działaniom nad podniesieniem poziomu kształcenia, rozwijaniu wymiany studentów z innymi uczelniami zarówno krajowymi jak i zagranicznymi

w ramach programów MOST i Sokrates/Erasmus (Uniwersytety w Lund, Wiedniu, Poczdamie, Parmie, Gandawie, Gironie i Dijon). W Instytucie Chemii kształcili się i realizowali staże naukowe studenci i doktoranci uczelni Ukrainy, Rosji, Białorusi oraz Hiszpanii. Korzystną oceną poziomu kształcenia chemicznego w Uniwersytecie Opolskim było przyznanie Wydziałowi Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego, w 2002 roku, certyfikatu wysokiej jakości kształcenia na kierunku chemii przez Uniwersytecką Komisję Akredytacyjną, a w roku 2003, przez Państwową Komisję Akredytacyjną, w każdym przypadku na okres pięciu lat. Kolejną **akredytację kierunku chemii** z wynikiem pozytywnym dokonała Państwowa Komisja Akredytacyjna w roku 2008. O poziomie kształcenia chemicznego w Opolu świadczą również fakty przyznania przez Polskie Towarzystwo Chemiczne w 2002 r. - nagrody a w 2003 r. – wyróżnienia, za najlepsze prace magisterskie absolwentom opolskiej chemii. Wykształceni w Opolu magistrowie chemii skutecznie aplikowali na studia doktoranckie zarówno w kraju (Politechnika Wrocławska i Politechnika Śląska w Gliwicach, Uniwersytet Wrocławski, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Instytut Chemii Organicznej PAN), jak i zagranicą (Uniwersytety we Wiedniu, Poczdamie i Bayreuth). Od tego czasu wzrosło też zainteresowanie młodych pracowników Instytutu rozszerzaniem doświadczenia naukowego w ramach długo- i krótkoterminowych staży w ośrodkach naukowych USA, Kanady, Szwecji, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemiec i Chin.

W tym okresie rozwinięto współpracę badawczą z laboratoriami w kraju i za granicą. W Instytucie zrealizowano dwie prace we współpracy europejskiej sfinansowane w ramach V Programu Ramowego (kierownicy odpowiednio prof. Witold Waclawek i dr hab. Piotr. P. Wieczorek), rosła liczba wykonywanych grantów badawczych różnych typów, finansowanych ze środków Komitetu Badań Naukowych a także rozwijana była współpraca z różnymi jednostkami pozauczelnianymi, w tym także gospodarczymi.

W obecnym wieku stopniowo i wyraźnie zmniejszała się liczba asystentów zatrudnionych w Instytucie Chemii ze względu na awanse osób z tej grupy po

doktoracie a także ograniczoną możliwością zatrudniania nowych pracowników. Dbając jednak o rozwój młodej kadry naukowej, w roku 2002, ówczesny Instytut Chemii nawiązał współpracę i wszedł w struktury Europejskiego Studium Doktoranckiego p.n. „*Advanced Polymer Materials*” (jednostki uczestniczące: Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Gliwicach, Wydział Chemii Politechniki Śląskiej, Instytut Chemii Uniwersytetu Opolskiego, Uniwersytet Techniczny i Instytut Badań Polimerów w Dreźnie oraz Instytut Karola, Instytut Technologii Chemicznej i Instytut Chemii Makromolekularnej w Pradze). W ramach tego studium trzy osoby zrealizowały prace doktorskie, pod kierunkiem inicjatorów tego przedsięwzięcia dr. hab. Andrzeja Dworaka oraz prof. Krystyny Czai. Ze względu jednak na ograniczony tematycznie charakter tego studium do chemii materiałów polimerowych, w roku akademickim 2003/2004, doprowadzono do utworzenia **Regionalnych Studiów Doktoranckich Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i Wydziału Chemii Uniwersytetu Opolskiego** (inicjatorzy: dr hab. inż. P.P. Wieczorek, prof. K. Czaja, prof. P. Kafarski). Od tego czasu rocznie rosła liczba doktorantów realizujących swoje prace doktorskie w opolskiej uczelni pod kierunkiem samodzielnych pracowników Instytutu Chemii.

W marcu 2004 r., w ramach obchodów 10-lecia Uniwersytetu Opolskiego, w auli uniwersyteckiej, odbyło się uroczyste seminarium z okazji 40-lecia opolskiej chemii. Wśród zaproszonych gości byli znakomici profesorowie a mianowicie prof. dr hab. Przemysław Mastalerz (Politechnika Wrocławska), prof. dr hab. Józef J. Ziółkowski (Uniwersytet Wrocławski), prof. dr hab. inż. Zbigniew Florjańczyk (Politechnika Warszawska) oraz prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza (Członek Rzeczywisty PAN, Dyrektor Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie), którzy przedstawili społeczności akademickiej niezwykle interesujące wykłady. Wśród zaproszonych był także prof. dr hab. Ignacy Siemion z Uniwersytetu Wrocławskiego, który w latach 1976 do 1988 przewodniczył Radzie Naukowej Instytutu. Seminarium to było także okazją do spotkania czterech dotychczasowych dyrektorów Instytutu Chemii.



*Kolejni dyrektorzy Instytutu Chemii (od lewej):
prof. J. Pielichowski, prof. B. Rzeszotarska, prof. M. Nowakowska i prof. K. Czaja*

Jak już wcześniej wspomniano, pod koniec minionego wieku stan kadrowy Instytutu osiągnął poziom bliski wymaganiom stawianym jednostkom naukowym aplikującym o uzyskanie uprawnień habilitowania. Jednak od 1999 r. corocznie odchodzili na emeryturę kolejni zasłużeni profesorowie a mianowicie prof. Maria Nowakowska, prof. Jerzy Wasilewski, prof. Barbara Rzeszotarska, prof. Jacek Hetper i prof. Witold Waclawek. Dodatkowo, w tym czasie, dwóch samodzielnych pracowników naukowych młodszego pokolenia (prof. Jacek Zaleski i dr hab. Janusz Kyzioł) przegrało z ciężką chorobą i odeszło na zawsze. Wynikała z tego konieczność odtworzenia stanu liczbowego samodzielnej kadry Instytutu Chemii niezbędnego do aplikacji o uprawnienie habilitowania. Należy tu podkreślić, że Instytut Chemii postawił wtedy głównie na rozwój własnej kadry przy znacznie ograniczonym pozyskiwaniu osób z innych instytucji naukowych (w tym czasie kadrę ICh wzmocnili dr hab. Krzysztof Kurzak od 2005r., prof. dr hab. Volodymyr Oliynyk od 2006r. oraz prof. dr hab. Barbara Kurzak od 2007 r.). Taka polityka kadrowa władz Instytutu i inspirujące działania w tym zakresie skutkowały kolejnymi awansami habilitacyjnymi i uzyskiwanymi tytułami profesora nauk chemicznych: czterech doktorów Instytutu Chemii uzyskało stopień doktora habilitowanego (Piotr P. Wiczorek – 2002, Hubert Wojtasek - 2003, Marek Wasielewski oraz Zdzisław Daszkiewicz - 2006), a pięciu pracownikom nadano tytuł profesora (Jacek Hetper –

2000, Krystyna Czaja i Jacek Zaleski – 2002, Andrzej Dworak – 2007 i Piotr P. Wieczorek - 2008).

5. UTWORZENIE WYDZIAŁU CHEMII I DALSZY ROZWÓJ

Ambicją ostatniej dyrekcji Instytutu Chemii, w szczególności dyrektora prof. Piotra P. Wieczorka, było doprowadzenie do utworzenia Wydziału Chemii na bazie Instytutu Chemii wydzielonego z Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii. Wniosek w tej sprawie skierowany do władz uczelni uzyskał akceptację senatu UO, co dało początek funkcjonowaniu Wydziału Chemii (WCh) jako samodzielnej jednostki organizacyjnej Uniwersytetu Opolskiego od października 2008 r. Pierwszym dziekanem Wydziału Chemii w kadencji 2008 do 2012 był dr hab. Hubert Wojtasek (prodziekani dr hab. Zdzisław Daszkiewicz, prof. UO i dr Józef Hurek), a od 2012 roku na kolejną kadencję na funkcję dziekana wybrano prof. Piotra P. Wieczorka (prodziekani dr hab. Małgorzata Broda, prof. UO i dr hab. Krzysztof Szczegot, prof. UO.)



*Dr hab. Hubert Wojtasek, prof. UO
Dziekan w kadencji 2008-2012*



*Prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek
Dziekan w latach 2012-2019*



*Dr hab. Dawid Siodłać, prof. UO
Dziekan w kadencji 2019-2024*

W tym czasie budynek Instytutu Chemii, po 30 latach intensywnego użytkowania, był już w znacznym stopniu zdekapitalizowany i nie spełniał obowiązujących wymogów gwarantujących bezpieczeństwo pracy. Z inicjatywy ówczesnej rektor UO prof. Krystyny Czai oraz dzięki pozyskaniu w trybie konkursowym środków strukturalnych Unii Europejskiej w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Opolskiego (RPO WO) wspartych środkami z budżetu państwa, w latach 2009-2011, **budynek ten został poddany kapitalnemu remontowi i gruntownej modernizacji**. Obiekt uzyskał ponadto nowe wyposażenie oraz został wzbogacony w sprzęt i nowoczesną aparaturę badawczą także w ramach



Collegium Chemicum po remoncie

kolejnych, skutecznie zaaplikowanych projektów do RPO WO oraz środków z Funduszu Nauki i Technologii Polskiej oraz budżetu państwa. W sumie wartość inwestycji budowlanej i zakupów aparaturowych wyniosła wtedy blisko 24,5 mln zł.

W tym okresie struktura organizacyjna Wydziału Chemii obejmowała cztery katedry i cztery zakłady (w nawiasach podano kierowników tych jednostek) a mianowicie: Katedra Chemii Analitycznej i Ekologicznej (prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek), Katedra Technologii Chemicznej i Chemii Polimerów (prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja), Katedra Chemii Nieorganicznej (prof. dr hab. Barbara Kurzak), Katedra Krystalografii (dr hab. Krzysztof Ejsmont, prof. UO), Zakład Chemii Organicznej (dr hab. Zdzisław Daszkiewicz, prof. UO), Zakład Chemii Ogólnej (dr hab. Rudolf Słota, prof. UO), Zakład Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego (dr hab. Małgorzata Broda, prof. UO) oraz Zakład Biochemii (dr hab. Hubert Wojtasek, prof. UO).

W skali uczelni Wydział Chemii realizował najwięcej grantów naukowych – zarówno projektów Narodowego Centrum Nauki, jak i Narodowego Centrum Badań i Rozwoju także finansowanych z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka. Pracownicy Wydziału Chemii aktywnie też współpracują z otoczeniem gospodarczym. Wydział Chemii UO był jednym z inicjatorów utworzenia klastra chemii specjalistycznej CHEM-STER oraz jest członkiem wrocławskiego klastra „Nutribiomed”.

Wieloletnie, skuteczne działania w zakresie rozwoju kadry zaowocowały kolejnymi ważnymi awansami naukowymi. Tylko w latach 2010 do 2013 siedmiu adiunktów WCh uzyskało stopień doktora habilitowanego (Małgorzata Broda – 2010, Marzena Białek i Jacek Lipok – 2011, Teobald Kupka i Rudolf Słota – 2012 oraz Krzysztof Ejsmont i Maciej Bujak – 2013) a kolejni doktorzy byli bliscy złożenia awansowych dokumentów aplikacyjnych.

W bilansie pięćdziesięciu lat opolskiej chemii rok 2013, był jednym z najlepszych. We wrześniu ogłoszono wyniki kolejnej kategoryzacji jednostek naukowych oceniając ich efektywność naukową w ostatnich czterech latach a **Wydział Chemii UO** po raz pierwszy **uzyskał kategorię A**. Należy tu podkreślić, że osiągnięcie to zostało dokonane w sytuacji, kiedy przez dwa z ocenianych lat, z powodu kapitalnego remontu budynku Wydziału, jednostka ta funkcjonowała poza swoją siedzibą, w laboratoriach i pomieszczeniach użyczonych na ten czas przez inne jednostki UO, Politechnikę Opolską a nawet Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej w Kędzierzynie-Koźlu.

Jak już wcześniej wspomniano, w kwietniu 1989 r., ówczesny Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii uzyskał uprawnienia do nadawania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk chemicznych. Dwadzieścia lat później, w wyniku wydzielenia Instytutu Chemii i przekształcenia w Wydział Chemii, jako samodzielnej jednostki organizacyjnej uczelni, po ponownej, koniecznej pełnej procedurze kwalifikacyjnej temu nowemu Wydziałowi przyznano ponownie uprawnienia w wymienionym zakresie.

Od lat ambicją społeczności chemików opolskich było jednak uzyskanie uprawnień habilitowania co, niezależnie od możliwości przeprowadzania procedur habilitacyjnych, pozwoliłoby Wydziałowi na uruchomienie samodzielnych studiów doktoranckich, bowiem – jak wspomniano wyżej - przez dziesięć lat doktoranci opolskiej chemii byli uczestnikami Środowiskowych Studiów Doktoranckich Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i Wydziału Chemii UO. Złożony w lipcu 2013r., wniosek Wydziału Chemii UO, został pozytywnie rozpatrzony przez Radę Główną Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów Naukowych a w efekcie, w listopadzie tego samego roku, Centralna Komisja przyznała **uprawnienia habilitowania** opolskiej jednostce. W wyniku tego uzyskano możliwość prowadzenia, od roku akademickiego 2014/2015, własnych studiów doktoranckich. Natomiast od 2019 r. WCh aktywnie uczestniczy w kształceniu w ramach Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Opolskiego, przygotowując słuchaczy do uzyskania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne. W rezultacie, w latach 2013-2023 stopień doktora uzyskało łącznie 66 chemików, w tym kilka spoza naszego środowiska akademickiego. Wysoką pozycję naukową Wydziału i Instytutu Chemii potwierdzają także kolejne awanse naukowe. W tym ostatnim czasie 15 osobom nadano stopień doktora habilitowanego, z tego ośmiu pracownikom Wydziału (Dawid Siodłak, Wioletta Ochędzan-Siodłak, Małgorzata Pawełczak, Anna Poliwoda, Izabela Jasicka-Misiak, Gabriela Dyrda, Zygmunt Flisak, Bartosz Zarychta) oraz złożono pięć skutecznych wniosków o nadanie tytułu profesora (Małgorzata Broda, Jacek Lipok, Teobald Kupka, Marzenia Białek oraz Barbara Trzebicka z Instytutu Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze).

W wyniku przeprowadzonej w 2018 roku reformy szkolnictwa wyższego i wprowadzenia zapisów ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w 2020 roku zmieniono strukturę organizacyjną jednostki tworząc, w ramach Wydziału, Instytut Chemii. Wydział Chemii, kierowany przez dziekana, którym został dr hab. Dawid Siodłak, prof. UO, koncentruje się na kwestiach dydaktycznych, natomiast sprawy

nauki podlegają Instytutowi Chemii kierowanemu przez dyrektora, prof. dr hab. inż. Piotra P. Wieczorka. Jednakowoż, ze względu na charakter kadry, kierunków kształcenia i badań są to jednostki wzajemnie się uzupełniające.

Od lat na Wydziale Chemii prowadzone są dwustopniowe studia o profilu ogólnoakademickim na kierunku chemia. Wysoka jakość kształcenia na tym kierunku została kolejny raz potwierdzona Uchwałą Prezydium Polskiej Komisji Akredytacyjnej z dnia 24.06.2021 na okres dalszych sześciu lat.

Dążąc do poszerzenia palety kształcenia, bazując przy tym na doświadczenia dydaktycznym i badawczym części pracowników w zakresie nauk przyrodniczych, Wydział Chemii UO podjął starania o uzyskanie uprawnień do prowadzenia jednolitych studiów magisterskich o profilu praktycznym na kierunku farmacja, które uzyskał decyzją Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 2 sierpnia 2019 roku. W tym też roku została przeprowadzona pierwsza rekrutacja na ten nowy kierunek studiów. Dla realizacji programu dydaktycznego konieczne było dodatkowe pozyskiwanie przez Wydział Chemii specjalistów z dyscypliny nauki farmaceutyczne. Obecnie zespół nauczycieli akademickich Wydziału i Instytutu Chemii UO obejmuje 39 osób, w tym 18 samodzielnych pracowników naukowych, sześć z tytułem profesora i 12 ze stopniem doktora habilitowanego oraz 21 ze stopniem doktora. Zespół ten funkcjonuje w ramach sześciu katedr (w nawiasach wymieniono osoby kierujące tymi jednostkami organizacyjnymi): Katedry Chemii Analitycznej (prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek), Katedry Technologii Chemicznej i Chemii Polimerów (prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja), Katedry Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego (prof. dr hab. Małgorzata Broda), Katedry Farmacji i Chemii Ekologicznej (prof. dr hab. Jacek Lipok), Katedry Chemii Organicznej i Biochemii (dr hab. Dawid Siodłak, prof. UO) oraz Katedry Chemii Nieorganicznej i Strukturalnej (dr hab. Krzysztof Ejsmont, prof. UO).

Tematyka badawcza realizowana przez pracowników Instytutu Chemii obejmuje szeroki zakres zagadnień od chemii analitycznej, chemii teoretycznej, chemii organicznej i metaloorganicznej, biochemii, chemii polimerów, technologii chemicznej do zagadnień technologii chemicznej, do chemii teoretycznej i strukturalnej.

ralnej oraz chemii ekologicznej i nauk farmaceutycznych. Prowadzone są zarówno prace teoretyczne i podstawowe a także badania o charakterze aplikacyjnym oraz realizowana aktywna współpraca z jednostkami przemysł

UWAGI KOŃCOWE

Rok 2024 jest dla pierwszej uczelni akademickiej na ziemi opolskiej szczególnie obfity w jubileusze. W tym roku mija bowiem 70 lat od rozpoczęcia jej funkcjonowania w Opolu, z tego 30 lat jako Uniwersytet Opolski. Z kolei opolska chemia świętuje swoje 60-lecie licząc od uruchomienia kierunku chemii w ówczesnej Wyższej Szkole Pedagogicznej, a nowo realizowany kierunek Farmacja, którego pierwsi absolwenci opuszczą w tym roku mury Uczelni, obchodzi pięć lat istnienia. Minionych 60 lat opolscy chemicy nie zaprzęśli. W tym czasie utworzono Instytut Chemii rozwijający się intensywnie przez 37 lat, który stał się prekursorem kilkunastoletniego dziś Wydziału Chemii. Wybudowano oraz zmodernizowano, siedziby jednostek skupiających opolskich chemików oraz wyposażono je w nowoczesny sprzęt i aparaturę badawczą. Udoskonalano tok kształcenia i rozwijano tematykę badawczą. Rozwijano współpracę z jednostkami naukowymi w kraju i zagranicą a także z jednostkami gospodarczymi. Opolscy chemicy wyróżniają się też w uczelni aktywnością w pozyskiwaniu środków na badania i rozwój infrastruktury badawczej w ramach skutecznie zaaplikowanych grantów i projektów różnych typów.

Skuteczne działania w zakresie rozwoju kadry i infrastruktury, początkowo Instytutu a potem Wydziału Chemii, zaowocowały istotnymi osiągnięciami, a rok 2023 okazał się również pomyślny, bowiem w wyniku ostatniego postępowania ewaluacyjnego Wydział Chemii został ponownie zaliczony do naukowych jednostek kategorii A. Z satysfakcją i poczuciem dobrze wypełnionych zadań na miarę na naszych ambicji i możliwości, świętujemy minionych 60 lat opolskiej chemii akademickiej oraz pięciolecie farmacji z nadzieją, nie tylko na utrzymanie obecnego poziomu, ale też dalszy rozwój we wszelkich obszarach funkcjonowania,

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

M. Nowakowska, A. Maj, K. Bosowaka, *Instytut Chemii po 35 latach kształcenia chemików w pierwszej uczelni opolskiej*, Opole, grudzień 2000.

K. Czaja, *Historia chemii w opolskiej uczelni*, Chemik, 2014

Zdjęcia udostępnione ze zbiorów kolejnych dyrektorów Instytutu Chemii i dziekanów Wydziału Chemii.

WYBRANE KIERUNKI W ZAKRESIE MODYFIKACJI POLIOLEFIN

SELECTED DIRECTIONS IN THE FIELD OF POLYOLEFIN MODIFICATIONS

**Marzena Bialek*, Kornelia Bosowska, Paweł Groch,
Wioletta Ochędzan-Siodłak, Krystyna Czaja**

*Katedra Technologii Chemicznej i Chemii Polimerów, Instytut Chemii, Wydział
Chemii i Farmacji, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole
e-mail: marzena.bialek@uni.opole.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Kopolimery multiblokowe olefin
2. Kopolimeryzacja olefin z innymi monomerami
 - 2.1. Monomery alkenylosilsekskwioksanowe
 - 2.2. Monomery polarne
 - 2.3. Monomery cykliczne
3. Telecheliczne poliolefiny
4. Modyfikacja poliolefin w kierunku właściwości antybakteryjnych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja po ukończeniu studiów na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Śląskiej i blisko trzyletniej pracy w ówczesnych Zakładach Chemicznych „Błachownia” w Kędzierzynie-Koźlu, zatrudniona w Instytucie Chemii (obecnie na Wydziale Chemii i Farmacji) Uniwersytetu Opolskiego (dawniej WSP). Stopnie naukowe oraz tytuł profesora uzyskała w rezultacie odpowiednich postępowań na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Specjalność naukowa: chemia i technologia polimerów i materiałów polimerowych, głównie poliolefinowych, procesy termodegradacji i fotodegradacji oraz starzenia atmosferycznego a także prace nad wykorzystaniem i utylizacją odpadów polimerowych.



<https://orcid.org/0000-0002-0953-5330>

Prof. dr hab. Marzena Bialek jest absolwentką Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 1999, stopień doktora habilitowanego w roku 2011, a tytuł profesora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne w roku 2023. Jej tematyka badawcza jest związana z projektowaniem, syntezą i charakterystyką właściwości katalitycznych katalizatorów na bazie kompleksów metali przejściowych z ligandami wielodonorowymi, otrzymywaniem oraz charakterystyką homoi kopolimerów olefin o zaprojektowanym składzie i mikrostrukturze, a także syntezą polimerów biodegradowalnych.



<https://orcid.org/0000-0003-3926-3337>

Dr hab. Wioletta Ochędzan-Siodlak, prof. UO od 1996 roku jest zatrudniona na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Pracę doktorską obroniła w 2004 roku. W 2018 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu cyklu publikacji pt. „Metalocenowe i postmetalocenowe układy katalityczne z udziałem cieczy jonowych w polimeryzacji etylenu”. Jej zainteresowania naukowe obejmują syntezę i badanie aktywności metalocenowych i postmetalocenowych katalizatorów w homoi kopolimeryzacji etylenu z norbornem i jego pochodnymi oraz charakterystykę właściwości fizykochemicznych produktów.



<https://orcid.org/0000-0002-8226-4362>

Dr Kornelia Bosowska, starszy wykładowca na Wydziale Chemii i Farmacji UO. Specjalność naukowa: chemia i technologia polimerów, polimeryzacje kontrolowane: ATRP i polimeryzacja kationowa, synteza i właściwości polimerów oksazolin, amfilowe polimery blokowe, liniowe i gwiazdowe, materiały polimerowe reagujące na bodźce środowiska (“smart materials”): wrażliwe na temperaturę i pH.



<https://orcid.org/0000-0001-5513-9438>

Dr Paweł Groch studiował na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego, gdzie w 2013 roku uzyskał tytuł zawodowy magistra, a w 2019 roku ukończył studia III stopnia uzyskując tytuł doktora nauk chemicznych. Obecnie zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze Technologii Chemicznej i Chemii Polimerów UO. Obszar jego zainteresowań naukowych obejmuje syntezę hybrydowych materiałów polimerowych o zróżnicowanej budowie oraz o lepszych właściwościach (głównie odporności termicznej) w porównaniu z właściwościami polietylenu. Ponadto zajmuje się kompleksową analizą otrzymanych materiałów, w szczególności ich analizą reologiczną.



<https://orcid.org/0000-0002-4422-0692>

ABSTRACT

Polyolefins, which include various types of polyethylene and polypropylene and, to a much lesser extent, higher polyolefins and olefin copolymers, have been the dominant group of polymers for years. This is due to both the significant development of their production technology, which has become environmentally friendly over the years, and their diverse physicochemical properties. Additionally, the properties of polyolefins, and therefore their areas of application, can be significantly extended by copolymerization of olefins with other vinyl compounds, changing their topology and microstructure as well as by modifying their surface or making composite materials. This review reports the state of the art in the field of copolymerization of olefins with alkenylsilsesquioxanes, polar monomers and cycloolefins, which give the resulting materials favorable characteristics in terms of thermal resistance, adhesion and others properties. The next subjects of consideration were the synthesis of multiblock olefin copolymers by chain shuttling polymerization and the synthesis of telechelic polyolefins using, among others, anionic and coordination polymerization. Finally, the modification of polyolefins towards obtaining antibacterial materials and their use in the field of medicine and the packaging industry were discussed.

Keywords: polyolefins, multiblock copolymers, copolymers with cyclic monomers, copolymers with polar monomers, copolymers with alkenylsilsesquioxanes, polyolefins with antibacterial properties

Słowa kluczowe: poliolefiny, kopolimery multiblokowe, kopolimery z monomerami cyklicznymi, kopolimery z monomerami polarnymi, kopolimery z alkenylsilseskwioksanami, poliolefiny o właściwościach antybakteryjnych

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ADMET	– acykliczna polimeryzacja metatetyczna dienu (<i>ang. acyclic diene metathesis polymerization</i>)
<i>a</i> PP	– ataktyczny polipropylen
ATRP	– polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (<i>ang. atom transfer radical polymerization</i>)
B(C ₆ F ₅) ₃	– tris(pentafluorofenylo)boran
Bn	– benzyl
CCD	– rozkład chemicznego składu (<i>ang. chemical composition distribution</i>)
CFU	– jednostka tworząca kolonię (<i>ang. colony-forming unit</i>)
CHE	– cykloheksen
CHP	– cyklohepten
CHX	– chlorheksydyna
COC	– cykliczny kopolimer olefinowy (<i>ang. cyclic olefin copolymer</i>)
COE	– cyklookten
COP	– cykliczny polimer olefinowy (<i>ang. cyclic olefin polymer</i>)
CPE	– cyklopenten
CSA	– związek przenoszący łańcuch pomiędzy katalizatorami (<i>ang. chain shuttling agent</i>)
CSP	– polimeryzacja koordynacyjna z przetransportowaniem łańcucha (<i>ang. chain shuttling polymerization</i>)
CTA	– czynnik przenoszący łańcuch (<i>ang. chain transfer agent</i>)
Cy	– grupy cykloheksylowe
Dip	– 2,6-diizopropylfenyl
DMAEMA	– metakrylan (2-dimetyloamino)etylu
EVA	– kopolimer etylen/octan winylu
GeneO-MPC	– tlenek grafenu z (2-metakryloiloksy)etylofosforylocholiną
GF	– grupa funkcyjna
HDPE	– polietylen dużej gęstości (<i>ang. high density polyethylene</i>)
<i>i</i> Bu	– grupy izobutyłowe
<i>i</i> PP	– izotaktyczny polipropylen
LCB	– rozgałęzienie długołańcuchowe (<i>ang. long chain branching</i>)
LDPE	– polietylen małej gęstości (<i>ang. low density polyethylene</i>)
LLDPE	– liniowy polietylen małej gęstości (<i>ang. linear low density polyethylene</i>)
Lut	– 2,6-lutydyna
MAO	– metyloaluminoksan
Mes	– 2,4,6-trimetylofenyl
MMAO	– modyfikowany metyloaluminoksan
MMT	– montmorylonit
NB	– norbornen
OBC	– kopolimer blokowy olefin (<i>ang. olefin block copolymer</i>)
OCT	– dichlorowodorek oktenidyny
PDCPD	– policyklopentadien
PDMAEMA	– poli(metakrylan(2-dimetyloamino)etylu)
<i>p_e</i>	– ciśnienie etylenu
PE	– polietylen
Ph	– grupy fenylowe

Ph ₃ CB(C ₆ F ₅) ₄	– tetrakis(perfluorofenylo)boran trifenyłometylowy
POSS	– wielościenne poliedryczne oligomeryczne silseskwioxan (ang. <i>polyhedral oligomeric silsesquioxane</i>)
PNB	– polinorbornen
PP	– polipropylen
PP/Ag	– nanokompozyt polipropylen/srebro
PP/Cu	– nanokompozyt polipropylen/miedź
PTFE	– politetrafluoroetylen
ROMP	– metatetyczna polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ang. <i>ring-opening metathesis polymerization</i>)
sPP	– syndiotaktyczny polipropylen
UHMWPE	– polietylen o bardzo dużej masie cząsteczkowej (ang. <i>ultra high molecular weight polyethylene</i>)
U-OH	– 10-undecen-1-ol
VLDPE	– polietylen o bardzo małej gęstości (ang. <i>very low density polyethylene</i>)

WPROWADZENIE

Aktualnie (dane dla 2022 r. [1]) globalna produkcja tworzyw sztucznych przekracza 400 mln ton. Spośród kilku tysięcy wytwarzanych różnorodnych gatunków polimerów zdecydowanie przodują poliolefiny, czyli grupa polimerów otrzymywanych z węglowodorów alkenylowych o ogólnym wzorze C_nH_{2n} . Należą do nich głównie różne gatunki polietylenu, polipropylenu oraz, w wyraźnie mniejszym stopniu, wyższe poliolefiny, a także kopolimery olefin. Historia poliolefin ma swoje początki w laboratoriach brytyjskiej firmy Imperial Chemical Industries, gdzie w 1933 roku pierwszy raz przeprowadzono syntezę wielkocząsteczkowego polietylenu uzasadnionym ekonomicznie sposobem wobec śladowych ilości tlenu, według mechanizmu rodnikowego. Dostateczną szybkość polimeryzacji osiągnięto dzięki zastosowaniu bardzo wysokiego ciśnienia (1000 do 4000 barów) i wysokiej temperatury (200 do 300°C) [2]. Proces ten został opatentowany przez koncern Imperial Chemical Industries w 1937 roku [3], a pierwszy zakład produkcyjny zaczął działać w 1939 roku. Produktem w tym procesie jest polietylen o makrocząsteczkach rozgałęzionych, charakteryzujący się dużą różnorodnością strukturalną rozgałęzień o krótkim i długim łańcuchu. Taka budowa łańcuchów polimerowych, wynikająca z rodnikowego mechanizmu polimeryzacji sprawia, że polimer ten charakteryzuje się małą gęstością i oznaczany jest symbolem LDPE. Duży udział rozgałęzień nadaje mu doskonale właściwości przetwórcze i wysoką rozciągliwość stopu, korzystne przy otrzymywaniu cienkich folii wykorzystywanych głównie na opakowania żywności oraz leków i wyrobów medycznych jako produkt nietoksyczny i niezawierający metali, a także folie w ogrodnictwie i rolnictwie czy osłony kabli.

Znaczącym postępem w rozwoju produkcji poliolefin były odkrycia lat pięćdziesiątych ubiegłego stulecia dotyczące katalizatorów na bazie metali przejściowych, które umożliwiły prowadzenie polimeryzacji w znacznie łagodniejszych warunkach oraz uzyskanie polimeru charakteryzującego się większą gęstością i krystalicznością w porównaniu z polimeryzacją rodnikową. I tak Hogan i Banks, z firmy Phillips Petroleum Company w stanie Oklahoma, opatentowali katalizator do polimeryzacji etylenu bazujący na tlenku chromu naniesionym na krzemionkę [4]. Obecnie katalizator Phillipsa jest nadal stosowany ze względu na jego zdolność do tworzenia makrocząsteczek z udziałem niewielkich ilości rozgałęzień długołańcuchowych (LCB) poprzez insercję makromonomeru, co wpływa na poprawę właściwości mechanicznych tworzywa i łatwość jego formowania [5,6]. Należy zauważyć, że Hogan i Banks z udziałem katalizatora chromowego po raz pierwszy otrzymali krystaliczny PP, jednak proces ten nie został skomercjalizowany [4,7].

Szczególnym jednak impulsem rozwoju poliolefin stały się dokonane w połowie lat pięćdziesiątych XX wieku przez Karla Zieglera (1898-1973) z Instytutu Maxa

Plancka odkrycia metaloorganicznych układów katalitycznych, które umożliwiły syntezę polietylenu na drodze polimeryzacji koordynacyjnej pod ciśnieniem zbliżonym do atmosferycznego [8]. Katalizatory te to heterogeniczne kompleksy metali 4 - 5 grupy układu okresowego (głównie tytanu) aktywowane związkiem glikoorganicznym. Zmiana mechanizmu polireakcji (z rodnikowego na koordynacyjny) zaowocowała otrzymaniem liniowego polietylenu o niewielkim udziale krótkich rozgałęzień, co skutkuje możliwością większego upakowania makrocząsteczek i stąd większą gęstością tworzywa oznaczanego skrótem HDPE. Niemal w tym samym czasie Giulio Natta (1903-1979) z Politechniki w Mediolanie opatentował podobny metaloorganiczny katalizator umożliwiający polimeryzację propylenu do pożądanego produktu o strukturze izotaktycznej (*iPP*) [9]. Doniosłość odkryć obydwu twórców została uznana przyznaniem Zieglerowi i Nattcie w 1963 r. wspólnej nagrody Nobla za ich osiągnięcia w zakresie chemii i technologii polimerów. Prace Zieglera i Natty zainicjowały lawinę trwających do dziś na całym świecie badań nad nowymi, coraz bardziej aktywnymi i stereoselektywnymi układami katalitycznymi do polimeryzacji olefin [2]. I tak odkrycie metyloaluminoksanu (MAO) z początku lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku przez Sinna i Kaminsky'ego z Uniwersytetu w Hamburgu zapoczątkowało rozwój nowej klasy wysoce aktywnych katalizatorów polimeryzacji olefin, które umożliwiły syntezę poliolefin o strukturze i czystości nieosiągalnych wobec klasycznych, heterogenicznych i wielocentrych katalizatorów Zieglera-Natty [10,11]. Okazało się bowiem, że różne metalocenowe kompleksy metali przejściowych aktywowane MAO, jako katalizatory monocentryczne, pozwalają na syntezę polimerów o wąskim rozkładzie masy cząsteczkowej, ściśle określonej mikrostrukturze, taktyczności i stereoregularności, a także nowych kopolimerów cykloolefinowych lub blokowych o doskonałych właściwościach.

W latach dziewięćdziesiątych XX wieku zapoczątkowano rozwój kolejnej generacji katalizatorów metaloorganicznych do polimeryzacji olefin, a mianowicie układów bazujących na kompleksach metali, nie tylko bliższych (4-5), ale też dalszych grup układu okresowego (8-10) z ligandami α -diiminowymi, fenoksyiminowymi, jak również z innymi ligandami wielodonorowymi [12,13]. Katalizatory te wykazały obok wysokiej aktywności także znaczną wszechstronność w tworzeniu szerokiej gamy poliolefin o różnej masie cząsteczkowej, nawet o szczególnie wysokiej jej wartości rzędu kilku milionów (UHMWPE), różnej topologii (liniowe i rozgałęzione), a także pożądanego mikrostrukturze (np. polietylen z końcową grupą winylową zdolny do funkcjonalizacji), czy wysokiej stereoregularności (np. *iPP*, *sPP*, stereoblokowy PP).

Wiek XXI przyniósł kolejne osiągnięcia w zakresie syntezy poliolefin poprzez opracowanie nowoczesnych katalizatorów wielocentrych stanowiących

kombinację układów umożliwiających uzyskanie bi-, lub multimodalnych poliolefin o założonych właściwościach, w tym ulepszonej przetwarzalności, sztywności i odporności na pękanie, poprzez zastosowanie katalizatorów hybrydowych. Niemal równolegle opracowane zostały także katalizatory tandemowe do syntezy rozgałęzionych poliolefin stanowiące kombinację katalizatorów oligomeryzacji i polimeryzacji [14].

Wzrost aktywności i selektywności katalizatorów metaloorganicznych umożliwił znaczący rozwój technologii wytwarzania poliolefin. Dla przykładu, pierwsze instalacje syntezy *i*PP z przełomu lat pięćdziesiątych i sześćdziesiątych ubiegłego wieku to realizowane w rozpuszczalniku lub zawieszynie wieloetapowe, procesy materiało- i energochłonne oraz generujące toksyczne ścieki zawierające produkty rozkładu katalizatora oraz odpady, głównie ataktyczny PP (*a*PP). Rozwój technologii w kolejnych dziesięcioleciach doprowadził do opracowania ekonomicznej, niemal kompaktowej technologii w fazie gazowej, z fluidalnym złożem wysoce aktywnego i stereospecyficznego katalizatora, co eliminuje stosowanie rozpuszczalnika oraz etapy oczyszczania polimeru od katalizatora i usuwania *a*PP [15,16]. Obecnie na świecie, spośród ponad 100 znanych technologii, na największą skalę stosowane są dwa ekonomiczne procesy w fazie gazowej, a mianowicie proces SPHERIPOL firmy LyondellBasell oraz UNIPOL licencjonowany przez firmę Grace [17].

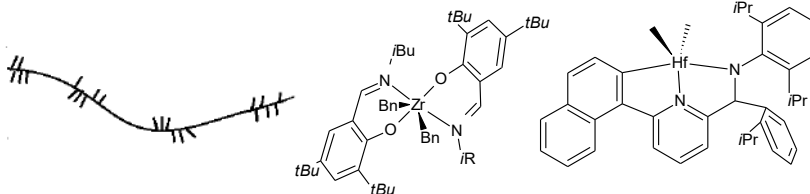
Scharakteryzowany wyżej niebywały rozwój poliolefin oraz ich różnorodne właściwości fizykochemiczne uwarunkowane różnicami molekularno-strukturalnymi a przy tym obojętność fizjologiczna i czystość ekologiczna sprawiają, że polimery te utrzymują wiodącą rolę w branży tworzyw sztucznych i są obecnie powszechnie wykorzystywane. W największym stopniu stosuje się je jako materiały opakowaniowe, folie i pojemniki, ale także w przemyśle motoryzacyjnym, w branży budowlanej, AGD, elektrotechnicznej, włókienniczej, farmaceutycznej i wielu innych.

W obecnym wieku, zgodnie ze współczesnymi wymaganiami, badania skoncentrowane są na zrównoważonym rozwoju poliolefin uwzględniającym ich oddziaływanie na środowisko w całym „cyklu życia” [18] oraz opracowywaniu nowych materiałów poliolefinowych, głównie w procesach funkcjonalizacji i modyfikacji poliolefin, dla poszerzenia palety ich zastosowań. Tym ostatnim zagadnieniom poświęcony jest obecny artykuł.

1. KOPOLIMERY MULTIBLOKOWE OLEFIN

Komercyjnie dostępne kopolimery olefin to przede wszystkim otrzymywane metodą wysokociśnieniową kopolimery etylenu z monomerami polarnymi oraz wytwarzane z udziałem katalizatorów metaloorganicznych kopolimery etylenu

z propylenem i liniowymi wyższymi 1-olefinami, w tym liniowy polietylen małej gęstości (LLDPE) i polietylen o bardzo małej gęstości (VLDPE). Te ostatnie są zwykle kopolimerami statystycznymi, które różnią się ilością wbudowanego komonomeru do łańcucha polimerowego i rozkładem chemicznego składu (CCD), które zależą od warunków kopolimeryzacji, a przede wszystkim od rodzaju użytego katalizatora. Z udziałem katalizatorów Zieglera-Natty powstają kopolimery o szerszym CCD i mniejszym wbudowaniu komonomeru, natomiast z udziałem katalizatorów metallocenowych otrzymuje się kopolimery z większą zawartością wyższej 1-olefiny i bardziej jednorodne. Najnowszą grupę kopolimerów stanowią kopolimery blokowe olefin (OBC) różniące się rozmiarami bloków, ilością bloków i ich rozłożeniem w łańcuchach polimeru [19,20]. Zostały one wprowadzone na rynek w bieżącym wieku przez Dow Chemical Company i są sprzedawane pod nazwą INFUSE™ OBC [20]. Do ich syntezy wykorzystuje się katalizatory postmetallocenowe oraz metodę kopolimeryzacji koordynacyjnej zwaną *Chain Shuttling Polymerization*, co można przetłumaczyć jako polimeryzację z przetransportowaniem łańcucha (CSP) [19-21]. W metodzie tej stosuje się dwa katalizatory różniące się zdolnością wbudowania komonomeru oraz związek przenoszący pomiędzy nimi, w sposób odwracalny, rosnący łańcuch polimerowy (CSA). Taki sposób postępowania pozwala otrzymać kopolimery multiblokowe z naprzemiennymi blokami krystalicznego polietylenu (blok „twardy”) i amorficznego kopolimeru etylenu z 1-olefiną (blok „miękki”). W efekcie otrzymuje się materiały poliolefinowe o unikalnych właściwościach, a mianowicie charakteryzujące się jednocześnie wysokimi temperaturami topnienia i niskimi temperaturami zeszklenia, co przekłada się na ich doskonałe właściwości elastomeryczne w wysokich temperaturach. Multiblokowe kopolimery etylenu i 1-oktenu mają temperaturę topnienia wyższą, o co najmniej 40°C, niż typowe bezładne kopolimery etylen/1-okten o równoważnej gęstości [22]. Ponadto temperatura topnienia kopolimerów multiblokowych jest praktycznie niezależna od stopnia wbudowania komonomeru [19].



Rysunek 1. Struktura kopolimeru multiblokowego oraz kompleksów wykorzystanych do syntezy OBC [22]
Figure 1. Structure of multiblock copolymers and complexes used for the synthesis of OBC [22]

Metoda CSP pozwala na kontrolę mikrostruktury produktów. Stosunek bloków krystalicznych do amorficznych w kopolimerze można regulować względną ilością katalizatorów. Zawartość komonomeru w poszczególnych blokach miękkich i twardych można dostosowywać składem mieszaniny reakcyjnej lub poprzez

modyfikację struktury katalizatorów. Z kolei średnią długość bloków kontroluje się zmieniając stosunek stężenia CSA i monomeru [22]. Obecnie Dow oprócz kopolimerów multiblokowych INFUSE™ produkuje kopolimery INTUNE™ OBC na bazie etylenu i propylenu [20].

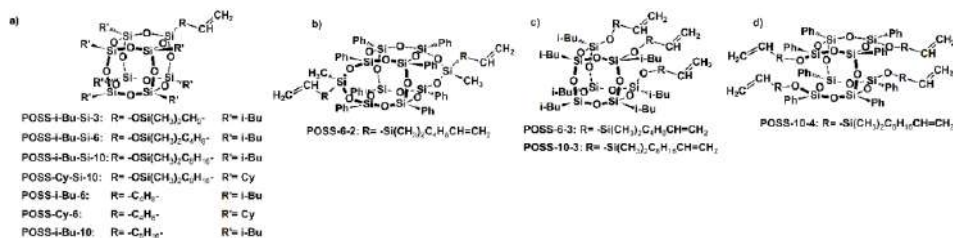
Arriola i współautorzy do syntezy pierwszych kopolimerów blokowych olefin z naprzemiennymi segmentami półkryształicznymi i amorficznymi wykorzystali katalizatory zawierające bis(fenoksyiminowy) kompleks cyrkonu o niewielkiej zdolności wbudowania komonomeru oraz kompleks pirydylo-amidowy hafnu wykazujący dużą zdolność włączania komonomeru do łańcucha polimerowego (rys. 1). Czynnikiem przenoszącym łańcuch był $ZnEt_2$ [22]. Obecnie do tego celu stosuje się także inne katalizatory postmetalocenowe, w tym katalizatory o wymuszonej geometrii i katalizatory zawierające metale dalszych grup układu okresowego, a także katalizatory metalocenowe [20,23]. Tych ostatnich użyto do syntezy kopolimerów multiblokowych z liniowymi i hiper-rozgałęzionymi blokami wykorzystując tylko jeden monomer - etylen. Zastosowany α -diiminowy kompleks niklu umożliwił syntezę rozgałęzionych bloków polietylenu, natomiast wobec związku metalocenowego powstawał liniowy polietylen. Wymianę łańcuchów pomiędzy centrami aktywnymi obydwu katalizatorów zapewnił $ZnEt_2$ [23]. Busico i in. [24] zsyntezowali metodą CSP izotaktyczny-stereoblokowy polipropylen. Wykorzystali do tego celu racemiczną mieszaninę kompleksu hafnu i MAO zawierające $AlMe_3$, który pełnił rolę CSA. Stereoblokowy PP powstał w wyniku statystycznej wymiany rosnących łańcuchów pomiędzy centrami aktywnymi o przeciwnej chiralności [24]. Powyższe przykłady wskazują, że właściwe dobranie układów katalitycznych w CSP pozwala otrzymać kopolimery multiblokowe olefin nie tylko z udziałem różnych komonomerów, ale także w homopolimeryzacji wybranego monomeru. Ponadto należy zaznaczyć, że koncepcja zastosowania związku przenoszącego łańcuch polimerowy została także wykorzystana w statystycznej kopolimeryzacji z udziałem pojedynczego katalizatora w celu zwiększenia wydajności i lepszej kontroli procesu [25].

2. KOPOLIMERYZACJA OLEFIN Z INNYMI MONOMERAMI

2.1. MONOMERY ALKENYLOSILSESKWIOKSANOWE

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się hybrydowe homo- i kopolimery, do syntezy których wykorzystuje się funkcjonalizowane, jedno- lub wielofunkcyjne, wielościenne polidryczne oligomeryczne silseskwioksany (POSS). Związki te, do których należą styrylo-POSS, metakrylo-POSS, norborenylo-POSS, amino-POSS, hydroksylo-POSS, epoksylo-POSS i alkenylo-POSS [26,27], były

polimeryzowane i kopolimeryzowane zgodnie z różnymi mechanizmami, w tym wykorzystano polikondensację [28], metatetyczną polimeryzację z otwarciem pierścienia (ROMP) [29] i polimeryzację rodnikową z przeniesieniem atomu (ATRP) [30]. W literaturze naukowej znajdują się także informacje dotyczące koordynacyjnej kopolimeryzacji olefin z alkenylosilsekwioxanami prowadzonej wobec katalizatorów metalocenowych i postmetalocenowych [31-35]. Zastosowane komonomery POSS różniły się budową, w tym rodzajem klatki krzemowo-tlenowej POSS oraz rodzajem i liczbą reaktywnych i niereaktywnych podstawników (rys. 2). W przypadku monoalkenylosilsekwioxanów budowa reaktywnych podstawników w klatce krzemowo-tlenowej różnicowana była długością łańcucha węglowodorowego łączącego grupę winylową z klatką POSS, a także obecnością lub brakiem mostka dimetylosiloksanowego (-OSi(CH₃)₂-). Ponadto monoalkenylosilsekwioxany zawierały podstawniki izobutylowe (iBu) lub cykloheksylowe (Cy) jako niereaktywne grupy funkcyjne (rys. 2a). Alkenylosilsekwioxany zawierając dwie, trzy i cztery reaktywne grupy alkenylowe miały iBu lub fenylowe (Ph) podstawniki jako grupy niereaktywne, a dodatkowo klatka POSS różniła się budową, tj. była całkowicie skondensowana lub niecałkowicie skondensowana (rys. 2b-2d).



Rysunek 2. Struktury wykorzystanych monomerów POSS [32,34-36]: monoalkenylosilsekwioxany (a), dialkenylosilsekwioxany (b), trialkenylosilsekwioxany (c) i tetraalkenylosilsekwioxany (d)
 Figure 2. Structures of the POSS monomers used [32,34-36]: monoalkenylsilsesquioxanes (a), dialkenylsilsesquioxanes (b), trialkenylsilsesquioxanes (c) and tetraalkenylsilsesquioxanes (d)

Wykazano, że struktura komonomerów POSS jest jednym z kluczowych czynników determinujących przebieg kopolimeryzacji etylenu z POSS. Spośród pochodnych POSS z grupami *i*Bu jako podstawnikami niereaktywnymi i różną długością reaktywnego podstawnika alkenylowego: POSS-*i*-Bu-2, POSS-*i*-Bu-3, POSS-*i*-Bu-6 oraz POSS-*i*-Bu-10 (rys. 2a), najefektywniej do makrocząsteczek polietylenu został włączony POSS-*i*-Bu-6 [32]. Ponadto stwierdzono większy stopień wbudowania komonomeru w przypadku kopolimerów etylenu z monoalkenylo(siloksy)-POSS (0,10–3,15 %mas.) w porównaniu do kopolimerów etylenu z monoalkenylo-POSS (0,07–2,32 %mas.) Obecność lub brak mostka dimetylosiloksanowego pełniącego funkcję łącznika podstawnika alkenylowego z klatką POSS decydowała także o sposobie włączenia monofunkcyjnego POSS do łańcucha polimeru, tj. tylko na końcach lub na końcach i wewnątrz makrocząsteczek. Kopolimery etylenu z monofunkcyjnym POSS syntetyzowane

z udziałem katalizatorów postmetalocenowych (z ligandami fenoksyiminowymi i salenowymi) charakteryzowały się znacznie większą zawartością komonomeru (do 6,40 %mas.) niż te wytwarzane z udziałem *ansa*-metalocenu (do 3,15 %mas.) [32, 33]. Spośród badanych kompleksów salenowy kompleks cyrkonu był najskuteczniejszy w tym procesie

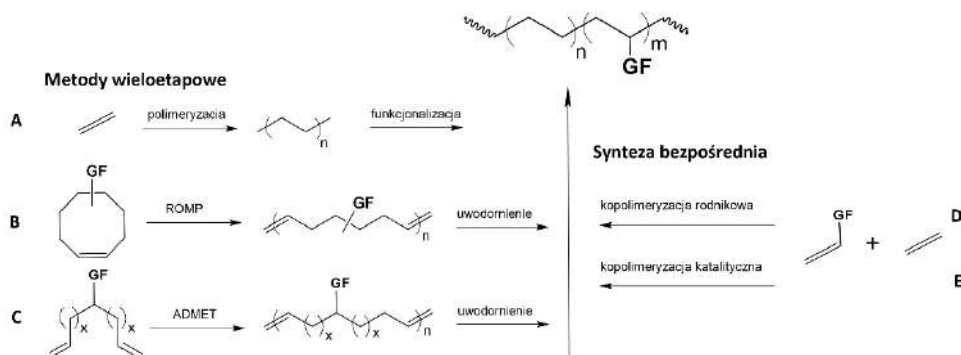
W przypadku kopolimeryzacji etylenu z multialkenylosilsekwioksanami stwierdzono, że w zależności od warunków polimeryzacji di- i tetraalkenylosilsekwioksany (rys. 2b, d) można włączyć do łańcucha polimeru jako grupę boczną otrzymując liniowy kopolimer (przy $p_e = 0,5$ MPa) lub mogą działać jako środek sieciujący makrocząsteczki (przy $p_e = 0,2$ MPa). Z kolei trialkenylosilsekwioksany (rys. 2c) zostały włączone do polimeru jedynie jako odgałęzienie boczne głównego łańcucha polimeru, tak samo jak monoalkenylosilsekwioksany (rys. 2a). Ponadto dwufunkcyjne pochodne POSS charakteryzowały się znacznie wyższą reaktywnością kopolimeryzacji w porównaniu do monoalkenylo- i monoalkenylo(siloksy)silsekwioksanów [34,35].

Badania właściwości morfologicznych, lepkosprężystych i dynamicznych właściwości mechanicznych kopolimerów o różnej architekturze (liniowej i usieciowanej) wykazały, że jednostki POSS, niezależnie od ich budowy, zawsze znajdują się w fazie amorficznej kopolimeru [33,35]. Z kolei badania reologiczne wykazały, że czysty PE i liniowe kopolimery etylen/multi-alkenylosilsekwioksany zachowywały się jak lepka struktura cieczy, w przeciwieństwie do kopolimerów usieciowanych, które były lepkosprężystym żelem. Ponadto stwierdzono istotny wpływ procesu sieciowania di- i tetra-alkenylosilsekwioksanów na poprawę właściwości mechanicznych otrzymanych kopolimerów E/POSS [37]. Wprowadzenie komonomeru POSS do makrocząsteczek polietylenu znacząco wpłynęło także na zmianę właściwości termicznych tego polimeru. Niezależnie od stopnia wbudowania oraz rodzaju alkenylosilsekwioksanu, kopolimery charakteryzowały się wyższą stabilnością termiczną w warunkach niezotermicznych w porównaniu z czystym polietylenem. W przypadku kopolimerów etylenu z multialkenylosilsekwioksanami ich stabilność termiczna zależała od sposobu wbudowania POSS w łańcuch polimeru; większą stabilność wykazywały kopolimery usieciowane [38,39]. Z kolei długotrwałe ogrzewanie kopolimerów etylenu z monoalkenylosilsekwioksanami w warunkach statycznych (w stałej temperaturze) wykazało, że niski stopień włączenia jednostek silsekwioksanu do łańcucha polimeru skutkuje przyspieszeniem procesu degradacji termicznej produktów. Natomiast kopolimery o dużej zawartości POSS charakteryzowały się wyższą stabilnością termooksydacyjną w porównaniu z czystym polietylenem [40]. Ponadto stwierdzono, że kopolimery etylenu z komonomerami POSS zawierającymi mostek dimetylosiloksyłowymi w reaktywnym podstawniku charakteryzowały się mniejszą

szybkością degradacji termooksydacyjnej niż produkty otrzymane z komonomerami bez mostków.

2.2. MONOMERY POLARNE

Wprowadzenie polarnych grup funkcyjnych do niepolarnych makrocząsteczek poliolefin nadaje tym polimerom szereg korzystnych właściwości, przede wszystkim wpływa na ich adhezyjność, zwilżalność, drukowalność, właściwości termiczne, reologiczne, na kompatybilność z innymi polimerami, a także dostarcza miejsc do zainicjowania kopolimeryzacji szczepionej [41-43]. W wyniku połączenia typowych właściwości materiałów poliolefinowych z właściwościami wynikającymi z obecności grup funkcyjnych, poliolefiny zdobywają nowe kierunki zastosowań, w tym w obszarach związanych z energią. Są stosowane m.in. w kondensatorach foliowych (z folią polimerową) do magazynowania energii elektrycznej czy jako superchłonne polimery do odzyskiwania wycieków ropy [41,44].

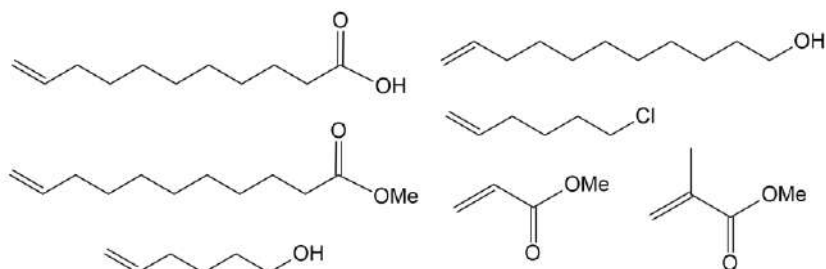


Rysunek 3. Sposoby otrzymywania poliolefin z grupami funkcyjnymi [41,45]

Figure 3. Methods of preparing polyolefins with functional groups [41,45]

Poliolefiny z polarnymi grupami funkcyjnymi, jak pokazano na rysunku 3, można otrzymać stosując różne podejścia syntetyczne. Należą do nich metody wieloetapowe, takie jak funkcjonalizacja otrzymanego wcześniej polimeru (A), metatetyczna polimeryzacja z otwarciem pierścienia funkcjonalizowanych cyklooktenów połączona z uwodornieniem otrzymanego produktu (B) oraz acykliczna metateza dienów (ADMET) z wykorzystaniem funkcjonalizowanych dienów, po której także wymagane jest uwodornienie makrocząsteczek polimeru (C) [41,45]. Zdecydowanie efektywniejsza jest bezpośrednia kopolimeryzacja olefiny z polarnym monomerem. Rodnikowa kopolimeryzacja etylenu z różnymi polarnymi monomerami winylowymi (D) jest realizowana w skali przemysłowej. W ten sposób otrzymuje się m.in. kopolimery etylenu z octanem winylu, akrylanami i metakrylanami, czy akrylonitrylem [45]. Kopolimeryzacja rodnikowa nie zapewnia

jednak dobrej kontroli masy cząsteczkowej i rozgałęzień oraz rozmieszczenia polarnych grup funkcyjnych, a ponadto wymaga drastycznych warunków reakcji [45,46]. Potencjalną metodą zapewniającą kontrolowaną syntezę kopolimerów etylenu z monomerami polarnymi, tj. umożliwiającą kontrolę ilości polarnych grup funkcyjnych i ich rozkładu w makrocząsteczkach polimeru, w łagodnych warunkach jest kopolimeryzacja koordynacyjna (E) [46,41]. Ta strategia ma jednak także swoje wady i ograniczenia wynikające z udziału w procesie kopolimeryzacji katalizatorów metaloorganicznych na bazie związków metali przejściowych i mechanizmu polimeryzacji. W przypadku użycia monomeru polarnego może nastąpić jego koordynacja do centrum aktywnego poprzez wiązanie podwójne (π -koordynacja) lub przez wolną parę elektronową zlokalizowaną na heteroatomie (σ -koordynacja). W tym drugim przypadku następuje dezaktywacja katalizatora [47]. Należy zauważyć, że katalizatory na bazie związków metali przejściowych bliższych grup układu okresowego są bardziej podatne na zatrucie grupami polarnymi od mniej oksofilowych katalizatorów zawierających związki metali przejściowych dalszych grup układu okresowego, dlatego bezpośrednia kopolimeryzacja jest możliwa głównie z udziałem tych drugich. Zastosowanie katalizatorów bliższych grup wymaga stosowania ochrony grup funkcyjnych w monomerach polarnych. Mimo istniejących przeszkód w ostatnich latach z sukcesem przeprowadzono kopolimeryzację etylenu i propylenu z komonomerami winylowymi zawierającymi różne grupy funkcyjne. Przykładowe związki stosowane jako polarne komonomery przedstawiono na rysunku 4. Z kolei wybrane katalizatory stosowane w kopolimeryzacji etylenu z polarnymi monomerami winylowymi zostały pokazane na rysunku 5.

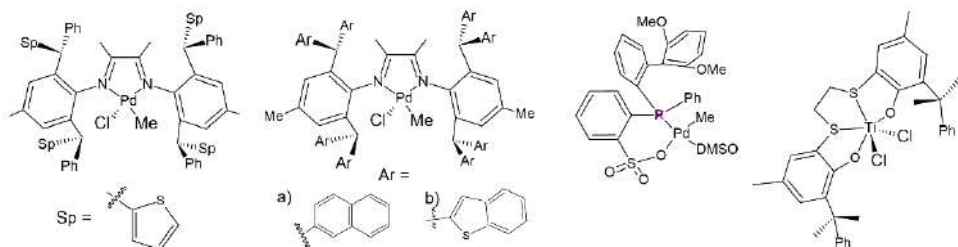


Rysunek 4. Przykładowe monomery winylowe z grupami polarnymi [42,43,47,48]

Figure 4. Examples of vinyl monomers with polar groups [42,43,47,48]

Chen i jego współpracownicy [48] otrzymali poliolefiny funkcjonalizowane grupami polarnymi o różnej topologii z udziałem katalizatorów palladowych. Stwierdzili, że kompleks Pd z ligandem fosfinowo – sulfonianowym efektywnie kopolimeryzuje etylen z 6-chloro-1-heksenem, 10-undekenianem metylu, kwasem 10-undekenowym i 10-undekenolem dając kopolimery o strukturze odpowiadającej LLDPE i wysokiej zawartości komonomeru (1,9-10,7%), dużej masie cząsteczkowej

(w zakresie od $3,8 \times 10^4$ do $19,4 \times 10^4$) i gęstości z zakresu $0,89 - 0,94 \text{ g/cm}^3$. Palladowe kompleksy z tego samego typu ligandami sprawdziły się także w kopolimeryzacji etylenu z monomerami allilowymi, w tym z alkoholem allilowym i octanem allilu, dając kopolimery zawierające jednostki $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{GF})-$ ($\text{GF}=\text{OAc}, \text{OH}$) w ilości od 1 do 8 %mol [49]. Z udziałem α -diiminowego kompleksu palladu aktywowanego tetrakis(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)boranem sodu, wobec którego powstają polietyleny przypominające strukturą LDPE, otrzymano rozgałęzione kopolimery etylenu z monomerami polarnymi zawierające od 0,19 do 6,8 %mol komonomera, zmienną ilość rozgałęzień (14 - 46 na 1000 atomów węgla) i charakteryzujące się bardzo małą gęstością z zakresu $0,92-0,94 \text{ g/cm}^3$ [48]. Z kolei zastosowanie w bezpośredniej kopolimeryzacji etylenu z akrylanem metylu α -diiminowych katalizatorów palladowych z podstawnikami naftalenowymi lub benzotiofenowymi umożliwiło otrzymanie kopolimerów o masach cząsteczkowych bliskich lub większych od 1×10^6 i zawartości polarnego monomeru do 1 %mol. Wobec tych samych katalizatorów można otrzymać kopolimery o znacząco większym wbudowaniu komonomera jednak skutkuje to wyraźnym obniżeniem masy cząsteczkowej produktu i aktywności układu katalitycznego [50].



Rysunek 5. Przykładowe katalizatory stosowane w kopolimeryzacji etylenu z polarnymi monomerami winylowymi [48,50,51]

Figure 5. Examples of catalysts used in the copolymerization of ethylene with polar vinyl monomers [48,50,51]

Kopolimeryzację akrylanów metylu, etylu, *n*-butylu i *tert*-butylu przeprowadzono z udziałem kompleksu niklu z ligandem *o*-bis(arylo)fosfino-fenolanowym, nie wymagającym użycia aktywatora [52]. Uzyskane dane pokazały, że aktywność katalizatora i masa cząsteczkowa kopolimeru rosną, a zawartość akrylanu ulega zmniejszeniu (od 4,5 do 1,1 %mol) wraz ze wzrostem objętości akrylanu. Bardzo efektywne w kopolimeryzacji etylenu z polarnymi monomerami o różnej budowie (monomery winylowe/allilowe zawierające krzem, eter allilowy, cyjanek allilowy, polarnie funkcjonalizowane norborneny i długołańcuchowe komonomery zawierające grupy $\text{OH}/\text{COOMe}/\text{Br}/\text{Cl}$) okazały się kompleksy niklu

z ligandami fosfinowo – sulfonianowymi. Łączą one dużą aktywność (do $1,9 \times 10^5$ g/(mol·h)) i stabilność termiczną z dobrym wbudowaniem komonomeru (do 7,6%) [53]. Z kolei Nakano i Nozaki [54] otrzymali kopolimery propylenu z akrylanem metylu, octanem allilu i piwalanem allilu stosując w charakterze katalizatora kompleksy palladu z *N*-heterocyklicznymi karbenami. Należy jednak podkreślić, że zsyntezowane kopolimery były ataktyczne i zawierały maksymalnie do 2 %mol grup funkcyjnych, a zatem nie miały dobrych właściwości materiałowych, przede wszystkim mechanicznych i termicznych, które pojawiają się przy wysokiej stereoregularności polimeru.

Znane są także przykłady katalizatorów zawierających metale przejściowe bliższych grup układu okresowego, które pomyślnie zastosowano w kopolimeryzacji etylenu z monomerami polarnymi, kiedy grupy polarne zabezpieczano stosując różne reagenty, najczęściej związki glinoorganiczne. Do tej grupy należą zarówno katalizatory metalocenowe, których efektywność w tym procesie szczegółowo opisano w pracy [55], jak i katalizatory postmetalocenowe [51,56,57]. W kopolimeryzacji etylenu z hydroksyalkenami (10-undeken-1-olem, 9-deken-1-olem and 5-heksen-1-olem), które wcześniej zostały poddane reakcji ze związkiem glinoorganicznym w celu zabezpieczenia grup hydroksylowych, zastosowano dimeryczny kompleks cyrkonu z ligandem diamino-bis(fenolanowym) aktywowany $(i\text{Bu})_3\text{Al}/\text{Ph}_3\text{CB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ [56]. W przeciwieństwie do innych opisywanych w literaturze katalizatorów, aktywność tego układu katalitycznego w kopolimeryzacji etylen/alkenol była większa niż w homopolimeryzacji etylenu, a otrzymane kopolimery zawierały znaczące ilości polarnego komonomeru (do 16,4 %mol). Dalsze badania wykazały występowanie między- i wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w tych kopolimerach i ich istotną rolę we właściwościach lepkosprężystych [57]. Badania Yuqiong Zhu i współpracowników [51] potwierdziły, że również bis(fenolanowy) kompleks tytanu aktywowany MAO w reakcji kopolimeryzacji etylenu z *para*-hydroksystyrenem, z grupą polarną zabezpieczoną eterem *tert*-butylodimetylosililowym, nie ulega dezaktywacji. Co więcej, wbudowanie komonomeru w tym przypadku może być kontrolowane przez stężenie polarnego monomeru w środowisku reakcji. Otrzymano produkty zawierające od 10,9 do 50,9 %mol komonomeru i potwierdzono, że obecność już około 13 %mol *para*-hydroksystyrenu w łańcuchu polietylenowym znacząco poprawia jego hydrofilowość.

2.3. MONOMERY CYKLICZNE

Materiały poliolefinowe z cyklicznymi jednostkami w łańcuchu głównym otrzymuje się zwykle dwoma metodami: przez metatezę z otwarciem pierścienia lub

polimeryzację koordynacyjną. W literaturze można również znaleźć informacje dotyczące polimeryzacji rodnikowej i jonowej, zwykle kationowej, cyklicznych monomerów, jednakże te metody mają marginalne znaczenie. Niewątpliwie jest to związane z łatwym zakańczaniem łańcucha polimerowego w trakcie tego typu reakcji oraz występowaniem niepożądanych przegrupowań, które skutkują niską wydajnością i oligomerycznymi produktami [58-61].

W branży tworzyw sztucznych poliolefiny otrzymane w wyniku polimeryzacji cyklicznych monomerów przez metatezę z otwarciem pierścienia określa się zwykle mianem cyklicznych polimerów olefinowych (COP), natomiast te uzyskane w efekcie mechanizmu koordynacyjnego nazywamy cyklicznymi kopolimerami olefinowymi (COC). Ten podział nie jest jednak zbyt precyzyjny, ponieważ ROMP można wykorzystać także do wytwarzania kopolimerów, stosując dwie lub więcej różnych cykloolefin. Z kolei polimeryzacja koordynacyjna umożliwia również syntezę homopolimerów cyklicznych olefin. Jednakże taki podział pozwala na ich łatwe rozróżnienie [61].

Poli(cykliczne olefiny) otrzymywane przez metatezę z otwarciem pierścienia ROMP, dzięki zastosowaniu katalizatorów na bazie W, Mo, Ru, Ta, V i Ti, były bardzo szeroko badane i niektóre z nich doczekały się komercjalizacji np. polinorbornen (PNB) i polidicyklopentadien (PDCPD). Niestety metoda ROMP wymaga użycia monomerów o znacznym naprężeniu kątowym pierścienia. Takie kryterium spełnia np. norbornen (NB). Co więcej, otrzymany produkt ze względu na obecność wiązań typu π jest niestabilny termicznie i łatwo ulega degradacji oksydacyjnej. To utrudnia jego przetwarzanie i konieczne jest katalityczne uwodornienie takiego polimeru. Ze względu na znaczne ograniczenia tej metody rynek zdominowały cykliczne kopolimery olefinowe uzyskiwane z bardzo dobrą wydajnością w wyniku jednoetapowej reakcji [62,63].

Największymi producentami COP są obecnie firmy Zeon oraz Japan Synthetic Rubber (JSR), których produkty handlowe to Zeonex® i Zeonor® oraz Arton®. Z kolei w produkcji COC dominują: TOPAS Advanced Polymers, która swoje produkty sprzedaje pod nazwą TOPAS® oraz Mitsui wytwarzając kopolimer nazwany APEL® [61,64]. Prognozuje się, że rynek COC ze względu na rosnące zapotrzebowanie na zrównoważone i innowacyjne produkty, a także nowe technologie, będzie bardzo dobrze się rozwijał w nadchodzących latach, co potwierdzają dane finansowe. W 2023 r. wielkość globalnego rynku COC wyceniono na 923,1 mln USD i przewiduje się, że do 2030 r. osiągnie ok. 1470,4 mln USD [65]. Obecnie na rynku największe znaczenie mają COC TOPAS® - kopolimery etylenu z norbornenem. Jest to grupa wysoce przezroczystych termoplastycznych polimerów o amorficznej strukturze i zróżnicowanej zawartości losowo rozmieszczonych

w głównym łańcuchu jednostkach NB. Taka budowa umożliwia ich przetwarzanie typowymi dla tworzyw sztucznych metodami wytłaczania czy wtrysku. Dodatkowo, ze względu na kompatybilność z większością poliolefin, można je mieszać w stanie stopionym w dowolnym stosunku z LLDPE, EVA, LDPE, PP i HDPE, co przyczynia się do ich szerokiego zastosowania [61-64,66-72].

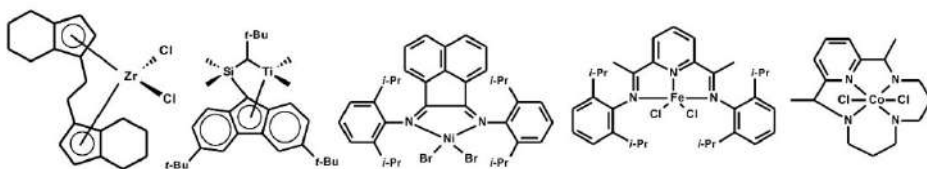
Produkowane kopolimery COC znalazły zastosowanie w przemyśle powłok, opakowań, sprzętu medycznego oraz elektronice czy optyce. Wynika to niewątpliwie z ich wyjątkowych właściwości, między innymi: wysokiej temperatury zeszklenia i wysokiej stabilności termicznej, doskonałej przezroczystości przypominającej szkło, niskiej stałej dielektrycznej i niskiej gęstości, dobrej odporności na rozpuszczalniki, jak również biokompatybilności. Kopolimery tego typu posiadają także bardzo dobre właściwości mechaniczne, w tym wysoki moduł rozciągania, niskie wydłużenie przy zerwaniu, dużą sztywność i dobrą twardość [61,63,70-74]. Dodatkowym atutem COC jest możliwość modyfikacji ich właściwości poprzez zmianę struktury monomeru oraz kontrolę składu i mikrostruktury kopolimeru, wynikającej przede wszystkim z rodzaju użytych do syntezy katalizatorów i zastosowanych warunków polireakcji [61-64,66-76].

Warto wspomnieć, że pierwsze COC zsyntezowano już w latach 60-tych XX wieku, przy użyciu katalizatorów Zieglera-Natta. Były to kopolimery etylenu z monocyklicznymi monomerami olefinowymi, takimi jak: cyklopenten (CPE), cykloheksen (CHE), cyklohepten (CHP) lub cyklookten (COE). Nie znalazły one jednak szerszego zastosowania ze względu na niską wydajność kopolimeryzacji. Przełom nastąpił dopiero w latach 90-tych, po odkryciu bardzo aktywnych katalizatorów metalocenowych, a później postmetalocenowych z różnymi metalami dalszych i bliższych grup układu okresowego. Obecnie jako katalizatory do polimeryzacji i kopolimeryzacji cykloolefin stosuje się aktywowane metyloaluminoksanem oraz tradycyjnymi związkami glinoorganicznymi, np. Et_2AlCl , EtAlCl_2 , $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3$ lub perfluorowanymi związkami boru, np. $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ kompleksy Ti, Zr, V, Cr, Fe, Co, Ni, Pd i Cu z różnego typu ligandami. Opracowanie nowych katalizatorów umożliwiło nie tylko kopolimeryzację etylenu z CPE, CHP i COE, ale również z NB, który stał się najpopularniejszym bicyklicznym monomerem [61,66-76].

Policykloalkeny uzyskane w wyniku polimeryzacji koordynacyjnej wykazują niezwykle wysokie temperatury topnienia, co niestety sprawia, że homopolimery są trudne w przetwarzaniu. Przykładowo, sztywny bicykliczny szkielet PNB, który z jednej strony decyduje o wysokiej stabilności termicznej, przy temperaturze zeszklenia przekraczającej 380°C , z drugiej czyni z niego kruchy, trudny do przetwarzania, słabo rozpuszczalny polimer o bardzo niskiej adhezyjności [62,74]. Dlatego od kilkunastu lat wiele wysiłków wkłada się w badania zmierzające do

poprawy rozpuszczalności i właściwości przetwórczych policyklicznych homopolimerów, jak również kopolimerów norbornenu z etylenem. Doskonałą metodą pozwalającą to osiągnąć jest kopolimeryzacja cykloolefiny, np. norbornenu, z wyższymi 1-alkenami, styrenem, czy funkcjonalizowanymi pochodnymi NB [61,77-95].

Wiadomo, że aktywność polimeryzacyjna cykloolefin zależy w dużej mierze od stabilności i zawady przestrzennej. Między innymi dlatego kopolimer etylenu z cyklopentenenem – najstabilniejszym spośród monocykloolefin udało się dopiero otrzymać w 2005 roku [76]. Ze względu na znaczne ograniczenia wynikające z zawady sterycznej nadal stosunkowo niewielką popularnością cieszy się kopolimeryzacja norbornenu z propenem i innymi wyższymi 1-olefinami (1-heksenem, 1-oktenem, 1-dodecenem). Ta tendencja jest spowodowana głównie trudnościami związanymi ze skutecznym, jednoczesnym wprowadzeniem 1-olefiny i NB w łańcuch polimerowy. Co więcej, reakcji towarzyszą znaczne ograniczenia wynikające z konieczności stosowania stereospecyficznego katalizatora metalocenowego lub półmetalocenowego, zwykle tytanu lub cyrkonu, rzadziej niklu, żelaza, czy kobaltu (rys. 6), którego aktywność niestety jest niska, niewielki jest również stopień wbudowania 1-olefiny. Warto jednak podkreślić, że włączenie 1-olefiny wyraźnie zwiększa elastyczność, poprawia rozpuszczalność i obniża temperaturę topnienia polimeru, przy zachowaniu wysokiej temperatury zeszklenia. Wraz ze wzrostem zawartości i długości grupy alkilowej wzrasta wydłużenie przy zerwaniu kopolimerów NB/1-olefina i jednocześnie zmniejsza się wytrzymałość na rozciąganie [61,73,77-83].

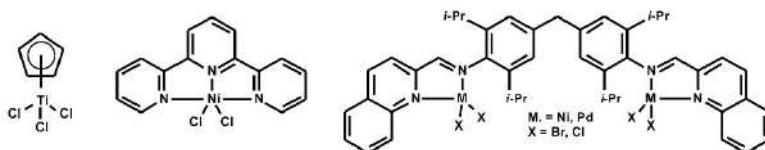


Rysunek 6. Przykłady kompleksów Zr, Ti, Ni, Fe oraz Co do kopolimeryzacji NB z wyższymi 1-olefinami [77-83]

Figure 6. Examples of Zr, Ti, Ni, Fe and Co complexes for copolymerization of NB with higher 1-olefins [77-83]

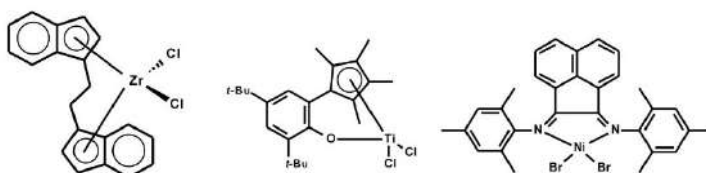
Inną metodą pozwalającą na poprawę właściwości przetwórczych PNB jest kopolimeryzacja NB ze styrenem. Dzięki zastosowaniu kompleksów tytanu, niklu czy palladu, a ostatnio miedzi, z rozbudowanymi ligandami wokół centrum metalicznego (rys. 7), w obecności MAO lub $B(C_6F_5)_3$, można otrzymać kopolimer łączący ze sobą zalety dwóch homopolimerów. W porównaniu z PS zwiększeniu uległa stabilność termiczna, natomiast w stosunku do PNB poprawia się rozpuszczalność i przetwarzalność, zmniejsza się również masa cząsteczkowa.

Zwykle jednak, niezależnie od rodzaju użytego katalizatora, wzrost udziału styrenu skutkuje bardzo wyraźnym zmniejszeniem wydajności procesu [84-87].



Rysunek 7. Przykłady kompleksów Ti, Ni oraz Pd do kopolimeryzacji NB z styrenem [84-87]
Figure 7. Examples of Ti, Ni and Pd complexes for copolymerization of NB with styrene [84-87]

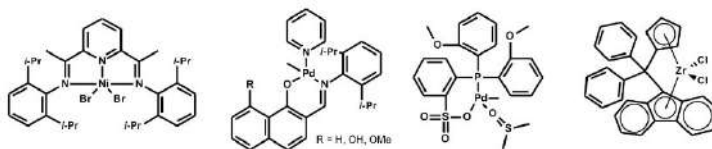
Metodą pozwalającą na obniżenie temperatury wymaganej do przetwarzania COC jest wprowadzenie w strukturę kopolimeru podstawnika allilowego w łańcuchu bocznym. Zwykle robi się to wykorzystując tzw. funkcjonalizowane pochodne cyklicznych komonomerów, np. 5-winylo-2-norbornen, 4-winylo-1-cykloheksen lub dicyklopentadien. Niestety w przypadku kopolimeryzacji etylenu z wyżej wymienionymi niesprzężonymi dienami możemy napotkać spore trudności, gdyż większość standardowo dotąd stosowanych aktywnych katalizatorów jest w tym przypadku nieskuteczna. Wymagane jest bowiem użycie katalizatora zarówno tolerancyjnego wobec dezaktywujących reaktywnych grup funkcyjnych w komonomerze, jak i odpornego na eliminację β wodoru. Najczęściej te warunki spełniają kompleksy cyrkonu, tytanu i niklu (rys. 8). W efekcie powstałe kopolimery z nienasyconym wiązaniem podwójnym węgiel-węgiel, można dodatkowo modyfikować na drodze standardowych reakcji chemicznych, np. epoksydacji. To otwiera nowe możliwości ich przemysłowego wykorzystania, np. w wytwarzaniu poliolefinowych żywic, membran do separacji gazów, czy cienkich usieciowanych laminatów ogniw fotowoltaicznych [59,61,88-90].



Rysunek 8. Przykłady kompleksów Zr, Ti oraz Ni do kopolimeryzacji dienów z cyklicznymi olefinami [88-90]
Figure 8. Examples of Zr, Ti and Ni complexes for copolymerization of dienes with cyclic olefins [88-90]

Poprawę takich właściwości COC jak: adhezyjność, kompatybilność oraz wytrzymałość mechaniczna można uzyskać dzięki wprowadzeniu grup polarnych. Jednak w tym przypadku dobór odpowiedniego katalizatora do kopolimeryzacji etylenu z cyklicznymi monomerami polarnymi, np. estrem etylowym kwasu 5-norborneno-2-karboksylowego, estrem metylowym kwasu 5-norborneno-2-karboksylowego, octanem 5-norborneno-2-metylu czy 5-norborneno-2-metanolem jest bardzo trudny, a wydajność polireakcji jest zwykle mniejsza niż w przypadku

typowej kopolimeryzacji np. etylen-norbornen. Najlepsze rezultaty można osiągnąć stosując kompleksy niklu lub palladu, nieco gorsze w przypadku kompleksu cyrkonu (rys. 9). Ograniczeniu ulega również stopień wbudowania cyklicznej olefiny w łańcuch polimerowy oraz masa cząsteczkowa kopolimeru [61,91-94].

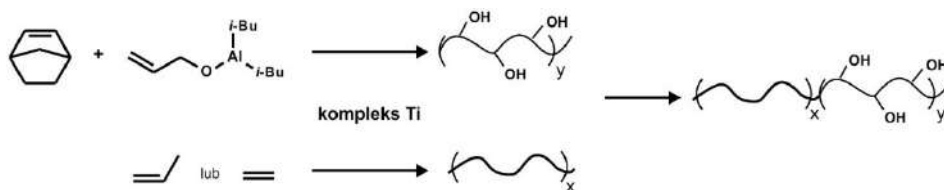


Rysunek 9. Przykłady kompleksów Ni, Pd oraz Zr do kopolimeryzacji etyleny i NB z polarnymi grupami [91-94]

Figure 9. Examples of Ni, Pd and Zr complexes for the copolymerization of ethylene and NB with polar groups [91-94]

Dopiero stosunkowo niedawno dzięki użyciu palladowego katalizatora, bez konieczności stosowania dodatkowo aktywatora, możliwe było przeprowadzenie z dobrą wydajnością kopolimeryzacji etyleny z pochodnymi norbornenu, tj. octanem 5-norbornenu-2-ylu i 5-norbornenu-2-metanolem [91].

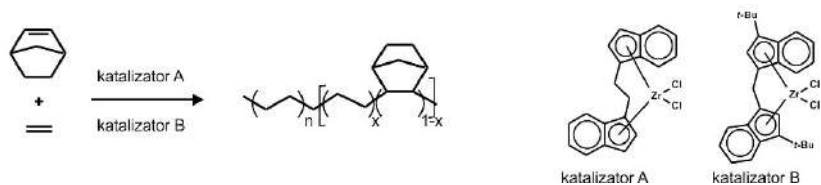
Szczególnym wyzwaniem jest otrzymanie kopolimerów blokowych w żyjącej, kontrolowanej kopolimeryzacji funkcjonalizowanych COC z możliwością regulowania masy cząsteczkowej oraz zawartości grup polarnych. Po raz pierwszy udało się tego dokonać dzięki kopolimeryzacji NB i 10-undecen-1-olu (U-OH) skompleksowanego z $i\text{-Bu}_3\text{Al}$, przy udziale katalizatora tytanowego aktywowanego $\text{Ph}_3\text{CB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ lub MMAO. W wyniku tej reakcji uzyskano z bardzo dobrą wydajnością kopolimery blokowe o dużej masie cząsteczkowej, złożone z segmentu polinorbornenu z boczną grupą hydroksylową i segmentu semikrystalicznego polietylenu lub polipropylenu PE-poli(NB-U-OH) i sPP-poli(NB-co-U-OH), w których zawartość grup hydroksylowych oraz temperaturę zeszklenia można było skutecznie kontrolować (rys. 10) [95].



Rysunek 10. Schemat otrzymywania polimeru blokowego PE-poli(NB-U-OH) lub PE-poli(NB-U-OH) w żyjącej, kontrolowanej kopolimeryzacji [95]

Figure 10. Scheme of obtaining PE-poly(NB-U-OH) or PE-poly(NB-U-OH) block polymer in living, controlled copolymerization [95]

Jednym z najskuteczniejszych sposobów poprawy właściwości przetwórczych COC jest synteza wieloblokowych kopolimerów cyklicznych olefin zawierających naprzemienne bloki liniowego polietylenu lub polipropylenu i bloki kopolimeru poli(etylen-norbornen) (rys. 11). Tego typu polimery otrzymano wobec dwóch standardowych katalizatorów ansa-cyrcokonocenowych rac -Et(Ind)₂ZrCl₂ i rac -CH₂(3-*tert*-BuInd)₂ZrCl₂ w obecności alkiloglinu (R₃Al, R = Me, Et lub *i*-Bu) z dodatkiem dietylocynku (Et₂Zn) - czynnika przenoszącego łańcuch, z wyjątkowo dużą wydajnością i przy znacznie niższych kosztach w porównaniu z typowymi materiałami COC. Wykazano również, że zawartość poszczególnych segmentów można łatwo regulować poprzez zmianę niektórych warunków polireakcji: stosunku molowego obu katalizatorów, ilości użytego norbornenu oraz Et₂Zn. Ten nowy hybrydowy materiał łączy zalety HDPE i COC, tj. plastyczność, sztywność, wytrzymałość mechaniczną, dzięki czemu na pewno wkrótce znajdzie szerokie zastosowanie w przemyśle opakowań, wyrobów medycznych, diagnostyce i elektronice [96].



Rysunek 11. Schemat otrzymywania multiblokowego kopolimeru PE-poli(etylen-norbornen) [96]

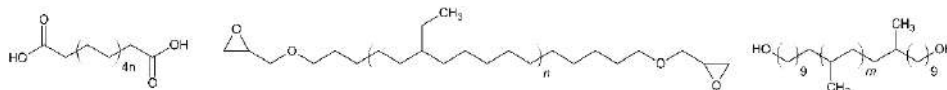
Figure 11. Scheme for obtaining the multiblock copolymer PE-poly(ethylene-norbornene) [96]

Pomimo wielu wysiłków włożonych w rozwój metod syntezy i modyfikacji cyklicznych poli(olefin), kwestie te w dalszym ciągu pozostają otwarte i zdecydowanie wymagają dalszych badań. Obecnie najbardziej obiecującą grupą materiałów wydają się cykliczne kopolimery hybrydowe, które ze względu na możliwość projektowania właściwości zyskują wyjątkowy charakter, co znacznie zwiększa ich potencjał produkcyjny i aplikacyjny.

3. TELECHELICZNE POLIOLEFINY

Polimery telecheliczne to polimery z dwiema reaktywnymi grupami końcowymi. Reaktywność tych grup końcowych wykorzystuje się do uzyskania kopolimerów blokowych lub polimerów o złożonej architekturze w wyniku reakcji polimeryzacji [97]. Obecnie polimery telecheliczne są otrzymywane na drodze kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej, żyjącej polimeryzacji anionowej i metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia [97]. Te metody polimeryzacji, choć bardzo skuteczne, nie umożliwiają syntezy polietylenu i polipropylenu,

w związku z czym poliolefiny telecheliczne stanowią spore wyzwanie syntetyczne. Mimo dużych ograniczeń, na przestrzeni lat opracowano różne metodologie syntezy telechelicznych poliolefin. Trzy najczęściej stosowane to: metatetyczna polimeryzacja z otwarciem pierścienia, anionowa polimeryzacja dienów oraz żyjąca polimeryzacja insercyjna. Należy zaznaczyć, że tylko ta ostatnia metoda pozwala na otrzymanie stereoregularnego polipropylenu, co stanowi poważne ograniczenie pozostałych metod, ponieważ produkcja izotaktycznego PP stanowi największy udział (ok. 19 %) w ogólnej ilości produkowanych polimerów [98]. Przykładowe struktury poliolefin z reaktywnymi grupami końcowymi przedstawiono na rysunku 12.



Rysunek 12. Przykładowe struktury poliolefin telechelicznych [99,101,105]

Figure 12. Examples of structures of telechelic polyolefins [99,101,105]

Wraz z opracowaniem efektywnych katalizatorów do metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia, ta metoda polimeryzacji stała się jedną z najpowszechniej wykorzystywanych do syntezy dobrze zdefiniowanych poliolefin telechelicznych [99]. Ośmioczłonowe cykliczne olefiny, takie jak cyklookten i 1,5-cyklooktadien, są zwykle polimeryzowane w obecności dwufunkcyjnych acyklicznych olefin, które służą jako czynniki przenoszące łańcuch (CTA) umożliwiając kontrolę stopnia polimeryzacji oraz uzyskanie polienu z funkcjonalnymi grupami końcowymi [99,100]. Docelowe poliolefiny telecheliczne otrzymuje się w wyniku posyntetycznej modyfikacji, tj. uwodornienia polienu. Różnorodność końcowych grup funkcyjnych w CTA i obecność różnych odgałęzień alkilowych pochodzących z modyfikowanych cyklicznych monomerów olefinowych pozwala otrzymać telecheliczne poliolefiny o różnej budowie [98,100]. Metodą ROMP cyklicznych olefin w połączeniu z katalitycznym uwodornieniem i dalszą modyfikacją, zsyntezowano m.in. telecheliczny PE z grupami epoksydowymi o unikalnej strukturze, na bazie którego otrzymano usieciowane i fotoutwardzalne elastomery [101].

Inną metodą otrzymywania poliolefin telechelicznych jest anionowa polimeryzacja żyjąca dienów, połączona z uwodornieniem nienasyconych grup funkcyjnych makrocząsteczek po reakcji polimeryzacji. Zapewnia ona wysoki stopień kontroli masy cząsteczkowej polimeru i dystrybucji grup funkcyjnych w makrocząsteczkach poliolefin i kopolimerów blokowych zakończonych grupami funkcyjnymi [97]. Jednym z niewielu dostępnych na rynku kopolimerów blokowych zawierających poliolefiny, wytwarzanych w ten sposób, jest elastomer termoplastyczny styren-*b*-etylen-*ran*-butylen-*b*-styren (SEBS), który jest stosowany w przemyśle obuwniczym oraz środków klejących [102]. Polimeryzację anionową

monomerów dienowych wykorzystano także do syntezy poliolefin telechelicznych zakończonych grupami hydroksylowymi [103]. Do zainicjowania polimeryzacji 1,3-butadienu wykorzystano m.in. naftalenolit otrzymując makrocząsteczki polimeru zakończone grupami C_4H_6Li z obydwu stron, które po reakcji z tlenkiem etylenu zostały przekształcone w grupy hydroksylowe [104]. Powstały polien zawierał ponad 80% struktury addycyjnej 1,2. Jego uwodornienie prowadzone przy użyciu Pd/C pozwoliło na otrzymanie nasyconego szkieletu poliolefinowego. Co więcej, otrzymane uwodornione polibutadieny zakończone grupą hydroksylową można dalej przekształcić w polimery funkcjonalizowane grupami aminowymi [104]. Należy zaznaczyć, że synteza telechelicznych poliolefin metodą żyjącej anionowej polimeryzacji dienów ma istotne ograniczenia. Można ją stosować tylko z ograniczoną liczbą monomerów, a ponadto nie zapewnia stereokontroli.

Przeprowadzenie żyjącej polimeryzacji koordynacyjnej z udziałem kompleksu metalu przejściowego alkilowanego związkiem z zablokowaną grupą funkcyjną i wygaszenie jej odczynnikiem zawierającym zablokowane grupy końcowe stanowi najprostsze podejście do syntezy polimerów telechelicznych. Fujita i Makio otrzymali funkcjonalizowany na końcach łańcuchów sPP z udziałem postmetalocenowego katalizatora tytanowego [105]. Dichlorek bis(fenoksyimino)tytanu poddali reakcji ze stechiometryczną ilością trimetylo(undec-10-en-1-yloksy)silanu z wytworzeniem kationowego kompleksu tytanowo-alkilowego, zawierającego zabezpieczoną grupę hydroksylową. Ten utworzony *in situ* kompleks wykorzystali następnie do zainicjowania żyjącej stereospecyficznej polimeryzacji propylenu do sPP. Po określonym czasie reakcji usunięto propylen i dodano trimetylo(undec-10-en-1-yloksy)silan w celu wprowadzenia grupy funkcyjnej na drugim końcu łańcucha makrocząsteczki. Hydroliza grupy alkoksylanowej spowodowała otrzymanie hydroksytelechelicznego syndiotaktycznego PP o wagowo średniej masie cząsteczkowej równej 9600 i dyspersji wynoszącej 1,08, a jego stereoregularność została potwierdzona wysoką temperaturą topnienia ($T_m = 143^\circ C$). To samo podejście syntetyczne zastosowano także w przypadku syntezy telechelicznego PE. Jednak niska rozpuszczalność PE w toluenie, stosowanym jako rozpuszczalnik, spowodowała jego wytrącanie się, co znacząco utrudniało wprowadzenie monomeru blokującego końce łańcucha. W efekcie w wyniku polimeryzacji uzyskano głównie półtelecheliczny PE.

4. MODYFIKACJA POLIOLEFIN W KIERUNKU WŁAŚCIWOŚCI ANTYBAKTERYJNYCH

Modyfikowane poliolefiny, w tym polipropylen, polietyleny małej i dużej gęstości oraz polietylen o bardzo dużej masie cząsteczkowej są tworzywami, na bazie

których otrzymuje się także materiały antybakteryjne mające zastosowanie m.in. w obszarze medycyny i higieny, w przemyśle opakowaniowym czy w procesach uzdatniania i oczyszczania wody. Poliolefiny jako materiały biozgodne wykorzystuje się w wyrobach medycznych o długotrwałym bezpośrednim zastosowaniu wewnątrz organizmu ludzkiego typu: siatki chirurgiczne, cewniki moczowe, protezy panewek stawowych, implanty kości płaskich, a także w częściach urządzeń medycznych i maskach chirurgicznych [106,107]. Są to zatem materiały, w których pożądane są właściwości antybakteryjne. Właściwości antydrobnoustrojowych wymagają także tzw. powierzchnie dotykowe sprzętów czy mebli tam, gdzie szczególnie wymagane jest zachowanie higieny, przede wszystkim w placówkach ochrony zdrowia, gdyż infekcje bakteryjne są jedną z głównych przyczyn wtórnych problemów zdrowotnych, a nawet śmiertelności w szpitalach. Naprzeciw tym wyzwaniom wychodzą zespoły specjalistów, syntezując i badając tworzywowe materiały antybakteryjne, których właściwości powodują ograniczenie lub całkowitą likwidację tworzenia się biofilmu na wyrobach medycznych, ograniczenie wzrostu drobnoustrojów i zabicie już obecnych bakterii.

Modyfikacja poliolefin w kierunku właściwości antybakteryjnych polega na napełnianiu materiałów polimerowych nanocząstkami nieorganicznymi, głównie Ag, Au, Cu, ZnO, TiO₂, a także tlenkiem grafenu, nanorurkami węglowymi czy olejkami eterycznymi. Innym sposobem nadania właściwości antybakteryjnych poliolefinom jest ich pokrywanie powłokami i warstwami nanocząstek przeciwdziałającymi adhezji mikroorganizmów, takich jak: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* oraz niektóre enterobakterie, w tym *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* i *Proteus*, które mogą być przyczyną poważnych infekcji, np. zakażenia krwi i zapalenia płuc, a nawet mogą być przyczyną zgonu [108].

Pongnop i współpracownicy otrzymali materiały na bazie polietylenu i koloidów nanosrebra techniką mieszania w stanie stopionym oraz metodą powlekania natryskowego. Modyfikowany w taki sposób PE wykazał hamowanie wzrostu bakterii *E. coli* do 99,9 % przy zawartości srebra 75 ppm w czasie 2,5 godzin. Okazało się także, że powlekanie natryskowe jest metodą dającą lepszy poziom dyspersji srebra w porównaniu z techniką mieszania [109]. Srebro jako środek antybakteryjny jest bardzo wygodne, gdyż posiada zdolność do zwalczania wielu gatunków bakterii, także opornych na antybiotyki, ale trzeba kontrolować jego uwalnianie z materiałów. Do tego celu wykorzystano koordynacyjne cząstki srebra typu [Ag₂(Me₄bpz)] oraz [Ag(Me₄bpz)] (Me₄bpz = 3,3',5,5'-Tetrametylo-4,4'-bipirazol). Polietylen i polikaprolakton jako polimerowe powłoki z dodatkiem powyższych związków srebra wykazały dobrą szybkość uwalniania jonów srebra i aktywność antybakteryjną przeciwko *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* [110]. Nanokompozyty polietylenowe ze srebrem oraz z kompleksami tlenku grafenu

z 2-(metakryloiloksy)etylofosforylocholiną (PE/GeneO-MPC) wytworzono jako materiał na cewniki medyczne. Badania wykazały, że takie kompozyty PE ze srebrem są skuteczne przeciw bakteriom *E. coli* i *S. aureus* oraz bezpieczne dla komórek sródbłónka, a nanokompozyt PE/GeneO-MPC wykazywał zmniejszoną adhezję płytek krwi do materiału, zahamowanie wzrostu masy dominujących bakterii, a przy tym właściwości mechaniczne tworzywa uległy znacznej poprawie [108, 111]. Innym podejściem jest zastosowanie wielościennych nanorurek węglowych do modyfikacji LDPE. Otrzymano w ten sposób materiał, którego właściwości antybakteryjne wynikają ze zmniejszenia adhezji komórek bakterii *E. coli* i zmiany ich metabolizmu [108]. W kolejnych badaniach wykorzystano polietylen o bardzo dużej masie cząsteczkowej, który charakteryzuje się bardzo dobrymi właściwościami mechanicznymi i niską ścieralnością, i jest idealnym materiałem do otrzymywania panewek implantów stawów biodrowych. Dodatkowa modyfikacja tego polimeru za pomocą tlenku cynku z aminopropylotrietoksysilanem zabezpiecza organizm przed infekcją. Wykazano, że modyfikowany materiał polimerowy posiada wyższą wytrzymałość na rozciąganie i wydłużenie przy zerwaniu oraz ma wyższą odporność na zużycie w porównaniu do czystego UHMWPE, a także wykazuje aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do *E. coli* i *S. aureus* [112].

Srebro stosuje się także do modyfikacji polipropylenu, który jako materiał włóknotwórczy stosowany jest do wytwarzania implantów kości płaskich (np. implant wzmocniający ciemieniowy), siatek stosowanych w operacjach przepuklin czy wyrobów higienicznych. Może mieć postać modyfikowanego plazmowo wielowarstwowego materiału, gdzie jedna z warstw zawierająca nanocząstki srebra posiada systemy otwartych/zamkniętych pęknięć pozwalających na kontrolowane uwalnianie się srebra w postaci jonowej, a pozostałe warstwy stanowią odpowiednią barierę dla spontanicznego uwalniania się jonów Ag. Dostosowane uwalnianie substancji czynnej można osiągnąć poprzez mechaniczną stymulację zaprojektowanego materiału [107]. Badaniom w kierunku właściwości antybakteryjnych poddano nanokompozyty polipropylen/srebro (PP/Ag) i polipropylen/miedź (PP/Cu). Po przygotowaniu dyspersji nanokompozytów drogą sonifikacji wspomaganą mieszaniem w stanie stopionym i odlaniu w stanie stopionym folii, powierzchnię poddano obróbce plazmą argonową. Wszystkie te zabiegi miały na celu polepszenie kontaktu między powierzchnią filmu a patogenem, co skutkuje lepszą aktywnością materiału w likwidowaniu bakterii. Badana aktywność antybakteryjna otrzymanych folii przeciwko *S. aureus* i *P. aeruginosa* podczas trzygodzinnej próby była dużo większa, ok. 400%, w stosunku do filmów bez nanocząstek [113]. Dodatkowo do folii i włókien polipropylenowych o doskonałej aktywności przeciwdrobnoustrojowej okazał się także montmorylonit

modyfikowany miedzią. Z takiego materiału przygotowano filament o morfologii rdzeń-powłoka, w którym tylko powłoka zawierała montmorylonit z miedzią. Badane pod kątem aktywności antybakteryjnej przeciwko *E. coli* tworzywa wykazały bardzo dobrą, sięgającą 98% skuteczność [113].

Na folie HDPE, LDPE i PP można nanosić substancje o właściwościach przeciwbakteryjnych, jak np. 3'-hydroksy-4-metoksychalkon, który powoduje, że takie folie są materiałami o dobrych właściwościach przeciwbakteryjnych na skutek dobrej korelacji chropowatości powierzchni (charakteryzowanej metodą mikroskopii sił atomowych) i hydrofobowości bakterii. Materiały te powodowały zmniejszenie adhezji mikroorganizmów i wykazały znaczną aktywność biobójczą (45 i 48% redukcji) przeciwko *E. coli* i *S. aureus*. Komórki bakteryjne miały uszkodzoną ścianę komórkową, co wskazało na mechanizm działania chalkonu [115]. Interesującą strategią jest obróbka powierzchni LDPE plazmą niskotemperaturową i dalsze pokrywanie zmodyfikowanej powierzchni polimeru warstwą polialliloaminową w formie szczotek polimerowych, co powoduje spadek chropowatości powierzchni i pojawienie się grup antybakteryjnych w warstwie powierzchniowej. Działanie antybakteryjne takiego materiału dodatkowo pokrytego chlorheksydyną i triklosanem było skuteczne zarówno przeciwko *S. aureus*, jak i *E. coli* [116].

Powierzchnię PP w postaci włókniny modyfikowano metodą „mokrej chemii” i niskoenergetycznego osadzania wiązką elektronów z politetrafluoroetylenem (PTFE) oraz dichlorowodorkiem oktenidyny (OCT) i tlenkiem cynku (ZnO) jako substancjami antybakteryjnymi. Taki polipropyleń wykazuje właściwości antybakteryjne przeciw *S. aureus*, *E. coli* i *Kl. pneumoniae*, i ogranicza wzrost bakterii w obecności OCT w 100 %, a w obecności ZnO o 70%. PTFE zmienia kąt zwilżania ze 141,3° do 152,7° i zapewnia dobre właściwości barierowe. Jednocześnie materiał ten nie powoduje działania cytotoksycznego w stosunku do komórek fibroblastów ludzkiej skóry [117]. Z kolei siatki PP stosowane w operacjach przepuklin powlekane chlorheksydyną (CHX) w ilości 15% wag. naniesioną na polimer na bazie bromku *N,N*-dimetylo-*N*-benzylo-*N*-(2-metakryloiloksyetylo)amoniowego badano w kierunku właściwości antybakteryjnych przeciwko *S. aureus*, *S. epidermidis* oraz *E. coli*. Powłoka polimerowa w kontrolowany sposób uwalniała CHX przez 3 dni i zapobiegała przyleganiu bakterii do siatki. Mimo pewnego działania cytostatycznego w stosunku do hodowanych fibroblastów istnieje potencjalna możliwość zastosowania jej w celu zminimalizowania ryzyka infekcji po wszczepieniu do organizmu [118]. Powierzchnię polipropylenu modyfikowano także metodą polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu w celu otrzymania antybakteryjnego materiału. Przeprowadzono powierzchniowo inicjowaną ATRP metakrylanu (2-dimetyloamino)etylu (DMAEMA), a następnie czwartorzędowanie, które po-

zwoliło na konwersję łańcuchów PDMAEMA w łańcuchy z czwartorzędowymi jonami amoniowymi. Otrzymano dobrze zdefiniowaną powłokę o bardzo dobrych właściwościach biobójczych wobec *E. coli* [119].

Przemysł opakowaniowy jest kolejnym obszarem, w którym mają zastosowanie materiały wykazujące właściwości antybakteryjne na bazie poliolefin. Wykonuje się z nich aktywne lub inteligentne opakowania żywności w celu zachowania dobrej jakości pakowanej żywności i wydłużenia jej okresu przydatności do spożycia. Ponadto, w razie przekroczenia ustalonych bezpiecznych warunków, zmiana koloru opakowania może poinformować o stanie zapakowanej żywności i stanie materiału opakowaniowego. Takimi materiałami mogą być kompozyty LDPE z TiO_2 lub srebrem przygotowane metodą wysokoenergetycznego mielenia kulowego, które są aktywne przeciwko *P. fluorescens* [108], a także folie LDPE napełnione nanocząstkami srebra czy folie modyfikowane z użyciem plazmy koronowej, na które naniesiono srebro otrzymane w wyniku redukcji soli srebrowych fruktozą. Okazały się one wysoce aktywne przeciwko *E. coli* i *S. aureus* [120, 121]. W modyfikacji materiałów polimerowych przeznaczonych do pakowania żywności jako substancje biobójcze, oprócz nanocząstek nieorganicznych, stosuje się także olejki eteryczne. Przy czym, ze względu na ich dużą lotność, problemem jest ich odparowywanie i degradacja w czasie wysokotemperaturowego przetwarzania termoplastycznych polimerów. Materiałem polimerowym o dobrej aktywności przeciwbakteryjnej była folia polietylenowa napełniona nanosrebrem i olejkim laurylowym rozproszonymi w chitozanie, który następnie był enkapsulowany z wykorzystaniem liposomów. Wytworzone filmy wykorzystane do pakowania mięsa wieprzowego zapewniały utrzymanie jego jakości na odpowiednim poziomie przez 15 dni w temperaturze 4°C. Okres ten jest znacznie dłuższy w porównaniu do opakowań z czystej folii polietylenowej, w których mięso bez utraty jakości można przechowywać tylko przez 9 dni [120].

Stosowano także modyfikowane glinki montmorylonitu (MMT) i karwakrol, do napełnienia folii LDPE. Otrzymane w wyniku wstępnego mieszania tych składników hybrydy glinki MMT i karwakrolu pozwalają na poprawę stabilności termicznej dodatku. Stwierdzono, że filmy LDPE/(glinka/karwakrol) są długotrwale aktywne przeciw *E. coli* i *L. innocua*, w przeciwieństwie do filmów LDPE z dodatkiem czystego karwakrolu, które tracą właściwości antybakteryjne w ciągu kilku dni. Powodem tak dobrych właściwości antybakteryjnych jest znacznie wyższa zawartość karwakrolu w folii i wolniejsza dyfuzja jego cząsteczek w porównaniu do folii LDPE/karwakrol [122]. W przypadku opakowań stosowanych w przemyśle spożywczym ich wadą może być migracja metalu do żywności czy zmiana barwy opakowania na skutek dodania substancji antybakteryjnej. Przeprowadzone badania

wykazują jednak, że ilości migrujących cząstek są o wiele niższe niż wyznaczone limity [120].

Oprócz powyższych zastosowań także technologia oczyszczania wody wymaga materiałów wykazujących właściwości antybakteryjne. Na powierzchni membran do mikrofiltracji wykonanych z polipropylenu może tworzyć się biofilm (zjawisko tzw. biofoulingu), co zmniejsza ich wydajność. Zatem modyfikacja właściwości membran w kierunku zminimalizowania adhezji mikroorganizmów na powierzchni i utrzymania ich wydajności na odpowiednim poziomie jest wysoce pożądana. W tym celu prowadzi się funkcjonalizowanie polipropylenowych membran do oczyszczania wody za pomocą nanocząstek mających właściwości bakteriostatyczne i bakteriobójcze, takich jak: Ag, Au, ZnO, TiO₂, CuO. W pracy [123] opisano modyfikację membran ZnO metodą chemicznej depozycji, która obejmowała zaszczerpienie centrów nukleacji na powierzchni membrany, a następnie wzrost nanopręcików tlenku cynku z roztworu zawierającego amoniak, octan cynku i 2-etanolaminę. Zaletą tej metody jest równomierne pokrycie zewnętrznej powierzchni membrany substancją aktywną [123].

UWAGI KOŃCOWE

Dzięki ogromnemu rozwojowi w zakresie syntezy i technologii wytwarzania, szczególnie w drugim półwieczu XX wieku oraz właściwościom, które można modyfikować w szerokim zakresie, poliolefiny dominują wśród wszystkich tworzyw sztucznych. Obecnie ich udział przekracza 45 % globalnej produkcji tych materiałów, co stanowi ok. 180 mln ton/rok, w tym różnych gatunków polietylenu (LDPE, LLDPE, HDPE i MDPE) produkuje się ponad 105 mln ton/rok (26,3 %) zaś polipropylenu blisko 60 mln ton/rok (18,9 %) [1]. Kiedy pod koniec ubiegłego wieku wydawało się, że osiągnięto szczyt możliwości rozwoju w zakresie syntezy poliolefin, środowisko naukowe skoncentrowało swoje wysiłki na procesach modyfikacji właściwości tej grupy polimerów dla poszerzenia obszarów ich zastosowań, poza dotychczas stosowane, w tym takich jak medycyna, elektrotechnika i inne. W rezultacie mimo pewnego zahamowania rozwoju polimerów w tym poliolefin w ostatnich kilku latach, spowodowanego nieprzewidywalną mieszkanką niesprzyjających wydarzeń (pandemia koronawirusa, chaos logistyczny i przerwane łańcuchy dostaw, wojna i rosnąca inflacja), prognozy globalnego rynku wskazują na wzrost wielkości produkcji poliolefin, już w 2023 roku, wobec realizowanych inwestycji syntezy polietylenu i polipropylenu praktycznie we wszystkich regionach świata, w tym szczególnie w krajach azjatyckich [124,125]. W najbliższych latach planowany jest też wzrost produkcji bio-PE i bio-PP bazujących na surowcach odnawialnych choć oczywiście w wyraźnie mniejszym stopniu niż dotyczy to odpowiedniego wzrostu biodegradowalnego poli(kwasu mlekowego) [126]. Zatem

wiodąca pozycja poliolefin, polimerów tanich, nietoksycznych i stosunkowo łatwo przetwarzalnych, wydaje się być nadal niezachwiana mimo nacisków na ograniczanie ich zużycia w branży opakowań szczególnie, że również w tym zakresie właściwości tych polimerów są tak modyfikowane, aby sprostać współczesnym trendom i wyzwaniom. Ponadto, poliolefiny jako tworzywa termoplastyczne mogą być poddawane procesowi recyklingu zgodnie z wytycznymi Gospodarki o Obiegu Zamkniętym, a w końcu także poddane różnorodnym procesom termolizy ze znacznym odzyskiem energii jako produkty o wysokiej wartości opałowej. Poliolefiny zatem są niezbędne dla rozwoju społeczeństwa, spełniają społeczne oczekiwania odnośnie do standardu życia, a naukowcy i przemysł starają się zapewnić ich zrównoważoną gospodarkę i wykorzystanie.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Dane za Plastic Europe – the fast Facts 2023.
- [2] D.W. Sauter, M. Taoufik, Ch. Boisson, *Polymers* 2017, **9**, 185.
- [3] E.W. Fawcett, R.O. Gibson, Patent GB471590 (1937).
- [4] J.P. Hogan, R.I. Banks, U.S. Patent 2825721 (1958) oraz Patent GB790195 (1957).
- [5] J.P. Hogan, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 1970, **8**, 2637.
- [6] J. Janzen, R.H. Colby, *J. Mol. Struct.* 1999, **485–486**, 569.
- [7] www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/polypropylene.html (dostęp 15.03.2024)
- [8] K. Ziegler i inni, Patent DE973626 (1960) oraz Patent GB799392 (1957).
- [9] G. Natta i inni, U.S. Patent 3112300 (1963), U.S. Patent 3175999 (1965), U.S. Patent 3261820 (1966) oraz U.S. Patent 3245973 (1966).
- [10] W. Kaminsky, *J. Polym. Sci. Part. A Polym. Chem.* 2004, **42**, 3911.
- [11] W. Kaminsky, *Macromolecules* 2012, **45**, 3289.
- [12] H. Makio, N. Kashiwa, T. Fujita, *Adv. Synth. Catal.* 2002, **344**, 477.
- [13] Late Transition Metal Polymerization Catalysts, Rieger B., Saunders Baugh L., Kacker S., Striegler S. (Eds.), Wiley-VCh Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2003.
- [14] M. Stürzel, S. Mihan, *R. Mülhaupt Chem. Rev.* 2016, **116**, 1398.
- [15] K. Czaja, *Poliolefiny*, WNT Warszawa 2005. ISBN 83-204-3088-7.
- [16] J. Qiao, M. Guo, L. Wang, D. Liu, X. Zhang, L. Yu, W. Song, Y. Liu, *Polym. Chem.*, 2011, **2**, 1611.
- [17] Polypropylene: Technology Review; www.townsendolutions.com/technology_22may2016_pptechologyreview (dostęp 23.02.2024).
- [18] W. Xiao-Yan, G. Yanshan, T. Yong, *Prog. Polym. Sci.* 2023, **143**, 101713.
- [19] T.T. Wenzel, D.J. Arriola, E.M. Carnahan, P.D. Hustad, R.L. Kuhlman, Chain Shuttling Catalysis and Olefin Block Copolymers (OBCs) w: Z. Guan (Ed.) *Metal Catalysts in Olefin Polymerization. Top. Organomet. Chem.*, 2009, **26**, 65.
- [20] M.C. Baier, M.A. Zuideveld, S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 9722.
- [21] A. Vittoria, V. Busico, F.D. Cannavacciuolo, R. Cipullo, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 5051.
- [22] D.J. Arriola, E.M. Carnahan, P.D. Hustad, R.L. Kuhlman, T.T. Wenzel, *Science*, 2006, **312**, 714.
- [23] A. Xiao, L. Wang, Q. Liu, H. Yu, J. Wang, J. Huo, Q. Tan, J. Ding, W. Ding, A. M. Amin, *Macromolecules*, 2009, **42**, 1834.
- [24] F. Alfano, H.W. Boone, V. Busico, R. Cipullo, J.C. Stevens, *Macromolecules* 2007, **40**, 7736.
- [25] A. Valente, A. Mortreux, M. Visseaux, P. Zinck, *Chem. Rev.* 2013, **113**, 3836.

- [26] G. Kickelbick, *Hybrid Materials – Past, Present and Future.*, Hybrid Materials, 2014. 1.
- [27] G. Li, L. Wang, H. Ni, C. Pittman, J. Inorg. Organomet. Polym., 2001, 11, 123.
- [28] B. Zhao, H. Mei, H. Wang, L. Li, S. Zheng, *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2022, **4**, 509.
- [29] B. Zhao, H. Mei, S. Zheng, *Polym. Chem.*, 2020, **11**, 5819.
- [30] V. Raus, E. Čadová, L. Starovoytova, M. Janata, *Macromolecules*, 2014, 47, 7311.
- [31] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, *Polimery/Polymers*, 2015, **60**, 219.
- [32] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, B. Dudziec, B. Marciniak, *Eur. Polym. J.*, 2017, **90**, 368.
- [33] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, M. Białek, K. Adamczyk-Tomiak, S. Rabiej, B. Dudziec, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2017, **55**, 3918.
- [34] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, M. Białek, K. Mituła, B. Dudziec, B. Marciniak, *Eur. Polym. J.*, 2018, **100**, 187.
- [35] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, M. Białek, D. Man, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2018, **567**, 122.
- [36] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, K. Mituła, B. Dudziec, *Polymers*, 2018, **10**, 223.
- [37] P. Groch, K. Czaja, U. Szeluga, S. Rabiej, M. Bączek, *Polymer*, 2021, **212**, 123172.
- [38] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, B. Sacher-Majewska, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2020, **142**, 1447.
- [39] P. Groch, K. Czaja, B. Sacher-Majewska, *Polym. Degrad. Stab.*, 2020, **172**, 109075.
- [40] P. Groch, K. Dziubek, K. Czaja, M. Grzymek, *Polym. Degrad. Stab.* 2018, **156**, 218.
- [41] N. M. G. Franssen, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *Chem. Soc. Rev.* 2013, **42**, 5809.
- [42] J.-S. Mu, J.-Y. Liu, S.-R. Liu, Y.-S. Li, *Polymer* 2009, **50**, 5059.
- [43] L. Ahjopalo, B. Löfgren, K. Hakalab, L.-O. Pietilä, *Eur. Polym. J.*, 1999, **35**, 1519.
- [44] T. C. M. Chung, *Macromolecules*, 2013, **46**, 6671.
- [45] B. P. Carrow, K. Nozaki, *Macromolecules*, 2014, **47**, 2541.
- [46] Y. Jiang, Z. Zhang, H. Jiang, Q. Wang, S. Li, D. Cui, *Macromolecules*, 2023, **56**, 1547.
- [47] A. Nakamura, S. Ito, K. Nozaki, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 5215.
- [48] Y. Na, S. Dai, C. Chen, *Macromolecules*, 2018, **51**, 4040.
- [49] S. Ito, M. Kanazawa, K. Munakata, J.-i. Kuroda, Y. Okumura, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 1232.
- [50] S. Dai, C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 13281.
- [51] Y. Zhu, S. Li, H. Liang, X. Xie, F. Zhu, *RSC Adv.*, 2019, **9**, 26582.
- [52] B. S. Xin, N. Sato, A. Tanna, Y. Oishi, Y. Konishi, F. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, **139**, 3611.
- [53] M. Chen, C. Chen, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 1308.
- [54] R. Nakano, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 10934.
- [55] M. Atiqullah, M. Tinkl, R. Pfaendner, M. N. Akhtar, I. Hussain, *Polym. Rev.*, 2010, **50**, 178.
- [56] M. Białek, J. Fryga, *React. Funct. Polym.*, 2019, **137**, 11.
- [57] P. Groch, M. Białek, *Polymer*, 2022, **251**, 124913.
- [58] N.J. Galan, J.M. Burroughs, C.R. Maroon, B.K. Long, J.N. Brantley, *Polym. Chem.*, 2020, **11**, 5578.
- [59] A. Ali, A. Naveed, T. Rasheed, T. Aziz, M. Imran, Z.-K. Zhang, M.W. Ullah, A.A. Kubar, A.U. Rehman, Z. Fan, L. Guo, *Polymers*, 2022, **14**, 459.
- [60] K. Nomura, *Polyolefins J.*, 2023, **10**, 59.
- [61] W. Wang, S. Qu, X. Li, J. Chen, Z. Guo, W.-H. Sun, *Coord. Chem. Rev.*, 2023, **494**, 215351.
- [62] K. Isaji, S.I. Matsuoka, M. Suzuki, *J. Polym. Sci.*, 2021, **59**, 1952.
- [63] M. Li, H. Zhang, Z. Cai, M.S. Eisen, *Polym. Chem.*, 2019, **10**, 2741.
- [64] J. Cui, J.X. Yang, Y.G. Li, Y.S. Li, *Polymers* 2015, **7**, 1389.
- [65] <https://www.gminsights.com/industry-analysis/cyclic-olefin-polymer-market> (grudzień 2023)
- [66] A. M. Raspolli Galletti, M. Hayatifar, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2012, **50**, 4459.
- [67] W. Ochędzan-Siodłak, D. Siodłak, A. Piontek, K. Doleżał, *Catalysts*, 2019, **9**, 1041.

- [68] W. Ochędzan-Siodłak, D. Siodłak, K. Banaś, K. Halikowska, S. Wierzba, K. Doleżał, *Catalysts*, 2021, **11**, 923.
- [69] F. Wang, D. Huang, H. Gao, F. Wang, L. Pan, Y. Li, *Chin. J. Chem.*, 2022, **40**, 1931.
- [70] Y.P. Zhang, W.W. Li, B.X. Li, H.L. Mu, Y.S. Li, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 7382.
- [71] K.H. Yu, S.L. Huang, Y.H. Liu, Y. Wang, S.T. Liu, Y.C. Cheng, Y.F. Lin, J.T. Chen, *Molecules*, 2017, **22**, 1095.
- [72] L. Boggioni, H. Harakawa, S. Losio, K. Nomura, I. Tritto, *Polym. Chem.*, 2021, **12**, 4372.
- [73] W. Zhao, K. Nomura, *Macromolecules*, 2016, **49**, 59.
- [74] F. Blank, C. Janiak, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 827.
- [75] G. Zanchin, I. Pierro, E. Parisini, J. Martí-Rujas, G. Ricci, G. Leone, *J. Organomet. Chem.* 2018, **861**, 142.
- [76] W. Wang, M. Fujiki, K. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4582.
- [77] X. He, Y. Deng, Z. Han, Y. Yang, D. Chen, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, 2016, **54**, 3495.
- [78] D. Yang, J. Dong, B. Wang, *Dalton Trans.*, 2018, **47**, 180.
- [79] H. Cheng, H. Wang, Y. Li, Y. Hu, X. Zhang, Z. Cai, *J. Catal.*, 2018, **368**, 291.
- [80] Z. Cai, R. Harada, Y. Nakayama, T. Shiono, *Macromolecules*, 2010, **43**, 4527.
- [81] Y. Liu, M. Ouyang, X. He, Y. Chen, K. Wang, *J. Appl. Polym. Sci.* 2013, **128**, 216.
- [82] Y. Liao, L. Liu, Z. Ma, Y. Li, *Macromolecules*, 2020, **53**, 2088.
- [83] H. Yuan, T. Kida, H. Kim, R. Tanaka, Z. Cai, Y. Nakayama, T. Shiono, *Macromolecules*, 2020, **53**, 4323.
- [84] S.I. Chowdhury, R. Tanaka, Y. Nakayama, T. Shiono, *Polymers*, 2019, **11**, 1100.
- [85] X. Mi, Z. Ma, L. Wang, Y. Ke, Y. Hu, *Macromol. Chem. Phys.*, 2003, **204**, 868.
- [86] F.M. Rabagliati, D.E. Yanez, D. Canales, R. Quijada, P.A. Zapata, *Polym. Bull.*, 2013, **70**, 2111.
- [87] Y. Li, Q. Wu, M. Shana, M. Gao, *Appl. Organometal. Chem.*, 2012, **26**, 225.
- [88] H. Li, J. Li, Y. Zhang, Y. Mu, *Polymer*, 2008, **49**, 2839.
- [89] F.Y. Pong, S. Mandal, A. Sen, *Organometallics*, 2014, **33**, 7044.
- [90] I. Pérez-Ortega, A.C. Albéniz, *Polym. Chem.*, 2021, **12**, 5963.
- [91] A. Ravasio, L. Boggioni, I. Tritto, *Macromolecules*, 2011, **44**, 4180.
- [92] L. Ding, H. Cheng, Y. Li, R. Tanaka, T. Shiono, Z. Cai, *Polym. Chem.*, 2018, **9**, 5476.
- [93] M. Xu, Ch. Chen, *Sci. Bull.*, 2021, **66**, 1429.
- [94] W. Wang, S. Qu, X. Li, J. Chen, *Macromol. Chem. Phys.*, 2023, **224**, 2300005.
- [95] X. Song, L. Yu, T. Shiono, T. Hasan, Z. Cai, *Macromol. Rapid Commun.* 2017, **38**, 1600815.
- [96] H. Gao, S. Chen, B. Du, Z. Dai, X. Lu, K. Zhang, L. Pan, Y. Li, Y. Li, *Polym. Chem.*, 2022, **13**, 245.
- [97] M.A. Tasdelen, M.U. Kahveci, Y. Yagci, *Prog. Polym. Sci.*, 2011, **36**, 455.
- [98] M. Rabnawaz, I. Wyman, R. Auras, S. Cheng, *Green Chem.*, 2017, **19**, 4737
- [99] L.M. Pitet, M.A. Hillmyer, *Macromolecules*, 2011, **44**, 2378.
- [100] H. Martinez, N. Ren, M.E. Matta, M.A. Hillmyer, *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 3507.
- [101] L.A. Kassekert, C.E. Dingwell, G.X. De Hoe, M.A., *Polym. Chem.*, 2020, **11**, 712.
- [102] A.C. Chang, R.J. Weeks, H. Peng, A.K. Doufas, Y.W. Cheung, U.S. Patent, 7355089 (2008).
- [103] M.N. Ganivada, M. Dhara, S. Jana, T. Jana, *J. Macromol. Sci. A*, 2022, **59**, 167.
- [104] W. Edward Lindsell, S. Tait, *Polymer*, 1997, **38**, 2835.
- [105] H. Makio, T. Fujita, *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, **28**, 698.
- [106] D. Lebeaux, J-M. Ghigo, Ch. Beloin, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2014, **78**, 510.
- [107] E. Kulaga, L. Ploux, L. Balan, G. Schrodj, V. Roucoules, *Plasma Process. Polym.*, 2014, **11**, 63.
- [108] D. Olmos, J. Gonzales-Benito, *Polymers*, 2021, **13**, 613.
- [109] W. Pongnop, K. Sombatsompop, A. Kositchaiyong, N. Sombatsompop, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2011, **122**, 3456.

- [110] R.J. Young, S.L. Begg, C.J. Coghlan, C.A. McDevitt, Ch.J. Sumbly, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2018, 3512.
- [111] S. Jin, D. Xu, N. Zhou, J. Yuan, J. Shen, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2013, 884.
- [112] B.P. Chang, H.M. Akil, R.M. Nasir, S. Nurdijati, *Polym. Comp.*, 2013, 1020.
- [113] B.L. Espana-Sanchez, C.A. Avila-Orta, F. Padila-Vaca, M.G. Neira-Velazquez, P. Gonzalez-Moronez, J.A. Rodriguez-Gonzalez, E. Hernandez-Hernandez, A. Rangel-Serrano, E.D. Barriga-C., L. Yate, R.F. Ziolo, *Plasma Process. Polym.*, 2014, **11**, 353.
- [114] A. Roy, M. Joshi, *Polym. Int.*, 2018, **67**, 917.
- [115] P.M. Sivakumar, G.Iyer, L. Natesan, M. Doble, *App. Surface Sci.*, 2010, **256**, 6018.
- [116] F. Bilek, T. Krizova, M. Lehocny, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2011, **88**, 440.
- [117] E. Avdeeva, A. Petkevich, A. Mikhalko, A. Shumskaya, S. Sychik, N. Dudchik, M. Anisovich, M. Yarmolenko, N. Halinouski, A. Rogachev, *Polym. Eng. Sci.*, 2023, **63**, 3831.
- [118] B. Perez-Köhler, M. Fernandez-Gutierrez, G Pascual, F. Garcia-Moreno, J San Roman, J.M. Bellon, *Hernia*, 2016, **20**, 869.
- [119] J. Huang, H. Murata, R.R. Koepsel, A.J. Russel, K. Matyjaszewski, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 1396.
- [120] R. Cierpiszewski, *Nauki Inzynierskie i Technologie*, 2021, **37**, 57.
- [121] A.S. Dehnavi, A. Aroujalian, A. Raisi, S. Fazel, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2013, 1180.
- [122] R. Shemesh, M. Krepker, D. Goldman, Y. Danin-Poleg, Y. Kashi, N. Nitzan, A. Vaxman, E. Segal, *Polym. Adv. Technol.*, 2015, **26**, 110.
- [123] M. Bojarska, M. Szwest, Sz. Jakubiak, J. Michalski, L. Gradoń, *Inż. Ap. Chem.*, 2013, **52**, 521.
- [124] Independent Commodity Intelligence Services. **2023** Global Market Outlook: Polypropylene; <https://icis.shorthandstories.com/2023-global-market-outlook-polyethylene/index.html> (dostęp 25.03.2024)
- [125] ICIS **2023** Global Market Outlook: Polypropylene; <https://icis.shorthandstories.com/2023-global-market-outlook-polypropylene/index.html> (dostęp 25.03.2024)
- [126] European Bioplastics, nova Institute (**2023**) <https://www.european-bioplastics.org/market> (dostęp 25.03.2024)

Praca wpłynęła do Redakcji 28 marca 2024 r.

OLEJKI ETERYCZNE OTRZYMYWANE Z ROŚLIN Z RODZAJU *MELALEUCA*: SKŁAD CHEMICZNY I ZASTOSOWANIE

ESSENTIAL OILS OBTAINED FROM PLANTS OF THE GENUS *MELALEUCA*: CHEMICAL COMPOSITION AND APPLICATIONS

**Adrianna Gajos¹, Marietta Białoń^{1,*},
Piotr P. Wieczorek¹**

¹*Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole*
**e-mail: mbialon@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Charakterystyka rodzaju *Melaleuca*

1.1. Rozmieszczenie geograficzne

1.2. Klasyfikacja botaniczna rodzaju *Melaleuca*

1.3. Historyczne i współczesne zastosowania roślin z rodzaju *Melaleuca*

2. Metody izolowania olejków eterycznych

3. Właściwości biologiczne olejków eterycznych z rodzaju *Melaleuca*

3.1. Antybakteryjne i przeciwgrzybicze właściwości

3.2. Działanie przeciwwirusowe

3.3. Właściwości przeciwzapalne

4. Zastosowania praktyczne

5. Skład chemiczny olejków eterycznych z rodzaju *Melaleuca*

5.1. Skład chemiczny olejków eterycznych *Melaleuca alternifolia*

5.2. Skład chemiczny olejków eterycznych *Melaleuca viridiflora*

5.3. Skład chemiczny olejków eterycznych *Melaleuca cajuputi*

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Adrianna Gajos absolwentka studiów licencyjnych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2022 roku obroniła pracę pt. „Analiza składu chemicznego olejków eterycznych z mięty pieprzowej”. Obecnie studentka studiów drugiego stopnia na Wydziale Chemii UO. Zajmuje się badaniami dotyczącymi analizy składu chemicznego olejków eterycznych z rodzaju *Melaleuca*.



Dr Marietta Białoń studiowała chemię w latach 1992-1997 na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2005 roku uzyskała stopień doktora nauk chemicznych. Obecnie jest zatrudniona w Instytucie Chemii UO w Katedrze Chemii Analitycznej. Zainteresowania naukowe to chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas, badania składu chemicznego i aktywności olejków eterycznych.



<https://orcid.org/0000-0003-0619-3168>



Prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek w roku 1978 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Na tej uczelni w 1982 r. obronił pracę doktorską. Od 1981 r. pracuje w Instytucie/Wydziale Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu, później Uniwersytetu Opolskiego. Habilitował się w zakresie chemii na Politechnice Wrocławskiej w 2001 r., a w 2008 r. otrzymał tytuł Profesora, profesor zwyczajny Uniwersytetu Opolskiego (od 2009). Z-ca Dyrektora Instytutu Chemii (1999-2005), Kierownik Katedry Chemii Analitycznej, Dyrektor Instytutu Chemii (2005-2008 i od 2019), Prorektor UO ds. Badań i współpracy z zagranicą (2008-2012), Dziekan Wydziału Chemii (2012-2019). Laureat wielu nagród, w tym Nagrody

PTChem na najlepszą pracę naukową im. Prof. Kemuli (1998 r.), 3 nagród ministra (1987, 1989, 2002), Medalu KEN. Specjalność – chemia organiczna, chemia analityczna, techniki rozdzielania związków organicznych, rozdzielanie i oznaczanie czystości optycznej stereoizomerów, chromatografia i inne metody separacyjne (HPLC, GC, CZE), metody przygotowania próbek, biodegradacja ksenobiotyków, substancje biologicznie aktywne.



<https://orcid.org/0000-0002-0016-0114>

ABSTRACT

The *Melaleuca* plant genus is included in the myrtle family and is found from the Indochina Peninsula to Tasmania. The greatest diversity of plants in this family is found mainly in Australia. Essential oils extracted from plants of the *Melaleuca* genus are a mixture of valuable chemicals that exhibit a broad spectrum of biological properties. Studying the chemical composition of these oils can provide information on their active ingredients, which has applications in the pharmaceutical and cosmetic industries, as well as in aromatherapy.

The essence of the study was to conduct an analysis to determine the chemical composition, learn about the main volatile compounds, as well as their percentage content in essential oils extracted from different varieties, namely: *Melaleuca alternifolia* (TTO), *Melaleuca viridiflora* (niaouli oil) and *Melaleuca cajuputi* (cayeput oil). Methods of analysis included gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) to identify and determine the chemical components present in the samples. Two different chromatographic columns were used in the study - a non-polar column and a polar column.

The results of the analysis indicated the presence of a variety of chemical components in essential oils of the *Melaleuca* genus. The composition of the chemical compounds present varied depending on the column used for analysis and the type of plant from which the oil was extracted. The main components of niaouli and cayeput oils are: 1,8-cineole (eucalyptol), α -terpineol and α -pinene. TTO, on the other hand, contains terpinene-4-ol, *p*-cymene and γ -terpinene. These compounds exhibit antibacterial, anti-inflammatory activity.

Keywords: *Melaleuca*, essential oils, aromatherapy, tea tree oil, gas chromatography

Słowa kluczowe: *Melaleuca*, olejki eteryczne, aromaterapia, drzewo herbaciane, chromatografia gazowa

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

GC	– chromatografia gazowa
GC-MS	– chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
TTO	– tea tree oil; olejek z drzewa herbacianego
MRSA	– gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
TNF	– czynnik martwicy nowotworów
A	– średnia powierzchnia
SD	– odchylenie standardowe

WPROWADZENIE

Olejki eteryczne stanowią lotną grupę związków chemicznych, które występują naturalnie w niektórych gatunkach roślin. Głównymi składnikami olejków są terpenoidy i fenylopropanoidy, nadające im charakterystyczny aromat i szerokie spektrum właściwości użytkowych. Te cenne substancje otrzymuje się w wyniku destylacji z parą wodną. Większość wyizolowanych olejków eterycznych to bezbarwne lub jasnożółte ciecze rozpuszczalne w tłuszczach oraz rozpuszczalnikach organicznych o gęstości mniejszej niż woda. Na rynku dostępnych jest ponad 3000 różnych kompozycji olejków eterycznych, z których wiele ma istotne znaczenie handlowe [1]. Ich wszechstronne zastosowanie sprawia, że są niezastąpione w wielu dziedzinach, od aromaterapii po produkcję naturalnych środków leczniczych. Jednymi z najbardziej znanych i docenionych właściwości olejków eterycznych są ich zdolności antyseptyczne. Substancje te posiadają potwierdzone naukowo działanie grzybobójcze, bakteriobójcze i wirusobójcze, co sprawia, że są skutecznymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi [2]. Ponadto, wykazują także działanie uspokajające i przeciwbólowe, co czyni je cennymi substancjami w medycynie naturalnej i aromaterapii. W perfumerii pełnią kluczową rolę w tworzeniu unikalnych kompozycji zapachowych. Są także obecne w produktach do makijażu i środkach sanitarnych, nadając im nie tylko przyjemny aromat, ale również korzystne właściwości pielęgnacyjne. W rolnictwie olejki eteryczne mogą być używane jako naturalne środki ochrony roślin czy odstraszać szkodniki [3]. Dodatkowo, stanowią one także popularne dodatki do żywności, nadając potrawom nie tylko charakterystyczny smak, ale także działanie zdrowotne. Podsumowując, olejki eteryczne stanowią nie tylko składniki zapachowe, ale także cenne substancje o potencjalnych korzyściach zdrowotnych, które od wieków są wykorzystywane w różnych kulturach na całym świecie [4].

1. CHARAKTERYSTYKA RODZAJU *MELALEUCA*

1.1 ROZMIESZCZENIE GEOGRAFICZNE

Rodzaj *Melaleuca* to grupa roślin występujących głównie na obszarach o ciepłym klimacie. Ponad 200 spośród około 250 gatunków występuje endemicznie w Australii, co czyni ten kontynent głównym obszarem ich występowania [5]. Znaczna liczba gatunków rośnie w obszarach suchych i podmokłych, zarówno w obszarach górskich, jak i nizinnych.

Oprócz Australii, niektóre gatunki *Melaleuca* można znaleźć w innych częściach świata, szczególnie w rejonach o podobnych warunkach klimatycznych [6]. Odnotowano ich obecność w Nowej Zelandii, Azji Południowo-Wschodniej, na wyspach Pacyfiku – zwłaszcza w Indonezji, w Afryce, Ameryce Północnej i Południowej. Spotykane są też hybrydy tego gatunku, które w naturze często powstają na skutek naturalnego krzyżowania się międzygatunkowego. Hybrydy

mogą wykazywać zdolności adaptacyjne, które umożliwiają im przetrwanie w konkretnej lokalizacji. Popularność roślin *Melaleuca* w uprawie sprawia, że hodowcy pracują nad nowymi odmianami, także pochodzenia mieszańcowego. Hybrydy mogą być bardziej dostosowane do mniej korzystnych warunków środowiskowych lub charakteryzować się innymi cechami, takimi jak kolor kwiatów czy kształt liści [7, 8].

1.2 KLASYFIKACJA BOTANICZNA RODZAJU *MELALEUCA*

Spośród całej grupy roślin z rodzaju *Melaleuca* możemy wyróżnić trzy najpopularniejsze gatunki: *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche), *M. leucadendron* (syn. *M. cajuputi*) oraz *M. quinquenervia* (syn. *M. viridiflora*).

Drzewo herbaciane *M. alternifolia* może osiągać wysokość nawet do 7 metrów. Posiada krzaczastą koronę oraz krótki pień, który pokryty jest białą, łuszczącą się korą. Starsze gałęzie są najczęściej bez owłosienia, natomiast młode pędy charakteryzują się jedwabistym owłosieniem. Z pędów wyrastają liście o nieregularnych kształtach i ułożeniu, z krótkimi ogonkami, wąskie i dość długie (o szerokości 1-2 mm i długości 1-3,5 cm), zakończone ostrymi końcówkami. Na ich gładkiej powierzchni wyraźnie widoczne są gruczoły olejkowe. Kwiaty są drobne, w kolorze najczęściej żółtym lub purpurowym, zebrane w kłosowate kwiatostany o długości 3-5 cm. Niewielkie owoce przybierają formę kubeczkowatą [6, 8, 9].

Nazwę roślinie nadali żeglarze kapitana Cooka – Aborygeni z liści tego drzewa sporządzali orzeźwiające napoje, które Europejczykom kojarzyły się z herbata, zatem roślina została nazwana drzewem herbacianym [5].

Drzewo kajeputowe *M. cajuputi* może osiągać wysokość od 10 do 25 metrów. Posiada poskręcany pień o łuszczącej się korze, pień jest biały na górze i ciemny na dole, kolorem przypomina pień brzozy. Na młodych gałązkach o srebrzystym kolorze rosną grube, podługowato-lancetowate liście (o szerokości 1,5 cm i długości 8-12 cm), o widocznym unerwieniu i zbiorniczkach olejkowych. Kwiaty są drobne, w kolorze białym lub kremowe, zebrane w kłosowate kwiatostany o długości 10 cm, owocami są zielono-brązowe torebki.

Nazwa *kajeputi* pochodzi od malajskich słów *kaju* – drzewo i *puti* – białe. W Polsce drzewo to jest nazywane czarnobielem kajeputowym, natomiast w krajach anglojęzycznych używana jest również nazwa bagienne drzewo herbaciane (swamp tea tree).

Drzewo niauli, nazywane też szerokolistnym drzewem herbacianym, *M. quinquenervia* może osiągać wysokość od 3 do 10 metrów. Posiada giętki i elastyczny pień pokryty gąbczastą korą koloru kremowego lub szarego. Liście są owalne, płaskie, grube i podłużnie prążkowane (o szerokości 2,5-5,5 cm i długości 7-20 cm). Drobne, żółtozielone lub czerwonawe kwiaty zebrane są w cylindryczne kwiatostany.

Nazwa *M. viridiflora* pochodzi od łacińskiego słowa *viridis* – zielony, czyli od koloru kwiatów [6].

Podstawowe informacje o roślinach z rodzaju *Melaleuca* zebrano w tabeli 1.

Tabela 1. Podstawowe dane dotyczące rodzaju *Melaleuca* [5]

Table 1. Basic data about the genus *Melaleuca* [5]

		Melaleuca		
Nazwa zwyczajowa	Nazwa naukowa	Rodzina	Najważniejsza część rośliny	Występowanie
drzewo herbaciane	<i>Melaleuca alternifolia</i> <i>melaleuca skrętolistna</i>	mirtowate	liście	Australia
drzewo kajuputowe	<i>Melaleuca leucadendron</i> <i>Melaleuca cajuputi</i>	mirtowate	liście i drobne gałązki	Azja Południowo-Wschodnia
drzewo niauli	<i>Melaleuca quinquenervia</i> <i>Melaleuca viridiflora</i>	mirtowate	liście i gałązki	Australia, Afryka

1.3 HISTORYCZNE I WSPÓLczesNE ZASTOSOWANIA ROŚLIN Z RODZAJU *MELALEUCA*

Na długo przed przybyciem Europejczyków, Aborygeni we wschodniej Australii korzystali z krzaczastego drzewa, którego wąskie, lancetowate liście były dla nich cennym surowcem. Przetwarzali te liście, krusząc je, a następnie gotując, z czego powstawał orzeźwiający i aromatyczny napar. Aborygeni odkryli również, że przeżuwanie liści tej rośliny łagodzi kaszel i ból gardła. Wdychanie olejków eterycznych wydzielających się z rozartych liści przynosiło ulgę w przypadku chorób układu oddechowego. Skruszone liście używane były również do leczenia skaleczeń, infekcji skóry, oparzeń i ran ciętych. Przez długi czas stosowano jedynie herbatę z tego drzewa w celu łagodzenia różnych schorzeń, jednak dopiero w latach 20. XX wieku potwierdzono antyseptyczne właściwości olejku z tej rośliny. Lekarze w Australii zaczęli wykorzystywać olejek z drzewa herbacianego (TTO) do oczyszczania ran urazowych i pooperacyjnych, a podczas II wojny światowej stał się on stałym elementem wyposażenia apteczek australijskich żołnierzy i marynarzy. Zainteresowanie tym olejkiem zmalało w obliczu pojawienia się antybiotyków w latach 40. XX wieku, jednak wraz z rosnącą problematyką antybiotykoodporności obecnie obserwowany jest ponowny wzrost zainteresowania. W dzisiejszym ziołolecznictwie TTO jest powszechnie wykorzystywany do zapobiegania i leczenia różnych infekcji skórnych, takich jak trądzik, czyraki, brodawki, grzybica, łupież, wszawica, kandydoza, egzema, łuszczyca i inne [5, 10]. Olejek wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybowe i przeciwwirusowe. Prowadzone badania wykazały, że TTO może być cennym dodatkiem do tradycyjnych leków przeciw-

grzybiczych [2], co czyni go skutecznym środkiem w pielęgnacji skóry, zwalczaniu infekcji oraz w produkcji preparatów higienicznych.

Olejki eteryczne otrzymywane z roślin *Melaleuca* są powszechnie wykorzystywane w aromaterapii ze względu na świeży, oczyszczający i lekko pikantny aromat, opisywany jako pobudzający [11]. Są często dodawane do kosmetyków do pielęgnacji skóry, zwłaszcza tłustej czy trądzikowej, ze względu na ich właściwości regulujące wydzielanie sebum [12].

Tabela 2 przedstawia rozwój zainteresowania TTO w ujęciu historycznym.

Tabela 2. Historyczna oś czasu pokazująca znaczenie TTO [5]

Table 2. Historical timeline showing the importance of TTO [5]

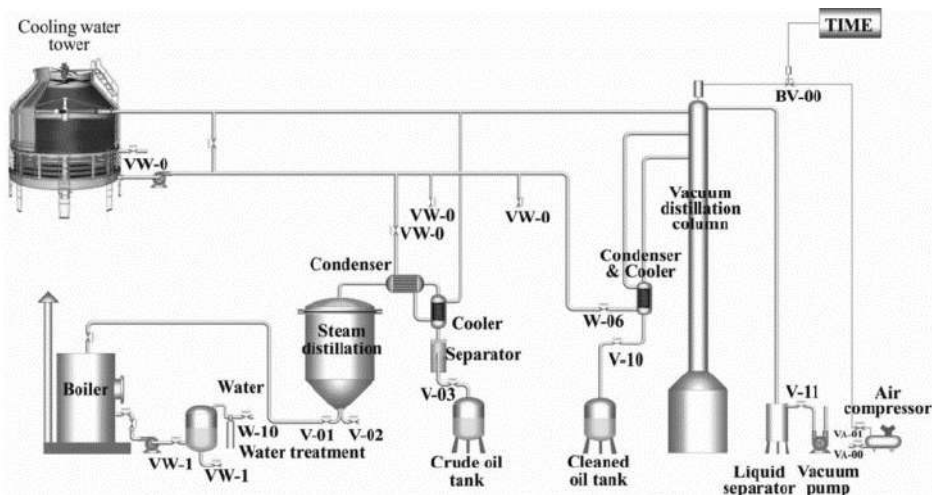
Oś czasu dotycząca roślin z rodzaju <i>Melaleuca</i>			
1770	1929	Późne lata 90. XX wieku	2007
Europejczycy docierają do wschodnich wybrzeży Australii i obserwują Aborygenów wykorzystujących liście drzewa herbacianego.	A. Penfold i F. R. Morrison publikują książkę, która wzbudziła zainteresowanie badaniem olejku z drzewa herbacianego.	Zwiększona częstotliwość występowania MRSA w szpitalach w Europie i Stanach Zjednoczonych.	Olejek z drzewa herbacianego skuteczny w zmniejszeniu antybiotykooporności niektórych bakterii, w tym MRSA.

2. METODY IZOLOWANIA OLEJKÓW ETERYCZNYCH

Większość dostępnych obecnie olejków eterycznych jest otrzymywana za pomocą destylacji z parą wodną. Jest to najstarsza i dość prosta forma izolowania olejków eterycznych. Co więcej, proces ten nie tylko powoduje minimalne zmiany w składzie olejku eterycznego podczas produkcji, ale także para wodna jest łatwo dostępna, tania, nie jest niebezpieczna i może być poddana recyklingowi. W szczególności, pozwala na wyodrębnianie olejku w stałej i wystarczająco niskiej temperaturze, aby nie zmienić jego właściwości [13].

W przypadku olejku z drzewa herbacianego proces destylacji z parą wodną trwa około dwie godziny [6]. Jednak wartość handlowa takiego TTO nie jest wysoka, dlatego należy go uszlachetnić, aby zwiększyć jego wartość i dopasować do standardu. Z destylatu oddziela się zebrany na powierzchni olejek, a kondensat przeznaczona do ponownego procesu destylacji, tak by odzyskać jak najwięcej składników (rys. 1). Inne stosowane metody rafinacji to destylacja próżniowa oraz krystalizacja [6, 14]. W zależności od stopnia oczyszczenia surowca otrzymuje się olejek z drzewa herbacianego z różną wydajnością. W przypadku surowca nieoczyszczonego wydajność to około 1%, podczas gdy dla surowca sortowanego (gałązek o średnicy 1,5 cm) wynosi ona 1,35%. W Australii, TTO pozyskuje się wy-

łącznie z surowca świeżego. Niemniej jednak olejek otrzymywany z surowca suszonego, pozostawionego na powietrzu przez miesiąc, nie traci swoich właściwości, co sugeruje możliwość alternatywnego zastosowania suchego surowca do otrzymywania TTO. W Australii obszary upraw drzew herbacianych obejmują tysiące hektarów, co przekłada się na znaczącą produkcję olejku. Obecnie kraj ten wytwarza rocznie 500 ton TTO, co stanowi 90% światowej produkcji. Warto również zauważyć, że Chiny, choć w mniejszym zakresie, także przyczyniają się do światowego rynku olejku, produkując 40-50 ton rocznie [6].



Rysunek 1. Proces techniczny izolacji i rafinacji olejku z drzewa herbacianego [14]

Figure 1. Technical process for tea tree essential oil extraction and refinement [14]

Substancję pozyskiwaną z drzewa kajeputowego otrzymuje się metodą destylacji z parą wodną świeżych gałązek z listkami. Cały proces destylacji trwa od 3 do 4 godzin, a wydajność procesu to 0,8-1,5%. Otrzymany produkt jest cieczą o żółtozielonym kolorze i charakteryzuje się ziołowym zapachem, porównywalnym z olejkiem eukaliptusowym. Głównym producentem olejku kajeputowego jest Indonezja, która produkuje 400 ton rocznie, z czego 75% pochodzi z plantacji na Jawie, a 25% z Wysp Moluckich. Drugim producentem jest Wietnam – w delcie Mekongu rocznie produkuje się 100 ton [15].

Olejek eteryczny niauli otrzymuje się również metodą destylacji z parą wodną świeżych liści oraz młodych gałązek. Cały proces destylacji trwa około 6 godzin, a wydajność procesu zależy od jakości surowca i wynosi 0,6-2,5%. Otrzymany produkt jest cieczą o kolorze od bezbarwnego przez jasnożółty do zielonkawego i charakteryzuje się świeżym, kamforowym zapachem. Obecnie głównym producentem olejku niauli jest Madagaskar, jego produkcja wynosi rocznie kilkaset ton [16, 17].

3. WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE OLEJKÓW ETERYCZNYCH Z RODZAJU *MELALEUCA*

3.1 ANTYBAKTERYJNE I PRZECIWRZYBICZE WŁAŚCIWOŚCI

Olejki z drzewa herbacianego, niauli i kajeputowy można zaliczyć do najskuteczniejszych naturalnych antyseptyków.

Olejek eteryczny z drzewa herbacianego (*M. alternifolia*) to substancja o wyjątkowych właściwościach, która od wieków cieszy się uznaniem ze względu na swoje skuteczne działanie antybakteryjne i przeciwrzybicze. Pochodzący z Australii, aromatyczny olejek zdobył popularność nie tylko w dziedzinie aromaterapii, ale także jako skuteczne narzędzie w walce z różnego rodzaju infekcjami bakteryjnymi i grzybowymi. Udowodniono, że działa na bakterie Gram-dodatnie (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Listeria monocytogenes* czy *Staphylococcus aureus*), jak i Gram-ujemne (*Escherichia coli*) hamując ich rozwój [18]. Jego efektywność została również potwierdzona w wyniku badań przeprowadzonych na wyizolowanych szczepach grzybów takich jak: *Aspergillus flavus*, *A. niger* czy *Candida albicans* [26]. Analizowano aktywność przeciwrzybiczą oraz mechanizmy działania TTO i jego składników wobec *Botrytis cinerea* [19]. Spośród przetestowanych składników, terpinen-4-ol wykazał najwyższą aktywność przeciwrzybiczą, następnie: α -terpineol, terpinolen i 1,8-cyneol. Terpinen-4-ol wpływał na zachodzenie istotnych zmian w morfologii grzybni, ultrastrukturze komórkowej oraz powodował zmniejszenie zawartości ergosterolu. Stwierdzono także, że 1,8-cyneol miał niewielki wpływ na *B. cinerea*. Natomiast jednoczesne zastosowanie terpinen-4-olu i 1,8-cyneolu wykazało synergistyczne działanie przeciwrzybicze, przewyższające skuteczność każdego składnika z osobna [19]. Udowodniono, że wszystkie składniki TTO, za wyjątkiem β -mircenu, posiadały działanie przeciwrzybicze. Największą aktywność, przy minimalnych stężeniach hamujących oraz minimalnych stężeniach grzybobójczych poniżej 0,25%, określono dla terpinen-4-olu, α -terpineolu, linaloolu, α -pinenu i β -pinenu, a także dla 1,8-cyneolu. Pozostałe składniki wykazywały nieco niższą aktywność, w zakresie od 0,5 do 2%, z wyjątkiem β -mircenu [20].

Olejek niauli, bogaty w 1,8-cyneol, również wykazuje silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe. W stężeniach 0,2-0,4% skutecznie hamuje wzrost bakterii Gram-dodatnich: *S. aureus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *Bacillus subtilis* oraz Gram-ujemnych: *Proteus vulgaris* i *E. coli*. Przy stężeniu 0,6% jest skuteczny przeciwko dermatofitom, głównie: *Epidermophyton floccosum* i *Trichophyton rubrum*. Stosowany jest m.in. ze względu na właściwości odświeżające, przeciwdrobnoustrojowe, wykrztuśne, wzmacniające, przeciwbólowe, przeciwreumatyczne i rozkurczowe [6].

Olejek kajeputowy wykazuje działanie bakterio- i grzybobójcze przeciwko różnorodnym patogennym drobnoustrojom. Działa na bakterie Gram-dodatnie (*S. aureus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*) w stężeniu 0,2-0,4% oraz na bakterie Gram-ujemne (*Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Alcaligenes faecalis*) w stężeniu 0,4-0,6%. Główne składniki, 1,8-cyneol i terpinen-4-ol, nadają mu porównywalne właściwości antyseptyczne z TTO [6].

3.2 DZIAŁANIE PRZECIWIWIRUSOWE

Olejki eteryczne stanowią mieszaniny naturalnych związków, z których główne składniki terpeny i fenylopropanoidy odpowiadają za ich różnorodne właściwości biologiczne. Przeprowadzono badania [29] potencjalnego działania przeciwwirusowego TTO oraz jego głównych związków monoterpenu, takich jak α -terpinen, γ -terpinen, α -pinen, terpinen-4-ol, α -terpineol i 1,8-cyneol, wobec wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) *in vitro*. Wykazano, że TTO efektywnie zmniejszył działanie wirusa o ponad 96%, podczas gdy monoterpenu wykazywały zdolność hamowania HSV na poziomie ponad 80%. Zarówno olejek eteryczny, jak i składniki monoterpenu wykazywały silną aktywność przeciwwirusową poprzez bezpośrednią inaktywację wolnych cząstek wirusa. Analiza porównawcza dowiodła, że węglowodory monoterpenu, zwłaszcza α -pinen i α -terpineol, prezentują nieznacznie wyższą aktywność przeciwwirusową niż alkohole monoterpenu. Co istotne, związki te charakteryzowały się również najwyższym wskaźnikiem selektywności. Niemniej jednak, mieszaniny różnych monoterpenu obecnych w naturalnym TTO wykazały dziesięciokrotnie wyższy wskaźnik selektywności oraz niższą toksyczność w porównaniu z izolowanymi pojedynczymi monoterpenu. Te wyniki sugerują duży potencjał olejku eterycznego z drzewa herbacianego i jego składników monoterpenu jako obiecujących do dalszych badań nad terapią przeciwwirusową [21].

Zbadano również aktywność przeciwwirusową *in vitro* TTO oraz jego głównych składników, takich jak terpinen-4-ol, α -terpinen, γ -terpinen, *p*-cymen, terpinolen oraz α -terpineol wobec wirusa grypy. Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazały, że TTO oraz niektóre z jego składników, w tym terpinen-4-ol, terpinolen i α -terpineol, wykazują zdolność hamowania replikacji wirusa grypy A/PR/8 podtypu H1N1, przy dawkach poniżej poziomów cytotoksyczności [22, 23].

3.3 WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWZAPALNE

Rozpuszczalne w wodzie składniki TTO takie jak: terpinen-4-ol, α -terpineol i 1,8-cyneol [24] mogą wykazywać zdolność do hamowania produkcji mediatorów stanu zapalnego przez ludzkie monocyty. Badania przeprowadzone na ochotnikach skupiły się na ocenie wpływu miejscowo stosowanego TTO na reakcje nadwrażli-

wości kontaktowej wywołane nikiem na skórze [25]. Wykazano, że 100% roztwór TTO istotnie zmniejszył obszar zaostrzeń i wskaźnik rumienia w porównaniu z miejscami zawierającymi jedynie nikiel. Działanie przeciwzapalne było szczególnie zauważalne, zwłaszcza wśród osób wrażliwych na nikiel z przedłużoną fazą rozwoju reakcji nadwrażliwości kontaktowej [25].

Badania z ostatnich lat podkreślają również szereg korzystnych efektów immunologicznych TTO, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Rozpuszczalne w wodzie składniki tego olejku mogą hamować produkcję lipopolisacharydów indukowane mediatorami stanu zapalnego, takimi jak czynnik martwicy nowotworu (TNF), i prostaglandyn E2 [26]. Ponadto, z badań tych wynika, że główne składniki TTO, 1,8-cyneol i terpinen-4-ol, mogą prowadzić do zmniejszenia stanu zapalnego tkanek jamy ustnej, a także ograniczać tworzenie się płytki nazębnej. Takie właściwości otwierają możliwości wykorzystania TTO w leczeniu zapalenia dziąseł oraz kandydozy jamy ustnej. Istnieją także wstępne dowody sugerujące zmniejszenie poziomu związków powodujących nieświeży oddech po zastosowaniu olejku z drzewa herbacianego [27].

W rezultacie, TTO jawi się jako obiecujący środek naturalny w terapii przeciwzapalnej i immunomodulacyjnej, zwiększając możliwości jego zastosowania w leczeniu różnorodnych schorzeń skórnych oraz stanów zapalnych jamy ustnej.

4. ZASTOSOWANIA PRAKTYCZNE

Olejki roślin z rodzaju *Melaleuca* znalazły szerokie zastosowanie w dermatologii.

TTO jest stosowany w leczeniu różnych infekcji skóry, szczególnie tych wywołanych przez bakterie, takie jak gronkowce i paciorkowce ropne. Jest skuteczny w zwalczaniu zakażeń grzybiczych skóry, stóp i paznokci, zarówno spowodowanych przez dermatofity, jak i grzyby drożdżoidalne. Olejek ten wykazuje również pozytywne rezultaty w leczeniu trądziku, będąc istotnym narzędziem w pielęgnacji skóry trądzikowej [6]. TTO wykazuje korzystne działanie również w wielu innych schorzeniach dermatologicznych, takich jak:

- wrzody i ropnie, dzięki właściwościom przeciwbakteryjnym,
- egzemy, pomagając w łagodzeniu stanów zapalnych skóry,
- trudno gojące się rany, wspomaganie procesu gojenia się ran, dzięki właściwościom antybakteryjnym i przyspieszającym regenerację skóry,
- afty i zajady, przynosi ulgę, pomagając w łagodzeniu bólu i wspierając proces gojenia,
- opryszczka, dzięki działaniu przeciwwirusowemu,
- łupież, dzięki działaniu przeciwgrzybiczemu,
- oparzenia słoneczne i termiczne, dzięki wspomagananiu procesu gojenia się skóry,

- ukąszenia i użądlenia owadów, dzięki właściwościom przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym [28].

Olejek niauli również stosowany jest w leczeniu zmian skórnych, takich jak: rany, skaleczenia, otarcia naskórka, wysypka, wrzody, czyraki. Okłady z dodatkiem olejku mogą być również stosowane w leczeniu poparzeń słonecznych, termicznych czy ukąszeń owadów [6].

Dobrze dobrane preparaty kosmetyczne do pielęgnacji skóry mogą skutecznie łagodzić różnego rodzaju dolegliwości dermatologiczne. Wśród popularnych produktów zawierających TTO znajdują się:

- toniki nawilżające mogą pomóc w utrzymaniu równowagi pH skóry
- kremy nawilżające i łagodzące mogą być stosowane na skórę twarzy i ciała, aby wspomóc proces regeneracji i złagodzić podrażnienia,
- mydła o delikatnych formułach mogą być skutecznym narzędziem w codziennej higienie skóry, zwłaszcza w przypadku skłonności do infekcji czy alergii,
- szampony czy balsamy o właściwościach przeciwłupieżowych mogą wspomagać leczenie i pielęgnację skóry głowy,
- pomadki mogą być skutecznym środkiem łagodzącym i nawilżającym dla spierzchniętych ust,
- pasty do zębów czy płyny do płukania jamy ustnej mogą wspomagać higienę jamy ustnej.

Preparaty zawierające olejek niauli mogą być stosowane w:

- pastylkach przeciwkaszlowych jako antyseptyk,
- pastach do zębów i płynach do płukania jamy ustnej celem wspomagania higieny jamy ustnej,
- preparatach do pielęgnacji cery tłustej, trądzikowej jako środek oczyszczający,
- preparatach do cery bladej, ziemistej i zmęczonej – wykorzystywane jest działanie odświeżające olejku.

Podobnie olejek kajeputowy może być stosowany w różnych gałęziach przemysłu, np. do aromatyzowania leków, detergentów, środków dezynfekujących czy mydeł. Do końca XIX wieku olejek ten był wykorzystywany do produkcji cukierków eukaliptusowych, jednak od XX wieku do tego celu zaczęto używać znacznie tańszego olejku eukaliptusowego, w którym 1,8-cyneol stanowi nawet do 90%. Ta zmiana spowodowała, że znacznie zmalało zainteresowanie olejkiem kajeputowym. Olejek kajeputowy ma łagodne działanie drażniące skórę co wykorzystywane jest przez przemysł farmaceutyczny w różnych preparatach rozgrzewających takich jak maści czy balsamy. Dzięki właściwościom wykrztuśnym i odkażającym znalazł on również zastosowanie w produktach do płukania gardła [6].

TTO odgrywa istotną rolę również w dziedzinie ginekologii, szczególnie w leczeniu zapaleń pochwy wywołanych przez grzyby drożdżoidalne, pierwotniaki i bakterie patogenne. Zastosowanie TTO, w formie kapsułek dopochwowych, żeli czy irygacji 1% roztworem olejku, może skutkować łagodzeniem objawów, takich jak świąd, upławy czy ból. Bez względu na długość trwania zakażenia, szanse na jego wyleczenie w ciągu trzech dni wynoszą 95%. Ponadto, olejek może wspomagać przywracanie naturalnej flory bakteryjnej, co jest istotne dla utrzymania zdrowego mikrobiomu pochwy [6, 29].

Z uwagi na działanie przeciwdrobnoustrojowe i przeciwzapalne olejków eterycznych roślin z rodzaju *Melaleuca*, stały się one efektywną opcją w leczeniu infekcji dróg oddechowych. Jeden z głównych terpenów występujących w tych olejkach – 1,8-cyneol to związek posiadający potencjalne właściwości przeciwdrobnoustrojowe, przeciwkaszlowe, rozszerzające oskrzela, mukolityczne, przeciwzapalne, pobudzające transport rzęsek i poprawiające czynność płuc. Z tych względów może być on stosowany w leczeniu różnorodnych schorzeń związanych z układem oddechowym [30].

TTO z powodzeniem znajduje zastosowanie w terapii chorób układu oddechowego, takich jak przeziębienie, grypa czy zapalenie oskrzeli. Preparaty płynne lub półstałe zawierające 5-10% TTO są odpowiednie do stosowania zewnętrznego, natomiast tradycyjnie, olejek ten był używany do leczenia infekcji dróg oddechowych poprzez wdychanie.

Olejek z drzewa niauli również jest używany jako antyseptyk do leczenia chorób układu oddechowego. Ponadto olejek ten działa uodparniająco i wzmacnia system immunologiczny organizmu. Najczęściej stosuje się inhalacje olejkiem niauli przy takich dolegliwościach jak przeziębienie, ból gardła, gorączka, katar czy kaszel. Może być również stosowany wspomagająco przy zapaleniu płuc i oskrzeli czy w astmie.

Olejek kajeputowy, podobnie jak inne olejki z rodzaju *Melaleuca* może być stosowany do leczenia chorób dróg oddechowych. Najbardziej znane preparaty farmaceutyczne, w których skład wchodzi olejek kajeputowy to:

- spirytus kajeputowy zawierający od 5 do 20% olejku kajeputowego, o działaniu odkażającym i przeciwreumatycznym,
- olejek Olbas [31] zawierający olejki: eukaliptusowy (35,45%), miętowy (35,45%), kajeputowy (18,5%), jałowcowy (2,7%) i goździkowy (0,1%), a ponadto salicylan metylu (3,7%) i mentol (4,1%). Produkt stosowany do inhalacji ułatwia oddychanie, odblokowuje zatkaany nos czy zatoki dzięki zmniejszeniu obrzęku błony śluzowej górnych dróg oddechowych [6].

Należy pamiętać, że nie jest zalecane spożywanie olejków eterycznych, ze względu na możliwe wywołanie reakcji niepożądanych. Spożywanie olejków eterycznych może wywołać reakcje alergiczne. Składniki zawarte w olejkach mogą

spowodować swędzenie, wysypkę, obrzęk lub nawet trudności w oddychaniu u osób uczulonych. Dodatkowo, spożywanie olejków eterycznych może prowadzić do podrażnienia lub uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, co objawia się bólem brzucha, zgagą, nudnościami lub wymiotami. Warto również pamiętać, że niektóre olejki eteryczne mogą wchodzić w interakcje z lekami, co może prowadzić do zmiany w ich działaniu lub innych poważnych skutków ubocznych. Również stosowanie nierozcieńczonych olejków bezpośrednio na skórę może wywołać reakcje alergiczne oraz prowadzić do kontaktowego zapalenia skóry.

5. SKŁAD CHEMICZNY OLEJKÓW ETERYCZNYCH Z RODZAJU *MELALEUCA*

5.1 SKŁAD CHEMICZNY OLEJKÓW ETERYCZNYCH *MELALEUCA* *ALTERNIFOLIA*

We wczesnych latach 40. XX wieku znanych było jedynie kilka głównych związków występujących w TTO, takich jak: α -pinen, α - i γ -terpinen, *p*-cymentol i terpinen-4-ol. Dokładniejsza analiza składu chemicznego TTO była możliwa dopiero około 40 lat później i dzięki niej udało się zidentyfikować około 40 składników [32].

Zaobserwowano znaczną różnorodność w zawartości olejku oraz jego składzie chemicznym wśród drzew herbacianych rosnących w ich naturalnym środowisku w Australii [6]. To odkrycie doprowadziło do identyfikacji kilku chemotypów *M. alternifolia*, które różnią się głównie proporcjami składników olejku [33]:

- niskocyneolowy – zawartość 1,8-cyneolu jest najmniejsza i wynosi tylko kilka procent, natomiast głównymi składnikami są terpinen-4-ol, γ - i α -terpinen;
- średniocyneolowy – zawartość 1,8-cyneolu oraz terpinen-4-olu w olejku wynosi około 30%;
- wysokocyneolowy – głównym składnikiem olejku, stanowiąc blisko 60% jego zawartości, jest 1,8-cyneol;
- terpinolenowy – w olejku występuje głównie terpinolen w zawartości około 45%.

Australijskie normy ISO spełnia chemotyp niskocyneolowy, który charakteryzuje się wysoką zawartością terpinen-4-olu [6].

Inne badania [34], ujawniły zróżnicowaną zawartość olejku w liściach, która wynosiła od 2,5% do 8,8% w poszczególnych egzemplarzach drzew. W rezultacie tych obserwacji, sklasyfikowano różne chemotypy ze względu na skład olejku w liściach [6], co przedstawiono w tabeli 3.

Zgodnie z Farmakopeą Polską XI TTO powinien zawierać następujące składniki w określonych ilościach: α -pinen (1,0-6,0%), sabinen (<3,5%), α -terpinen (5,0-

13,0%), limonen (0,5-4,0%), 1,8-cyneol (<15,0%), γ -terpinen (10,0-28,0%), *p*-cymenten (0,5-12,0%), terpinolen (1,5-5,0%), terpinen-4-ol (>30,0%), aromadendren (<7,0%), α -terpineol (1,5-8,0%) [6, 35].

Tabela 3. Chemotypy drzewa herbacianego różniące się składem chemicznym olejku otrzymywanego z liści [6]
Table 3. Tea tree chemotypes differing in the chemical composition of the leaf oil [6]

Chemotypy	Zawartość [%]		
	terpinen-4-ol	1,8-cyneol	terpinolen
I	>30	10	0
II	<30	30-40	0
III	<30	40-70	0
IV	15-20	30-35	10-20
V	1-2	15-35	30-60

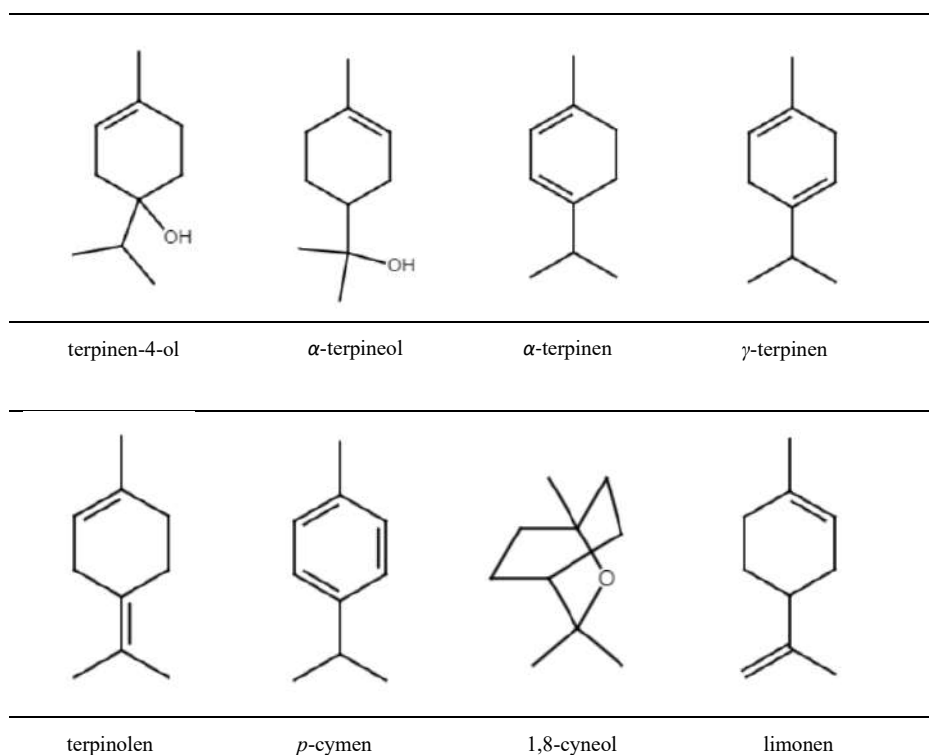
Wykorzystując chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią mas (GCMS) zbadano następujące olejki handlowe firmy Biolavit: *M. alternifolia* (olejek z drzewa herbacianego), *M. viridiflora* (olejek niaouli) oraz *M. cajuputi* (olejek kajeputowy).

Analizę roztworów badanych olejków w dichlorometanie w stosunku objętościowym 1:50 (olejek/rozpuszczalnik) wykonano za pomocą chromatografu gazowego HP6890 sprzężonego z spektrometrem mas HP5973. Rozdział prowadzono na dwóch kolumnach firmy Zebron – polarnej ZB-WAX plus oraz niepolarniej ZB-5HT. Próbkę o objętości 1 μ l została automatycznie dozowana do dozownika typu split z podziałem strumienia 20:1, temperatura dozownika wynosiła 250°C. Warunki optymalnego rozdziału zostały uzyskane przy zastosowaniu programu grzewczego od 40°C do 280°C z prędkością grzania 5°C na minutę. Jako gaz nośny użyto helu o czystości 99,999%, przy przepływie 1 ml/min. Każda analiza została powtórzona trzykrotnie. Do identyfikacji poszczególnych składników wykorzystano bazę związków *NIST 11 MASS Spectral Library*, a także porównano ich indeksy retencji Kovatsa wyznaczone względem n-alkanów (C₉ – C₄₀).

W TTO firmy Biolavit zidentyfikowano 16 różnych związków terpenowych. Były to głównie monoterpény stanowiące prawie 54% oraz ich pochodne tlenowe stanowiące ponad 39%. Powyższe substancje są również wymieniane w literaturze naukowej. Przykładowo, w analizowanym produkcie stwierdzono obecność 1,8-cyneolu, α - i γ -terpinenu oraz terpinenu-4-olu. Największą zawartość procentową

wykazuje terpinen-4-ol, stanowiący 33% całkowitej zawartości. Natomiast γ -terpinen występuje w ilości około 16%. Myrcen stanowi zaledwie 0,2% analizowanego preparatu, co oznacza, że ma najmniejszy udział procentowy spośród wszystkich zidentyfikowanych składników. Wzory głównych składników olejków eterycznych roślin z rodzaju *Melaleuca* przedstawiono w tabeli 4, natomiast wszystkie zidentyfikowane składniki olejku herbacianego firmy Biolavit zestawiono w tabeli 5. Sumaryczną zawartość zidentyfikowanych grup związków zebrano w tabeli 6.

Tabela 4. Główne składniki olejku eterycznego roślin z rodzaju *Melaleuca*
Table 4. The main components of oil from plants of the genus *Melaleuca*



TTO firmy Biolavit można zaliczyć do chemotypu terpinolenowego, ponieważ jego głównym składnikiem jest terpinen-4-ol (>33%), monoterpenowy alkohol o charakterystycznym aromacie odczuwalnym jako ciepły, pieprzowy, z delikatnymi nutami ziemi oraz cytrusów. W składzie olejku występują również γ -terpinen i α -terpinen. Ponadto wysoki udział w składzie olejku stanowią *p*-cymen, limonen oraz α -pinen. Podobny skład TTO opisany jest również w innych pracach [37, 38].

Tabela 5. Związki zidentyfikowane w olejkach z roślin rodzaju *Melaleuca* – badania własne
 Table 5. Compounds identified in oils from plants of the genus *Melaleuca* - own research

Związek	<i>M. alternifolia</i>		<i>M. viridiflora</i>		<i>M. cajuputi</i>	
	A [%]	SD	A [%]	SD	A [%]	SD
α -pinen	5,98	0,02	14,33	0,09	25,60	0,26
α -tujen	-	-	0,43	0,01	0,29	0,01
fenzen	-	-	-	-	0,19	0,01
kamfen	-	-	0,35	0,01	0,87	0,01
β -pinen	0,69	0,01	5,98	0,02	2,35	0,01
sabinen	-	-	0,71	0,01	0,29	0,01
3-karen	4,36	0,01	-	-	6,10	0,01
α -fellandren	-	-	4,33	0,01	-	-
myrcen	0,19	0,00	0,33	0,01	0,20	0,00
1,4-cyneol	-	-	-	-	0,68	0,00
α -terpinen	0,65	0,01	0,24	0,01	-	-
limonen	8,77	0,02	2,26	0,01	1,79	0,01
1,8-cyneol	0,76	0,01	35,94	0,04	38,26	0,05
γ -terpinen	16,46	0,01	2,56	0,01	0,34	0,01
p-cymen	16,20	0,12	4,20	0,02	0,80	0,01
tlenek α -pinenu	-	-	-	-	0,18	0,01
terpinolen	1,24	0,01	-	-	0,50	0,09
α -kopaen	-	-	0,37	0,02	0,18	0,26
linalol	0,51	0,01	0,30	0,01	0,77	0,12
1-terpineol	-	-	0,25	0,01	-	-
kariofilen	0,90	0,01	6,04	0,04	0,70	0,13
aromandren	-	-	0,59	0,00	-	-
terpinen-4-ol	33,06	0,12	0,86	0,01	0,42	0,01
werbenol	-	-	-	-	0,15	0,98
humulen	1,04	0,01	0,77	0,01	-	-
octan terpinylu	-	-	0,32	0,01	-	-
β -terpineol	-	-	-	-	0,32	0,43
α -terpineol	4,47	0,01	14,16	0,04	16,18	0,50
γ -terpineol	0,65	0,01	1,87	0,02	2,65	0,88
kadinen	-	-	0,26	0,02	-	-
tlenek kariofilenu	-	-	0,39	0,01	-	-
α -eudesmol	-	-	0,28	0,01	-	-
β -eudesmol	-	-	0,30	0,01	-	-

Gdzie: A – średnia powierzchnia; SD – odchylenie standardowe

Zawartość terpinen-4-olu, γ -terpinenu, α -pinenu czy α -terpineolu w olejku handlowym firmy Biolavit spełnia normy Farmakopei Polskiej. Natomiast wyższa zawartość *p*-cymenu (około 16%) w porównaniu z farmakopealnymi normami może świadczyć o dłuższym czasie przechowywania tego olejku. Potwierdzeniem może być praca Brophy i in. [38], w której stwierdzono, że podczas przechowywania TTO zachodzi znaczne pogorszenie jakości, głównie z powodu procesów oksydacyjnych. Najcenniejsze składniki podlegają reakcjom utleniania: α - i γ -terpinen przekształcają się w *p*-cymen, co prowadzi do obniżenia ich zawartości z kilkunastu procent do zera po dwóch latach przechowywania, podczas gdy zawartość *p*-cymenu wzrasta do ponad 30%.

5.2 SKŁAD CHEMICZNY OLEJKÓW ETERYCZNYCH *MELALEUCA VIRIDIFLORA*

W obrębie gatunku *M. quinquenervia* (syn. *M. viridiflora*) również można wyróżnić kilka chemotypów w zależności od składu chemicznego olejku. Trzy główne chemotypy olejku eterycznego otrzymywanego z drzew niauli [6, 39, 40] to:

- cyneolowy – głównym składnikiem jest 1,8-cyneol (49–62%), stanowi on 92% wszystkich olejków,
- wiridiflorowy – głównym składnikiem jest wiridiflorol (21–36%), ten chemotyp reprezentują rośliny rosnące na Madagaskarze i w Afryce Zachodniej,
- nerolidolowy – głównym składnikiem jest nerolidol (56–95%), rośliny z Madagaskaru, a także Australii, z tego chemotypu produkowany jest australijski olejek nerolinowy.

Oprócz tych najważniejszych chemotypów olejku niauli wyróżniono jeszcze kilka mniej popularnych, a mianowicie olejki zawierające:

- równą ilość 1,8-cyneolu oraz wiridiflorolu (po 20–30%), ten chemotyp reprezentują rośliny rosnące na Madagaskarze i w Afryce Zachodniej,
- globulol (20–25%) oraz *p*-cymen (10–25%), ten chemotyp reprezentują rośliny rosnące w Nowej Kaledonii,
- globulol (20%) oraz γ -terpinen (20%), ten chemotyp reprezentują rośliny rosnące również w Nowej Kaledonii.

Olejek niauli firmy Biolavit charakteryzował się najbogatszym składem ze wszystkich badanych olejków handlowych – zawierał 26 zidentyfikowanych związków terpenowych. Wzory głównych składników olejków eterycznych roślin z rodzaju *Melaleuca* przedstawiono w tabeli 4, natomiast wszystkie zidentyfikowane składniki tego olejku przedstawiono w tabeli 5. Sumaryczną zawartość zidentyfikowanych grup związków zebrano w tabeli 6.

W olejku niauli najliczniejszą grupę zidentyfikowanych związków stanowiły monoterpenny (niecałe 54%), takie jak 1,8-cyneol (eukaliptol) występujący w ilości 36% czy α -terpineol w ilości około 14%. Zatem badany olejek można zaliczyć do najpopularniejszego chemotypu cyneolowego. Kolejną istotną grupą zidentyfikowaną w tym olejku były monoterpenny (około 33%). Do przykładowych monoterpennów wchodzących w skład olejku niauli firmy Biolavit należały α -pinen, β -pinen, czy p -cymen. Skład chemiczny olejku niauli dopełniała grupa seskwiterpenów (8%), tutaj jako przykład można podać kariofilen, oraz ich pochodne tlenowe seskwiterpenoidy (1%). Jedynie w olejku niaouli udało się zidentyfikować trzy seskwiterpenoidy takie jak: tlenek kariofilenu, α - i β -eudesmol.

5.3 SKŁAD CHEMICZNY OLEJKÓW ETERYCZNYCH *MELALEUCA CAJUPUTI*

Głównym składnikiem olejku eterycznego otrzymywanego z *M. cajuputi* subsp. *cajuputi* jest 1,8-cyneol (15-60%). Ta roślina zawiera największą ilość 1,8-cyneolu w porównaniu z innymi i jest powszechnie używana jako źródło komercyjnego olejku kajeputowego. Głównymi składnikami olejku eterycznego z *M. cajuputi* subsp. *kumingiana* z Tajlandii i Wietnamu są γ -terpinen (14-17%) i terpinolen (10-23%). Natomiast olejek z indonezyjskiej części Borneo zawiera znacznie większe ilości β -kariofilenu (23-44%), humulenu (9-14%) i kajeputolu (2-18%). W przypadku olejku eterycznego *M. cajuputi* subsp. *platyphylla* można wyróżnić dwa chemotypy. Chemotyp I zawiera znaczne ilości β -triketonu (2-80%) i kajeputolu (3-57%), natomiast chemotyp II jako główny składnik zawiera α -pinen (12-70%) i niewielkie ilości 1,8-cyneolu (0,1-10%) [41].

Najbogatsze w eukaliptol są handlowe olejki kajeputowe pochodzące z Wietnamu czy Indonezji, ponieważ zawartość tego najcenniejszego składnika olejku może wynosić do 65%. Olejek kajeputowy podzielono na kilka gatunków w zależności od zawartości eukaliptolu:

- około 60% – pierwszy gatunek,
- 40-50% – drugi gatunek,
- mniej niż 40% – trzeci gatunek [15].

W handlowym olejku kajeputowym firmy Biolavit zidentyfikowano 23 związki terpenowe. Wzory głównych składników olejków eterycznych roślin z rodzaju *Melaleuca* przedstawiono w tabeli 4, natomiast wszystkie zidentyfikowane składniki tego olejku przedstawiono w tabeli 5. Sumaryczną zawartość zidentyfikowanych grup związków zebrano w tabeli 6.

Najliczniejszą grupę zidentyfikowanych związków olejku kajeputowego, podobnie jak w olejku niauli, stanowiły monoterpenny (aż 60%) oraz monoterpenny (36,5%). Główne składniki olejku kajeputowego były takie same jak w olejku niauli: 1,8-cyneol (ponad 38%), α -pinen (25,6%) oraz α -terpineol (16%). Olejek kajeputowy zawierał najmniej seskwiterpenów ze wszystkich badanych olejków – poniżej 1%.

Tabela 6. Zidentyfikowane grupy terpenów i terpenoidów w badanych olejkach – badania własne
 Table 6. Identified groups of terpenes and terpenoids in the oils analyzed - own research

Grupa związków	Olejek eteryczny					
	Drzewo herbaciane		Niaouli		Kajeput	
	Ilość	Suma [%]	Ilość	Suma [%]	Ilość	Suma [%]
Monoterpeny	9	53,88	11	32,85	11	36,47
Monoterpenoidy	5	39,43	7	53,70	10	60,11
Seskwiterpeny	2	1,94	5	8,02	2	0,88
Seskwiterpenoidy	0	0	3	0,98	0	0

PODSUMOWANIE

Skład chemiczny olejków jest silnie zróżnicowany i zależy od wielu czynników, takich jak warunki środowiskowe, w jakich rosły rośliny, oraz metody ekstrakcji stosowane przez producentów. Zastosowanie kolumn o różnej polarności w naszych badaniach umożliwiło lepszą identyfikację terpenów wchodzących w skład poszczególnych olejków eterycznych z rodzaju *Melaleuca*.

W badanych handlowych olejkach eterycznych z rodzaju *Melaleuca* firmy Biolavit udało się nam zidentyfikować od szesnastu do dwudziestu sześciu lotnych związków chemicznych. Głównymi składnikami wszystkich analizowanych olejków były: 1,8-cyneol (eukaliptol), terpinen-4-ol oraz izomery terpinenów. Olejek kajeputowy wyróżniał się najwyższą zawartością eukaliptolu, natomiast TTO charakteryzował się największą ilością terpinen-4-olu. Olejek kajeputowy zawierał najmniejszą ilość seskwiterpenów, a olejek niaouli charakteryzował się największą ich zawartością. Jedynie w olejku niaouli udało się zidentyfikować takie seskwiterpenoidy jak: tlenek kariofilenu, α - i β -eudesmol.

Olejki eteryczne z roślin rodzaju *Melaleuca*, takie jak TTO (*M. alternifolia*), olejek kajeputowy (*M. cajuputi*) oraz olejek niaouli (*M. viridiflora*) wykazują silną aktywność przeciwdrobnoustrojową. Wymienione olejki działają bakterio- i grzybobójczo, zwłaszcza wobec niektórych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzybów. Najaktywniejszymi składnikami olejków są 1,8-cyneol i terpinen-4-ol, które odpowiadają za ich potencjalne właściwości antyseptyczne. Ich

aktywność przeciwdrobnoustrojowa obejmuje nie tylko skórę, ale także układ oddechowy, co sprawia, że mogą być stosowane w celach pielęgnacyjnych, w aromaterapii oraz łagodzeniu infekcji dróg oddechowych i innych dolegliwości zdrowotnych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] F. Bakkali, S. Averbeck, D. Averbeck, M. Idaomar, *Food Chem Toxicol.*, 2008, **46**, 448
- [2] M. Wróblewska, E. Szymańska, K. Winnicka, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 11326.
- [3] J. Golijan-Pantović, M. Sečanski, *Contemporary Agriculture*, 2022, **71**, 141.
- [4] S. Panda, *Adv. Tradit. Med.*, 2022, **22**, 1.
- [5] D. Kiefer, M. Kaczorowska, A. Weil, T. Low Dog, S. Foster, R. L. Johnson, *National Geographic*, 2020.
- [6] A. Lis, *Najcenniejsze olejki*. Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej, Łódź, 2019.
- [7] H. Nguyen, *J. Trop. For. Sci.*, 2019, **31**, 230.
- [8] C. F. Carson, T. V. Riley, *Lett. Appl. Microbiol.*, 1993, **16**, 49.
- [9] I. Konopacka-Brud, W. S. Brud, *Aromaterapia dla każdego*, Vital, Białystok, 2020.
- [10] J. Sharifi-Rad, *Phytother. Res.*, 2017, **31**, 1475
- [11] I. Southwell, R. Lowe, *Tea tree: the genus Melaleuca*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1999.
- [12] C. F. Carson, K. A. Hammer, T. V. Riley, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, **19**, 50
- [13] R. D. Geofrey, *Tea tree: the genus Melaleuca*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1999.
- [14] Q. Huynh, T. D. Phan, V. Q. Q. Thieu, S. T. Tran, S. H. Do, *J. Phys. Conf. Ser.*, 2012, **352**, 12053
- [15] B. M. Lawrence, *Perf. Flav.*, 2012, **37**, 56.
- [16] E. Guenther, *The Essential Oils*. van Nostrand Co., Toronto, 1953.
- [17] E. Gildemeister, F. Hoffmann, *Die Atherischen Ole*. Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
- [18] D. Kalemba, A. Kunicka, *Curr. Med. Chem.*, 2003, **10**, 813.
- [19] D. Yu, J. Wang, X. Shao, F. Xu, H. Wang, *J. Appl. Microbiol.*, 2015, **119**, 1253.
- [20] K. A. Hammer, C. F. Carson, T. V. Riley, *J. Appl. Microbiol.*, 2003, **95**, 853.
- [21] A. Astani, J. Reichling, P. Schnitzler, *Phytother. Res.*, 2010, **24**, 637.
- [22] A. Garozzo, R. Timpanaro, B. Bisignano, P. M. Furneri, G. Bisignano, A. Castro, *Lett. Appl. Microbiol.*, 2009, **49**, 806.
- [23] A. Garozzo, R. Timpanaro, A. Stivala, G. Bisignano, A. Castro, *Antiviral Res.*, 2011, **89**, 83.
- [24] C. Brand., *Inflamm. Res.*, 2001, **50**, 213.
- [25] A. L. Pearce, J. J. Finlay-Jones, P. H. Hart, *Inflamm. Res.*, 2005, **54**, 22.
- [26] P. H. Hart, C. Brand, C. F. Carson, T. V. Riley, R. H. Prager, J. J. Finlay-Jones, *Inflamm. Res.*, 2000, **49**, 619.
- [27] U. P. Saxer, A. Stäuble, S. H. Szabo, G. Menghini, *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 2003, **113**, 985.
- [28] A. Kędzia, H. Ostrowski-Meissner, A. W. Kędzia, *Postępy Fitoterapii*, 2004, **4**, 158.
- [29] J. Buckle, *Sexuality, Reproduction and Menopause*, 2006, **4**, 38.
- [30] G. Horváth, K. Ács, *Flavour Fragr. J.*, 2015, **30**, 331.
- [31] https://www.doz.pl/apteka/p3544-Olbas_Oil_plyn_do_sporzadzania_inhalacji_parowej_10_ml.
- [32] G. A. Shabir, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2005, **39**, 681.
- [33] J. Verghese, C. V. Jacob, C. V. K. Kartha, M. McCarron, A. J. Mills, D. Whittaker, *Flavour Fragr. J.*, 1996, **11**, 219.
- [34] B.M. Lawrence, *Perf. Flavour.*, 2001, **26**, 51.
- [35] *Farmakopea Polska XI*. Warszawa, 2016.
- [36] <https://webbook.nist.gov/chemistry/gc-ri/>.
- [37] R. Shellie, P. Marriott, G. Zappia, L. Mondello, G. Dugo, *J. Essent. Oil Res.*, 2003, **15**, 305.

-
- [38] J. J. Brophy, N. W. Davies, I. A. Southwell, I. A. Stiff, L. R. Williams, *J. Agric. Food Chem.*, 1989, **37**, 1330.
- [39] B. F. Ireland, D. Hibbert, R. J. Goldsack, J. C. Doran, J. Brophy, *Biochem. Syst. Ecol.*, 2002, **30**, 457.
- [40] P. Ramanoelina, J. Bianchini, E. Gaydou, *J. Essent. Oil Res.*, 2008, **20**, 26.
- [41] S. Sutrisno, R. Retnosari, H. Asmaningrum, *Adv. Eng. Res.*, 2018, **171**, 14.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 marca 2024 r.

LIPOSOMALNA CYTARABINA – TO JUŻ 25 LAT!

LIPOSOMAL CYTARABINE – IT'S BEEN 25 YEARS!

Danuta Pentak

*Wydział Chemii i Farmacji,
Uniwersytet Opolski,
ul. Oleska 48, 45-052 Opole
e-mail: danuta.pentak@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Leki przeciwnowotworowe a technologia liposomalna

1.1. Protokoły leczenia

1.1.1. Cytarabina – etopozyd

1.1.2. Cytarabina – ifosfamid/cyklofosfamid

1.1.3. Cytarabina – metotreksat

1.1.4. Cytarabina – prednizon

1.1.5. Cytarabina – doksorubicyna

1.2. Liposomy – ogólna charakterystyka

1.3. Liposomalna cytarabina – protokół leczenia

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Danuta Pentak, prof. UO absolwentka Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Jest pracownikiem Katedry Farmacji i Chemii Ekologicznej na Wydziale Chemii i Farmacji Uniwersytetu Opolskiego. Pracę doktorską obroniła w 2006 roku, w 2019 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego. Jest autorem lub współautorem blisko 50 publikacji naukowych. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół badań nad nowymi nośnikami leków przeciwnowotworowych.



<https://orcid.org/0000-0002-4346-6041>

ABSTRACT

The first research on liposomes took place in the mid-19th century. It was then that lecithin was isolated from egg yolk for the first time. The phenomenon of swelling of lipids in aqueous solution was then observed. This was done by Maurice Goble. In the early 1960s, English biophysicist Alec Bangham noticed that lipids had a natural tendency to spontaneously transform into a closed, double bilayer vesicle. Bangham called the discovered structures "spherulites". In subsequent years, this name evolved through the term "banghosomes", giving today's name - liposomes. Liposomes can be carriers of various drugs, including anticancer ones.

Keywords: liposomes, cytarabine, combination therapy, treatment protocols

Słowa kluczowe: liposomy, cytarabina, terapia kombinowana, protokoły leczenia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALL6	– protokół leczenia białaczki limfoblastycznej
API	– substancja czynna
Ara-C	– cytarabina, arabinozyd cytozyny
Ara-CTP	– trójfosforylowana cytarabina
AML 4	– ostra białaczka mielomonocytowa
AML 5	– ostra białaczka monocytowa
AMOPPLACE	– protokół leczenia (doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, prednizon, leukoworyna, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd)
ASHAP	– protokół leczenia (doksorubicyna, metyloprednizon, cytarabina w dużej dawce, cisplatyna)
AVAD	– protokół leczenia (doksorubicyna, winkrystyna, cytarabina, deksametazon)
BACT	– protokół leczenia (karmustyna, cytarabina, cyklofosfamid, tioguanina)
BEAM	– protokół leczenia (etopozyd, cytarabina, melfalan)
BVAM	– protokół leczenia (karmustyna, winkrystyna, cytarabina, metotreksat)
CHOP	– protokół leczenia (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon)
CMF	– protokół leczenia (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl)
CNS	– centralny układ nerwowy
CODOX-M/IVAC	– protokół leczenia chłoniaka Burkitta
COMLA	– protokół leczenia (cyklofosfamid, winkrystyna, metotreksat, leukoworyna, cytarabina)
COP	– protokół leczenia (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon)
DAEPOCH-R	– protokół leczenia z modyfikowaniem dawek (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon)
dCTP	– trifosforan deoksytydyny
DLBCL	– chłoniak rozlany z dużych komórek
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
DPPC	– dipalmitylofosfatydylocholina
DSPC	– distearylofosfatydylocholina
EPOCH	– protokół leczenia bez modyfikacji dawek (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon)
ESHAP	– protokół leczenia (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna)
F-MACHOP	– protokół leczenia (fluorouracyl, metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)
GUV	– pęcherzyki ogromne
HIC-COM	– protokół leczenia (cyklofosfamid, duża dawka metotreksatu, duża dawka cytarabiny)
LP	– protokół leczenia (chlorambucyl, prednizon)
LUV	– duże pęcherzyki lipidowe
MLV	– wielowarstwowe pęcherzyki lipidowe
MPS	– układ fagocytarny (<i>ang. Mononuclear Phagocyte System</i>)
MVV	– wielopęcherzykowe liposomy

MOPLACE	– protokół leczenia (metotreksat, winkrystyna, prednizon, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd)
NHL	– chłoniaki nieziarnicze
OLV	– oligolamelarne pęcherzyki lipidowe
PC	– fosfatydylocholina
PI	– fosfatydyloinozytol
ProMACE-CytaBOM	– protokół leczenia (metylprednizon, duża dawka metotreksatu, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina, bleomycyna, winkrystyna, metotreksat)
PS	– fosfatydyloseryna
SUV	– małe pęcherzyki lipidowe
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia

WPROWADZENIE

Jak wynika z danych publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) a także liczne czasopisma medyczne poświęcone tematyce nowotworów w ciągu trzech dekad na całym świecie nastąpiło gwałtowne zwiększenie się liczby nowych przypadków raka wśród osób poniżej 50. roku życia. Wskaźniki są alarmujące. Dane pokazują, że w samym 2019 roku liczba nowych zdiagnozowanych nowotworów wśród osób poniżej 50. roku życia wyniosła w skali świata 1,82 mln, co stanowi wzrost o 79 procent w porównaniu z rokiem 1990. Na podstawie tendencji obserwowanych przez ostatnie trzydzieści lat naukowcy szacują, że w 2030 roku globalna liczba nowych przypadków nowotworów i zgonów z nimi związanych zwiększy się odpowiednio o kolejne 31 i 21 procent, a najwięcej przypadków będzie dotyczyło osób w wieku 40 lat.

Obecnie firmy farmaceutyczne prześcigają się we wprowadzaniu na rynek coraz bardziej innowacyjnych leków. Poszukiwanie nowych form podawania substancji czynnych związane jest z potrzebą precyzyjniejszego dawkowania, modyfikowania tempa uwalniania substancji czynnej (API), dostarczenia leku w docelowe miejsce działania oraz uproszczenia aplikacji leku. Trendem jest stosowanie najnowszych osiągnięć nanotechnologii jako dziedziny łączącej medycynę, przemysł farmaceutyczny, kosmetyczny oraz obszary pośrednio i bezpośrednio z nimi związane. Dynamiczny rozwój branży farmaceutycznej skutkuje powstawaniem nie tylko nowoczesnych postaci leku ale także ulepszaniem tych już istniejących.

1. LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE A TECHNOLOGIA LIPOSOMALNA

W 1964 roku ukazał się artykuł w którym A. Bangham po raz pierwszy opisuje kuliste dwuwarstwowe struktury. Pisał o nich: [...] "It is probable that at equilibrium each and every lipid bilayer forms an unbroken membrane-there being no exposed hydrocarbon/water interface-from which it follows that every aqueous compartment would be discrete and isolated from its neighbour, including a complete separation of the outermost compartment of the whole structure from the continuous phase in which it is suspended" [1]. Pomimo upływu 60 lat, liposomy są jednymi z najczęściej badanych nośników leków, a zgodnie z danymi literaturowymi leki przeciwnowotworowe to najintensywniej badana grupa środków leczniczych w technologii liposomalnej.

Pierwszym zarejestrowanym przeciwnowotworowym produktem leczniczym w formie liposomalnej był Doxil/Caelyx (Johnson & Johnson) - liposomalna doksorubicyna stosowana w leczeniu mięsaka Kaposiego, raka jajnika oraz raka piersi. Z kolei liposomalna postać cytarabiny pod nazwą DepoCyte® (Pacira Limited) pojawiła się na rynku cztery lata później w 1999 roku.

Ważne terapeutycznie jest kilka połączeń cytarabiny w terapii kombinowanej. Do najważniejszych należy skojarzenie z etopozydem, ifosfamidem/cyklofosfamidem, metotreksatem, prednizonem, doksorubicyną.

Cytarabina (arabinozyd cytozyny, Ara-C) może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym. Cytarabinę stosuje się w przypadku ostrych białaczek szpikowych, ostrych białaczek limfoblastycznych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz w przypadku złośliwych chłoniaków nieziarniczych [2]. W Polsce liposomalną cytarabinę według protokołu ALL6 Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w ramach profilaktyki zajęcia centralnego systemu nerwowego podaje się u pacjentów poniżej 55 roku życia (podczas indukcji i konsolidacji) oraz w ramach leczenia podtrzymującego. U pacjentów powyżej 55 roku życia liposomalna cytarabina jest przewidziana jako postępowanie alternatywne do terapii trójlekowej z metotreksatem i deksametazonem.

Działanie cytarabiny (zaliczanej do antymetabolitów) opiera się na blokowaniu specyficznych szlaków metabolicznych poprzez konkurowanie o miejsce wiązania z enzymami. Arabinozyd cytozyny jest jednym z najbardziej efektywnych leków przeciwbiałaczkowych i wchodzi w skład większości schematów leczniczych [3,4]. Jest on syntetyczną pochodną 2-alfa-hydroksycytydyny należąca do antagonistów pirymidyn. Ara-C działa szczególnie aktywnie w fazie S cyklu komórkowego, hamuje także przejście komórek z fazy G1 do S. Pod wpływem kinaz nukleotydowych Ara-C przechodzi w postać trójfosforylowaną (Ara-CTP) i staje się aktywnym metabolitem. Mechanizm działania arabinozydu cytozyny polega na kompetycyjnym hamowaniu polimeraz DNA na drodze konkurencji z ich naturalnym substratem, trifosforanem deoksycytydyny (dCTP).

Cytarabina stosowana jest w takich protokołach leczenia jak: doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, prednizon, leukoworyna, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd (AMOPLACE) [5]; doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina w dużej dawce, cisplatyna (ASHAP) [6,7]; doksorubicyna, winkrystyna, cytarabina, deksametazon (AVAD) [8]; karmustyna, cytarabina, cyklofosfamid, tioguanina (BACT) [9]; etopozyd, cytarabina, melfalan (BEAM) [10]; karmustyna, winkrystyna, cytarabina, metotreksat (BVAM) [11]; cyklofosfamid, winkrystyna, metotreksat, leukoworyna, cytarabina (COMLA) [12]; fluorouracyl, metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (F-MACHOP) [13]; cyklofosfamid, duża dawka metotreksatu, duża dawka cytarabiny (HIC-COM) [14]; metotreksat, winkrystyna, prednizon, cytarabina, cyklofosfamid, etopozyd (MOPLACE) [15]; metyloprednizon, duża dawka metotreksatu, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina, bleomycyna, winkrystyna, metotreksat (ProMACE-CytaBOM) [16]; etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna (ESHAP) [17].

1.1. PROTOKOŁY LECZENIA

1.1.1. Cytarabina - etopozyd

Cytarabina łącznie z etopozydem stosowana jest we wspomnianych protokołach takich jak: BEAM, ESHAP, AMOPLACE, MOPLACE, ProMACE-CytaBOM. Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Wykazuje działanie głównie w fazie G2 cyklu komórkowego. Głównym mechanizmem działania etopozydu jest stabilizacja kompleksu rozcinającego DNA-topoizomeraza II poprzez tworzenie wiązania kowalencyjnego z tym kompleksem, co uniemożliwia ponowne połączenie nici DNA. Ubocznym działaniem etopozydu jest powstający stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych generowany przez powstające reaktywne formy tlenu [18]. Etopozyd stosowany jest w leczeniu niektórych guzów litych, białaczek i chłoniaków. U osób dorosłych stosowany jest w leczeniu: opornego nienasieniakowatego raka jądra, drobnokomórkowego raka płuc, ostrej białaczki monocytowej (AML 5) i ostrej białaczki mielomonocytowej (AML 4).

1.1.2. Cytarabina - ifosfamid/cyklofosfamid

Kombinacja cyklofosfamidu i ifosfamidu (wymiennie z metotreksatem) w połączeniu z wysoką dawką cytarabiny stosowana jest w protokole CODOX-M/IVAC dedykowanym leczeniu chłoniaka Burkitta. Chłoniaki złośliwe (ziarnicze i niezziarnicze) są trzecią co do częstości występowania, po ostrej białaczce limfoblastycznej i guzach mózgu, grupą nowotworów złośliwych u dzieci. Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 główne podtypy chłoniaków u dzieci: chłoniak Burkitta, limfoblastyczny oraz wielkokomórkowy. Niestety, jak donosi literatura, prawie wszystkie z nich charakteryzują się agresywnym i bardzo agresywnym przebiegiem. W przeciwieństwie do dorosłych, u dzieci dominują postaci pozawęzłowe, ze szczególnie częstymi lokalizacjami w jamie brzusznej czy śródpiersiu. Ciągły postęp w diagnostyce i leczeniu chłoniaków wciąż nie przynosi zadowalających efektów. Dane statystyczne pokazują, że u około 20–30 procent objętych leczeniem dzieci choroba ma charakter nawrotowy bądź nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu [19]. Niestety rokowania w tej grupie pacjentów są złe. Stąd też stałe poszukiwania nowych leków i modeli leczenia u tych chorych. Ifosfamid jest lekiem o ustabilizowanej pozycji w terapii mięsaków tkanek miękkich. W onkologii dziecięcej stosowany jest blisko 40 lat. W leczeniu chłoniaków u dzieci wielu autorów podkreśla jego wysoką skuteczność w połączeniu z etopozydem i cytarabiną. Niestety jest to lek toksyczny, zaburzenia odporności oraz przejściowe zahamowanie funkcji szpiku kostnego wymagające stosowania czynników wzrostu, a ponadto krwotoczne zapalenie pęcherza należą do głównych powikłań. Należy pamiętać również o jego nefro- i neurotoksyczności,

zwłaszcza po przekroczeniu określonej wartości dawki jednorazowej lub sumacyjnej.

Ifosfamid stanowi pochodną iperytu azotowego. Jest syntetycznym analogiem cyklofosfamidu. Jako lek cytostatyczny, klasyfikowany jest do grupy oksazofosforyn. Działanie ifosfamidu opiera się głównie na alkilowaniu przez jego metabolity struktury DNA komórek charakteryzujących się szybkimi podziałami [20,21]. Ifosfamid w organizmie przekształca się poprzez układ oksydaz wątrobowych cytochromu P-450 w hydroksylowany produkt pośredni 4-hydroksyifosfamid. Hydroksylacja zachodzi przy atomie C4 pierścienia oksazofosforowego. 4-Hydroksyifosfamid pozostaje w równowadze tautomerycznej z izoaldofosfamidem, który rozpada się samoistnie do akroleiny i alkilującego metabolitu – iperytu izofosfamidu. Kolejna reakcja pomiędzy iperytem ifosfamidu i DNA (w szczególności z mostkami fosfodwuestrowymi DNA) prowadzi do rozpadu struktury mostków i powstaniu wiązań krzyżowych [22]. Około 25-60 % podanego leku ulega dezaktywacji poprzez dealkilację do dechloroetyloifosfamidu i dechloroetylocyklofosfamidu oraz poprzez utlenienie aldoifosfamidu do karboksyifosfamidu.

Obecny z kolei w protokole CODOX-M/IVAC cyklofosfamid oprócz zastosowania w leczeniu chłoniaków stosowany jest również w terapii białaczek, raka oskrzeli, płuc, żołądka, sutka, jajnika, jądra. Używany jest również w transplantologii oraz w leczeniu niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym [23]. Ma on najszerszy zakres działania przeciwnowotworowego wśród środków alkilujących oraz stosunkowo niską toksyczność.

1.1.3. Cytarabina - metotreksat

Metotreksat, podobnie jak cytarabina, zaliczany jest do grupy antymetabolitów. Najpoważniejszym efektem ubocznym działania antymetabolitów jest uszkodzenie szpiku. Antymetabolity hamują również reakcje enzymatyczne jako inhibitory reduktazy dihydrofolianowej (metotreksat, raltitreksed) [24]. W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami metotreksat wykazuje aktywność w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci oraz ostrej białaczki limfoblastycznej i szpikowej u dorosłych. Dane literaturowe pokazują, że metotreksat wykorzystywany w leczeniu białaczek dziecięcych ma niekorzystny wpływ na procesy mineralizacji [25]. Ponadto stosowany jest również w leczeniu raka piersi, raka jajnika, raka jądra, raka głowy i szyi, raka płuca (drobnokomórkowego i wielkokomórkowego), mięsaka kości, raka szyjki macicy, raka pęcherza, nabłoniaka kosmówkowego, gruczolaka kosmówkowego, zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego.

1.1.4. Cytarabina - prednizon

Prednizon łącznie z cytarabiną stosowany jest we wspomnianych protokołach AMOPLACE, F-MACHOP, MOPLACE. Znajdujemy go również w schemacie CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) oraz w programie Coopera w modyfikacji Ansfielda (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, prednizon) w leczeniu raka piersi. Standardem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej od lat 80-tych pozostaje schemat CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon). Kolejnym schematem o wykazanej skuteczności w I linii leczenia DLBCL (chłoniaka rozlanego z dużych komórek B)

jest program EPOCH z modyfikowaniem dawek zależnie od nadiru parametrów morfologii krwi – DAEPOCH-R (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon). Do innych stosowanych terapii należą schematy oparte na lekach alkilujących (np. COP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, LP – chlorambucyl, prednizon).

Prednizon zaliczany do grupy glikokortykosteroidów, jest przekształcany w wątrobie do formy farmakologicznie aktywnej – prednizolonu. Związek ten posiada silne działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwalergiczne. Tak samo jak inne leki z tej grupy wpływa jedynie na zmniejszenie objawów, bez redukcji ich przyczyny. Prednizolon powstały w wątrobie po przekształceniu z prednizonu pobudza lub hamuje ekspresję genów [26].

1.1.5. Cytarabina - doksorubicyna

Doksorubicyna należąca do grupy antybiotyków antracyklinowych jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwnowotworowych. Głównym mechanizmem działania doksorubicyny jest wiązanie się bezpośrednio z DNA poprzez interkalację między parami zasad w helisie DNA. Doksorubicyna hamuje również naprawę DNA poprzez hamowanie topoizomerazy II. Działania te powodują blokadę syntezy DNA i RNA oraz fragmentację DNA [27]. Doksorubicyna łącznie z cytarabiną stosowana jest we wspomnianych wcześniej protokołach chemioterapeutycznych: AMOPLACE, ProMACE-CytaBOM, F-MACHOP, ASHAP, AVAD.

Podstawową wadą antybiotyków antracyklinowych (I generacja: daunorubicyna, doksorubicyna, karminomycyna; II generacja: alkarubicyna, epirubicyna, idarubicyna, zorubicyna, pirarubicyna, walrubicyna) jest zależna od skumulowanej dawki wysoka toksyczność, w tym kardiotoxycznosc, oraz narastajaca stopniowo opornosc na te leki [28]. Doksorubicyna wykazuje szeroki zakres działania przeciwnowotworowego. Stosowana jest w leczeniu nowotworow piersi, guzow litych u dzieci, miesakow tkanek miakkich i agresywnych chloniakow [29].

1.2. LIPOSOMY – OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

Skoro mechanizm działania cytarabiny jest tak dobrze znany, skąd zatem zainteresowanie liposomami?

Liposomy są zamkniętymi strukturami uzyskiwanymi podczas hydratacji fosfolipidów. Rozmiary liposomów zależą od techniki ich formowania i wahają się od 0,025 do 10 μm . Koncentrycznie ułożona membrana fosfolipidowa składająca się z pojedynczej dwuwarstwy o grubości około 4 nm lub też kilku takich dwuwarstw, stanowi ścianę pęcherzyka fosfolipidowego.

Dwuwarstwa lipidowa może być zbudowana z dwóch lub trzech elementów:

- fosfolipidu - w praktyce najczęściej stosowanymi składnikami błon są:
 - fosfolipidy naturalne: fosfatydylocholina (PC), fosfatydyloseryna (PS) lub fosfatydyloinozytol (PI)
 - fosfolipidy syntetyczne: dipalmitoylofosfatydylocholina (DPPC), distearylofosfatydylocholina (DSPC)
- steroidu - najczęściej stosowany jest cholesterol, którego zawartość w błonie liposomu może dochodzić nawet do 50%
- substancji amfifilowej obdarzonej ładunkiem np.: diacetylofosforan (o ładunku ujemnym), stearyloamina (o ładunku dodatnim)

Wnętrze liposomu wypełnia woda, która jest rdzeniem pęcherzyka. Woda rozdziela także dwuwarstwy między sobą [30].

Ze względu na wielkość oraz liczbę dwuwarstw fosfolipidowych liposomy dzieli się na kilka grup (Tabela 1).

Tabela 1. Rodzaje liposomów
Table 1. Types of liposomes

Nazwa	Warstwowość pęcherzyków	Wielkość pęcherzyków	Skrót
Małe pęcherzyki lipidowe	jednowarstwowe	25 – 100 nm	SUV
Duże pęcherzyki lipidowe	jednowarstwowe	100 – 400 nm	LUV
Wielowarstwowe pęcherzyki lipidowe	wielowarstwowe	200 nm – kilka μm	MLV
Pęcherzyki ogromne	jednowarstwowe	> 1 μm	GUV
Wielopęcherzykowe liposomy	jednowarstwowe	> 1 μm	MVV
Oligolamelarne pęcherzyki lipidowe	wielowarstwowe	0,1 – 1 > 1 μm	OLV

Istnieje wiele metod otrzymywania liposomów, jedne pozwalają na uzyskanie dużych liposomów jednowarstwowych lub wielowarstwowych, inne natomiast

skupiają się na metodzie syntezy struktur o niewielkich rozmiarach rzędu 100 nm [31]. Tak małe rozmiary pozwalają zaklasyfikować liposomy do nanostruktur [32]. W ostatnich latach obserwuje się intensywny wzrost zainteresowania możliwością dostarczania leków w terapii celowanej za pomocą nanocząstek [33]. Tego rodzaju metody terapeutyczne odgrywają istotną rolę w leczeniu nowotworów, cukrzycy, zakażeń wirusowych oraz grzybiczych, a także w terapii genowej [34]. Zastosowanie nanocząstek jako nośników substancji czynnych ułatwia transport leku do ściśle określonych miejsc w organizmie.

Co więcej, ulegają poprawie właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne, np. zwiększa się dostępność biologiczna, wydłuża się czas uwalniania substancji czynnej oraz czas działania farmakologicznego podanego leku, zmniejszeniu ulega jego toksyczność, poprawia się rozpuszczalność oraz stabilność substancji czynnej [35,36]. Z pośród wielu typów nanonośników leków takich jak fulereny, nanorurki węglowe, kropki kwantowe, nanosfery czy dendrymery, liposomy są jedną z najczęściej stosowanych form transportu [37].

W zależności od metody otrzymywania, liposomy mogą mieć różne rozmiary, od kilkudziesięciu nanometrów do kilku mikrometrów, przy grubości błony ok. 4 nm. Rozmiar liposomów ma istotne znaczenie dla szybkości usuwania ich z krwiobiegu przez makrofagi układu MPS (ang. Mononuclear Phagocyte System). Wkrótce po pojawieniu się w krwiobiegu, liposomy oddziałują z białkami osocza, opsoninami, które adsorbując się na powierzchni liposomów przyspieszają ich usuwanie przez MPS. Liposomy o wymiarach >100 nm są znacznie szybciej i łatwiej wychwytywane przez MPS. Z kolei te o rozmiarach <100 nm charakteryzują się dłuższym czasem cyrkulacji w krwiobiegu [38]. Zastosowanie małych liposomów o średnicy około 100 nm pozwala na ich przenikanie przez ściany naczyń krwionośnych. Jest to szczególnie istotne w miejscach występowania stanu zapalnego, w którym ściany naczyń mają spore przestrzenie między komórkami. Rozmiary „szczelin” są 100-200 razy większe od tych występujących w przypadku zdrowych tkanek [39,40]. Poprzez te przestrzenie międzykomórkowe liposomy mogą z dużą łatwością przenikać i koncentrować się w miejscu stanu zapalnego. W przypadku zdrowych tkanek ściany naczyń są słabo przepuszczalne, przestrzenie między komórkami wynoszą około 20-40 nm. Powoduje to, że liposomy „nie wychodzą” z krwiobiegu i pozostają w nim tak długo, aż nie trafią do miejsca docelowego. Ten „pasywny targeting” jest podstawą nanotechnologii. Zastosowanie liposomów o wymiarach ~100 nm ma ogromną zaletę. Liposomy pozostając dłuższy okres czasu w krwiobiegu ulegają stopniowej biodegradacji zapewniając tym samym stabilny poziom aktywności leku.

1.3. LIPOSOMALNA CYTARABINA – PROTOKÓŁ LECZENIA

Cytarabina w postaci liposomalnej (DepoCyte®) jest produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu przez Europejską Agencję Leków i wskazanym w dokanałowym leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka. Chłoniaki niezaiarncie (NHL) to zróżnicowana grupa nowotworów ukła-

du limfatycznego, których rokowanie zależy od: stadium zaawansowania choroby, dynamiki postępującego procesu i oporności na leczenie.

W Polsce DepoCyte® jest podstawowym lekiem w swojej grupie terapeutycznej. Liposomalna postać cytarabiny przeznaczona jest do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego przez co pozwala na długotrwałe uwalnianie cytarabiny.

W przypadku leków z grupy antymetabolitów, działających specyficznym na cykl komórkowy, długość ekspozycji komórek nowotworowych na stężenie cytotoksyczne leku warunkuje jego skuteczność. Badania kliniczne pokazują, że liposomalna postać cytarabiny pozwala na powolne jej uwalnianie. Zapewnia tym samym optymalne stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym przez przynajmniej 14 dni po jednorazowym podaniu.

Jak donoszą dane literaturowe liposomalna postać cytarabiny, jako jedyny lek penetrujący do CNS, z bardzo wysoką skutecznością zapobiega wznowie choroby podstawowej w centralnym układzie nerwowym.

Stosowanie leku w postaci liposomalnej pozwala na zmniejszenie liczby iniekcji, co nie tylko obniża ryzyko wystąpienia powikłań związanych z procedurą, ale również istotnie wpływa na jakość i komfort życia chorych. Krótki okres półtrwania konwencjonalnej cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (Ara-C 4,5 godziny) wiąże się zwykle z koniecznością jej podawania dokanałowo 2–3 razy w tygodniu [41]. Wykorzystanie liposomów zapewnia stałe i równomierne uwalnianie substancji czynnej, co znacznie ułatwia penetrację i wydłuża okres półtrwania, dzięki czemu lek może być podawany bez konieczności dodatkowych hospitalizacji.

W trakcie dokanałowej terapii liposomalną postacią cytarabiny istotne jest monitorowanie zdarzeń niepożądanych, których częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości może świadczyć o podrażnieniu opon mózgowo-rdzeniowych. Według 5-stopniowej skali, zdefiniowanej jako: 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu, 5 – śmierć wskutek zdarzenia niepożądanego należą do nich: bóle głowy, zawroty, nudności, wymioty, gorączka, deficyty neurologiczne. Liposomalna postać cytarabiny zwykle jest przez chorych dobrze tolerowana (najczęstszym objawem niepożądanym są bóle głowy), chociaż w literaturze istnieją doniesienia o przypadkach ciężkiego uszkodzenia CNS, w tym utrzymującej się skrajnej senności, dezorientacji, porażenia połowicznego, zaburzeń widzenia ze ślepotą włącznie, głuchoty i porażenia nerwów czaszkowych, po dokanałowym podaniu liposomalnej cytarabiny [42]. Co ważne nie obserwuje się zgonów związanych z toksycznością terapii. Małą toksyczność i dobrą tolerancję preparatu DepoCyte® zapewnia jego liposomalna forma.

UWAGI KOŃCOWE

Kierunki badań nad nowymi lekami często opierają się na chemicznej modyfikacji chemioterapeutyków o udowodnionym działaniu farmakologicznym. Poszukiwanie nowych form podaży związków leczniczych charakteryzujących się wyższym indeksem bezpieczeństwa terapeutycznego stanowi duże wyzwanie dla dzisiejszego przemysłu farmaceutycznego. Jest to zagadnienie niezwykle ważne ze względu na główną cechę komórek nowotworowych jaką jest niekontrolowany inwazyjny wzrost, charakteryzujący się dużą intensywnością podziałów oraz zdolnością do tworzenia ognisk przerzutowych. Do zdecydowanie nowoczesnych sposobów podawania substancji czynnych można zaliczyć wykorzystanie nanonośników. Nanonośniki o optymalnych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych transportujące daną substancję czynną są łatwiej przyjmowane przez komórki, niż klasyczne odpowiedniki tych substancji. Głównym celem zamykania leków w nanocząstkach jest zwiększenie dostaw do komórek docelowych oraz zmniejszenie toksycznego oddziaływania uwalnianego leku na organy i tkanki nie biorące udziału w leczeniu. Obie sytuacje w rezultacie zwiększają wskaźnik powodzenia terapii.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Bangham, R.W. Horne, *J Mol Biol*, 1964, **8**, 660
- [2] D. Romero, *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, **13**, 464
- [3] M. Machaczka, M. Rucińska, M. Jabłoński, *Przegl Lek*, 1998, **8**, 407
- [4] J. Wen, *Blood*, 2000, **12**, 3900
- [5] B.A. Parker, M. Santarelli, *J Clin Oncol*, 1993, **11**, 248
- [6] M. Hänel, N. Kröger, M.M Hoffknecht, S.O. Peters, *Ann Hematol*, 2000, **79**, 304
- [7] H. Nüchel, J. Dürig, U. Dührsen, *Ann Hematol*, 2003, **82**, 481
- [8] K.S. Zuckerman, *J Clin Oncol*, 1990, **8**, 248
- [9] T. Philip, P. Biron, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1993, **19**, 1371
- [10] R. Chopra, A.K. McMillan, *Blood*, 1993, **81**, 1137
- [11] E.M. Bessell, F. Graus, *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 945
- [12] E.R. Gaynor, J.E. Ultmann, H.M. Golomb, *J Clin Oncol*, 1985, **3**, 1596
- [13] C. Guglielmi, S. Amadori, M. Martelli, *Leuk Lymphoma*, 1992, **7**, 205
- [14] R. Pettengell, G.R. Morgenstern, P.J. Woll, *Blood*, 1993, **82**, 3770
- [15] P. Schulman, K. McCarroll, M.R. Cooper, *Med Pediatr Oncol*, 1990, **18**, 482
- [16] L.J. Swinnen, G.M. Mullen, *Blood*, 1995, **86**, 3333
- [17] M.J. Watts, S.J. Ings, D. Leverett, *Br J Cancer*, 2000, **82**, 278
- [18] J. Alexandre, *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**, 236
- [19] F. Spreafico, M. Massimino, R. Luksch, *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 2783
- [20] S. Akilesh, N. Juair, J.S. Duffield, *Am J Kidney Dis*, 2014, **63**, 843
- [21] P. Anderson, D. Aguilera, M. Pearson, *Cancer Control*, 2008, **15**, 38
- [22] R. Chugh, T. Wagner, *Cancer*, 2007, **109**, 2315
- [23] D. Iżycki, S. Nawrocki, *Współczesna Onkol*, 2004, **8**, 124
- [24] P. Rathee, H. Chaudhary, *Pharm Innov Jour*, 2012, **12**, 90
- [25] J.E. Mulder, J.P. Bilezikian, *J Clin Densitom*, 2004, **7**, 432

- [26] W. Leppert, T. Buss, *Curr Pain Headache Rep*, 2012, **16**, 307
- [27] C.F. Thorn, C. Oshiro, S. Marsh, *Pharmacogenet Genomics*, 2011, **21**, 440
- [28] R.L. Jones, Ch. Swanton, M. Ewer, *Expert Opin Drug Saf*, 2006, **5**, 791
- [29] O. Tacar, P. Sriamornsak, *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**, 157
- [30] A.D. Bangham, M.W. Hill, *Methods in Membrane Biology*, New York, 1974
- [31] F. Szoka, D. Papahadjopoulos, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, **75**, 4194
- [32] W.T. Al-Jamal, K. Kostarelos, *Nanomed*, 2007, **2**, 85
- [33] D. Peer, J.M. Karp, S. Hong, R. Langer, *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**, 751
- [34] M. Ferrari, *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**, 161
- [35] O.V. Salata, *J Nanobiotechnol*, 2004, **2**, 3
- [36] L. Zhang, F.X. Gu, *Clin Pharmacol Ther*, 2008, **83**, 761
- [37] J.E. Riviere, *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2009, **1**, 26
- [38] A. Nagayasua, K. Uchiyama *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, **40**, 75
- [39] T.L. Andresen, S.S. Jensen, *Prog Lipid Res*, 2005, **44**, 68
- [40] R.K. Jain, T. Stylianopoulos, *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, **7**, 653
- [41] N. Gokbuget, C.M. Hartog, R. Bassan, *Haematologica*, 2011, **96**, 238
- [42] M. Długosz-Danecka, W. Jurczak, K. Krawczyk, *Acta Haematol Pol*, 2014, **45**, 54

Praca wpłynęła do Redakcji 8 lutego 2024 r.

PRZEGLĄD TOKSYN WYSTĘPUJĄCYCH W GRZYBACH

OVERVIEW OF MUSHROOM TOXINS

**Piotr Najgebauer^{1*}, Monika Staś-Bobis¹,
Teobald Kupka¹**

¹Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii, ul. Oleska 48, 45-052 Opole
**e-mail: 122217@student.uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Przegląd toksyn grzybowych

1.1. Podstawowa charakterystyka toksyn grzybowych

2. Opisy wybranych toksyn

2.1. Neurotoksyny

2.1.1. Kwas ibotenowy i muscymol

2.1.2. Muskaryna

2.1.3. Kwas akromelowy

2.1.4. Psylocybina i psylocyna, aeruginascyna, bufotenina, baecystyna, nor-baecystyna

2.2. Nefrotoksyny

2.2.1. Orelanina

2.2.2. Kwas 2-amino-4,5-heksadienowy

2.3. Hepatotoksyny

2.3.1. Amatoksyny, phollotoksyny i wirotoksyny

2.4. Hepatotoksyny

2.4.1. Gyromitryna

2.5. Miostatyny

2.5.1. Kwas cycloprop-2-enokarboksylowy

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Piotr Najgebauer ukończył studia magisterskie na kierunku chemia na Uniwersytecie Opolskim. Prace inżynierską oraz magisterską wykonał w Zakładzie Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego.



<https://orcid.org/0000-0001-5322-9894>

dr Monika Staś-Bobis Studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Praca doktorska na temat: "Właściwości konformacyjne oksazoloaminokwasów". 2-miesięczny staż w Narodowym Uniwersytecie Dong Hwa, Hualien, Tajwan oraz miesięczny staż w Instytucie Chemii Fizycznej i Teoretycznej Politechniki w Graz, Austria. Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, 2-letni staż podoktorski w Instytucie Chemii Organicznej i Biochemii Czeskiej Akademii Nauk w Pradze. Od 2019 adiunkt na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego, Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Zainteresowania naukowe to modyfikacje łańcucha głównego peptydów i ich wpływ na właściwości tych związków.



<https://orcid.org/0000-0002-7854-0141>

Prof. dr hab. Teobald Kupka (rocznik 1954) rozpoczął swoją przygodę z chemią w ostatniej klasie szkoły podstawowej. Magister chemii (1979, Instytut Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach). Od 1980 pracował w zespole profesora Jana Olgierda Dziegielewskiego (UŚI). W latach 90-tych przebywał w Grecji (University of Ioannina, NATO Expert Visit). Od 1998 pracował w University of Waterloo, w latach 2001-2005 w Argonne National Laboratory (Chicago) i Academia Sinica, Taiwan (2005-2006).

Od 2014 współorganizował coroczne konferencje międzynarodowe w Opolu, Tajpei i Wuhan (Polish-Taiwanese Conference "From molecular modeling to nano- and biotechnology" i podobne).

Zainteresowania naukowe: badania eksperymentalne (NMR, IR/R) i teoretyczne (modelowanie molekularne). Promotor 4 doktoratów (3 w trakcie). Opublikował 121 publikacji 2000 cytowań, szereg rozdziałów w książkach, 1 patent, Hirsch 28.



<https://orcid.org/0000-0002-6252-3822>

ABSTRACT

Mushroom toxins are diversified range of toxic chemical compounds. They vary significantly not only in structures but also in toxicity and level of risk they pose. Some, such as amatoxins, are lethal, while others, like psilocybin are intentionally used as hallucinogens. Certain toxins, such as coprine, may be harmful only under specific conditions. Despite centuries of awareness regarding the potential toxicity of mushrooms, intoxications resulting from mushroom consumption still occur.

In this review, our aim is to provide an overview of the mushroom toxins. The first part of this work presents the overview of mushroom toxins, detailing their basic features such as structures and toxicity, along with mushroom species in which they occur. In the second part of this article, we describe selected toxins grouped by their toxicity, into five categories: neurotoxins, hepatotoxins, cytotoxins, nephrotoxins and myostatins.

Keywords: mushroom toxins, mycotoxins, poisonous mushroom, toxic compounds, biologically active compounds

Słowa kluczowe: toksyny grzybów, mykotoksyny, grzyby trujące, substancje toksyczne, związki biologicznie czynne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Muscymol [forma NH] – 5-aminometylo 1,2-oksazol-3-on
Muscymol forma OH] – 5-aminometylo 1,2-oksazol-3-ol
Muscymol [jon obojnaczy] – 1,2-oksazol-3-an aminometylu

WPROWADZENIE

Grzyby mają zauważalny udział w diecie większości kultur. Popularność swą zawdzięczają zarówno walorom smakowym, odżywczym, jak i przyzwyczajeniom kulturowym. Faktem znanym od stuleci jest, iż niektóre ich gatunki są toksyczne dla człowieka, mimo to nadal zdarzają się zatrucia grzybami [1]. Część z nich, jak muchomor czerwony (*Amanita muscaria*) jest bardzo szeroko rozpoznawalna, (choć akurat wspomniany gatunek nie należy do szczególnie niebezpiecznych, w odróżnieniu od swego krewniaka – muchomora zielonawego (*Amanita phalloides*) [2, 3]).

Toksyny grzybów towarzyszą ludziom od zarania dziejów. Stanowią głównie zagrożenie dla amatorów grzybów leśnych oraz są źródłem dolegliwości, takich jak mdłości [4], wymioty [5], ból brzucha, biegunka [6] czy nawet przyczyną śmierci [1]. Celem prezentowanej pracy jest charakterystyka toksyn występujących w grzybach kapeluszowych, które zostały opisane w literaturze naukowej (podanej w poniższej Tabeli 1). Do każdego związku dołączono jego strukturę, gatunek grzyba, z którego były wyizolowane oraz jaki rodzaj toksyczności wykazują. Wybrane z nich zostały także omówione w nieco szerszym zakresie. Przedstawione zestawienie może stać się źródłem inspiracji do pogłębiania wiedzy na temat toksyn grzybów, ich mechanizmu działania oraz możliwości ich wykorzystania jako potencjalnych leków.

1. PRZEGLĄD TOKSYN GRZYBOWYCH

1.1. PODSTAWOWA CHARAKTERYSTYKA TOKSYN GRZYBÓW

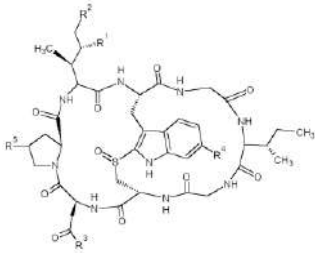
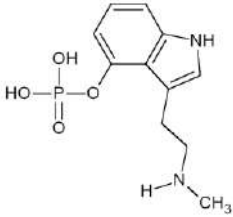
Do najważniejszych elementów charakterystyki toksyn należy rodzaj ich toksyczności. Informuje on jak wpływa dana toksyna na organizm ludzki. Wśród toksyn można wyróżnić między innymi neurotoksyny (oddziałujące na układ nerwowy), hepatotoksyny (oddziałujące na wątrobę), nefrotoksyny (oddziałujące na nerki) i miotoksyny (oddziałujące na mięśnie).

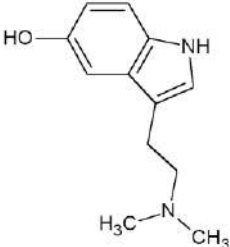
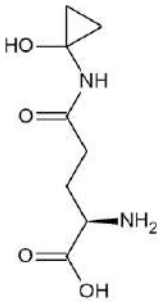
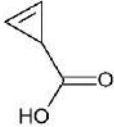
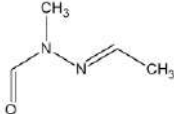
W Tabeli 1 przedstawiono zestawienie toksyn grzybów kapeluszowych wraz z rodzajem toksyczności jakie wykazują oraz gatunki grzybów, które je produkują.

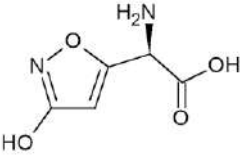
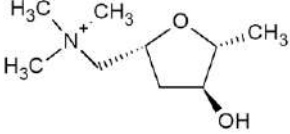
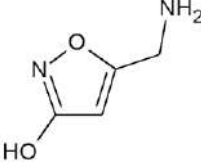
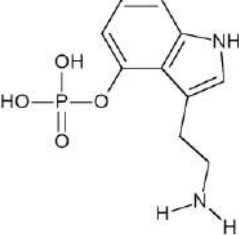
Tabela 1. Zestawienie toksyn występujących w grzybach: nazwy i struktury, toksyczność, gatunki grzybów, wykazujących ich obecność oraz piśmiennictwo

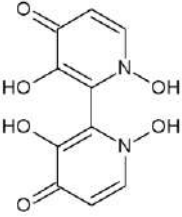
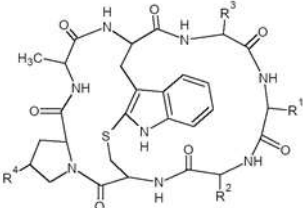
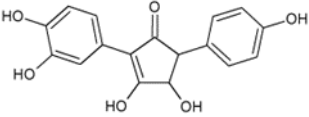
Table 1. Mushroom toxins: their names and structures, toxicity, mushroom species showing their presence and bibliography

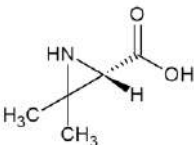
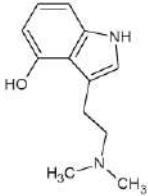
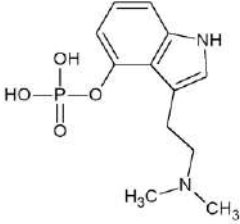
Toksyna	Rodzaj toksyczności	Występowanie-gatunki grzybów	Odnośniki literaturowe
<p>Kwas akromelowy (A)</p> <p>The structure shows a central five-membered imidazole ring. At the 2-position, there is a carboxylic acid group (-COOH). At the 4-position, there is a side chain consisting of a methylene group (-CH2-), a chiral center with a hydroxyl group (-OH) and a propionic acid group (-CH2-CH2-COOH), and another methylene group (-CH2-).</p>	Neurotoksyna	<i>Clitocybe acromelalga</i> , <i>Paralepistopsis acromelalga</i> , <i>Paralepistopsis amoenolens</i>	[7-11]
<p>Aeruginascyna</p> <p>The structure features an indole ring system. At the 3-position of the indole, there is a phosphate group (-O-P(=O)(OH)-). At the 2-position, there is a side chain consisting of a methylene group (-CH2-), a quaternary ammonium group (-N+(CH3)3), and another methylene group (-CH2-).</p>	Neurotoksyna	<i>Pholiotina cyanopus</i> , <i>Inocybe corydalina</i> , <i>Pluteus americanus</i> , <i>Pluteus glaucotinctus</i> , <i>Pluteus salicinus</i> , <i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>Psilocybe cubensis</i> , <i>Psilocybe cyanescens</i> , <i>Psilocybe mexicana</i> , <i>Psilocybe ovoideocystidiata</i> , <i>Psilocybe semilanceata</i> , <i>Psilocybe zapotecorum</i>	[12-16]
<p>Kwas 2-amino-4,5-heksadienowy</p> <p>The structure is a six-carbon chain with a carboxylic acid group (-COOH) at C1, an amino group (-NH2) at C2, and a terminal vinyl group (-CH=CH2) at C6.</p>	Nefrotoksyna	<i>Amanita smithiana</i> , <i>Amanita proxima</i> , <i>Amanita pseudoporphyria</i> , <i>Amanita neoovoidea</i>	[17-19]

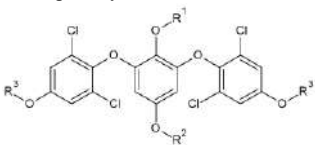
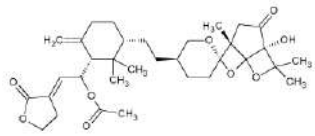
<p>Amatoksyny</p> <p>α-amanityna - $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=NH_2$, $R_4=OH$, $R_5=OH$</p> <p>β-amanityna - $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=OH$, $R_4=OH$, $R_5=OH$</p> <p>γ-amanityna - $R_1=H$, $R_2=OH$, $R_3=NH_2$, $R_4=OH$, $R_5=OH$</p> <p>ϵ-amanityna - $R_1=H$, $R_2=OH$, $R_3=OH$, $R_4=OH$, $R_5=OH$</p> <p>Amanina - $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=OH$, $R_4=H$, $R_5=OH$</p> <p>Amaninamid - $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=NH_2$, $R_4=H$, $R_5=OH$</p> <p>Amanullina - $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=NH_2$, $R_4=OH$, $R_5=OH$</p> <p>Kwas amanullinowy - $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=NH_2$, $R_4=OH$, $R_5=OH$</p> <p>Proamanullina - $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=NH_2$, $R_4=OH$, $R_5=H$</p> 	<p>Cytotoksyny, Hepatotoksyny</p>	<p><i>Amanita virosa</i>, <i>Amanita bisporigera</i>, <i>Amanita exitialis</i>, <i>Amanita subjunquillea</i>, <i>Amanita fuliginea</i>, <i>Amanita phalloides</i>, <i>Amanita verna</i>, <i>Amanita ocreata</i>, <i>Amanita bisporidea</i>, <i>Lepiota brunneoincarnata</i>, <i>Lepiota josserandii</i>, <i>Lepiota subincarnata</i>, <i>Lepiota helveola</i>, <i>Lepiota castanea</i>, <i>Galerina marginata</i></p>	<p>[2, 19-35]</p>
<p>Baeocystyna</p> 	<p>Neurotoksyna</p>	<p><i>Psilocybe germanica</i>, <i>Psilocybe semilanceata</i>, <i>Inocybe aeruginascens</i>, <i>Psilocybe cubensis</i>, <i>Psilocybe cyanescens</i>, <i>Pholiotina cyanopus</i>, <i>Inocybe corydalina</i>, <i>Gymnopilus dilepis</i>, <i>Panaeolus cinctulus</i>, <i>Pholiotina cyanopus</i>, <i>Pluteus americanus</i>, <i>Pluteus glaucotinctus</i>, <i>Pluteus salicinus</i>, <i>Psilocybe baeocystis</i>,</p>	<p>[12-16, 36-39]</p>

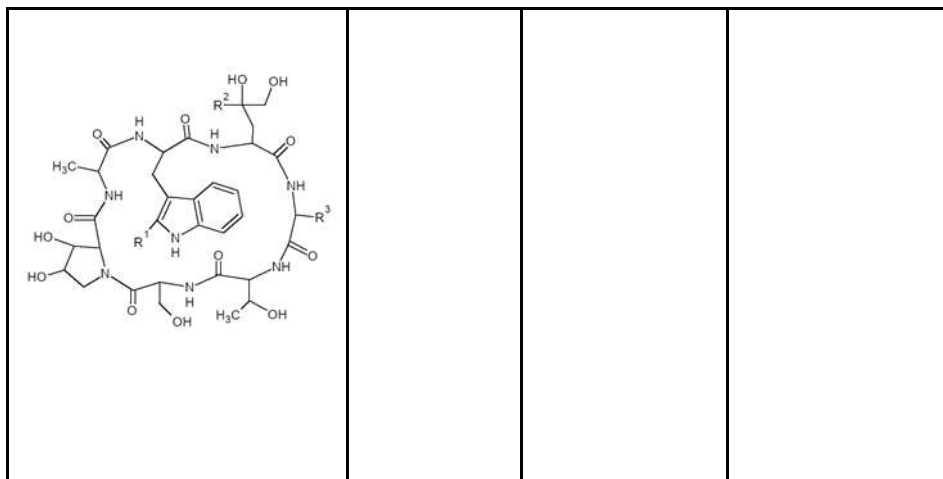
		<i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>Psilocybe medullosa</i> , <i>Psilocybe mexicana</i> , <i>Psilocybe ovoideocystidiata</i> , <i>Psilocybe serbica</i> , <i>Psilocybe subaeruginosa</i> , <i>Psilocybe zapotecorum</i>	
Bufotenina 	Neurotoksyna	<i>Amanita citrina</i> , <i>Amanita porphyria</i> , <i>Amanita tomentella</i>	[13, 40]
Kopryna* 	*Nie jest sama w sobie toksyczna. Jest jednak inhibitorem dehydrogenazy acetaldehydowe, wskutek czego, spożyta wraz z alkoholem, wywołuje zatrucie aldehydem octowym.	<i>Coprinopsis atramentaria</i> , <i>Coprinellus micaceus</i> , <i>Coprinus comatus</i>	[41-43]
Kwas cycloprop-2-enokarboksylowy 	Miostatyna	<i>Russula subnigricans</i>	[44-46]
Gyromitryna (hydrolizowana do monometylohydrazyny) 	Hepatotoksyna, Neurotoksyna, Kancerogen	<i>Gyromitra esculenta</i> , <i>Gyromitra gigas</i> , <i>Gyromitra fastigiata</i> ,	[47-56]

<p>Kwas ibotenowy</p> 	Neurotoksyna	<i>Amanita muscaria</i> , <i>Amanita regalis</i> , <i>Amanita pantherina</i>	[57-60]
<p>Muskaryna</p> 	Neurotoksyna	<i>Amanita muscaria</i> , <i>Inocybe serotina</i> , <i>Clitocybe serussata</i> , <i>Clitocybe dealbata</i> , <i>Clitocybe phyllophilla</i> , <i>Clitocybe rivulosa</i>	[61, 62]
<p>Muscymol</p> 	Neurotoksyna	<i>Amanita muscaria</i> , <i>Amanita pantherina</i> , <i>Amanita regalis</i>	[37, 63-70]
<p>Norbaeocystyna</p> 	Neurotoksyna	<i>Pholiotina cyanopus</i> , <i>Inocybe corydalina</i> , <i>Panaeolus cinctulus</i> , <i>Pluteus americanus</i> , <i>Pluteus glaucotinctus</i> , <i>Pluteus salicinus</i> , <i>Psilocybe baeocystis</i> , <i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>Psilocybe cubensis</i> , <i>Psilocybe cyanescens</i> , <i>Psilocybe medullosa</i> , <i>Psilocybe mexicana</i> , <i>Psilocybe ovoideocystidiata</i> , <i>Psilocybe semilanceata</i> , <i>Psilocybe serbica</i> , <i>Psilocybe zapotecorum</i>	[12-16, 37, 38]

<p>Orelanina</p> 	<p>Nefrotoksyna</p>	<p><i>Cortinarius orellanum</i>, <i>Cortinarius henrici</i>, <i>Cortinarius orellanoides</i>, <i>Cortinarius specisissimus</i>, <i>Cortinarius rainierensis</i> <i>Cortinarius rubellus</i>,</p>	<p>[71-74]</p>
<p>Fallotoksyny</p> <p>Falloina - $R_1=CH_3$, $R_2=CH(OH)CH_3$, $R_3=CH_2(CH_3)_2OH$, $R_4=OH$</p> <p>Falloidyna - $R_1=CH_3$, $R_2=CH(OH)CH_3$, $R_3=CH_2C(CH_3, CH_2OH)_2OH$, $R_4=OH$</p> <p>Fallisyna - $R_1=CH_3$, $R_2=CH(OH)CH_3$, $R_3=CH_2C(CH_2OH)_2OH$, $R_4=OH$</p> <p>Fallacyna - $R_1=CH(CH_3)_2$, $R_2=CH(OH)COOH$, $R_3=CH_2C(CH_3)_2OH$, $R_4=OH$</p> <p>Fallacydyna - $R_1=CH(CH_3)_2$, $R_2=CH(OH)COOH$, $R_3=CH_2C(CH_3, CH_2OH)_2OH$, $R_4=OH$</p> <p>Fallisacyna - $R_1=CH(CH_3)_2$, $R_2=CH(OH)COOH$, $R_3=CH_2C(CH_2OH)_2OH$, $R_4=OH$</p> <p>Fallina - B $R_1=CH_2Ph$, $R_2=CH(OH)CH_3$, $R_3=CH_2C(CH_3)_2OH$, $R_4=H$</p> <p>Profalloina - $R_1=CH_3$, $R_2=CH(OH)CH_3$, $R_3=CH_2C(CH_3)_2OH$, $R_4=H$</p> 	<p>Cytotoksyna, hepatotoksyna</p>	<p><i>Amanita virosa</i>, <i>Amanita subjunquillea</i>, <i>Amanita fuliginea</i>, <i>Amanita phalloides</i>,</p>	<p>[27, 29, 75-78]</p>
<p>Inwolotyna</p> 	<p>Hemotoksyna</p>	<p><i>Paxillus involutus</i></p>	<p>[6, 79-82]</p>

<p>Pleurocybellazyrydyna**</p>  <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydrogen atom (H) with a dashed bond, a hydroxyl group (OH) with a wedged bond, and two methyl groups (CH₃). The nitrogen atom (HN) is also bonded to the central carbon.</p>	Neurotoksyna	<i>Pleurocybella porrigens</i>	[83]
<p>Psilocyna</p>  <p>The structure shows a 5-hydroxytryptamine derivative with a dimethylaminoethyl side chain. The indole ring has a hydroxyl group (HO) at the 5-position and a dimethylaminoethyl group (-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂) at the 3-position.</p>	Neurotoksyna	<i>Psilocybe bohémica</i> , <i>Psilocybe cubensis</i> , <i>Psilocybe cyanescens</i> , <i>Pholiotina cyanopus</i> , <i>Gymnopilus dilepis</i> , <i>Inocybe aeruginascens</i> , <i>Inocybe corydalina</i> , <i>Panaeolus cinctulus</i> , <i>Pluteus americanus</i> , <i>Pluteus glaucotinctus</i> , <i>Pluteus salicinus</i> , <i>Psilocybe caeruleascens</i> , <i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>Psilocybe medullosa</i> , <i>Psilocybe mexicana</i> , <i>Psilocybe ovoideocystidiata</i> , <i>Psilocybe semilanceata</i> , <i>Psilocybe serbica</i> , <i>Psilocybe subaeruginosa</i> , <i>Psilocybe zapotecorum</i>	[12, 13, 15, 16, 36, 37, 57]
<p>Psylocybina</p>  <p>The structure shows a 5-phosphoryltryptamine derivative with a dimethylaminoethyl side chain. The indole ring has a phosphoryl group (-O-P(=O)(OH)₂) at the 5-position and a dimethylaminoethyl group (-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂) at the 3-position.</p>	Neurotoksyna	<i>Psilocybe semilanceata</i> , <i>Inocybe aeruginascens</i> , <i>Psilocybe bohémica</i> , <i>Psilocybe cubensis</i> , <i>Psilocybe cyanescens</i> , <i>Gymnopilus dilepis</i> , <i>Inocybe corydalina</i> , <i>Panaeolus cinctulus</i> , <i>Pholiotina cyanopus</i> ,	[13, 15, 16, 36, 37]

		<i>Pluteus americanus</i> , <i>Pluteus glaucotinctus</i> , <i>Pluteus salicinus</i> , <i>Psilocybe caerulescens</i> , <i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>Psilocybe cubensis</i> , <i>Psilocybe cyanescens</i> , <i>Psilocybe medullosa</i> , <i>Psilocybe mexicana</i> , <i>Psilocybe ovoideocystidiata</i> , <i>Psilocybe semilanceata</i> , <i>Psilocybe serbica</i> , <i>Psilocybe subaeruginosa</i> , <i>Psilocybe zapotecorum</i>	
<p>Russupheliny</p> 	Cytotoksyna	<i>Russula subnigricans</i>	[84-86]
<p>Saponacolidy</p> 	Miotoksyna	<i>Tricholoma terreum</i> , <i>Tricholoma equestre</i>	[87]
<p>Virotoksyny</p> <p>Viroidyna - $R_1=SO_2$, $R_2=CH_3 \cdot C(R)$, $R_3=CH(CH_3)_2$</p> <p>Alloviroidyna - $R_1=SO_2$, $R_2=CH_3 \cdot C(S)$, $R_3=CH(CH_3)_2$</p> <p>Desoxoviroidyna - $R_1=SO_2$, $R_2=CH_3$, $R_3=CH(CH_3)_2$</p> <p>α-viroidyna - $R_1=SO_2$, $R_2=CH_3$, $R_3=CH_3$</p> <p>viroizyna- $R_1=SO_2$, $R_2=CH_2OH$, $R_3=CH(CH_3)_2$</p>	Cytotoksyna, hepatotoksyna	<i>Amanita virosa</i> , <i>Amanita phalloides</i>	[88-96]



2. OPISY WYBRANYCH TOKSYN

2.1. NEUROTOKSYNY

2.1.1. Kwas ibotenowy i muscymol

Kwas ibotenowy jest substancją o heterocyklicznym pierścieniu izoksazolowym. Jego biosynteza obejmuje zamknięcie pierścienia i dekarboksylację kwasu β -hydroksyglutaminowego [57]. Kwas ibotenowy jest nieselektywnym agonistą receptorów kwasu glutaminowego, będącego jednym z neuroprzekaźników, co wynika z faktu, iż struktury obu związków są podobne [58] oraz ze zdolności kwasu ibotenowego do przenikania bariery krew-mózg [60]. Z tego powodu jest on wykorzystywany do lezji, mających na celu dokładniejsze zbadanie i lepsze zrozumienie działania ośrodkowego układu nerwowego [59].

Muscymol jest produktem dekarboksylacji kwasu ibotenowego [97], występującym w trzech formach tautomerycznych [65]. Są to 5-aminometylo 1,2-oksazol-3-on [forma NH], 5-aminometylo 1,2-oksazol-3-ol [forma OH] oraz 1,2-oksazol-3-an aminometylu [jon obojnaczy]. Wykazuje on działanie neurotoksyczne wynikające z jego budowy oraz zdolności do pokonywania bariery krew-mózg. Muscymol zalicza się do analogów strukturalnych kwasu γ -aminomasłowego (GABA) [66], przez co oddziałuje jako agonista na receptory tego neuroprzekaźnika [69]. Wspomniana neurotoksyczność czyni go interesującym obiektem badań z dziedziny medycyny, jak na przykład terapia choroby Alzheimera [67] czy epilepsji [68]. Od wieków był też wykorzystywany jako środek halucynogeny [70].

2.1.3 Muskaryna

Muskaryna jest związkiem o heterocyklicznym pierścieniu furanowym, jak też czwartorzędową solą amoniową. Jest ona nieselektywnym agonistą receptorów muskarynowych [61], co wynika ze strukturalnego podobieństwa muskaryny do acetylocholino, będącej jednym z neuroprzekaźników. Nie jest ona zdolna do przenikania bariery krew-mózg, jednak wykazuje znaczną trwałość [62]. Z racji efektów ubocznych nie jest stosowana w medycynie, choć znajduje zastosowanie w badaniu szlaków sygnałowych [98].

2.1.4 Kwas akromelowy

Kwas akromelowy jest związkiem zaliczającym się do kainoidów, są trzy odmiany tego kwasu A, B i C. Oddziałuje on na receptory glutaminowe jako ich agonista, podobnie jak kwas kainowy, od którego jest znacznie silniejszy [9].

2.1.4 Psylocybina i psylocyna, aeruginascyna, bufotenina, baeocystyna, norbaeocystyna

Psylocybina (oraz psylocyna, będąca produktem jej defosforylacji), a także aeruginascyna, bufotenina, baeocystyna i norbaeocystyna są alkaloidami tryptaminowymi [12, 36, 39]. Oddziałują one agonistycznie z receptorami 5-hydroksytryptaminowymi, co wynika z ich strukturalnego podobieństwa do serotoniny, będącej jednym z neuroprzekaźników [37]. Są one zdolne do przenikania bariery krew-mózg. Ich aktywność biologiczna mogłaby potencjalnie znaleźć zastosowanie w terapii stanów lękowych czy depresyjnych [99]. Od wieków stosowane są one jako środki halucynogenne [37].

2.2. NEFROTOKSYNY

2.2.1. Orelanina

Orelanina jest związkiem o dwóch heterocyklicznych pierścieniach pirydynowych. Jest ona nefrotoksyną, działającą z dużym opóźnieniem. Dokładny mechanizm jej działania nie jest znany, choć może wynikać z jej struktury - bipirydyny. Inne związki z tej grupy, stosowane między innymi jako herbicydy, np. parakwat, mogą ulegać redukcji do rodników, a następnie utlenieniu do rodni-

ków nadtlenkowych [71]. Prowadzić może do niewydolności nerek, trwałego uszkodzenia tego organu, w tym wymagającego jego transplantacji [72].

2.2.2. Kwas 2-amino-4,5-heksadienowy

Kwas 2-amino-4,5-heksadienowy jest nefrotoksyną, lecz, inaczej niż w przypadku orelaniny objawy zatrucia nim pojawiają się dość szybko. Prowadzić może do ciężkiego, choć odwracalnego uszkodzenia nerek wskutek zapalenia nerek [17-19].

2.3. HEPATOTOKSYNY

2.3.1. Amatoksyny, fallotoksyny i wirotoksyny

Amatoksyny, fallotoksyny oraz wirotoksyny należą do oligopeptydów cyklicznych.

Amatoksyny zawierają w swej strukturze 8 grup aminokwasowych oraz są bicykliczne. Są inhibitorami polimerazy RNA (przede wszystkim typu II), przez co wykazują działanie cytotoksyczne [94, 96], zaś najpoważniej uszkodzonym organem jest wątroba.

Fallotoksyny zawierają w swojej strukturze 7 grup aminokwasowych [95] oraz są bicykliczne. Działają one stabilizująco na filamety F-aktynowe oraz stymulują polimeryzację G-aktyny [90]. Działają szybciej niż amatoksyny, ale są mniej groźne [92].

Wirotoksyny są z kolei monocyklicznymi pentapeptydami. Podobnie jak fallotoksyny, działają stabilizująco na filamety F-aktynowe oraz stymulują polimeryzację G-aktyny [90]. Działają szybciej niż amatoksyny, ale są mniej groźne [92].

2.4. CYTOTOKSYNY

2.4.1. Gyromitryna

Giromitryna, ze względu na swoją strukturę, łatwo hydrolizuje do monometylohydrazyny, przez co wykazuje toksyczność w kilku obszarach. Działa zarówno hepatotoksycznie [49] jak i neurotoksycznie [47], przejawia też działanie kancerogenne [55].

2.5. MIOSTATYNY

2.4.1. Kwas cycloprop-2-enokarboksylowy

Kwas cycloprop-2-enokarboksylowy wywołuje rabdomiolizę [44, 46]. Jest ona rezultatem wzrostu stężenia jonów wapnia we wnętrzu komórek mięśniowych wskutek zużycia w nich ATP, co skutkuje rozpadem tychże komórek. Zwykle objawy zatrucia obejmują ból w klatce piersiowej, bóle mięśni, mdłości, torsje [45].

UWAGI KOŃCOWE

Toksyny wytwarzane przez grzyby to liczna i zróżnicowana pod wieloma względami grupa związków. Bardzo zróżnicowane jest także stwarzane przez nie zagrożenie oraz jego charakter.

Do najgroźniejszych dla życia i zdrowia należą cykliczne oligopeptydy, a zwłaszcza amatoksyny. W porównaniu z innymi toksynami toksycznymi związkami wytwarzanymi przez grzyby kapeluszowe, stwarzają wyższe ryzyko zgonu lub spowodowania poważnego uszczerbku na zdrowiu, na czele z uszkodzeniem wątroby w stopniu tak znacznym, iż często konieczna jest transplantacja tego organu.

Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku neurotoksyn. Rzadko wywołują one śmiertelne zatrucia, co jednak nie oznacza, iż nie stanowią zagrożenia, choć innego rodzaju. Wiele z nich, będąc analogami neuroprzebieżników, wykazują działanie psychoaktywne, halucynogenne. Z tego powodu zawierające je grzyby są często spożywane intencjonalnie. Choć zjawisko to nie jest niczym nowym, wykorzystywano je bowiem w ten sposób od wieków, w różnych kulturach, to obecnie przybiera ono na sile.

PODZIĘKOWANIE

Dla upamiętnienia 60-lecia funkcjonowania kierunku Chemia na Uniwersytecie Opolskim oraz jego poprzednim wcieleniu, Wyższej Szkole Pedagogicznej im. Powstańców Śląskich w Opolu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E.M. Meisel, B. Morgan, M. Schwartz, Z. Kazzi, H. Cetin, A. Sahin, *Wilderness Environ. Med.*, 2022, **33**, 412.
- [2] J. Garcia, V.M. Costa, A. Carvalho, P. Baptista, P.G. de Pinho, M. de Lourdes Bastos, F. Carvalho, *Food Chem. Toxicol.*, 2015, **86**, 41.
- [3] S. Dluholucký, M. Snitková, M. Knapková, M. Cibirová, Z. Mydlová, *Toxicon*, 2022, **219**, 106927.

- [4] F.I. Rampolli, P. Kamler, C. Carnevale Carlino, F. Bedussi, *Eur. J. Intern. Med.*, 2021, **8**, 002212.
- [5] M. Łukasik-Głębocka, A. Druzd, M. Naskret, *Przegl. Lek.*, 2011, **68**, 449.
- [6] R. Wennig, F. Eyer, A. Schaper, T. Zilker, H. Andresen-Streichert, *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2020, **117**, 701.
- [7] K. Konno, K. Hashimoto, Y. Ohfune, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 4807.
- [8] Y. Ishida, H. Ouchi, T. Kan, H. Shinohara, K. Nakajima, Y. Nagaoka, *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 2022, **63**, 79.
- [9] S.X. Lin, M.A. Curtis, J. Sperry, *Biorg. Med. Chem.*, 2020, **28**, 115820.
- [10] D.B. Sattelle, M.-I. Sepúlveda, H. Shinozaki, M. Ishida, *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 1994, **25**, 87.
- [11] S. Funayama, G.A. Cordell, *Alkaloids: A Treasury of Poisons and Medicines.*, Academic Press, Cambridge, 2014.
- [12] M. Halama, A. Poliwooda, I. Jasicka-Misiak, P.P. Wiczorek, R. Rutkowski, *Open Life Sciences*, 2014, **10**, 40.
- [13] C. Lenz, A. Sherwood, R. Kargbo, D. Hoffmeister, *ChemPlusChem*, 2021, **86**, 28.
- [14] A.M. Sherwood, A.L. Halberstadt, A.K. Klein, J.D. McCorvy, K.W. Kaylo, R.B. Kargbo, P. Meisenheimer, *J. Nat. Prod.*, 2020, **83**, 461.
- [15] K. Gotvaldová, J. Borovička, K. Hájková, P. Cihlářová, A. Rockefeller, M. Kuchař, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**, 14068.
- [16] K. Gotvaldová, K. Hájková, J. Borovička, R. Jurok, P. Cihlářová, M. Kuchař, *Drug Test. Anal.*, 2021, **13**, 439.
- [17] M. Kirchmair, P. Carrilho, R. Pfab, B. Haberl, J. Felgueiras, F. Carvalho, J. Cardoso, I. Melo, J. Vinhas, S. Neuhauser, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, **27**, 1380.
- [18] A. Mancini, F. Assisi, S. Balestreri, P. Angelini, M. Bozzi, C. Cuzzola, F. Davanzo, V. Giancaspro, E. Laraia, M.T. Nisi, A. Proscia, G. Tarantino, O. Vitale, F. Petrarulo, *G. Ital. Nefrol.*, 2015, **32**,
- [19] L. Gussow, *Emerg. Med. News*, 2008, **30**, 18.
- [20] J. Wu, X. Gong, Z. Hu, Q. Sun, *BMC Surg.*, 2021, **21**, 436.
- [21] F. Enjalbert, S. Rapior, J. Nouguiet-Soulé, S. Guillon, N. Amouroux, C. Cabot, *J. Toxicol.: Clin. Toxicol.*, 2002, **40**, 715.
- [22] J. Sun, H.-S. Zhang, H.-J. Li, Y.-Z. Zhang, Q. He, J.-J. Lu, Y. Yin, C.-Y. Sun, *Toxicon*, 2019, **161**, 12.
- [23] S. Sarawi, Y.-N. Shi, H. Lotz-Winter, K. Reschke, H.B. Bode, M. Piepenbring, *Phytochemistry*, 2022, **195**, 113069.
- [24] Z. Mao, Y. Yu, H. Sun, Y. Cao, Q. Jiang, C. Chu, Y. Sun, S. Huang, J. Zhang, F. Chen, *Forensic Toxicol.*, 2022, **40**, 111.
- [25] E. Kaya, I. Yilmaz, Z.A. Sinirlioglu, S. Karahan, R. Bayram, K.O. Yaykasli, S. Colakoglu, A. Saritas, *Z. Severoglu, Toxicon*, 2013, **76**, 225.
- [26] I. Yilmaz, E. Kaya, Z.A. Sinirlioglu, R. Bayram, M.G. Surmen, S. Colakoglu, *Toxicon*, 2014, **87**, 68.
- [27] K.H. Kim, S.U. Choi, K.M. Park, S.J. Seok, K.R. Lee, *Arch. Pharmacal Res.*, 2008, **31**, 579.
- [28] J. Hu, P. Zhang, J. Zeng, Z. Chen, *J. Sci. Food Agric.*, 2012, **92**, 2664.
- [29] Q. Zhou, S.-S. Tang, Z.-M. He, T. Luo, Z.-H. Chen, P. Zhang, *Mycoscience*, 2017, **58**, 267.
- [30] Q. Wang, M. Sun, H. Lv, P. Lu, C. Ma, Y. Liu, S. Liu, H. Tong, Z. Hu, Y. Gao, *Toxicon*, 2020, **174**, 43.
- [31] P. Long, F. Fan, B. Xu, Z. He, Y. Su, P. Zhang, J. Xie, Z. Chen, *Mycobiology*, 2020, **48**, 204.

- [32] R.M. Sgambelluri, S. Epis, D. Sasser, H. Luo, E.R. Angelos, J.D. Walton, *Toxins*, 2014, **6**, 2336.
- [33] I. Akata, I. Yilmaz, E. Kaya, N.C. Coskun, M. Donmez, *Toxicon*, 2020, **187**, 29.
- B.Z. Horowitz, M.J. Moss, *Amatoxin Mushroom Toxicity*. [online], StatPearls Publishing, [dostęp: 2024-02-24]. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431052/>
- [35] E. Kaya, S. Karahan, R. Bayram, K.O. Yaykasli, S. Colakoglu, A. Saritas, *Toxicol. Ind. Health*, 2015, **31**, 1172.
- [36] J. Gartz, G. Wiedemann, *Drug Test. Anal.*, 2015, **7**, 853.
- [37] R.C. Van Court, M.S. Wiseman, K.W. Meyer, D.J. Ballhorn, K.R. Amses, J.C. Slot, B.T.M. Dentinger, R. Garibay-Orijel, J.K. Uehling, *Fungal Biol.*, 2022, **126**, 308.
- [38] A.Y. Leung, A.G. Paul, *J. Pharm. Sci.*, 1968, **57**, 1667.
- [39] M. Naem, A.M. Sherwood, A.R. Chadeayne, J.A. Golen, D.R. Manke, *Acta Crystallogr. E*, 2022, **78**, 550.
- [40] R.P. Chamakura, *Forensic Sci. Rev.*, 1994, **6**, 1.
- [41] E. Hodgson, w: E. Hodgson (Ed.), *Chapter Fourteen - Toxins and Venoms*, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, Academic Press, Cambridge, 2012.
- [42] T.R. Peredy, w: P. Wexler (Ed.), *Mushrooms, Coprine*, *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, Academic Press, Cambridge, 2014.
- [43] J. Brent, R.B. Palmer, w: M.W. Shannon, S.W. Borron, M.J. Burns (Ed.), *Chapter 23 - Mushrooms*, *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose (Fourth Edition)*, W.B. Saunders, Philadelphia, 2007.
- [44] M. Matsuura, Y. Saikawa, K. Inui, K. Nakae, M. Igarashi, K. Hashimoto, M. Nakata, *Nat. Chem. Biol.*, 2009, **5**, 465.
- [45] M.K. Min, D. Lee, S.W. Shon, J.H. Ryu, I. Wang, M.J. Lee, M. Chun, T. Hyun, *Wilderness Environ. Med.*, 2022, **33**, 324.
- [46] S. Lin, M. Mu, F. Yang, C. Yang, *Wilderness Environ. Med.*, 2015, **26**, 380.
- [47] E. Lagrange, J.-P. Vernoux, *Toxins*, 2020, **12**, 482.
- [48] H. Persson, *Medicine*, 2016, **44**, 116.
- [49] J. Patočka, R. Pita, K. Kuča, *MMSL*, 2012, **81**, 61.
- [50] I. Ojanperä, w: M.J. Bogusz (Ed.), *Chapter 10 Mushroom toxins*, *Handbook of Analytical Separations*, Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2008.
- [51] K.M. Horowitz, E.L. Kong, B.Z. Horowitz, *Gyromitra Mushroom Toxicity*. [online], StatPearls Publishing, [dostęp: 2024-02-24]. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470580/>
- [52] A.M. Leathem, T.J. Dorran, *CJEM*, 2015, **9**, 127.
- [53] D. Nagel, L. Wallcave, B. Toth, R. Kupper, *Cancer Res.*, 1977, **37**, 3458.
- [54] D.E. Brooks, K.A. Graeme, w: J. Brent, K. Burkhart, P. Dargan, B. Hatten, B. Megarbane, R. Palmer, J. White (Ed.), *Gyromitra Mushrooms*, *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, Springer International Publishing, Cham, 2017.
- [55] R. Braun, W. Dittmar, U. Greeff, *J. Appl. Toxicol.*, 1981, **1**, 243.
- [56] B. Toth, K. Patil, J. Erickson, R. Kupper, *Mycopathologia*, 1979, **68**, 121.
- [57] K. Stebelska, *Ther. Drug Monit.*, 2013, **35**, 420.
- [58] J. Stříbrný, M. Sokol, B. Merová, P. Ondra, *Int. J. Legal Med.*, 2012, **126**, 519.
- [59] F. Rahim, B. Keikhaei, A. Sarkaki, A. Doulah, *Asian J. Anim. Vet. Adv.*, 2010, **5**, 13.
- [60] J.H. Rossmeisl, M.A. Higgins, D.J. Blodgett, M. Ellis, D.E. Jones, *J. Vet. Emerg. Crit. Car.*, 2006, **16**, 208.
- [61] B. Merová, P. Ondra, M. Staňková, M. Sural, J. Stříbrný, L. Hebká, K. Lemr, *J. Chromatogr. B*, 2011, **879**, 2549.

- [62] F. Xu, Y.-Z. Zhang, Y.-H. Zhang, G.-Y. Guan, K.-P. Zhang, H.-J. Li, J.-J. Wang, *Toxicon*, 2020, **179**, 72.
- [63] G. Serdaroglu, *Int. J. Quantum Chem*, 2010, **111**, 2464.
- [64] L. Brehm, K. Frydenvang, L.M. Hansen, P.O. Norrby, P. Krogsgaard-Larsen, T. Liljefors, *Struct. Chem.*, 1997, **8**, 443.
- [65] T. Kupka, M.A. Broda, P.P. Wieczorek, *Magn. Reson. Chem.*, 2020, **58**, 584.
- [66] D. Michelot, L.M. Melendez-Howell, *Mycol. Res.*, 2003, **107**, 131.
- [67] V. Pilipenko, K. Narbute, U. Beitnere, J. Rumaks, J. Pupure, B. Jansone, V. Klusa, *Eur. J. Pharmacol.*, 2018, **818**, 381.
- [68] J.D. Heiss, D.P. Argersinger, W.H. Theodore, J.A. Butman, S. Sato, O.I. Khan, *Neurosurgery*, 2019, **85**, E4.
- [69] G.A.R. Johnston, *Neurochem. Res.*, 2014, **39**, 1942.
- [70] M.R. Lee, E. Dukan, I. Milne, J. R. Coll. *Physicians Edinb.*, 2018, **48**, 85.
- [71] P.H. Bach, E.A. Lock, *Nephrotoxicity in the Experimental and Clinical Situation: Part 2*. Martinus Nijhoff Publishers, Leiden, 1987.
- [72] V.C. Danel, P.F. Saviuc, D. Garon, *Toxicon*, 2001, **39**, 1053.
- [73] H. Oubrahim, J.M. Richard, D. Cantin-Esnault, F. Seigle-Murandi, F. Trécourt, *J. Chromatogr. A*, 1997, **758**, 145.
- [74] R.J. Dinis-Oliveira, M. Soares, C. Rocha-Pereira, F. Carvalho, *Hum. Exp. Toxicol.*, 2016, **35**, 1016.
- [75] J. Zhu, L. Dou, J. Mi, Y. Bai, M. Liu, J. Shen, W. Yu, S. Zhang, X. Yu, Z. Wang, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2021, **413**, 4979.
- [76] P. Alvarado, A. Gasch-Illescas, S. Morel, M.B. Dagher-Kharrat, G. Moreno, J.L. Manjón, X. Carteret, J.-M. Bellanger, S. Rapior, M. Gelardi, P.-A. Moreau, *Biology*, 2022, **11**, 770.
- [77] T. Wieland, J.X. De Vries, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1966, **700**, 174.
- [78] Z. Zhao, H. E. E. Tian, T. Fan, X. Yang, X. Li, Y. Zhang, X. Li, A. Chen, C. Zhou, X. Zhao, *Food Control*, 2023, **146**, 109548.
- [79] L.L. Olesen, *Ugeskr. Laeger*, 1991, **153**, 445.
- [80] R. Flammer, S. Gallen, *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1983, **113**, 1555.
- [81] V. Tkach, M. Kushnir, S. de Oliveira, Y. Ivanushko, T. Morozova, J. Garcia, P. Yagodynets, J.I. Martins, The theoretical description for involutin and orellanin electrochemical determination in mushroom pulp. [online]. [dostęp: 2024-03-09]. Dostępny w Internecie: https://www.researchgate.net/publication/369920924_The_theoretical_description_for_involutin_and_orellanin_electrochemical_determination_in_mushroom_pulp
- [82] A. Stöver, B. Haberl, C. Helmreich, W. Müller, F. Musshoff, H. Fels, M. Graw, O. Groth, *Diagnostics*, 2019, **9**, 130.
- [83] T. Wakimoto, T. Asakawa, S. Akahoshi, T. Suzuki, K. Nagai, H. Kawagishi, T. Kan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1168.
- [84] A. Takahashi, T. Agatsuma, M. Matsuda, T. Ohta, T. Nunozawa, T. Endo, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, **40**, 3185.
- [85] A. Takahashi, T. Agatsuma, T. Ohta, T. Nunozawa, T. Endo, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**, 1726.
- [86] M. Matsuura, S. Kato, Y. Saikawa, M. Nakata, K. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, **64**, 602.
- [87] X. Yin, T. Feng, J.-H. Shang, Y.-L. Zhao, F. Wang, Z.-H. Li, Z.-J. Dong, X.-D. Luo, J.-K. Liu, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 7001.
- [88] H. Faulstich, A. Buku, H. Bodenmueller, T. Wieland, *Biochemistry*, 1980, **19**, 3334.

- [89] T. Wieland, w: T. Wieland (Ed.), *The Chemistry of the Amatoxins, Phallotoxins and Virotoxins, Peptides of Poisonous Amanita Mushrooms*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1986.
- [90] J. Vetter, *Toxicon*, 1998, **36**, 13.
- [91] C. Gicquaud, M. Paré, *Biochem. Cell Biol.*, 1992, **70**, 719.
- [92] M. Tavassoli, A. Afshari, A.L. Arsene, B. Mégarbane, J. Dumanov, M.M.B. Paoliello, A. Tsatsakis, F. Carvalho, M. Hashemzaei, G. Karimi, R. Rezaee, *Toxicology Reports*, 2019, **6**, 143.
- [93] D. Jansson, S.-Å. Fredriksson, A. Herrmann, C. Nilsson, *Forensic Sci. Int.*, 2012, **221**, 44.
- [94] J. Wei, J. Wu, J. Chen, B. Wu, Z. He, P. Zhang, H. Li, C. Sun, C. Liu, Z. Chen, J. Xie, *Toxicon*, 2017, **133**, 26.
- [95] C.M. Taylor, S.K. Kutty, B.J. Edagwa, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 2281.
- [96] M.C. Little, J.F. Preston, III, C. Jackson, S. Bonetti, R.W. King, L.C.E. Taylor, *Biochemistry*, 1986, **25**, 2867.
- [97] C.N. Filer, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2018, **318**, 2033.
- [98] J. Boukouvalas, I.-I. Radu, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 2971.
- [99] A.I. Abbas, A. Carter, T. Jeanne, R. Knox, P.T. Korthuis, A. Hamade, C. Stauffer, J. Uehling, *Oregon Psilocybin Advisory Board Rapid Evidence Review and Recommendations*. Oregon Psilocybin Advisory Board, Salem, 2021.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 marca 2024 r.

TEORETYCZNE BADANIA WŁAŚCIWOŚCI KONFORMACYJNYCH KANNABIDIOLU I TETRAHYDROKANNABINOLU

THEORETICAL STUDIES ON THE CONFORMATIONAL PROPERTIES OF CANNABIDIOL AND TETRAHYDROCANNABINOL

Kacper Rzepiela¹, Aneta Buczek¹ *

¹ *Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii, ul. Oleska 48, 45-052 Opole*
**e-mail: abuczek@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Konformery kannabidiolu (CBD)

2. Konformery tetrahydrokannabinolu (THC)

3. Aktywność antyrodnikowa kannabidiolu i tetrahydrokannabinolu

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Mgr inż. Kacper Rzepiela jest absolwentem studiów magisterskich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2021 wykonał pracę magisterską pt. „Modelowanie oddziaływań uracylu i fluorouracylu z cząsteczkami wody”. Obecnie jest doktorantem Szkoły Doktorskiej UO. Zajmuje się badaniem właściwości leków i ich niekwalencyjnych oddziaływań z wybranymi nośnikami molekularnymi i nanostrukturalnymi.



<https://orcid.org/0000-0002-9420-5191>



Dr Aneta Buczek studiowała chemię w latach 2003 – 2008 na Uniwersytecie Opolskim, (Wydział Chemii, kierunek Chemia Podstawowa i Stosowana). W 2008 uzyskała tytuł zawodowy magistra chemii (opiekun pracy: prof. dr hab. Małgorzata Broda). W latach 2008 – 2014 - doktorantka Środowiskowego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Opolskiego i Politechniki Wrocławskiej. W 2014 uzyskała stopień doktora nauk chemicznych. Obecnie zatrudniona na stanowisku adiunkta w Instytucie Chemii UO w Zakładzie Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego. Działalność naukowa: badania właściwości konformacyjnych pochodnych α,β -dehydrofenyloalaniny, badanie siły wiązań tworzonych przez modelowe dehydropeptydy, wyznaczanie częstości anharmonicznych małych molekuł.



<https://orcid.org/0000-0003-1311-6945>

ABSTRACT

The conformational properties of cannabidiol and tetrahydrocannabinol are discussed on the basis of DFT calculations. For all conformers of CBD and THC the intramolecular interactions stabilizing each structure in the gas phase were determined. Additionally, dissociation energies of O-H bonds and selected C-H bonds were calculated to characterize the anti-radical properties of studied compounds. The lowest energy conformation of CBD, stabilized by O-H \cdots π and C-H \cdots O hydrogen bonds, is consistent with the crystallographic structure of this compound and have comparable hydrogen bond parameters.

Keywords: cannabidiol, tetrahydrocannabinol, conformational properties, hydrogen bonding, dissociation energy

Słowa kluczowe: kannabidiol, tetrahydrokannabinol, właściwości konformacyjne, wiązanie wodorowe, energia dysocjacji

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności, (ang. Acquired Immune Deficiency Syndrome)
- PTSD – zespół stresu pourazowego, (ang. Posttraumatic Stress Disorder)
- FDA – Agencja Żywności i Leków, (ang. Food and Drug Administration)
- DFT – teoria funkcjonału gęstości (ang. Density Functional Theory)
- WCSS – Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe
- BDE – energia dysocjacji wiązania, (ang. Bond Dissociation Energy)
- HAT - przeniesienie atomu wodoru (ang. Hydrogen Atom Transfer)

WPROWADZENIE

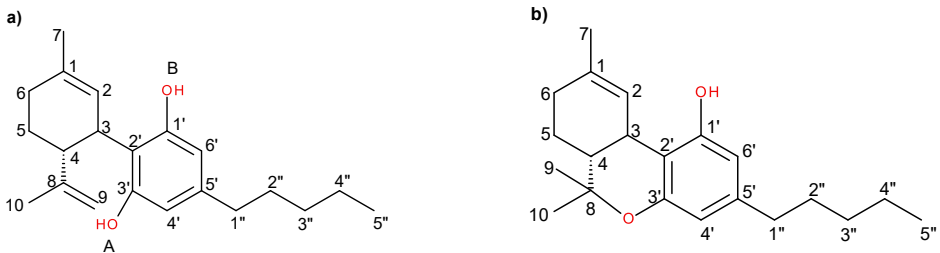
Konopie pochodzą z Azji Środkowej i mają długą historię uprawy, sięgającą starożytności. Należą do rodziny roślin konopiowatych (*Cannabaceae*). Współcześnie wyróżnia się trzy główne podgatunki: konopie siewne (*Cannabis sativa L.*), konopie indyjskie (*Cannabis indica Lam*), powszechnie znane jako marihuana, oraz konopie dzikie (*Cannabis ruderalis Janisch*) [1, 2].

Poszczególne odmiany różnią się zawartością kannabinoidów [3]. Są to bioaktywne związki chemiczne obecne w konopiach, które oddziałują z układem endokannabinoidowym w organizmie człowieka [4]. W roślinach *Cannabis sativa L.* zidentyfikowano co najmniej 554 związki, w tym 113 fitokannabinoidów i 120 terpenów [5-7]. Kannabinoidy są biosyntetyzowane jako prenylowane kwasowe związki aromatyczne, a w świeżych roślinach praktycznie nie występują w postaci naturalnej. Najbardziej znaczącymi pod względem farmakologicznym są kannabidiol (CBD) i tetrahydrokannabinol (THC) (Rysunek 1), które powstają odpowiednio z kwasu kannabidiolowego (CBDA) i Δ^9 - kwasu tetrahydrokannabinolowego (THCA) w wyniku dekarboksylacji pod wpływem światła i temperatury [8, 9]. Zawartość tych związków może się różnić, w zależności od odmiany konopi i warunków pogodowych [10]. CBD zostało odkryte przez amerykańskiego chemika Rogera Adamsa w 1940 roku, który izolował ten związek z kwiatów dzikich konopi siewnych z Minnesoty [11]. Struktura CBD została określona przez Raphaela Mechoulama dwie dekady później [12]. THC zostało odkryte w 1964 roku przez Gaoniego i Mechoulama [13].

Oba związki posiadają dokładnie ten sam wzór sumaryczny $C_{21}H_{30}O_2$. Strukturalnie istnieje jednak jedna istotna różnica. Tam, gdzie THC ma heterocykliczny fragment, w CBD występuje grupa hydroksylowa. To właśnie ta pozornie niewielka różnica w strukturze cząsteczkowej nadaje tym dwóm związkom zupełnie różne właściwości farmakologiczne. CBD jest znane ze swoich właściwości przeciwbólowych, przeciwzapalnych, przeciwdrgawkowych, przeciwłękowych i przeciwwymiotnych. Znaczenie to znalazło szerokie zastosowanie w leczeniu różnych schorzeń, takich jak epilepsja, stany zapalne, zaburzenia lękowe, choroby neurodegeneracyjne czy nawet nowotwory [14]. Ponadto, CBD jest uznawane za substancję niepsychoaktywną, oznacza to, że nie wywołuje efektów odurzenia, co czyni ją bardziej atrakcyjną dla pacjentów [15]. W konopiach siewnych, które są uprawiane ze względu na swoje włókna i nasiona, CBD jest obecne w większych ilościach niż THC i często dominuje. Z drugiej strony, THC jest bardziej znany ze swoich psychoaktywnych właściwości i przeważnie występuje w odmianach indyjskich. THC posiada podobne właściwości przeciwbólowe i przeciwzapalne jak CBD, jednak jego główną cechą są właściwości psychoaktywne. Pomimo tego, THC ma również zastosowanie w medycynie, szczególnie w leczeniu bólu, nudności, utraty apetytu u pacjentów z AIDS czy po chemioterapii. Dodatkowo, badania sugerują, że THC może mieć potencjał w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak PTSD czy depresja [16]. W przemyśle farmaceutycznym oba związki zyskały

na znaczeniu, prowadząc do powstania leków opartych na kannabinoidach, które są wykorzystywane w leczeniu różnych schorzeń. FDA zatwierdziła już kilka leków zawierających CBD, takich jak Epidiolex, stosowany w leczeniu niektórych rodzajów padaczki u dzieci. Ponadto, THC został skomercjalizowany w postaci leków, takich jak Marinol i Cesamet [17], stosowanych w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią oraz w leczeniu anoreksji związanej z AIDS [18]. CBD oraz THC mogą być stosowane również jako antyoksydanty [19-21], przerywają one reakcje łańcuchowe, wychwytyjąc wolne rodniki lub przekształcając je w mniej aktywne formy. Powstające w tych reakcjach wolne rodniki charakteryzują się wieloma strukturami rezonansowymi, w których gęstość elektronowa pochodząca od niesparowanych elektronów zlokalizowana jest głównie w rejonie fragmentu fenolowego, co sprawiło, że niektórzy badacze uważają, iż to grupy hydroksylowe pierścienia aromatycznego są głównie odpowiedzialne za aktywność antyoksydacyjną tych związków [22], chociaż są prace, które pokazują, że łatwiej można oderwać atom wodoru przy atomie węgla C3 [23].

Warto również podkreślić, że CBD i THC znajdują zastosowanie w przemyśle kosmetycznym [24], spożywczym oraz w produkcji suplementów diety [25], co dodatkowo zwiększa ich znaczenie w przemyśle farmaceutycznym. Zwiększone wykorzystanie konopi w celach medycznych i rosnące zainteresowanie leczniczymi efektami niepsychotropowych kannabinoidów i terpenów wymaga produkcji tych roślin o różnej zawartości substancji aktywnych na dużą skalę. W ostatnim czasie uzyskano rośliny wzbogacone w CBD, zawierające ponad 15% CBD i mniej niż 1% THC [26].



Rysunek 1. Struktura a) kannabidiolu (CBD) i b) tetrahydrokannabinolu (THC)

Figure 1. Structure of a) cannabidiol (CBD) and b) tetrahydrocannabinol (THC)

CBD i THC są izomerami strukturalnymi i aby przekształcić CBD w THC, musi zajść proces chemicznej transformacji, w której grupa hydroksylowa znajdująca się na atomie węgla C3' tworzy wiązanie z atomem węgla C8, prowadząc do powstania pierścienia piranowego. Jednakże taki proces izomeryzacji jest bardzo wysokoenergetyczny i zazwyczaj wymaga ekstremalnych warunków ciśnienia i temperatury. Obecność trzech pierścieni w strukturze molekularnej THC znacząco

przyczynia się do zmniejszenia jego swobody konformacyjnej. Ta sztywność strukturalna może wpływać na to, w jaki sposób THC oddziałuje z receptorami biologicznymi, co w konsekwencji prowadzi do jego odmiennych od CBD właściwości farmakologicznych. Kolejną istotną różnicą między tymi dwoma związkami jest obecność dwóch grup hydroksylowych przy pierścieniu aromatycznym w CBD, które są zdolne do tworzenia zarówno wewnątrz – jak i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych.

Poznanie właściwości konformacyjnych kannabidiolu (CBD) i tetrahydrokannabinolu (THC) jest kluczowe dla lepszego zrozumienia ich aktywności biologicznej. Różnice w preferencjach konformacyjnych mogą mieć istotny wpływ na interakcje z receptorami kannabinoidowymi w organizmie [27]. Konformacje związków kannabinoidowych mogą wpływać na sposób, w jaki łączą się z receptorami, co z kolei determinuje aktywację lub blokowanie sygnałów neurologicznych [28]. Główne receptory związane z działaniem kannabinoidów to CB1 i CB2. Receptory CB1 znajdują się w mózgu i układzie nerwowym. Są one odpowiedzialne za regulację funkcji neurologicznych, takich jak nastrój, pamięć, koordynacja ruchowa oraz odczuwanie bólu. Receptory CB2 są zazwyczaj zlokalizowane w układzie immunologicznym, w tym w komórkach odpornościowych. Ich funkcje obejmują regulację procesów zapalnych i immunologicznych. THC ma wysokie powinowactwo do receptorów CB1 i może się z nimi wiązać na przykład w mózgu. Prowadzi do zmian w przewodnictwie neuronalnym i objawia się jako uczucie euforii, zmienione stany świadomości, a także wpływa na postrzeganie czasu, pamięć i koordynację ruchową. Jednakże, nadmierna aktywacja receptorów CB1 przez THC może prowadzić do niepożądanych skutków ubocznych, takich jak niepokój, paranoja czy zaburzenia pamięci. CBD działa w sposób znacznie mniej bezpośredni na receptory kannabinoidowe. Choć może oddziaływać z oboma typami receptorów, jego działanie nie polega na bezpośrednim wiązaniu się z nimi, dlatego CBD jest bardziej znany z potencjalnych korzyści zdrowotnych. Stosowane jest w łagodzeniu stanów zapalnych, redukcji bólu, a nawet wsparcie w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja czy lęk, bez wywoływania efektów psychoaktywnych charakterystycznych dla THC [29, 30].

Konformacje CBD i THC mogą również wpływać na ich zdolność do przechodzenia przez bariery biologiczne, takie jak błony komórkowe czy barierę krew-mózg [27]. Różne konformacje mogą mieć różne właściwości fizykochemiczne, takie jak hydrofobowość, rozpuszczalność czy lipofilność, co może determinować ich wchłanianie, dystrybucję i biodostępność w organizmie. Przykładowo, niektóre konformacje mogą łatwiej przenikać przez błony komórkowe, umożliwiając szybsze działanie i wywieranie skutków biologicznych [27]. Zrozumienie właściwości konformacyjnych CBD i THC może mieć istotne znaczenie dla projektowania leków opartych na kannabinoidach [31]. Posiadanie wiedzy na temat preferowanych konformacji oraz ich wpływu na aktywność biologiczną pozwala na zoptymalizowanie struktury cząsteczek w celu uzyskania pożądaných efektów terapeutycznych. Na przykład, poprzez modyfikację struktury molekularnej w taki sposób, aby sprzyjała ona interakcji z określonymi receptorami lub hamowała

niepożądane działania uboczne, można uzyskać bardziej skuteczne i bezpieczne leki oparte na kannabinooidach.

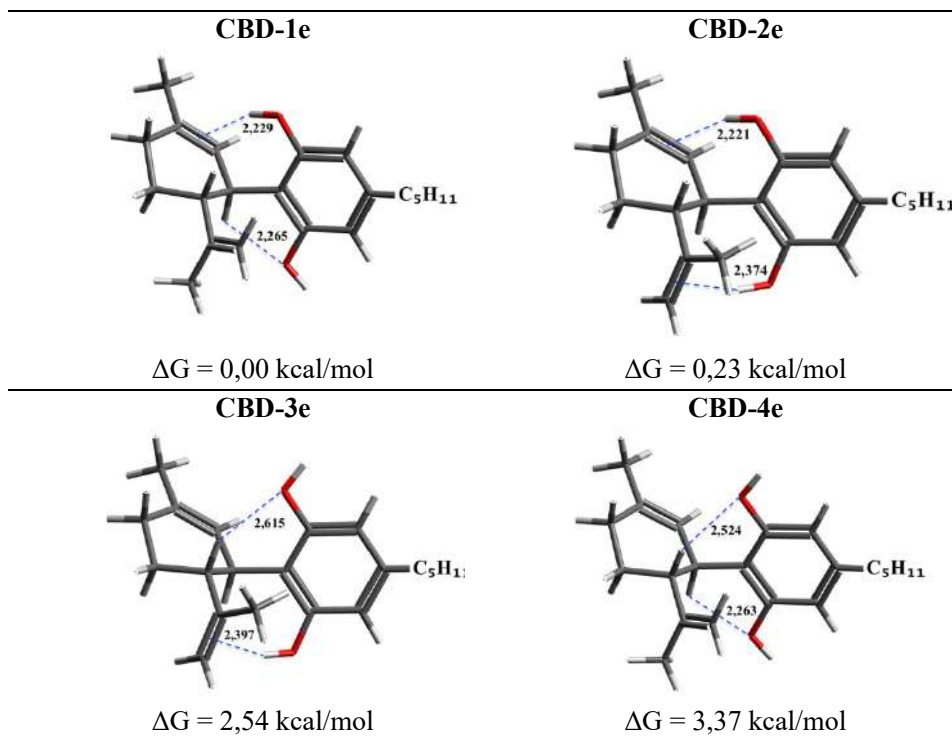
Do tej pory właściwości konformacyjne kannabidiolu i tetrahydrokannabinolu zostały tylko częściowo wyjaśnione poprzez metody modelowania molekularnego [32]. Przeprowadzono między innymi obliczenia kwantowo chemiczne na poziomie B3LYP/6-31G(d,p), które pokazały, że bariera energetyczna pomiędzy THC oraz CBD przekracza 20 kcal/mol, co może wyjaśniać niewielką zdolność CBD do wywoływania efektu psychostymulującego z powodu przeszkód sterycznych pomiędzy grupami hydroksylowymi, resztą izopropylenową oraz fragmentem alkilowym [31]. Dokładnie zbadano, za pomocą teorii funkcyjna gęstości (DFT) na poziomie B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p), swobodę konformacyjną THC i CBD wynikającą z obecności alkilowego (pentyłowego) łańcucha bocznego. Pozostawiono jednak bez głębszej analizy preferencje konformacyjne układu: pierścień aromatyczny i limonen, nie zostały również omówione oddziaływania stabilizujące ten fragment cząsteczki [27].

Celem prezentowanej pracy jest przybliżenie czytelnikowi właściwości konformacyjnych kannabidiolu i tetrahydrokannabinolu, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki wiązań wodorowych stabilizujących te struktury. Wpływ oddziaływań $O-H \cdots \pi$ i $C-H \cdots O$ na wzajemne ułożenie fragmentów limonenu i pierścienia aromatycznego w strukturze CBD i THC zostanie szczegółowo przeanalizowany. Zostaną oszacowane właściwości przeciwrodnikowe poszczególnych konformerów CBD i THC na podstawie obliczonej energii dysocjacji wiązań $O-H$ i wybranych grup $C-H$.

1. KONFORMERY KANNABIDIOLU (CBD)

Wyniki wszystkich obliczeń otrzymane przy zastosowaniu teorii funkcyjna gęstości (DFT) [33], które będą prezentowane w ramach tej pracy, zostały uzyskane przy pomocy programu Gaussian 16 [34]. Do obliczeń został użyty funkcjonal M06-2X [35] i baza funkcyjna 6-311++G(d,p). Funkcjonal M06-2X jest często stosowany do badań strukturalnych i energetycznych molekuł organicznych, w tym do analizy stabilności różnych konformacji oraz siły wiązań wodorowych. Każda zoptymalizowana struktura została zweryfikowana jako minimum energetyczne poprzez obliczenie częstości drgań harmonicznych i sprawdzenie, że brak jest częstości urojonych. Stabilność konformerów została określona na podstawie różnicy entalpii swobodnej (energii swobodnej Gibbsa, ΔG). Konformery CBD mogą być ekwatorialnie lub aksjalnie, w zależności od ułożenia podstawników na atomach C3 i C4 pierścienia limonenu. Obecność dwóch grup hydroksylowych w pierścieniu aromatycznym CBD, zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych, sprawia, że możemy wyodrębnić kolejne cztery różne konformery. Na **rysunku 2** zostały przedstawione cztery ekwatorialne, a na **rysunku 3** cztery aksjalne konformery CBD z różnym ułożeniem grup hydroksylowych. W przypadku struktury THC, w której

mamy tylko jedną grupę hydroksylową, możemy wyróżnić dwa konformery różniące się położeniem tej grupy albo w kierunku wiązania podwójnego w pierścieniu limonenu albo aromatycznym (**Rysunek 4**).



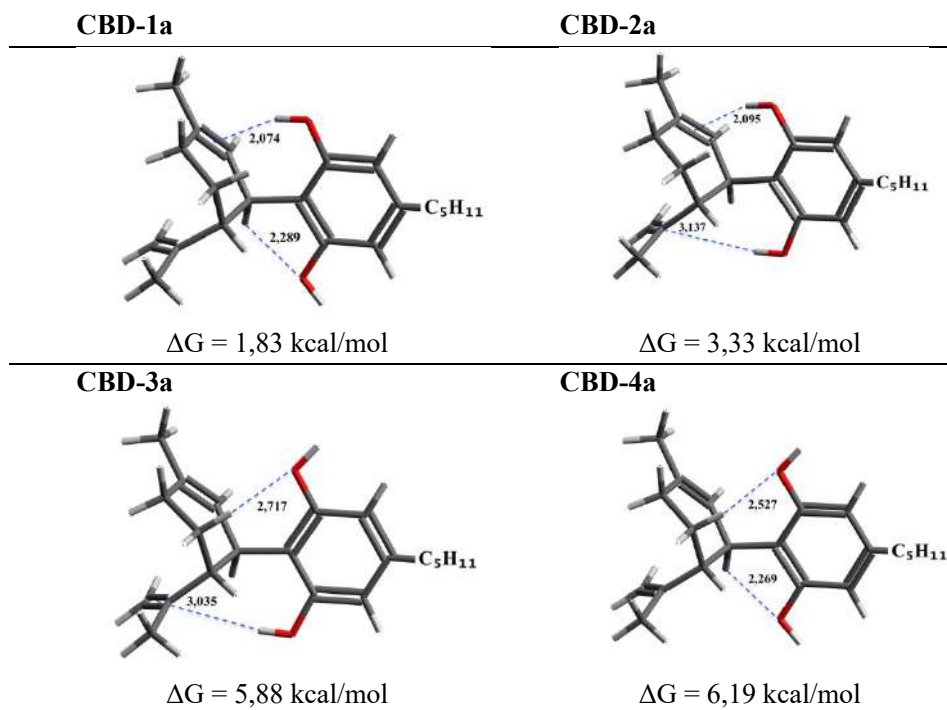
Rysunek 2. Konformery CBD z ekwatorialnym ułożeniem podstawników w pierścieniu limonenu, otrzymane metodą M062X/6-311++G(d,p). Wiązania wodorowe zaznaczone są niebieskimi liniami przerywanymi, a odległości podane są w Å

Figure 2. CBD conformers with equatorial arrangement of substituents in the limonene ring, obtained using the M062X/6-311++G(d,p) method. Hydrogen bonds are marked with blue dashed lines and distances are given in Å

Wszystkie pokazane na **rysunku 2** konformery CBD mają w pełni rozciągnięty łańcuch pentylowy, co zgodnie z pracą Baranovica [27] jest najniższą energetyczną konformacją tego fragmentu. Zatem różnice w energii pokazanych struktur wynikają jedynie z różnych ułożeń dwóch grup OH.

W najniższej energetycznej konformerze **CBD-1e** (**Rysunek 2**), grupa hydroksylowa (A) skierowana jest do pierścienia aromatycznego i zwiększa stabilność tej struktury, działając jako protono-akceptor w wiązaniu wodorowym C3-H \cdots O, gdzie odległość H \cdots O wynosi 2,27 Å. Natomiast grupa hydroksylowa (B) skierowana jest do pierścienia limonenu, tworząc wiązanie wodorowe z elektronami π podwójnego wiązania C1=C2. Odległość między atomem wodoru grupy OH a

środkiem podwójnego wiązania wynosi 2,23 Å. Takie ułożenie grup OH jest zgodne ze strukturą CBD w kryształach [36]. Kolejny konformer, różniący się ułożeniem grup hydroksylowych, **CBD-2e**, w którym obie skierowane są do pierścienia limonenu, stabilizowany jest przez dwa wiązania O-H \cdots π o długościach odpowiednio 2,21 i 2,37 Å. Pierwsze wiązanie, analogicznie jak dla konformera **CBD-1e**, występuje między elektronami π podwójnego wiązania C1=C2 pierścienia limonenowego, podczas gdy drugie wiązanie jest pomiędzy elektronami π podwójnego wiązania C8=C9 grupy izopropenylowej. Warto zauważyć, że różnica w entalpii swobodnej między tymi dwoma omawianymi konformerami wynosi tylko 0,23 kcal/mol, co oznacza, że energie oddziaływań C3-H \cdots O i O-H \cdots π (C8=C9) są porównywalne. Kolejny konformer, **CBD-3e**, o ΔG równej 2,54 kcal/mol, ma grupę hydroksylową (A) skierowaną, podobnie jak w konformerze **CBD-2e**, do wiązania podwójnego C8=C9 tworząc wiązanie wodorowe O-H \cdots π o długości 2,40 Å. Parametry geometryczne tego wiązania są bardzo podobne do analogicznego wiązania O-H \cdots π występującego w konformerze **CBD-2e**. Struktura **CBD-3e** stabilizowana jest jeszcze dodatkowo przez wiązanie wodorowe pomiędzy grupą C4-H oraz wolną parą elektronową na atomie tlenu grupy hydroksylowej (B). Długość tego wiązania jest równa 2,62 Å, czyli jest znacznie większa niż w przypadku oddziaływania C3-H \cdots O w konformerze **CBD-1e**, co tłumaczy wysoką entalpię swobodną **CBD-3e**. Konformer, w którym obie grupy hydroksylowe skierowane są do pierścienia aromatycznego, **CBD-4e**, ma najwyższą ΔG równą 3,37 kcal/mol. Stabilizowany jest przez dwa wiązania wodorowe C-H \cdots O. Pierwsze oddziaływanie C3-H \cdots O jest analogiczne jak w konformerze **CBD-1e**, natomiast drugie C4-H \cdots O jest podobne, choć nieco krótsze niż oddziaływanie występujące w konformerze **CBD-3e**.



Rysunek 3. Konformery CBD z aksjalnym ułożeniem podstawników w pierścieniu limonenu, otrzymane metodą M062X/6-311++G(d,p). Wiązania wodorowe zaznaczone są niebieskimi liniami przerywanymi, a odległości podane są w Å

Figure 3. CBD conformers with axial arrangement of substituents in the limonene ring, obtained using the M062X/6-311++G(d,p) method. Hydrogen bonds are marked with blue dashed lines and distances are given in Å

Na **rysunku 3** zostały przedstawione najniżej energetyczne konformery CBD z podstawnikami przy pierścieniu limonenu w pozycji aksjalnej. Konformery te różnią się między sobą wzajemnym ułożeniem grup hydroksylowych przy pierścieniu aromatycznym.

Podobnie jak dla wcześniej omawianej grupy konformerów ekwatorialnych, najniżej energetycznym konformerem jest ten, w którym dolna grupa hydroksylowa (A) skierowana jest do pierścienia aromatycznego, a górna (B) do pierścienia limonenu - **CBD-1a**. Konformer ten, podobnie jak **CBD-1e**, stabilizowany jest przez dwa wiązania wodorowe: jedno C3-H \cdots O o długości 2,29 Å oraz wiązanie O-H \cdots π pomiędzy grupą hydroksylową (B) a wiązaniem podwójnym pierścienia limonenu. Wiązanie to, ze względu na aksjalne ułożenie podstawników, jest znacznie krótsze niż w konformerze **CBD-1e** (odpowiednio 2,07 Å vs 2,23 Å). Pomimo tego konformer **CBD-1a**, ze względu na aksjalne ułożenie podstawników, ma energię swobodną wyższą o prawie 2 kcal/mol od analogicznego konformeru ekwatorial-

nego, co jest spowodowane naprężeniami sterycznymi występujących w formie aksjalnej. Jest to zgodne z obliczoną metodą M06-2X różnicą energii konformerów ekwatorialnych i aksjalnych limonenu [37]. Energia swobodna kolejnego konformeru **CBD-2a** jest porównywalna z najwyższą energetycznym ekwatorialnym konformerem **CBD-4e** ($\Delta G = 3,33$ kcal/mol). W przypadku tego konformeru, podobnie jak dla **CBD-1a**, wiązanie wodorowe O-H $\cdots\pi$ tworzone przez grupę hydroksylową (B) jest krótsze niż dla konformerów ekwatorialnych **CBD-1e** i **CBD-2e**. Jednak drugie wiązanie wodorowe O-H $\cdots\pi$ stabilizujące strukturę **CBD-2a** jest znacznie dłuższe ($\Delta = 0,76$ Å) niż w **CBD-2e**.

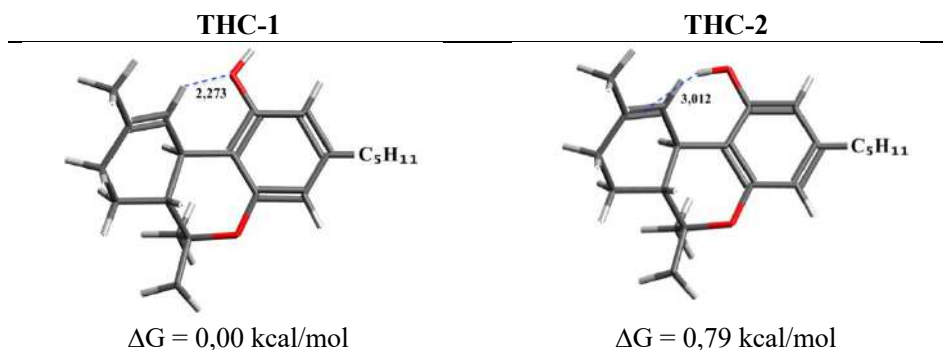
Energia swobodna dwóch kolejnych konformerów jest znacznie wyższa w porównaniu z analogicznymi strukturami ekwatorialnymi. Dla konformeru **CBD-3a** różnica energii wynosi 5,88, a dla **CBD-4a** 6,19 kcal/mol. W przypadku konformeru **CBD-3a** długości obu wiązań wodorowych w porównaniu z konformacją ekwatorialną wydłużyły się, co oprócz niekorzystnych oddziaływań sterycznych wynikających z aksjalnego ułożenia podstawników pierścienia limonenu, mogło mieć wpływ na wzrost energii. Natomiast dla konformeru **CBD-4a** typ i długości wiązań wodorowych są niemal identyczne jak występujące w strukturze ekwatorialnej **CBD-4e**, a różnica energii między nimi wynosi prawie 3 kcal/mol.

2. KONFORMERY TETRAHYDROKANNABINOLU (THC)

Struktura THC jest sztywna ze względu na obecność trzech skondensowanych pierścieni – fenolowego, piranowego (tetrahydropiranowego) i cykloheksenowego. Konformery THC są bardziej stabilne energetycznie niż konformery CBD o około 10 kcal/mol.

Na **rysunku 4** zostały przedstawione dwie najniższe energetyczne struktury THC (z energią swobodną obliczoną względem THC-1), różniące się ułożeniem grupy hydroksylowej przy pierścieniu aromatycznym. Konformer **THC-1**, w którym grupa hydroksylowa skierowana jest w stronę pierścienia aromatycznego, stabilizowany jest przez wiązanie wodorowe C2-H \cdots O o długości 2,27 Å. Takie ułożenie grupy hydroksylowej występuje w strukturze krystalicznej pochodnej THC [38]. W konformerach CBD omawianych do tej pory, w których grupa hydroksylowa była podobnie skierowana, nie obserwowaliśmy tego rodzaju wiązania wodorowego, ponieważ atom wodoru grupy C2-H (**Rysunek 2**) nie był zwrócony w kierunku wolnej pary elektronowej na atomie tlenu grupy hydroksylowej. W konformacji THC zamknięcie pierścienia heterocyklicznego pomiędzy węglem C8 a atomem tlenu grupy hydroksylowej (A) spowodowało, że pierścień aromatyczny oraz limonenu są prawie w tej samej płaszczyźnie i dlatego korzystne dla tej konformacji jest utworzenie wyżej wspomnianego wiązania C2-H \cdots O. W konformerach CBD pierścienie te leżały względem siebie prostopadle.

Konformer **THC-2**, w którym grupa hydroksylowa skierowana jest do wiązania podwójnego pierścienia limonenu, ma energię swobodną Gibbsa wyższą zaledwie o 0,79 kcal/mol. Struktura ta stabilizowana jest przez wiązanie wodorowe O-H \cdots π o długości 3,01 Å. Porównując charakter tego wiązania z analogicznym wiązaniem w konformerach **CBD-1a** i **CBD-2a** oraz **CBD-1e** i **CBD-2e** widzimy, że długość tego wiązania jest zdecydowanie większa, co również jest spowodowane wzajemnym ułożeniem pierścienia aromatycznego i pierścienia limonenu.



Rysunek 4. Konformery THC otrzymane metodą M062X/6-311++G(d,p). Wiązania wodorowe zaznaczone są niebieskimi liniami przerywanymi, a odległości podane są w Å

Figure 4. THC conformers obtained using the M062X/6-311++G(d,p) method. Hydrogen bonds are marked with blue dashed lines and distances are given in Å

3. AKTYWNOŚĆ ANTYRODNIKOWA KANNABIDIOLU I TETRAHYDROKANNABINOLU

Jak zostało napisane we wstępie tej pracy, poznanie właściwości konformacyjnych kanabinoidów jest kluczowe dla lepszego zrozumienia ich aktywności biologicznej i różnych właściwości fizykochemicznych. Konformacja tych związków może mieć również wpływ na ich właściwości przeciwutleniające.

Rozpoznano do tej pory i opisano w literaturze kilka mechanizmów reakcji przeciwutleniaczy z wolnymi rodnikami. Jednym z nich jest reakcja przeniesienia atomu wodoru (HAT), podczas której w jednym kroku następuje przeniesienie atomu wodoru od antyutleniacza do rodnika. Aby scharakteryzować zdolność cząsteczki do udziału w takiej reakcji, należy oszacować wartość energii potrzebnej do oderwania atomu wodoru od utleniacza – czyli wielkość BDE. Im mniejsza wartość BDE, tym większa zdolność antyutleniacza do reakcji zgodnie z mechanizmem HAT.

Aby oszacować zdolność przeciwutleniającą konformerów CBD i porównać z wartością obliczoną dla THC, kolejnym krokiem badań było obliczenie energii dysocjacji wiązań OH i C3-H dla wszystkich badanych struktur. W tabeli 1 zostały zebrane energie dysocjacji (BDE) wiązań OH i C3-H (CBD 1'-OH (B), 3'-OH (A), C3-H) obliczone jako różnica entalpii swobodnej polifenolu i powstających w wyniku homolitycznego rozerwania wiązania OH lub CH – rodnika i atomu wodoru dla analizowanych konformerów CBD oraz THC. Przy obliczaniu wartości BDE nie wzięto pod uwagę błędu suberpozycji bazy (BSSE) przyjmując, że jego wartość jest niewielka i porównywalna dla wszystkich konformerów.

Dla wiązania C-H: $\text{ArH} \rightarrow \text{Ar}\cdot + \text{H}\cdot$

Dla wiązania O-H: $\text{ArOH} \rightarrow \text{ArO}\cdot + \text{H}\cdot$

$\text{BDE} = G_{\text{rodnika}} + G_{\text{wodoru}} - G_{\text{polifenol}}$

Tabela 1. Energia swobodna Gibbsa (kcal/mol) dysocjacji wiązań CH i OH w konformerach CBD i THC w próżni obliczona metodą M062X/6-311++G(d,p)

Table 1. Gibbs free energy (kcal/mol) of dissociation of CH and OH bonds in CBD and THC conformers in vacuum, calculated using the M062X/6-311++G(d,p) method

	C3-H	C3'-OH (A)	C1'-OH (B)
CBD-1e	74,77	76,30	81,97
CBD-2e	71,56	77,50	79,88
CBD-3e	69,74	79,57	77,56
CBD-4e	70,62	77,48	78,70
CBD-1a	71,32	76,92	83,15
CBD-2a	66,91	75,84	80,82
CBD-3a	66,06	78,18	78,18
CBD-4a	69,99	78,33	78,72
THC-1	64,64		76,73
THC-2	64,67		76,14

Na podstawie otrzymanych wyników widać wyraźnie, że konformacja badanych kannabinoidów ma ogromny wpływ na ich aktywność antyrodnikową. Przedstawione w tabeli wyniki wskazują, że we wszystkich przypadkach najniższą wartość BDE uzyskano dla wiązania C3-H i mieści się ona w zakresie 64 – 74 kcal/mol. Rodnik utworzony po oderwaniu atomu wodoru z tej grupy jest stabilizowany przez koniugację π -elektronową pomiędzy pierścieniem aromatycznym fragmentu rezorcynowego a podwójnym wiązaniem C1=C2 w ugrupowaniu limonenowym. Wartości BDE dla grup –OH zależą od tego, czy dana grupa tworzy wiązanie wodorowe w związku obojętnym. Jeżeli tak, to oderwanie

atomu wodoru z tej grupy wymaga większej energii. Wśród analizowanych konformerów CBD, w których grupa -OH(A) była zaangażowana w tworzenie wiązania wodorowego $\text{C-H}\cdots\text{O}$ lub $\text{O-H}\cdots\pi$, najniższą wartość energii dysocjacji wykazuje konformer **CBD-2a**, w którym wiązanie wodorowe $\text{O-H}\cdots\pi$ jest najdłuższe 3,14 Å, czyli oderwanie atomu wodoru z tej grupy wymaga najmniej energii. W przypadku grupy -OH(B) najmniejszą wartość BDE ma konformer **CBD-3e** (77,56 kcal/mol), natomiast najwyższą wartość konformer **CBD-1a** z najkrótszym wiązaniem wodorowym $\text{O-H}\cdots\pi$. Porównując wartości energii dysocjacji dla CBD i THC widzimy, że w przypadku THC wartość ta zarówno dla atomu wodoru przy węglu C3, jak i przy grupie hydroksylowej, jest porównywalna z wartościami otrzymanymi dla CBD. Możemy zatem wnioskować, że oba związki są dobrymi przeciwutleniaczami, co jest zgodne z danymi eksperymentalnymi podanymi w pracy Dawidowicz i współpracownicy [21], w której opisany został między innymi kannabidiol i tetrahydrokannabinol jako bardzo dobre przeciwutleniacze, porównywalne z właściwościami witaminy E.

UWAGI KOŃCOWE

Zrozumienie i dokładne poznanie właściwości konformacyjnych kannabidiolu i tetrahydrokannabinolu jest bardzo ważne w kontekście ich właściwości biologicznych i mechanizmu działania tych związków w organizmie. W ramach tej pracy wykonane zostały obliczenia metodą M062X/6-311++G(d,p) w celu określenia konformacji kannabidiolu i tetrahydrokannabinolu, opisane zostały wiązania wodorowe stabilizujące poszczególne struktury oraz oszacowano wartości energii potrzebnej do oderwania atomu wodoru z grup -OH i -CH . Po przeanalizowaniu uzyskanych wyników, można wysunąć następujące wnioski:

1. Najniżej energetyczna konformacja CBD ma ekwatorialne ułożenie podstawników przy pierścieniu limonenowym. Obie grupy hydroksylowe przy pierścieniu aromatycznym są zaangażowane w stabilizację struktury CBD. Jedna z nich tworzy wiązanie wodorowe $\text{O-H}\cdots\pi$ z elektronami π wiązania podwójnego pierścienia limonenu, druga natomiast tworzy wiązanie $\text{C-H}\cdots\text{O}$ zamykające pierścień składający się z 5 atomów.
2. Najniżej energetyczna konformacja THC, w której grupa -OH skierowana jest przeciwnie do pierścienia limonenu, stabilizowana jest przez jedno wiązanie wodorowe typu $\text{C-H}\cdots\text{O}$.
3. Struktury związków CBD oraz THC w kryształach są zgodne z konformacją najniżej energetycznych minimów otrzymanych w wyniku obliczeń.
4. Oba związki wykazują właściwości przeciwutleniające, jednak najniższą wartość energii dysocjacji otrzymujemy po oderwaniu atomu wodoru

z grupy –C3H. Tworzący się w ten sposób rodnik stabilizowany jest przez oddziaływanie π -elektronowe.

PODZIĘKOWANIE

Wszystkie obliczenia wykonano przy pomocy sprzętu i oprogramowania WCSS. Autorzy dziękują również za wsparcie finansowe w ramach Uniwersytetu Opolskiego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S.A. Bonini, M. Premoli, S. Tambaro, A. Kumar, G. Maccarinelli, M. Memo, A. Mastinu, J. Ethnopharmacol., 2018, **227**, 300.
- [2] S. Pisanti, M. Bifulco, J. Cell. Physiol., 2019, **234**, 8342.
- [3] K.W. Hillig, P.G. Mahlberg, Am J Bot, 2004, **91**, 966.
- [4] S. Pisanti, A.M. Malfitano, E. Ciaglia, A. Lamberti, R. Ranieri, G. Cuomo, M. Abate, G. Faggiana, M.C. Proto, D. Fiore, C. Laezza, M. Bifulco, Pharmacology & Therapeutics, 2017, **175**, 133.
- [5] L. Calvi, D. Pentimalli, S. Panseri, L. Giupponi, F. Gelmini, G. Beretta, D. Vitali, M. Bruno, E. Zilio, R. Pavlovic, A. Giorgi, J. Pharm. Biomed. Anal., 2018, **150**, 208.
- [6] C.P.L. Grof, Br J Clin Pharmacol, 2018, **84**, 2463.
- [7] B. Farinon, R. Molinari, L. Costantini, N. Merendino, Nutrients, 2020, **12**, 1935.
- [8] S.E. Kearney, A.J. Gangano, D.G. Barrus, K.J. Rehrauer, T.-E.R. Reid, P.V. Navaratne, E.K. Tracy, A. Roitberg, I. Ghiviriga, C.W. Cunningham, T. Gamage, A.J. Grenning, Journal of the American Chemical Society, 2023, **145**, 13581.
- [9] M.N. Tahir, F. Shahbazi, S. Rondeau-Gagné, J.F. Trant, Journal of Cannabis Research, 2021, **3**, 7.
- [10] F. Grotenhermen, G. Leson, 2002.
- [11] R. Adams, M. Hunt, J.H. Clark, Journal of the American Chemical Society, 1940, **62**, 196.
- [12] R. Mechoulam, Y. Shvo, Tetrahedron, 1963, **19**, 2073.
- [13] Y. Gaoni, R. Mechoulam, Journal of the American Chemical Society, 1964, **86**, 1646.
- [14] E.S. Seltzer, A.K. Watters, D. MacKenzie, L.M. Granat, D. Zhang, Cancers, 2020, **12**, 3203.
- [15] E. Perucca, J Epilepsy Res, 2017, **7**, 61.
- [16] B. Costa, Chemistry & Biodiversity, 2007, **4**, 1664.
- [17] E. Papaseit, C. Pérez-Mañá, A.P. Pérez-Acevedo, O. Hladun, M.C. Torres-Moreno, R. Muga, M. Torrens, M. Farré, Int J Med Sci, 2018, **15**, 1286.
- [18] A. Stasiłowicz, A. Tomala, I. Podolak, J. Cielecka-Piontek, International Journal of Molecular Sciences, 2021, **22**, 778.
- [19] A.J. Hampson, M. Grimaldi, J. Axelrod, D. Wink, Proc. Natl, 1998, **95**, 8268.
- [20] A.J. Hampson, M. Grimaldi, M. Lolic, D. Wink, R. Rosenthal, J. Axelrod, Ann. N.Y. Acad. Sci., 2000, **899**, 274.
- [21] A.L. Dawidowicz, M. Olszowy-Tomczyk, R. Typek, Fitoterapia, 2021, **152**, 104915.
- [22] S. Atalay, I. Jarocka-Karpowicz, E. Skrzydlewska, Antioxidants, 2020, **9**, 21.
- [23] Q.V. Vo, P.C. Nam, N.M. Thong, N.T. Trung, C.-T.D. Phan, A. Mechler, ACS Omega, 2019, **4**, 8935.
- [24] S.M. Baswan, A.E. Klosner, K. Glynn, A. Rajgopal, K. Malik, S. Yim, N. Stern, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2020, **13**, 927.
- [25] P. Cerino, C. Buonerba, G. Cannazza, J. D'Auria, E. Ottoni, A. Fulgione, A. Di Stasio, B. Pierri, A. Gallo, Cannabis Cannabinoid Res, 2021, **6**, 19.
- [26] C.J. Grassa, G.D. Weiblen, J.P. Wenger, C. Dabney, S.G. Poplawski, S. Timothy Motley, T.P. Michael, C.J. Schwartz, New Phytol, 2021, **230**, 1665.
- [27] G. Baranović, J. Mol. Struct., 2021, **1244**, 130945.
- [28] H. Chung, A. Fierro, C.D. Pessoa-Mahana, PLOS ONE, 2019, **14**, e0220025.

- [29] R. Mechoulam, L.A. Parker, R. Gallily, *J Clin Pharmacol*, 2002, **42**, 11s.
- [30] J. Manzanares, M. Julian, A. Carrascosa, *Curr Neuropharmacol*, 2006, **4**, 239.
- [31] V.A.N. Bragança, T.G. França, A.C.S.P.S. de Jesus, I.C. Palheta, F.P.A. Melo, P.A.P.F.G. Neves, A.B. Lima, R.S. Borges, *Chemical Data Collections*, 2020, **26**, 100345.
- [32] P.H. Reggio, R.D. Bramblett, H. Yuknavich, H.H. Seltzman, D.N. Fleming, S.R. Fernando, L.A. Stevenson, R.G. Pertwee, *Life Sci.*, 1995, **56**, 2025.
- [33] R.G. Parr, Y. Weitao, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, 1995.
- [34] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A.V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, Wallingford, CT, 2016.
- [35] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **120**, 215.
- [36] T. Mayr, T. Grassl, N. Korber, V. Christoffel, M. Bodensteiner, *IUCrData*, 2017, **2**, x170276.
- [37] D. Loru, A. Vigorito, A.F.M. Santos, J. Tang, M.E. Sanz, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2019, **21**, 26111.
- [38] E. Rosenqvist, T. Ottersen, *Acta Chem Scand B*, 1975, **29**, 379.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 marca 2024 r.

KONFORMACJE SALBUTAMOLU W PRÓŻNI ORAZ ŚRODOWISKU WODNYM

SALBUTAMOL CONFORMATION IN VACUUM AND WATER ENVIRONMENT

Kacper Czaja, Małgorzata A. Broda*

Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii ul. Oleska 48, 45-052 Opole

**e-mail: broda@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Analiza konformacyjna salbutamolu

2. Konformacje modelowych układów – fragmentów strukturalnych salbutamolu

2.1. Alkohol salicylowy

2.2. 2-(Metyloamino)propan-2-ol

3. Oddziaływanie salbutamolu z cząsteczką wody

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Kacper Czaja jest absolwentem studiów licencjackich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2022 obronił pracę licencjacką pt. „Wpływ protonowania na konformację salbutamolu w próżni oraz środowisku wodnym”. Obecnie jest magistrantem wydziału chemii UO. Zajmuje się badaniem właściwości leków i ich oddziaływań z nośnikiem jakim jest β -cyklodekstryna.



Prof. dr hab. Małgorzata A. Broda

Studia magisterskie w latach 1977-1982 w Instytucie Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1982 asystent w Zakładzie Chemii Fizycznej Uniwersytetu Wrocławskiego w zespole prof. J. P. Hawranka. Praca doktorska pt: „Relaksacja oscylacyjna w halogenofenolach” przygotowana pod kierunkiem prof. J. P. Hawranka. Habilitacja w 2009 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Tytuł rozprawy habilitacyjnej: „Stereoelektronowe właściwości pochodnych α,β -dehydroaminokwasów”. Od 1993 roku adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej Uniwersytetu Opolskiego. Od 2011 – kierownik Zakładu Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego. W roku 2020 – tytuł profesora nauk chemicznych. Zainteresowania naukowe: Spektroskopia oscylacyjna układów z wiązaniem wodorowym; badanie relaksacji oscylacyjnej na podstawie analizy kształtu pasm; właściwości modelowych peptydów i α,β -dehydropeptydów; modelowanie molekularne właściwości strukturalnych i spektroskopowych związków o znaczeniu biologicznym.



<http://orcid.org/0000-0002-4092-3593>

ABSTRACT

Salbutamol is a short acting, selective beta-2 adrenergic receptor agonist used to treat asthma, bronchitis, as well as prevent exercise induced bronchospasms. Although it is a small molecule, it has considerable conformational freedom. It has four polar groups (-OH and -NH) that can form a variety of intramolecular hydrogen bonds that stabilize individual conformations. It is well known, that such a intramolecular interactions greatly impact molecular properties, because the bioactive conformation of a given ligand could be stabilized by intramolecular hydrogen bonds.

The aim of our research is to determine the preferred conformation of salbutamol, and to characterize the intramolecular interactions that stabilize its various conformers, both in a gas phase and in water modeled as a continuous dielectric. The analysis was carried out by B3LYP-D3 and MP2 methods with the 6-311++G(d,p) basis set. The relative energies and geometrical parameters of intramolecular H-bonds are presented for six selected salbutamol conformers. Moreover, calculated monohydrates of lowest energy salbutamol conformer allow to estimate the interaction energy with water molecule and geometrical parameters of preferred complexes.

Keywords: salbutamol, conformational analysis, B3LYP functional, dispersion correction, hydrogen bond, interaction with water

Słowa kluczowe: salbutamol, analiza konformacyjna, funkcjonal B3LYP, oddziaływania dyspersyjne, wiązanie wodorowe, oddziaływanie z wodą

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

β -AR	– β -adrenoreceptor
B3LYP	– funkcjonal wymiennie-korelacyjny Becke’go -Lee-Yanga-Parra
BSSE	– błąd superpozycji bazy (ang. <i>basis set superposition error</i>)
CP	– poprawka równoważenia bazowego (ang. <i>counterpoise correction</i>)
D3	– empiryczna poprawka Grimme’a na oddziaływania dyspersyjne
DFT	– teoria funkcjonału gęstości (ang. <i>Density Functional Theory</i>)
PCM	– model ciągłego polaryzowalnego rozpuszczalnika (ang. <i>Polarizable Continuum Model</i>)
SABA	– krótko działający β_2 -agonista
LABA	– długo działający β_2 -agonista
Ultra-LABA	– ultra długo działający β_2 -agonista

WPROWADZENIE

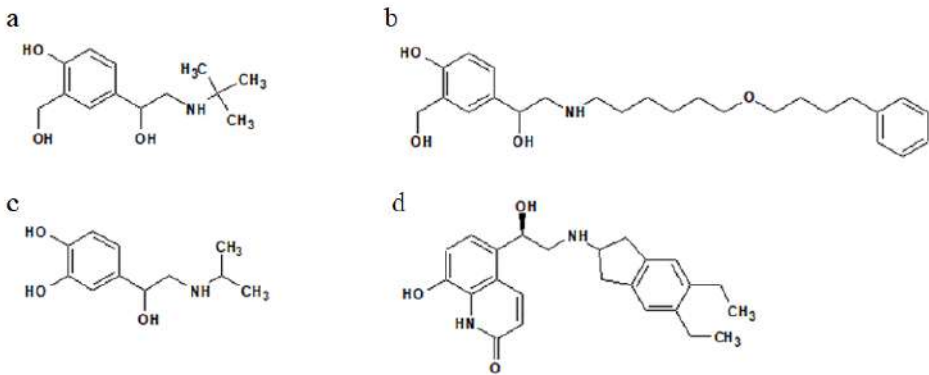
Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą wieku dziecięcego i najpowszechniejszym schorzeniem układu oddechowego, na które choruje około 10% społeczeństwa [1, 2]. Patofizjologia astmy jest złożona i charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych. Nadreaktywność tych dróg, czyli nadmierne reakcje na czynniki takie jak wirusy, alergeny czy ćwiczenia, prowadzi do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ucisku w klatce piersiowej czy kaszlu [1, 3].

Aktualnie jednym z najczęściej stosowanych środków leczniczych w astmie oskrzelowej jest salbutamol, który jest również znany jako albuterol. Powoduje krótkotrwały rozkurcz oskrzeli, przez co jest zaliczany do krótko działających β -agonistów (SABA) receptora β_2 -adrenergicznego (β_2 -AR) [4]. W ostrym ataku astmy preferowane jest stosowanie tego leku, ze względu na szybkie rozpoczęcie działania (3-5 minut). W ciągu 15-30 minut dochodzi do maksymalnego rozszerzenia oskrzeli, które utrzymuje się nieprzerwanie przez 3-4 godziny [2]. Oprócz leczenia astmy u ludzi jest on również wykorzystywany jako środek leczniczy w weterynarii do leczenia ciężkiej astmy u koni. Jego stosowanie przyczynia się do poprawy funkcji płuc koni o około 70% podczas wystąpienia zwężenia dróg oddechowych [5].

Oprócz SABA występują jeszcze długodziałający β -agonisty (LABA) i ultradługo działający β -agonisty (ultra-LABA). Zapewniają one trwałe złagodzenie objawów ze względu na dłuższy czas działania [6]. Agonisty β -AR o działaniu selektywnym są powszechnie zaleceni na całym świecie do leczenia chorób związanych z drogami oddechowymi. Niemniej jednak, nawet w zwykłych dawkach, mogą one wiązać się z ryzykiem wystąpienia hiperlaktatemii i kwasicy mleczanowej. Mechanizm, za pomocą którego te substancje działają, nadal nie jest w pełni zrozumiany. Przypuszcza się, że salbutamol może wpływać na przekierowanie metabolizmu kwasu pirogronowego z cyklu Krebsa w kierunku produkcji kwasu mlekowego [7].

Pierwsze próby rozkurczania dróg oddechowych za pośrednictwem β -agonistów są szacowane na około 5000 lat temu w medycynie chińskiej. W tym celu stosowane były zioła *ma huang*. Dopiero w 1855r. w Yamanashi zidentyfikowano i wydzielono czystą substancję aktywną z tej rośliny i nazwano ją efedryną [6, 8]. Rozwój farmaceutyków stosowanych do rozkurczu dróg oddechowych nastąpił na początku XX wieku, kiedy zrozumiano w większym stopniu zastosowanie efedryny. Pierwszy czysty β -agonista pojawił się w latach czterdziestych ubiegłego wieku [6]. Była to izoprenalina, która stała się powszechnym lekiem używanym do leczenia astmy. Nie była ona jednak selektywna, co było jednym z powodów poszukiwania jej analogów o lepszych właściwościach. W 1968 roku zespół Glaxo zsyntezował pierwszy selektywny lek, który był agonistą β_2 -adrenoreceptora i nazwany został salbutamol [6]. Minimalizował on nie tylko skutki uboczne związane z nieselektywnym agonistą β , jakim był izoprenalina, ale także miał korzystniejszy czas działania [6, 9]. Zespół badawczy w firmie Glaxo przeprowadził kolejne badania, modyfikując salbutamol, co zaowocowało stworzeniem salmeterolu, reprezentującego LABA. Ten farmaceutyk wykazuje zdolność do utrzymania działania rozszerzającego oskrzela przez okres 12 godzin. Ostatnie badania przyczyniły się do opracowania nowych substancji, takich jak indakaterol, charakteryzujących się

możliwością dawkowania raz dziennie, przez co zaliczane są do kategorii ultra-LABA [6].



Rysunek 1. Struktury β -agonistów: (a) salbutamol; (b) salmeterol; (c) izoprenalina; (d) indakaterol
Figure 1. Structures of β -agonists: (a) salbutamol; (b) salmeterol; (c) isoprenaline; (d) indacaterol

Salbutamol zaliczany jest do amin katecholowych. Charakteryzują się one obecnością pierścienia benzenowego z łańcuchem bocznym zawierającym dwa atomy węgla oraz grupę aminową. W pozycji 3 i 4 pierścienia benzenowego występują podstawniki z grupami hydroksylowymi [10]. Katecholaminy dzielą się na naturalne, takie jak adrenalina i noradrenalina, oraz syntetyczne, do których należą m.in. salbutamol i izoprenalina [11]. Zwiększenie odporności salbutamolu na procesy metaboliczne i wydłużenie czasu jego działania wynika z modyfikacji jego struktury, czyli zastąpienie grupy hydroksylowej w pozycji 3 pierścienia benzenowego grupą hydroksymetylową. Innym przekształceniem w strukturze omawianego leku jest wydłużenie łańcucha bocznego, co przyczynia się do poprawy jego selektywności względem β -AR [10].

Salbutamol był pierwszym lekiem rozszerzającym oskrzela uwzględnionym na międzynarodowej liście antydingowej, gdzie określono jego dopuszczalne stężenie w moczu. Jednakże, ten próg został ustalony na podstawie badań przeprowadzonych na zdrowych, niewytrenowanych osobach, co może nieodpowiednio odzwierciedlać sytuację sportowców cierpiących na astmę. Według obecnych wytycznych Agencji Antydingowej (WADA), salbutamol może być przepisywany w dawce do 1600 μg na 24 godziny [12]. Agonisty receptorów β_2 -adrenergicznych znajdują się na liście substancji zakazanych z powodu zwiększenia wydajności sportowej. Stwierdzono, że stosowanie salbutamolu może poprawić wytrzymałość sportowców, którzy nie cierpią na astmę. Dodatkowo wiadomo, że stosowany on krótkotrwale powoduje zwiększenie siły i masy mięśniowej u zdrowych osób, do czego przyczynia się jego działanie anaboliczne [10, 13]. Warto również podkreślić, że astma wywołana wysiłkiem fizycznym (EIA), a astma jako choroba układu oddechowego, na którą choruje wiele osób na całym świecie to nie jest ta sama dolegliwość. EIA jest często spotykana zwłaszcza u sportowców uprawiających zimowe dyscypliny wytrzymałościowe, takie jak biegi narciarskie czy biathlon [14, 15]. W wyniku wysiłku następuje utrata ciepła i wody z błony śluzowej oskrzeli oraz ochłodzenie i wysuszenie dróg oddechowych, co spowodowane jest wdy-

chaniem dużych ilości zimnego, suchego powietrza podczas intensywnego wysiłku [16].

Kilka substancji, agonistów β -AR, takich jak clenbuterol, salbutamol i raktopamina, znajduje zastosowanie w żywieniu zwierząt gospodarskich, powodując wyższy stosunek masy mięśniowej do tłuszczowej. β -Agonisty, gdy są przyjmowane w dawkach od 5 do 10 razy wyższych niż dawki terapeutycznej, znacząco poprawiają beztłuszczową masę mięśniową tusz i współczynnik konwersji paszy u zwierząt [17]. Jednak, spożycie mięsa zawierającego te substancje stwarza ryzyko dla zdrowia ludzkiego, ponieważ może prowadzić do poważnych konsekwencji, takich jak zatrucia pokarmowe, schorzenia układu krążenia i dysfunkcje ośrodkowego układu nerwowego [18, 19]. Od 1990 roku zarejestrowano liczne przypadki ostrego zatrucia pokarmowego, związane ze spożyciem mięsa zanieczyszczonego β -agonistami, ze względu na to, że są stabilne i trudne do degradacji w organizmach zwierzęcych. Ponadto badania nad β -agonistami o długotrwałym działaniu wskazują na potencjalne zwiększenie ryzyka ostrej astmy oraz w niektórych przypadkach, nawet zgonu. W wielu krajach, w tym w Unii Europejskiej i Chinach, te substancje zostały zakazane ze względu na ich potencjalne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego [18, 19].

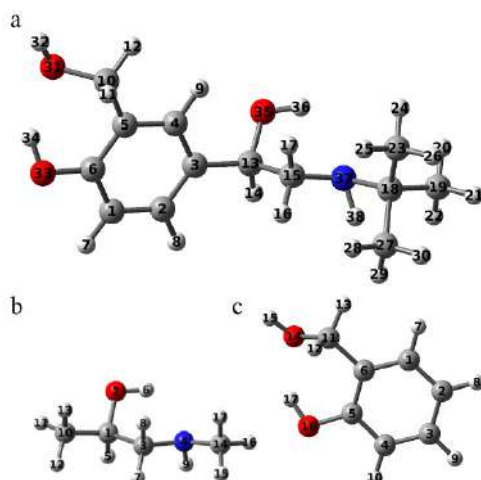
Celem tej pracy jest określenie konformacyjnych właściwości salbutamolu - cząsteczki małej, ale o dużym znaczeniu biologicznym. Zidentyfikowane zostaną wewnętrzcząsteczkowe oddziaływania wpływające na stabilność tego związku, a wyznaczone struktury geometryczne porównane z dostępnymi danymi eksperymentalnymi. Ponadto, dla znalezionej w pierwszym etapie badań najniższej energetycznej struktury salbutamolu, wyznaczone zostaną monohydraty aby, uwzględniając oddziaływania specyficzne, nieco dokładniej scharakteryzować wpływ polarnego rozpuszczalnika.

W tym miejscu Autorzy pragną zaznaczyć, że celem niniejszej pracy nie jest wyznaczenie energii wewnętrzcząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących poszczególne konformery salbutamolu. Ten problem jest dużo szerszy i wykracza poza tematykę tej pracy. Porównanie energii dwóch konformerów (z wiązaniem wodorowym i tzw. „otwartego”) nie daje informacji o energii wiązania wodorowego, ponieważ zerwanie tego wiązania, np. poprzez rotację grupy protono-donorowej, zwykle prowadzi do formy, w której występują inne oddziaływania, stabilizujące bądź destabilizujące badaną konformację. Metody dające informację o energii wewnętrzcząsteczkowych wiązań wodorowych zostały opisane w literaturze [20, 21].

1. ANALIZA KONFORMACJNA SALBUTAMOLU

Obliczenia, których wyniki zostaną przedstawione w tej pracy wykonane zostały przy użyciu programu Gaussian 16 [22] we Wrocławskim Centrum Sieciowo-Superkomputerowym (WCSS). Obejmują one analizę konformacyjną izolowanej cząsteczki salbutamolu o konfiguracji R, jak i kompleksu tego związku z jedną cząsteczką wody. Dodatkowo obliczenia przeprowadzono dla mniejszych, modelowych układów (alkohol salicylowy i 1-(metyloamino)propan-2-ol), które

można potraktować jako strukturalne fragmenty salbutamolu. Do obliczeń zastosowany został funkcjonal hybrydowy B3LYP [23] oraz baza funkcyjna 6-311++G(d,p) [24]. Aby uwzględnić oddziaływania dyspersyjne, które są niedoszacowane w metodzie B3LYP, zastosowana została empiryczna poprawka D3 Grimme'a [25]. Taka metoda obliczeń daje wiarygodne wyniki dla układów stabilizowanych niekowalencyjnymi oddziaływaniami [26]. Ponadto, dla wybranych układów przeprowadzono obliczenia optymalizacji struktury geometrycznej metodą MP2/6-311++G(d,p) [27]. Badania dotyczą właściwości salbutamolu w dwóch środowiskach: w próżni oraz w wodzie. Wpływ rozpuszczalnika został oszacowany przy wykorzystaniu modelu ciągłego dielektryka, czyli metody PCM (z ang. Polarizable Continuum Model) [28]. Brak urojonych częstości drgań stanowił dowód na to, że określona struktura geometryczna jest minimum energetycznym danej cząsteczki.



Rysunek 2. Schemat numeracji cząsteczek: (a) salbutamolu; (b) 1-(metyloamino)propan-2-olu i (c) alkoholu salicylowego

Figure 2. Numbering scheme of (a) salbutamol; (b) 1-(methylamino)propan-2-ol and (c) salicylic alcohol

Na rysunku 2 pokazana jest numeracja atomów w cząsteczce salbutamolu. Geometrie początkowe salbutamolu zostały uzyskane poprzez modyfikację wybranych kątów torsyjnych, aby uwzględnić wszystkie możliwe oddziaływania $-O-H\cdots O$, $-O-H\cdots N$ i $-N-H\cdots O$ w analizowanej cząsteczce. Po optymalizacji geometrii tych struktur uzyskano ponad 50 konformerów salbutamolu w próżni, których energie względne mieszczą się w zakresie od 0 do około 10 kcal/mol dla metody B3LYP-D3. Wpływ poprawki Grimme'a D3 na energie względne salbutamolu nie jest duży, modyfikuje jedynie nieznacznie kolejność energetyczną konformerów o średniej energii. Sześć, niskoenergetycznych konformerów salbutamolu jest przedstawionych na rysunku 3, gdzie zaznaczone zostały stabilizujące je wiązania wodorowe oraz podano ich długość. Ich energie względne,

obliczone za pomocą funkcjonału B3LYP z poprawką na oddziaływania dyspersyjne (oznaczone jako B3LYP-D3), oraz metodą MP2 zostały zebrane w tabeli 1. W obu metodach najniżej energetyczne są konformery **A** i **B**.

Aby oszacować wpływ wody jako ciągłego dielektryka na właściwości konformacyjne salbutamolu, znalezione w wysokiej próżni konformery poddane zostały ponownej optymalizacji uwzględniając polarne środowisko. Potwierdzono, że wszystkie struktury znalezione w próżni są również minimami w środowisku wodnym, a ich kolejność energetyczna uległa niewielkim zmianom. Natomiast zmalała różnica w energii tych konformerów i mieści się ona w zakresie do około 7 kcal/mol. Najniżej energetyczną strukturą pozostają konformery **A** i **B**.

O stabilizacji poszczególnych struktur salbutamolu decydują przede wszystkim wiązania wodorowe wewnątrzcząsteczkowe w dwóch fragmentach cząsteczki: oddziaływania pomiędzy grupami hydroksylowymi będącymi podstawnikami przy pierścieniu aromatycznym oraz pomiędzy grupami NH i OH w środkowej części struktury. Pomędzy tymi fragmentami oddziaływania niekowalencyjne na ogół nie występują, o czym świadczy nieznaczna różnica energii (około 0,3 i 0,07 kcal/mol odpowiednio w próżni i w wodzie) pomiędzy konformerami **A** i **B**, w których pierścień aromatyczny z podstawnikami jest obrócony o około 180°.

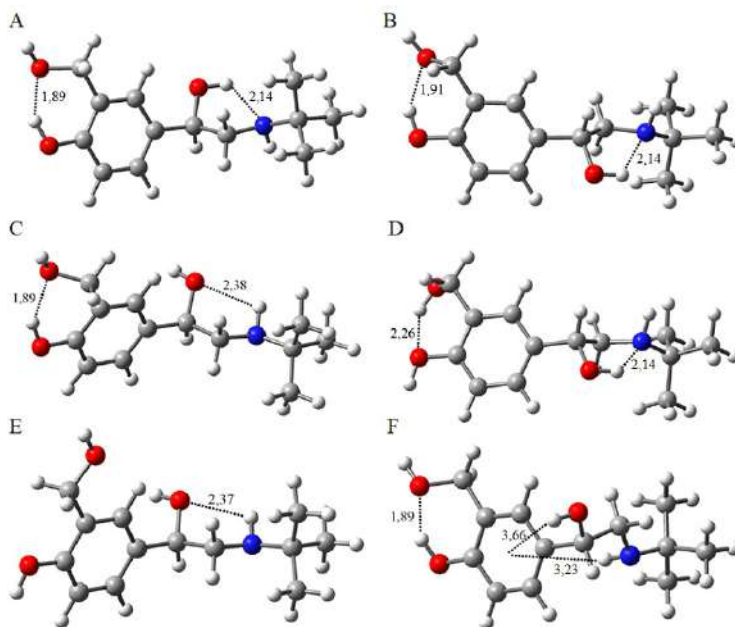
Stabilność konformerów **A** i **B** wynika z dwóch wiązań wodorowych w wymienionych fragmentach salbutamolu. Pierwsze to oddziaływanie –O(35)-H(36)...N(37) o długości wynoszącej 2,14 Å, a drugie to wiązanie –O(33)-H(34)···O(31), gdzie odległość H(34)···O(31) wynosi 1,89 Å. Uwzględnienie wpływu polarnego rozpuszczalnika powoduje skrócenie obu tych wiązań wodorowych odpowiednio do 2,07 Å dla O(35)-H(36)...N(37) i 1,86 Å dla –O(33)-H(34)···O(31). Optymalizacja struktur geometrycznych obu konformerów za pomocą metody MP2 dała bardzo podobne wyniki. Długości wiązań wodorowych stabilizujących salbutamol w próżni wynoszą odpowiednio 2,13 Å i 1,89 Å.

Struktura **C** to kolejny pod względem energii wśród otrzymanych konformerów salbutamolu w próżni, o energii względnej 1,37 kcal/mol. Jest również, podobnie jak konformer **A**, stabilizowany przez dwa wiązania wodorowe. Pierwsze z nich to analogiczne oddziaływanie między grupami będącymi podstawnikami pierścienia benzenowego, gdzie odległość H(34)···O(31) jest identyczna jak w konformerze **A**. Natomiast drugie wiązanie wodorowe to –N(37)-H(38)···O(35), gdzie odległość H(38)···O(35) wynosi 2,38 Å. Ponieważ jest to jedyna różnica pomiędzy konformerami **C** i **A**, to porównując ich energie możemy wywnioskować, że oddziaływanie –NH···O w środkowym fragmencie salbutamolu jest o około 1 kcal/mol słabsze niż wiązanie wodorowe –OH···N. Nieco inny jest wpływ rozpuszczalnika na energię względną tej struktury. Zwykle polarne otoczenie powoduje zmniejszenie energii pomiędzy poszczególnymi konformerami, natomiast

w przypadku konformeru **C** energia względna wzrasta w wodzie do 2 kcal/mol. Jest to spowodowane zwiększeniem długości wiązania wodorowego $-N(37)-H(38)\cdots O(35)$ do 2,41 Å i, co z tym jest związane, pewnym osłabieniem tego oddziaływania [29, 30].

Kolejnym pod względem energii jest konformer **D**, w którym podobnie jak w konformerze **A** występuje wiązanie wodorowe $O(35)-H(36)\cdots N(37)$ o identycznej geometrii, którego długość wynosi 2,14 Å. Natomiast różni się on od najniższej energetycznej struktury **A** ułożeniem grup $-OH$ w pierścieniu benzenowym, pomiędzy którymi tworzy się oddziaływanie $-O(31)-H(32)\cdots O(33)$. Jest ono zdecydowanie dłuższe niż w strukturze **A**, bo odległość $H(32)\cdots O(33)$ wynosi 2,26 Å, co wskazuje, że jest ono słabsze. Dokładniej możliwe oddziaływania w tej części salbutamolu przedstawione są w dalszej części artykułu, gdzie energia możliwych wiązań wodorowych $-O-H\cdots O$ badana była, stosując alkohol salicylowy jako modelowy układ. Polarne otoczenie powoduje niewielkie skrócenie obu wiązań wodorowych stabilizujących tą strukturę (2,08 i 2,23 Å odpowiednio dla wiązań $O(35)-H(36)\cdots N(37)$ i $-O(31)-H(32)\cdots O(33)$) i zmniejszenie energii względnej do 1,20 kcal/mol. Wyniki uzyskane metodą MP2 dla tego konformeru są niemal identyczne zarówno jeśli chodzi o energię względną jak i parametry strukturalne obu wiązań wodorowych.

Konformer **E** uzyskany został po optymalizacji, kiedy geometrią startową była struktura salbutamolu w kryształach [31]. Jego energia względna jest dość wysoka i wynosi około 5 kcal/mol, zarówno dla izolowanej cząsteczki jak i w wodzie. Stabilizowany jest jedynie przez oddziaływanie $-N(37)-H(38)\cdots O(35)$, o geometrii bardzo podobnej jak w konformerze **C**, natomiast podstawniki przy pierścieniu aromatycznym są ustawione tak, że pomiędzy grupami hydroksylowymi nie występuje wiązanie wodorowe. Taka konformacja jest korzystna pod względem możliwości tworzenia międzycząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących strukturę kryształu. Zerwanie jednego wewnątrzcząsteczkowego wiązania $O-H\cdots O$ pozwala na utworzenie trzech międzycząsteczkowych wiązań stabilizujących strukturę kryształu. Dwóch przez grupę $-O(31)-H(32)$, w których występuje raz jako donator a raz jako akceptor protonu, oraz jednego przez grupę $-O(33)-H(34)$ [31].



Rysunek 3. Wybrane konformery salbutamolu w próżni wyznaczone metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p)
 Figure 3. Selected conformers of salbutamol in vacuum calculated using B3LYP-D3/6-311++G(d,p) method

Tabela 1. Energie względne wybranych konformerów salbutamolu w próżni oraz środowisku wodnym obliczone metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p) i MP2/6-311++G(d,p)

Table 1. Relative energies of selected salbutamol conformers in vacuum and water environment calculated by B3LYP-D3/6-311++G(d,p) i MP2/6-311++G(d,p) methods

Konformer	Energia względna [kcal/mol]			
	Próżnia		Woda	
	B3LYP-D3	MP2	B3LYP-D3	MP2
A	0,00	0,00	0,00	0,00
B	0,28	0,24	0,07	0,06
C	1,37	1,65	1,97	2,19
D	1,35	1,38	1,20	1,29
E	4,91	5,69	4,85	5,54
F	1,70	1,22	2,12	1,59

Ostatni konformer salbutamolu, który nieco dokładniej będzie opisany to struktura **F**. Jego energia względna wynosi 1,70 i 1,22 kcal/mol odpowiednio dla metod B3LYP-D3 i MP2, czyli jest to jeden z niskoenergetycznych konformerów salbutamolu, pomimo że zmiana kąta dwuściennego między atomami N(37) -C(15) - C(13) - O(35) do około 174° powoduje zerwanie wiązań między grupami -N(37)-H(38) i -O(35)-H(36) i wydaje się, że struktura ta jest stabilizowana jedynie przez wiązanie wodorowe -O(33)-H(34)···O(31) o identycznej geometrii co w strukturach **A**, **B** i **C**. Jednak bliższe przyjrzenie się odległościom międzyatomowym, ujawnia możliwość stabilizujących oddziaływań typu OH···π

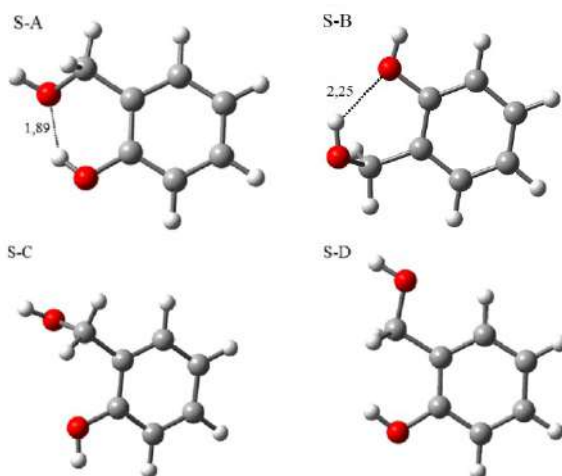
i $N-H \cdots \pi$ do elektronów sekstetu aromatycznego w pierścieniu benzenowym. Energia takiego oddziaływania, przy najkorzystniejszym wzajemnym ułożeniu oddziaływujących grup, może wynosić nawet 2 kcal/mol [32, 33], co jest porównywane z energią słabszych wiązań wodorowych $O-H \cdots O$.

2. KONFORMACJE MODELOWYCH UKŁADÓW – FRAGMENTÓW STRUKTURALNYCH SALBYTAMOLU

2.1. ALKOHOL SALICYLOWY

W celu oszacowania energii możliwych wiązań wodorowych $-O-H \cdots O$ w cząsteczce salbutamolu zbudowane zostało kilka konformerów alkoholu salicylowego. W wyniku optymalizacji geometrii tych struktur uzyskano 4 konformery (rys.4), których energie względne w próżni i w otoczeniu wody przedstawione są w tabeli 2. Ponadto, aby zweryfikować energie otrzymane funkcjonalem B3LYP-D3 wykonaliśmy obliczenia typu *single point* metodą MP2 stosując tą samą bazę funkcyjną 6-311++(Gd,p).

Najniższą energię wśród otrzymanych konformerów alkoholu salicylowego ma struktura **S-A**, w której występuje wiązanie wodorowe $-O(16)-H(17) \cdots O(14)$. Odległość $H(17) \cdots O(14)$ wynosi 1,89 Å, czyli jest identyczna jak w strukturach **A**, **B**, **C** i **F** salbutamolu.



Rysunek 4. Konformery alkoholu salicylowego w próżni wyznaczone metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p)
Figure 4. Conformers of salicylic alcohol in vacuum calculated using B3LYP-D3/6-311++G(d,p) method

Drugim pod względem energii ($\Delta E=1,59$ kcal/mol) jest konformer **S-B**. Różnica pomiędzy konformerami **S-A** i **S-B** polega na innym ułożeniu grup $-OH$ przy pierścieniu benzenowym i utworzeniu wiązania wodorowego $-O(14)-H(15) \cdots O(16)$.

To oddziaływanie jest dłuższe niż to występujące w konformerze **S-A**, bo odległość $H(32)\cdots O(33)$ wynosi 2,25 Å, w związku z tym można przypuszczać, że jest słabsze niż oddziaływanie $-O(16)-H(17)\cdots O(14)$ właśnie o około 1,5 kcal/mol w próżni o 1,2 kcal/mol w otoczeniu wody. Takie też różnice energetyczne występują pomiędzy strukturami **A** i **D** salbutamolu, w których ułożenie podstawników przy pierścieniu aromatycznym odpowiada właśnie odpowiednio konformerom **S-A** i **S-B**. Pozostałe dwa konformery alkoholu salicylowego mają wyraźnie wyższe energie, ponieważ ułożenie podstawników nie pozwala na występowanie stabilizujących wiązań wodorowych $O-H\cdots O$. Wyniki uzyskane metodą MP2 są zbliżone do wyników DFT.

Tabela 2. Energie względne konformerów alkoholu salicylowego w próżni oraz środowisku wodnym obliczone metodami B3LYP-D3/6-311++G(d,p) i MP2/6-311++G(d,p)//B3LYP-D3/6-311++G(d,p)

Table 2. Relative energies of salicylic alcohol conformers in vacuum and water environment calculated by B3LYP-D3/6-311++G(d,p) and MP2/6-311++G(d,p)// B3LYP-D3/6-311++G(d,p) methods

Konformer	Energia względna [kcal/mol]			
	Próżnia		Woda	
	B3LYP-D3	MP2	B3LYP-D3	MP2
S-A	0,00	0,00	0,00	0,00
S-B	1,59	1,62	1,16	1,17
S-C	4,61	4,36	2,98	2,67
S-D	5,53	6,07	4,70	5,56

2.2. 2- (METYLOAMINO)PROPAN-2-OL

Kolejną modelową cząsteczką, którą można traktować jako fragment struktury salbutamolu jest 1-(metyloamino)propan-2-ol. Jego wszystkie konformery w próżni, zoptymalizowane metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p), zostały przedstawione na rysunku 5, a ich energie względne w próżni i w wodzie zebrane zostały w tabeli 3. Dodatkowo wykonano obliczenia *single point* metodą MP2/6-311++G(d,p) i wyniki tych obliczeń również są podane w tabeli 5.

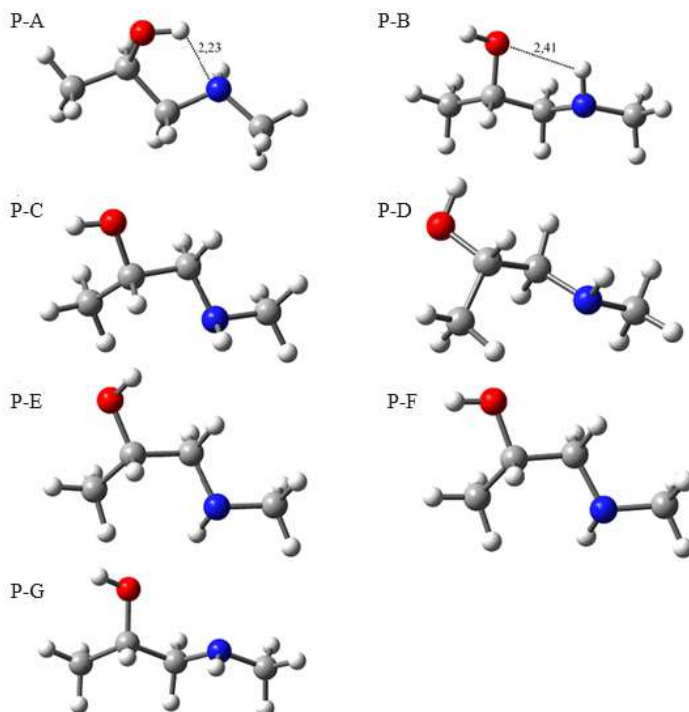
Najniżej energetyczną strukturą jest konformer **P-A**, stabilizowany głównie przez wiązanie wodorowe $O(2)-H(6)\cdots N(4)$ o długości 2,23 Å. Jest ono zauważalnie dłuższe niż analogiczne wiązanie występujące w konformerach **A**, **B** i **D** salbutamolu, co prawdopodobnie wynika z efektu sterycznego grupy *tert*-butylowej. Kolejny pod względem energii jest konformer **P-B** o energii wyższej o 1,8 i 1,6 kcal/mol odpowiednio w próżni i w wodzie. Występuje w nim oddziaływanie $-N(4)-H(9)\cdots O(2)$ o długości 2,41 Å, podobne do tego jakie stabilizuje konformery **C** i **E** salbutamolu. W pozostałych konformerach wiązania wodorowe pomiędzy grupami OH i NH nie występują a ich energia względna jest w zakresie od 3,5 do 5,7 kcal/mol.

W konformerze o najwyższej energii (**P-G**) dodatkowo jest niekorzystna bliskość wolnych par elektronowych atomów azotu i tlenu.

Tabela 3. Energie względne konformerów 1-(metyloamino)propan-2-olu w próżni oraz środowisku wodnym obliczone metodami B3LYP-D3/6-311++G(d,p) i MP2/6-311++G(d,p)// B3LYP-D3/6-311++G(d,p)

Table 3. Relative energies of 1-(methylamino)propan-2-ol conformers in vacuum and water environment calculated by B3LYP-D3/6-311++G(d,p) i MP2/6-311++G(d,p)// B3LYP-D3/6-311++G(d,p) methods

Konformer	Energia względna [kcal/mol]			
	Próżnia		Woda	
	B3LYP-D3	MP2	B3LYP-D3	MP2
P-A	0,00	0,00	0,00	0,00
P-B	1,81	2,10	1,63	1,86
P-C	3,45	3,75	3,04	3,33
P-D	3,54	3,89	2,90	3,18
P-E	3,58	3,88	2,79	3,02
P-F	3,73	4,11	2,94	3,25
P-G	5,64	6,04	3,27	3,48



Rysunek 5. Konformery 1-(metyloamino)propan-2-olu w próżni obliczone metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p) z uwzględnieniem poprawki dyspersyjnej D3.

Figure 5. Conformers of 1-(methylamino)propan-2-ol in vacuum calculated using B3LYP-D3/6-311++G(d,p) method

3. ODDZIAŁYWANIA SALBUTAMOLU Z CZĄSTECZKĄ WODY

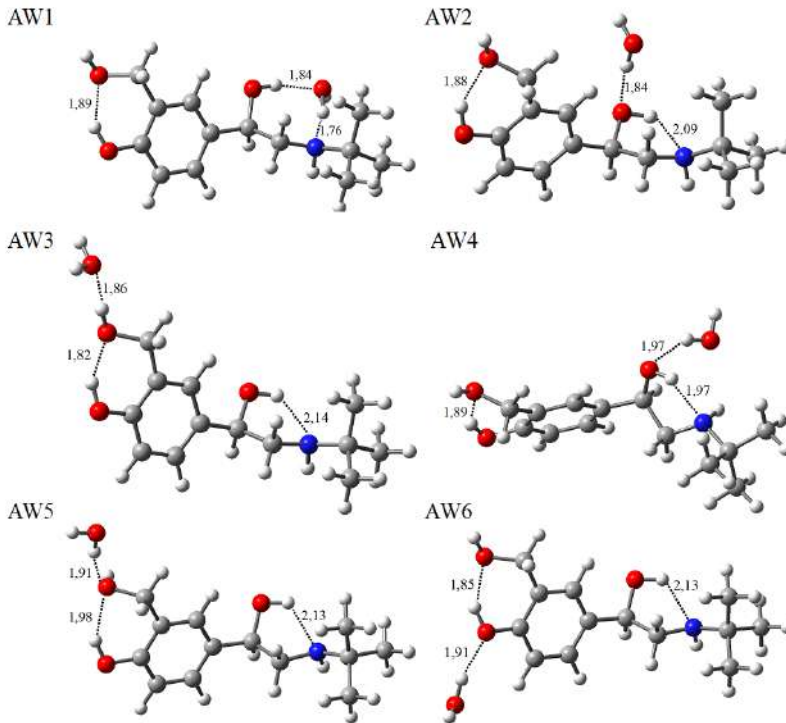
Ostatnim etapem badań dotyczących właściwości konformacyjnych salbutamolu było obliczenie struktur kompleksów jego najniższej energetycznego konformeru **A** z jedną cząsteczką wody, której możliwe położenie były wybrane na podstawie intuicji chemicznej w pobliżu polarnych grup (-OH, -NH) salbutamolu. Aby sprawdzić, czy uwzględnienie oddziaływań dyspersyjnych ma wpływ na energię wiązań wodorowych stabilizujących te kompleksy oraz jak duży jest ten wpływ, obliczenia wykonane były trzema metodami: B3LYP/6-31+G(d,p) z uwzględnieniem i bez uwzględnienia poprawki dyspersyjnej D3 oraz metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p).

Na rysunku 6 pokazanych jest sześć obliczonych monohydratów, a w tabeli 4 ich energia względna oraz energia oddziaływania międzymolekularnego, która została wyznaczona jako różnica pomiędzy energią kompleksu i obu składników w geometrii jaką przyjmują w hydracie. Energia oddziaływania została skorygowana ze względu na błąd superpozycji bazy (BSSE) [34] przez zastosowanie poprawki równoważenia bazowego (ang. *counterpoise correction, CP*) [35].

Najniższym energetycznym kompleksem jest **AW1**, w którym cząsteczka wody tworzy wiązanie wodorowe zarówno z grupą O(35)-H(36) jak i atomem azotu – N(37). W pierwszym oddziaływaniu woda jest akceptorem protonu a w drugim – donorem protonu. Energia tych dwóch oddziaływań wynosi 13,8 kcal/mol, a ich długości wynoszą odpowiednio 1,84 Å i 1,76 Å. Aby mogła powstać ta struktura musiało zostać zerwane wiązanie wodorowe wewnątrzcząsteczkowe O(35)-H(36)···N(37), które stabilizowało konformer **A** salbutamolu. W kolejnym, pod względem energii, kompleksie **AW2** cząsteczka wody, jako donor protonu, oddziałuje jedynie z grupą O(35)-H(36), a wszystkie wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania są zachowane, a nawet wiązanie O(35)-H(36)···N(37) jest krótsze (2,09 Å) niż w izolowanym salbutamolu. W kompleksach **AW3** – **AW6** występują oddziaływania O-H···O, o energii od 5,5 do 8,5 kcal/mol, w których woda, działając jako donor bądź akceptor protonu, nie zmienia znacząco konformacji salbutamolu.

Takie wyniki modelowania kompleksów salbutamolu tylko z jedną cząsteczką wody, mimo że układ jest bardzo uproszczony, są zgodne z danymi eksperymentalnymi. Analizując struktury salbutamolu, który tworzy kompleksy z białkami [36-38] można zauważyć, że najwięcej krótkich kontaktów salbutamol – białko występuje do grup -O(35)-H(36) i -N(37)-H(38).

Warto zauważyć, że uwzględnienie w obliczeniach poprawki Grimme'a na oddziaływania dyspersyjne wyraźnie zwiększa energię oddziaływania. Wzrost wynosi od 15% aż do 50% w przypadku kompleksu **AW2**. Podobnej wielkości wzrost energii wiązania wodorowego po uwzględnieniu oddziaływań dyspersyjnych obserwowany był dla monohydratów uracylu [39].



Rysunek 6. Kompleksy najniższej energetycznego konformeru salbutamolu z jedną cząsteczką wody, wyznaczone metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p)

Figure 6. Complexes of the lowest energy conformer of salbutamol with one water molecule, obtained using B3LYP-D3/6-311++G(d,p) method

Tabela 4. Energia względna (ΔE) oraz energia oddziaływania (E_{oddz}) [kca/mol] kompleksów konformeru A salbutamolu z jedną cząsteczką wody, obliczone metodą B3LYP/6-31+G(d,p) z uwzględnieniem i bez uwzględnienia poprawki dyspersyjnej D3 oraz metodą B3LYP-D3/6-311++G(d,p)

Table 4. Relative energies (ΔE) and interaction energies (E_{oddz}) [kca/mol] of salbutamol conformer A complexes with one water molecule calculated using the B3LYP/6-31+G(d,p) method with and without D3 dispersion correction and B3LYP-D3/6-311++G(d,p) method

Kompleks	Kompleksy salbutamolu z cząsteczką wody					
	B3LYP/6-31+G(d,p)		B3LYP -D3/6-31+G(d,p)		B3LYP -D3/6-311++G(d,p)	
	ΔE	E_{oddz}	ΔE	E_{oddz}	ΔE	E_{oddz}
AW1	0,00	-10,65	0,00	-14,40	0,00	-13,78
AW2	0,73	-6,84	1,47	-10,30	1,32	-9,93
AW3	0,66	-6,32	3,27	-7,31	2,96	-7,17
AW4	0,96	-6,27	3,32	-8,67	3,09	-8,37
AW5	1,38	-4,43	3,34	-5,80	3,11	-5,69
AW6	2,46	-4,88	4,32	-6,56	3,93	-6,52

UWAGI KOŃCOWE

Tematem niniejszej pracy były właściwości konformacyjne salbutamolu badane metodami DFT i MP2. Przedstawiono wyniki obliczeń funkcjonalem B3LYP izolowanej cząsteczki oraz sześciu kompleksów najniższej energetycznego konformeru z jedną cząsteczką wody. Modelowanie prowadzone było z zastosowaniem poprawki Grimme'a aby uwzględnić oddziaływania dyspersyjne. Zastosowano bazę funkcyjną 6-311++G(d,p). Analizując otrzymane wyniki można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Preferencje konformacyjne salbutamolu są przede wszystkim zależne od wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań pomiędzy polarnymi grupami -OH i -NH. Znaleziona najniższej energetyczna forma salbutamolu, zarówno w próżni jak i w otoczeniu wody, jest stabilizowana przez dwa wiązania wodorowe: -O(35)-H(36)...N(37) w środkowej części salbutamolu i -O(33)-H(34)...O(31) pomiędzy grupami hydroksylowymi będącymi podstawnikami przy pierścieniu aromatycznym.

2. Energia oddziaływania salbutamolu z cząsteczką wody może sięgać 14 kcal/mol i jest największa kiedy woda oddziałuje jednocześnie z grupami -O(35)-H(36) i -N(37)-H(38). Ten wniosek jest zgodny z analizą oddziaływań w kompleksach salbutamolu z białkami.

3. Podczas modelowania za pomocą funkcjonału B3LYP wiązań wodorowych salbutamolu z cząsteczką wody konieczne należy wziąć pod uwagę oddziaływania dyspersyjne. Udział tych oddziaływań w całkowitej energii wiązania może sięgać nawet 50%.

PODZIĘKOWANIE

Wszystkie obliczenia wykonano przy pomocy sprzętu i oprogramowania WCSS. Autorzy dziękują również za wsparcie finansowe w ramach Uniwersytetu Opolskiego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Quirt, K. J. Hildebrand, J. Mazza, F. Noya, H. Kim, *AACI*, 2018, **14**, 50.
- [2] H. A. N. Abood, *Biomed. Biotechnol. Res. J.*, 2021, **5**, 435.
- [3] M. Alimohammady, M. Jahangiri, F. Kiani, H. Tahermansouri, *Med. Chem. Res.*, 2018, **27**, 95.
- [4] M. I. Saleh, Y. M. Koh, S. C. Tan, A. L. Aishah, *Analyst*, 2000, **125**, 1569.
- [5] M. S. Varegg, K. M. Kloverod, M. K. Austnes, N. Siwinska, M. Slowikowska, A. Zak, A. Niedzwiedz, *J., Vet. Intern. Med.*, 2019, **33**, 976.
- [6] C. K. Billington, R. B. Penn, I. P. Hall, *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017, **237**, 23.
- [7] H. Najout, M. Moutawakil, A. Elkoundi, N. Doghmi, H. Bekkali, *J. Med. Case Rep.*, 2020, **8**, 2050313X20969027.
- [8] P. Andrzejowski, W. Carroll, *Arch. Dis. Child.*, 2016, **101**, 194.
- [9] V. A. Cullum, J. B. Farmer, D. Jack, G. P. Levy, *Br. J. Pharmacol.*, 1969, **35**, 141.
- [10] A. Pokrywka, M. Bujalska-Zadrożny, A. Mamcarz, *Doping w sporcie*, PZWL, Warszawa, 2020.
- [11] A. Gumienieczek, *Wprowadzenie do analizy środków leczniczych*, PZWL, Warszawa, 2021.
- [12] F. Pillard, M. Lavit, V. L. Cances, J. Rami, G. Houin, A. Didier, D. Riviere, *Respir. Res.*, 2015, **16**, 155.

- [13] A. O. von Bueren, R. Ma, M. Schlumpf, W. Lichtensteiger, *Br. J. Sports Med.*, 2007, **41**, 874.
- [14] K. H. Carlsen, *Breathe*, 2005, **2**, 163.
- [15] K. H. Carlsen, S. D. Anderson, L. Bjermer, S. Bonini, V. Brusasco, W. Canonica, J. Cummiskey, L. Delgado, S. R. Del Giacco, F. Drobnic, T. Haahtela, K. Larsson, P. Palange, T. Popov, P. van Cauwenberge, *Allergy*, 2008, **63**, 492.
- [16] R. A. Tan, S. L. Spector, *Sports Med.*, 1998, **25**, 1.
- [17] C. Juan, C. Iguialada, F. Moragues, N. León, J. Mañes, *J. Chromatogr. A.*, 2010, **1217**, 6061.
- [18] C. J. Xu, H. Gao, N. Pan, M. Jang, Y. Huang, K. Zhu, P. Gong, S. Lv, *Int. J. Food Prop.*, 2019, **22**, 1183.
- [19] Y. Yan, J. Ning, X. Cheng, Q. Lv, S. Teng, W. Wang, *Foods*, 2022, **12**, 76.
- [20] M. Jabłoński, A. Kaczmarek, A. J. Sadlej, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 10890.
- [21] M. Jabłoński, *Molecules*, 2020, **25**, art. no. 5512
- [22] J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, *Gaussian 16, Revision C.01*, M., Inc., Wallingford CT, 2016.
- [23] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- [24] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1980, **72**, 650.
- [25] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 154104.
- [26] L. A. Burns, A. Vázquez-Mayagoitia, B. G. Sumpter, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.*, 2011, **134**, art. no. 084107
- [27] M. J. Frisch, M. Head-Gordon, J. A. Pople, *Chem. Phys. Lett.*, 1990, **166**, 275.
- [28] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999.
- [29] T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 48.
- [30] K. Wendler, J. Thar, S. Zahn, B. Kirchner, *J. Phys. Chem. A*, 2010, **114**, 9529.
- [31] J. P. Beale, N. C. Stephenson, *JPP*, 1972, **24**, 277.
- [32] H. Nagasawa, S. Ogawa, W. Kashihara, T. Isozaki, K. Hirata, S. I. Ishiuchi, M. Fujii, T. Suzuki, *J. Chem. Phys.*, 2024, **160**, 024303.
- [33] H. Sasaki, S. Daicho, Y. Yamada, Y. Nibu, *J. Chem. Phys.*, 2013, **117**, 3183.
- [34] F. B. van Duijneveldt, J. G. C. M. V. D. van de Rijdt, J. H. van Lenthe, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 1873.
- [35] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*, 1970, **19**, 553.
- [36] Warne T., Moukhametzianov R., Baker J. G., Nehmé R., Edwards P. C., Leslie A. G. W., Schertler G. F. X., Tate C. G., *Nature*, 2011, **469**, 241.
- [37] T. Warne, P. C. Edwards, A. S. Dorfe, A. G. W. Leslie, C. G. Tate, *Science*, 2019, **364**, 775.
- [38] Yang F., Ling S., Zhou Y., Zhang Y., Lv P., Liu S., Fang W., Sun W., Hu L. A., Zhang L., Shi P., Tian C., *Natl. Sci. Rev.*, 2021, **8**, art. no. nwa284
- [39] K. Rzepiela, A. Buczek, T. Kupka, T. Kar, M. A. Broda, *Wiad. Chem.*, 2023, **77**, 7.

**ZASTOSOWANIE METOD CHEMII KWANTOWEJ
DO INTERPRETACJI EFEKTU
PODSTAWNIKOWEGO W WYBRANYCH
UKŁADACH CYKLICZNYCH ZAWIERAJĄCYCH
GRUPĘ NITROWĄ**

**APPLICATION OF QUANTUM-CHEMICAL METHODS
FOR THE INTERPRETATION OF SUBSTITUENT
EFFECT IN SELECTED CYCLIC SYSTEMS
CONTAINING A NITRO GROUP**

**Anna Jezuita¹, Halina Szatyłowicz², Tadeusz M.
Krygowski³, Krzysztof Ejsmont^{4,*}**

¹*Wydział Nauk Ścisłych, Przyrodniczych i Technicznych, Uniwersytet Jana
Długosza w Częstochowie, ul. Armii Krajowej 11/13, 42-200 Częstochowa*

²*Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska, ul. Noakowskiego 3, 00-664
Warszawa*

³*Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa*

⁴*Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole*

**e-mail: Krzysztof.Ejsmont@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Modelowanie metodami chemii kwantowej

1.1. Parametry kwantowo-chemiczne

2. Dyskusja wyników

2.1. Klasyczny efekt podstawnikowy

2.2. Odwrotny efekt podstawnikowy

2.3. Wpływ efektu podstawnikowego na strukturę elektronową transmitera

2.4. Efekty indukcyjne i rezonansowe

2.5. Efekt rozpuszczalnikowy

3. Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr Anna Jezuita ukończyła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego w roku 2021. Obecnie jest pracownikiem dydaktyczno-naukowym na Uniwersytecie Jana Długosza w Częstochowie w Zespole Modelowania Materiałów i Analizy Procesów Optycznych Instytutu Fizyki. Zainteresowania naukowe: symulacje komputerowe struktur objętościowych i molekuł, metody obliczeniowe chemii kwantowej do interpretacji efektu podstawnikowego i zmian aromatyczności w związkach organicznych, badania właściwości elektronicznych, termoelektrycznych i optycznych półprzewodników tlenkowych.



<https://orcid.org/0000-0002-6188-0545>

Prof. dr hab. inż. Halina Szatyłowicz ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej (1980 r.), z którym związała swoją dotychczasową działalność zawodową i naukową. Doktorat obroniła w 1992 r. Promotorem był prof. dr hab. Henryk Buchowski, stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych uzyskała w 2009 r. Obecnie jest profesorem w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego PW. W latach 2016-2019 pełniła funkcję przewodniczącej Sekcji Fizykochemii Związków Organicznych PTChem. Zainteresowania naukowe: zagadnienia związane z fizyczną chemią organiczną, najogólniej można je opisać jako poszukiwanie i próby wyjaśnienia zależności pomiędzy strukturą związku a jego reaktywnością.



<https://orcid.org/0000-0002-7034-6985>

Prof. dr hab. Tadeusz Marek Krygowski (ur. 1937 r. w Poznaniu), emerytowany (od 2008 r.) profesor na Wydziale Chemii UW. Studia chemiczne ukończył na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu (1961 r.), doktorat pod kierunkiem prof. Wiktora Kemuli na Wydziale Chemii UW (1969 r.) i także habilitacja (1973 r., UW) oraz tytuł profesora nadzwyczajnego od 1983 i profesora zwyczajnego od 1991 r. Był wielokrotnie wyróżniany i nagradzany przez Polskie Towarzystwo Chemiczne - medalami Jana Zawidzkiego (2001 r.) oraz Jędrzeja Śniadeckiego (2008 r.), również członkostwem honorowym PTChem (2005 r.). Otrzymał Nagrodę Premiera RP (2002 r.), Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2008 r.) oraz Nagrodę Wydziału III PAN im. Marii Skłodowskiej-Curie (2004 r.). W roku 2010 został uhonorowany Nagrodą Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, a dwa lata później godnością doktora honoris causa na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Był prodziekanem Wydziału Chemii UW (1980-1982), prezesem PTChem (w latach 1994-1997 oraz 2002-2008) był członkiem tytularnym IUPAC i przewodniczącym Komisji Strukturalnej i Mechanistycznej Chemii Organicznej IUPAC. Zainteresowania naukowe: chemia strukturalna układów π -elektronowych, wiązanie wodorowe, efekty podstawnikowe i rozpuszczalnikowe w chemii organicznej.



<https://orcid.org/0000-0002-5255-7738>

Dr hab. Krzysztof Ejsmont, prof. UO ukończył studia chemiczne na Wydziale Fizyki, Matematyki i Chemii WSP w Opolu (1992). Doktorat uzyskał w Instytucie Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu w roku 1999. Odbył staże podoktorskie w USA i Francji. Habilitację uzyskał na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w 2013 roku. Dwie kadencje pełnił funkcję przewodniczącego Oddziału Opolskiego PTChem, a obecnie Sekcji Krystalochemii PTChem. Był promotorem pięciu prac doktorskich. Główne zainteresowania naukowe skupiają się w obszarze chemii strukturalnej.



<https://orcid.org/0000-0003-1426-3322>

ABSTRACT

This study presents an investigation of substituent effect (SE) in physical term, using quantum chemistry modeling. Substituent effect in series of *meta*(1,3-) and *para*(1,4)-X-substituted nitro derivatives of cyclic systems: benzene (BEN), cyclohexa-1,3-diene (CHD) and *para*-bicyclo[2,2,2]octane (BCO), with 16 different substituents (X = NMe₂, NH₂, OH, OMe, CH₃, H, F, Cl, CF₃, CN, CHO, COMe, CONH₂, COOH, NO₂, NO), was analyzed. To describe the SE, quantum chemistry models: cSAR (*charge of the substituent active region*), SESE (*substituent effect stabilization energy*) and π/σ Electron Donor/Acceptor indices (*pEDA/sEDA*) were used. Delocalization of π electron in the transmitting moiety (BEN, butadiene fragment of the CHD) was described by index HOMA and *pEDA* parameter for transmitter [*pEDA*(R)]. The novelty of the analysis presented here is its description of SE by the population of electrons in *sigma* and *pi* orbitals for both the nitro group and the ring for derivatives of *para*- and *meta*-substituted nitrobenzene and *para*-type cyclohexadi-1,3-ene systems. Application of quantum chemical modeling made it possible to compare the substituent effects observed in systems differ the nature of transmitter. It was observed that strength of substituent effect decrease in a sequence: olefinic CHD, aromatic BEN and aliphatic BCO. The obtained results clearly document different nature of intramolecular interactions between NO₂ group and X in BEN and CHD systems (coexistence of resonance and inductive effects) than in BCO ones (only the inductive effect). Additionally, it was shown that the difference in SESE values for aromatic (BEN) and aliphatic (BCO) series, Δ SESE, may be considered as a measure of the resonance effect of substituent X. An important aspect of this research is showing that descriptors of SE may also be applied to characterize the strength of impact of substituent in water (by PCM model - *Polarizable Continuum Model*). The obtained data measured by means of SESE and cSAR approaches exhibit a good agreement with traditionally Hammett constants and commonly accepted empirical concepts. The advantage of using these modeling is that they can be applied to any kind of molecules studies in the field of organic and bioorganic chemistry. The results contain the influence of substituent X on electronic properties of the NO₂ group (classical substituent effect) and the impact of the NO₂ group on electronic properties of substituent X (reverse substituent effect), inductive and resonance effects of nitro groups, changes in the π and σ electron structure of transmitter (**R**) and NO₂ groups and solvent effect on the strength of these interactions.

Keywords: substituent effect, index cSAR, *pEDA/sEDA*, SESE, HOMA

Słowa kluczowe: efekt podstawnikowy, indeks cSAR, *pEDA/sEDA*, SESE, HOMA

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

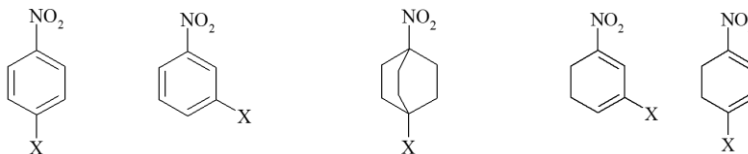
BEN	– benzen
BCO	– bicyklo[2.2.2]oktan
CFI	– indeks przepływu ładunku (<i>ang. charge flow index</i>)
CHD	– cykloheksa-1,3-dien
cSAR	– ładunek aktywnego obszaru podstawnika (<i>ang. charge of the substituent active region</i>)
EA	– podstawnik elektrono-akceptorowy
ED	– podstawnik elektrono-donorowy
EP	– efekt podstawnikowy (<i>ang. substituent effect</i>)
HOMA	– model aromatyczności za pomocą oscylatora harmonicznego (<i>ang. harmonic oscillator model of aromaticity</i>)
NPA	– naturalna analiza populacyjna (<i>ang. natural population analysis</i>)
NBO	– koncepcja naturalnych orbitali wiązań (<i>ang. natural bond orbital</i>)
PCM	– ciągły model rozpuszczalnika (<i>ang. Polarizable Continuum Model</i>)
<i>p</i> EDA	– indeks donorowo-akceptorowy elektronów π (<i>ang. π electron donor-acceptor index</i>)
<i>s</i> EDA	– indeks donorowo-akceptorowy elektronów σ (<i>ang. σ electron donor-acceptor index</i>)
SESE	– energia stabilizacji wpływu podstawnika (<i>ang. Substituent effect stabilization energy</i>)

WPROWADZENIE

Grupa nitrowa, z uwagi na silnie elektrono-akceptorowy charakter oraz możliwości mezomerii, jest jedną z podstawowych grup funkcyjnych stosowanych w syntezie organicznej oraz w układach modelowych do analizy zagadnień chemii strukturalnej. Dodatkowo grupa nitrowa wykazuje dużą zmienność swoich zdolności elektrono-akceptorowe (EA) w zależności od typu układu, do którego jest przyłączona. Ta zmienność jest skutkiem oddziaływań rezonansowych jak również wewnątrzcząsteczkowego transferu ładunku między grupą nitrową a podstawnikiem elektrono-donorowym (ED). Efekt podstawnikowy (EP) jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na zmiany właściwości chemicznych, fizycznych i biologicznych związków chemicznych. Tradycyjnie, EP w sposób ilościowy opisywany jest za pomocą stałych podstawnikowych. Należy zaznaczyć, że w ciągu ostatnich dziesięcioleci w literaturze naukowej pojawiło się bardzo wiele modyfikacji pierwotnej skali Hammetta stałych podstawnikowych. Modyfikacje te powstawały w oparciu o różne właściwości fizyczne i chemiczne podstawników, co spowodowało wiele niejednoznaczności w kwestii stosowania ich w określonych sytuacjach. Dlatego też, w celu ustandaryzowania i ujednoczenia opisu efektu podstawnikowego, zaproponowano ilościowe deskrytory, których wartości można uzyskać z obliczeń przy zastosowaniu metod chemii kwantowej. EP w swej istocie zależy od bardzo kilku czynników, między innymi od drogi interakcji między podstawnikiem X a miejscem reakcji Y, charakteru transmitera oraz od środowiska, w którym jest analizowany. W związku z tym opisując EP należy przeanalizować wpływ podstawnika X na właściwości elektronowe grupy Y (klasyczny efekt podstawnikowy), jak również wpływ grupy Y na właściwości elektronowe podstawnika X (odwrotny efekt podstawnikowy), ponadto zmiany struktury π - i σ -elektronowej transmitera **R** i grup X, Y, oraz dodatkowo wpływ rozpuszczalnika na siłę tych interakcji. Zastosowanie trzech ilościowych deskryptorów EP, których wartości uzyskiwane są metodami chemii kwantowej (SESE, cSAR, pEDA/sEDA) dla układów modelowych utworzonych z grupy nitrowej oznaczonej jako Y, szeregu podstawników o zróżnicowanych właściwościach elektronowych, oznaczonych jako X oraz trzech transmiterów **R** różnym stopniu π -elektronowej delokalizacji (tj.: benzenu i cykloheksa-1,3-dienu) i jej braku (bicyklo[2.2.2]oktanu), pozwala na systematyczny i gruntowny opis EP w ujęciu chemicznym i fizycznym. Ilościowa analiza EP w różnych układach transmitujących, obejmujących różne mechanizmy oddziaływań, ma na celu porównanie jego siły w zależności od typu układu i zastosowanych deskryptorów kwantowo-chemicznych. Dodatkowo, rozszerzenie badań na dużą grupę podstawników X, pozwala opisać nie tylko siłę efektu podstawnikowego dla danego zestawu podstawników, ale również zbadać możliwość jego charakterystyki w oparciu o parametry fizyczne wykorzystując liniowe korelacje między parametrami.

1. MODELOWANIE METODAMI CHEMII KWANTOWEJ

Artykuł obejmuje wyniki kompleksowych badań dotyczących efektu podstawnikowego w pochodnych nitrowych z różnymi układami transmitującymi **R**, w których **R** to: aromatyczny - benzen (BEN), olefinowy - cykloheksa-1,3-dien (CHD) i alifatyczny - bicyklo[2.2.2]oktan (BCO). W analizie wykorzystano szeroką gamę podstawników X (NMe₂, NH₂, OH, OMe, CH₃, H, F, Cl, CF₃, CN, CHO, COMe, CONH₂, COOH, COCl, NO₂, NO) podstawionych do pierścienia **R** odpowiednio w pozycji 3- (*meta*) lub 4- (*para*) względem grupy nitrowej, jako centrum reakcji, co pokazano na Schemacie 1:



Schemat 1. Ogólny schemat badanych dwupodstawionych X-R-NO₂ układów: R = BEN (lewo), BCO (środek) and CHD (prawo) pochodnych nitrowych; (X= NMe₂, NH₂, OH, OMe, CH₃, H, F, Cl, CF₃, CN, CHO, COMe, CONH₂, COOH, COCl, NO₂, NO)

Scheme 1. General scheme of studied disubstituted X-R-NO₂ systems: **R** = BEN (left), BCO (middle) and CHD (right) of nitro derivatives; X = NMe₂, NH₂, OH, OMe, CH₃, H, F, Cl, CF₃, CN, CHO, COMe, CONH₂, COOH, COCl, NO₂, NO)

Wybrane do analizy układy molekularne charakteryzują się różnymi mechanizmami oddziaływań: benzen, układ aromatyczny posiadający wszystkie atomy węgla o hybrydyzacji sp^2 ; bicyklo[2.2.2]oktan, układ alifatyczny, w którym występuje hybrydyzacja sp^3 ; cykloheksa-1,3-dien, układ zawierający część nasyconą, z atomami węgla o hybrydyzacji sp^3 oraz część nienasyconą, zbudowaną z atomów węgla o hybrydyzacji sp^2 .

Optymalizację geometrii badanych układów, bez ograniczeń symetrii, przeprowadzono za pomocą programu Gaussian09 [1] przy zastosowaniu funkcjonu B3LYP i bazy funkcyjnej 6-311++G(d,p). Wszystkie zoptymalizowane struktury odpowiadały minimom na powierzchni energii potencjalnej. W przypadku podstawników asymetrycznych wybrano konformacje z globalnym minimum energetycznym struktury. Do określenia wpływu rozpuszczalnika na EP zastosowano model PCM (*Polarizable Continuum Model*) [2], na tym samym poziomie obliczeniowym.

1.1. PARAMETRY KWANTOWO-CHEMICZNE

Energia stabilizacji efektu podstawnikowego (SESE)

Model SESE (*Substituent Effect Stabilization Energy*) [3] opiera się na reakcji izodesmicznej lub homodesmotycznej pokazanej na równaniu (1) [4, 5]. Wartości

SESE są obliczane jako różnica energii produktów i substratów reakcji (1) [5, 6], zatem określają całkowitą energię procesu zgodnie z równaniem (2).



$$SESE = E(R-X) + E(R-Y) - [E(X-R-Y) + E(R)] \quad (2)$$

Wartości SESE są dobrze skorelowane z empirycznymi stałymi σ lub ich modyfikacjami. Parametr ten opisuje efekt energetyczny oddziaływań między podstawnikiem X i miejscem reakcji Y (w tym przypadku grupą NO₂), podczas gdy R jest traktowane jako ugrupowanie transmitujące. Większa wartość parametru SESE wskazuje na wyższą energię stabilizacji substratów spowodowaną wpływem podstawnika.

Ładunek aktywnego obszaru podstawnika (cSAR)

Koncepcja wykorzystania struktury elektronowej do opisu efektu podstawnikowego została zaproponowana przez Hammetta [7]. Niestety, korelacje między ładunkami atomowymi podstawników, $q(X)$, i stałymi podstawnikowymi Hammetta zawodzą [8]. Jednak użycie ładunków atomowych do badania EP jest skuteczne, gdy $q(X)$ zostanie zastąpiony przez ładunek regionu aktywnego podstawnika, nazwany cSAR (*charge of the Substituent Active Region*), zaproponowany przez Sadlej-Sosnowską [8-10]. Parametr cSAR określa sumę ładunków na wszystkich atomach podstawnika X i ładunku na atomie węgla *ipso*, jak przedstawiono na równaniu (3):

$$cSAR(X) = q(X) + q(C_{ipso}) \quad (3)$$

Zaletą parametru cSAR jest uniwersalność zastosowania, niezależnie od rodzaju układu. Model ten można wykorzystać do opisanie właściwości oddawania/przyjmowania elektronów przez podstawnik jak i miejsce reakcji, niezależnie od typu transmittera. Bardziej ujemna wartość cSAR(X) wskazuje na silniejszą zdolność podstawnika do przyjmowania elektronów, natomiast bardziej dodatnia oznacza silniejsze właściwości do oddawania elektronów. Wartości cSAR(X) wykazują bardzo dobre korelacje ze stałymi podstawnikowymi (σ) niezależnie od metody oszacowania ładunku atomowego (Mulliken [11], AIM [12], Voronoi [13], Hirshfeld [14] i NBO [15]), co zostało udokumentowane dla dwunastu *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu [16]. W prezentowanych w niniejszej pracy badaniach, do obliczenia parametru cSAR(X) wykorzystano ładunki oszacowane metodą Hirshfelda. Wykorzystując parametr cSAR, można określić wielkość ładunku przeniesionego z podstawnika X na miejsce reakcji Y (w tym przypadku NO₂) lub odwrotnie, obliczając CFI (*Charge Flow Index*) [17], zgodnie z równaniem (4):

$$CFI = cSAR(Y) - cSAR(X) \quad (4)$$

Ujemne wartości CFI ukazują silniejsze właściwości akceptorowe miejsca reakcji Y niż podstawnika X, natomiast dodatnie wskazują na przeciwnie zdolności elektronowe Y i X.

Model *pEDA/sEDA*

Model *pEDA/sEDA* (π/σ *Electron Donor-Acceptor index*) został zaproponowany przez Ozimińskiego i Dobrowolskiego [18]. Pozwala on charakteryzować efekt podstawnikowy w oparciu o populacje elektronów na orbitalach π i σ w planarnym układzie π -elektronowym (lub jego fragmencie). Ponieważ grupa nitrowa jest płaska, koncepcje *pEDA/sEDA* można z powodzeniem wykorzystać również do opisu jej struktury π - i σ -elektronowej. Modele *pEDA/sEDA* pozwalają na opisanie zmian w strukturze π - i σ -elektronowej podstawnika oraz transmitera. Parametry *pEDA/sEDA* określają indeksy donorowo-akceptorowe odpowiednio π (*pEDA*) i σ (*sEDA*) elektronów; obliczane są zgodnie z równaniami (5) i (6) przy użyciu analizy NPA opartej o metodę NBO [15].

$$sEDA = \sum_{i=1}^n \sigma_X^i \quad (5) \qquad pEDA = \sum_{i=1}^n \pi_X^i \quad (6)$$

gdzie dla płaskiego fragmentu (w płaszczyźnie XY) w rozpatrywanym układzie σ_X^i oznacza sumę obsadzenia orbitali *sigma* 2s, 2p_x i 2p_y, a π_X^i oznacza sumę obsadzenia orbitali π 2p_z i-tego atomu w badanej strukturze, *n* to liczba atomów; na przykład dla NO₂: *n* = 3, dla pierścienia benzenowego (**R**): *n* = 6. W przeciwieństwie do oryginalnej pracy [18], w niniejszych badaniach wartości *pEDA* i *sEDA* nie zostały obliczone względem niepodstawionego benzenu jako układu referencyjnego.

Ilościowy indeks aromatyczności HOMA

Wpływ podstawnika na aromatyczność układu transmitującego (**R**) można opisać za pomocą ilościowych indeksów aromatyczności opartych o różne kryteria: geometryczne, magnetyczne, elektronowe i energetyczne. Najpopularniejszy deskryptor aromatyczności, geometryczny indeks aromatyczności HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) [19-21], zdefiniowano jako znormalizowaną sumę kwadratów odchyłeń długości wiązań układu rzeczywistego od długości optymalnej charakterystycznej dla układu czysto aromatycznego. W przypadku węglowodorów, wzór na HOMA przedstawia się następująco (równanie 7):

$$HOMA = 1 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \alpha_i (d_{opt,i} - d_{i,j})^2 \quad (7)$$

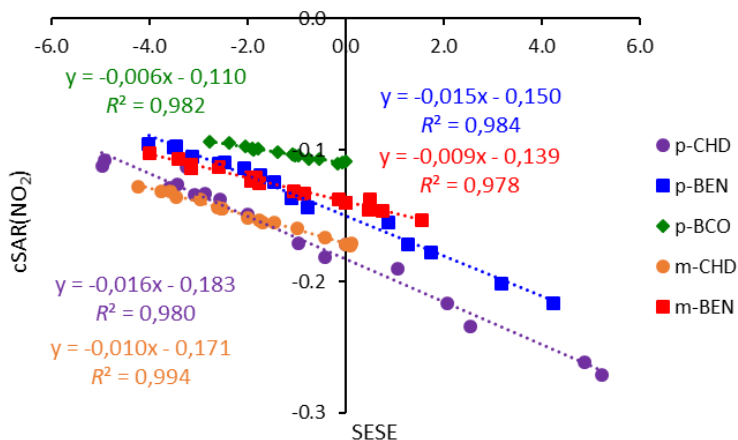
gdzie n to liczba wiązań branych pod uwagę przy sumowaniu, i oznacza rodzaj wiązania (np. CC lub CN, itp.), α_i jest empirycznym współczynnikiem normalizacyjnym (dla wiązań CC i CN: $\alpha_{CC} = 257,7$, $\alpha_{CN} = 93,52$) dobranym tak, aby HOMA = 0 dla układu niearomatycznego i HOMA = 1 dla układu w pełni aromatycznego, w którym wszystkie wiązania są równe optymalnej długości $d_{opt,i}$ (dla wiązań CC i CN, $d_{opt,CC} = 1,388 \text{ \AA}$ i $d_{opt,CN} = 1,334 \text{ \AA}$), $d_{i,j}$ są eksperymentalnymi (obliczonymi) długościami wiązań stosowanymi do obliczenia wartości indeksu HOMA.

2. DYSKUSJA WYNIKÓW

2.1. KLASYCZNY EFEKT PODSTAWNIKOWY

Badanie klasycznego efektu podstawnikowego w wybranych pochodnych nitrowych pozwoliło na określenie zmian właściwości strukturalnych i elektronowych grupy NO₂ (jako centrum reakcji) w układach X-R-NO₂. Analiza wpływu szeregu podstawników (X = NMe₂, NH₂, OH, OMe, CH₃, H, F, Cl, CF₃, CN, CHO, COMe, CONH₂, COOH, COCl, NO₂, NO) w pozycjach 3- (*meta*) lub 4- (*para*) względem NO₂ w różnych układach transmitujących pozwoliła pokazać, w jakim stopniu charakter grupy NO₂ zależy od charakteru elektronowego podstawnika, jego pozycji w układzie i rodzaju transmitera.

Siłę klasycznego EP dla analizowanych struktur dobrze ilustrują zależności liniowe pomiędzy wartościami parametrów charakteryzującymi grupę NO₂ (cSAR(NO₂), d_{CN} , d_{NO} , ϕ_{ONO} , $pEDA(NO_2)$, $sEDA(NO_2)$) i podstawników X (σ , cSAR(X), SESE), szczegółowo prezentowane w Ref. [22-26]. Współczynniki nachylenia (a) regresji liniowej informują o wrażliwości układu/miejsca reakcji na EP i pozwalają na ilościowy pomiar transferu elektronów między X i NO₂. Dobrze ilustruje to zależność liniowa cSAR(NO₂) od SESE, pokazana na Rysunku 1, przedstawiająca różnice w sile EP w analizowanych pochodnych benzenu, cykloheksa-1,3-dieniu oraz bicyklo[2.2.2]oktanu. Podobną regresję liniową można uzyskać z korelacji wartości innych parametrów, jak np. cSAR(NO₂) i cSAR(X), czy d_{CN} i SESE dla analizowanych układów, jak w pozycjach literaturowych [22, 25, 26].



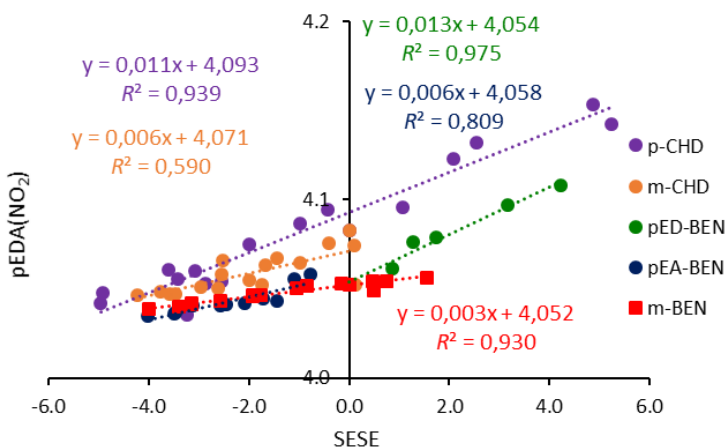
Rysunek 1. Zależności cSAR(NO₂) od SESE dla podstawionych nitrowych pochodnych BEN, CHD oraz BCO; wartości cSAR(NO₂) wyliczone na podstawie ładunków wyznaczonych metodą Hirshfelda
 Figure 1. Dependence cSAR(NO₂) on SESE for substituted BEN, CHD, BCO nitro derivatives. cSAR(NO₂) values were calculated using Hirshfeld method

Przedstawione zależności liniowe oraz wyliczone wartości parametrów kwantowo-chemicznych EP wskazują, że zakresy zmienności parametrów grupy nitrowej (np. cSAR(NO₂), d_{CN}) i podstawnika (cSAR(X), SESE) zależą istotnie od typu transmitera **R** i położenia podstawnika w układzie. Mniejszy zakres zmienności parametrów grupy NO₂ zaobserwowano dla pochodnych 4-X-BCO-NO₂ niż dla 4-X-CHD-NO₂ i 4-X-BEN-NO₂. Ponadto, różnice w wartościach współczynników nachylenia analizowanych regresji świadczą o odmiennym charakterze oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych między grupą NO₂ a X w pochodnych aromatycznych (BEN) i olefinowych (CHD) w porównaniu z układami alifatycznymi (BCO). Jest to również potwierdzeniem istotnej roli, jaką odgrywa rodzaj transmitera w przenoszeniu ładunku między grupą nitrową a podstawnikami X. Dodatkowo, uzyskane zależności, cSAR(NO₂) od SESE, pokazują, że w przypadku układów podstawionych typu *para*, bezwzględne wartości nachyleń maleją w sekwencji od CHD (-0,016), przez BEN (-0,015) do BCO (-0,006), co wskazuje na najsilniejszy efekt podstawnikowy w pochodnych CHD. Prezentowane zmiany są wynikiem różnych mechanizmów oddziaływań X...NO₂ w badanych układach: indukcyjnych i rezonansowych w BEN i CHD oraz głównie indukcyjnych w BCO.

Analiza oddziaływań podstawników w układach π -elektronowych (CHD, BEN) pozwala wskazać wrażliwość EP w zależności od pozycji podstawienia. Wartości współczynników nachylenia zależności liniowych prezentowanych na Rys. 1 dla pochodnych CHD i BEN podstawionych typu *para* (4-X-**R**-NO₂) są o około 60% większe niż dla układów podstawionych typu *meta* (3-X-**R**-NO₂) [22, 25].

Potwierdza to silniejszy EP w pozycji *para* (4-) niż w pozycji *meta* (3-) i ważną rolę miejsca podstawienia X w oddziaływaniach z grupą NO₂.

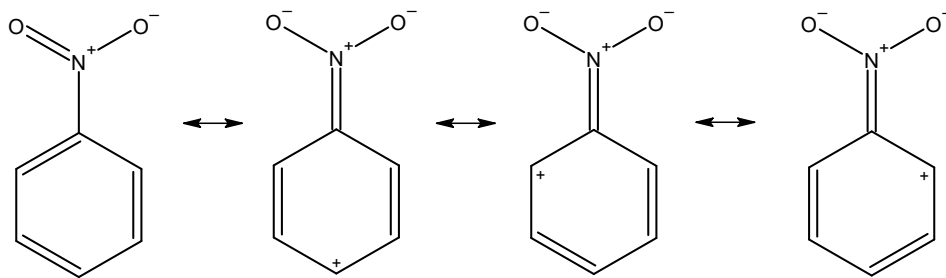
Te same wnioski można uzyskać z analizy zmian struktury σ i π -elektronowej (*sEDA/pEDA*) grupy nitrowej pod wpływem podstawnika. Użycie metody NBO do analizy wpływu podstawnika w kategoriach obsadzenia orbitali σ (model *sEDA*) i π (model *pEDA*) [23] jest stosunkowo nowym spojrzeniem w literaturze. Zależności *pEDA*(NO₂) od SESE dla *para*- i *meta*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu i *para*-cykloheksadi-1,3-enu, przedstawione na Rysunku 2, umożliwiają ilościową charakterystykę przepływu elektronów π w układzie. W oparciu o wartości współczynników nachylenia można zauważyć większy przepływ ładunku π między X a grupą NO₂ w przypadku *para* podstawionych układów niż *meta*. Co więcej, przepływ elektronów π z podstawnika X w pozycji *para* do grupy nitrowej w cykloheksa-1,3-denie jest prawie o 30% większy niż w benzenie, co wskazuje na dużą labilność elektronów π w części dienowej ($a_{\text{CHD}} = 0,0112$, $a_{\text{BEN}} = 0,0088$). W podobny sposób można analizować zmianę struktury σ -elektronowej grupy nitrowej na podstawie zależności *sEDA*(NO₂) od σ jako deskryptora podstawnika. Porównanie współczynników nachylenia takiej korelacji dla układów *meta*- (1,3) i *para*- (1,4) podstawionych nitrobenzenów [23] wskazuje, że EP dla podstawienia typu *meta* jest prawie pięć razy silniejszy niż dla typu *para*. Dane te potwierdzają, że w układach *meta*-podstawionych dominuje efekt indukcyjny, który jest oddziaływaniem krótko zasięgowym.



Rysunek 2. Zależności *pEDA*(NO₂) od SESE dla podstawionych nitrowych pochodnych BEN [23] i CHD (dla wszystkich pochodnych BEN, $a = 0,0088$, $R^2 = 0,937$)

Figure 2. Dependence of *pEDA*(NO₂) on SESE for (a) substituted BEN [23] and CHD nitro systems (for all BEN derivatives, $a = 0,0088$, $R^2 = 0,937$)

Ważny aspekt interpretacji zmian właściwości grupy nitrowej pod wpływem podstawników X ukazuje oddzielna analiza EP w układach π -elektronowych z podstawnikami elektrono-donorowymi (ED) i elektrono-akceptorowymi (EA). Jest to dobrze zilustrowane dla pochodnych BEN i CHD typu *para*, gdy wspomniane zależności typu Hammetta, np. $cSAR(NO_2)$ vs $cSAR(X)$, $cSAR(NO_2)$ vs SESE, d_{CN} vs SESE czy $pEDA(NO_2)$ vs $cSAR$ [22, 23, 25, 26], są rozpatrywane osobno dla podstawników EA i ED (Tabela 1 [26]). Należy podkreślić, że układy z podstawnikami ED charakteryzuje większy zakres zmienności parametrów opisujących grupę NO_2 i większa stabilizacja układu (dodatnie wartości SESE) niż w przypadku obecności podstawników EA [25, 26]. Ponadto, dla prezentowanych korelacji liniowych w Tabeli 1, uzyskane współczynniki nachylenia a wskazują na silniejsze oddziaływanie grupy nitrowej z podstawnikami ED, niż z EA w obu układach π -elektronowych, co jest związane z występowaniem silnego efektu rezonansowego między grupą NO_2 a podstawnikami ED. Można zauważyć, że w pochodnych nitrobenzenu, wyniki analizy struktury π -elektronowej grupy nitrowej, na podstawie zależności $pEDA(NO_2)$ od $cSAR(X)$ [23], wykazują trzykrotnie większy wpływ podstawników ED niż EA. Fakt ten tłumaczą struktury rezonansowe nitrobenzenu, pokazane na Schemacie 2. W przypadku pochodnych CHD i BEN podstawionych typu *meta*, interakcje te są znacznie słabsze i nie obserwuje się konieczności wyróżniania dwóch grup podstawników [26].



Schemat 2. Struktury rezonansowe nitrobenzenu

Scheme 2. Resonance structures of nitrobenzene

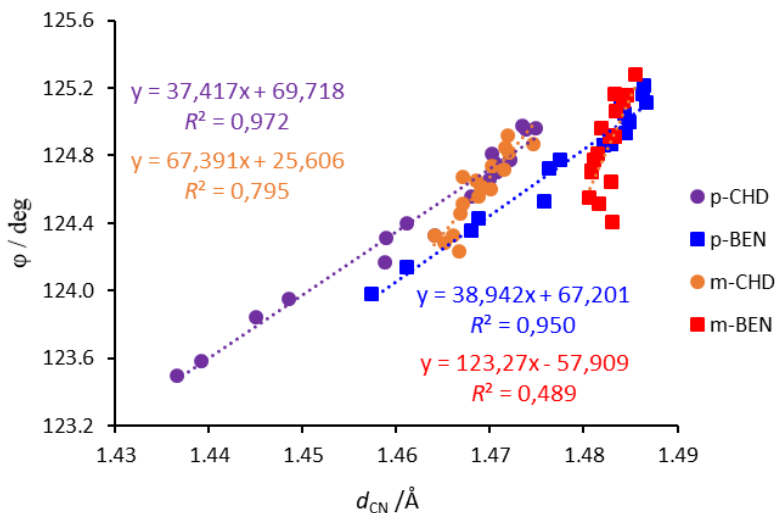
Tabela 1. Współczynniki nachyleń (a) i determinacji (R^2) regresji liniowych dla wybranych parametrów opisujących grupę NO₂ i podstawnik X, dla układów *para* i *meta* dipodstawionych nitropochodnych BEN i CHD z podziałem na podstawniki EA i ED

Table 1. The slopes, a , and determination coefficients, (R^2), of linear regressions for chosen parameters describing NO₂ group and X substituent, for *para*-type and *meta*-type disubstituted BEN and CHD systems of nitro derivatives

	układy <i>para</i>				układy <i>meta</i>	
	ED		EA			
	a	R^2	a	R^2	a	R^2
	cSAR(NO ₂) vs SESE					
CHD	-0,019	0,972	-0,016	0,908	-0,010	0,994
BEN	-0,018	0,980	-0,015	0,941	-0,009	0,978
	cSAR(NO ₂) vs cSAR(X)					
CHD	-0,533	0,984	-0,444	0,875	-0,173	0,786
BEN	-0,442	0,988	-0,391	0,879	-0,164	0,846
	d_{CN} vs SESE					
CHD	-0,0051	0,935	-0,0033	0,848	-0,0018	0,775
BEN	-0,0055	0,946	-0,0029	0,794	-0,0006	0,497
	pEDA(NO ₂) vs cSAR(X)					
BEN	0,286	0,911	0,087	0,928	0,034	0,650

Przedstawiony opis klasycznego EP dokumentuje w sposób ilościowy, że charakter transmitera i pozycja podstawienia mają ogromny wpływ na siłę efektu podstawnika w pochodnych nitrowych. Uzyskane wyniki badań dla szeregu podstawników potwierdzają wcześniej uzyskane wnioski w kwestii wpływu rodzaju transmitera na siłę EP [27] oraz ogromny wpływ grupy elektrono-donorowej (np. aminowej) na właściwości strukturalne i elektronowe grupy NO₂ [28]. Analogiczne badania klasycznego EP w oparciu o parametry strukturalne i elektronowe, przeprowadzone dla innych miejsc reakcji – COOH/COO⁻, OH/O⁻, NH₂ – wskazują, że siła EP w pochodnych nitrowych jest porównywalna do obserwowanego w pochodnych aminowych [25, 29]. Ponadto, skuteczność zastosowania parametru cSAR do opisu efektu podstawnikowego potwierdzają liniowe korelacje pomiędzy doświadczalnie wyznaczonymi formalnymi potencjałami redukcyjnymi *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu (E^0) [30] i cSAR(X) oraz cSAR(NO₂) [16].

W przypadku analizowanych pochodnych nitrowych, podstawnik wpływa także na wzajemne zależności między parametrami strukturalnymi i elektronowymi grupy nitrowej. Można to zaobserwować z zależności wartości kąta ONO (φ) od d_{CN} dla badanych układów CHD i BEN, jak pokazano na Rysunku 3. Tu także widoczne są dwa trendy regresji liniowej: (i) o wyższym R^2 , dla *para*-podstawionych układów oraz (ii) dla *meta*-podstawionych ze słabszą korelacją ($R^2 < 0,5$ dla BEN i $R^2 < 0,8$ dla CHD). Ponadto zakresy zmienności φ i d_{CN} dla *para*-podstawionych pochodnych są znacznie większe niż w przypadku układów *meta*, co sugeruje słabszy wpływ efektu rezonansu w *meta* pozycji.



Rysunek 3. Zależności kąta ONO, φ , od d_{CN} dla podstawowych nitrowych pochodnych BEN [22] i CHD
 Figure 3. Dependences of ONO angle, φ , on d_{CN} bond length for substituted nitro BEN [22] and CHD derivatives

2.2. ODWROTNY EFEKT PODSTAWNIKOWY

Analiza odwrotnego efektu podstawnikowego pozwoliła określić wpływ grupy nitrowej na właściwości elektronowe podstawników X w układach X-R-NO₂. Jak udokumentowano w literaturze [22, 26, 29, 31], niezależnie od pozycji podstawienia i typu układu transmitującego, zmiany właściwości elektronowych podstawnika X w badanych pochodnych nitrowych można z powodzeniem opisać za pomocą koncepcji cSAR.

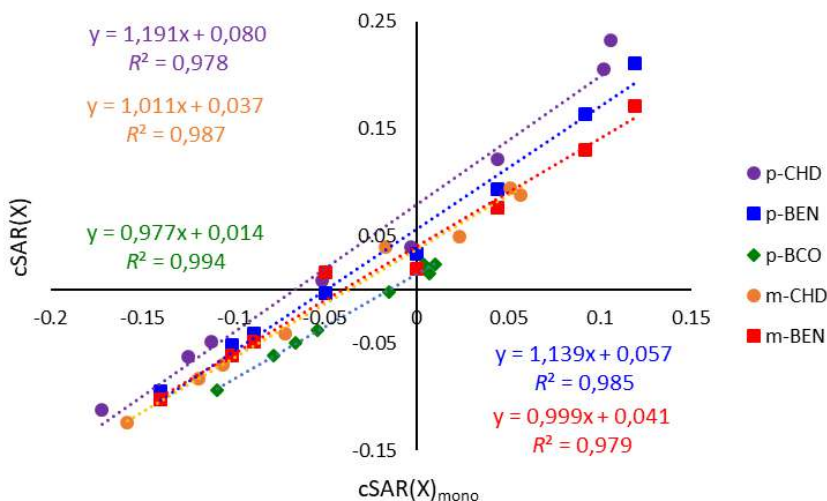
Wpływ grupy nitrowej na właściwości elektronowe wybranych podstawników X opisano przez porównanie wartości cSAR(X) dla nitro X-podstawionego benzenu, cykloheksa-1,3-dieniu, co prezentuje Tabela 2 [22, 26].

Tabela 2. Wartości cSAR(X)* dla podstawienia typu *para* i *meta* w układach X-R-NO₂ (R = BEN, CHD) i *para* w X-BCO-NO₂, oraz dla mono X-podstawionych pochodnych, gdzie X = COOH, NH₂
 Table 2. cSAR(X) values* for *para*- and *meta*-type X-R-NO₂ (R = BEN, CHD) and *para*-X-BCO-NO₂ systems and for monosubstituted derivatives, where X = COOH, NH₂

X	X-BEN	X-BEN-NO ₂		1X-CHD	2X-CHD	X-CHD-NO ₂		X-BCO	X-BCO-NO ₂	Δ
		1-4	1-3			1-4	1-3			
COOH	-0,089	-0,041	-0,049	-0,112	-0,106	-0,049	-0,070	-0,054	-0,038	0,074
NH ₂	0,092	0,164	0,130	0,102	0,057	0,206	0,088	0,010	0,024	0,196
zakres	0,181	0,205	0,179	0,214	0,163	0,255	0,158	0,064	0,062	

* Δ – zakres zmienności właściwości elektronowych X dla wszystkich analizowanych struktur.

Porównanie wartości $cSAR(X)$ wyznaczonych dla układów $X-R-NO_2$, z wartościami obliczonymi dla układów monopodstawionych, $X-R$, umożliwia ilościowe określenie zmian właściwości elektronowych podstawnika ze względu na obecność grupy nitrowej. Co więcej, patrząc na zakresy zmienności $cSAR$ dla tych dwóch podstawników można zauważyć, że siła odwrotnego EP grupy nitrowej w układach *para* podstawionych maleje w sekwencji: CHD, BEN i BCO, zgodnie z zakresami zmienności $cSAR(X)$: 0,255, 0,205 i 0,064. Wpływ grupy nitrowej na właściwości elektronowe dla wszystkich analizowanych podstawników dobrze ilustruje Rysunek 4.



Rysunek 4. Zależności między wartościami $cSAR(X)$ dla układów *meta*-(1,3) i *para*-(1,4)-podstawionych pochodnych CHD, BEN i BCO oraz $cSAR(X)$ dla monopodstawionych układów ($X = NO_2$, $COOH$, CHO , Cl , H , OH , NH_2 , NMe_2)

Figure 4. Relations between $cSAR(X)$ values for *meta*-(1,3) and *para*-(1,4)-substituted CHD, BEN and BCO derivatives, and $cSAR(X)$ for monosubstituted systems ($X = NO_2$, $COOH$, CHO , Cl , H , OH , NH_2 , NMe_2)

Podobnie, jak w przypadku klasycznego efektu podstawnikowego i zgodnie z oczekiwaniami, niezależnie od rodzaju układu, większe zmienności (Δ) wartości $cSAR$ zaobserwowano dla podstawników ED (0,196 e) niż EA (0,074 e). Biorąc pod uwagę całą serię podstawników, w pochodnych nitrobenzenu, wartości $cSAR(X)$ podstawników ED podstawionych w *para* i *meta* są nawet o $\sim 78\%$ (*para*) i $\sim 40\%$ (*meta*) bardziej dodatnie niż w układach monopodstawionych [22]. Zatem, obecność grupy nitrowej prowadzi do zwiększenia zdolności do oddawania elektronów przez podstawniki ED o $\sim 78\%$ wskutek oddziaływań głównie rezonansowych. W przypadku podstawników EA, obecność grupy nitrowej prowadzi do osłabienia ich charakteru akceptorowego. Potwierdzają to zmiany wartości $cSAR(X)$ tych podstawników, które są od $\sim 30\%$ (NO_2 -BEN- NO_2) do $\sim 50\%$ ($COOH$ -BEN- NO_2)

mniej ujemne w układach dwupodstawionych niż w monopodstawionych. Podobne zmiany $cSAR(X)$ obserwowano dla pochodnych CHD, w których dla podstawników ED w pozycji *para* grupa nitrowa powoduje nawet dwukrotny wzrost ich siły elektrono-donorowej, zaś dla podstawników EA około 35% obniżenie ich elektrono-akceptorowości [26]. Uzyskane wyniki badań wyraźnie pokazują, że zdolność EA/ED podstawnika silnie zależy od obecności grupy nitrowej, rodzaju układu transmitującego oraz pozycji podstawienia.

2.3. WPŁYW EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO NA STRUKTURĘ ELEKTRONOWĄ TRANSMITERA

Wpływ grupy nitrowej na strukturę π -elektronową transmitera przez oddziaływania z innymi podstawnikami opisano z wykorzystaniem parametrów strukturalnych, ilościowych indeksów aromatyczności oraz modelu pEDA/sEDA. Wiadomo, że przyłączenie podstawnika do pierścienia benzenowego wpływa na jego parametry strukturalne, co potwierdzają zmiany długości wiązań CC (d_{CC}) w pierścieniu nitrobenzenu, aniliny oraz *meta* i *para* nitroaniliny względem benzenu [32]. W przypadku układów π -elektronowych, długości wiązań mogą także być wyznacznikiem ich charakteru aromatycznego. Co więcej, zmiany delokalizacji π -elektronowej można oszacować na podstawie zakresów zmienności i odchyłeń standardowych (SD) długości wiązań CC (d_{CC}) w analizowanych pochodnych, jak pokazano w Tabeli 2. Wyniki pokazują, że zmiany aromatyczności pierścienia benzenowego są niewielkie i zwiększają się w kolejności od benzenu, przez nitrobenzen, anilinę, do *m*- i *p*-nitroaniliny. Uzyskane dane wykazują zgodność z wynikami uzyskanymi na podstawie różnych indeksów aromatyczności: $HOMA_{(new)}$, $NICS(1)_{zz}$ oraz PDI, KMCI i EDDB [32].

Tabela 3. Wartości zakresów zmienności (Δ) i odchyłeń standardowych (SD) dla długości wiązań CC dla wybranych pochodnych benzenowych (BEN) [32]

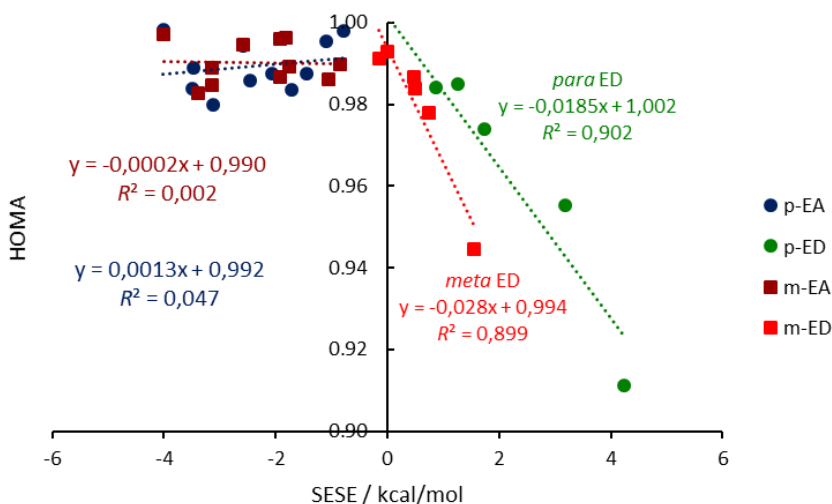
Table 3. Values of ranges (Δ) and standard deviations (SD) of CC bond lengths for chosen benzene (BEN) derivatives [32]

parametr	BEN	BEN-NO ₂	BEN-NH ₂	<i>m</i> -NO ₂ -BEN-NH ₂	<i>p</i> -NO ₂ -BEN-NH ₂
$\Delta / \text{Å}$	0,0	0,0039	0,0117	0,0173	0,0260
SD / Å	0,0	0,0018	0,0049	0,0064	0,0106

Porównanie tych parametrów dla nitrobenzenu i aniliny wykazało, że grupa nitrowa wpływa na strukturę π -elektronową pierścienia benzenowego 2,5÷3,0 razy słabiej niż grupa aminowa, co jest zgodne ze zmianami potencjałów elektrostatycznych dla nitrobenzenu i aniliny [33]. Zatem, z powodu dużej stabilności struktury π -elektronowej benzenu, wyciąganie elektronów z pierścienia przez grupę NO₂ jest

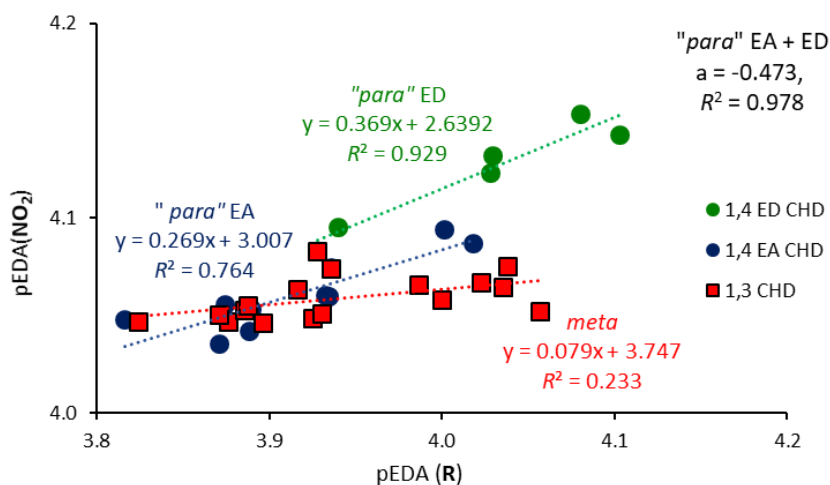
znacznie trudniejsze niż ich dostarczenie na niezajęte orbitale molekularne przez grupę NH_2 . W *meta*- i *para*-nitroanilinie, wspólne oddziaływanie grupy nitrowej i aminowej, prowadzi do zmniejszenia π -elektronowej delokalizacji pierścienia, średnio o $3,55 \div 4,44$ dla *meta* i o $5,89 \div 7,05$ dla *para*-podstawionych pochodnych. Podobne zależności można zaobserwować dla danych eksperymentalnych, mimo iż ich geometrie są zakłócone przez oddziaływania międzycząsteczkowe obecne w kryształach [28, 34-36].

Wpływ EP na strukturę π -elektronową w *meta*- i *para*-nitropodstawionych pochodnych benzenu (BEN) i cykloheksa-1,3-dieniu (CHD) zbadano za pomocą indeksu HOMA [23, 25, 26]. W przypadku pochodnych CHD wartości HOMA określono dla części dienowej. Dobrą ilustracją wpływu podstawników na strukturę π -elektronową w analizowanych nitro pochodnych jest zależność liniowa HOMA od SESE, przedstawiona na Rysunku 5. Prezentowane regresje liniowe potwierdzają różną siłę wpływu podstawników ED/EA na strukturę π -elektronową wskutek interakcji z grupą nitrową w pochodnych BEN i CHD. Niezależnie od typu układu, delokalizacja π -elektronowa jest znacznie większa, gdy podstawniki wykazują odmienny charakter elektronowy niż grupa nitrowa ($\text{SESE} > 0$), co potwierdzają bardzo dobre korelacje między HOMA i SESE z $R^2_{\text{BEN}} = 0,965$ ($R^2_{\text{CHD}} = 0,920$). W przypadku pochodnych z podstawnikami EA ($\text{SESE} < 0$), korelacje są znacznie gorsze. Ponadto, większe zmiany w strukturze π -elektronowej obserwuje się w pochodnych CHD niż w BEN, co wynika z większej labilności elektronów π w części dienowej CHD, w porównaniu ze stabilną strukturą π -elektronową benzenu.



Rysunek 5. Zależności liniowe HOMA od SESE dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu
Figure 5. Linear dependences HOMA on SESE for *meta*- and *para*-substituted nitrobenzene derivatives

Delokalizację struktury π -elektronowej (oraz σ -elektronowej) pierścienia i grupy nitrowej spowodowaną efektem podstawnika można szczegółowo przedstawić za pomocą modeli $pEDA/sEDA$. To podejście pozwala oszacować ilościowo siłę wyciągania elektronów π (lub σ) przez grupę nitrową z pierścienia w wyniku efektu rezonansu (lub indukcji). Przepływ elektronów π pomiędzy grupą nitrową a pierścieniem π -elektronowym w pochodnych nitrobenzenu i nitrocykloheksa-1,3-dieniu dobrze ilustrują zależności $pEDA(NO_2)$ od $pEDA(R)$. Dla pochodnych nitrobenzenu zależności te są szczegółowo opisane w [23]. Rysunek 6 prezentuje taką zależność na pochodnych nitro-CHD. Przedstawione korelacje $pEDA(NO_2)$ potwierdzają silniejszą komunikację struktury π -elektronów pomiędzy grupą NO_2 a pierścieniem w *para*-(1,4)-podstawionych pochodnych nitrowych CHD (większe wartości nachylenia) niż w *meta*. Ponadto, w przypadku analizowanych układów z podstawnikami ED ($\sigma \leq 0$) typu *para*, zmiany w strukturze π -elektronowej grupy nitrowej są około 1,4 razy większe niż w przypadku pochodnych z podstawnikami EA ($\sigma > 0$).



Rysunek 6. Zależność $pEDA(NO_2)$ od $pEDA(R)$ dla pochodnych 1,3 i 1,4 nitrocykloheksa-1,3-dieniu z wydzieloną linią regresji dla podstawników ED ($\sigma \leq 0$) i EA ($\sigma > 0$)

Figure 6. Dependence of $pEDA(NO_2)$ on $pEDA(R)$ for 1,3 and 1,4 nitrocyclohexa-1,3-diene derivatives with separated regression line for ED ($\sigma \leq 0$) and EA ($\sigma > 0$) substituents

Prezentowane badania wykazały również, że zmiany populacji π , $pEDA(R)$, i σ -elektronowej, ($sEDA(R)$), w pierścieniach układów π -elektronowych, niezależnie od położenia i właściwości elektronowych podstawnika oraz rodzaju transmitera, są wzajemnie skorelowane, ale tylko w podgrupach o tej samej elektroujemności atomu łączącego podstawnik z pierścieniem π -elektronowym. Potwierdza to korelacja $sEDA(R)$ i $pEDA(R)$ w [23] dla podstawionych pochodnych nitrobenzenu.

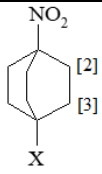
Wpływ podstawników w zależności od pozycji ich podstawienia (*para* i *meta*) względem grupy nitrowej analizowano także na podstawie zmian indeksu aromatyczności HOMA. Porównanie wartości HOMA dla pochodnych *para* i *meta* nitrobenzenu, na podstawie korelacji liniowej $HOMA_{meta}$ względem $HOMA_{para}$ [23] pokazało, że podstawniki w pozycjach *para* mają prawie dwukrotnie silniejszy wpływ na aromatyczny charakter pierścienia niż w pozycjach *meta* ($a = 0,561$). Dla *meta* i *para*-podstawionych nitrocyclo-1,3-heksadienów prezentowana korelacja nie daje zadowalających wyników.

2.4. EFEKTY INDUKCYJNE I REZONANSOWE

Zastosowanie koncepcji cSAR i SESE dla pochodnych 4-X-BEN-NO₂ i 4-X-BCO-NO₂ umożliwiło porównanie oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych X...NO₂, tj. ich wkładów indukcyjnych i rezonansowych [24]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że podstawnik NO₂ wpływa na siłę efektu podstawnikowego na poszczególne grupy CH₂ bicyklo[2.2.2]oktanu w porównaniu do układów mono-X-podstawionych. Efekt indukcyjny w X-nitropodstawionych układach dobrze prezentują zależności cSAR(CH₂) od cSAR(X) i cSAR(NO₂) dla sąsiadujących i bardziej oddalonych od X i NO₂ grup CH₂, dla których statystyki zostały przedstawione w Tabeli 4.

Tabela 4. Dane statystyczne (a , R^2) dla zależności liniowych cSAR(CH₂) vs cSAR(X) oraz cSAR(CH₂) vs cSAR(X) dla 1,4 X-podstawionych nitrochodnych BCO [24] i monpodstawionych pochodnych BCO

Table 4. Statistical data (a , R^2) of linear regressions cSAR(CH₂) vs cSAR(X) and cSAR(CH₂) vs cSAR(X) for 1,4 X-substituted nitro-BCO derivatives [24] and for monosubstituted derivatives

Y	cSAR(CH ₂) vs cSAR(X)				cSAR(CH ₂) vs cSAR(NO ₂)				
	cSAR(CH ₂) _[3]		cSAR(CH ₂) _[2]		cSAR(CH ₂) _[3]		cSAR(CH ₂) _[2]		
	a	R^2	a	R^2	a	R^2	a	R^2	
NO ₂	-0,184	0,944	-0,110	0,897	1,452	0,789	0,976	0,946	
H*	-0,190	0,950	-0,124	0,906	2,865	0,819	2,089	0,950	

*dane z [37]

Dla pochodnych nitrowych, zaobserwowano, że wpływ podstawników [cSAR(X)] na sąsiadującą grupę CH₂ (oznaczone jako CH₂[₃]) jest ~1,7 razy silniejszy niż na bardziej oddalone grupy CH₂ (sąsiadujące z grupą nitrową, oznaczone jako CH₂[₂]); wartości współczynników nachyleń wynoszą odpowiednio -0,184, -0,110. W przypadku monpodstawionych pochodnych BCO [37], nachylenia te wynoszą odpowiednio -0,190, -0,124. Uzyskane dane wskazują na osłabienie efektu indukcyjnego podstawnika X przez grupę nitrową. W porównaniu do serii mono-BCO, osłabienie przez NO₂ jest silniejsze dla fragmentu CH₂[₂] (~ 11%) niż dla CH₂[₃] (2,5%), który znajduje się bliżej X (Tabela 4). Analogiczne zależności rozpatrywane

z perspektywy grupy nitrowej [cSAR(CH₂) vs cSAR(NO₂)] pokazują, że dla grupy CH₂ sąsiadującej z NO₂ (CH₂[₂]) nachylenie linii regresji jest o ~1,5 mniejsze niż dla grupy CH₂ przy X (CH₂[₃]). Wskazuje to, zgodnie z oczekiwaniami, silniejszy EP z X na sąsiadujący fragment CH₂ (CH₂[₃]) niż od grupy nitrowej. Ponadto, w przypadku dwupodstawionych pochodnych BCO, otrzymane nachylenia są znacznie mniejsze niż dla monopodstawionych BCO (Y = H), gdzie nachylenia zależności między cSAR (CH₂)_[2] lub cSAR(CH₂)_[3] a cSAR(CH) wynoszą odpowiednio 2,089 i 2,865. Pokazuje to, że podstawniki aż dwukrotnie zmniejszają siłę indukcyjnego działania grupy nitrowej na grupy cSAR(CH₂). Podobny efekt stwierdzono dla Y = COOH (układy 4-X-BCO-1-COOH), natomiast mniejsze osłabienie efektu indukcyjnego, w porównaniu z Y = H, zaobserwowano dla centrów reakcji oddających elektrony (Y = OH i NH₂) [24].

Jak już pokazano, charakter działania efektu podstawnikowego zależy od rodzaju układu transmitującego. Wpływ podstawnika na grupę nitrową w bicyklo[2.2.2]oktanie różni się od obserwowanego w układach π -elektronowych, jak benzen. W pochodnych *para*-X-nitrobenzenu występują dwa rodzaje oddziaływań (rezonansowe i indukcyjne), podczas gdy w pochodnych 4-X-bicyklo[2.2.2]oktano-1-nitro występuje tylko efekt indukcyjny. Dobrze prezentują to omawiane wcześniej różnice w zależnościach linowych dla *para*-podstawionych nitrowych pochodnych BCO i BEN: cSAR(NO₂) od SESE (Rysunek 1), jak również cSAR(NO₂) od cSAR(X) oraz d_{CN} od SESE [25].

Podobne wnioski wynikają z analizy wartości SESE dla pochodnych *para* X-podstawionych nitrobenzenu i nitrobicyklo[2.2.2]oktanu. Jako przykład mogą posłużyć wartości SESE dla układów NH₂-BEN-NO₂ i NH₂-BCO-NO₂ równe odpowiednio 3,17 kcal/mol i -0,54 kcal/mol. Wyższe wartości SESE (wartości bezwzględne) zaobserwowano dla pochodnych BEN, co sugeruje silniejsze oddziaływanie między grupą nitrową a podstawnikami X niż w układach BCO. Ponadto, podstawniki ED silniej stabilizują układ w pochodnych nitro-BEN niż w nitro-BCO, co potwierdzają dodatnie wartości SESE dla tych pierwszych [24]. Ponadto, wykorzystując wartości SESE dla pochodnych BEN i BCO, określono ilościowo efekt rezonansowy podstawnika X w BEN, jako różnicę w wartościach SESE dla X-podstawionych BEN i BCO (Δ SESE). Dla analizowanego przykładu NH₂-BEN-NO₂, efekt rezonansowy jest równy 3,71 kcal/mol. Co więcej, wyliczone wartości Δ SESE dla wszystkich podstawników wykazywały dobrą korelację ze stałymi rezonansowymi R, ze współczynnikiem determinacji R^2 równym 0,960 [24]. Zastosowanie modelowania metodami chemii kwantowej pozwoliło na zbadanie natury efektu indukcyjnego w układach monopodstawionego bicyklo[2.2.2]oktanu i X-*tert*-butyl...*tert*-butanu (TTX). Porównano przepływ ładunku między podstawnikiem X a poszczególnymi grupami CH_n (*orto*, *meta* i *para*) w układach BCO i TTX (o różnej odległości między C1-C4, zaczynając od $d_{\text{C1-C4}}$ takiej jak w

BCO, czyli $\Delta d_{C1-C4} = 0 \text{ \AA}$) [38]. Porównanie siły transferu ładunku z podstawnika do grup CH_n *orto* i *meta* na podstawie uzyskanych wartości współczynników nachyleń zależności liniowej $\text{cSAR}(\text{CH}_n)$ od $\text{cSAR}(X)$ pokazało, że dla układów TTX o $\Delta d_{C1-C4} = 0 \text{ \AA}$ efekt pola jest prawie 3 razy słabszy niż w przypadku monopodstawionego BCO, jak pokazano w Tabeli 5. Zmiany wartości $\text{cSAR}(\text{CH}_n)$ dla CH_n w pozycjach *orto*, *meta* i *para* układów TTX z d_{C1-C4} jak w BCO ($\Delta d_{C1-C4} = 0 \text{ \AA}$), pod wpływem działania podstawnika X, są osłabiane przez w stosunku 12: 3: 1, natomiast dla układu BCO-X 3: 2: 1. Podsumowując, uzyskane wyniki ponownie potwierdzają, że efekt indukcyjny jest realizowany wyraźnie silniej poprzez wiązania niż przestrzeń.

Tabela 5. Uzyskane nachylenia równania liniowe, a , i współczynniki determinacji, R^2 , dla zależności wartości $\text{cSAR}(\text{CH}_3)$, $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$ i $\text{cSAR}(\text{CH})$ od $\text{cSAR}(X)$ w TTX i BCO [38]

Table 5. The obtained slopes of linear equations, a , and determination coefficients, R^2 , for dependences of $\text{cSAR}(\text{CH}_3)$, $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$, and $\text{cSAR}(\text{CH})$ values on $\text{cSAR}(X)$ in TTX and BCO [38]

układ	cSAR(CH _n) vs cSAR(X)						meta/orto
	orto		meta		para		
	a	R^2	a	R^2	a	R^2	
TTX, $\Delta d_{C1-C4} = 0.0 \text{ \AA}$	-0,259	0,970	-0,068	0,722	-0,019	0,666	0,26
BCO	-0,189	0,951	-0,125	0,912	-0,059	0,939	0,66

2.5. EFEKT ROZPUSZCZALNIKOWY

Środowisko rozpuszczalnika może istotnie wpływać na siłę oddziaływania podstawnika. Zastosowanie deskryptorów fizycznych umożliwiło porównanie siły efektów podstawnikowych w obu fazach (w fazie gazowej i w roztworze wodnym, symulowanym metodą PCM). Badania oddziaływań elektrostatycznych wody z trzema różnymi 1,4-dipodstawionymi układami: benzenem, cykloheksa-1,3-dienem i bicyklo[2.2.2]oktanem X-R-NO₂) wykazały, że środowisko wodne powoduje wzmocnienie siły efektu podstawnikowego [39]. Wzmocnienie to potwierdzają wyniki analizy regresji liniowych między wartościami tego samego parametru EP, wyznaczonymi w fazie gazowej (GP) i roztworze wodnym (PCM).

Dobrze ilustrują to także zależności liniowe CFI w wodzie (PCM) od CFI w fazie gazowej (GP). Otrzymane wartości nachyleń współczynników regresji liniowych (a) są znacznie większe niż 1,0, co świadczy o zwiększeniu siły oddziaływań. Ponadto, otrzymane wartości nachyleń regresji wskazują, że wzmocnienie EP znacznie zależy od typu układu transmitującego i maleje w sekwencji od CHD ($a = 1.673$), poprzez BEN ($a = 1.496$) do BCO ($a = 1.312$). Podobne wyniki uzyskano z zależności $\text{cSAR}(X)_{\text{PCM}}$ od $\text{cSAR}(X)_{\text{GP}}$ oraz $\text{cSAR}(\text{NO}_2)_{\text{PCM}}$ od $\text{cSAR}(\text{NO}_2)_{\text{GP}}$, prezentowane w publikacji [39] dla $Y = \text{NO}_2$.

Porównując efekt rozpuszczalnika dla pochodnych nitrowych z obserwowanym dla innych serii reakcji ($Y = \text{COOH}$, OH , NH_2), zauważono, że pochodne nitrowe wykazują większy efekt rozpuszczalnikowy (większe wzmocnienie) niż pochodne z $Y = \text{COOH}$, lecz podobny efekt do układów, w których miejscem reakcji jest silnie ED grupa aminowa. Ponadto, wzrost przenikalności dielektrycznej znacząco poprawia komunikację między X i NO_2 w układach π -elektronowych: BEN i CHD, co wskazują nachylenia zależności HOMA_{PCM} od HOMA_{GP} dla BEN i CHD [39].

3. PODSUMOWANIE

Analiza efektu podstawnikowego w wybranych układach cyklicznych (benzen, cykloheksa-1,3-dien i bicyklo[2,2,2]oktan) zawierających grupę nitrową pozwoliła na ilościowy opis zmian właściwości elektronowych samej grupy nitrowej, podstawników oraz struktury elektronowej tych układów. Otrzymane wyniki, uzyskane w oparciu o analizę parametrów SESE, cSAR oraz $p\text{EDA}/s\text{EDA}$ potwierdziły możliwość skutecznego opisu EP grupy nitrowej w ujęciu fizycznym. Warto podkreślić fakt, że podejście cSAR umożliwia badania zarówno klasycznych, jak i odwrotnych efektów podstawnikowych.

Zastosowanie parametrów wyznaczonych metodami chemii kwantowej umożliwiło ilościowo wykazać: (i) silniejszy wpływ podstawników ED na grupę nitrową niż EA (klasyczny EP), oraz (ii) w jakim stopniu grupa nitrowa zwiększa siłę podstawników ED do oddawania elektronów i osłabia zdolność EA do przyjmowania elektronów (odwrotny EP). Wyniki analizy zależności liniowych oraz zakresy zmienności parametrów grupy nitrowej jednoznacznie wykazały, że największy wpływ na właściwości elektronowe grupy nitrowej mają podstawniki ED. Z kolei obecność grupy nitrowej może powodować wzrost zdolności ED podstawnika nawet o ~78%, głównie wskutek działania efektu rezonansowego.

Wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania grupy nitrowej z innymi podstawnikami, z różnych pozycji (*para*, *meta*), mogą silnie wpływać na zmiany delokalizacji π -elektronowej pierścienia aromatycznego. W niniejszym artykule, zmiany te przedstawiono za pomocą geometrycznego indeksu aromatyczności HOMA oraz modelu $p\text{EDA}/s\text{EDA}$ pierścienia. We wszystkich wyżej wymienionych badaniach wpływ grupy nitrowej na strukturę π -elektronową jest silniejszy, gdy do układów przyłączone są podstawniki elektrono-donorowe – czyli, gdy występuje silny efekt rezonansowy.

Wzrost przenikalności dielektrycznej otoczenia (rozpuszczalnik) poprawia komunikację między grupami X i NO_2 we wszystkich analizowanych układach i powoduje wzmocnienie siły efektu podstawnikowego, które istotnie zależy od natury układu transmitującego.

PODZIĘKOWANIE

Podziękowania dla Wrocławskiego Centrum Sieciowo-Superkomputerowego (<http://wcss.pl>; grant nr 311). H.S. i T.M.K. dziękują Narodowemu Centrum Nauki oraz Ministerstwu Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wsparcie pracy w ramach grantu nr. UMO-2013/11/B/ST4/00531.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M.J. Frisch *i in.*, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford 2009.
- [2] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999.
- [3] T.M. Krygowski, J. Zachara-Horeglad, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7038.
- [4] A. Pross, L. Radom, W.R. Taft, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 818.
- [5] W.J. Hehre, L. Radom, P.v.R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. John Wiley & Sons, New York 1986.
- [6] W.J. Hehre, R. Ditchfield, L. Radom, J.A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**, 4796.
- [7] L.P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York 1940
- [8] N. Sadlej-Sosnowska, *Polish J. Chem.*, 2007, **81**, 1123.
- [9] N. Sadlej-Sosnowska, *Chem. Phys. Lett.* 2007, **447**, 192.
- [10] T.M. Krygowski, N. Sadlej-Sosnowska, *Struct. Chem.*, 2011, **22**, 17.
- [11] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 1955, **23**, 1833, 1841, 2338, 2343.
- [12] R.W.M. Bader, *Atoms in molecules: a quantum theory*. Clarendon Press, Oxford 1990.
- [13] F.M. Bickelhaupt, N.I.R. van der Eikemma, C. Fonseca Guerra, E.J. Baerends, *Organometallics*, 1996, **15**, 2923.
- [14] F.L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta.* 1977, **44**, 129.
- [15] F. Weinhold, C.R. Landis, *Valency and Bonding, A natural bond orbital donor-acceptor perspective*. Cambridge University Press, Cambridge 2005.
- [16] O.A. Stasyuk, H. Szatyłowicz, C. Fonseca-Guerra, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.* 2015, **26**, 905.
- [17] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, T. Siodła, K.S. Varaksin, K. Ejsmont, I.D. Madura, T.M. Krygowski, *J. Phys. Chem. A* 2018, **122**, 1896.
- [18] W.P. Ozimiński, J.C. Dobrowolski, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 769.
- [19] J. Kruszewski, T.M. Krygowski, *Tetrahedron. Lett.*, 1972, **13**, 3839.
- [20] T.M. Krygowski, *J. Inf. Comput. Sci.*, 1993, **33**, 70.
- [21] M. Cyrański, *Chem. Rev.* 2005, **105**, 3773.
- [22] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.* 2017, **28**, 1125.
- [23] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *J. Phys. Chem. A*, 2017, **121**, 5196.
- [24] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, T. Siodła, K. Varaksin, M. Domański, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *ACS Omega*, 2017, **2**, 7163.
- [25] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, T. Siodła, K.S. Varaksin, K. Ejsmont, M. Shahamirian, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.*, 2018, **29**, 1201.
- [26] A. Jezuita, K. Ejsmont, H. Szatyłowicz, *Struct. Chem.* 2021, **32**, 179.
- [27] T.M. Krygowski, M.A. Dobrowolski, M.K. Cyrański, W.P. Ozimiński, P. Bultinck, *Comput. Theor. Chem.* 2012, **984**, 36.
- [28] H. Szatyłowicz, O.A. Stasyuk, C. Fonseca Guerra, T.M. Krygowski, *Crystals* 2016, **6**, 29.

- [29] H. Szatyłowicz, T. Siodła, O.A. Stasyuk, T.M. Krygowski, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 11711.
- [30] A. Kuhn, K.G. von Eschwege, J. Conradie, *J. Phys. Org. Chem.*, 2012, **25**, 58.
- [31] K.S. Varaksin, H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, *J. Mol. Struct.*, 2017, **1137**, 581.
- [32] A. Jezuita, H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, *Chem. Phys. Lett.*, 2020, **753**, 137567
- [33] O.A. Stasyuk, H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, C. Fonseca-Guerra, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016, **18**, 11624.
- [34] K.N. Trueblood, E. Goldish, J. Donohue, *Acta Cryst.*, 1961, **14**, 1009.
- [35] H.Y. Qian, Z.G. Yin, J. Jia, N. Zhou, L.Q. Feng, *Acta Cryst.*, 2006, **E62**, o5048.
- [36] G. Ploug-Sørensen, E.K. Andersen, *Acta Cryst.*, 1986, **C42**, 1813.
- [37] H. Szatyłowicz, T. Siodła, T.M. Krygowski, *ACS Omega*, 2017, **2**, 1746.
- [38] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *J. Mol. Model.* 2019, **25**, 350.
- [39] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, T. Siodła, K.S. Varaksin, K. Ejsmont, I. Madura, T.M. Krygowski, *J. Phys. Chem. A.*, 2018, **122**, 1896.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 marca 2024 r.

STRUKTURY MOLEKULARNE WYBRANYCH HETEROCYKLICZNYCH ANALOGÓW FLUORENU O POTENCJALNYCH WŁAŚCIWOŚCIACH OPTOELEKTRONICZNYCH

MOLECULAR STRUCTURES OF SELECTED
HETEROCYCLIC FLUORENE ANALOGUES WITH
POTENTIAL OPTOELECTRONIC PROPERTIES

**Małgorzata Leszczyńska¹, Błażej Dziuk²,
Krzysztof Ejsmont^{1,*}**

¹*Institut Chemii, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole*

²*Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska,*

Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław

**e-mail: Krzysztof.Ejsmont@uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Dibenzoborol

2. Fluoren

3. Karbazol

4. Dibenzofuran

5. Dibenzofosfol

6. Dibenzotiofen

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr Małgorzata Leszczyńska uzyskała tytuł magistra chemii w 2005 roku na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2012 roku otrzymała tytuł magistra opieki farmaceutycznej na Uniwersytecie Łódzkim. Jednocześnie ukończyła studia podyplomowe dające uprawnienia do nauczania biologii, fizyki, geografii i matematyki oraz zarządzania oświatą. Pracę doktorską: „Projektowanie nowych materiałów organicznych na bazie fluorenu i jego heterocyklicznych analogów” przygotowała pod kierunkiem dra hab. Krzysztofa Ejsmonta, prof. UO i obroniła w 2023 roku. Aktualnie pracuje jako nauczyciel chemii w Zespole Szkół w Tułowicach. Dodatkowo prowadzi zajęcia z Farmacji praktycznej dla studentów kierunku Farmacja na Wydziale Chemii i Farmacji Uniwersytetu Opolskiego. Jej zainteresowania naukowe obejmują projektowanie substancji biologicznie aktywnych oraz materiałów optoelektronicznych przy zastosowaniu metod obliczeniowych chemii kwantowej.



<https://orcid.org/0000-0002-6176-0658>

Dr Błażej Dziuk ukończył studia magisterskie na kierunku Chemia biologiczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego (UO). Dodatkowo ukończył kierunek Biotechnologia kosmetyków i wybranych farmaceutyków na Wydziale Przyrodniczo-Technicznym UO. W 2014 roku rozpoczął studia doktoranckie na Wydziale Chemii UO. Będąc uczestnikiem studiów doktoranckich wielokrotnie był laureatem stypendiów dla najlepszych doktorantów oraz Prezydenta miasta Opola. Pracę doktorską: „Analiza strukturalna i elektronowa układów supramolekularnych w wybranych kryształach soli kwasów karboksylowych z aminami” przygotował pod kierunkiem dra hab. Krzysztofa Ejsmonta, prof. UO i obronił w 2020 roku. Obecnie zatrudniony jest na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jego zainteresowania naukowe obejmują krystalochemię związków organicznych, badania strukturalne w warunkach wysokich ciśnień i niskich temperatur oraz badania reakcji fotochemicznych zachodzących w kryształach.



<https://orcid.org/0000-0003-1593-2719>

Dr hab. Krzysztof Ejsmont, prof. UO, ukończył studia chemiczne na Wydziale Fizyki, Matematyki i Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu (1992). Doktorat uzyskał w Instytucie Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu w roku 1999 (promotor prof. Ryszard Kubiak). W tym samym roku otrzymał Krajowe Stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (FNP) dla Młodych Naukowców. Staże podoktorskie: w 2001 roku na Texas Christian University (USA) w zespole prof. Watsona; w 2003 i 2004 roku w ramach Krajowego Stypendium Wyjazdowego FNP, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w zespole prof. Krygowskiego; w 2007, 2008 i 2009 roku na Université Henri Poincaré w Nancy (Francja) w zespole prof. Lecompte'a. Na tym samym uniwersytecie w latach 2010-2012 otrzymywał trzykrotnie stanowisko profesora wizytującego. Habilitację uzyskał na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w 2013 roku. Pełnił funkcję przewodniczącego Oddziału Opolskiego PTChem w latach 2016-2018 i 2019-2021, a obecnie Sekcji Krystalochemii PTChem (w kadencji 2022-2024). Był promotorem pięciu prac doktorskich. Zainteresowania naukowe skupiają się na zagadnieniach chemii strukturalnej, a w szczególności w układach organicznych.



<https://orcid.org/0000-0003-1426-3322>

ABSTRACT

The molecular structures of five heterocyclic (B, N, O, P, S) fluorene analogues used as organic optoelectronic materials and organic semiconducting materials have been reviewed. These chemical compounds are mainly used for construction of dye-sensitized solar cells, organic field transistors and organic light-emitting diodes. The most common applications in this area are heterocyclic analogues of fluorene containing nitrogen or sulfur atoms in molecular structure. Due to the small energy gap between the HOMO and LUMO molecular orbitals, it can be expected that in the near future molecular systems containing a boron atom will be more widely used in electronics as organic materials.

Keywords: organic optoelectronic materials, organic semiconductors, multi-ring fused systems, heterocyclic fluorene analogues, molecular structures

Słowa kluczowe: organiczne materiały optoelektroniczne, półprzewodniki organiczne, wielopierścieniowe układy skondensowane, analogii heterocykliczne fluorenu, struktury molekularne

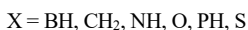
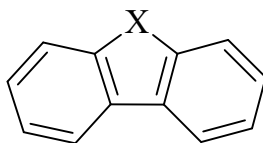
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DSSC	– Barwnikowe ogniwa słoneczne, <i>ang.</i> Dye-Sensitized Solar Cells
HOMO	– Najwyżej energetycznie obsadzony orbital molekularny, <i>ang.</i> Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	– Najniżej energetycznie nieobsadzony orbital molekularny, <i>ang.</i> Lowest Unoccupied Molecular Orbital
OFET	– Organiczny tranzystor polowy, <i>ang.</i> Organic Field-Effect Transistors
OLED	– Organiczna dioda elektroluminescencyjna, <i>ang.</i> Organic Light-Emitting Diodes
OPV	– Fotowoltaika na bazie materiałów organicznych, <i>ang.</i> Organic Photovoltaic
PAH	– Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, <i>ang.</i> Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

WPROWADZENIE

Zastosowanie substancji organicznych jako urządzeń optoelektronicznych jest w głównej mierze konsekwencją ich struktury elektronowej obejmującej również energię orbitali molekularnych, a w szczególności orbitali HOMO i LUMO. Jednymi z pierwszych działających przyrządów opartych na układach organicznych były ogniwa słoneczne oraz diody, i stanowiło to w pewnym sensie przełom w technologii materiałów optoelektronicznych [1]. Od tego czasu w bardzo wielu zespołach badawczych na całym świecie podjęto prace mające na celu poszukiwanie i projektowanie nowych materiałów organicznych mogących znaleźć zastosowanie w optoelektronice. Spośród wielu strategii stosowanych w tych pracach można wymienić kilka ścieżek, które oparte są o projektowanie wielopierścieniowych struktur z π -elektronową delokalizacją; wprowadzanie do cząsteczek heteroatomów oraz zastosowanie efektu podstawnikowego jako czynnika mającego znaczny wpływ na strukturę elektronową układów cyklicznych. Strategie te również zmierzają w kierunku bardzo precyzyjnego ustalenia korelacji pomiędzy strukturą molekularną i elektronową badanego układu organicznego, a jego właściwościami optycznymi, które mogą decydować o jego potencjalnym zastosowaniu jako materiału optoelektronicznego. Stosując z powodzeniem powyższe strategie, w XXI wieku w literaturze pojawiło się bardzo wiele doniesień o sukcesach w konstruowaniu nowych materiałów optoelektronicznych na bazie związków organicznych, wśród przykładów wymienić można: organiczne diody elektroluminescencyjne OLED [2]; organiczne tranzystory polowe OFET [3], sondy fluorescencyjne oraz barwnikowe ogniwa słoneczne (DSSC) [4]. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż do najbardziej obiecujących grup związków organicznych, znajdujących zastosowanie można zaliczyć między innymi, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAHs) [5].

Fluoren jest jednym z wielopierścieniowych układów organicznych, na bazie którego szkieletu strukturalnego, pokłada się duże nadzieje związane uzyskaniem nowych organicznych materiałów elektronicznych. Stanowi on układ skondensowany, którego struktura składa się z pięcioczołowego pierścienia znajdującego się pomiędzy dwoma pierścieniami benzenowymi.



Rysunek 1. Wzór strukturalny heterocyklicznych analogów fluorenu

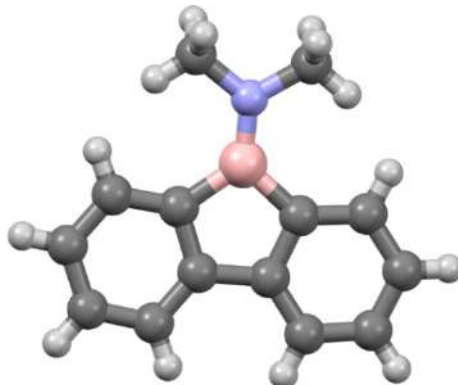
Figure 1. Chemical diagram of heterocyclic fluorene analogues

Zastąpienie tetraedrycznego atomu węgla w pierścieniu pięcioczołowym fluorenu przez atom boru (dibenzoborol), azotu (karbazol), tlenu (dibenzofuran), fosforu (dibenzofosfol) lub siarki (dibenzotiofen) prowadzi do uzyskania kolejnych grup związków, stanowią-

cych jego heterocykliczne analogii. Przez wzgląd na rozbudowaną strukturę π -elektronową oraz dobre właściwości wewnętrzcząsteczkowego przenoszenia ładunku, heterocykliczne analogii fluorenu, również stały się obiecującymi kandydatami do zastosowania ich jako organiczne materiały optoelektroniczne [6].

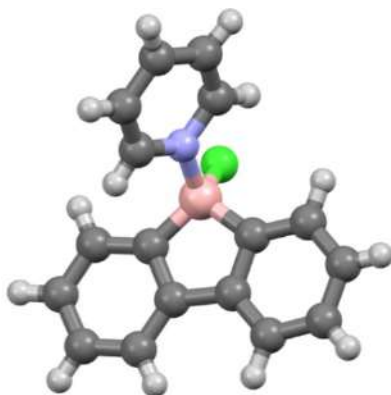
1. DIBENZOBOROL

Dibenzoborol (9-borafluoren) jest związkiem, na strukturę którego składają się dwa pierścienie benzenowe oraz znajdujący się pomiędzy nimi pierścień boru. Dibenzoborole znane są od lat 60-tych ubiegłego stulecia [7], a zainteresowanie tym związkiem chemicznym i jego pochodnymi wciąż jest duże, między innymi, z powodu silnych właściwości elektrofilowych atomu boru [8]. Stąd też wśród znanych struktur dibenzoborolu, wiele jest takich, w których atom boru jest związany z podstawnikiem o charakterze elektronodonorowym, jak na przykład grupą $-N(Me)_2$ (Rysunek 2) [9].



Rysunek 2. Struktura molekularna *N,N*-dimetyloaminodibenzoborolu
Figure 2. Molecular structure of *N,N*-dimethyldibenzoborole

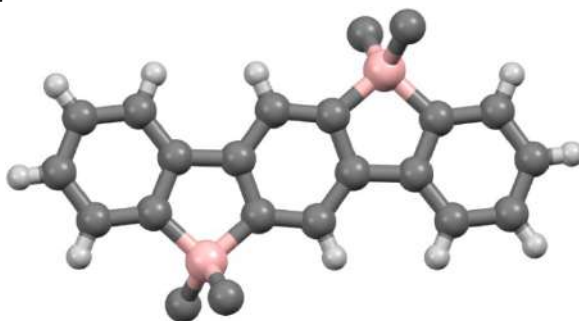
W strukturze tej aminowy atom azotu leży dokładnie w płaszczyźnie wyznaczonej przez trzy związane z nim atomy, co wskazuje na jego hybrydyzację sp^3 , a tym samym skierowanie wolnej pary elektronowej w kierunku atomu boru. W dibenzoborolu atom boru może być związany chemicznie z dwoma podstawnikami; ma wtedy geometrię tetraedryczną i jako kation tworzy sole organiczne. 9-Chloro-9-pirydyno-dibenzoborol, można podać jako przykład struktury kationowej dibenzoborolu (Rysunek 3) [10].



Rysunek 3. Struktura molekularna 9-chloro-9-pirydynodibenzoborolu

Figure 3. Molecular structure of 9-chloro-9-pyridinodibenzoborole

Związki, w których atom boru posiada tetraedryczną koordynację zostały przebadane pod kątem zastosowania ich jako materiały używane do transportu elektronów w organicznych diodach elektroluminescencyjnych. Uzyskane wyniki badań jednoznacznie wskazały na potencjalne możliwości zastosowania ich jako tego typu materiałów [11]. Innym typem struktur zawierających szkielet dibenzoborolu są układy o strukturze tzw. drabinowej. Jako przykład tego typu struktury, zawierający w swej budowie dwa pierścienie borolu oraz trzy pierścienie benzenowe pokazano na Rysunku 4 [12].



Rysunek 4. Struktura molekularna związku zawierającego dwa pierścienie borolu (z alkilowych C3 podstawników pokazano tylko pierwsze atomy węgla)

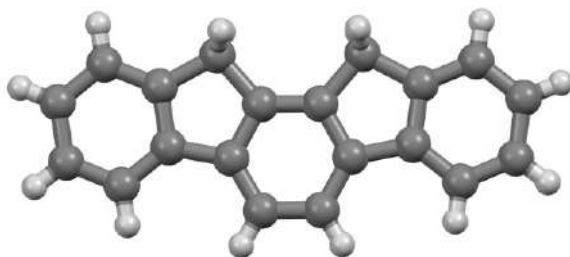
Figure 4. Molecular structure of a compound containing two borole rings (only the first carbon atoms of the alkyl C3 substituents are shown)

Dzięki wyjątkowym właściwościom optycznym, dibenzoborole są obiecującymi układami w projektowaniu organicznych materiałów optoelektronicznych. Ze względu na obecność pustego orbitalu p na atomie boru, borafluoreny mają niższą energię LUMO w porównaniu z innymi heterocyklicznymi analogami fluorenu, dlatego są one jak na układy organiczne, stosunkowo dobrymi materiałami przewodzącymi [13]. Obliczenia wykonane metodami chemii kwantowej pokazały,

iż przerwa energetyczna HOMO-LUMO dla struktur dibenzoborolu z dokondensowanym pierścieniem pentafulwenu może przyjmować wartości poniżej 2eV [14]. Układy molekularne zawierające szkielet dibenzoborolu stosowane są również do konstruowania organicznych ogniw słonecznych o wysokiej wydajności [15].

2. FLUOREN

Fluoren wyizolowany został z wysokowrzących frakcji smoły węglowej już w drugiej połowie XIX wieku, a jego znaczna stabilność termiczna, przyczyniła się do szerokiego zastosowania go w wielu gałęziach przemysłu [16]. Struktura krystaliczna i molekularna fluorenu bez zlokalizowanych pozycji atomów wodoru, została opublikowana w 1955 roku [17]. Dokładniejsze badania strukturalne fluorenu przeprowadzono prawie 30 lat później, które potwierdziły jego płaską strukturę oraz dodatkowo uzupełniono ją o atomy wodoru [18]. W tym samym roku opublikowano wyniki pomiarów wykonanych w 159 K, uzyskując bardziej dokładne parametry strukturalne tego układu [19]. Fluoren należy do układów, które z powodzeniem są stosowane do otrzymywania ko-kryształów, w których pełnią rolę donorów elektronowych. Maksima pasm emisji fluorescencji fluorenu w tych ko-kryształach są w dużej mierze batochromowo przesunięte w stronę czerwonego światła o około 50-90 nm. [20]. Przeprowadzone badania wykazały również, że ko-kryształy takie posiadają zdolności emisji niezwykle szerokiej palety barw, co pozwala stosować je jako organiczne materiały optoelektroniczne [21]. Struktury zbudowane na bazie szkieletu fluorenu, złożone z większej ilości pierścieni skondensowanych w niektórych przypadkach zachowują planarność, jak na przykład struktura pokazana na Rysunku 5 [22].



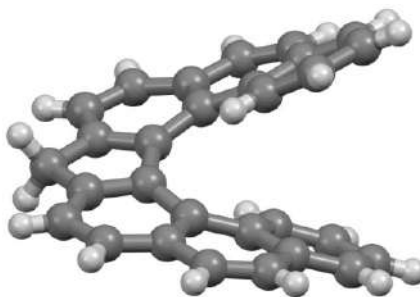
Rysunek 5. Przykład płaskiej struktury molekularnej zawierającej szkielet fluorenowy
Figure 5. An example of a planar molecular structure containing a fluorene skeleton

Szkielet fluorenowy występuje również w skondensowanych układach, zwanych sumanenami, których struktury nie są płaskie i przyjmują najczęściej kształt miski, a przykład takiej struktury pokazano na Rysunku 6 [23].



Rysunek 6. Przykładowa struktura molekularna sumanenu w kształcie misy
Figure 6. Example of a bowl-shaped molecular structure of sumanene

Sumaneny o niepłaskiej strukturze tworzą również helisy, przykład takiej struktury molekularnej pokazano na Rysunku 7 [24].

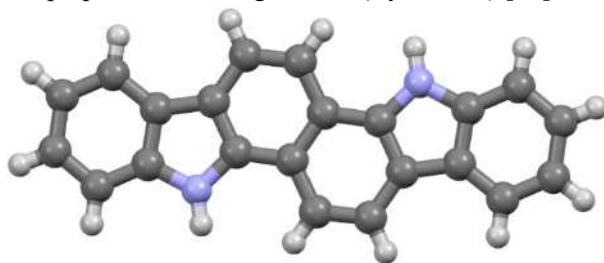


Rysunek 7. Struktura molekularna sumanenu przyjmująca kształt helisy
Figure 7. The molecular structure of sumanene adopts a helical shape

Układy molekularne z grupy sumanenów dzięki obecności w ich strukturze znacznej liczby sprzężonych wiązań wielokrotnych, znajdują zastosowanie jako organiczne materiały w elektronice i optyce [25]. Motyw fluorenu występuje również w strukturach układów stosowanych do konstruowania organicznych ogniw słonecznych [26], a dzięki temu, że układy te wykazują zjawisko chemoluminescencji znajdują one również zastosowanie jako chemosensory [27]. Znane są również materiały polimerowe zawierające motyw fluorenowy o dobrych właściwościach przewodzących ładunek elektryczny [28]. Również dzięki możliwości emisji zielonego światła, znajdują one zastosowanie jako luminofory w LED-ach [29]. Odpowiednio projektowane układy zawierające motyw fluorenu badane są również pod kątem użyteczności w szeroko pojętych technikach bioobrazowania, które pozwalają na bezinwazyjną lokalizację chorobowo zmienionych skupisk komórkowych [30].

3. KARBAZOL

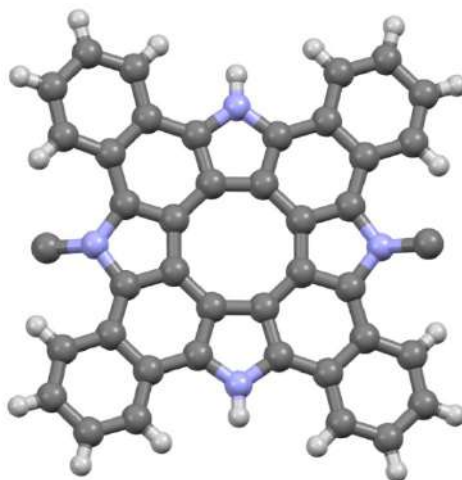
Karbazol (dibenzopiról, azafluoren) jest heterocyklicznym związkiem aromatycznym, na strukturę którego składają się trzy skondensowane pierścienie: dwa benzenowe i pomiędzy nimi znajdujący się pierścień pirolu. Po raz pierwszy struktura krystaliczna i kompletna struktura molekularna wyznaczona w temperaturze pokojowej, została opublikowana w 1969 roku [31]. W kolejnych latach opublikowane były bardziej dokładne parametry strukturalne cząsteczki karbazolu, między innymi wyznaczone w temperaturze 100K [32]. Wśród struktur bazujących na szkielecie karbazolu, na uwagę zasługują sześciopierścieniowe skondensowane układy poliheteroaromatyczne, będące dimerami karbazolu. Charakterystyka ich struktury elektronowej wskazuje na ich stabilność oraz przezroczystość dla światła widzialnego. Strukturę krystaliczną i molekularną tych układów wyznaczono metodą dyfrakcji rentgenowskiej, która w połączeniu z obliczeniami kwantowo-mechanicznymi pozwoliła zakwalifikować je jako potencjalne materiały organiczne transportujące ładunek. Badane układy molekularne zastosowano z sukcesem do budowy organicznych tranzystorów polowych (OFET). Na podstawie opublikowanych wyników stwierdzono, iż karbazolo[2,1-a]karbazole należące do rodziny azafenacenów na bazie karbazolu, można zaliczyć do bardzo obiecujących układów, mogących znajdować dalsze zastosowania jako półprzewodniki organiczne (Rysunek 8) [33].



Rysunek 8. Struktura molekularna karbazolo[2,1-a]karbazolu

Figure 8. Molecular structure of carbazole[2,1-a]carbazole

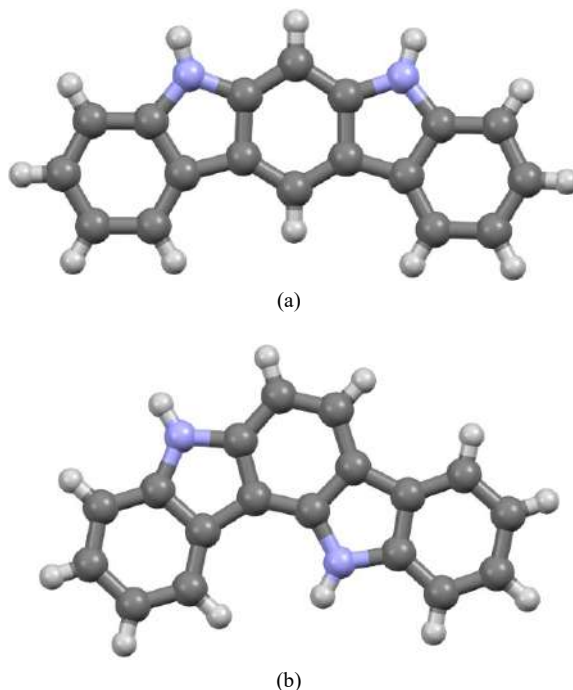
Tetraaza[8]cirkuleny stanowią kolejny przykład układów π -sprzężonych zawierający w swej budowie szkielet karbazolowy (Rysunek 9). Układy te zachowują płaską strukturę a ich widma absorpcyjne oraz fluorescencyjne wskazują na ich potencjalne zastosowanie jako organicznych materiałów optoelektronicznych [34].



Rysunek 9. Struktura molekularna tetraaza[8]cirkulenu (z alkilowych C2 podstawników pokazano tylko pierwsze atomy węgla)

Figure 9. Molecular structure of tetraaza[8]circulene (only the first carbon atoms of the alkyl C2 substituents are shown)

Duże zainteresowanie karbazolem i jego pochodnymi związane jest również z jego właściwościami optycznymi, które w znacznym stopniu mogą być modyfikowane efektem podstawnikowym. Pochodne karbazolowe dają w wyniku fluorescencji najczęściej światło zielone, niebieskie lub czerwone [35]. Posługując się również efektem podstawnikowym można z dużą łatwością wprowadzić w pozycjach 3 i/lub 6 do cząsteczki karbazolu grupy funkcyjne o charakterze elektrono-akceptorowym. Takie pochodne karbazolu wykazują dość dobre fotoprzewodnictwo i nieliniowe właściwości optyczne drugiego rzędu [36]. Stosowane są również jako materiały elektroluminescencyjne [37] oraz mogą być z powodzeniem stosowane w konstruowaniu diod OLED. Wykorzystanie struktury karbazolu jako szkieletu układów molekularnych stosowanych w elektronice i fotonice jest również spowodowane tym, że grupa karbazolowa łatwo tworzy rodniki kationowe a podstawniki w łatwy sposób mogą być podstawiane do jego pierścienia [38]. Indolokarbazole stanowią kolejny przykład grupy związków zawierających szkielet karbazolu. Badania pokazały, że w obrębie ich cząsteczek możliwy jest transport ładunku generowany poprzez efekty mezomeryczne oraz podstawnikowe. Pozwala to oczekiwać, iż układy te również mogą znaleźć zastosowanie jako organiczne materiały półprzewodzące [39]. Struktury molekularne dwóch przykładowych związków z tej grupy pokazano na Rysunku 10a [40] i 10b [41]. Zauważono również, że oddziaływania typu CH/NH... π występujące w ich strukturach krystalicznych, mogą odgrywać istotną rolę w generowaniu ruchliwości ładunku w obrębie cząsteczek [40].



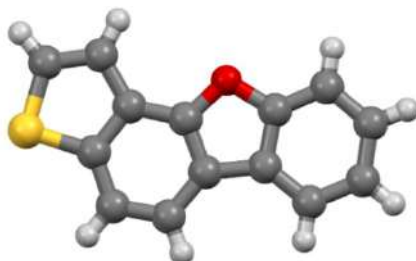
Rysunek 10. Struktury molekularne dwóch izomerów (a) *syn*- (b) *anti*-indolokarbazolu

Figure 10. Molecular structures of two isomers of (a) *syn*- (b) *anti*-indolecarbazole

Warto też wspomnieć o tym, iż pochodne karbazolu występujące jako składnik w kryształach, powodują przesunięcie pasma absorpcji w stronę czerwonego światła oraz tworzą kompleksy z przeniesieniem ładunku, co również pozwala przypuszczać, że mogą one znajdować zastosowanie w elektronice [42].

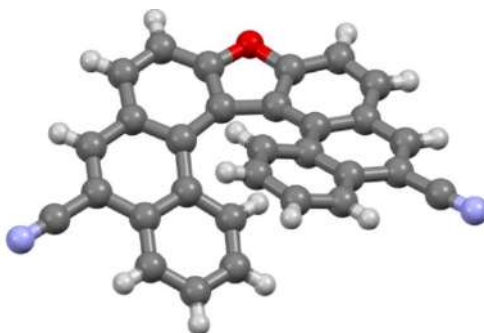
4. DIBENZOFURAN

Dibenzofuran to kolejny analog heterocykliczny fluorenu, na strukturę którego składają się dwa pierścienie benzenowe i znajdujący się pomiędzy nimi pierścień furanu. Po raz pierwszy strukturę dibenzofuranu wyznaczoną w temperaturze pokojowej, opublikowano w 1972 roku [43]. Ponad 20 lat później opublikowano strukturę wyznaczoną w temperaturze 170K, która wykazywała nieznaczne odstępstwa od planarności trzech pierścieni tworzących dibenzofuran [44]. Właściwości optyczne dibenzofuranu połączonego między innymi z pierścieniem tiofenu, pozwalają używać takich układów molekularnych jako składników układów optoelektronicznych (Rysunek 11) [45].



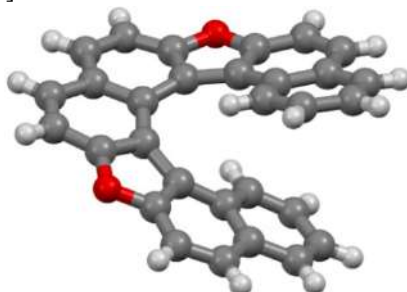
Rysunek 11. Struktura molekularna benzo[*b*][1]benzotieno[5,4-*d*]furanu
Figure 11. Molecular structure of benzo[*b*][1]benzothieno[5,4-*d*]furan

Dokondensowanie większej ilości sześciocłonowych pierścieni do dibenzofuranu, prowadzić może do znacznej utraty planarności i utworzenia struktury helisy (Rysunek 12) [46].



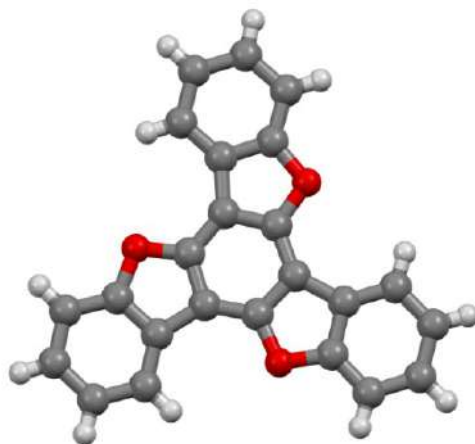
Rysunek 12. Struktura molekularna didenzofuranu z czterema dokondensowanymi pierścieniami
Figure 12. Molecular structure of dibenzofuran fused with four rings

Również niepłaskie struktury tworzą układy zawierające dwa motywy dibenzofuranu oraz dodatkowo sześciocłonowe pierścienie (Rysunek 13) [47]. Na podstawie przeprowadzonych badań, stwierdzono iż układy te posiadają bardzo atrakcyjne właściwości optyczne i mogą znajdować zastosowanie jako składniki materiałów optoelektronicznych [48].



Rysunek 13. Przykład niepłaskiej struktury molekularnej układu złożonego z dwóch motywów strukturalnych dibenzofuranu
Figure 13. An example of a non-planar molecular structure composed of two dibenzofuran structural motifs

Znane są również układy płaskie zawierające trzy pierścienie furanowe zwane oksatruksenami. Przykładowa struktura molekularna takiego układu pokazana jest na Rysunku 14 [49].



Rysunek 14. Przykład płaskiej struktury molekularnej złożonej z trzech pierścieni furanowych i czterech pierścieni sześciocłonowych

Figure 14. An example of a planar molecular structure composed of three furan rings and four six-membered rings

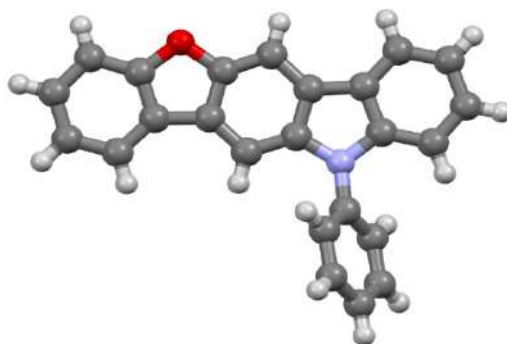
Przy określonym sposobie połączenia czterech pierścieni furanu oraz czterech pierścieni benzenowych, również tworzy się płaska struktura, co pokazano na Rysunku 15 [50].



Rysunek 15. Przykład płaskiej struktury molekularnej złożonej z czterech pierścieni furanowych i czterech pierścieni sześciocłonowych (z alkilowych C4 podstawników pokazano tylko pierwsze atomy węgla)

Figure 15. An example of a planar molecular structure composed of four furan rings and four six-membered rings (only the first carbon atoms of the C4 alkyl substituents are shown)

Badania właściwości optycznych wykazały potencjalne możliwości zastosowania go jako materiału organicznego w urządzeniach optoelektronicznych [51]. Również układy zawierające w swej budowie fragment dibenzofuranu oraz inne pierścienie heterocykliczne, dzięki swoim właściwościom mogą być stosowane jako warstwy aktywne w organicznych tranzystorach polowych OFET [52]. Przykładową strukturę molekularną takiego układu pokazano na Rysunku 16 [53].

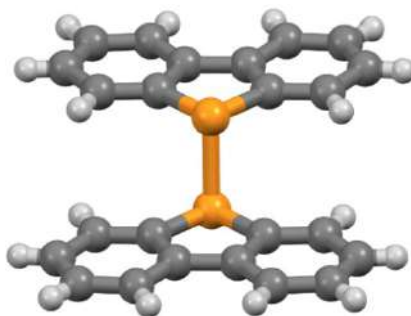


Rysunek 16. Struktura molekularna zawierająca fragment dibenzofuranu układu stosowanego do budowy OFET

Figure 16. Molecular structure containing a dibenzofuran fragment used to build OFETs

5. DIBENZOFOSFOL

Struktury dibenzofosfoli znane są ponad 50-ciu lat [54,55]. Znana jest również struktura dimeru dibenzofosfolu utworzonego poprzez wiązanie chemiczne pomiędzy atomami fosforu. Strukturę molekularną tego dimeru pokazano na Rysunku 17 [56].



Rysunek 17. Struktura molekularna dimeru dibenzofosfolu

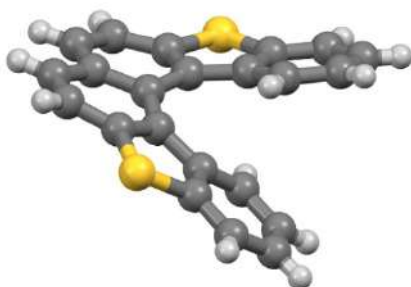
Figure 17. Molecular structure of dibenzophosphol dimer

Dibenzofosfol jak i jego pochodne również stanowią materiał badawczy w kierunku zastosowania ich w optoelektronice. W celu poprawy i modyfikacji ich właściwości, przeprowadza się zmiany strukturalne polegające na wprowadzaniu do struktury grup

funkcyjnych o zróżnicowanych właściwościach elektronowych, zarówno bezpośrednio związanych z atomem fosforu jak i do pierścieni. W efekcie obserwowane są zmiany w energii orbitali HOMO i LUMO oraz potencjału jonizacji [57]. Jak dotąd, w literaturze można odnaleźć doniesienia o zastosowaniu tych układów jako warstw aktywnych w organicznych diodach OLED [58], czy organicznych materiałach OPV [59], warstwach półprzewodnikowych w OFET [60] czy też materiałach wykazujących nieliniowe właściwości optyczne [61].

6. DIBENZOTIOFEN

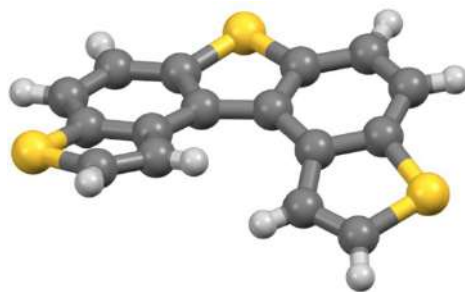
Dibenzotiofen jako heterocykliczny analog fluorenu zawiera w swej budowie atom siarki ulokowany w pierścieniu pięciocłonowym. Jego strukturę molekularną wyznaczoną w temperaturze pokojowej po raz pierwszy opublikowano w 1970 roku [62]. Ponad 30 lat później, opublikowano dokładniejsze dane strukturalne uzyskane w temperaturze 100K [63], które potwierdziły planarność cząsteczki dibenzotiofenu. Natomiast układ utworzony z połączenia dwóch molekuł dibenzotiofenu posiada strukturę helikalną, pokazaną na Rysunku 18 [64].



Rysunek 18. Struktura helikalna układu złożonego z dwóch molekuł dibenzotiofenu

Figure 18. Helical structure of a system composed of two dibenzothiophene molecules

Znane są również struktury zbudowane ze szkieletu dibenzotiofenu z dokondensowanymi pierścieniami tiofenu. Warto zaznaczyć, że struktura dibenzotiofenu z dwoma dodatkowymi pierścieniami tiofenowymi również nie zachowuje planarności (Rysunek 19) [65]. W przypadku tych struktur, przeprowadzone badania wskazały na możliwości transferu ładunku w obrębie tych molekuł oraz znaczną ruchliwość „dziur” w ich strukturach krystalicznych, co pozwala traktować te układy jako potencjalne organiczne materiały półprzewodnikowe [45], jak również użyteczne w konstrukcji OFET [66].



Rysunek 19. Struktura molekularna struktura dibenzotiofenu z dwoma dodatkowymi pierścieniami tiofenowymi

Figure 19. Molecular structure of dibenzothiophene fused with two extra thiophene rings

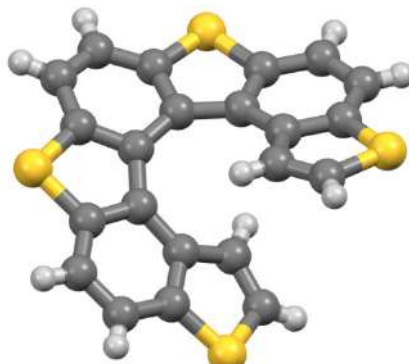
Również jako półprzewodniki organiczne znajdują zastosowanie układy molekularne zbudowane z jednostek dibenzotiofenu tworzące struktury łańcuchowe [67], przykład takiej struktur pokazano na Rysunku 20 [66].



Rysunek 20. Struktury łańcuchowa układu molekularnego opartego o motyw dibenzofuranu

Figure 20. Chain structure of a molecular system based on the dibenzofuran motif

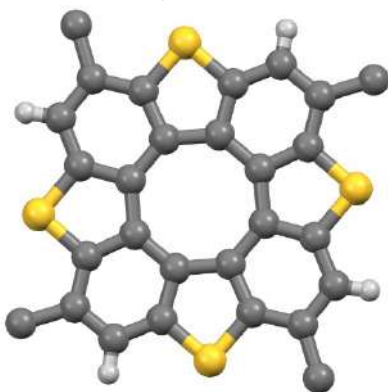
Szkielet struktury dibenzotiofenu można odnaleźć też w układach zwanych heterohelicenami. Strukturę molekularną tetratio-[7]-helicenu pokazano na Rysunku 21 [68].



Rysunek 21. Struktura molekularna tetratio-[7]-helicenu

Figure 21. Molecular structure of tetrathio-[7]-helicene

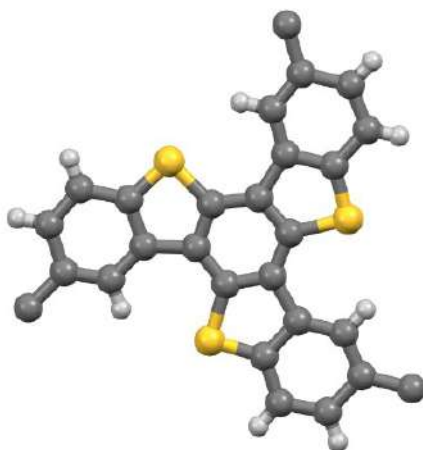
Jest to niezwykle atrakcyjna klasa molekuł będąca obiektem zainteresowania pod kątem zastosowania ich w urządzeniach optoelektronicznych [69], a w szczególności w fotodiodach [70]. Również ważną grupą układów molekularnych bazujących na dibenzotiofenie są na przykład tetrathia[8]cyrkuleny. Mogą one dodatkowo zawierać w swej strukturze cztery łańcuchy alkilowe (Rysunek 22) [71]. Badania ich struktury elektronowej wskazały, że mogą one być potencjalnymi kandydatami do konstruowania materiałów elektronicznych [71].



Rysunek 22. Struktura molekularna tetrathia[8]cirkulenu (z alkilowych C5 podstawników pokazano tylko pierwsze atomy węgla)

Figure 22. Molecular structure of tetrathia[8]circulene (only the first carbon atoms of the C5 alkyl substituents are shown)

Znanych jest wiele innych płaskich układów molekularnych złożonych z pierścieni benzenowych i tiofenowych. Jednym z przykładów może być struktura pokazana na Rysunku 23 [72].



Rysunek 23. Przykład płaskiej struktury molekularnej złożonej z pierścieni benzenu i tiofenu

Figure 23. An example of a planar molecular structure composed of benzene and thiophene rings

Systematyczne badania ich właściwości wraz z wnikliwą analizą struktury elektronowej, pozwala zaliczyć tą grupę związków chemicznych jako potencjalne materiały organiczne mogące znaleźć zastosowanie w optoelektronice [73] a w szczególności do konstrukcji tranzystorów polowych OFET [66] oraz jako półprzewodniki [67]. Rysunki 2-23, zamieszczone w artykule wykonano przy użyciu programu Mercury 2023.3.1 [74].

UWAGI KOŃCOWE

Przegląd wybranych struktur molekularnych pięciu heterocyklicznych analogów fluorenu mających zastosowanie jako materiały optoelektroniczne lub jako organiczne materiały półprzewodnikowe, pokazuje główne kierunki w projektowaniu i badaniach tego typu materiałów. Jak dotąd, największe zastosowanie w tym obszarze znalazły azotowe (karbazol) i siarkowe (dibenzotiofen) heterocykliczne analogii fluorenu. Dodatkowo, z uwagi na małą przerwę energetyczną pomiędzy orbitalami molekularnymi HOMO i LUMO, można spodziewać się, że w najbliższej przyszłości szersze zastosowanie w elektronice jako materiały organiczne znajdą układy molekularne zawierające w swej budowie atom boru.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] C.W. Tang, *Appl. Phys. Lett.*, 1986, **48**, 183.
- [2] C.H. Chuen, Y.T. Tao, *Appl. Phys. Lett.*, 2002, **81**, 4499.
- [3] Y. Wen, Y. Liu, Y. Guo, G. Yu, W. Hu, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 3358.
- [4] J.F. Huang, J.M. Liu, L.L. Tan, Y.F. Chen, Y. Shen, L.M. Xiao, D.B. Kuang, C.Y. Su, *Dye and Pigments*, 2015, **114**, 18.
- [5] K. Kawaguchi, K. Nakano, K. Nozaki K., *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1199.
- [6] K.K. Park, J.W. Park, A.D. Hamilton, *J. Fluoresc.*, 2007, **17**, 361.
- [7] R. Köster, G. Benedikt, *Angew. Chem. Inter. Ed.*, 1963, **2**, 323.
- [8] A. Wakamiya, K. Mishima, K. Ekawa, S. Yamaguchi, *Chem. Comm.*, 2008, 579.
- [9] T. Araki, A. Wakamiya, K. Mori, S. Yamaguchi S., *Chem. - Asian J.*, 2012, **7**, 1594.
- [10] S. Kirschner, S.S. Bao, M.K. Fengel, M. Bolte, H.W. Lerner, M. Wagner, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 5060.
- [11] Y.L. Rao, S. Wang S., *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 12263.
- [12] L. Yu, Y. Li, X. Wang, P. Zhou, S. Jiang, X. Pan, *Chem. Comm.*, 2017, **53**, 9737.
- [13] J.F. Brière, M. Côté, *J. Phys. Chem.*, 2004, **B108**, 3123.
- [14] M. Leszczyńska, K. Ejsmont, *Comput. Theor. Chem.*, 2019, **1158**, 8.
- [15] B. Meng, Y. Ren, J. Liu, F. Jäkle, L. Wang, *Angew. Chem. Inter. Ed.*, 2018, **57**, 2183.
- [16] G. Rieveschl, F.E. Ray, *Chem. Rev.*, 1938, **23**, 287.
- [17] D.M. Burns, J. Iball, *Proc. R. Soc. Lond.*, 1955, **A227**, 200.
- [18] V.K. Belskij, V.E. Zavodnik, V.M. Vozhennikov, *Acta Cryst.*, 1984, **C40**, 1210.
- [19] R.E. Gerkin, A.P. Lundstedt, W.J. Reppart, *Acta Cryst.*, 1984, **C40**, 1892.
- [20] H.Y. Gao, Q.J. Shen, X.R. Zhao, X. Yan, X.P. Pang, W.J. Jin, *J. Mat. Chem.*, 2012, **22**, 5336.
- [21] H. Zhang, Y. Lei, H. Wang, W.Y. Wong, *J. Mat. Chem.*, 2020, **C8**, 2669.

- [22] D. Thirion, C. Poriel, J. Rault-Berthelot, F. Barriere, O. Jeannin, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 13646.
- [23] H. Toda, Y. Uetake, Y. Yakiyama, H. Nakazawa, T. Kajitani, T. Fukushima, H. Sakurai, *Synth.*, 2019, **51**, 4576.
- [24] H. Oyama, M. Akiyama, K. Nakano, M. Naito, K. Nobusawa, K. Nozaki, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 3654.
- [25] T. Amaya, T. Hirao, *Chem. Comm.*, 2011, **47**, 10524.
- [26] H. Zhou, L. Yang, W. You, *Macromolecules*, 2012, **45**, 607.
- [27] S. Tao, Z. Peng, X. Zhang, P. Wang, C.S. Lee, S.T. Lee, *Adv. Funct. Mater.*, 2005, **15**, 1716.
- [28] C.K. Chiang, C.R. Fincher, Y.W. Park, A.J. Heeger, *Phys. Rev. Lett.*, 1977, **39**, 1098.
- [29] M. Bernius, M. Inbasekaran, E. Woo, W. Wu, L. Wujkowski, *J. Mat. Sci.*, 2000, **11**, 111.
- [30] C.D. Andrade, C.O. Yanez, L. Rodriguez, K.D. Belfield, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3975.
- [31] M. Kurahashi, M. Fukuyo, A. Shimada, A. Furusaki, I. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1969, **42**, 2174.
- [32] K. Gajda, B. Zarychta, K. Kopka, Z. Daszkiewicz, K. Ejsmont, *Acta Cryst.*, 2014, **C70**, 987.
- [33] M. Mas-Montoya, J.P. Ceron-Carrasco, S. Hamao, R. Eguchi, Y. Kubozono, A. Tarraga, D. Curiel, *J. Mat. Chem. C*, 2017, **5**, 7020.
- [34] F. Chen, Y.S. Hong, D. Kim, T. Tanaka, A. Osuka, *ChemPlusChem* 2017, **82**, 1048.
- [35] K. Brunner, A. Dijken, H. Börner, J.J. Bastiaansen, N.M.M. Kiggen, B.M.W. Langeveld, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 6035.
- [36] K.R. Yoon, S.O. Ko, S.M. Lee, H. Lee, *Dyes Pigments*, 2007, **75**, 567.
- [37] T. Yang, H. Xu, B. Zhao, P. Tao, S. Sun, H. Wang, B. Xu, W.Y. Wong, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 8066.
- [38] S. Wakim, J. Bouchard, M. Simard, N. Drolet, Y. Tao, M. Leclerc, *Chem. Mat.*, 2004, **16**, 4386.
- [39] K. Kawaguchi, K. Nakano, K. Nozaki, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1199.
- [40] H. Jiang, P. Hu, J. Ye, A. Chaturvedi, K.K. Zhang, Y. Li, Y. Long, D. Fichou, C. Kloc, V.W. Hu, *Angew. Chem. Inter. Ed.*, 2018, **57**, 8875.
- [41] Y. Xing, B. Hu, Q. Yao, P. Lu, Y. Wang, *Chem.-Eur. J.*, 2013, **19**, 12788.
- [42] P. Gao, D. Beckmann, H.N. Tsao, X. Feng, V. Enkelmann, W. Pisula, K. Mullen, *Chem. Comm.*, 2008, 1548.
- [43] O. Dideberg, L. Dupont, J.M. Andre, *Acta Cryst.*, 1972, **B28**, 1002.
- [44] L.J. Fitzgerald, J.C. Gallucci, R.E. Gerkin, *Acta Cryst.*, 1993, **C49**, 398.
- [45] Y. Li, G. Grynova, F. Saenz, X. Jeanbourquin, K. Sivula, C. Corminboeuf, J. Waser J., *Chem.-Eur. J.*, 2017, **23**, 8058.
- [46] R. Gupta, T. Cabrerros, G. Muller, A. Bedekar, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 5397.
- [47] T. Yanagi, S. Otsuka, Y. Kasuga, K. Fujimoto, K. Murakami, K. Nogi, H. Yorimitsu, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 14582.
- [48] K. Nakanishi, T. Sasamori, K. Kuramochi, N. Tokitoh, T. Kawabata, K. Tsubaki, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 2625.
- [49] T. Ogaki, E. Ohta, Y. Oda, H. Sato, Y. Matsui, M. Kumeda, H. Ikeda, *Asian J. Org. Chem.*, 2017, **6**, 290.
- [50] T. Brock-Nannestad, C.B. Nielsen, M. Schau-Magnussen, P. Hammershoj, T.K. Reenberg, A.B. Petersen, D. Trpcevski, M. Pittelkow, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 6320.
- [51] C.B. Nielsen, T. Brock-Nannestad, P. Hammershoj, T.K. Reenberg, M. Schau-Magnussen, D. Trpcevski, T. Hensel, R. Salcedo, G.V. Baryshnikov, B.F. Minaev, M. Pittelkow, *Chem.-Eur. J.*, 2013, **19**, 3898.
- [52] W. Chen, F. Luo, Y. Wu, J. Cen, J. Shao, Y. Yu, *Org. Chem. Front.*, 2020, **7**, 873.
- [53] K. Kawaguchi, K. Nakano, K. Nozaki, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1199.
- [54] D.W. Allen, F.G. Mann, I.T. Millar, *Chem. & Ind.*, 1966, 2096.
- [55] D.W. Allen, I.T. Millar, F.G. Mann, *J. Chem. Soc. A*, 1969, 1101.
- [56] A. Decken, M.A. Neil, F. Bottomley, *Can. J. Chem.*, 2001, **79**, 1321.
- [57] P. Hibner-Kulicka, J.A. Joule, J. Skalika, P. Bałczewski, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 9194.
- [58] G.P. Chang, K.H. Hsieh, *Thin Solid Films*. 2013, **527**, 291.
- [59] Y. Zhang, Y. Xiao, Y. Xie, L. Zhu, D. Shi, C. Cheng, *Org. Electr.*, 2015, **21**, 184.
- [60] Y.C. Chang, S.C. Yeh, Y.H. Chen, C.T. Chen, R.H. Lee, R.J. Jeng, *Dyes Pigments*, 2013, **99**, 577.

- [61] T.C. Lin, Y.H. Lee, B.R. Huang, C.L. Hu, Y.K. Li, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 4935.
- [62] R.M. Schaffrin, J. Trotter, *J. Chem. Soc. A*, 1970, 1561.
- [63] D. Yamazaki, T. Nishinaga, K. Komatsu, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4179.
- [64] J. Kaiser, A. Mekic, A.H. Parham, H. Buchholz, B. Konig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, 66.
- [65] H. Nakagawa, K. Yamada, H. Kawazura, H. Miyamae, *Acta Cryst.*, 1984, **C40**, 1039.
- [66] S. Nishinaga, M. Mitani, H. Mori, T. Okamoto, J. Takeya, Y. Nishihara, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 2019, **92**, 1107.
- [67] T. Higashino, S. Arai, S. Inoue, S. Tsuzuki, Y. Shimo, S. Horiuchi, T. Hasegawa, R. Azumi, *CrystEngComm*, 2020, **22**, 3618.
- [68] K. Tanaka, H. Osuga, Y. Kitahara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 2492.
- [69] A. Rajca, M. Miyasaka, *Chem. - Eur. J.*, 2007, **8**, 547.
- [70] J.R. Brandt, X. Wang, Y. Yang, A.J. Campbell, M.J. Fuchter, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 9743.
- [71] X. Xiong, C.L. Deng, B.F. Minaev, G.V. Baryshnikov, X.S. Peng, H.N.C. Wong, *Chem. - Asian J.*, 2015, **10**, 969.
- [72] S. Nakamura, M. Okamoto, N. Tohnai, K. Nakayama, Y. Nishii, M. Miura, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 2020, **93**, 99.
- [73] Z.A. Kasun, H. Sato, J. Nie, Y. Mori, J.A. Bender, S.T. Roberts, M.J. Krische, *Chem. Sci.*, 2018 **9**, 7866.
- [74] C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P. Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, 2020, **53**, 226.

Praca wpłynęła do Redakcji 22 marca 2024 r.

**PRZEGLĄD I OCENA PERSPEKTYWICZNYCH
MODYFIKACJI KOMPOZYTÓW
HYDROŻELOWYCH
KARBOKSYMETYLOCELULOZY
STOSOWANYCH W MATERIAŁACH
OPATRUNKOWYCH**

REVIEW AND EVALUATION OF PROSPECTIVE
MODIFICATIONS OF CARBOXYMETHYL
CELLULOSE HYDROGEL COMPOSITES USED
IN DRESSING MATERIALS

Aleksandra Niedźwiecka¹, Przemysław Talik^{2,*}

¹ *Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii i Farmacji, ul. Oleska 48, 45-052 Opole*

² *Wydział Farmaceutyczny UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków*

**e-mail: przemyslaw.talik@uj.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Modyfikacje czynnika sieciującego

2. Modyfikacje z wykorzystaniem biomolekuł i polimerów

3. Modyfikacje z wykorzystaniem materiałów nieorganicznych

4. Wnioski

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Aleksandra Niedźwiecka studentka V roku farmacji na Wydziale Chemii i Farmacji Uniwersytetu Opolskiego. Pracę magisterską wykonuje w Katedrze Farmacji i Chemii Ekologicznej pod kierunkiem dra hab. n. farm. Przemysława Talika. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się wokół tematyki kompozytów hydrożelowych na bazie karboksymetylocelulozy.



<https://orcid.org/0000-0003-1132-5559>



Dr hab. Przemysław Talik Jest absolwentem Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu, który ukończył w 1988 roku zdobywając tytuł zawodowego magistra chemia o specjalności agrobiochemia. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych w zakresie chemii leków uzyskał w 2008 roku na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie na podstawie rozprawy, której promotorem był prof. dr hab. Maciej Pawłowski. Wyniki późniejszych badań analitycznych leków z zastosowaniem niektórych uwodnionych polisacharydów (HPC, HPMC) stały się podstawą rozprawy habilitacyjnej i uzyskania w 2022 roku stopnia doktora habilitowanego nadanego przez Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ w Krakowie.

Od 1994 związany zawodowo z Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Obecnie adiunkt w Zakładzie Analityki Farmaceutycznej tegoż Wydziału.

Zainteresowania naukowe koncentrują się wokół tematyki transportu masy, a w szczególności wody, w matrycach kontrolowanego uwalniania leku a także wokół modyfikowanych hydrożelowych nanokompozytów polimerowych o niskim stopniu usieciowania.



<https://orcid.org/0000-0002-5624-9302>

ABSTRACT

Dressing materials are an important element in the wound healing process. They form a physical barrier protecting them from infection (or superinfection) and further mechanical damage. The ideal dressing should provide a moist wound healing environment, thereby promoting fibroblast proliferation, accelerating the process of re-epithelialization, reducing the sensation of pain, discomfort, and the likelihood of infection. Other important characteristics are tissue compatibility, non-toxicity, biodegradability at a rate compatible with wound healing, adequate antimicrobial activity, mechanical strength, sterility, and ease of use (including seamless removal after healing) [1,2,3]. Carboxymethyl cellulose (CMC) is a cellulose derivative used in a variety of industries. It has been selected for use in the production of hydrogels as wound dressings due to, among other things, its ability to adapt easily to irregularly shaped wounds, absorb exudates, keep the wound moist, and promote autolytic wound debridement. CMC improves wound healing in in vivo models. Nevertheless, it does not meet all the requirements considering all phases of healing such as tunable mechanical properties (like stiffness, flexibility, and elasticity) as well as lack of antimicrobial activity (desirable in dressings) [3,8,10]. That's why it does not constitute a dressing material on its own and additions of other substances (not necessarily polymeric), as well as functionalization of the composite, are necessary. In this article, an attempt is made to detail modifications of carboxymethyl cellulose hydrogel composites that are considered prospective. Modifications using biomolecules, polymers, inorganic materials, as well as crosslinking agents were considered.

Keywords: Carboxymethyl cellulose (CMC), Wound healing, Wound dressing, Hydrogel, Composite

Słowa kluczowe: Karboksymetyloceluloza (CMC), Leczenie ran, Opatrunki, Hydrożel, Kompozyt

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

CMC	– karboksymetyloceluloza (ang. <i>Carboxymethyl cellulose</i>)
Na-CMC	– karboksymetyloceluloza sodowa (ang. <i>Sodium Carboxymethyl Cellulose</i>)
DS	– stopień podstawienia (ang. <i>Degree of Substitution</i>)
NPH	– hydrożele z polimerów naturalnych (ang. <i>Natural Polymer Hydrogels</i>)
SPH	– hydrożele z polimerów syntetycznych (ang. <i>Synthetic Polymer Hydrogels</i>)
HH	– hydrożele hybrydowe (ang. <i>Hybrid Hydrogels</i>)
CA	– kwas cytrynowy (ang. <i>Citric Acid</i>)
CSN	– chitozan (ang. <i>Chitosan</i>)
CMCMA	– metakrylan karboksymetylocelulozy (ang. <i>Carboxymethyl Cellulose Methacrylate</i>)
HAMA	– metakrylan kwasu hialuronowego (ang. <i>Hyaluronic Acid Methacrylate</i>)
HA	– kwas hialuronowy (ang. <i>Hyaluronic Acid</i>)
PVA	– poli(alkohol winylowy) (ang. <i>Polyvinyl Alcohol</i>)
PEG	– poli(tlenek etylenu) (ang. <i>Polyethylene Glycol</i>)
RGD	– kwas arginyloglicyloasparaginowy (ang. <i>arginylglycylaspartic acid</i>)
β -CD	– beta-cyklodekstryna (ang. <i>beta-Cyclodextrin</i>)
SA	– alginian sodu (ang. <i>Sodium Alginate</i>)
AgNPs	– nanocząstki srebra (ang. <i>Silver Nanoparticles</i>)
GO	– tlenek grafenu (ang. <i>Graphene Oxide</i>)
MMT	– montmorylonit (ang. <i>Montmorillonite</i>)

WPROWADZENIE

Materiały opatrunkowe stanowią istotny element w procesie gojenia się ran. Tworzą barierę fizyczną chroniąc je przed zakażeniem (czy też nadkażeniem) i dalszymi uszkodzeniami mechanicznymi. Najstarszymi rodzajami są opatrunki tradycyjne takie jak wata czy gaza, niestety przyklejają się one łatwo do rany i nie tworzą odpowiedniego środowiska dla jej gojenia. Na popularności zyskują za to nowoczesne materiały, których podział jest dość ruchomy, Nguyen i wsp. wskazują na hydrokoloidy, alginiany, hydrożele, pianki i filmy [1]. Idealny opatrunek powinien zapewnić wilgotne środowisko gojenia się rany, wspierając tym proliferację fibroblastów, przyspieszając proces reepitelializacji, zmniejszając odczuwanie bólu, dyskomfortu oraz prawdopodobieństwo infekcji [2,3]. Zjawiskiem towarzyszącym jest powstawanie wysięku, cechuje ono fazę zapalną procesu gojenia się rany. Składa się głównie z płynu surowiczego, który oprócz wody zawiera elektrolity, białka, czynniki wzrostu, białe krwinki, płytki krwi i metaloproteiny macierzy, które są niezbędnymi składnikami w procesie odbudowy tkanki. Nadmierny wysięk może utrudniać gojenie się ran i powodować uszkodzenia przyległych do nich obszarów, z kolei ograniczony wysięk może prowadzić do odwodnienia rany i upośledzenia migracji komórkowej [1,4,5]. Również zmiany w składzie wysięku mogą zakłócać proces gojenia, co obserwuje się w przypadku ran przewlekłych. Dlatego dobry opatrunek powinien posiadać zdolność sorpcyjną nadmiaru płynów oraz cechować się dobrą wymianą gazową. Innym parametrem jest stosunek przenikalności i przepuszczalności gazów. Odgrywa ważną rolę w gojeniu się ran – przy wysokim współczynniku przenikalności rana staje się zbyt sucha, z kolei nadmierny wysięk może prowadzić do infekcji rany. Kolejnymi istotnymi cechami są: kompatybilność tkankowa, nietoksyczność, biodegradowalność w tempie zgodnym z gojeniem się rany, odpowiednia aktywność przeciwbakteryjna, wytrzymałość mechaniczna, sterylność, łatwość użytkowania (w tym bezproblemowe usunięcie po wygojeniu) i ekonomia stosowania [2-7].

Karboksymetyloceluloza (CMC) jest pochodną celulozy, wytwarzaną dwuetapowo: poprzez zanurzenie w roztworze wodorotlenku sodu (następuje wtedy aktywacja alkaliczna celulozy), a następnie przez dodanie chlorooctanu sodu [4,8]. Powstaje w ten sposób karboksymetyloceluloza sodowa (Na-CMC), która w zależności od parametrów procesu będzie mieć różny stopień podstawienia (DS), zazwyczaj w granicach 0,6-1,0 [9]. Im wyższy stopień podstawienia, tym lepsza rozpuszczalność w roztworze wodnym i mniejsza lepkość [4,10]. Ze względu na posiadane ugrupowania karboksymetylowe ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) i hydroksylowe ($-\text{OH}$) CMC może oddziaływać jako polielektrolit anionowy z substancjami o ładunku dodatnim. Grupy te będą odgrywały także ważną rolę w funkcjonalizacji CMC, a w konsekwencji ukierunkowywaniu jej działania [8,11,12]. Karboksymetyloceluloza ze względu na swoje właściwości oraz relatywnie niski koszt, jest stosowana w przeróżnych gałęziach przemysłu. Wykazuje doskonałe właściwości pęcznienia i wrażliwość na pH, co czyni ją dobrym składnikiem hydrożeli, filmów,

nanokompozytów, a także matryc uwalniania leków. Jest nietoksyczna dla ludzi, wykazuje wysoką biokompatybilność, jest biodegradowalna [4,9].

Mianem kompozytów hydrożelowych natomiast określa się trójwymiarowe, hydrofilowe struktury złożone z co najmniej dwóch polimerów, czynnika sieciującego i rozpuszczalnika, wiążące spore ilości wody, a jednocześnie pozostające nierozpuszczalnymi w wodzie [10,11]. Hydrożele dzieli się zwykle na trzy główne klasy: hydrożele z polimerów naturalnych (NPH), hydrożele z polimerów syntetycznych (SPH) i hydrożele hybrydowe (HH). NPH są wykonane z naturalnych polimerów (biopolimerów) lub półprzetworzonych biopolimerów, w tym celulozy i jej pochodnych, proteoglikanów, polipeptydów, białek (np. kolagenu, żelatyny, fibryny, keratyny), agarozy, chitozanu, kwasu hialuronowego i innych. NPH zwykle łatwo poddają się modyfikacji i oferują wiele korzystnych właściwości w porównaniu z SPH, takich jak: biokompatybilność, biodegradowalność, nietoksyczność, możliwość pozyskiwania ze źródeł odnawialnych i zwykle niski koszt otrzymania [10]. Spośród naturalnie pozyskiwanych polimerów półprzetworzona karboksymetyloceluloza (CMC) została wybrana do produkcji hydrożeli jako sztucznej skóry i opatrunków na rany. Łatwo dostosowuje się do ran o nieregularnych kształtach, posiada wysoką zdolność do wchłaniania wysięków, utrzymuje wilgoć rany i wspomaga jej autolityczne oczyszczenie. Wykazano, że CMC poprawia gojenie się ran w modelach *in vivo* [4,8,10]. Co więcej, CMC znacząco promuje regulację przezskórnej utraty wody i wykazuje znaczną zdolność pochłaniania wysięku, co minimalizuje utratę wilgoci w mikrośrodku rany. Cechy te sprawiły, że CMC jest preferowanym kandydatem do zastosowań biomedycznych i farmaceutycznych, w tym wcześniej wspomnianych opatrunków na rany. Wykazuje natomiast niską wytrzymałość mechaniczną i brak aktywności przeciwbiologicznej (pożądaney w opatrunkach), dlatego nie stanowi samodzielnie materiału opatrunkowego, a wchodzi w skład kompozytów [4,8,10,11,13,14].

1. MODYFIKACJE CZYNNIKA SIECIUJĄCEGO

Poprzez sieciowanie rozumie się wytworzenie wiązań poprzecznych między makrocząsteczkami, prowadzące do utworzenia trójwymiarowej sieci [11]. Sieciowanie może być chemiczne – przebiegające z utworzeniem trwałego wiązania kowalencyjnego w wyniku na przykład reakcji ze środkami chemicznymi lub sieciowania wolnorodnikowego, a także fizyczne – przebiegające z utworzeniem słabych wiązań wodorowych, jonowych, oddziaływań hydrofobowych, Van der Waals'a czy też regionów krystalicznych w wyniku na przykład ogrzewania, chłodzenia, zamrażania czy obniżenia pH. Rodzaj sieciowania wywiera określony wpływ na cechy fizykochemiczne uzyskanego kompozytu. W wyniku sieciowania chemicznego powstają hydrożele trwałe, nieodwracalne, natomiast w wyniku sieciowania fizycznego – odwracalne, mogące być łatwo przekształcanymi z zolu w żel. Stosowane czynniki chemiczne mogą być otrzymany syntetycznie (np.

epichlorohydryna) lub być pochodzenia naturalnego (np. kwas cytrynowy) [9,14,15]. Na cechy hydrożelu wpływ będzie mieć również ilość użytego środka sieciującego – jeśli jest zbyt mała, wówczas hydrożel staje się rozpuszczalny w wodzie, gdy natomiast jest go zbyt dużo, to wysoki stopień usieciowania spowoduje niski stopień spęcznienia [10,11]. Sieciowanie może uelastyczniać polimer, zmniejszyć jego lepkość, zwiększyć stabilność termiczną, wytrzymałość i twardość, a także przekształcić tworzywa termoplastyczne w termoutwardzalne [9]. Usieciowana Na-CMC jest zdolna do pochłaniania dużych ilości wody, tworząc chłonne hydrożele, które wykazują lepsze właściwości mechaniczne i lepkością w porównaniu z innymi usieciowanymi hydrożelami na bazie pochodnych celulozy. Różne rodzaje polimerów i czynników sieciujących dają razem praktycznie nieograniczone możliwości wytwarzania hydrożeli o szerokim zakresie właściwości [1,9,15].

Pierwszą wartą uwagi grupą są kwasy organiczne pochodzenia naturalnego. Ten rodzaj związków z reguły wykazuje lepszą biokompatybilność i mniejszą toksyczność, czym powoduje coraz większą przychylność autorów badań. Przeprowadzenie sieciowania w odpowiednich warunkach powoduje zajście reakcji estryfikacji i otrzymanie hydrożeli, które są całkowicie bezpieczne podczas procesu produkcyjnego i mają dobre właściwości pęcznienia i biodegradacji [12,14]. Najbardziej reprezentatywnym przykładem stosowanej substancji sieciującej tego typu jest kwas cytrynowy (CA). W publikacjach wskazuje się, że nieusieciowane próbki referencyjne są rozpuszczalne w wodzie, natomiast usieciowane – nie [7,9]. Wskazuje się również na niższą absorpcję wody przez hydrożele wobec zastosowanych wyższych stężeń kwasu [7,12,14]. Uyanga i wsp. [14] eksperymentalnie ustalili, że kompozyt o składzie: CMC~CA~2CSN (karboksymetyloceluloza, kwas cytrynowy, chitozan; stosunek molowy 1:1:2) wykazał na tle innych analizowanych próbek maksimum spęcznienia wraz z dobrym stopniem usieciowania, superabsorbencją (stopień spęcznienia: 2200%, absorpcja wody: 1229,7%) i zwiększoną stabilnością hydrolityczną (zawartość frakcji żelowej na poziomie 84,7%), w porównaniu do kompozytu CMC~CA~CSN (stopień spęcznienia: 495%, absorpcja wody: 177%). W innym badaniu Ounkaew i wsp. [16] zastosowali kwas taninowy. Jego dodatek w stężeniu 0,5% polepszył wytrzymałość mechaniczną i pęczliwość (im wyższe stężenie kwasu, tym zdolność do pęcznienia była mniejsza). Wykazano także działanie bakteriobójcze na *E. coli* i *S. aureus*. Inny zespół badaczy zastosował kwas fumarowy, również wykazując pożądane cechy otrzymanych hydrożeli – zwiększenie elastyczności, gęstsze usieciowanie i poprawienie mikrostruktury [12].

Warto również wspomnieć o fotopolimeryzacji. Umożliwia tworzenie w sposób szybki i kontrolowany hydrożeli usieciowanych *in situ*. W tej technice światło widzialne jest wykorzystywane do interakcji z fotoinicjatorami i przekształcenia

ciekłego monomeru lub makromeru w hydrożel. Huang i wsp. [17] przygotowali mieszaninę metakrylanu karboksymetylocelulozy (CMCMA) i metakrylanu kwasu hialuronowego (HAMA). Następnie roztwór poddano działaniu światła widzialnego o długości fali 400 nm przez 3 minuty w celu fotosieciowania. Celem autorów było stworzenie opatrunku opony twardej (twardówki) przygotowywanego *in situ* w miejscu poddawanych operacji. Wykazano, że fotosieciowany hydrożel HA~CMC jest biokompatybilny, degradowalny (po zakończeniu gojenia może ulec całkowitej resorpcji) i wytrzymały mechanicznie. Metoda ta ma kilka zalet nad konwencjonalnymi technikami polimeryzacji, takich jak przestrzenna i czasowa kontrola nad procesem, szybkie tempo utwardzania w temperaturze pokojowej lub fizjologicznej oraz minimalne wytwarzanie ciepła [17,18].

2. MODYFIKACJE Z WYKORZYSTANIEM BIOMOLEKUŁ I POLIMERÓW

Pierwszym omawianym polimerem, powstającym w wyniku częściowej deacetylacji chityny, jest chitozan (CSN). Cechuje się nietoksycznością, biokompatybilnością, a także wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, dzięki czemu wpisuje się w ideę idealnego składnika materiału opatrunkowego [1,12,13,19]. Sieciowanie anionowej CMC z kationowym CSN zachodzi w wyniku oddziaływań jonowych. Połączenie CSN~CMC znacznie zwiększa integralność strukturalną, elastyczność i sprężystość materiału [12,17,20]. Uyanga i wsp. [12] wskazują, że pęcznienie hydrożelu jest wprost proporcjonalne do zawartości CMC, ale odwrotnie proporcjonalne do zawartości CSN. Ponadto im wyższe stężenie chitozanu, tym mniejsze pory i gładsza, bardziej homogenna struktura (CSN wprowadza więcej grup aminowych, które oddziałują z grupami karboksylowymi CMC), natomiast im więcej CMC (więcej grup hydroksylowych i karboksylowych CMC, a mniej grup aminowych CSN), tym większa chłonność kompozytu, ale gorsza struktura – mniej integralna i o niższej gęstości usieciowania [14]. Badania reologiczne wskazują ponadto na wzrost elastyczności kompozytu po dodaniu chitozanu oraz wzrost wytrzymałości na zadane naprężenia. Wykazano także spadek przyczepności kompozytu wraz ze wzrostem stężenia chitozanu oraz obniżenie temperatury żelowania (ułatwienie powstawania hydrożeli) [13,20].

PVA jest polimerem winylowym otrzymywanym w wyniku hydrolizy poli(octanu winylu). Jest przyjazny dla środowiska, a oddziaływania CMC z PVA opierają się głównie na wiązaniach wodorowych. PVA wykazuje odporność mechaniczną, wspiera adhezję i migrację komórek, co czyni go dobrym składnikiem kompozytów hydrożelowych. Nie wykazuje jednak samodzielnie aktywności przeciwdrobnoustrojowej, nie przyspiesza także gojenia się ran, dlatego między

innymi nie występuje jako samodzielny środek opatrunkowy, a wchodzi w skład hydrożeli [10,21]. Mansur i wsp. [7] wskazują na znaczącą poprawę wytrzymałości mechanicznej, stabilności termicznej, a także elastyczności kompozytów po dodaniu PVA. Poli(alkohol winylowy) dostarcza grup hydroksylowych, które między innymi powodują wzrost lepkości hydrożelu, co wpływa także na jego zdolności adhezyjne [7,11].

Poli(tlenek etylenu) również cechuje się biokompatybilnością i nietoksycznością. Danych dotyczących modyfikacji kompozytów hydrożelowych CMC z w wykorzystaniem PEG jest jednak niewiele. Uyanga i wsp. [12] wskazują na użyteczność PEG w osiągnięciu termowrażliwości ze względu na jego wysoką entalpię przemiany fazowej. Hydrożel z dodatkiem PEG będzie pęcznić przy absorpcji ciepła lub będzie się kurczyć celem wydzielenia związanej wody (chłodzenie poprzez parowanie). Ponadto PEG znajduje zastosowanie jako substancja porotwórcza, umożliwiająca wytworzenie struktur makroporowych [22]. Li i wsp. [21] donoszą o syntezie dwuwarstwowego kompozytu, w którym PEG był nie tyle substancją porotwórczą, co pełnił rolę separatora faz. Ideą było wytworzenie opatrunku, który będzie się cechował różną wielkością porów (od największych na górnej warstwie do najmniejszych na dolnej).

Inny zespół eksperymentatorów poddał sieciowane kwasem cytrynowym kompozyty CMC~PVA funkcjonalizacji, celem zwiększenia ich właściwości adhezyjnych i poprawy zdolności gojenia się ran. W tym celu zmodyfikowano hydrożele aminokwasem: L-argininą i RGD (peptyd argininowo-glicynowo-asparaginowy; aktywna sekwencja peptydowa, wpływająca na przyłączanie komórek; w badaniu kompozyt referencyjny). Autorzy tłumaczą wybór użycia L-argininy jako modyfikatora tym, że oprócz sprzyjania bioadhezji, oczekiwano, że *in vivo* przyczyni się do produkcji tlenu azotu (NO), który może wspierać unaczynienie i wykazywać dobrą aktywność przeciwzakrzepową (czego w badaniu ostatecznie nie dowiedziono). W obu przypadkach otrzymano hybrydową sieć polimerową o wysokiej retencji wody, hydrofobowości, zwilżalności, przepuszczalności, cyto- i hemokompatybilności (niehemolizujące), z przyłączonymi biomolekułami zwiększającymi adhezję. Stwierdzono, że kąt zwilżania i inne właściwości nie zostały znacząco zmienione w porównaniu do analogów bez funkcjonalizacji. Tym samym wysnuto wniosek, że kompozyt funkcjonalizowany L-argininą jest obiecującym, wykonalnym i opłacalnym ekonomicznie materiałem do zastosowań w leczeniu ran przewlekłych i inżynierii tkankowej skóry (materiały modyfikowane RGD stanowiły w badaniu próbę referencyjną, natomiast z użytku wykluczyłyby je aspekt ekonomiczny – byłyby znacznie droższe niż analogi z L-argininą) [7].

Uyanga i wsp. [14] postanowili zmodyfikować sieciowany kwasem cytrynowym kompozyt CMC~CSN beta-cyklodekstryną (β -CD). Jest to naturalny polimer o dobrej biokompatybilności, nietoksyczności, słabej rozpuszczalności w wodzie, ale wykazujący niewielką aktywność przeciwdrobnoustrojową. Używana jest przeważnie do polepszenia pęczliwości i wzmacniania właściwości mechanicznych kompozytów oraz przedłużania uwalniania substancji aktywnych z matryc [23]. Eksperymentalnie stwierdzono, że dla CMC~CA~CSN (stosunek molowy 1:1:1) zawartość frakcji żelowej wzrasta z 63% do 82% po dodaniu β -CD. Charakterystyka właściwości hydrolitycznych pokazała, że β -CD w matrycach hydrożelowych zwiększyła stabilność hydrolityczną hydrożeli oraz pęcznienie i chłonność wody [14]. Stwierdzono, że β -CD poprawiła stopień usieciowania hydrożeli (ograniczyła rozpuszczalność), poprawiła mikrostrukturę, odporność na ciepło, a także zwiększyła stopień przylegania opatrunku do rany [14,23].

Alginiian sodu jest materiałem często wykorzystywanym w technice biodruku 3D. Możliwość precyzyjnej kontroli tej techniki skutkuje jednolitą strukturą porów w opatrunkach na rany. Ta z kolei zapewnia wilgotne, oddychające środowisko gojenia i miejsca adhezji umożliwiające proliferację komórek [24]. Zhang i wsp. [25] wytworzyli sztuczną skórę z alginianu sodu (SA) i CMC z wykorzystaniem techniki biodruku 3D. *In vivo* wykonano 6 prób, w których porównywano opatrunki z autologicznym przeszczepem skóry oraz z samoistnie gojącą się raną (brakiem jakiegokolwiek ingerencji). Eksperymentalnie ustalono, że hydrożel SC4:1 (alginiian sodu i karboksymetyloceluloza w stosunku masowym 4:1) może osiągnąć efekt regeneracji podobny do autologicznego przeszczepu skóry. Zgodnie z ogólną obserwacją, od pierwszego do trzeciego tygodnia średnica powierzchni rany w grupie badanej znacznie się zmniejszyła (z 2,5 cm do około 0,8 cm), a szybkość kurczenia była zgodna z szybkością degradacji materiału kompozytowego *in vitro*. Badania histologiczne również dostarczyły jednoznacznych informacji, że kompozyt o wyżej wymienionym składzie powodował szybsze odnowienie mieszków włosowych, gruczołów łojowych, potowych, a tym samym jest odpowiedni, jeśli chodzi o wytwarzanie sztucznej skóry jako materiał opatrunkowy. Kompozyt może być wykorzystywany jako wypełnienie ubytku rany i może odgrywać pewną rolę wspierającą, w celu zapobiegnięcia nadmiernemu skurczowi skóry, podczas tworzenia się blizny.

3. MODYFIKACJE Z WYKORZYSTANIEM MATERIAŁÓW NIEORGANICZNYCH

Oprócz stosowania antybakteryjnych biomolekuł i polimerów, hydrożele mogą być funkcjonalizowane za pomocą nieorganicznych nanocząstek. Nanocząstki srebra (AgNPs) są preferowanym wyborem wśród nanomateriałów nieorganicznych.

Cieszą się dużym zainteresowaniem między innymi ze względu na ich właściwości przeciwbakteryjne [11,16,26,27]. Ponadto literatura wskazuje, że dodatek nanocząstek poprawia właściwości mechaniczne hydrożeli [9,16]. Capanema i wsp. [11] przygotowali AgNPs przy użyciu wodnego, przyjaznego dla środowiska, procesu wytwarzania *in situ*. Wyniki otrzymane w testach *in vivo* pokazały, że w przeciwieństwie do hydrożeli referencyjnych (bez nanosrebra), które wykazywały wysoką cyto- i hemokompatybilność, kompozyty hydrożelowe funkcjonalizowane AgNPs przejawiały cytokompatybilność i hemokompatybilność zależną od stężenia nanosrebra. Wykazywały także aktywność przeciwbakteryjną wobec czterech różnych szczepów referencyjnych, Gram-dodatnich (*E. faecalis* i *S. aureus*) i Gram-ujemnych (*E. coli* i *P. aeruginosa*). Stwierdzono, że dodatek AgNPs nie spowodował zmian w stopniu pęcznienia (przyjmującym wartości: 75-80%) oraz w zawartości frakcji żelowej (będącej wyższą niż 98%). Ponadto polimerowe matryce hydrożelowe charakteryzowały się hydrofilowością i przepuszczalnością zgodną z charakterystyką opatrunku dla rany cukrzycowej w zakresie utrzymywania równowagi wilgoci i usuwania nadmiaru wysięku, co autorzy podają jako szczególny dalszy kierunek rozwoju. Inny zespół: Ounkaew i wsp. [16] wytworzyli kompozyt o składzie: CMC, kwas taninowy, AgNPs, wyciąg z aloesu (*Aloe vera*; został wykorzystany jako reduktor do otrzymania nanocząstek). Kwas taninowy oprócz wcześniej wspomnianego działania jako czynnik ściągający, wykazał wraz z nanocząstkami srebra synergistyczne działanie przeciwbakteryjne na *E. coli* oraz *S. aureus*. Badania wskazały na nietoksyczność kompozytu i wzmoczenie działania proliferacyjnego fibroblastów. Inny zespół do kompozytów hydrożelowych CMC~SA~AgNPs dodał tlenek grafenu (GO) [26]. Ustalono, że wraz ze wzrostem stężenia GO wzrastała odporność termiczna i mechaniczna kompozytu. Ponadto wykazano znaczne zahamowanie wzrostu bakterii *E. coli* oraz *S. aureus* w porównaniu do kompozytów referencyjnych (bez GO oraz bez i AgNPs i GO), a także, że dodatek tlenku grafenu ustabilizował sieć polepszając dystrybucję nanocząstek srebra [26,27]. Wymagającym uwagi aspektem jest brak jednoznacznych danych co do bezpieczeństwa stosowania nanocząstek. Mimo zatwierdzonych przez Europejską Agencję Leków sposobów określania toksyczności, wskazuje się na ich niekompletność i potrzebę wprowadzenia dodatkowych badań. Istnieją bowiem doniesienia o kumulacji w organizmie (między innymi w wątrobie, nerkach, płucach, śledzionie), a także obawy co do sposobu starzenia się nanocząstek. Przez to możliwe jest wywieranie potencjalnie szkodliwego końcowego (długoterminowego) wpływu na zdrowie człowieka i powinno być przedmiotem szczególnej uwagi eksperymentatorów [28,29,30].

Inną, wartą uwagi możliwością modyfikacji, jest dodanie substancji z grupy glinokrzemianów, na przykład montmorylonitu (MMT). Weerawan i wsp. [31]

zsyntezowali hydrożel o składzie: PVA, MMT, CMC, który jak donoszą, posiada zdolność do samoregeneracji w ciągu 10 dni. Było to możliwe dzięki wytworzeniu wiązań wodorowych między wszystkimi trzema składowymi kompozytu, ze względu na posiadane ugrupowania hydroksylowe i silanolowe. Na podstawie zbadanych właściwości mechanicznych stwierdzono, że kompozyty z MMT regenerowały się z wyższą skutecznością (do ~93% swojej pierwotnej wytrzymałości) w porównaniu do kompozytów bez MMT (do ~60%). Stwierdzono również, że wzrost zawartości PVA obniżał zdolność odnawiania się kompozytu. Inny zespół donosi, że wraz ze wzrostem stężenia MMT w kompozycie i większej dyspersji glinki w matrycy obniżeniu ulega temperatura żelowania. Stwierdzono również znaczący spadek pęcznienia materiałów wraz ze wzrostem stężenia MMT (montmorylonit dostarczając grup silanolowych powoduje silniejsze oddziaływania polimerów z glinką, przez co struktura staje się bardziej zbita). Powoduje to utratę elastyczności sieci polimerowej i obniżenie zdolności do utrzymywania wody w sieci hydrożelowej [32].

4. WNIOSKI

Chociaż kompozyty hydrożelowe CMC mogą znacząco poprawiać proces gojenia się ran, nie spełniają wszystkich wymagań (biorąc pod uwagę wszystkie fazy gojenia) umożliwiających w pełni naśladowanie tkanek skóry. Dlatego niezbędne są dodatki innych substancji (niekoniecznie polimerowych), a także funkcjonalizacja kompozytu. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu można stwierdzić, że:

- kwasy organiczne pochodzenia naturalnego są dobrą alternatywą dla środków syntetycznych. Dzięki niskiej toksyczności i biodegradowalności jest to modyfikacja mająca potencjał (zwłaszcza w dobie ekologii). Literatura dostarcza informacji przede wszystkim o kwasie cytrynowym, dlatego reszta kwasów może z powodzeniem stanowić przedmiot dalszej dyskusji.

- modyfikowanie kompozytów poprzez fotosieciowanie jest perspektywnym procesem, stanowiącym z jednej strony tańszą alternatywę dla sieciowania radiacyjnego, a z drugiej umożliwiającym utwardzenie hydrożelu *in situ* w krótkim czasie, w łatwo kontrolowalnych warunkach. Literatura nie dostarcza wiele informacji na temat fotosieciowania CMC, dlatego temat ten stanowi perspektywną niszę badawczą.

- chitozan jest substancją biokompatybilną, nietoksyczną, wykazującą aktywność przeciwbakteryjną. Jego dodatek ujednolica i uelastycznia strukturę kompozytu. Z tych powodów jest bardzo chętnie wykorzystywanym w modyfikacji hydrożeli CMC polimerem. Dzięki temu również bardzo dobrze wpisuje się w koncepcję składnika idealnego opatrunku. Jediną wadą jest jego dość wysoka cena.

- PVA i PEG nie posiadają właściwości przeciwbakteryjnych, a badania nie donoszą o ich zdolności do przyspieszania procesu gojenia się ran. Ze względu na swoją budowę chemiczną dostarczają grup hydroksylowych, czym zwiększają lepkość syntezowanych kompozytów. Wpływają także na inne cechy hydrożeli jak uwodnienie, wytrzymałość mechaniczna, czy wielkość wytworzonych w kompozycie porów. Są nietoksyczne, biodegradowalne i relatywnie tanie. Choć nie nadają się do samodzielnego użytku, to mogą z powodzeniem wchodzić w skład kompozytów hydrożelowych na bazie CMC.

- funkcjonalizacja aminokwasami i peptydami kompozytów stanowi bardzo obiecujący obszar eksperymentalny, pozwalający na precyzyjne uzyskiwanie określonych cech przy jednocześnie zachowanym wysokim stopniu biokompatybilności. Jest to jedna z najbardziej perspektywicznych nisz badawczych, choć niestety na ten moment wiążąca się ze sporymi kosztami.

- literatura dość dobrze dokumentuje ogólny użytek β -cyklodekstryny. Nie ma już natomiast zbyt wielu informacji na temat jej wykorzystania w materiałach opatrunkowych, a zwłaszcza tych opartych na CMC. Autorom przytoczonych prac udało się udowodnić, że ten cykliczny oligosacharyd może stanowić bardzo perspektywiczną, opłacalną modyfikację, polepszającą właściwości opatrunku.

- technika biodruku 3D jest relatywnie nową, dynamicznie rozwijającą się dziedziną. Ze względu na wysoką kontrolę procesu pozwala na tworzenie opatrunków o ściśle określonych cechach fizycznych. Przeszkodą jest to, że otrzymane struktury, są statyczne, nieożywione i niezdolne do przekształcania się wraz z dynamicznymi zmianami w środowisku wewnętrznym organizmu, a należy pamiętać, że jedną z najbardziej pożądanых cech idealnego opatrunku jest dostosowywanie się do poszczególnych etapów gojenia rany, w tym do zmiennych naprężeń mechanicznych i środowiska biochemicznego.

- coraz chętniej kompozyty modyfikowane są przy użyciu nanocząstek. Przeszkodami w otrzymaniu idealnego hydrożelu są skłonność do tworzenia się aglomeratów nanocząstek, dbanie o otrzymywanie odpowiedniej dyspersji oraz zależna od stężenia (w przypadku AgNPs) cyto- i hemokompatybilność. Niewątpliwymi zaletami natomiast są aktywność przeciwdrobnoustrojowa i brak zmian profilu hydrolitycznego przy odpowiednio dobranym stężeniu NPs. Również perspektywiczne jest to, że coraz więcej metod zakłada ekologiczną (zieloną) syntezę nanocząstek (bez użycia toksycznych reduktorów). Warto również wspomnieć, że hydrożele z wypełniaczami nieorganicznymi, np. gliną, tlenkiem grafenu, posiadają lepsze właściwości mechaniczne. Cząstki te mogą sieciować się z matrycą polimerową poprzez oddziaływania fizyczne, co poprawia właściwości mechaniczne i zdolność do samoregeneracji. Ponadto tlenek grafenu wykazuje aktywność przeciwestrojową i może działać synergistycznie wraz z AgNPs.

Niewątpliwą wadą jest potencjalna toksyczność i brak możliwości jednoznacznego określenia długoterminowego wpływu nanoczątek na organizm człowieka.

UWAGI KOŃCOWE

Choć w ostatnim czasie zagadnienie zyskuje na zainteresowaniu naukowców, a także przybywa coraz więcej publikacji, to temat zdaje się dalej pozostawać *terra incognita*. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą opatrunek idealny nie powstał. W powyższej pracy przedstawiony został zaledwie niewielki ułamek możliwych do wykonania i opublikowanych modyfikacji, co wskazuje, że w poprzednim zdaniu brakuje słowa „jeszcze” i stanowi zaproszenie do dalszej pracy badawczej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H.M. Nguyen, T.T. Ngoc Le, A.T. Nguyen, H. Nguyen Thien Le, T.T. Pham, *RSC Adv.*, 2023, **13**, 5509.
- [2] K. Nuutila, E. Eriksson, *Adv. Wound Care.*, 2021, **10**, 685.
- [3] B. Cullen, A. Gefen, *Int. Wound J.*, 2023, **20**, 1292.
- [4] V. Kanikireddy, K. Varaprasad, T. Jayaramudu, C. Karthikeyan, R. Sadiku, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **164**, 963.
- [5] Q. Zeng, X. Qi, G. Shi, M. Zhang, H. Haick, *ACS Nano*, 2022, **16**, 1708.
- [6] Z. Liang, P. Lai, J. Zhang, Q. Lai, L. He, *Int. Wound J.*, 2023, **20**, 4410.
- [7] A.A.P. Mansur, M.A. Rodrigues, N.S.V. Capanema, S.M. Carvalho, D.A. Gomes, H.S. Mansur, *RCS Adv.*, 2023, **13**, 13156.
- [8] L.W. Wong, M. Fahimzadeh, J.B. Lee Tan, Chapter 5 - Cellulose and cellulose derivatives-based nanosystems as therapeutic platform [online], Academic Press, [dostęp: 2024-03-02]. Dostępny w internecie:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978032385656000022X>
- [9] H. Nasution, H. Harahap, N.F. Dalimunthe, M.H.S. Ginting, M. Jaafar, O.O.H. Tan, H.K. Aruan, A.L. Herfananda, *Gels*, 2022, **8**, 568.
- [10] N.S.V. Capanema, A.A.P. Mansur, I.C. Carvalho, S.M. Carvalho, H.S. Mansur, *Gels*, 2023, **9**, 166.
- [11] N.S.V. Capanema, A.A.P. Mansur, S.M. Carvalho, T. Martins, M.S. Gonçalves, R.S. Andrade, E.M.S. Dorneles, L.C.D. Lima, E.L.F.C. da Fonseca, E.V.B. Marcos Augusto de Sá, A.P. Lage, Z.I.P. Lobato, H.S. Mansur, *Polymers*, 2023, **15**, 4542.
- [12] K.A. Uyanga, W.A. Daoud, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **181**, 1010.
- [13] S. Feng, F. Liu, Y. Guo, M. Ye, J. He, H. Zhou, L. Liu, L. Cai, Y. Zhang, R. Li, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **190**, 554.
- [14] K.A. Uyanga, O.P. Okpozob, O.S. Onyekwerek, W.A. Daouda, *React. Funct. Polym.*, 2020, **154**, 104682.
- [15] K. Enoch, A.A. Somasundaram, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, **253**, 127481.
- [16] A. Ounkaew, C. Jarensungnen, N. Jaroenthai, T. Boonmars, A. Artchayasawat, R. Narain, P. Chindaprasirt, P. Kasemsiri, *J Polym Environ*, 2023, **31**, 50.
- [17] Y.-C. Huang, Z.-H. Liu, C.-Y. Kuo, J.-P. Chen, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**, 6177.

- [18] K.L.M. Taaca, E.I. Prieto, M.R. Vasquez, *Polymers*, 2022, **14**, 2560.
- [19] C. Ardean, C.M. Davidescu, N.S. Nemes, A. Negrea, M. Ciopec, N. Duteanu, P. Negrea, D. Duda-Seiman, V. Musta, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 7449.
- [20] S. Alven, A. Aderibigbe, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**, 9656.
- [21] Y. Li, C. Zhu, D. Fan, R. Fu, P. Ma, Z. Duan, X. Li, H. Lei, L. Chi, *Macromol. Biosci.* 2019, **19**, 1800424.
- [22] H. Yang, X. Lan, Y. Xiong, *Gels*, 2022, **8**, 279.
- [23] F. Liu, Z. Wang, H. Guo, H. Li, Y. Chen, S.A. Guan, *Molecules*, 2023, **28**, 499.
- [24] X. Wang, Y. Wang, Y. Teng, X. Guo, S. Hou, Q. Lv, *Biomed. Mater.*, 2023, **18**, 052001.
- [25] K. Zhang, Y. Wang, Q. Wei, X. Li, Y. Guo, S. Zhang, *Gels*, 2021, **7**, 115.
- [26] M. Das, C. Sathy, C.-N. Kundu, J. Tripathy, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, **239**, 124185.
- [27] M.K. Khairunnisa-Atiqah, K. Salleh, A. Hair, N. Mazlan, M. Mostapha, S. Zakaria, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, **238**, 124185.
- [28] W. Najahi-Missaoui, R. Arnold, B. Cummings, *Int J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 385.
- [29] SCENIHR, European Commission, Guidance on the determination of potential health effects of nanomaterials used in medical devices [online], Directorate-General for Health and Consumers [dostęp: 2024-04-16]. Dostępny w internecie: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/41391>
- [30] W. Oualikene-Gonin, V. Sautou, E. Ezan, H. Bastos, E. Bellissant, L. Belgodère, P. Maison, J. Ankri and the Scientific Advisory Board of the ANSM, *Front. Public Health*, 2023, **11**, 1125577.
- [31] N. Weerawan, J. Chalitangkoon, P. Monvisade, *Biointerface Res. Appl. Chem.*, 2022, **12**, 4770.
- [32] B.K. Bozoglan, O. Duman, S. Tunc, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **162**, 781.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 marca 2024 r.

POTENCJAŁ ZASTOSOWANIA FITOZWIĄZKÓW Z DZIKOROSNĄCYCH ROŚLIN ZIELNYCH W PREWENCJI I TERAPII WYBRANYCH CHORÓB CYWILIZACYJNYCH

POTENTIAL OF APPLYING WILDGROWING HERBACEOUS PLANTS-DERIVED PHYTOCHEMICALS IN THE PREVENTION AND THERAPY OF SELECTED CIVILIZATIONAL DISEASES

Bartosz Ryl^{1*}, Izabela Jasicka-Misiak¹

*¹Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski, Oleska 48, 45-052 Opole Polska
e-mail: bartoszryl@gmail.com

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Fitozwiązki w prewencji i terapii cukrzycy

1.1. Cukrzyca

1.2. Prewencja cukrzycy

1.3. Terapia cukrzycy

1.4. Potencjał wybranych roślin w prewencji i terapii cukrzycy

1.4.1. Gwiazdnica pospolita

1.4.2. Wierzbówka kiprzyca

1.4.3. Komosa biała

1.4.4. Podsumowanie aktywności przeciwcukrzycowej

2. Fitozwiązki w prewencji i terapii choroby Alzheimera

2.1. Choroba Alzheimera

2.2. Prewencja choroby Alzheimera

2.3. Terapia choroby Alzheimera

2.4. Potencjał wybranych roślin w prewencji i terapii choroby Alzheimera

2.4.1. Gwiazdnica pospolita

2.4.2. Wierzbówka kiprzyca

2.4.3. Komosa biała

2.4.4. Podsumowanie aktywności w chorobie Alzheimera

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Bartosz Ryl w latach 2017-2022 student Wydziału Przyrodniczo-Technicznego Uniwersytetu Opolskiego. Ukończył kierunki biotechnologia oraz inżynieria środowiska. Od 2022 roku doktorant Instytutu Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Do głównych zainteresowań badawczych należą: aktywność biologiczna ekstraktów roślinnych i związków chemicznych pochodzenia naturalnego, szczególnie ich zastosowania w roli środków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.



<https://orcid.org/0000-0002-3909-8872>

Dr hab. Izabela Jasicka-Misiak, prof. Uniwersytetu Opolskiego w 1995 roku uzyskała magistra chemii ze specjalnością agrobiochemia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W roku 2005, na tej samej uczelni otrzymała stopień doktora nauk chemicznych, a w 2019 na podstawie rozprawy „Autentykacja miodów odmianowych” uzyskała stopień doktora habilitowanego.

Dr hab. Izabela Jasicka-Misiak specjalizuje się w chemii produktów naturalnych. W zakresie jej zainteresowań badawczych znajdują się produkty pszczele, rośliny lecznicze oraz grzyby halucynogenne. Prowadzone prace koncentrują się na izolacji, oczyszczaniu i identyfikacji substancji pochodzenia naturalnego, na ocenie ich aktywności biologicznej oraz możliwościach potencjalnego zastosowania w różnych gałęziach przemysłu, ze szczególnym uwzględnieniem wyrobów medycznych i suplementów diety.



<https://orcid.org/0000-0001-7788-5482>

ABSTRACT

The prevalence of individual civilisational diseases has been constantly increasing in recent years. Their occurrence is related, among other factors, to changes in lifestyle (stress, low levels of physical activity, low-quality diet), increasing urbanisation and industrialisation (environmental pollution). Lifestyle-dependent diseases include type 2 diabetes and Alzheimer's disease which is not only related to lifestyle - one of the main risk factors is age. The increasing life expectancy of the population associated with the development of civilisation (health, social and welfare) therefore has a significant impact on its occurrence. In 2017, the number of people with diabetes was approximately 476 million, which represented an increase of 129.7% compared to 1990 [1]. For Alzheimer's disease, incidence and prevalence increased by 147.95% and 160.84% respectively between 1990 and 2019 [2]. The economic and social costs associated with the occurrence of these diseases are enormous [3,4].

Among the drugs used in the treatment of Alzheimer's disease, compounds of natural origin that have the cholinesterase inhibitor activity - the isoquinoline alkaloid galantamine - have been successfully used [101], as well as the semi-synthetic phisostigmine derivative isolated from *Physostigma venenosum* – rivastigmine (Fig. 4.) [5,6]. One of the most commonly used drugs in the treatment of diabetes is metformin, a synthetic derivative of galegin isolated from *Galega officinalis* (Fig. 2.) [7]. Natural-derived compounds can therefore be highly active and safe preparations used in both the prevention and treatment of certain diseases. The present work aims to review and summarise information on the potential use of herbaceous wild plants: *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* and *Chenopodium album* in the prevention and therapy of diabetes and Alzheimer's disease. Promising results have been obtained in both *in vitro* and *in vivo* studies on the potential use of extracts from these plants. They exhibited protective (neuroprotective activity, protection of organs from damage in the progress of diabetes, effects on body weight control and obesity reduction) and therapeutic (effects on lowering blood glucose levels, reducing insulin resistance, inhibitory effects on cholinesterase, α -glucosidase and α -amylase) activities. Polyphenolic compounds and flavonoids were shown to be important in determining the biological activity of the extracts. Available literature data indicate a high potential for the use of extracts obtained from these plants, both in the prevention and therapy of type 2 diabetes and Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease, type 2 diabetes, *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium*, *Chenopodium album*

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimera, cukrzyca typu 2, *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium*, *Chenopodium album*

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AChE	– Acetylocholinoesteraza
BChE	– Butylocholinoesteraza
FDA	– Agencja żywności i leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)
SM	– Gwiazdnica pospolita (<i>Stellaria media</i>)
EA	– Wierzbówka kiprzyca (<i>Epilobium angustifolium</i>)
CA	– Komosa biała (<i>Chenopodium album</i>)
DDT	– Dichlorodifenylotrichloroetan
DDE	– Dichlorodifenylo dichloroetylen
DDD	– Dichlorodifenylo dichloroetan
AD	– Choroba Alzheimera
TG	– Triacyloglicerole
LDL	– Lipoproteiny o niskiej gęstości
AST	– Aminotransferaza asparaginowa
ALT	– Aminotransferaza alaninowa
ALP	– Fosfataza alkaliczna
m.c.	– Masy ciała
IC ₅₀	– Stężenie hamujące reakcję inhibicyjną o połowę (<i>ang. Half maximal inhibitory concentration</i>)

WPROWADZENIE

Choroby cywilizacyjne to choroby niezakaźne, rozprzestrzenione globalnie, choć więcej przypadków notuje się w krajach rozwiniętych i rozwijających się [8]. Ich występowanie związane jest z rozwojem cywilizacyjnym – wysokim stopniem uprzemysłowienia i urbanizacji oraz wynikających z tego zmian w stylu życia człowieka: dużej ekspozycji na stres, niskiej aktywności fizycznej (przeważająco siedzącego trybu życia) i diety opartej w znacznym stopniu na wysoko przetworzonym pokarmie [9]. Takie zmiany nawyków żywieniowych prowadzą do zwiększonej obecności reaktywnych form tlenu i stresu oksydacyjnego w organizmie, związane są także z występowaniem chorób dietozależnych, m.in. cukrzycy [8]. Z urbanizacji i uprzemysłowienia wynika natomiast zwiększona ekspozycja na zanieczyszczenia środowiskowe [10]. Z zanieczyszczeniem środowiska powiązано szereg chorób, wśród nich wyróżnia się: choroby płuc i układu sercowo-naczyniowego powiązane z obecnością spalin, gazów odlotowych, pyłów zawieszonych oraz dwutlenków siarki i azotu, schorzenia endokrynologiczne: cukrzycę typu 2 oraz choroby tarczycy, związane z ekspozycją na polichlorowane bifenyle, pyły zawieszane, dioksyny, kadm, ftalany, i pestycydy chloroorganiczne – w szczególności DDT i produkty jego rozpadu: DDE i DDD. Z obecnością zanieczyszczeń w środowisku powiązано także schorzenia układu rozrodczego, niealkoholowe stłuszczenie wątroby i choroby układu nerwowego, w tym chorobę Alzheimera (AD) – do czynników ryzyka zaliczono glin, pyły zawieszane, pestycydy, fumiganty i defolianty [11]. Wykazano także zależność pomiędzy dietą i stylem życia, a rozwojem i progresją AD oraz wykazano częstszą zapadalność na tę chorobę neurodegeneracyjną u osób z cukrzycą typu 2 [12]. Używki – w tym najbardziej rozpowszechnione alkohol i tytoń stanowią istotny czynnik ryzyka w rozwoju chorób cywilizacyjnych, w szczególności nowotworowych [13].

Stale rośnie liczba notowanych rocznie przypadków demencji, w szczególności jej najpowszechniejszej przyczyny – choroby Alzheimera. Zapadalność na tę chorobę wzrasta drastycznie wraz z wiekiem, trend ten spowodowany jest więc między innymi rosnącym średnim wiekiem społeczeństwa [2]. W latach 1990-2019 zachorowalność i współczynnik chorobowości (prewalencja) dla demencji wzrosły na świecie odpowiednio o 147,95% i 160,84% [4]. Koszty ekonomiczne związane z opieką nad osobami cierpiącymi na tę przypadłość przez członków rodzin i innych opiekunów, w 2022 roku oszacowano w Stanach Zjednoczonych na około 339,5 mld dolarów, a koszty związane z opieką zdrowotną nad chorymi, którzy ukończyli 65 rok życia w 2023 roku oszacowano na 345 mld dolarów [14].

Częstość występowania cukrzycy na świecie wzrosła z 211,2 mln przypadków w 1990 roku do 476,0 mln w roku 2017 (wzrost o 129,7%) [1]. Całkowite koszty ekonomiczne związane z występowaniem cukrzycy w Stanach Zjednoczonych oszacowano w 2022 roku na 412,9 mld dolarów, z czego 306,6 mld dolarów to koszty bezpośrednie, a 106,3 mld koszty pośrednie związane z absencją w pracy, obniżoną

produktywnością, niepełnosprawnością i przedwczesną śmiercią [3]. Według prognoz w 2050 roku liczba chorych może wzrosnąć do około 1,31 mld [15]. Liczba zgonów spowodowanych cukrzycą w 2017 roku wyniosła 1,37 mln, a prognozowana na rok 2025 może wynieść około 1,59 mln [1].

Choroby cywilizacyjne są dziś jednym z najważniejszych wyzwań dla systemu opieki zdrowotnej i społecznej. Stale rosnąca liczba notowanych corocznie nowych przypadków chorób takich jak choroby neurodegeneracyjne i cukrzyca stanowią ogromne obciążenie społeczne i ekonomiczne. Etiologia tych chorób związana jest z rozwojem cywilizacyjnym, rosnącym uprzemysłowieniem i urbanizacją, a także drastyczną zmianą stylu życia przeciętnego człowieka na przeważająco siedzący. Istotne czynniki to także dieta – coraz częściej wysokoprzetworzona i używki. Czynniki takie jak przewlekły i intensywny stres, wysoki stopień zanieczyszczenia powietrza, niskiej jakości dieta i brak aktywności fizycznej przekładają się na zwiększone ryzyko występowania chorób metabolicznych, zaburzeń neurologicznych, a także nowotworów. W następnych latach prognozowane są dalsze wzrosty zapadalności na te choroby. Z tych powodów istotne jest poszukiwanie środków wykazujących zarówno działanie terapeutyczne, jak i prewencyjne wobec tych schorzeń.

Obiecującym źródłem szerokiej gamy związków chemicznych wykazujących rozmaite kierunki aktywności biologicznej są rośliny wyższe. Do produktów ich metabolizmu należą m.in. związki fenolowe, terpeny, terpenoidy, fenylopropanoidy i niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe. Surowce roślinne mogą wykazywać działanie: przeciwcukrzycowe [16,17], przeciwstresowe [18,19], przeciwłękowe [20–22], przeciwdepresyjne [23–25], nootropowe [26,27], adaptogenne [28]. Substancje nootropowe definiowane są jako związki aktywujące funkcje poznawcze takie jak pamięć i uczenie się [29]. Ich mechanizm działania opiera się najprawdopodobniej na modyfikacji wytwarzania neuroprzekazników, enzymów i hormonów, zwiększeniu ilości tlenu dostarczanego do mózgu lub zwiększeniu plastyczności i transmisji synaptycznej, co przekłada się na zrównoważenie funkcjonowania układu nerwowego i poprawę ogólnego samopoczucia [30]. Jako adaptogeny rozumie się substancje pochodzenia naturalnego lub syntetyczne zwiększające zdolności adaptacji i podnoszące odporność organizmów żywych na stres [31]. Zarówno związki o działaniu nootropowym jak i adaptogennym badane są w kierunku zastosowania jako leki poprawiające funkcjonowanie osób cierpiących na AD i inne postaci demencji [27,29,30]. Adaptogeny zwiększają ponadto odporność organizmu na intensywny wysiłek fizyczny [32]. Wskazuje się także na potencjalne zastosowanie ich w łagodzeniu objawów depresji [33]. Wśród fitozwiązków występują substancje wykazujące aktywność hamującą reakcje enzymatyczne – w tym katalizowane przez α -glukozydazę [34,35], stosowane w leczeniu cukrzycy oraz cholinoesterazy – acetylocholinoesterazę (AChE) i butyrocholinoesterazę (BChE) znajdujące zastosowanie w terapii AD [36]. Inhibitory cholinoesteraz w literaturze wskazywane są jako środki zmniejszające śmiertelność w przypadku

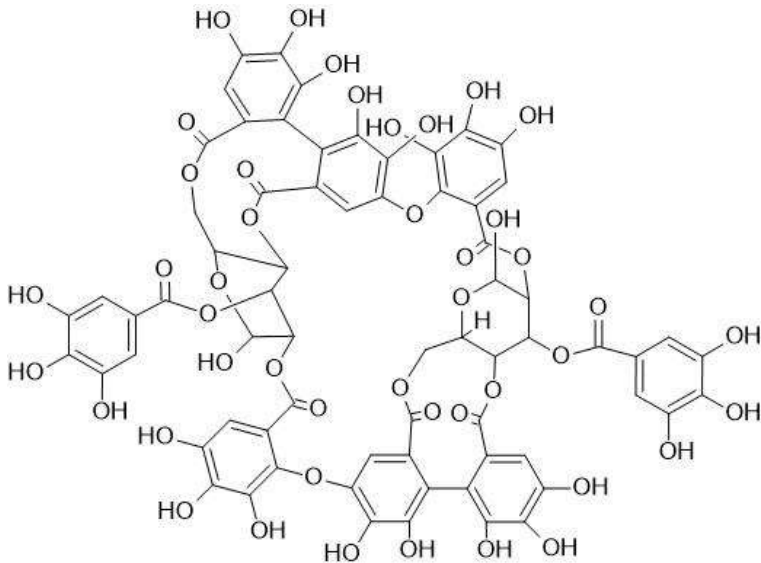
cukrzycy typu 2 [37] – wskazuje się na potencjalnie istotną rolę tych enzymów w patogenezie zarówno AD i cukrzycy typu 2 [38].

Niemal nieograniczonym źródłem kandydatów do opracowywania środków wykazujących pożądane kierunki aktywności biologicznej są metabolity roślinne. Obecnie ze względu na intensywny rozwój metod fitochemicznych, metabolomiki oraz modeli biologicznych, odnotowuje się renesans zainteresowania surowcami roślinnymi w poszukiwaniu nowych leków. Niniejsza praca stanowi przegląd potencjału wykorzystania fitozwiązków występujących w roślinach gatunku *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* i *Chenopodium album* w charakterze środków prewencyjnych i terapeutycznych w cukrzycy i chorobie Alzheimera.

Gwiazdnica pospolita (*Stellaria media*) to gatunek kosmopolityczny [39]. Tradycyjne zastosowanie obejmuje leczenie chorób skórnych [40], infekcji wirusowych i wykorzystanie jako środka o działaniu przeciwzapalnym [41]. Wskazuje się także na działanie przeciwcukrzycowe, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwarzodźcowe i przeciwłękowe ekstraktów pozyskiwanych z tej rośliny [42]. Do głównych grup związków chemicznych obecnych w ekstraktach z *SM* należą: saponiny, alkaloidy, glikozydy nasercowe, kwasy tłuszczowe, taniny i terpenoidy [43].

Wierzbówka koprzyca (*Epilobium angustifolium*) występuje pospolicie na półkuli północnej [44]. Tradycyjnie wykorzystywana w leczeniu stanów zapalnych, chorób żołądkowo-jelitowych oraz w celu przyspieszenia gojenia się ran, obrzęków i owrzodzeń skóry [45]. W roślinie występują liczne związki chemiczne, m.in.: taniny, elagotaniny (w tym dimeryczna elagotanina - oenoteina B (Rys. 1.), wykazująca szereg właściwości biologicznych [46,47]), terpeny, kwasy fenolowe i flawonoidy, sterole i kwasy tłuszczowe charakteryzujące się wielokierunkową aktywnością biologiczną: przeciwandrogenną, przeciwzapalną, przeciwproliferacyjną, antyoksydacyjną, cytotoksyczną i przeciwmikrobiologiczną [48,49].

Komosa biała (*Chenopodium album*) występuje w regionach umiarkowanych, subtropikalnych i tropikalnych, będąc jednym z najuciążliwszych chwastów w uprawach rolnych [50]. Znajduje tradycyjne zastosowanie jako środek przeciwpasożytniczy, moczopędny, kardiotoniczny, przeczyszczający, wykorzystywany także w leczeniu wrzodów, niestrawności i wzdęć [51]. Analizy fitochemiczne wykazały w roślinie zawartość fenoli, flawonoidów, garbników, betalain, kumaryn, antocyjanów, karotenoidów, steroli i glikozynolanów [52,53]. Substancje należące do tych klas chemicznych wykazują właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, hepatoprotekcyjne, rozkurczowe i przeciwbólowe [54].



Rysunek 1. Dimeryczna elagotanina – oenoteina B występująca w *Chamaenerion angustifolium*
 Figure 1. Dimeric ellagitannin - oenotein B present in *Chamaenerion angustifolium*

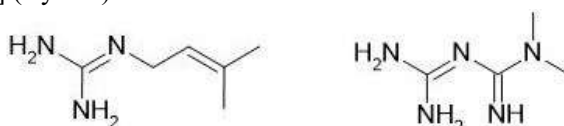
1. FITOZWIĄZKI W PREWENCJI I TERAPII CUKRZYCY

1.1. CUKRZYCA

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych, charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii (podwyższonego stężenia glukozy we krwi), wynikającej z zaburzeń wydzielania lub nieprawidłowego działania insuliny, a także występowaniem obu zjawisk jednocześnie [55]. Według klasyfikacji WHO wyróżnia się [56]: cukrzycę typu 1 – autoimmunologiczną i idiopatyczną; cukrzycę typu 2 (upośledzenie wydzielania insuliny lub insulinooporność); inne specyficzne typy cukrzycy: związane z genetycznymi defektami czynności komórek β trzustki lub działania insuliny, chorobami zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatiami, wywołane lekami i substancjami chemicznymi, infekcjami, rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym oraz inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą. Czwartym typem cukrzycy w tej klasyfikacji jest cukrzyca ciążowa. Istotnym jest, aby wszystkie typy cukrzycy były diagnozowane i leczone na wczesnym etapie choroby, co pozwala zapobiec lub spowolnić groźne powikłania, takie jak retinopatia, neuropatia, nefropatia cukrzycowa, choroby sercowo-naczyniowe i owrzodzenie stopy cukrzycowej [57].

1.2. PREWENCJA CUKRZYCY

Wysiłki kierowane na prewencję cukrzycy, w szczególności typu 2 związanego w dużej mierze ze stylem życia, mogą przynieść ogromne korzyści socjalne, ekonomiczne i w zdrowiu publicznym. W kilku dużych randomizowanych badaniach z Chin, Indii, USA i Finlandii wykazano, że zmiany dotyczące stylu życia (w szczególności diety i aktywności fizycznej) mogą zmniejszyć częstość występowania cukrzycy typu 2 w populacji wysokiego ryzyka o 29-58% [58–61]. Głównym lekiem stosowanym w prewencji cukrzycy typu 2 u osób z grupy podwyższonego ryzyka (w stanach przedcukrzycowych lub hiperglikemii bez cukrzycy) jest metformina – syntetyczna pochodna galeginy izolowanej z rutwicy lekarskiej [7] (Rys. 2.).



Rysunek 2. Galegina (po lewej stronie) i metformina (po prawej stronie)

Figure 2. Galegin (left) and metformin (right)

Potencjał tego leku w opóźnieniu lub zapobieganiu wystąpienia cukrzycy typu 2 został potwierdzony w wielu badaniach klinicznych, choć jego skuteczność okazała się niższa od intensywnej interwencji dotyczącej stylu życia osób narażonych na rozwój choroby [62]. Stosowanie leku niesie ze sobą jednak szereg możliwych działań niepożądanych: najczęściej występujących ze strony układu pokarmowego: nudności, biegunka, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, utrata apetytu; do innych skutków ubocznych należą: kwasica mleczanowa, hepatotoksyczność, ostre zapalenie trzustki, indukowany lekiem niedobór witaminy B12, zmiany krzepliwości i hipoglikemia [63]. Metformina należy do biguanidów, a jej mechanizm działania jest złożony i wielokierunkowy. Prowadzi do zmniejszenia insulinemii i glikemii na czczo jak i po posiłku, poprzez podniesienie insulinowrażliwości hepatocytów i tkanek obwodowych, zmniejszenie glukoneogenezy wątrobowej, hamowanie wchłaniania glukozy w jelicie i zwiększenie obwodowej utylizacji glukozy [64].

Roślinne metabolity wtórne także mogą przyczyniać się do prewencji rozwoju cukrzycy, w szczególności zależnego od czynników środowiskowych typu 2. Przeciwtłeniacze, takie jak polifenole i flawonoidy mogą hamować wchłanianie glukozy, stymulować wydzielanie insuliny i zmniejszać wątrobową produkcję glukozy [65]. Jednym z sugerowanych czynników powodujących dysfunkcję komórek β trzustki i insulinoporność jest nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu [66]. W metaanalizie obejmującej 6 badań kohortowych wykazano, że przyjmowanie flawonoidów wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 [67]. Dane z kilku badań kohortowych wskazują, że spożycie herbaty

i kawy, bogatej w związki flawanoloowe, było związane ze zmniejszonym ryzykiem cukrzycy typu 2, wykazano także zmniejszone ryzyko w grupie osób przyjmującej rośliny bogate w antocyjany, takie jak jagody i winogrona [68]. Nie sposób jednak wykluczyć wpływu innych zawartych w tych roślinach fitozwiązków na otrzymane wyniki.

1.3. TERAPIA CUKRZYCY

Do głównych klas związków przeciwhiperглиkemicznych stosowanych w terapii cukrzycy należą: insuliny, biguanidy, sulfonilomoczniki, meglitynidy (glinidy), inhibitory α -glukozydazy i tiazolidinediony. Stosowane są także terapie inkretynowe, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 i ich kombinacje [69]. Najczęściej stosowanym lekiem pozostaje wciąż metformina [70]. Na całym świecie prowadzone są intensywne badania nad opracowywaniem nowych leków, terapii kombinowanych i systemów dostarczania leków przeciwcukrzycowych w celu zapewnienia wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa terapii [71]. Aktywność przeciwcukrzycową wykazują także liczne metabolity roślinne [72,73]. Skuteczność w terapii cukrzycy wykazały fitozwiązki należące do: alkaloidów, glikozydów, polisacharydów, peptydoglikanów, tepenoidów, aminokwasów i jonów nieorganicznych [74]. Ekstrakty roślinne i pojedyncze izolowane substancje mogą wykazywać m.in. działanie mimetyczne lub sekrecyjne insuliny, aktywność inhibicyjną wobec α -glukozydazy, regulacyjne aktywności enzymów zaangażowanych w glikolizę i glukoneogenezę, łagodzące stres oksydacyjny wywołany hiperглиkemią i produkcją cytokin prozapalnych [74–76].

1.4. POTENCJAŁ WYBRANYCH ROŚLIN W PREWENCJI I TERAPII CUKRZYCY

1.4.1. Gwiazdnica pospolita

W badaniach *in vitro* wykazano istotny efekt przeciwcukrzycowy ekstraktu metanolowego z *Stellaria media* (SM) w obniżaniu hiperглиkემii u szczurów z cukrzycą typu 2 indukowaną aloksanem (podanie dootrzewnowe, 150 mg/kg m.c.) [77]. Ekstrakt uzyskano przez macerację metanolem surowca roślinnego zebranego w Pakistanie. Pomiary poziomu glukozy we krwi wykazały istotny spadek glikemii ($120,8 \pm 8,2$ mg/dl) po podaniu ekstraktu w najwyższym badanym stężeniu (400 mg/kg m.c.). Efekt był porównywalny do wywołanego standardowym lekiem przeciwcukrzycowym – glibenklamidem w dawce 5 mg/kg m.c. (poziom glukozy we krwi $114,28 \pm 7,3$ mg/dl). Podanie ekstraktu roślinnego wpłynęło także pozytywnie na funkcje wątroby u szczurów z indukowaną cukrzycą wyraźnie obniżając poziom markerów upośledzenia czynności wątroby - ALT, ALP i bilirubiny w surowicy.

Badania przeprowadzone na szczurach z cukrzycą typu 2 indukowaną streptozotocyną (20 mg/kg m.c.) wykazało wpływ doustnej suplementacji ekstraktu wodnego SM (surowiec roślinny ze zbiorów na Węgrzech) w stężeniu 100 mg/ml na

obniżenie glikemii względem grupy kontrolnej [78]. Jednak z upływem czasu efekt przeciwcukrzycowy zanikał i poziomy glukozy we krwi obu grup niemal się zrównały. Ocenie podlegały: poziom glukozy we krwi, tolerancja glukozy, poziom insuliny, aktywność α -amylazy oraz parametry czynnościowe serca, wątroby i nerek. Nie wykazano wpływu ekstraktu na poprawę tolerancji glukozy, poziom insuliny i aktywność α -amylazy w surowicy ani parametrów czynności wątroby i nerek. W doświadczeniu wykazano jednak korzystny wpływ ekstraktu na dysfunkcje serca wywołane cukrzycą, bez towarzyszącego istotnego wpływu na łagodzenie przebiegu samej choroby.

W eksperymencie *in vivo* przeprowadzonym na myszach wykazano potencjał zastosowania liofilizowanego soku *SM* (ze zbiorów w Indiach) w prewencji i terapii otyłości [79]. Dokonano pomiarów aktywności inhibicyjnej wobec α -amylazy i lipazy trzustkowej, poziomu TG w osoczu po doustnym podaniu emulsji lipidowej, wpływu na otyłość wywołaną dietą wysokotłuszczową oraz wykonano badania histopatologiczne wątroby. Ekstrakt ten wpływał hamująco na wchłanianie tłuszczu i węglowodanów poprzez inhibicję enzymów trawiennych. Ekstrakt hamował aktywność enzymów w sposób zależny od dawki. Zahamowanie aktywności lipazy (wartość IC_{50} 3,71 mg/ml) było silniejsze niż α -amylazy (wartość IC_{50} 4,53 mg/ml). Stwierdzono istotnie niższe stężenie TG, cholesterolu i LDL w grupie, której podano 900 mg liofilizowanego soku *SM* na kilogram m.c.. Średnie tygodniowe spożycie pokarmu różniło się między grupą kontrolną zwierząt, a grupami otrzymującymi pokarm bogaty w tłuszcz. Nie odnotowano jednak istotnej różnicy między grupą otrzymującą samą dietę wysokotłuszczową, a grupą spożywającą pokarm bogatotłuszczowy z dodatkiem ekstraktu z *SM*. Wskazuje to, że działanie przeciw otyłości ekstraktu nie jest związane z niższym poziomem spożycia pokarmu. Liofilizowany sok *SM* w dawce 900 mg/kg m.c. istotnie hamował przyrost masy ciała względem grupy otrzymującej pokarm bogaty w tłuszcz. Podaż ekstraktu w tym stężeniu wpłynęła także na zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej i masy wątroby. Badania histopatologiczne wątroby wykazały redukcję poziomu stłuszczenia wątroby względem grupy kontrolnej. Zapobieganie i terapia otyłości powiązana jest z istotną redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy typu 2, możliwe więc jest zastosowanie go w prewencji tej choroby.

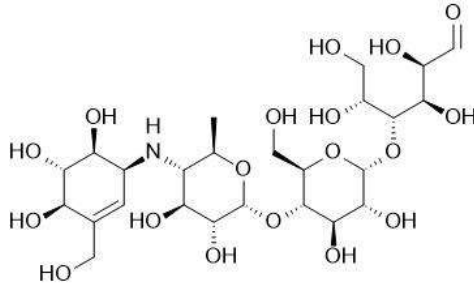
Wykazano także potencjał metanolowych ekstraktów *SM* ze zbiorów w Indiach w prewencji otyłości wywołanej przyjmowaniem leków [80]. Otyłość indukowano u myszy aplikacją progesteronu w dawce 10 mg/kg m.c.. Podanie metanolowych wyciągów z gwiazdnicy pospolitej w dawkach 200 i 400 mg/kg m.c. spowodowało redukcję przyrostu białej tkanki tłuszczowej, wskaźnika otyłości i masy wątroby w porównaniu z grupą z indukowaną otyłością bez podania ekstraktów. Przytoczone badania wskazują na potencjał zastosowania metanolowych wyciągów z gwiazdnicy

pospolitej w kontrolowaniu przyrostu masy ciała indukowanej progesteronem. Wyniki wskazują na zahamowanie łaknienia oraz potencjalne zmiany w metabolizmie lipidów. Wykazano także znacznie wyższą aktywność ekstraktów metanolowych niż etanolowych.

1.4.2. Wierzbówka kiprzyca

Aktywność przeciwcukrzycową metanolowego ekstraktu z *Epilobium angustifolium* (EA) zebranego w Chinach została przebadana w modelu *in vivo* cukrzycy typu 2 indukowanej streptozotocyną u szczurów [81]. Oznaczono poziomy AST i ALT, glukozy i insuliny. Wątroby i trzustki poddano analizie histopatologicznej. Do oceny cytotoksyczności zastosowano linię komórkową szczurzych komórek trzustki INS-1. Zastosowanie ekstraktu wpływało korzystnie zarówno na wskaźnik przyrostu masy ciała, jak i poziom glukozy we krwi na czczo, w stopniu porównywalnym do zastosowanego kontrolnie leku przeciwcukrzycowego – metforminy. Zastosowanie ekstraktu znacznie zmniejszyło insulinooporność. Ocena histopatologiczna wykazała ochronne działanie na wątrobę i trzustkę. Wyniki badań wskazują na niższą toksyczność ekstraktu w skutecznej dawce niż standardowego leku – metforminy.

Metanolowy ekstrakt z EA ze zbiorów w Turcji poddano ocenie pod kątem genotoksyczności w modelach bakteryjnym i roślinnym oraz aktywności inhibicyjnej



Rysunek 3. Struktura akarbozy
Figure 3. Structure of acarbose

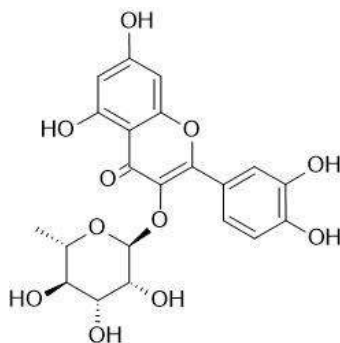
wobec enzymów: α -glukozydazy i α -amylazy [82]. Ekstrakt metanolowy frakcjonowano kolejno n-heksanem, dichlorometanem, octanem etylu i n-butanolem. Wszystkie frakcje ekstraktu wykazały silniejsze zahamowanie α -glukozydazy niż standardowy lek o charakterze inhibitora tego enzymu – akarboza (Rys. 3.). Najwyższą aktywność wykazała frakcja dichlorometanowa, hamując szybkość reakcji enzymatycznej o połowę (IC_{50}) w stężeniu około 293 krotnie niższym niż akarboza. Z wykorzystaniem HPLC z frakcji tej wyizolowano sześć znanych fitoskładników: kwas galusowy, 3-O- α -galaktozyd kwercetyny, 3-O- α -glukozyd kwercetyny, 3-O- α -glukuronian kwercetyny, 3-O- α -ramnozyd kwercetyny i 3-O- α -ramnozyd kemferolu. Wyizolowane związki poddano powtarzanej ocenie aktywności inhibicyjnej wobec α -glukozydazy oraz ocenie zahamowania aktywności α -amylazy.

Żaden z fitoskładników nie spowodował inhibicji α -amylazy. Najsilniejszą aktywność hamującą α -glukozydazę wykazał 3-O- α -ramnozyd kwercetyny (Rys. 4.), osiągając wartość IC_{50} na poziomie $1735 \pm 85 \mu M$ (co przekłada się na aktywność 3,7 raza wyższą od akarbozy, która osiągnęła wartość IC_{50} równą $6417 \pm 377 \mu M$). Wartości inhibicji α -glukozydazy uzyskane dla frakcji dichlorometanowej ekstraktu okazały się wyższe, niż pojedynczych, wyizolowanych z niej fitoskładników, co może sugerować oddziaływania synergistyczne i/lub addytywne pomiędzy fitozwiązkami. Wyniki testu genotoksyczności potwierdzają także bezpieczeństwo tego stosowanego tradycyjnie zioła. Co więcej, wykazano znaczące działanie antygenotoksyczne wierzbowki kiprzyicy oraz wyizolowanego z ekstraktu kwasu galusowego. Roślina ta nie tylko wykazała silną aktywność przeciwcukrzycową, ale potwierdzono także bezpieczeństwo jej stosowania.

1.4.3. Komosa biała

W badaniach *in vivo* w modelach króliczych z hiperglikemią indukowaną aloksanem wykazano istotną aktywność przeciwcukrzycową ekstraktów sporządzonych chloroformem i eterem naftowym z *Chenopodium album* (CA) ze zbiorów w Iranie [83]. Ekstrakty te podawane w dawce $200 \mu g/kg$ m.c. przełożyły się na uzyskanie znacznie niższych wyników poziomu glukozy (ekstrakt chloroformowy - $109 \pm 5,5$ mg/dl, sporządzone eterem naftowym - $118,21 \pm 21,1$ mg/dl) niż po podaniu standardowego leku przeciwcukrzycowego – glibenklamidu w dawce 1 mg/kg m.c. ($177,66 \pm 30,69$ mg/dl). Nie stwierdzono natomiast istotnej aktywności ekstraktu metanolowego.

Ocenie aktywności inhibicyjnej wobec α -amylazy *in vitro* oraz toksyczności ostrej i aktywności przeciwcukrzycowej *in vivo* poddano otrzymane z CA (Indie) frakcje: taniową, flawonoidową, alkaloidową i saponinową [84]. Wyniki badań aktywności inhibicyjnej wobec α -amylazy wskazują na wysoką aktywność frakcji flawonoidowej ekstraktu (IC_{50} na poziomie $122,18 \pm 1,15 \mu g/ml$) w porównaniu ze

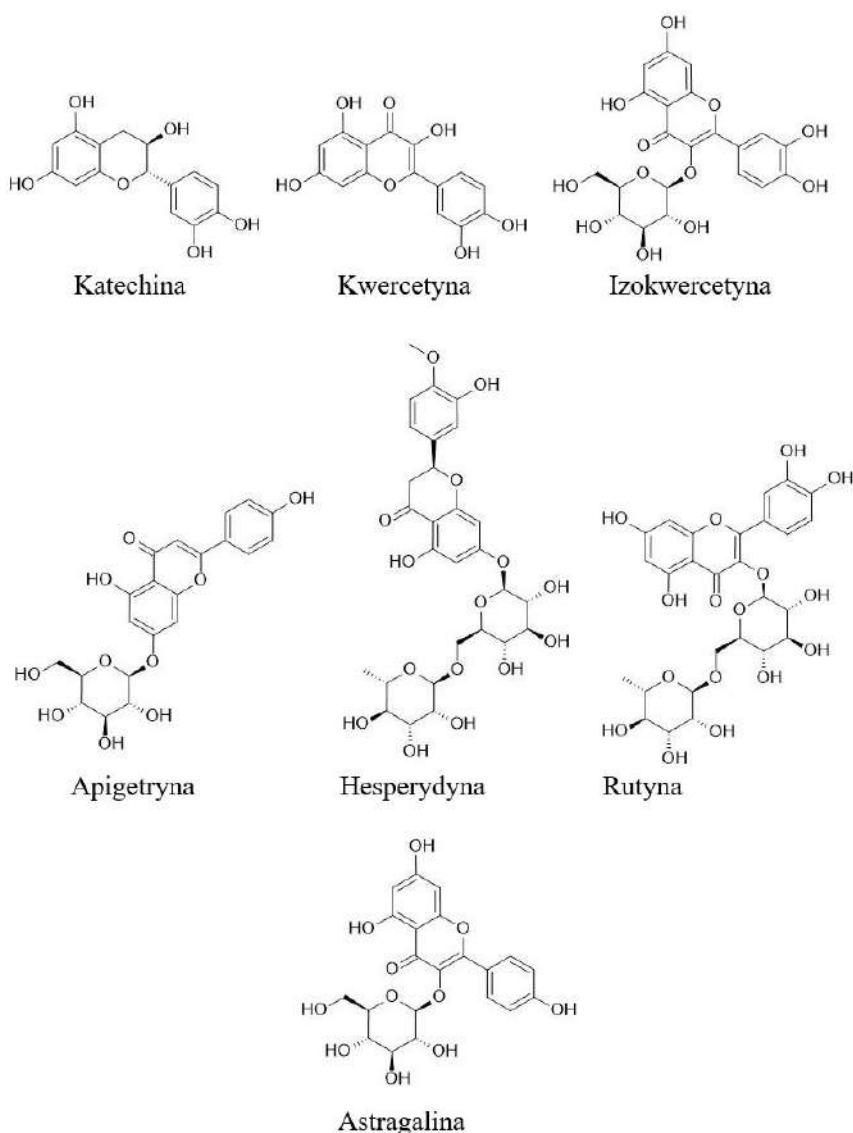


Rysunek 4. Struktura 3-O- α -ramnozydu kwercetyny
Figure 4. Structure of quercetin 3-O- α -rhamnoside

standardowym lekiem o charakterze inhibitora tego enzymu - akarbozą ($812,83 \pm 1,07$ $\mu\text{g/ml}$). Po wykonaniu wstępnych badań *in vitro* wykluczono frakcję saponinową z dalszej części eksperymentu przeprowadzonego na myszach, ze względu na niską aktywność hamującą reakcję enzymatyczną. Uzyskane wyniki eksperymentu wskazują na silną aktywność przeciwcukrzycową frakcji flawonoidowej uzyskanej z tej rośliny w modelach *in vitro*, jak i *in vivo*. Frakcja taninowa wykazała niższą aktywność, natomiast frakcja alkaloidowa nie wykazała aktywności terapeutycznej. Żaden ze stosowanych ekstraktów nie wywołał ostrej toksyczności w dawce 2000 mg/kg m.c.. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał zastosowania flawonoidów CA w terapii cukrzycy, wymagają jednak dalszych badań dotyczących mechanizmu i bezpieczeństwa stosowania.

1.4.4. Podsumowanie aktywności przeciwcukrzycowej

Na podstawie przytoczonych wyników doświadczeń *in vitro* i *in vivo* zaobserwować można silny potencjał ekstraktów uzyskanych z SM, EA i CA w prewencji i terapii cukrzycy typu 2. Surowce roślinne mogą wywierać zarówno efekt obniżający glikemię, jak i wykazywać charakter inhibitorów α -glukozydazy. Ekstrakt z gwiazdnicy pospolitej wykazał się także znacznym działaniem przeciwotyłości, w tym wywołanej lekami. Wyniki wskazują na aktywność frakcji hydrofilowych i hydrofobowych, a więc szerokiej gamy związków bioaktywnych takich jak fenole, flawonoidy, alkaloidy, terpeny, terpenoidy i sterole. Doświadczenie dotyczące aktywności przeciwcukrzycowej różnych grup związków chemicznych izolowanych z komosy białej wykazało najwyższą aktywność frakcji flawonoidowej [84]. Do flawonoidów zawartych w roślinie należą: rutyna, kwercetyna, izokwercetyna, apigetryna, hesperydyna, katechina i astragalina [53,85,86] (Rys. 5.).

Rysunek 5. Flawonoidy *Chenopodium album*Figure 5. Flavonoids of *Chenopodium album*

Ze względu na zróżnicowany mechanizm działania i duży profil bezpieczeństwa substancje roślinne są stosowane pomocniczo w leczeniu cukrzycy oraz w terapii powikłań cukrzycowych. Mimo, iż w eksperymentach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz w badaniach klinicznych dowiedziono ich działania hipoglikemicznego, to jednak jest ono zbyt słabe, aby konkurować z lekami przeciwcukrzycowymi. Wciąż poszukuje się zatem nowych

matryc mogących znaleźć zastosowanie w prewencji i terapii cukrzycy, jak i wynikających z niej powikłań.

2. FITOZWIĄZKI W PREWENCJI I TERAPII CHOROBY ALZHEIMERA

2.1. CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną na świecie [87]. Jej postęp związany jest przede wszystkim z deficytami pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych [88]. Do głównych czynników ryzyka należą wiek, uwarunkowania genetyczne, styl życia – w tym stosowane używki, niski stopień aktywności fizycznej i kognitywnej (poznawczej), zaburzenia snu, niedożywienie oraz niskiej jakości dieta, a także czynniki medyczne (m.in. choroby nowotworowe, układu krążenia, otyłość, cukrzyca typu 2), depresja i stres, szereg czynników środowiskowych, związanych z zanieczyszczeniem powietrza, ekspozycją na niektóre metale (w szczególności glin, miedź i cynk) oraz niektóre infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe [89,90]. Uważa się, że główną przyczyną choroby jest kumulacja amyloidu beta w postaci blaszek amyloidowych zakłócających przekazywanie nerwowe, a w wyniku powstawania reaktywnych form tlenu (za pośrednictwem aktywacji kinazy ASK1) przyczynia się do apoptozy neuronów, natomiast splątka białka tau blokuje wewnątrzkomórkowy transport substancji odżywczych niezbędnych do funkcjonowania komórek [91,92]. Ze względu na stały wzrost średniej długości życia oraz ścisłą zależność między ryzykiem zachorowania i wiekiem, osób cierpiących na tę przypadłość stale przybywa [4].

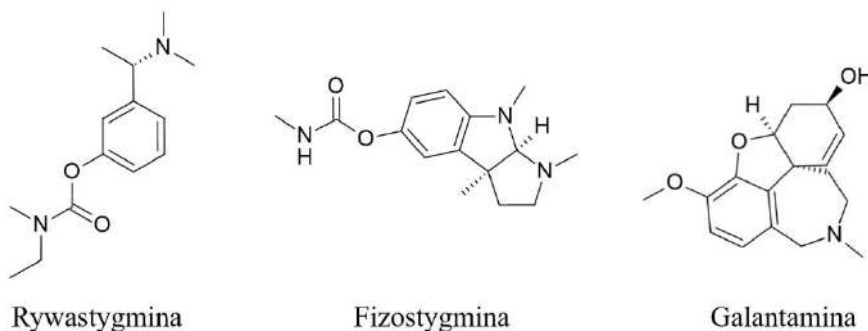
2.2. PREWENCJA CHOROBY ALZHEIMERA

Wśród czynników prewencyjnych wymieniane są przede wszystkim aktywność fizyczna, stymulacja kognitywna, zbilansowana dieta i zachowanie odpowiedniej higieny snu [93,94]. Wskazuje się także na ochronny wpływ przeciwutleniaczy dostarczanych z dietą [95]. Wykazano także aktywność neuroprotekcyjną i antyamyloidogenną ekstraktu z chmielu w modelu *in vitro* (*C. elegans* CL2006) – autorzy publikacji wskazują na potencjał zastosowania ekstraktu roślinnego w przeciwdziałaniu wczesnym czynnikom leżącym u podstawy rozwoju AD [96]. Z racji na szeroką gamę związków bioaktywnych obecnych w roślinach i ich potencjalne synergistyczne, addytywne i wielokierunkowe działanie, mogą one stanowić bazę do opracowywania nie tylko terapeutyków, ale także nurtraceutyków pomocnych w ograniczaniu ryzyka wystąpienia AD i innych chorób neurodegeneracyjnych.

2.3. TERAPIA CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer zgodnie z dzisiejszym stanem wiedzy jest nieuleczalna [97]. Terapia farmakologiczna opiera się o spowolnienie progresji choroby i leczenie

objawowe [98]. Do powszechnie stosowanych leków zatwierdzonych przez FDA należą: inhibitory cholinesteraz: rywastygmina, donepezil, galantamina oraz antagonistą receptora NMDA – memantyna [99]. Przyspieszoną akceptację FDA uzyskał adukanumab, status pełnego zatwierdzenia lekanemab, a wniosek o pełne zatwierdzenie złożono w przypadku donanemabu, leków immunoterapeutycznych [100]. Trwają także badania kliniczne nad szeregiem leków-kandydatów, których celem są zarówno białko tau i amyloid, jak i wykazujących inne mechanizmy działania [100]. Rywastygmina (Rys. 6.) jest półsyntetyczną pochodną fizostygminy, alkaloidu wyizolowanego z *Physostigma venenosum*, także wykazującego działanie inhibicyjne cholinesteraz [5,6]. Galantamina (Rys. 6.) należy do alkaloidów izochinolinowych, po raz pierwszy została wyizolowana z *Galanthus nivalis* i *Galanthus woronowi* należących do rodziny *Amaryllidaceae* [101]. Wykazano także aktywność hamującą cholinesterazy szeregu innych fitozwiązków należących głównie do klas alkaloidów, steroli, flawonoidów i terpenów, izolowanych z różnych roślin [102,103]. Metabolity wtórne roślin należą więc do związków chemicznych, które znalazły już zastosowanie jako leki w terapii AD, a także występuje wśród nich niezliczone grono kandydatów na lek.



Rysunek 6. Rywastygmina, fizostygmina i galantamina – związki o charakterze inhibitorów cholinesteraz
 Figure 6. Rivastigmine, physostigmine and galantamine - compounds with cholinesterase inhibitory activity

2.4. POTENCJAŁ WYBRANYCH ROŚLIN W PREWENCJI I TERAPII CHOROBY ALZHEIMERA

2.4.1. Gwiazdnica pospolita

Metanolowy ekstrakt z *Stellaria media* (*SM*) (ze zbiorów w Pakistanie) wykazał właściwości neuroprotektcyjne i redukujące peroksydację lipidów w modelu *in vivo* [104]. Ekstrakt ten chronił w znacznym stopniu komórki hipokampa i kory mózgowej przed uszkodzeniami wynikającymi z indukowanego niedoboru tlenu i glukozy w stężeniu 40 µg/ml. Wyniki wskazują na działanie neuroprotektcyjne w przebiegu uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mózgu. Wykazano spadek

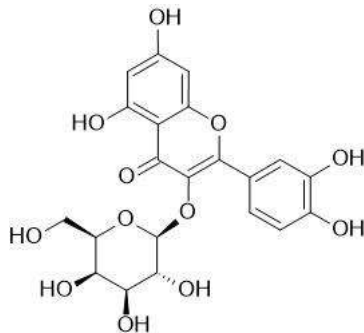
stopnia peroksydacji lipidów. Pod wpływem zastosowania ekstraktu, w sposób zależny od stężenia, obserwowano także redukcję poziomu stresu oksydacyjnego.

2.4.2. Wierzbówka kiprzyca

Wykonano badania dotyczące zmian aktywności hamującej AChE i BChE przez ekstrakt wodny z *Epilobium angustifolium* (EA) (suszu komercyjny, Polska) w trakcie symulowanego trawienia *in vitro* [105]. Próbkę pobierano na każdym z etapów symulowanego trawienia *in vitro*, do dalszych procedur oznaczania składu i aktywności biologicznej. Z wykorzystaniem techniki HPLC-ESI-QTOF-MS/MS określono skład jakościowo-ilościowy. Zmierzono także całkowitą zawartość polifenoli, flawonoidów, flawanoli, skondensowanych tanin i antocyjanów. Aktywność inhibicyjną wobec cholinesteraz określono metodą spektrofotometryczną Ellmana z modyfikacjami. Aktywność hamująca AChE i BChE ekstraktów wodnych wyniosła początkowo kolejno 73,2±3,2% i 53,9±4,3%. Po 20 minutach fazy żołądkowej zaobserwowano niewielki wzrost aktywności hamującej. W przypadku symulacji fazy jelita cienkiego nastąpił natomiast znaczny spadek zdolności ekstraktów do hamowania aktywności enzymatycznej w zestawieniu z fazą żołądkową. Utrata aktywności była skorelowana ze spadkiem całkowitej zawartości polifenoli.

Przeprowadzono badania dotyczące aktywności hamującej AChE *in vitro* etanolowego ekstraktu z EA ze zbiorów w Turcji [106]. Aktywność inhibicyjną określono metodą spektrofotometryczną Ellmana. Wartość IC₅₀ wyniosła 0,14±0,01 mg/ml.

Aktywność inhibicyjną *in vitro* ekstraktu z EA względem AChE i BChE określono w publikacji Karakaya S. i in. [107]. Frakcja uzyskana octanem etylu wykazała najsilniejszą aktywność hamującą oba enzymy – w przypadku AChE na poziomie 36,51±1,88%, natomiast BChE – 62,09±1,98%. Jako najaktywniejszy fitoskładnik tej frakcji ekstraktu wskazano hiperozyd (Rys. 7.).



Rysunek 7. Struktura hiperozydu
Figure 7. Structure of hyperoside

2.4.3. Komosa biała

Wykonano doświadczenie dotyczące neuroprotekcijnego wpływu etanolowego i wodnego ekstraktu z komosy białej na indukowaną skopolaminą neurotoksyczność w szczurzym modelu *in vitro* [108]. Indukowane upośledzenie funkcji motorycznych i poznawczych u szczurów wykazało ochronne działanie zarówno standardowego leku neuroprotekcijnego (piracetamu), jak i badanych ekstraktów wodnych i etanolowych z *CA*. Najsilniejszą redukcję neurotoksyczności wywołanej skopolaminą u szczurów wykazał piracetam, jednak po 15 dniach prowadzenia doświadczenia wartość uzyskana dla ekstraktu etanolowego w dawce 500 mg/kg m.c. była zbliżona. Przeprowadzony eksperyment wykazał potencjał zastosowania ekstraktu *CA* w roli nootropu, ekstrakt wykazywał bowiem aktywność neuroprotekcijną oraz zwiększał zdolności poznawcze i motoryczne w testach *in vitro*.

Zbadano aktywność hamującą AChE i BChE ekstraktów n-heksanowych, acetonowych i metanolowych z całej rośliny (części naziemnej i korzeni) *CA* var. *album* subsp. *microphyllum* ze zbiorów w Turcji [85]. Do określenia siły inhibicji reakcji enzymatycznych zastosowano test Ellmana. Określono także profil fenolowy i kwasów tłuszczowych z użyciem LC-MS/MS i GC-MS. Żaden z ekstraktów nie wykazał aktywności hamującej AChE. W przypadku inhibicji BChE najsilniejszą aktywność wykazał ekstrakt acetonowy (65,29±1,56%), dalej metanolowy (52,64±2,78%) oraz heksanowy (44,31±2,13%). Profil fenolowy ekstraktu metanolowego wykazał najwyższą zawartość flawonoidów: hesperydyny (9769,13±158,26 µg/g), rutyny (2935,19±39,92 µg/g) i kwercetyny (112,31±6,44 µg/g). Pozostałe zidentyfikowane związki fenolowe – kwas protokatechowy, kwas chlorogenowy, apigetryna i astragalina występowały w ilościach poniżej 100 µg/g. Do głównych kwasów tłuszczowych w ekstrakcie heksanowym należały kwasy: mirystynowy (18,26±0,96%), *cis*-10-pentadekanowy (15,39±0,54%), linolowy (14,76±0,18%), elaidynowy (11,86±0,71%), heneikozanowy (11,27±0,12%), arachidowy (9,85±0,59%), *cis*-11-ikozenowy (8,99±0,48%), *cis*-11,14-eikozadienowy (5,63±0,06%) i linoelaidynowy (3,97±0,09%).

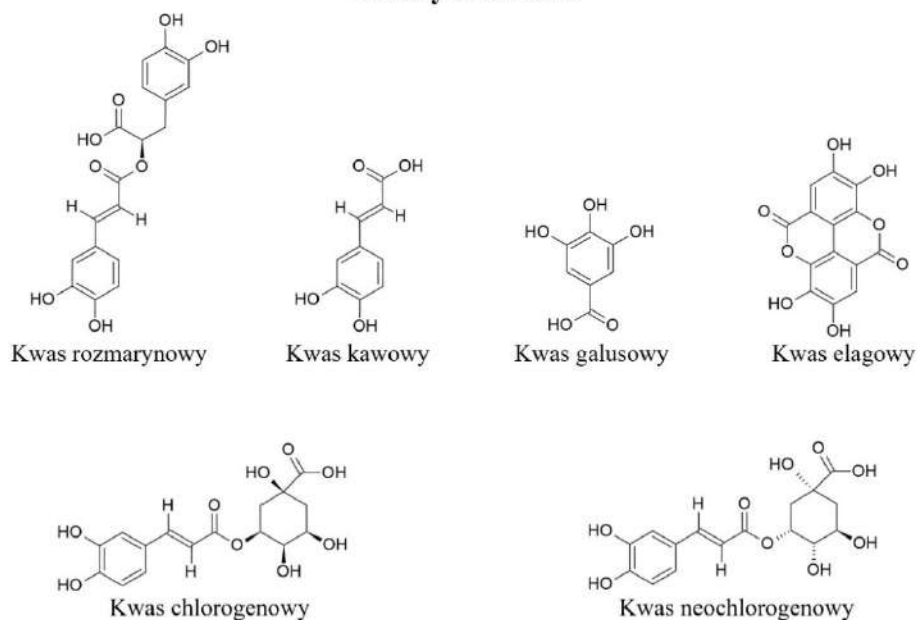
2.4.4. Podsumowanie aktywności w chorobie Alzheimer'a

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, AD jest nieuleczalna. Obecne terapie skupiają się przede wszystkim na leczeniu objawowym oraz spowolnieniu progresji choroby. Stosowane w terapii inhibitory cholinoesteraz, jak rywastygima – półsyntetyczna pochodna fizostygminy, alkaloidu wyizolowanego z *Physostigma venenosum*, a także galantamina – alkaloid izochinolinowy potwierdzają wysoką skuteczność niektórych związków chemicznych pochodzenia naturalnego w terapii AD. Ekstrakty z *EA* i *CA* wykazały także relatywnie wysoki stopień inhibicji cholinoesteraz. W przypadku ekstraktów *CA* i *SM* wykazano także istotną aktywność

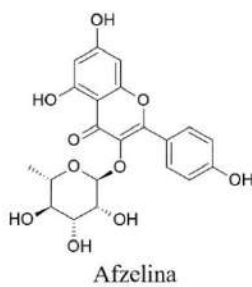
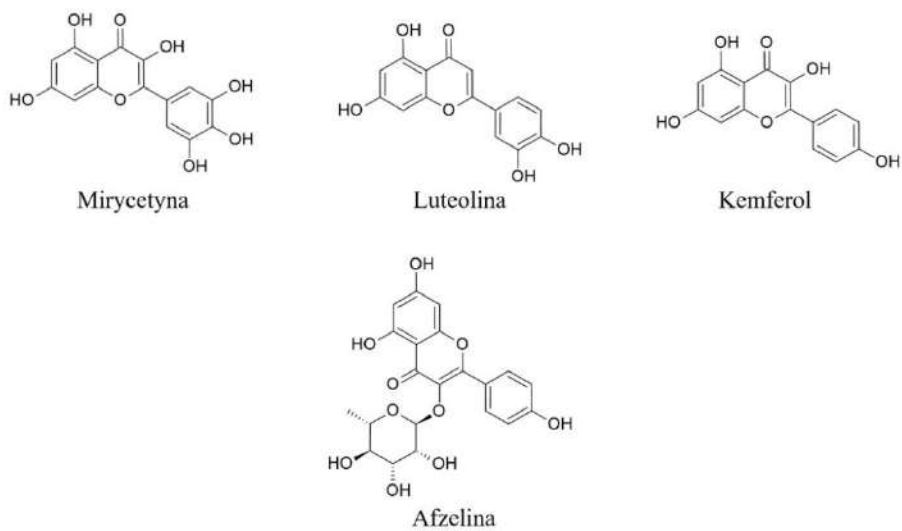
neuroprotekcijną, co może działać prewencyjnie przeciw tej chorobie, a także poprawiać jakość życia chorych, pozwalając utrzymać wyższy poziom funkcji poznawczych.

Biologicznie aktywne fitozwiązki podawane doustnie w postaci naparów, maceratów lub suchych ekstraktów roślinnych podlegają procesowi trawienia. Wykazano spadek aktywności inhibicyjnej AChE i BChE wodnego ekstraktu *EA* poddanego symulowanemu procesowi trawienia *in vitro* [106]. Wraz ze spadkiem aktywności hamującej reakcje enzymatyczne zaobserwowano spadek całkowitej zawartości polifenoli. Istotną okazuje się forma podania terapeutycznego, która umożliwi ochronę substancji czynnych przed działaniem środowiska układu trawiennego. Do niektórych związków polifenolowych wykrytych w tej roślinie należą kwasy fenolowe: rozmarynowy, chlorogenowy, neochlorogenowy, kawowy, galusowy i elagowy, elagotanina – oenoteina B (Rys. 1.) oraz flawonoidy: kwercetyna, izokwercetyna, rutyna (Rys. 5), afzelina, mirycetyna, luteolina, i kemferol [45,109–112] (Rys. 8.).

Kwasy fenolowe



Flawonoidy



Rysunek 8. Wybrane polifenole *Epilobium angustifolium*
 Figure 8. Selected polyphenols of *Epilobium angustifolium*

W przypadku gwiazdnicy pospolitej dostępne dane literaturowe wskazywały jedynie na aktywności neuroprotekcijną i redukującą peroksydację lipidów [104]. Wykazano jednak potencjał zastosowania ekstraktu etanolowego z korzenia innej rośliny z rodzaju *Stellaria* – *S. dichotoma* w terapii AD [113]. Udowodniono skuteczną redukcję ekspresji białek tau i beta amyloidu oraz wywołanych przez nie dysfunkcji przez ekstrakt z korzenia tej rośliny w modelu transgenicznym *C. elegans*. Zaobserwowano hamowanie tworzenia się włókien beta amyloidu i promowanie degradacji białek związanych z AD oraz zmniejszenie ich cytotoksyczności. Niezbędnym wydaje się dokładniejsze poznanie mechanizmów działania ekstraktów z roślin rodzaju *Stellaria* na ośrodkowy układ nerwowy, a także ich składu fitochemicznego i potencjału hamowania kluczowych w przebiegu AD enzymów – AChE i BChE.

UWAGI KOŃCOWE

Związki chemiczne stanowiące metabolity wtórne roślin z powodzeniem znajdują zastosowanie w prewencji jak i terapii szeregu chorób. Stosowane jako nutraceutyki mogą wykazywać działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym, stanowić pomoc w kontroli masy ciała i wykazywać działanie neuroprotekcyjne. W zastosowaniu terapeutycznym w przebiegu AD i cukrzycy ekstrakty roślinne wykazują potencjał hamujący kluczowe w przebiegu tych chorób reakcje enzymatyczne, wpływają na obniżenie poziomu glukozy we krwi, mogą chronić organy wewnętrzne przed uszkodzeniami wynikającymi z toczących się procesów chorobowych, a także obniżać insulinooporność. Dane dotyczące potencjału zastosowania ekstraktów uzyskanych z roślin: *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* i *Chenopodium album* w prewencji i terapii cukrzycy i AD zebrano w Tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie aktywności prewencyjnych i terapeutycznych wybranych roślin zielnych w przebiegu cukrzycy i choroby Alzheimera

Table 1. Summary of preventive and therapeutic effects of selected herbaceous plants in diabetes and Alzheimer's disease

Aktywność w prewencji i terapii choroby	Rodzaj aktywności	<i>Stellaria media</i>	<i>Epilobium angustifolium</i>	<i>Chenopodium album</i>
Aktywność w prewencji i terapii cukrzycy	Obniżanie hiperglikemii	++	++	+++
	Inhibicja α -glukozydazy	b/d	+++	++
	Inhibicja α -amylazy	-	-	+++
	Aktywność przeciw otyłości	+++	b/d	b/d
	Obniżanie insulinooporności	-	++	b/d

Aktywność w prewencji i terapii choroby Alzheimera	Aktywność neuroprotekcynna	++	b/d	++
	Inhibicja acetylocholinoesterazy	b/d	++	-
	Inhibicja butylocholinoesterazy	b/d	++	++

b/d: brak danych, -: brak aktywności, +: słaba aktywność, ++: umiarkowana aktywność, +++: silna aktywność.

Zaprezentowane wyniki wskazują na wysoką aktywność *Chenopodium album* w terapii i prewencji cukrzycy – ekstrakty z *CA* powodowały znaczne obniżenie hiperglikemii oraz aktywności α -amylazy. Ekstrakt ten w znaczącym stopniu hamował także aktywność α -glukozydazy, choć wyższą aktywność inhibicyjną wobec tego enzymu wykazały ekstrakty z *Epilobium angustifolium* (*EA*). Wpływały one także na obniżenie insulinooporności oraz chroniły organy wewnętrzne w przebiegu cukrzycy. Ekstrakt z *Stellaria media* (*SM*) wykazywał silne działanie przeciw otyłości. Największym potencjałem w prewencji i terapii choroby Alzheimera wykazały się ekstrakty z *CA* oraz *EA*. Pierwszy z nich wykazał znaczące działanie neuroprotekcynne oraz inhibicyjne wobec BChE, natomiast drugi hamował aktywność zarówno BChE i AChE. Ekstrakt z *SM* z kolei wykazywał jedynie aktywność neuroprotekcynną. Wyniki przytoczonych badań wskazują na istotny potencjał *Stellaria media*, *Epilobium angustifolium* i *Chenopodium album* w prewencji i terapii choroby Alzheimera oraz cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] X. Lin, Y. Xu, X. Pan, J. Xu, Y. Ding, X. Sun, X. Song, Y. Ren, P.F. Shan, Sci. Rep., **10**, 2020, 14790.
- [2] M.M. Corrada, R. Brookmeyer, A. Paganini-Hill, D. Berlau, C.H. Kawas, Ann. Neurol., **67**, 2010, 114.
- [3] E.D. Parker, J. Lin, T. Mahoney, N. Ume, G. Yang, R.A. Gabbay, N.A. ElSayed, R.R. Bannuru, Diabetes Care, **47**, 2024, 26.
- [4] X. Li, X. Feng, X. Sun, N. Hou, F. Han, Y. Liu, Front. Aging Neurosci., **14**, 2022, 937486.
- [5] G.E.-S. Batiha, L.M. Alkazmi, E.H. Nadwa, E.K. Rashwan, A.M. Beshbishy, H. Shaheen, L. Wasef, JDDT, **10**, 2020, 187.
- [6] V. Kumar, Phytother. Res., **20**, 2006, 1023.
- [7] G. Rena, D.G. Hardie, E.R. Pearson, Diabetologia, **60**, 2017, 1577.
- [8] W. Kopp, Diabetes Metab. Syndr. Obes., **12**, 2019, 2221.
- [9] K. Śledzik, R. Płoska, M. Chmielewski, A. Barembruch, A. Szmelter-Jarosz, A. Kędzierska-Szczepaniak, P. Antonowicz, Int. J. Environ. Res. Public Health., **20**, 2023, 1954.
- [10] W. Kitajewska, W. Szeląg, Z. Kopański, Z. Maslyak, I. Sklyarov, JCHC, **1**, 2014, 3.
- [11] H. Xu, Y. Jia, Z. Sun, J. Su, Q.S. Liu, Q. Zhou, G. Jiang, EEH, **1**, 2022, 31.
- [12] S. Arora, J.A. Santiago, M. Bernstein, J.A. Potashkin, Front. Nutr., **10**, 2023, 1213223.
- [13] L. Manderson, S. Jewett, Global Health., **19**, 2023.
- [14] Alzheimer's Association, Alzheimers Dement., **19**, 2023.
- [15] GBD 2021 Diabetes Collaborators, The Lancet, **402**, 2023, 203.

- [16] S. Sukhikh, O. Babich, A. Prosekov, O. Kalashnikova, S. Noskova, A. Bakhtiyarova, O. Krol, E. Tsvetkova, S. Ivanova, *Metabolites*, **13**, 2023, 513.
- [17] M. Przeor, *Pharmaceuticals*, **15**, 2022, 65.
- [18] D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiahmetova, N.M. Chervonnaya, A. V. MamLeev, E.T. Oganesyanyan, *Indones. J. Pharm.*, **31**, 2020 131.
- [19] E.K. Kilari, L. Sudeepthi, N. Rao, S. Sreemanthula, P.K. Kola, *EEB*, **13**, 2015, 25.
- [20] N. Phootha, N. Yongparnichkul, Z. Fang, R.Y. Gan, P. Zhang, *Phytomed. Plus*, **2**, 2022, 100375.
- [21] S. Bhatt, T. Behl, A. Sehgal, S. Singh, N. Sharma, S. Chigurupati, A.S. Ahmed, S.B.V. Gari, *ESPR*, **29**, 2022, 27172.
- [22] D. Kaur, R. Shri, A. Kamboj, *Pharmacogn. J.*, **9**, 2017, 638.
- [23] L.C. Hsu, Y.J. Ko, H.Y. Cheng, C.W. Chang, Y.C. Lin, Y.H. Cheng, M.T. Hsieh, W.H. Peng, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2012**, 2012, 497302.
- [24] D. Dhingra Deepak, *Braz. J. Pharm. Sci.*, **57**, 2021, e18891.
- [25] S. Yousuf, S. Marifatul Haq, A. Rasool, M. Zulfajri, M.M. Hanafiah, H. Nafees, S. Tasneem, M. Mahboob, *J. Tradit. Chin. Med. Sci.*, **7**, 2020, 301.
- [26] M. Aslam, N. Sultana, *Turk. J. Pharm. Sci.*, **12**, 2015, 327.
- [27] N. Joshi, M. Parle, *IJPT*, **5**, 2006, 15.
- [28] L.Y. Liao, Y.F. He, L. Li, H. Meng, Y.M. Dong, F. Yi, P.G. Xiao, *Chin. Med.*, **13**, 2018, 57.
- [29] M. Malík, P. Tlustoš, *Plants*, **12**, 2023, 1364.
- [30] S. Vyas, S.L. Kothari, S. Kachhwaha, *J. Herb. Med.*, **17–18**, 2019, 100291.
- [31] A.G. Panossian, T. Efferth, A.N. Shikov, O.N. Pozharitskaya, K. Kuchta, P.K. Mukherjee, S. Banerjee, M. Heinrich, W. Wu, D. an Guo, H. Wagner, *Med. Res. Rev.*, **41**, 2021, 630.
- [32] M. Amir, M. Vohra, R.G. Raj, I. Osoro, A. Sharma, *HSR*, **7**, 2023, 100092.
- [33] I.A. Sánchez, J.A. Cuchimba, M.C. Pineda, Y.P. Argüello, J. Kočí, R.B. Kreider, J.L. Petro, D.A. Bonilla, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **20**, 2023, 5298.
- [34] S. Kumar, S. Narwal, V. Kumar, O. Prakash, *Pharmacogn. Rev.*, **5**, 2011, 19.
- [35] C.A. Simões-Pires, B. Hmicha, A. Marston, K. Hostettmann, *Phytochem. Anal.*, **20**, 2009, 511.
- [36] S.S. Lopa, M.Y. Al-Amin, M.K. Hasan, M.S. Ahammed, K.M. Islam, A.H.M.K. Alam, T. Tanaka, M.G. Sadiq, *Int. J. Food Sci.*, **2021**, 2021, 8862025.
- [37] J. Secnik, E. Schwertner, M. Alvarsson, N. Hammar, J. Fastbom, B. Winblad, S. Garcia-Ptacek, D. Religa, M. Eriksdotter, *BMJ Open Diabetes Res. Care.*, **8**, 2020, e000833.
- [38] G. Mushtaq, N.H. Greig, J.A. Khan, M.A. Kamal, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **13**, 2014, 1432.
- [39] P. Zandi, B. Barabasz-Krasny, A. Stachurska-Swakoń, J. Puła, K. Możdżeń, *Ann. Univ. Paedagog. Crac., Stud. Natur.*, **3**, 2018, 90.
- [40] L. Ma, J. Song, Y. Shi, C. Wang, B. Chen, D. Xie, X. Jia, *Molecules*, **17**, 2012, 8633.
- [41] Y. Shan, Y. Zheng, F. Guan, J. Zhou, H. Zhao, B. Xia, X. Feng, *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, **45**, 2013, 649.
- [42] R. Singh, M. Chaudhary, E.S. Chauhan, *J. HerbMed Pharmacol.*, **11**, 2022, 330.
- [43] O.S. Oladeji, A.K. Oyebamiji, *Heliyon*, **6**, 2020, e04150.
- [44] M. Monschein, K. Jaendl, S. Buzimkić, F. Bucar, *Pharm. Biol.*, **53**, 2015, 1576.
- [45] A. Nowak, M. Zagórska-Dziok, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Makuch, W. Duchnik, Ł. Kucharski, U. Adamiak-Giera, P. Prowans, N. Czapła, P. Bargiel, J. Petriczko, M. Markowska, A. Klimowicz, *Molecules*, **26**, 2021, 3456.
- [46] S. Okuyama, Y. Furukawa, M. Yoshimura, Y. Amakura, M. Nakajima, T. Yoshida, *Plants*, **10**, 2021, 1030.
- [47] A.G. Ramstead, I.A. Schepetkin, M.T. Quinn, M.A. Jutila, *PLoS One*, **7**, 2012, e50546.

- [48] L. Ivanauskas, K. Uminska, Z. Gudžinskas, M. Heinrich, V. Georgiyants, A. Kozurak, O. Mykhailenko, *Plants*, **13**, 2024, 120.
- [49] M. Dreger, A. Adamczak, K. Seidler-Łozykowska, K. Wielgus, *Herba Pol.*, **66**, 2020, 52.
- [50] W. Tang, H. Guo, J. Yin, X. Ding, X. Xu, T. Wang, C. Yang, W. Xiong, S. Zhong, Q. Tao, J. Sun, *PLoS One*, **17**, 2022, e0276176.
- [51] M. Suleman, A.U. Hassan., F. Fakhr I Abbas, *Bangladesh J. Bot.*, **50**, 2021, 417.
- [52] A. Poonia, 2020 [w:] H.N. Murthy, K.Y. Paek (Red.), *Bioactive Compounds in Underutilized Vegetables and Legumes*. Springer, Cham, 2021.
- [53] A.A. Karaçelik, H. Şahin, *JIST*, 2021, 2101.
- [54] Z.R. Nengroo, A. Rauf, *Grasas y Aceites*, **72**, 2021, e393.
- [55] J. Filon, *Cukrzyca-Wyzwanie Zdrowia Publicznego w XXI w, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok*, 2019.
- [56] M. Górską-Ciebiada, M. Loba, M. Barylski, M. Ciebiada, *Geriatrics*, **10**, 2016, 112.
- [57] S.Y. Tan, J.L. Mei Wong, Y.J. Sim, S.S. Wong, S.A. Mohamed Elhassan, S.H. Tan, G.P. Ling Lim, N.W. Rong Tay, N.C. Annan, S.K. Bhattamisra, M. Candasamy, *Diabetes Metab. Syndr.*, **13**, 2019, 364.
- [58] Diabetes Prevention Program Research Group, *N. Eng. J. Med.*, **346**, 2002, 393.
- [59] X. Pan, G. Li, J. Wang, W. Yang, J. Xiao, H. Cao, P. Liu, X. Jiang, Y. Jiang, J. Wang, H. Zheng, H. Zhang, P.H. Bennett, F.V.B Howard, D. Qing, *Diabetes Care*, **20**, 1997 537.
- [60] A. Ramachandran, C. Snehalatha, S. Mary, B. Mukesh, A.D. Bhaskar, V. Vijay, *Diabetologia*, **49**, 2006, 289.
- [61] J. Tuomilehto, J. Lindström, J.G. Eriksson, T.T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. Laaksio, A. Louheranta, M. Rastas, V. Salminen, M. Uusitupa, *N. Eng. J. Med.*, **344**, 2001, 1343.
- [62] U. Hostalek, I. Campbell, *Curr. Med. Res. Opin.*, **37**, 2021, 1705.
- [63] N.T. Shurrab, E.S.A. Arafa, *Obes. Med.*, **17**, 2020, 100186.
- [64] A. Kapłon-Cieślicka, K.J. Filipiak, *Choroby Serca i Naczyn*, **8**, 2011, 78.
- [65] M. McMacken, S. Shah, *J. Geriatr. Cardiol.*, **14**, 2017, 342.
- [66] N. Houstis, E.D. Rosen, E.S. Lander, *Nature*, **440**, 2006, 944.
- [67] Y.J. Liu, J. Zhan, X.L. Liu, Y. Wang, J. Ji, Q.Q. He, *Clin. Nutr.*, **33**, 2014, 59.
- [68] H. Alkhalidy, Y. Wang, D. Liu, *Nutrients*, **10**, 2018, 438.
- [69] A.D. Dahlén, G. Dashi, I. Maslov, M.M. Attwood, J. Jonsson, V. Trukhan, H.B. Schiöth, *Front. Pharmacol.*, **12**, 2022, 807548.
- [70] A. Kanwal, N. Kanwar, S. Bharati, P. Srivastava, S.P. Singh, S. Amar, *Biomedicines*, **10**, 2022, 331.
- [71] S. Padhi, A.K. Nayak, A. Behera, *Biomed. Pharmacother.*, **131**, 2020, 110708.
- [72] M. Przeor, *Pharmaceuticals*, **15**, 2022, 65.
- [73] N. Malviya, S. Jain, S. Malviya, *Acta Pol. Pharm.*, **67**, 2010, 113.
- [74] D.K. Patel, S.K. Prasad, R. Kumar, S. Hemalatha, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **2**, 2012, 320.
- [75] M. Alhujaily, W. Dhifi, W. Mnif, *Processes*, **10**, 2022, 2044.
- [76] A.M. Dirir, M. Daou, A.F. Yousef, L.F. Yousef, *Phytochem. Rev.*, **21**, 2022, 1049.
- [77] W. Ahmad, M. Ahmad, R.A. Khan, *Bangladesh J. Pharmacol.*, **14**, 2019, 80.
- [78] V. Demján, A. Sója, T. Kiss, A. Fejes, F.D. Gausz, G. Szűcs, A. Siska, I. Földesi, R. Tengölics, Z. Darula, D. Csupor, M. Pipicz, T. Csont, *J. Tradit. Complement. Med.*, **12**, 2022, 250.
- [79] N. Rani, N. Vasudeva, S.K. Sharma, *BMC Complement. Med. Ther.*, **12**, 2012, 145.
- [80] V. Chidrawar, N. Sheth, P. Trivedi, K. Patel, S. Shiromwar, *AYU*, **32**, 2011, 576.
- [81] C. Liao, M. Bao, Q. Hasi, Z. Chen, J. Qian, H. Baigude, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **35**, 2022, 425.
- [82] H. Yuca, M. Karadayı, S. Karakaya, A. Civaş, E. Tekman, Z. Guvenalp, *Chem. Biodivers.*, **20**, 2023, e202300922.

- [83] M. Khalil-ur-Rehman, 2021, 45 [w:] *Biomedical Applications in Health Sciences: Edition: II*, Biomed. Res., 2021.
- [84] N. Choudhary, P.K. Prabhakar, G.L. Khatik, S.R. Chamakuri, D. Tewari, A. Suttee, *Pharmacog. J.*, **13**, 2021, 765.
- [85] P. K. Yılmaz, A. Ertaş, M. Akdeniz, M.K. Avcı, U. Kolak, *Ind. Crops Prod.*, **141**, 2019, 111755.
- [86] L. Nahar, S.D. Sarker, *Rev. Bras. Farmacogn.*, **15**, 2005, 279.
- [87] J.A. Santiago, J.A. Potashkin, *Front. Aging Neurosci.*, **13**, 2021, 631770.
- [88] M.A. DeTure, D.W. Dickson, *Mol. Neurodegener.*, **14**, 2019, 32.
- [89] R.A. Armstrong, *Folia Neuropathol.*, **57**, 2019, 87.
- [90] M.V.F. Silva, C.D.M.G. Loures, L.C.V. Alves, L.C. De Souza, K.B.G. Borges, M.D.G. Carvalho, *J. Biomed. Sci.*, **26**, 2019, 33.
- [91] A.R. Monteiro, D.J. Barbosa, F. Remião, R. Silva, *Biochem. Pharmacol.*, **211**, 2023, 115522.
- [92] A.M. Bugaj, N. Jermakow, *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, **11**, 2016, 85.
- [93] X. Xia, Q. Jiang, J. McDermott, J.D.J. Han, *Aging Cell*, **17**, 2018, e12802.
- [94] L. Arab, M.N. Sabbagh, *J. Alzheimer's Dis.*, **20**, 2010, 785.
- [95] A. Jurcau, *Nutrients*, **13**, 2021, 282.
- [96] A. Palmioli, V. Mazzoni, A. De Luigi, C. Bruzzone, G. Sala, L. Colombo, C. Bazzini, C.P. Zoia, M. Inserra, M. Salmona, I. De Noni, C. Ferrarese, L. Diomede, C. Airoidi, *ACS Chem. Neurosci.*, **13**, 2022, 3152.
- [97] J.C. De La Torre, *J. Alzheimer's Dis.*, **20**, 2010, 861.
- [98] K.G. Yiannopoulou, S.G. Papageorgiou, *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, **12**, 2020.
- [99] H.A. Alhazmi, M. Albratty, *SPJ*, **30**, 2022, 1755.
- [100] L.K. Huang, Y.C. Kuan, H.W. Lin, C.J. Hu, *J. Biomed. Sci.*, **30**, 2023, 83.
- [101] J.K. Kim, S.U. Park, *EXCLI J.*, **16**, 2017 35.
- [102] F. Ahmed, R. Ghalib, P. Sasikala, K. Mueen Ahmed, *Pharmacogn. Rev.*, **7**, 2013, 121.
- [103] S.L.S. Min, S.Y. Liew, N.J.Y. Chear, B.H. Goh, W.N. Tan, K.Y. Khaw, *Biology*, **11**, 2022, 307.
- [104] W. Ahmad, M. Ahmad, M. Umar Khayam Sahibzada, A. Khusro, T. Bin Emran, A. Muhammedali Alnasrawi, J. Alkahtani, M.S. Elshikh, *Saudi J. Biol. Sci.*, **29**, 2022, 1887.
- [105] D. Sz wajgier, E. Baranowska-Wójcik, W. Kukula-Koch, K. Kowalik, M. Polak-Berecka, A. Waśko, *J. Funct. Foods*, **85**, 2021, 104645.
- [106] A. Kavaz Yüksel, E. Dikici, M. Yüksel, M. Işık, F. Tozoğlu, E. Köksal, *J. Food Meas. Charact.*, **15**, 2021, 4858.
- [107] S. Karakaya, I. Sutar, B. Aydin, B. Dursunoglu, S. Gözcu, O. Senol, B. Bayrak, H. Ozbek, M. Koca, S. Ceribasi, O.F. Yakinci, Z. Guvenalp, Y. Kadioglu, *Nat. Prod. Res.*, **36**, 2022, 1296.
- [108] V. Kumar Maurya, R. Singh, K. Pinki, M. Rizwan, T. Tripathi, D. saxena, *Eur. Chem. Bull.*, **12**, 2023 3308.
- [109] E. Jariene, M. Lasinskas, H. Danilcenko, N. Vaitkeviciene, A. Slepeliene, K. Najman, E. Hallmann, *Plants*, **9**, 2020, 1683.
- [110] A. Nowak, K. Cybulska, E. Makuch, Ł. Kucharski, M. Rózewicka-Czabańska, P. Prowans, N. Czapla, P. Bargiel, J. Petriczko, A. Klimowicz, *Molecules*, **26**, 2021, 3456.
- [111] K. Kowalik, M. Polak-Berecka, M. Predecka-Wróbel, D. Pigoń-Zajac, I. Niedźwiedz, D. Sz wajgier, E. Baranowska-Wójcik, A. Waśko, *Molecules*, **27**, 2022, 1006.
- [112] H. Feshchenko, S. Marchyshyn, L. Budniak, L. Slobodianiuk, R. Basaraba, *PhOL*, **2021**, 2021, 1464
- [113] T. Long, X. Chen, Y. Zhang, Y.J. Zhou, Y.N. He, Y.F. Zhu, H.J. Fu, L. Yu, C.L. Yu, B.Y.K. Law, J.M. Wu, D.L. Qin, A.G. Wu, X.G. Zhou, *Biomed. Pharmacother.*, **165**, 2023, 115261.

FIKOBILIPROTEINY – BARWNE BIAŁKA O NIETYPOWEJ STRUKTURZE, INTERESUJĄCYCH WŁAŚCIWOŚCIACH I ZASTOSOWANIU

PHYCOBILIPROTEINS – COLORFUL COMPOUNDS OF UNUSUAL STRUCTURE AND INTERESTING PROPERTIES AND APPLICATIONS

**Emilia Niemczyk, Jerzy Pogrzeba,
Jacek Lipok***

*¹Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski
ul. Oleska 48,
45-052 Opole
e-mail: jacek.lipok@uni.opole.pl

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Charakterystyka fikobiliprotein
1.1. Struktura fikobiliprotein
1.2. Różnorodność fikobiliprotein
2. Biosynteza fikobiliprotein
2.1. Struktura fikobilin
2.2. Wiązanie fikobilin do apoprotein
3. Pozyskiwanie fikobiliprotein
4. Użyteczne właściwości fikobiliprotein
Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Dr Emilia Niemczyk, w roku 2014 ukończyła studia na kierunku biotechnologia (specjalność biotechnologia w rolnictwie i produkcji żywności) na Wydziale Przyrodniczo-Technicznym Uniwersytetu Opolskiego. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 2023 roku, broniąc rozprawy doktorskiej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Jej zainteresowania naukowe obejmują naturalne metabolity mikroalg i cyjanobakterii, sposoby ich izolacji, oczyszczania oraz możliwości ukierunkowania ich produkcji, a także zielona chemia w zakresie baterii litowo-jonowych.



<https://orcid.org/0000-0003-0867-3587>

Mgr Jerzy Pogrzeba, w 2020 roku uzyskał tytuł zawodowy magistra w dyscyplinie chemia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W pracy podjął temat wpływu aminofosfonianów i boronianów na rozwój oraz metabolizm wybranych gatunków sinic. W tym samym roku rozpoczął kształcenie w Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Opolskiego w dyscyplinie chemia, w pracy podejmując problematykę zdolności cyjanobakterii do biosorpcji i biotransformacji wybranych leków przeciwzapalnych oraz wpływu tych substancji na badane mikroorganizmy. Zainteresowania naukowe autora koncentrują się na chemicznych aspektach cyjanobakterii, w tym oddziaływaniu substancji na te organizmy, ich chemiczną rolę w środowisku oraz na pozyskiwaniu metabolitów sinic i ich możliwym użyciu w chemii.



<https://orcid.org/0000-0001-6313-9913>

Prof. dr hab. Jacek Lipok, chemik i biotechnolog, absolwent specjalności Agrobiochemia, prowadzonej na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu. Zainteresowanie naturalnymi i syntetycznymi związkami chemicznymi, jako regulatorami aktywności owadów, zaowocowało obroną rozprawy doktorskiej. W późniejszym okresie podjął badania nad przemianami ksenobiotyków fosforoorganicznych w ekosystemach, koncentrując się na opracowaniu procedur umożliwiających śledzenie biotransformacji tych związków przez mikroorganizmy. Aktualne zainteresowania naukowe Autora związane są z: określeniem aktywności biologicznej naturalnych i syntetycznych związków chemicznych, w tym leków, ukierunkowaną biosyntezą modulatorów metabolizmu, szczególnie leków i natraceutyków oraz z analizą procesów biokatalitycznych i wykorzystaniem tych zjawisk w przemianach ksenobiotyków i tworzeniu nanostruktur. W badaniach lokowanych na pograniczu nauk chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, wykorzystuje metody spektroskopowe skojarzone z metodami chromatograficznymi oraz z metodami i technikami oceny aktywności organizmów, wywodzącymi się z nauk biologicznych.



<https://orcid.org/0000-0002-8567-5351>

ABSTRACT

Phycobiliproteins - colorful proteins produced by microalgae and cyanobacteria, owe their unique properties to prosthetic groups, which are open-chain tetrapyrroles. As they are produced in the biosynthesis process, phycobiliproteins possess special biotechnological potential also due to their useful physicochemical properties. A classic example is the use of these proteins - especially phycocyanin with an intense blue color - as natural dyes in the food, cosmetic and pharmaceutical industries. In the products to which they are added, they are responsible not only for color, but also for various biological activities, providing these products with additional values. In this category, the most frequently mentioned are the antioxidant properties of phycobiliproteins, which may be used in the treatment of neurodegenerative diseases, and the fluorescent properties, especially of phycoerythrin, which also predispose these proteins to use in biomedical research. The results of contemporary work on the acquisition and use of phycobiliproteins indicate that the key to the wider use of these substances is to understand the process of biosynthesis of individual groups of these colored proteins, as well as developing ways to effectively control their production. Due to the different physicochemical properties and biological activity of individual, structurally diverse phycobiliproteins, the specificity of the actions taken is extremely important in this case. Since there are real reasons to increase the scale of production of these substances by modifying the conditions of microalgae cultivation, we believe that obtaining larger amounts of specific phycobiliproteins in pure form will intensify the current use and open up new possibilities for the use of these valuable proteins.

Keywords: phycobiliproteins, cyanobacteria, phycocyanin, phycoerythrin, isolation methods

Słowa kluczowe: fikobiliproteiny, cyjanobakterie, fikocyjanina, fikoerytryna, metody izolacji

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

PBP	– fikobiliproteiny
PBS	– fikobilisomy
PE	– fikoerytryna
PC	– fikocyjanina
APC	– allofikocyjanina
PCB	– fikocyjanobilina
PEB	– fikoerytrobilina
PVC	– fikowiolobilina
PUB	– fikourobilina
CVB	– fikowiolobilina
HO	– oksygenaza hemu
BV IX	– biliwerdyna IX
ApcE	– liaza autokatalityczna
Apo-APC	– apo-allofikocyjanina
Cys	– cysteina
PcyA	– oksydoreduktaza fikocyjanobilina : ferredoksyna (EC:1.3.7.5)
PebA	– oksydoreduktaza 15,16-dihydrobiliwerdyna : ferredoksyna (EC:1.3.7.2)
PebB	– oksydoreduktaza fikoerytryna : ferredoksyna (EC:1.3.7.3)
PebS	– syntaza fikoerytrobiliny (EC:1.3.7.6)
HY2	– oksydoreduktaza fitochromobiliny : ferredoksyna (EC:1.3.7.4)
PcyX	– syntaza fikoerytrobiliny
PUBS	– syntaza fikourobiliny
DHBV	– dihydrobiliwerdyna
FDBR	– reduktazy bilin zależnych od ferredoksyny (ang. <i>Ferredoxin-Dependent Bilin Reductases</i>)
CA	– aklimatyzacja chromatyczna (ang. <i>Chromatic Acclimation</i>)

WPROWADZENIE

Bakterie fotosyntezujące (cyjanobakterie) oraz niektóre algi, są coraz częściej wymieniane, jako źródło cennych produktów naturalnych, o znaczącym potencjale komercyjnym. Oprócz wysokiej jakości przyswajalnych białek, kwasów tłuszczowych i witamin, organizmy te stały się źródłem fikobiliprotein - naturalnych barwników o szczególnych właściwościach [1, 2]. Wyizolowane po raz pierwszy w 1836 roku, fikobiliproteiny wciąż fascynują wyrazistym, intensywnie niebieskim zabarwieniem i różową fluorescencją. Absorbując kwanty światła o innej, niż chlorofile energii, barwniki te intensyfikują proces fotosyntezy w komórkach zawierających je autotrofów. Uczestniczą w ochronie przed reaktywnymi formami tlenu oraz stanowią zasobne źródło azotu, umożliwiając syntezę innych białek [1]. Fikobiliproteiny uznawane są za wysokowartościowe produkty naturalne wykazujące różnorodną aktywność biologiczną [2, 3]. Zaledwie kilka dekad temu zaczęto doceniać również prozdrowotne właściwości tych białek, stosowanych od dawna jako barwniki żywności [4].

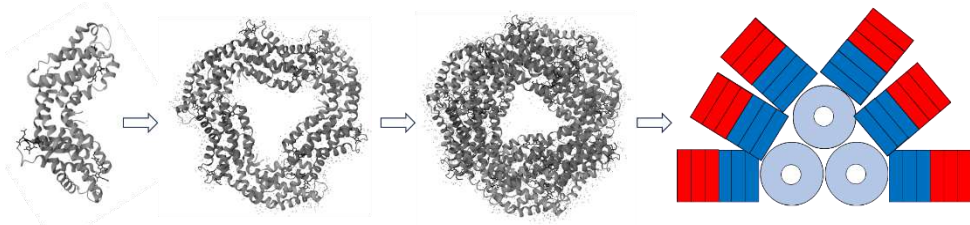
1. CHARAKTERYSTYKA FIKOBILIPROTEIN

Fikobiliproteiny to rodzina barwnych, hydrofilowych białek stanowiących ważny element aparatu fotosyntetycznego, głównie cyjanobakterii i czerwonych alg, chociaż substancje te zidentyfikowano również w komórkach mikroalg reprezentujących glaukofity i kryptomonady [4]. Obecność fikobiliprotein rozszerzających zakres długości fali światła absorbowanego przez typowe barwniki fotosyntetyczne (chlorofile, ksantofile oraz karotenoidy), umożliwia organizmom wykorzystującym te substancje zasiedlenie środowisk nieoptymalnych pod względem dostępu światła, a co za tym idzie rozwój w mniej sprzyjających warunkach. W ten sposób gatunki mikroalg wytwarzających te barwne białka zyskują przewagę ekologiczną. Szczególne znaczenie fikobiliprotein podkreśla fakt, że mogą stanowić nawet 60% wszystkich białek obecnych w komórkach cyjanobakterii [1, 5].

1.1. STRUKTURA FIKOBILIPROTEIN

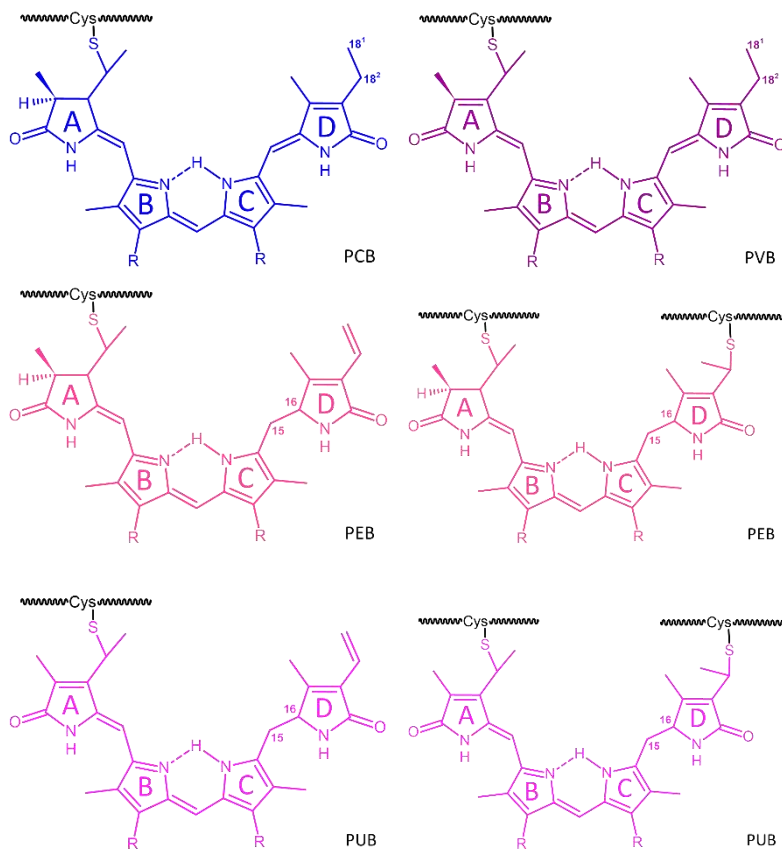
W budowie fikobiliprotein wyróżnia się apoproteinowy stelaż oraz związane kowalencyjnie grupy chromoforowe, nazywane fikobilinami [4, 6]. Białka fikobiliprotein zbudowane są z polipeptydowych podjednostek α oraz β , o masach cząsteczkowych odpowiednio 16-17 kDa i 18-19 kDa, tworzących heterodimery. Geny kodujące strukturę pierwszorzędową homologicznych podjednostek α i β , powstały na skutek duplikacji, a stopień homologii polipeptydów może wynosić nawet 25-30%. Najbardziej konserwatywna struktura aminokwasów występuje w obszarze reszt cysteiny, które wiążą fikobiliny. Podjednostki α i β nie są połączone mostkami disiarczkowymi, charakteryzują się strukturą zbliżoną do globiny z dodat-

kowymi helisami. $\alpha\beta$ -heterodimery fikobiliprotein tworzą trimery (heteroheksamery $(\alpha\beta)_3$) lub heksamery (heterododekamery $(\alpha\beta)_6$) w kształcie pierścienia - elementy składowe fikobilisomów (Rys. 1) [4, 7].



Rysunek 1. Oligomeryczne struktury fikobiliprotein (monomer → trimer → heksamer) oraz fikobilisom
 Figure 1. Oligomeric structures of phycobiliproteins (monomer → trimer → hexamer) and phycobilisome

Z kolei fikobiliny to grupa otwarcie łańcuchowych układów tetrapiolowych, w których pierścienie pirolowe (A, B, C i D) połączone są mostkami metinowymi. Chromofory fikobilinowe, w odróżnieniu do innych bilin jak np. hem, czy chlorofil, nie zawierają jonów metali. Zewnętrzne pierścienie pirolowe (A oraz D) związane są z atomem tlenu, natomiast pierścienie wewnętrzne (B i C) z resztami kwasu propionowego (Rys. 2). Masa cząsteczkowa tych związków wynosi blisko 600 Da. Pomiędzy polipeptydowym stelażem a układem pirolowym najczęściej występuje jedno wiązanie, jednakże w przypadku fikoerytrobiliny oraz fikourobiliny występują dwa wiązania (przy pierścieniach A i D) łączące je z peptydem. W komórkach cyjanobakterii zidentyfikowano cztery różne fikobiliny: niebieską fikocyjanobilinę (PCB), różową fikoerytrobilinę (PEB), fioletową fikowiobilinę (PVB) oraz żółtą fikourobilinę (PUB) [1, 8, 9].



Rysunek 2. Struktury chemiczne fikobilin cyjanobakterii, kowalencyjnie związanych z białkowym steżem (litera „R” przedstawia propionianowe łańcuchy boczne)

Figure 2. Chemical structures of cyanobacterial phycobilins covalently bound to a protein framework (the letter "R" represents the propionate side chains)

1.2. RÓŻNORODNOŚĆ FIKOBILIPROTEIN

Fikobiliproteiny cyjanobakterii dzieli się na cztery główne typy: fikocyjaninę (PC), fikoerytrynę (PE), fikoerytrocyjaninę (PEC) oraz allofikocyjaninę (APC). Charakterystykę każdego typu przeprowadza się na podstawie struktury oraz maksimum absorpcji światła: PC – maksimum absorpcji – 610-625 nm, PE – charakterystyczna absorpcja przy 490-570 nm, PEC – 575-620 nm, APC – z maksimum absorpcji – 650-660 nm [1, 4, 10]. Podział fikobiliprotein wynika z liczby oraz typu fikobilin przypadających na podjednostkę polipeptydową α lub β . Polipeptyd monomeru fikobiliprotein wiąże od jednego do trzech układów chromoforów. Cząsteczki bilinowe wiązane są przez reszty cystein łańcucha polipeptydowego wiązaniem tioeterowym (sulfidowym). Reszty aminokwasowe Cys α -84 oraz Cys β -84 są niezbędne do wiązania grup prostetycznych, natomiast

w zależności od typu fikobiliprotein, chromofory mogą być wiązane także przez inne reszty cysteiny (Tabela 1). Liczba chromoforów w podjednostce ($\alpha\beta$) fikocyjaniny i fikoerytrocyjaniny wynosi trzy, allofikocyjaniny dwie natomiast podjednostka ($\alpha\beta$) fikoerytryny zawiera aż pięć lub sześć fikobilin [1, 8, 10].

Tabela 1. Rodzaje fikobiliprotein z uwzględnieniem chromoforów

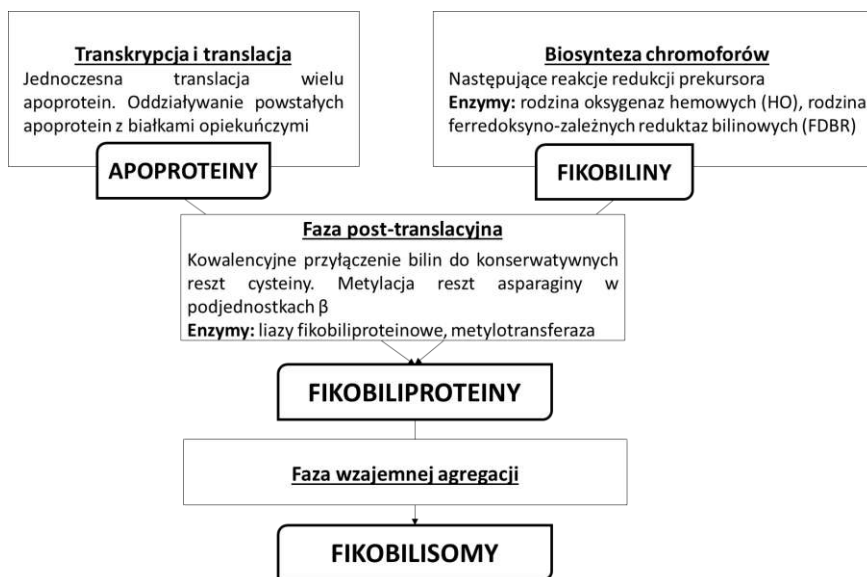
Table 1. Types of phycobiliproteins including chromophores

Fikobiliproteiny	Specyficzne reszty cysteinowe i związane z nimi fikobiliny					
	Cys α - 75	Cys α - 84	Cys α - 143	Cys β - 50,61	Cys β - 84	Cys β - 155
Allofikocyjanina		PCB			PCB	
Fikocyjanina (C)		PCB			PCB	PCB
Fikoerytrocyjanina		CVB			PCB	PCB
Fikocyjanina (R-I)		PCB			PCB	PEB
Fikocyjanina (R-II)		PEB			PCB	PEB
Fikocyjanina (R-III)		PUB			PCB	PCB
Fikoerytryna (kl. I)*		PEB lub PUB	PEB lub PUB	PEB lub PUB	PEB	PEB lub PUB
Fikoerytryna (kl. II)*	PUB	PEB lub PUB	PEB lub PUB	PEB lub PUB	PEB	PEB

*- Fikoerytryny klasy I posiadają pięć fikobilin, fikoerytryny klasy II sześć chromoforów

2. BIOSYNTeza FIKOBILIPROTEIN

W naturalnych warunkach, w pełni funkcjonalne fikobiliproteiny powstają w dwóch niezależnych szlakach przemian biochemicznych (Rys. 3). Pierwszy obejmuje biosyntezę bilin oraz transkrypcję i translację genu kodującego apoproteiny (1), a drugi odpowiada procesom modyfikacji potranslacyjnych, które polegają na kowalencyjnym wiązaniu chromoforów z polipeptydowym stelażem (2). Agregacja monomerów, trimerów lub heksamerów fikobiliprotein skutkuje powstaniem imponujących wielkością kompleksów białkowych – fikobilisomów (3) [4, 5, 8, 9]. W agregacji heksamerycznych dysków fikobiliprotein biorą udział specyficzne białka łącznikowe, a efektem tego procesu są struktury o kształcie cylindrów. Struktury te stanowią element konstrukcji kompleksów antenowych, wspomnianych już fikobilisomów. Masa cząsteczkowa tych specyficznych kompleksów białkowych może wynosić od 3000 do 7000 kDa [6, 7, 9].



Rysunek 3. Ogólny proces powstawania fikobiliprotein i fikobilisomów

Figure 3. General process of formation of phycobiliproteins and phycobilisomes

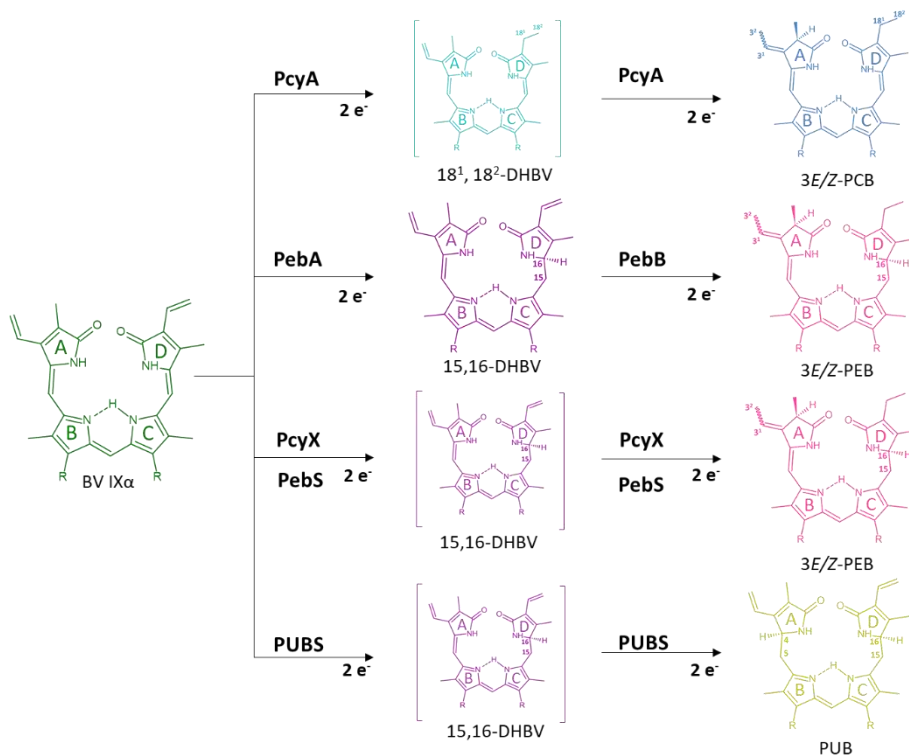
2.1. BIOSYNTENZA FIKOBILIN

Cyjanobakterie są zdolne do wytwarzania różnych pigmentów tetrapirolowych: chlorofili, hemów i fikobilin. Chromofory tetrapirolowe są pochodnymi porfiryn, których prekursorem jest kwas δ -aminolewulinowy (ALA) [1, 10]. W organizmach fotosyntezujących biosynteza fikobilin rozpoczyna się od kondensacji dwóch cząsteczek ALA. Sekwencja reakcji prowadzi do powstania protoporfiryny IX, ostatniego wspólnego elementu biosyntezy bilin, hemów oraz chlorofili. Enzym ferrochelataza (EC 4.99.1.1) katalizuje ostatni etap biosyntezy hemu, wprowadzając jony Fe^{+2} do protoporfiryny IX [1, 10, 11].

Synteza fikobilin następuje w wyniku otwarcia tetrapirolowego makropierścienia hemu katalizowanego przez oksygenazę hemu (HO; EC 1.14.99.3). W reakcji zależnej od tlenu powstaje biliwerdyna IX (BV IX). W komórkach cyjanobakterii BV IX jest prekursorem fikobilin. W wyniku redukcji biliwerdyny IX powstają fikobiliny o różnych właściwościach absorpcyjnych (Rys. 4). Reakcje te przeprowadzane są przez enzymy należące do rodziny reduktaz bilin zależnych od ferredoksyny (ang. Ferredoxin-Dependent Bilin Reductases; FDBR) występujących w roślinach, cyjanobakteriach oraz w cyjanofagach [12, 13]. FDBR to odmienne, ale blisko spokrewnione białka katalityczne: (1) oksydoreduktaza fikocyjanobilina : ferredoksyna (PcyA, EC:1.3.7.5), (2) oksydoreduktaza 15,16-dihydrobiliwerdyna : ferredoksyna (PebA, EC:1.3.7.2), (3) oksydoreduktaza fikoerytryna : ferredoksyna (PebB, EC:1.3.7.3), (4) syntaza fikoerytrobiliny (PebS, EC:1.3.7.6), (5) oksydoredu-

ktaza fitochromobiliny : ferredoksyna (HY2, EC:1.3.7.4), (6) syntaza fikoerytrobiliny (PcyX), (7) syntaza fikourobiliny (PUBS) [14]. Najwcześniejsz poznano strukturę PcyA, którą wyodrębniono z komórek *Nostoc* sp. PCC 7120 oraz *Synechocystis* sp. PCC 6803 [13-15]. BV IX jest substratem dla prawie wszystkich enzymów z rodziny FDBR, z wyjątkiem reduktazy PebB. Enzymy FDBR charakteryzuje podobna struktura kanapkowa (sandwiczowa): „ $\alpha/\beta/\alpha$ ”, różni je redukcja otwartej cząsteczki tetrapiolowej w specyficznej pozycji, co prowadzi do biosyntezy różnych fikobilin.

Biosynteza fikocyjanobiliny (PCB) katalizowana jest przez PcyA w toku czteroelektronowej redukcji. PcyA redukuje grupę winylową pierścienia D biliwerdyny IX α , w wyniku czego powstaje związek pośredni - dihydrobiliwerdyna (18¹, 18²-DHBV). Następnie związek ten ulega kolejnej redukcji przy pierścieniu A, dając PCB. [13, 15]. Szlaki syntezy fikoerytrobiliny (PEB) scharakteryzowane zostały dla cyjanobakterii, kryptomonad i bakteriofagów - także cyjanofagów. W komórkach sinic oraz kryptomonad synteza PEB katalizowana jest w reakcjach, prowadzonych przez dwa enzymy FDBR (PebA i PebB). W cyjanofagach w redukcji bierze udział tylko jeden enzym (PebS lub PcyX) [13, 15]. Biosynteza PEB rozpoczyna się od redukcji BVIX przez PebA, na wiązaniu podwójnym, między pierścieniami C i D. Powstający związek 15,16-DHBV jest substratem oksydoreduktazy PebB. Obie reakcje redukcji wymagają dwóch elektronów, dostarczanych przez ferredoksynę [12, 16]. Niedawno przedstawiono dwa alternatywne szlaki biosyntezy PEB, zidentyfikowane w genomach fagowych. Syntazy PebS oraz PcyX katalizują czteroelektronową redukcję BV w jednym etapie, z utworzeniem związku pośredniego 15,16-DHBV. Syntaza PebS, mimo iż jest homologiem oksydoreduktazy PebA, zdolna jest do redukcji produktu pośredniego do PEB. Syntaza PcyX katalizuje tę samą reakcję co syntaza PebS, natomiast mechanizm katalityczny tej reakcji jest inny. Obie reduktazy charakteryzują się tylko 9% homologią sekwencji aminokwasów. Dopasowanie sekwencji aminokwasów wskazuje na pokrewieństwo PcyX z enzymami PcyA, co sugeruje, że PcyX pochodzą najprawdopodobniej od fagów infekujących alfa-proteobakterie. Enzym PUBS, odkryty stosunkowo niedawno, katalizuje reakcję biosyntezy fikourobiliny (PUB) [12, 14].



Rysunek 4. Biosynteza fikobilin z uwzględnieniem rodzaju enzymów z rodziny FDBR (litera „R” przedstawia propionianowe łańcuchy boczne)

Figure 4. Biosynthesis of phycobilins with regard to the type of enzymes from the FDBR family (the letter "R" represents the propionate side chains)

2.2. WIĄZANIE FIKOBILIN DO AOPROTEIN

Powstałe fikobiliny są następnie kowalencyjnie wiązane z apoproteinowym rdzeniem, utworzonym w procesie translacji, najczęściej z udziałem enzymów z rodziny liaz fikobiliproteinowych lub rzadziej w wyniku autokatalitycznych przemian. W pełni funkcjonalne fikobiliproteiny powstają na skutek potranslacyjnych modyfikacji: przyłączenia chromoforu oraz metylacji reszty asparaginy w podjednostkach β .

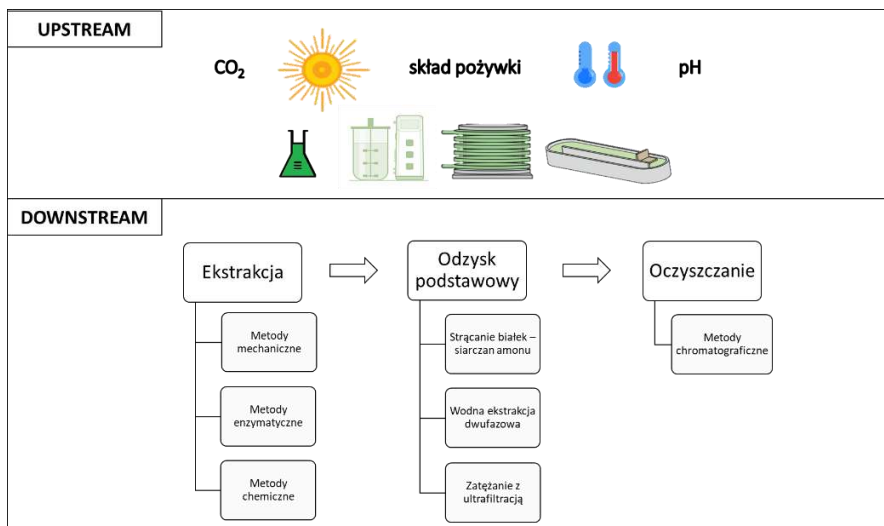
W komórkach cyanobakterii występują trzy rodziny liaz fikobiliproteinowych: liazy typu E/F, typu T oraz typu S/U. Liazy typu T specyficznie przyłączają fikobiliny do ściśle określonej reszty cysteinowej, natomiast liazy typu S nie są tak specyficzne, a tym samym są bardziej uniwersalne [6, 17]. Liazy typu E/F przeprowadzają specyficzne przyłączenie fikocyjanobiliny lub fikoerytrobiliny do reszty Cys-84 podjednostek α fikocyjaniny, fikoerytrocyjaniny i fikoerytryny [17-19]. Liazy typu S/U wiążą fikocyjanobiliny do obu podjednostek PC, PEC i PE. Istotną rolą liaz jest zapewnienie odpowiedniej stereochemii wiązania właściwej fikobiliny z odpowie-

dnia resztą cysteiny, zwłaszcza w przypadku, gdy dany gatunek zdolny jest do biosyntezy więcej niż jednego typu fikobiliny [8, 17]. Ponadto, liazy fikobiliprotein pełnią funkcję białek opiekuńczych lub ochronnych nośników, przejściowo wiążących nietrwałe produkty pośrednie. Niektóre liazy fikobiliprotein przeprowadzają izomeryzację fikobiliny podczas wiązania z resztą cysteiny. Opisano również enzymy należące do rodziny liaz fikobiliproteinowych, które odłączają bilinowy chromofor [20-22].

W przypadku fikobiliprotein produkowanych przez sinice, autokatalityczne wiązanie fikobiliny występuje rzadko. Dotychczas zaproponowano ten mechanizm w dwóch przypadkach: białka łącznikowego ApcE, łączącego rdzeń fikobilisomu z błoną tylakoidu oraz apo-allofikocyjaniny (apo-APC). W strukturze ApcE wyróżnić można domenę, która umożliwi wiązanie fikobiliny przy Cys-186. Efektywność przyłączania fikobilin w sposób autokatalityczny jest porównywalna do działania liaz fikobiliproteinowych, co sugeruje, że ApcE może być liazą autokatalityczną [6, 23].

3. POZYSKIWANIE FIKOBILIPROTEIN

Proces pozyskiwania metabolitów, w tym fikobiliprotein, z komórek fotoautotrofów można podzielić na dwie fazy. Najpierw zachodzi akumulacja pożądanych metabolitów w komórkach hodowanych cyjanobakterii [UPSTREAM], a następnie pozyskuje się konkretne substancje poprzez ekstrakcję wyodrębnionych frakcji z biomasy [DOWNSTREAM] (Rys. 5) [2, 3, 24].



Rysunek 5. Otrzymywanie fikobiliprotein z biomasy mikroorganizmów
Figure 5. Obtaining of phycobiliproteins from microbial biomass

3.1. AKUMULACJA FIKOBILIEPROTEIN

Efektywnej akumulacji fikobiliprotein sprzyja optymalizacja warunków wzrostu mikroorganizmów. Ponieważ produkcja metabolitów i rozwój sinic zależą nie tylko od czynników biotycznych, ale także od czynników abiotycznych (światło, temperatura, stężenie składników odżywczych, pH, zasolenie i skład chemiczny pożywki), zmieniając warunki hodowli można w pewnym stopniu kontrolować metabolizm tych mikroorganizmów [2, 24,25]. Osiągnięcie równowagi między wzrostem biomasy a wydajnością produkcji fikobiliprotein jest aktualnym wyzwaniem, a zrozumienie wpływu określonych czynników może być kluczem do uzyskania wysokich stężeń tych barwników w komórkach cyjanobakterii i alg. Optymalizacja parametrów działania fotobioreaktorów i optymalizacja składu pożywki to główne zmienne, wykorzystywane przez badaczy do szybkiej akumulacji fikobiliprotein [2, 3]. Drugim, poza sinicami, głównym źródłem pozyskiwania fikobiliprotein są czerwone mikro- lub makroalgi. Dobór warunków hodowli sprzyjających zwiększeniu produkcji biomasy bogatej w fikobiliproteiny jest jednym z narzędzi wykorzystywanych eksperymentalnie i przemysłowo.

Ustalono na przykład, że natężenie światła ma istotne znaczenie dla rozwoju cyjanobakterii oraz produkcji fikobiliprotein. Biosynteza białkowego rdzenia fikobiliprotein jest mocniej stymulowana w warunkach niskiego natężenia oświetlenia, ze względu na minimalne zużycie energii fotosystemów. Należy jednak pamiętać o tym, że intensywność światła umożliwiająca efektywny rozwój cyjanobakterii jest cechą specyficzną dla gatunku lub rodzaju tych mikroorganizmów [1, 9].

Udowodniono, że nie tylko natężenie światła, ale także jego barwa wpływa na produkcję fikobiliprotein sinic. Czerwona barwa światła może korzystnie wpływać na wzrost sinic i stymulować produkcję fikocyjaniny, z kolei światło niebieskie stymulowało produkcję fikoerytryny u krasnorostów [26]. Różna wrażliwość gatunków sinic na światło o określonej barwie, a zatem specyficznej długości fali i energii jest istotna w kontekście zasiedlania nisz środowiskowych. Fotony niebieskie, o relatywnie wysokiej energii mogą przenikać w głąb toni wodnej, dlatego w głębszych warstwach wody dostępne jest przede wszystkim światło niebiesko-zielone. Cyjanobakterie wykazują pewną formę fotomorfogenezy nazywaną aklimatyzacją chromatyczną (ang. Chromatic Acclimation; CA). Aklimatyzacja ta umożliwia zmianę składu fikobiliprotein prowadzącą do optymalnej absorpcji światła, a tym samym do efektywnego wykorzystania warunków oświetlenia na różnych głębokościach akwenu, w którym się rozwijają [1,2, 9].

Odczyn medium hodowlanego jest kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na procesy fizjologiczne i biochemiczne organizmów produkujących fikobiliproteiny [27]. Wytwarzanie tych barwnych białek przez cyjanobakterie roz-

wijające się w podłożach o różnych wartościach pH prawdopodobnie jest wartością specyficzną dla gatunku. Na przykład, w przypadku słodkowodnego gatunku *Anabaena fertilissima* najwyższe stężenie fikobiliprotein uzyskano, gdy wartość pH pożywki wynosiła 7,5 [28]. Halofilny gatunek sinicy *Arthrospira platensis*, ze względu na wysoką zawartość fikocyjaniny, jest głównym mikroorganizmem używanym w przemysłowej produkcji tego niebieskiego barwnika. *Arthrospira platensis* może rozwijać się w warunkach zasadowych (pH 10,5), unikając konkurencji ze strony innych mikroorganizmów fotosyntezujących [27].

Innym sposobem kontroli produkcji fikobiliprotein może być wzbogacanie pożywki hodowlanej poprzez dodanie fitohormonów lub stymulatorów wzrostu roślin. Podobieństwo metaboliczne organizmów fotosyntetycznych, uzasadnia stosowanie regulatorów wzrostu. Zaobserwowano, że kwas giberelinowy 3 indukował wzmożoną produkcję fikobiliprotein i wzrost komórek *Microcystis aeruginosa*. Hormon ten prawdopodobnie wpływa na pobieranie składników pokarmowych. Wykazano też, że obecność auksyny - kwasu indolo-3-masłowego w hodowli *Nostoc linckia* zwiększa produkcja fikobiliprotein [29].

Niektóre związki stosowane jako pestycydy, charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, mogą więc być wymywane do wód powierzchniowych i oddziaływać na żyjące tam organizmy. Jedną z takich substancji jest herbicyd glifozat, który wywarł negatywny wpływ na wytwarzanie pigmentów białkowych przez *Oscillatoria limnetica* [30]. Natomiast obecność tego fosfonianu w hodowli *Microcystis aeruginosa* skutkowałą zwiększeniem zawartości niebieskiej fikocyjaniny [31]. Wyniki badań dotyczące obecności glifozatu w środowisku życia *Arthrospira maxima* wskazują, że wytwarzanie niebieskiego barwnika było stymulowane obecnością tego fosfonianu [32]. W odniesieniu do cyjanobakterii zauważono także, że insektycyd malation powoduje gwałtowny spadek stężenia fikobiliprotein, natomiast inny fosforoorganiczny insektycyd - chloropiryfos, spowalnia rozwój sinic [33].

3.2. POZYSKIWANIE FIKOBILIEPROTEIN

Izolacja fikobiliprotein z biomasy komórkowej to postępowanie wieloetapowe, którego szczegóły proceduralne mają ogromne znaczenie dla uzyskania produktu o odpowiedniej czystości. Zawartości fikobiliprotein oraz współczynnik czystości - wyrażony jako stosunek absorbancji mierzonej przy długości fali charakterystycznej dla danej fikobiliproteiny, do wartości absorbancji przy długości fali 280 nm (białka) (A_{\max}/A_{280}), w uzyskanym ekstrakcie komórkowym lub oczyszczonej frakcji, określa się spektrofotometrycznie używając równań chromatycznych [34]. Opisano wiele procedur, których głównym celem jest uzyskanie matrycy o odpowiednio wysokim współczynniku czystości oraz wysokiej zawartości fikobiliprotein. Najczęściej wy-

korzystywana procedura pozyskiwania fikobiliprotein zakłada zastosowanie trzech głównych metod: (i) ekstrakcji z celowo uszkodzonych komórek, (ii) odzysku podstawowego z ekstraktu komórkowego oraz (iii) zastosowanie zaawansowanych technik oczyszczania do uzyskania rozdzielonych frakcji [27, 35, 36].

Pierwszym etapem procedury otrzymywania fikobiliprotein jest ich ekstrakcja z komórek cyjanobakterii i alg. Ekstrahentami są roztwory wodne i bufory (szczególnie bufor fosforanowy). Do uzyskania uwolnionych pigmentów z biomasy wykorzystuje się również ekstrakcję rozpuszczalnikiem pod ciśnieniem, ekstrakcję cieczą jonową oraz ekstrakcję ditlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym [27]. W celu uwolnienia pigmentów wewnątrzkomórkowych stosuje się kilka technik destrukcji ścian komórkowych cyjanobakterii i mikroalg: obróbka mechaniczna (homogenizacja wysokociśnieniowa, mielenie perełkowe, ultradźwięki, pulsacyjne pole elektryczne, proces zamrażania-rozmrażania, szok osmotyczny i mikrofały), obróbka enzymatyczna i obróbka chemiczna [35-37]. Metody mechaniczne nie są selektywne i zużywają znaczne ilości energii, są jednak nietoksyczne, szybkie i odpowiednie do produkcji na dużą skalę. Z kolei zabiegi chemiczne i enzymatyczne są opisywane jako mniej odpowiednie do zwiększania skali ze względu na ich wysoki koszt, niską stabilność, czasochłonność i toksyczność [36, 37].

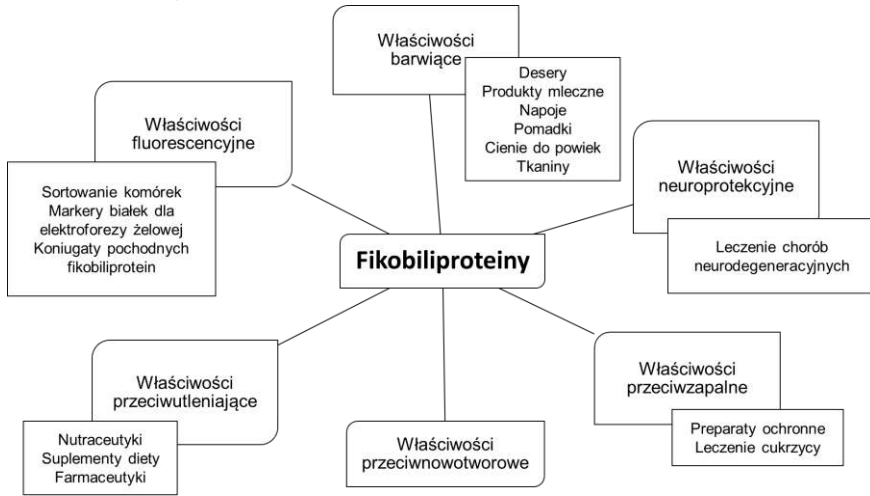
Kolejny etap procesu otrzymywania fikobiliprotein, odzysk podstawowy, przeprowadza się zwykle przez selektywne strącanie białek za pomocą siarczanu amonu. Najczęściej stosuje się frakcjonowanie dwustopniowe. W pierwszym stopniu wysycenie soli wynosi ok. 25%, w kolejnym od 50% do 70% [35]. Etap ten przeprowadza się również stosując wodną ekstrakcję dwufazową glikolem polietylenowym lub zateżanie z ultrafiltracją (30–50 kDa) [25].

Etap podstawowego oczyszczania, opiera się głównie na metodach chromatograficznych takich jak: chromatografia jonowymienna, chromatografia oddziaływań hydrofobowych, sączenie molekularne lub chromatografia hydroksypatytowa. Zastosowanie technik chromatograficznych pozwala osiągnąć bardzo wysokie wartości czystości otrzymanego produktu. Przy zastosowaniu chromatografii żelowej wartość współczynnika czystości dla fikocyjaniny wynosi powyżej 4,0, a przy zastosowaniu kilkukrotnej separacji z użyciem różnych złóż wzrasta do ok. 7 [35, 36].

4. UŻYTECZNE WŁAŚCIWOŚCI FIKOBILIPROTEIN

Fikobiliproteiny wykazują ważne dla ludzi i zwierząt właściwości, które wykorzystywane są w tworzeniu nowych produktów i w procesach biotechnologicznych (Rys. 6) [25, 37-39]. Intensywna barwa, brak toksyczności oraz rozpuszczalność fikobiliprotein w wodzie, umożliwia ich zastosowanie w przemyśle: spożywczym, farmaceutycznym oraz kosmetycznym, które stawiają wysokie wyma-

gania substancjom barwiącym. Niebieską fikocyjaninę otrzymywaną z komórek *Spiruliny*, wykorzystuje się do barwienia produktów mlecznych, słodczy, galaretek, napojów bezalkoholowych i gum do żucia [1, 25, 27]. W przemyśle kosmetycznym związki te pełnią nie tylko rolę pigmentów, ale również czynników przeciwutleniających, dzięki czemu uzyskane produkty charakteryzują się właściwościami przeciwstarzeniowymi [40]. Jako substancje naturalne, fikobiliproteiny stanowią cenną alternatywę dla barwników syntetycznych. Na przykład z uwagi na powinowactwo chemiczne, fikocyjaninę stosuje się do barwienia jedwabiu i bawełny [41].



Rysunek 6. Właściwości i zastosowanie fikobiliprotein

Figure 6. Properties and applications of phycobiliproteins

Bioaktywność fikobiliprotein można zaprezentować odwołując się do ich działania jako przeciwutleniaczy oraz związków ograniczających stany zapalne, proliferację komórek niektórych nowotworów oraz degenerację komórek nerwowych (Tabela 2). Właściwości przeciwutleniające oraz neuroprotektoryjne fikocyjaniny, wskazują na możliwość zastosowania jej w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych [39, 40, 42, 43]. Badania nad zastosowaniem fikocyjaniny jako przeciwutleniacza wykazały, że posiada aktywność neutralizowania różnych form reaktywnego tlenu: tlenu singletowego, rodnika alkoksylogowego, nadtlenu wodoru, rodnika hydroksylogowego, kwasu podchlorawego, anionu ponadtlenkowego, rodnika peroksylogowego oraz tlenu azotu [40]. Fikocyjanina może hamować działanie rodników nadtlenuazotynowych, zmniejszając w ten sposób uszkodzenia DNA [44]. Ponadto, ogranicza peroksydację lipidów oraz pośredniczy w zwiększeniu obecności enzymów antyoksydacyjnych [42, 43].

Tabela 2. Wybrane właściwości bioaktywne fikobiliprotein

Table 2. Selected bioactive properties of phycobiliproteins

Bioaktywność	Obiekt badań	Stężenie PBP	Lit.
Przeciwutleniająca (protekcyjna)	Eryocyty	0,01-1,00 μM	39
	Płytki krwi	0.5–10 nM	40
	Kardiomiocyty	10 μM	
	DNA	5-25 μM	44
	Komórki wątroby	200 mg/kg	45
	Komórki nerek	0,75-3,0 mg.kg	46
Przeciwzapalna	COX-2	1-100 μM	48
	Mieloperoksydaza	1-100 μM	
Inhibicja enzymów	α -amylaza	50-250 $\mu\text{g/ml}$	43
	α -glukozydaza	50-250 $\mu\text{g/ml}$	
	Lipaza trzustkowa	100, 200 mg/kg	40
Przeciwnowotworowa	Komórki raka piersi MDA-MB 231	100-500 $\mu\text{g/mL}$	49
	Komórki gruczolaka piersi MCF-7	0–40 μM	50
	Komórki ludzkiej białaczki K562	40-160 mg/l	
	Komórki raka prostaty	250-500 μg	
	Komórki ludzkiego czerniaka A375	0–40 μM	51

Korzystną aktywność fikocyjaniny odnotowano studiując jej zastosowanie w ograniczeniu ostrego uszkodzenia oksydacyjnego wątroby spowodowanego promieniowaniem rentgenowskim (badanie *in vivo*) [45] oraz w zapobieganiu stresowi oksydacyjnemu w ostrym uszkodzeniu nerek spowodowanym przez HgCl_2 [46]. Dotychczas zaproponowano kilka mechanizmów wyjaśniających sposób, w jaki fikobiliproteiny wyciszają i stabilizują reaktywne formy tlenu. Mechanizm działania fikocyjaniny jest podobny do powszechnie stosowanych przeciwutleniaczy; tokoferolu czy kwasu askorbinowego. Należy podkreślić, że zarówno fikobiliny jak i apoproteiny fikobiliprotein zaangażowane są w procesy antyoksydacyjne [47].

Zdolność barwnych białek do inaktywacji wolnych rodników, kluczowych w patogenezie różnych chorób związanych ze stresem oksydacyjnym, stała się przesłanką do badań nad wykorzystaniem tych makromolekuł w terapii niektórych chorób, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [40]. Działanie przeciwzapalne fikobiliprotein związane jest z hamowaniem aktywności COX-2, aktywności mieloperoksydazy, hamowaniem apoptozy i redukcją odpowiedzi autoimmunologicznej [48].

Już na początku lat 80-tych XX w. ustalono, że fikocyjanina może służyć jako cytotoksyczny fotouczulacz, i dzięki temu może znaleźć zastosowanie w terapii fotodynamicznej. Relatywnie niedawno stwierdzono, że białko to jest inhibitorem proteinaz i lipoksygenaz. Ustalono również, że obecność tego barwnika hamuje denaturację albumin oraz hemolizę wywołaną hipotonicznością w testach *in vitro* [43]. Fikocyjaninę otrzymaną z komórek cyjanobakterii zastosowano również w badaniach proliferacji komórek raka piersi MDA-MB 231, w których wykazywała fototoksyczność po naświetlaniu laserem emitującym światło o długości fali 625 nm. [49]. Wykazano także, że fikocyjanina hamuje proliferację komórek nowotworowych np. gruczolaka piersi MCF-7, ludzkiej białaczki K562 oraz ludzkiego czerniaka A375 [50, 51]. Z kolei połączenie fikocyjaniny, otrzymanej z komórek cyjanobakterii *Limnothrix*, z lekiem przeciwnowotworowym topotekaniem, indukowało apoptozę komórek patologicznych raka prostaty. Zatem PBP mogą okazać się czynnikiem wzmacniającym działanie dostępnych leków przeciwnowotworowych [50]. Interesujące i godne uwagi jest to, że fikobiliproteiny wykazują większe powinowactwo do komórek nowotworowych niż do komórek zdrowych, jednak mechanizm tego fenomenu wciąż pozostaje niejasny.

Fikocyjanina jest również, potencjalnym kandydatem do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, ze względu na hamowanie *in vitro* aktywności peptydazy dipeptydylowej IV oraz enzymów metabolizmu węglowodanów (α -amylazy i α -glukozydazy) [43]. Podobne właściwości tego barwnego białka - hamowanie aktywności lipazy trzustkowej, sugerują możliwe wykorzystanie tej substancji w przeciwdziałaniu otyłości [40].

Inna fikobiliproteina - fikoerytryna wykazuje intensywną fluorescencję, a przy tym wysoką fotostabilność i zdolność do koniugacji z różnymi produktami metabolizmu. Dzięki tym właściwościom, możliwe jest użycie tego białka jako bardzo efektywnego znacznika fluorescencyjnego w technikach diagnostycznych, badaniach biomedycznych oraz w biologii molekularnej [41, 51].

Fikobiliproteiny znajdują zastosowanie w cytometrii przepływowej, immunofenotypowaniu, mikroskopii fluorescencyjnej, sortowaniu komórek fluorescencyjnie aktywowanych oraz w immunologicznych testach fluorescencyjnych [51]. Interesującą cechą fikobiliprotein jest skłonność tych molekuł do tworzenia stabilnych koniugatów z cząsteczkami innych związków o istotnym znaczeniu biologicznym np. immunoglobulinami, biotyną lub białkiem A. Połączenie te są dobrym narzędziem diagnostycznym wykorzystującym dwukolorową fluorescencję. Badania nad właściwościami fikobiliprotein dotyczą również możliwości ich wykorzystania jako neutralnych substancji kontrastowych oraz do swoistego „impregnowania” struktur biologicznych i w konsekwencji do wzmocnienia efektu w ich obrazowaniu [51, 52].

Fikobiliproteiny można również zastosować w biologicznej metodzie otrzymywania nanocząstek srebra (Ag-NP), co potwierdzono stosując do tego celu fikocyjaninę wyizolowaną z trzech różnych gatunków cyjanobakterii [53]. Potwierdzono, że wyizolowane z komórek fikobiliproteiny mogą, w obecności światła, redukować kationy srebra, gdyż fikobiliny zdolne są do indukowania przejść elektronowych ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego, co następuje w efekcie absorpcji kwantów światła. Mechanizm w jaki fikocyjanina uczestniczy w tworzeniu Ag-NP, jest jednak wciąż przedmiotem badań.

UWAGI KOŃCOWE

Fikobiliproteiny - barwne białka wytwarzane przez mikroalgi eukariotyczne oraz sinice, zawdzięczają swoje unikatowe właściwości grupom prostetycznym, którymi są otwarte łańcuchowe tetrapiole. Jako powstające w procesie biosyntezy, fikobiliproteiny charakteryzują się szczególnym potencjałem biotechnologicznym także ze względu na swoiste właściwości fizykochemiczne. Klasycznym przykładem jest wykorzystanie tych białek - szczególnie fikocyjaniny o intensywnej niebieskiej barwie, jako naturalnych barwników w przemyśle spożywczym, kosmetycznym i farmaceutycznym. W produktach, do których są dodawane odpowiadają nie tylko za barwę, ale również za różnorodną aktywność biologiczną, zapewniając tym wytworom dodatkowe walory. W tej kategorii najczęściej wymienia się właściwości przeciwutleniające fikobiliprotein, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych oraz właściwości fluorescencyjne, na przykład fikoerytryny, które także predestynują te białka do zastosowania w badaniach biomedycznych. Wyniki aktualnych prac dotyczących pozyskiwania i wykorzystania fikobiliprotein wskazują, że kluczowe dla szerszego zastosowania tych substancji jest zrozumienie niuansów procesu biosyntezy poszczególnych grup tych barwnych białek, a w konsekwencji opracowanie sposobów skutecznej kontroli ich wytwarzania. Największe nadzieje w tej materii wiąże się z zastosowaniem modulatorów fizykochemicznych do regulowania metabolizmu mikroalg prokariotycznych, pod kątem uzyskiwania wysokich stężeń konkretnych fikobiliprotein w komórkach. Z uwagi na odmienne właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczną poszczególnych, zróżnicowanych strukturalnie fikobiliprotein, specyficzność podejmowanych działań jest w tym przypadku niezwykle istotna. Ponieważ istnieją realne przesłanki zwiększenia skali wytwarzania tych substancji poprzez modyfikację warunków hodowli mikroalg, uważamy, że pozyskanie określonych fikobiliprotein w maksymalnie czystej postaci zintensyfikuje aktualne wykorzystanie oraz otworzy nowe możliwości zastosowań tych cennych białek.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] I. N. Stadnichuk, P. M. Krasilnikov, D.V. Zlenko, *Microbiology*, 2015, **84**, 101.
- [2] M. Hsieh -Lo, G. Castillo, M.A. Ochoa-Becerra, L. Mojica, *Algal. Res.*, 2019, **42**, 101600.
- [3] V.K. Kannaujiya, D. Kumar, J. Pathak, R.P. Sinha, *Cyanobacteria, From Basic Science to Application*, Elsevier, Londyn, 2019.
- [4] E. Gantt, C.A. Lipschultz, J. Grabowski, B.K. Zimmerman, *Plant. Physiol.*, 1979, **63**, 615.
- [5] D.A. Bryant, G. Guglielmi, N.T. de Marsac, A.M. Castets, G. Cohen-Bazire, *Arch. Microbiol.*, 1979, **123**, 113.
- [6] W.M. Schluchter, G. Shen, R.M. Alvey, A. Biswas, N.A. Saunée, S.R. Williams, C.A. Mille, D.A. Bryant, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, **675**, 211.
- [7] F. Zhao, S. Qin, *J. Mol. Evol.*, 2006, **63**, 330.
- [8] H. Scheer, K. Zhao, *Mol. Microbiol.*, 2008, **68**, 263.
- [9] A.R. Grossman, L.G. Waasbergen, D. Kehoe, *Light Harvesting Antennas In Photosynthesis*, Springer, Dordrecht, 2003.
- [10] S.I. Beale, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 785.
- [11] H. Chakdar, S. Pabbi, *Frontier Discoveries and Innovations in Interdisciplinary Microbiology*, Springer, Nowe Delhi, 2016.
- [12] T. Dammeyer, N. Frankenberg-Dinkel, *Photochem. Photobio. Sci.*, 2008, **7**, 1121.
- [13] S.L. Tu, A. Gunn, M.D. Toney, R.D. Britt, J.C. Lagarias, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 8682.
- [14] B. Ledermann, M. Schwan, J.A. Sommerkamp, E. Hofmann, N. Frankenberg-Dinkel, *FEBS J.*, 2018, **285**, 339.
- [15] N. Frankenberg, J.C. Lagarias, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 9219.
- [16] T. Dammeyer, N. Frankenberg-Dinkel, *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 27081.
- [17] C.D. Fairchild, J. Zhao, J. Zhou, S.E. Colson, D.A. Bryant, A.N. Glazer, A. N., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 7017
- [18] A. Shukla, A. Biswas, N. Blot, F. Partensky, J.A. Karty, L.A. Hammad, L. Garczarek, A. Gutu, W.M. Schluchter, D.M. Kehoe, *PNAS*, 2021, **109**, 20136.
- [19] K.H. Zhao, M.G. Denga, M. Zheng, M. Zhou, A. Parbel, M. Storf, M. Meyer, B. Strohmann, H. Scheer, *FEBS Letters*, 2000, **469**, 9.
- [20] R. Gasper, J. Schwach, J. Hartmann, A. Holtkamp, J. Wiethaus, N. Riedel, E. Hofmann, N. Frankenberg-Dinkel, *J. Biol. Chem.*, 2017, 292.
- [21] M. Kupka, J. Zhang, W.L. Fu, J.M. Tu, S. Böhm, P. Su, Y. Chen, M. Zhou, H. Scheer, K.H. Zhao, *J. Biol. Chem.*, 2009, **284**, 36405.
- [22] K.H. Zhao, P. Su, J.M. Tu., X. Wang, H. Liu, M. Plöscher, L. Eichacker, B. YanG, M. Zhou, H. Scheer, *Biochemistry*, 2007, **104**, 14300.
- [23] I.C. Hu, T.R. Lee, H.F. Lin, C.C. Chiueh, P.C. Lyu, *Biochemistry*, 2006, **45**, 7092.
- [24] E. Manirafasha, T. Ndikubwimana, X. Zeng, Y. Lu, K. Jing, *Biochem. Eng. J.*, 2016, **109**, 282.
- [25] F. Pagels, A.C. Guedes, H.K. Amaro, A. Kijjoo, V. Vasconcelos, *Biotechnol. Adv.*, 2019, **37**, 422.
- [26] J.L. Godínez-Ortega, P. Snoeijs, D. Robledo, Y. Freile-Pelegrín, M. Pedersén, *J. Appl. Phycol.*, 2008, **20**, 253.
- [27] R.R. Sonani, R.P. Rastogi, R. Patel, D. Madamvar, *World. J. Biol. Chem.*, 2016, **7**, 100.
- [28] J.I.S. Khattar, S. Kaur, S. Kaushal, Y. Singh, D.P. Singh, S. Rana, A. Gulati, *Algal. Res.*, 2015, **12**, 463.
- [29] X. Pan, F. Chang, L. Kang, Y. Liu, G. Li, D. Li, *J. Plant. Phyciol.*, 2008, **165**, 1691.
- [30] J.M. Salman, E. Abdul-Adel, *Int. J. Pharmatech. Res.*, 2016, **9**, 446.
- [31] W. Wang, M. Jiang, Y. Sheng, *Environ. Chem.*, 2020, **40**, 342.

- [32] A. Piro, D.M. Nisticò, D. Oliva, F.A. Fagà, S. Mazzuca, *Microorganisms*, 2022, **10**, 1063.
- [33] Hemlata, T. Fatma, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 2009, **83**, 509.
- [34] C.S. Lobban, D.J. Chapman, B.P. Kremer, *Experimental phycology - A laboratory manual*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988.
- [35] G. Chamorro-Cevallos, V.C. Jesús, G.A. Gutiérrez-Rebolledo, M. Hernández-Ortega. L. Valadez-Carmona, A. Mojica-Villegas, G. Gutiérrez-Salmeán, *Int. J. Food. Nutriti. Sci.*, 2016, **3**, 275.
- [36] G. Nemer, N. Louka, E. Vorobiev, D. Salameh, J.M. Nicaud, R.G. Maroun, M. Koubaa, *Fermentation*, 2021, **7**, 36.
- [37] P. Ping, Y. Wu, G. Wang, T. Jia, Y. Zhang, *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 2017, **57**, 3840
- [38] M.U. Nethravathy, J.G. Mehar, S.N. Mudliar, A.Y. Shekh, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2019, **18**, 1882.
- [39] Q. Wu, L. Liu, A. Miron, B. Klímová, D. Wan, K. Kuča, *Arch. Toxicol.*, 2016, **90**, 1817.
- [40] B. Fernández-Rojas, J. Hernández-Juárez, J. Pedraza-Chaverria, *J. Funct. Food.*, 2014, **11**, 375.
- [41] S. Sekar, M. Chandramohan, *J. Appl. Phycol.*, 2008, **20**, 113.
- [42] C. Romay, J. Armesto, D. Ramirez, R. González, N. Ledon, I. García, *Inflamm. Res.* 1998, **47**, 36.
- [43] G. Prabakaran, P. Sampathkumar, M. Kavisri, M. Moovendhan, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **153**, 256.
- [44] V.B. Bhat, K.M. Madyastha, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, **285**, 262.
- [45] Q. Liu, W. Li, S. Qin, *Biomed. Pharmacother.*, 2020, **130**, 110553.
- [46] E. Garcia-Pliego, M. Franco-Colin, P. Rojas-Franco, V. Blas-Valdivia, J. I. Serrano-Contreras, G. Pentón-Rol, E. Cano-Europa, *Food. Funct.*, 2021, **12**, 2985.
- [47] P. Pleonsil, S. Soogarun, Y. Suwanwong, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2013, **60**, 393.
- [48] S.M. Bannu, D. Lomada, S. Gulla, T. Chandrasekhar, P. Reddanna, M.C. Reddy, *Curr. Drug. Metab.*, 2020, **20**, 967.
- [49] S. Bharathiraja, H. Seo, P. Manivasagan, M.S. Moorthy, S. Park, Oh J., *Molecules*, 2016, **21**, 1470.
- [50] S. Hao, S. Li, J. Wang, L. Zhao, C. Zhang, W. Haunng, C. Wang, *J. Agric. Food. Chem.*, 2018, **66**, 10921.
- [51] X. Qiang, L. Wang, J. Niu, X. Gong, G. Wang, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, **193**, 1910.
- [52] A. Andreoni, U. Bernini, M. Mastrocinque, E. Quarto, P. Russo, *J. Biochem. Bioph. Meth.*, 1990, **20**, 195.
- [53] N.E.A. El-Naggar, M.H. Hussein, A.A. El-Sawah A. A., *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 1.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 marca 2024 r.

LABORATORIA I PRACOWNIE MARI SKŁODOWSKIEJ-CURIE

LABORATORIES AND STUDIES MARIA SKŁODOWSKA-CURIE

Tomasz Pospieszny^{1*}, Ewelina Wajs-Baryła²

*¹Zakład Produktów Bioaktywnych, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
e-mail: tposp@amu.edu.pl

*²Wydawnictwo SOPHIA
ul. Relaksowa 28a, 02-796 Warszawa
e-mail: kontakt@wydawnictwosophia.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Cukrownia Krasiniec
2. Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie
3. Sorbona
4. Miejska Szkoła Fizyki i Chemii Przemysłowej
 - 4.1. Laboratorium w szopie na podwórzu przy ulicy Lhomond
5. Wydział Fizyki przy ulicy Cuvier
6. Instytut Radowy w Paryżu
 - 6.1. *Pavillon des Sources* w 2024 roku

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Prof. UAM dr hab. Tomasz Pospieszny urodził się w 1978 roku w Poznaniu. W 2002 roku uzyskał tytuł magistra chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2006 roku uzyskał na tej samej uczelni stopień doktora chemii. W 2016 roku przedstawił rozprawę habilitacyjną z chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Oprócz zainteresowań związanych z chemią produktów naturalnych, chemią środków bakteriobójczych, syntezę organiczną, fizykochemią organiczną, analizą spektroskopową, modelowaniem struktur, interesuje się także historią nauki i udziałem kobiet w nauce. Jest autorem lub współautorem blisko 50 publikacji naukowych oraz 14 książek z zakresu historii nauki w tym biografie Marii Skłodowskiej-Curie, Ireny Joliot-Curie i Lise Meitner.



<https://orcid.org/0000-0001-5071-7016>

Mgr Ewelina Wajs-Baryła jest absolwentką Wydziału Nauk Społecznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, historykiem-archiwistą oraz socjologiem reklamy i komunikacji społecznej. Założyła i prowadzi Wydawnictwo Sophia. Wspólnie z Tomaszem Pospieszny współpracuje przy tworzeniu programu edukacyjnego Piękniejsza Strona Nauki. Jest redaktorem naczelnym „Biuletynu Polskiego Towarzystwa Chemicznego”.



<https://orcid.org/0009-0007-7926-0014>

ABSTRACT

Marie and Pierre Curie are widely known as the discoverers of polonium and radium, as well as researchers of radioactivity. However, little is known about the places where they made breakthrough discoveries. Particularly famous is the shed located at 43 Lhomond Street, where the Curies carried out their pioneering work. Less known is the laboratory on Cuvier Street, where the Curies worked from 1904 until Pierre's tragic death. Marie Curie occupied this laboratory until 1914, when she moved to the Radium Institute at Pierre Curie Street, built especially for her needs. The laboratories where she learned experimental work are also important: in the sugar factory workshop in Krasiniec and the Museum of Industry and Agriculture in Warsaw. Another important issue is the "sensational news" related to the demolition that has been causing a stir in recent months, the so-called *Pavillon des Sources* (Pavilion of Sources).

Keywords: Museum of Industry and Agriculture in Warsaw, shed on Lhomond Street, laboratory on Cuvier Street, Radium Institute in Paris, *Pavillon des Sources*
Słowa kluczowe: Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie, szopa przy ulicy Lhomond, przy ulicy Cuvier, Instytut Radowy w Paryżu, *Pavillon des Sources*

WPROWADZENIE

Nazwisko Marii Skłodowskiej-Curie jest nierozzerwalnie związane z odkryciem polonu i radu, a także badaniem zjawiska radioaktywności. Niewiele jednak szerzej wiadomo o miejscach, w których Uczona wraz z mężem Piotrem Curie, a później samodzielnie prowadziła pionierskie prace nad chemicznymi i fizycznymi właściwościami pierwiastków radioaktywnych. Najszerzej opinii publicznej znana jest szopa znajdująca się na podwórzu przy ulicy Lhomond 42, gdzie małżonkowie Curie dokonali swoich pionierskich prac. Zdecydowanie mniej znane jest laboratorium przy ulicy Cuvier, gdzie Curie pracowali od 1904 roku aż do tragicznej śmierci Piotra, a później samodzielne prace prowadziła Maria. W 1914 roku uczona przeniosła się do wybudowanego specjalnie dla jej potrzeb Instytutu Radowego przy ulicy Piotra Curie. Niemniej jednak początki prac naukowych Marii Skłodowskiej sięgają pierwszych i zazwyczaj nieudanych prób eksperymentalnych w laboratoriach cukrowni w Krasieńcu czy Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie.

Warto się także zastanowić i wyjaśnić kwestie związane z przeznaczanym w ostatnich miesiącach do rozbiórki, a wzbudzającym wiele kontrowersji, tzw. *Pavillon des Sources* (Pawilon Źródeł).

1. CUKROWNIA KRASINIEC

Pierwszym laboratorium chemicznym, w jakim niespełna dwudziestoletnia Maria Skłodowska miała okazję pracować, było laboratorium zakładowe w cukrowni „Krasiniec” w Szczukach. W latach 1886–1889 była nauczycielką domową w rodzinie Juliusza Żorawskiego, zarządcy majątku Szczuki. Okna jej pokoiku na poddaszu wychodziły wprost na pole buraczane i kominy fabryczne. Cukrownia była na wskroś nowoczesna, zelektryfikowana, a okoliczne plantacje buraków – umiejętnie prowadzone – dawały doskonałe plony. W 1888 roku, po zawodzie miłosnym, Maria powróciła do planów dalszego kształcenia się. W poszukiwaniu możliwości nauki, zwróciła się do inż. Jana Wortmana, chemika, kierownika dobrze wyposażonego zakładowego laboratorium chemicznego cukrowni [1]. Maria często je odwiedzała i pod okiem Wortmana przeprowadzała pierwsze eksperymenty chemiczne. Wspólnie przerobili 20 lekcji chemii [2] z francuskiego podręcznika Edmonda Willma i Maurice’a Hanroita pt. *La traité de chimie minérale et organique* [3]. Tom pierwszy, *Chimie minérale* ukazał się w Paryżu w roku 1888 nakładem wydawnictwa Masson i był nowością. Dzięki dobrze prosperującej cukrowni Szczuki był dobrze skomunikowane z Warszawą i łatwo było dostać najnowsze książki [4]. 5 października 1888 roku Maria napisała do brata Józefa:

Wyobraź sobie, że uczyć się chemii z książki. Możecie sobie wyobrazić, jak mało mi to daje, ale co robić, skoro nie mam i nie wykonuję manipulacji ani praktycznych napraw... [4].

Jan Wortman wspominał:

[...] posiadała dzięki swemu ojcu znajomość fizyki co najmniej w takim stopniu, w jakim ją dawało ukończenie męskiego gimnazjum realnego. Natomiast o chemii posiadała wiadomości zaledwie elementarne, ponieważ wykłady tego przedmiotu w ówczesnych szkołach żeńskich ograniczały się do propedeutyki. Prosiła mnie więc o pożyczanie Jej jakiegoś obszernego podręcznika, o pomoc w nauce i o możliwość eksperymentowania w laboratorium cukrowni, wcale nieźle uposażonym w przyrządy i odczynniki. Genialność umysłu przyszłej uczoney ujawniła się już wtedy [3].

2. MUZEUM PRZEMYSŁU I ROLNICTWA

W 1890 roku Maria Skłodowska wróciła do Warszawy i przyjęła posadę guwernantki w domu rodziny Fuchśów na pół etatu [1]. Dzięki temu miała czas, aby dalej się dokształcać – tym razem w pracowniach chemicznej i fizycznej należących do Muzeum Przemysłu i Rolnictwa. Instytucja mieściła się w okazałym budynku przy Krakowskim Przedmieściu 66. Laboratoria zainstalowano na parterze i na pierwszym piętrze w małym budynku na dziedzińcu [5]. Były małe, bardzo zniszczone i źle wyposażone [6]. Pracował tam kuzyn Marii – Józef Jerzy Boguski, były asystent Dymitra Mendelejewa i specjalista od kinetyki chemicznej. Był także autorem tak zwanej reguły Boguskiego, która dotyczyła szybkości rozpuszczania się substancji stałych w cieczach. Boguski prowadził pracownię fizyczną, ale nie miał dla kuzynki wiele czasu i głównie była pozostawiona samej sobie – liczne doświadczenia, które próbowała odtworzyć na podstawie podręczników nie zawsze się udawały [1]. Pracownią chemiczną kierował Napoleon Milicer – uczeń Roberta Bunsena – doskonały nauczyciel i eksperymentator. W *Autobiografii* Uczona napisała:

Niedużo czasu poświęcić mogłam pracy w laboratorium. Zazwyczaj szłam tam dopiero wieczorem, po kolacji, albo w niedzielę. Na ogół zresztą zostawiano mnie samej sobie, próbowałam, więc tylko przerabiać doświadczenia, opisane w moich podręcznikach fizyki i chemii. Wyniki bywały nieraz zupełnie niespodziewane... Od czasu do czasu nieoczekiwany pomyślny rezultat podniecał moją odwagę i wiarę we własne siły, kiedy indziej znowu pogrążałam się w czarnej rozpacz z powodu

niepowodzeń i szkód, wywołanych przez mój brak doświadczenia. W sumie jednak zaczęłam w sobie rozwijać powoli zamiłowanie do badawczej naukowej pracy, przekonywując się jednocześnie własnym kosztem o tym, że postępy w tej dziedzinie robi się z trudem i bardzo powoli [7].



Rysunek 1. Laboratorium Chemiczne w Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie pod koniec XIX wieku. Muzeum Narodowe w Warszawie

Figure 1. Chemical Laboratory at the Museum of Industry and Agriculture in Warsaw at the end of the 19th century. National Museum in Warsaw



Rysunek 2. Laboratorium Fizyczne w Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie pod koniec XIX wieku. Muzeum Narodowe w Warszawie

Figure 2. Physical Laboratory at the Museum of Industry and Agriculture in Warsaw at the end of the 19th century. National Museum in Warsaw

Po latach, w trakcie wykładu wygłoszonego w Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie w październiku 1928 roku, Maria wyznała: *gdyby mnie w Warszawie dobrze nie nauczyli analizy prof. Milicer i doktor [Władysław] Kossakowski [asystent Milicera], nie wydzieliłabym radu...*[5, 8].

3. SORBONA

Jesienią 1891 roku Maria Skłodowska wyjechała na studia do Paryża. Jej mentorem podczas nauki na Wydziale Nauk Ścisłych paryskiej Sorbony był Gabriel Lippmann, dyrektor *Laboratoire des Recherches Physiques de la Sorbonne*, mieszczącego się na dziedzińcu tzw. starej Sorbony. W 1896 roku wracając ze stażu w laboratorium Lippmanna w Paryżu fizyk Marian Smoluchowski pisał do brata: *Lippmann sam nic się o roboty innych nie troszczy..., ledwie go trzy razy widziałem* [9]. Laboratorium Gabriela Lippmanna było dużym prostokątnym pomieszczeniem z małymi, krętymi drewnianymi schodami na każdym końcu, które prowadziły na galerię. Galeria biegnąca dookoła laboratorium była pełna szaf z książkami i aparaturą. Całość oświetlały lampy naftowe umieszczone pod sufitem. Drewniane stoły były pełne aparatury i wyposażenia. Laboratorium miało duże przeszklone okna na jednej ze ścian [6].



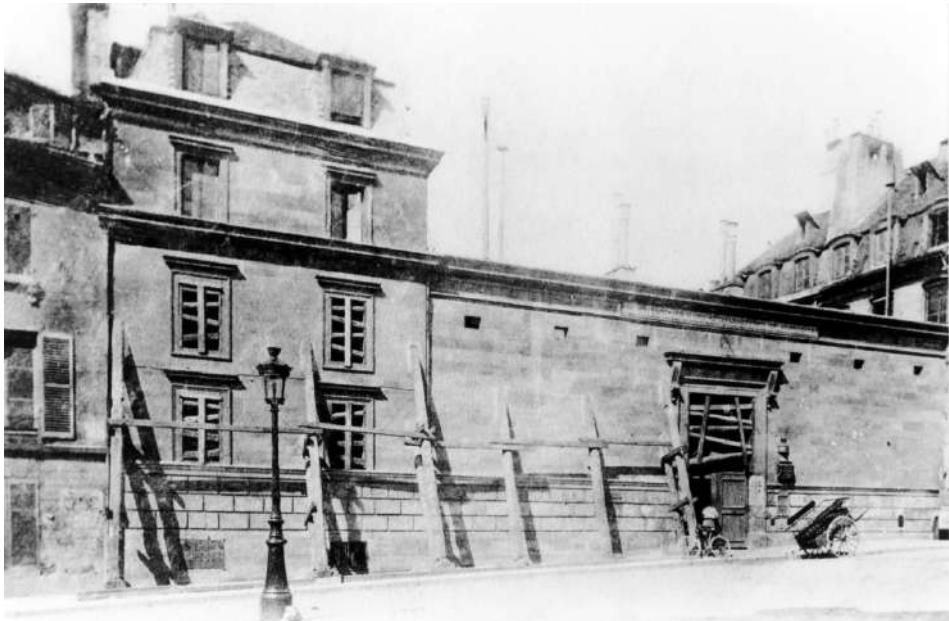
Rysunek 3. Laboratorium Gabriela Lippmanna od koniec XIX wieku. Pocztcówka. Domena publiczna
Figure 3. Gabriel Lippmann's laboratory from the end of the 19th century. Postcard. Public domain

Na przełomie 1893 i 1894 roku, dzięki wsparciu Lippmanna, Maria Skłodowska otrzymała od Towarzystwa Wspierania Przemysłu Krajowego płatne zlecenie na badania związane z właściwościami magnetycznymi stali: składem chemicznym

i hartowaniu. Problem stanowiło miejsce do pracy. W laboratorium Lippmanna na Sorbonie było zbyt ciasno na badania Marii i próbki stali. Brakowało także odpowiedniego sprzętu. Dlatego właśnie młoda badaczka poszukiwała odpowiedniego miejsca na swoje pierwsze poważne prace naukowe. Wiosną 1894 roku, dzięki prof. Józefowi Wierusz-Kowalskiemu, Maria poznała francuskiego fizyka Piotra Curie. Spotkanie to zmieniło naukę na zawsze.

4. MIEJSKA SZKOŁA FIZYKI I CHEMII PRZEMYSŁOWEJ

Monsieur Curie pracował w paryskiej Ecole municipale de physique et chimie industrielle (ESPCI) przy ulicy Lhomond 42. Laboratorium, jakim dysponował i którego był kierownikiem, nie było tak nowoczesne jak pracownie naukowe na Sorbonie, ale było w nim dużo miejsca na próbki Marii. Nie bez znaczenia był także fakt, że Piotr prowadził własne badania nad ciałami magnetycznymi, dzieląc je na diamagnetyczne, paramagnetyczne i ferromagnetyczne oraz przeprowadzał eksperymenty nad magnetycznymi właściwościami ciał w szerokim zakresie temperatur (od temperatury pokojowej do około 1400 °C). W swoim laboratorium Piotr Curie również udoskonalał przyrządy pomiarowe i konstruował nowe [10].



Rysunek 4. Wejście do Szkoły Fizyki i Chemii Przemysłowej przy ul. Lhomond 42 prowadzące na podwórze, gdzie mieściła się szopa małżonków Curie, ok. 1898. Musée Curie (Coll. ACJC).

Figure 4. Entrance to the School of Industrial Physics and Chemistry at ul. Lhomond 42 leading to the yard where the Curie couple's shed was located, circa 1898. Musée Curie (Coll. ACJC).

W laboratorium ESPCI Maria Skłodowska przeprowadziła badania nad próbkami stali i w 1897 roku, już jako Marie Curie (dwa lata po ślubie z Piotrem), opublikowała pierwszą pracę naukową pt. *Propriétés magnétiques des aciers trempés* [Właściwości magnetyczne stali hartowanych] [11].

Pod koniec 1897 roku Maria Skłodowska-Curie poszukiwała tematu rozprawy doktorskiej. Jej uwagę zwróciły tzw. promienie Becquerela. Dyrektor ESPCI, Paul Schützenberger, przydzielił jej dodatkowe, małe pomieszczenie na rozpoczęcie nowych badań. Był to przeszklony gabinet na parterze, który służył zazwyczaj jako schowek i mały warsztat mechaniczny [12]. To właśnie tutaj nastąpiła era atomu.

4.1. LABORATORIUM W SZOPIE NA PODWÓRZU PRZY UL. LHOMOND

W szopie przy ulicy Lhomond 42 Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie dokonali jednego z najbardziej przełomowych odkryć w historii nauki. Odkryli i wydzielili dwa nowe, wysoce radioaktywne pierwiastki chemiczne – polon i rad. Dalsze prace nad promieniowaniem uranu oraz polonu i radu wymagały przerobienia kilku ton rudy z Jáchymova. Ale przede wszystkim wymagały przestrzeni do magazynowania rudy i jej obróbki. Jedyne, co mógł małżonkom Curie zaproponować wspierający ich pracę Paul Schützenberger, to drewniana szopa z przeszklonym dachem w rogu podwórza ESPCI. Latem duszna i gorąca, zimą lodowata, a podczas deszczu z ciekącym, dziurawym dachem.

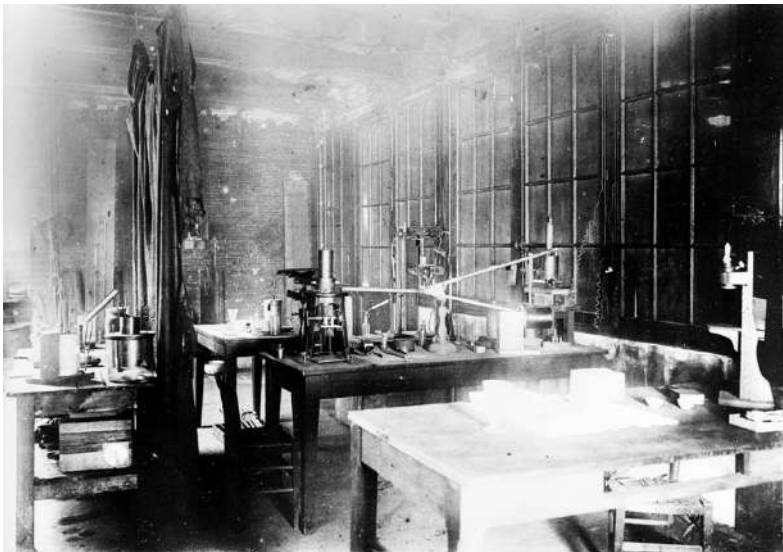


Rysunek 5. Laboratorium państwa Curie w szopie na podwórzu Szkoły Fizyki i Chemii Przemysłowej przy ul. Lhomond 42, 1898. Polska Akademia Nauk Archiwum w Warszawie
Figure 5. The Curies' laboratory in a shed in the yard of the School of Industrial Physics and Chemistry at ul. Lhomond 42, 1898. Polish Academy of Sciences Archive in Warsaw

Maria Skłodowska-Curie w *Autobiografii* wspominała:

Była to pozbawiona wszelkich sprzętów szopa z desek, o cementowej podłodze i oszklonym dachu, przez który miejscami przeciekał deszcz. Całe wyposażenie składało się ze zniszczonych drewnianych stołów, żelaznego pieca, dającego bardzo niedostateczne ciepło i z tablicy, na której Piotr chętnie pisał i rysował. Nie było tam wyciągu do robót, przy których wydzielają się szkodliwe gazy, trzeba było zatem wykonywać takie prace na podwórzu, gdy pogoda na to pozwalała. Podczas deszczu musieliśmy je prowadzić w szopie, przy otwartych drzwiach [7].

Fizyk niemiecki, Wilhelm Ostwald, który odwiedził Marię i Piotra w ich „nowym” laboratorium pisał: *wyglądało to tak jak stajnia albo piwnica na kartofle i gdybym nie widział stołu z probówkami, myślałbym, że to oszustwo!* [1].



Rysunek 6. Laboratorium państwa Curie w szopie na podwórzu Szkoły Fizyki i Chemii Przemysłowej przy ul. Lhomond 42, 1898. La bibliothèque numérique du Cirad en agronomie tropicale, domena publiczna

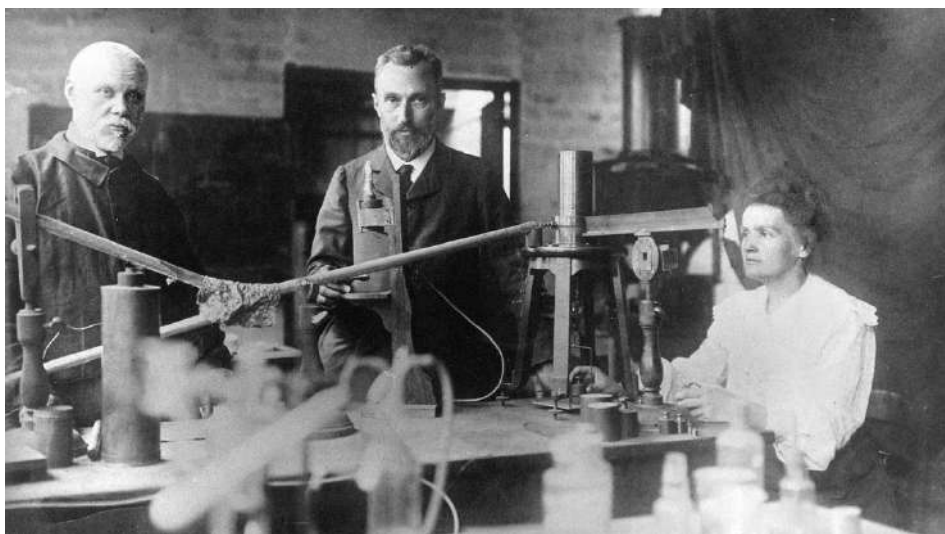
Figure 6. The Curies' laboratory in a shed in the yard of the School of Industrial Physics and Chemistry at ul. Lhomond 42, 1898. La bibliothèque numérique du Cirad en agronomie tropicale, public domain

Uczona po wielu latach pisała:

W naszej ubogiej szopie panował wielki spokój: czasami doglądając jakiegoś doświadczenia, przechadzaliśmy się po niej wzdłuż i w szerz, rozmawiając o bieżącej i przyszłej pracy. Kiedy nam było zimno, pokrzepiała nas szklanka gorącej herbaty.

Żyliśmy jedną tylko myślą, jak we śnie. [...] Zdarzało nam się powracać wieczorem po kolacji, by rzucić okiem na nasze królestwo. Bezcenne produkty, dla których nie mieliśmy pomieszczeń, leżały porozkładane na stołach i podłodze; ze wszystkich stron dostrzec było można słabo świecące kształty i ta poświata, jak gdyby zawieszona w ciemnościach, była wciąż od nowa przyczyną wzruszenia i zachwyty.

I oto w tej nędznej, starej szopie przeżyliśmy najlepsze, najciekawsze nasze lata, poświęcając całe dnie zamierzonemu dziełu. Często też musiałam w niej przyrządzać posiłek, ażeby nie przerywać jakiegoś ważnego doświadczenia. Niekiedy wypadało mi spędzać cały dzień na mieszanii gotującej się masy ciężkim prętem żelaznym, prawie tak wielkim, jak ja sama. Zdarzało się, że byłam wtedy naprawdę przemęczona. Kiedy indziej znów robota polegała na niezmiernie drobiazgowej i delikatnej krystalizacji frakcjonowanej w celu stężenia roztworu radu [7].



Rysunek 7. Maria i Piotr Curie oraz Gustave Bémont w szopie przy ul. Lhomond 42, ok. 1898. Domena publiczna

Figure 7. Marie and Pierre Curie and Gustave Bémont in the shed at ul. Lhomond 42, circa 1898. Public domain

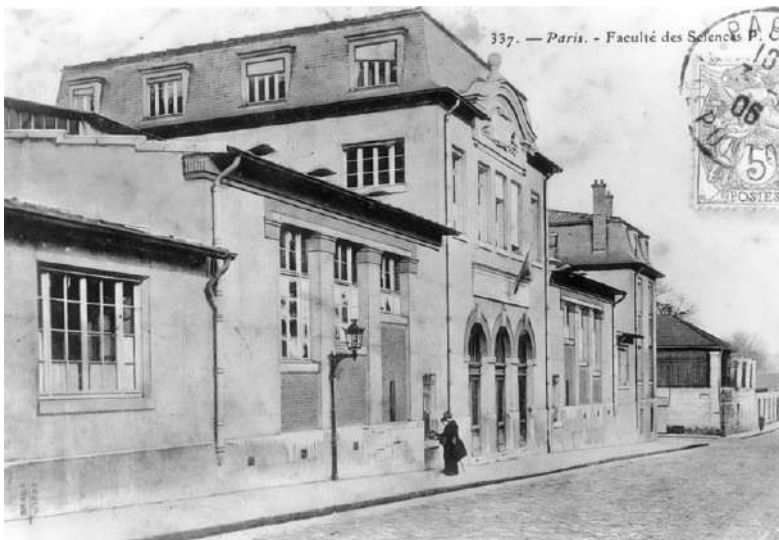
Uczeń Marii, François Canac, zapamiętał:

Pewnego dnia opowiedziała mi o gorączce, która opanowała ją wraz z Piotrem Curie w czasie odkrycia radu: „Myśleliśmy tylko o tym. Przyjechaliśmy wcześniej rano po kupieniu dużego bochenka chleba i prowiantu, bo jedliśmy obiad w laboratorium. Nie mieliśmy czasu wracać do domu. Musieliśmy działać szybko. Każdy dzień przynosił nam nowe wyniki” [13].

W latach 20. XX wieku podczas rozbudowy ESPCI stara szopa-laboratorium, w którym Maria i Piotr dokonali największych odkryć została zburzona.

5. WYDZIAŁ FIZYKI PRZY UL. CUVIER

W 1900 roku Piotr Curie został wykładowcą fizyki dla studentów medycyny. W budynku, będącym aneksem *Faculté des Sciences*, przy ulicy Cuvier 12 miał do dyspozycji dwa małe pokoiki, ale nie miał żadnego laboratorium. Odtąd musiał dzielić swój czas pomiędzy wykłady przy ul. Cuvier i laboratorium przy ul. Lhomond. W roku 1904 dobudowano do istniejącego budynku przy Cuvier nowy pawilon. Pod koniec stycznia 1904 roku Prezydent Republiki Emile Loubet i minister edukacji Joseph Chaumie odwiedzili gabinet Piotra Curie [14, 15]. Państwo Curie, po otrzymaniu Nagrody Nobla w dziedzinie fizyki pod koniec 1903 roku, stali się sławni z dnia na dzień. Prezydent Republiki 21 lipca 1904 roku zdecydował o utworzeniu katedry fizyki dla Piotra [14]. Kierownikiem laboratorium przy katedrze Piotra mianowano w listopadzie tegoż roku Marię, a w dniu jej trzydziestych siódmych urodzin – 7 listopada 1904 roku – Piotr Curie wygłosił pierwszy wykład jako profesor Sorbony w amfiteatrze *Faculté des Sciences* [15]. Kolejne dwa pomieszczenia przeznaczone na laboratorium Piotra Curie wraz z warsztatem wybudowano na terenie niewielkiego dziedzińca w 1905 roku i pod koniec lipca Państwo Curie ostatecznie opuścili laboratorium w ESPCI przy ulicy Lhomond [15]. Część okien wychodziła na elewację sąsiedniego budynku. Ostateczne prace nad przystosowaniem pomieszczeń dla Państwa Curie skończyły się w lutym 1906 roku [16].



Rysunek 8. Budynek Faculté des Sciences przy ulicy Cuvier 12. Poczтівka. Domena publiczna
Figure 8. Faculté des Sciences building at 12 Cuvier Street. Postcard. Public domain

George Jaffe, odwiedzający laboratorium w roku akademickim 1904–1905, pisał w liście do Wilhelma Ostwalda:

Tutaj, w Paryżu, pracuję z profesorem Curie, w którym znalazłem przywódcę równie życzliwego, jak i niezwykłego. [...] Jednak jego laboratorium jest wciąż w budowie i jest tam bardzo mało miejsca. Jest nas tylko dwóch badaczy oraz nauczyciele i asystenci, więc mamy częsty kontakt z [Piotrem] Curie [15].

Fizyk medyczny Stanisław Sabat w 1904 roku pracował w laboratorium Piotra i Marii. Był bardzo zaskoczony, że:

[sławni naukowcy] małżonkowie Curie pracują w bardzo skromnym instytucie (na rue Cuvier), obejmującym zaledwie kilka małych pokoi nadzwyczaj skąpo i prymitywnie umeblowanych i wyposażonych w bardzo skromną aparaturę naukową.

Prof. Curie przyjął mnie, jako wolontariusza do pracy naukowej w jego uniwersyteckim instytucie, chociaż, prawdę mówiąc, miejsca tam dla pracownika nowego prawie nie było, a nadzwyczaj skromny pod względem przestrzeni, umeblowania i aparatury naukowej zakład może zaledwie od biedy wystarczał dla kilku tam wówczas czynnych pracowników. Jako miejsce mojej pracy przydzielono mi stół w niewielkim pokoju, w którym stale pracowali małżonkowie Curie, przy drugim, nieco większym stole. Nieraz w trójkę przesuwaliśmy nasze stoły w celu udogodnienia sobie warunków przestrzennych w stosunkowo zbyt małej Sali, lub dla lepszego udostępnienia światła dziennego, wpadającego przez nieduże okna [17].

19 kwietnia 1906 roku Piotr Curie zginął pod kołami wozu konnego przy ulicy Dauphine. Staraniem profesorów fizyki: Gabriela Lippmanna, Edmonda Bouty'ego, Henri'ego Pellata i Pierre'a Janeta katedrę po mężu wraz z laboratorium powierzono Marii Skłodowskiej-Curie, która począwszy od 5 listopada tego roku kontynuowała zarówno wykłady jak i badania.

Dalszy rozwój laboratorium znacznie ułatwiło finansowe wsparcie amerykańskiego filantropa Andrew Carnegie'go, który w listopadzie 1906 roku założył fundusz stypendialny w jednym z amerykańskich banków. Gwarantowane odsetki wynosiły co najmniej 12 000 franków rocznie. Dzięki temu Maria miała fundusze na zakup sprzętu i odczynników, a także dzięki stypendiom nazywanym *les bourses des Curie*, na przyjęcie rocznie kilku asystentów–stypendystów z całego świata. Wśród Polaków, którzy byli beneficjentami stypendium, znaleźli się: Ludwik Wertenstein, Zygmunt Klemensiewicz, Henryk Jędrzejowski, Cezary Pawłowski i Jerzy Starkiewicz. Fundusz Carnegie-Curie działał do 1952 roku; po śmierci Marii przyznawanie stypendiów koordynowała jej córka Irena Joliot-Curie [18].



Rysunek 9. Maria Skłodowska-Curie w laboratorium przy ulicy Cuvier, ok. 1908. Fot. Henri Manuel. Musée Curie (Coll. ACJC)

Figure 9. Marie Skłodowska-Curie in the laboratory on Cuvier Street, circa 1908. Photo Henri Manuel. Musée Curie (Coll. ACJC)

Asystentka Uczonej ze Szwecji Ellen Gleditsch, która przybyła do Paryża w październiku 1907 roku, tak opisywała laboratorium:

Pomieszczenia, które miała do dyspozycji Maria Curie, były ulokowane rozłącznie. Przy wejściu, w pobliżu pokoju pełniącego funkcję biblioteki, znajdowało się duże biuro z przylegającym ciemnym pokojem. Trzeba było przejść przez podwórkę, by dostać się do dużego laboratorium, w którym można było znaleźć większość sprzętu naukowego. Obok znajdował się mały gabinet Marii Curie i inny pokój używany przez André Debierne'a [1].

Doktorant Marii, François Canac, zanotował po latach:

Małe laboratorium na rue Cuvier przylegające do P.C.N. [budyńku Faculté des Sciences] było odmiennym zbiorem pomieszczeń mniej lub bardziej dobrze zgrupowanych wokół wilgotnego dziedzińca. Na jego miejscu wzniesiono – już nie pamiętam jakim kredytem – mały budynek, który służył jako Laboratorium Chemii i Warsztat. Przy wejściu wąska biblioteka pełniła funkcję recepcji. Naprzeciwko było

małe studio fotograficzne, w którym pracowałem przez kilka miesięcy na początku mojego pobytu w laboratorium. [...]

Za dziedzińcem i dużym kwadratowym pokojem, w którym później pracowałem, znajdowało się prywatne laboratorium Madame Curie i jej prywatny gabinet. Bardzo trudno było się tam dostać: Madame Curie zasadniczo chciała mieć własny kąt, z dala od gości, przed którymi uciekała, a przede wszystkim z dala od dziennikarzy, których nienawidziła [13].



Rysunek 10. Maria Skłodowska-Curie w laboratorium przy ul. Cuvier. Kolekcja Tomasza Pospiesznego
Figure 10. Marie Skłodowska-Curie in the laboratory at ul. Cuvier. Tomasz Pospieszny's collection

W laboratorium przy ulicy Cuvier Maria Skłodowska-Curie prowadziła także w latach 1907–1910 zajęcia z fizyki dla dzieci w ramach eksperymentalnej szkoły nazywanej „Spółdzielnią”.

Zygmunt Klemensiewicz, stypendysta Marii od 1914 roku, pisał o laboratorium do Mariana Smoluchowskiego mało pochlebnie:

Pracuję jeszcze w starym instytucie [przy ulicy Cuvier]. Buda jest wstrętna, aparatów dużo i okropny nieporządek. Ostatecznie ma się jednak wszystko, co potrzeba. [...] Sama „patronka” jest sympatyczna, uprzejma i zdaje się więcej warta

niż się ogólnie mniema. Z drugiej strony nie dopisuje jej zdrowie, narzeka na brak czasu i laboratorium zostawia p. Debierne. Ten ostatni ma znowu swoje zajęcia itd., w rezultacie wszystko jest na głowie mechanika. [...] Kłopot jest także z biblioteką, której laboratorium prawie że nie posiada. W Sorbonie też nie wszystko można znaleźć i trzeba nieraz biegać po rozmaitych instytucjach. Mimo tych wszystkich braków pracuje mi się bez porównania lepiej niż w domu i bardzo rad jestem z przyjazdu [9].

Dzisiaj pod adresem rue Cuvier 12 mieści się *Paris Institute of Planetary Physics* i *Institut Langevin*, wchodzące w skład Uniwersytetu Paryskiego. Od ulicy Cuvier zachowała się oryginalna fasada budynku z napisem *Université de Paris Faculté des Sciences*. Pomieszczenia zajmowane przez laboratorium Curie w budynku głównym oraz sala wykładowa zostały zburzone w trakcie przebudowy. Na teren kompleksu wchodzi się od strony ulicy Jussieu. Na dziedzińcu zachował się stary pawilon laboratoryjny, w którym jest sala konferencyjno-historyczna oraz inscenizacja odtwarzająca laboratorium z początków XX wieku. Front pawilonu zdobi pamiątkowa tablica (Rys. 11).



Rysunek 11. Tablica pamiątkowa na budynku pawilonu laboratoryjnego na podwórzu przy ulicy Cuvier 12, Fot. Ewelina Wajs-Baryła, 2023

Figure 11. Commemorative plaque on the building of the laboratory pavilion in the yard at 12 Cuvier Street. Photo. Ewelina Wajs-Baryła, 2023

6. INSTYTUT RADOWY

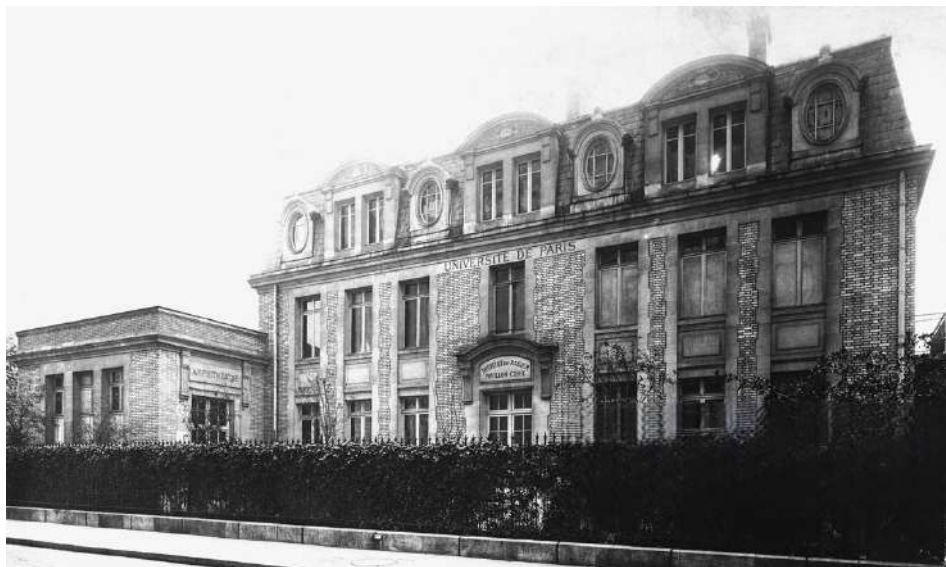
W 1911 roku Maria Skłodowska-Curie otrzymała Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii. Był to jeden z argumentów, który zdecydował o wygospodarowaniu przez rząd francuski funduszu na budowę Instytutu Radowego w Paryżu (podobny *Institut für Radiumforschung* – pierwszy na świecie – otwarto w 1910 roku w Wiedniu i kie-

rował nim Stefan Meyer). Ostatecznie koszt budowy pokryły Uniwersytet Paryski i Instytut Pasteura. Kompleks trzech budynków: Pracowni Fizycznej (*Pavillon Curie*), Pracowni Biologicznej (*Pavillon Pasteur*) i specjalistycznego magazynu do przechowywania radioaktywnych substancji (*Pavillon des Sources*) zaprojektował Henri-Paul Nenot – od 1882 roku naczelny architekt Sorbony. Placówka została wybudowana przy ulicy Pierre Curie nr 1. François Canac, wspominał:

Budowa Instytutu Radowego przy rue Pierre Curie była dla niej głównym zmartwieniem. Nie dogadywała się z Monsieur Nenotem, architektem Sorbony. Desperacko chciał zbudować dla niej małe okna, a ona zażądała dużych okien, aby wpuścić światło i słońce. Chciała też windy. Ten [planowany] luksus uznano [jednak] za nie do zniesienia. To był czas, kiedy wszystko, co akademickie, musiało być brzydkie i niewygodne. Dominował wzorzec Sorbony. Pewnego dnia ogłosiła wielkiemu architektowi: „Proszę poczekać, ja się tym zajmę”. Rzeczywiście mówiła tak dużo i tak konkretnie, że dostała prawie [wszystko] to, czego chciała. Małe okna zostawiliśmy od strony ulicy, aby przechodnie mogli je podziwiać, a duże od strony ogrodu.

Ogród! Z jaką miłością o niego dbała! Jeszcze zanim wylano fundamenty Instytutu, sadziła drzewa i urządziła grządki: „Dwa lata w ten sposób zyskałam – mówiła – ale nie uzgadniałam tego z panem Nenotem”. Sama posadziła pnące róże, które teraz pokrywają część ściany laboratorium. Mawiała do mnie: „Kiedy tu się osiedlimy, ogród będzie w dobrym stanie, a twoja mała [córeczka] Françoise będzie mogła przychodzić i bawić się w cieniu”.

Zawsze miała na stole kwiaty. Chciała też, żeby [wszystko] było uporządkowane – i to dobrze uporządkowane – to ona sama uporządkowała zawartość skrzynki ze szkłem w magazynku w piwnicy [13].



Rysunek 12. Pavillon Curie ok. 1920 roku. Musée Curie (Coll. ACJC)

Figure 12. Pavillon Curie circa 1920. Musée Curie (Coll. ACJC)

Ogród pełnił bardzo ważną funkcję w Instytucie Radowym – łączył obie jego części w sposób nieformalny: część fizyczną, którą zarządzała Maria Skłodowska-Curie i część biologiczną, której kierownikiem był dr Claudius Regaud. Pracownicy obu pawilonów spotykali się regularnie podczas przerw w pracy w ogrodzie, gdzie w lekkiej atmosferze mogli toczyć dyskusje, omawiać pomysły i wymieniać się poglądami naukowymi. Mimo odrębności i niezależności obie jednostki badawcze miały za zadanie ściśle ze sobą współpracować i tak też było. W ogrodzie odbywały się również wszystkie instytutowe uroczystości [19].

Nareszcie Maria Skłodowska-Curie otrzymała laboratorium skrojone na miarę swoich potrzeb. Oddano je do użytku we środku lata 1914 roku, tuż przed wybuchem I wojny światowej. Mimo braków personelu powołanego na front i działań wojennych już w 1916 roku w *Pavillon des Sources* uruchomiono aparaturę do zbierania emanacji radu – radioaktywnego gazu radonu – który szczelnie zamknięty w szklanych tubkach służył do leczenia; początkowo rannych na froncie, a potem także chorych na nowotwory. W sprawozdaniu działalności w latach 1914–1918 Uczona zapisała:

[...] *Stworzenie pierwszej usługi radioterapeutycznej przy użyciu rurek emanacyjnych. Rurki przygotowane były w laboratorium Madame Curie, w dużej mierze przez nią samą i używane do leczenia rannych, a także pacjentów cywilnych. Usługa została utrzymana w Instytucie Radowym i jest obecnie jedyną tego typu usługą państwową* [20].

Do Pawilonu Curie przylegał amfiteatr, w którym Maria Skłodowska-Curie wygłaszała wykłady. Na parterze budynku znajdowała się pracownia fizyczna, pracownia chemiczna – laboratorium Marii oraz jej biuro. Osobne, dyskretne boczne wejście było przeznaczone tylko dla Madame Curie. Miała też do dyspozycji własny aneks kuchenny, a w późniejszych latach niewielkie dodatkowe pomieszczenie z kozetką, na której mogła w ciągu dnia odpoczywać. Młodsza córka Uczonej Ewa Curie, zbierając informacje do książki o matce, zanotowała wspomnienia jej bliskich współpracowników:

Czas nie ma dla niej znaczenia, gdy trwają ważne prace. Często je obiad w swoim biurze [...]. Rozpacza, lamentuje, wydaje się najbardziej nieszczęśliwą kobietą na świecie, jeśli eksperyment się nie powiedzie [...]. Jest bardzo skrupulatna w gestach, bardzo zręczna, nigdy się nie waha, nigdy nie brudzi, jest bardzo ostrożna [21].

Doktorant uczoney François Canac zapamiętał, że Uczona:

Przychodziła do laboratorium wcześniej, a wychodziła późno. Podobała jej się ta atmosfera pracy i trudności, bo badania nie zawsze są łatwe [13].

Alicja Dorabialska, która jako stażystka przebywała w Instytucie Radowym w latach 1925–1926 wspominała:

W laboratorium Curie nie było żadnych formalności. Nikt pracownika nigdzie nie przydzielał, nie lokował i żadnej aparatury nie wyznaczał. Cała organizacja życia była oparta na wzajemnym porozumieniu się pracowników [naukowych], których zresztą było niewiele, zaledwie kilkunastu przybyłych z różnych stron świata [19].



Rysunek 13. Laboratorium Chemiczne w Pawilonie Curie. Musée Curie (Coll. ACJC)

Figure 13. Chemical Laboratory in Pavillon Curie. Musée Curie (Coll. ACJC)

W kompleksie znalazło się miejsce na liczne warsztaty (szklarski, mechaniczny i stolarski), pomieszczenie dla zwierząt, pralnię i dodatkowe pomieszczenia techniczne. Pojawił się też liczny personel pomocniczy. Na terenie instytutu oprócz laboratoriów i zaplecza technicznego, na wyższych kondygnacjach znalazły się mieszkania służbowe, gdzie mieszkali pracownicy i ich bliscy – nierzadko bowiem w Instytucie Radowym lub sąsiednich instytutach zatrudniano całe rodziny. Na przykład mechanik Georges Boiteux był nie tylko złotą rączką, ale także szoferem oraz – z racji mieszkania na terenie kampusu (jego żona Georgette była recepcjonistką w Instytucie Chemii) – po pracy zajmował się ogrodem instytutu [21].

Dzięki hojnym dotacjom Edmonda Rotshilda i Fundacji Rockefellera w 1928 roku obok Instytutu Radowego wybudowano Instytut im. Henri'ego Poincaré, który połączono krytą galerią na poziomie drugiego piętra [19].



Rysunek 14. Maria Skłodowska-Curie w Laboratorium Chemicznym Instytutu Radowego w Paryżu. Musée Curie (Coll. ACJC)

Figure 14. Marie Skłodowska-Curie at the Chemical Laboratory of the Radium Institute in Paris. Musée Curie (Coll. ACJC)

Uczennica i przyjaciółka domu, Eugénie Feytis-Cotton, wspominała:

Marie Curie była nie tylko wspaniałym kierownikiem laboratorium, jednocześnie kontynuowała swe własne prace naukowe zmierzające do otrzymania rzadkich substancji promieniotwórczych, radu D, polonu, aktynu, jonu i protaktynu. Idąc za przykładem Piotra Curie, darowała swemu laboratorium wyizolowane przez siebie substancje, których wartość mogłaby jej samej i córkom stworzyć znaczną fortunę. Nigdy jednak myśl taka nie przeszła jej nawet przez głowę. Jej oddanie bez reszty sprawom nauki, prostota obejścia z współpracownikami, zawiązujące się samorzutnie w różnych zakątkach gmachu dyskusje, które nieraz sama długo podtrzymywała siedząc na stopniach schodów wszystko to składało się na niezwykłą atmosferę laboratorium Marii Curie; atmosferę podniosłą, a zarazem rodzinną, tak bardzo sprzyjającą odkrywczej pracy naukowej [23].



Rysunek 15. Maria Skłodowska-Curie w gabinecie, który znajdował się obok laboratorium chemicznego. Musée Curie (Coll. ACJC)

Figure 15. Marie Skłodowska-Curie in the office located next to the chemical laboratory. Musée Curie (Coll. ACJC)

Po śmierci Marii Skłodowskiej-Curie dyrektorem Instytut Curie został jej wieloletni współpracownik André Debierne. Jej dzieło w instytucie kontynuowała także córka Irena Joliot-Curie [24].



Rysunek 16. Gabinet Marii Skłodowskiej-Curie. Stan współczesny. Fot. Ewelina Wajs-Baryła, 2023

Figure 16. Marie Skłodowska-Curie's office. Contemporary condition. Photo Ewelina Wajs-Baryła, 2023

W Instytucie Radowym w budynku *Pavillon Curie* znajduje się obecnie Musée Curie, współprowadzone przez Association Curie et Joliot-Curie i Institut Curie. Pierwsza skromna ekspozycja dokumentująca życie i dzieło rodziny Curie pojawiła się w budynku już w setną rocznicę urodzin Marii Skłodowskiej-Curie w 1967 roku. Wtedy też zmieniono nazwę ulicy na *rue Pierre et Marie Curie*. W dawnym instytucie Madame Curie zachował się praktycznie bez zmian jej gabinet. Nadal można swobodnie wejść do ogrodu i zobaczyć jak idea nieformalnych spotkań jest kontynuowana przez następne pokolenia naukowców – dookoła muzeum znajdują się instytuty badawcze.

6.1. PAVILLON DES SOURCES W 2024 ROKU

Przełom 2023 i 2024 roku przyniósł sensacyjną wiadomość, że pod rozbudowę Instytutu Curie będzie burzone paryskie laboratorium Madame Curie, a konkretnie Pawilon Źródeł (*Pavillon des Sources*). Warto podkreślić, że w budynku tym Maria Skłodowska-Curie nigdy nie prowadziła badań naukowych, ponieważ jej główne laboratorium i siedziba mieściły się zawsze w *Pavillon Curie*. Na planach architektonicznych z 1912 roku znajdują się informacje o umieszczeniu tam pomieszczeń roboczych i pomocniczych: lokalu przeznaczonego dla spektrometrii, magazynu odczynników chemicznych i związków radioaktywnych, ciemni fotograficznej, przebieralni dla pracowników etc. Ten niewielki budynek był wykorzystywany aż końca XX wieku [25].



Rysunek 17. Instytut Radowy w Paryżu od strony ogrodu; po prawej *Pavillon des Sources*. Musée Curie (Coll. ACJC)

Figure 17. The Radium Institute in Paris from the garden side; on the right, *Pavillon des Sources*. Musée Curie (Coll. ACJC)

W efekcie pełnienia zaplanowanej od początku roli magazynu źródeł radioaktywnych budynek jest skażony i stanowi problem dla Instytutu Curie, zajmuje także cenne miejsce na terenie niewielkiego *Campus Pierre-et-Marie-Curie*. Plany wyburzenia *Pavillon des Sources* i postawienia w jego miejsce nowego budynku dla badań nad leczeniem nowotworów zostały wstrzymane 5 stycznia 2024 roku przez francuską ministrowie kultury Rimę Abdul Malak. Neurobiolog Marc Joliot – prawnuk Marii Skłodowskiej-Curie i Piotra Curie, wnuk Ireny i Fryderyka Joliot-Curie, syn Piotra i Anny Joliot – naukowiec pracujący dla Francuskiej Komisji Energii Atomowej (CEA), powiedział o wyburzeniu: *Musimy i zamierzamy to zrobić [...] Jestem zagorzałym zwolennikiem [rozwoju] projektów naukowych [...] Chciałbym utrzymać ten budynek, ale badania nad rakiem są niezwykle ważne. [...] Maria Curie pracowała w tym Pawilonie, podobnie jak inni naukowcy – sporadycznie – gdy trzeba było wytworzyć preparat radioaktywny do dalszych badań* [26].

Budynek *Pavillon des Sources* jest skażony do tego stopnia, że obecnie przebywanie wewnątrz jest absolutnie zabronione i stanowi bezpośrednie zagrożenie zdrowia i życia [26].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają serdecznie podziękowania dyrekcji i pracownikom Musée Curie w Paryżu za udostępnienie zdjęć do niniejszego artykułu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] T. Pospieszny, *Maria Skłodowska-Curie. Zakochana w nauce*, Wydawnictwo Sophia & Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa 2024.
- [2] K. Kabzińska, M. Malewicz, J. Piskurewicz, J. Róziewicz, *Korespondencja polska Marii Skłodowskiej-Curie. 1881–1934*, Instytut Historii Nauki PAN, Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa 1994.
- [3] J. Wortman, *Wspomnienie z lat dawnych*, „Kurier Warszawski”, **114**, 1934, Nr 182, s. 2.
- [4] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP–EC / B1a11, *Copies des lettres de Marie Curie à sa famille polonaise, 1884–1934*.
- [5] D. Kamiński, *Historia miejsca. Dzieje posesji przy ulicy Krakowskie Przedmieście 66 na przestrzeni wieków*, Centralna Biblioteka Rolnicza im. Michała Oczapowskiego, Warszawa 2010.
- [6] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP–EC / B1a4, *Notes préparatoires et thématiques prises par Ève Curie*.
- [7] M. Skłodowska-Curie, *Autobiografia i wspomnienia o Piotrze Curie*, Dom Wydawniczo-Promocyjny GAL, Warszawa 2004.
- [8] J. Hurwic, *Maria Skłodowska-Curie i promieniotwórczość*, Wydawnictwo Edukacyjne ŻAK Zofii Dobkowskiej, Warszawa 2008.
- [9] A. Teske, *Marian Smoluchowski. Życie i twórczość*, PWN, Warszawa 1955.
- [10] P. Chrzastowski, *Przyrządy pomiarowe Piotra Curie i ich znaczenie dla nadań nad promieniotwórczością*, *Wiad. Chem.*, **78**, 2024, 1–2, s. 57.
- [11] M. Curie, *Propriétés magnétiques des aciers trempés*, *Comptes Rendus*, **125**, 1897, s. 1165.

- [12] I. Joliot-Curie, *Maria Curie, moja matka*, Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa 2020.
- [13] F. Canac, *Quelques souvenirs sur Madame Pierre Curie*, [w:] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP-EC / B1a8, *Articles et notes sur Marie Curie fournies par diverses personnalités*.
- [14] A. Hurwic, *Pierre Curie*, Flammarion, Paris 1995.
- [15] K. Blanc. Pierre Curie. Correspondances, Editions Monelle Hayot, Paris 2009.
- [16] N. Huchette, *A Stroll Through Paris with Pierre and Marie Curie*, Musée Curie, Paris 2022.
- [17] B. Sabat, *Na kanwie moich wspomnień o Marii ze Skłodowskich i Piotrze Curie*, odbitka ze „Służby zdrowia”, **16**, Warszawa 1950.
- [18] J. Piskurewicz, *Stipendia Carnegie–Curie. Maria Skłodowska-Curie i jej stypendyści*, Kwartalnik Historii Nauki i Techniki, **43**, 2001, Nr 3, s. 95.
- [19] A. Dorabalska, *Jeszcze jedno życie*, Fundacja Badań Radiacyjnych, Łódź 1998.
- [20] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP-EC / B1a5, *Études sur la Société des Nations, la Commission de Coopération*.
- [21] *Journée au laboratoire*, [w:] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP-EC / B1a8, *Articles et notes sur Marie Curie*.
- [22] A. Massiot, N. Pigeard-Micault, *Les coulisses des laboratoires d'autrefois*, Éditions Glyphe, Paris 2017.
- [23] E. Cotton, *Rodzina Curie i promieniotwórczość*, Wiedza Powszechna, Warszawa 1965.
- [24] T. Pospieszny, *Irena Joliot-Curie. Radowa dziedziczka*, Wydawnictwo Sophia & Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa 2023.
- [25] C. Maiani, N. Pigeard-Micault, *A quoi servait le pavillon des sources du laboratoire Curie?* <https://musee.curie.fr/blog/est-ce-que-le-petit-pavillon-faisait-partie-du-laboratoire-curie> [dostęp: 22 stycznia 2024].
- [26] Wywiad z Marc'em Joliot dla Radio France z 6 stycznia 2024 roku, https://www.francetvinfo.fr/culture/patrimoine/pavillon-des-sources-on-doit-le-faire-et-on-va-le-faire-reagit-marc-joliot-l-un-des-arriere-petits-fils-de-marie-curie-favorable-a-la-demolition_6286644.html [dostęp: 22 stycznia 2024].

Praca wpłynęła do Redakcji 26 stycznia 2024 r.

**WARSZAWSKI INSTYTUT RADOWY
DO 1939 ROKU.
W 92. ROCZNICĘ OTWARCIA**

**THE WARSAW INSTITUTE OF RADIUM
UNTIL 1939.
ON THE 92ND ANNIVERSARY OF ITS OPENING**

Tomasz Pospieszny^{1*}, Ewelina Wajs-Baryła²

*¹Zakład Produktów Bioaktywnych, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
e-mail: tposp@amu.edu.pl

*²Wydawnictwo SOPHIA
ul. Relaksowa 28a, 02-796 Warszawa
e-mail: kontakt@wydawnictwosophia.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Pracownia Radiologiczna
2. Instytut Radowy
2.1. Dar Narodowy
2.2. Rozpoczęcie budowy
2.3. Rola Bronisławy Dłuskiej
2.4. Przyszła kadra naukowa
2.5. Walka o fundusze na finansowanie budowy
2.6. 1033,33 mg radu
2.7. Otwarcie Instytutu
2.8. Pracownie Naukowe
2.9. Upamiętnienie
3. Park i pomnik Marii Skłodowskiej-Curie
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Prof. UAM dr hab. Tomasz Pospieszny urodził się w 1978 roku w Poznaniu. W 2002 roku uzyskał tytuł magistra chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2006 roku uzyskał na tej samej uczelni stopień doktora chemii. W 2016 roku przedstawił rozprawę habilitacyjną z chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Oprócz zainteresowań związanych z chemią produktów naturalnych, chemią środków bakteriobójczych, syntezę organiczną, fizykochemią organiczną, analizą spektroskopową, modelowaniem struktur, interesuje się także historią nauki i udziałem kobiet w nauce. Jest autorem lub współautorem blisko 50 publikacji naukowych oraz 14 książek z zakresu historii nauki w tym biografie Marii Skłodowskiej-Curie, Ireny Joliot-Curie i Lise Meitner.



<https://orcid.org/0000-0001-5071-7016>

Mgr Ewelina Wajs-Baryła jest absolwentką Wydziału Nauk Społecznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, historykiem-archiwistą oraz socjologiem reklamy i komunikacji społecznej. Założyła i prowadzi Wydawnictwo Sophia. Wspólnie z Tomaszem Pospiesznym współtworzy program edukacyjny Piękniejsza Strona Nauki. Jest redaktorem naczelnym „Biuletynu Polskiego Towarzystwa Chemicznego”.



<https://orcid.org/0009-0007-7926-0014>

ABSTRACT

In 1914, the second Radium Institute, after the Vienna Institute, was established in Paris. Maria Skłodowska-Curie became its director. It was a perfectly organized scientific and research facility. Almost immediately, the famous scientist began to think about creating a similar facility in Poland. Originally, the Radiological Laboratory was established in 1913 and was headed by Madame Curie from Paris. Madame Curie's dream became real only in the 1920s. The Radium Institute was opened in May 1932. It was the largest facility of this type in the world – it had a modern hospital and scientific and research facilities. The Radium Institute, as the Maria Skłodowska-Curie National Institute of Oncology, operates dynamically to this day.

Keywords: Radium Institute, Radium, Marie Skłodowska-Curie, Warsaw, Oncology
Słowa kluczowe: Instytut Radowy, Rad, Maria Skłodowska-Curie, Warszawa, Onkologia

WPROWADZENIE

Rozwijać pracownie naukowe, które Pasteur nazywał „świętymi przybytkami ludzkości”, – ułatwiać zadania tym co pracują dla nauki, – otaczać opieką młodzież pragnącą wiedzy, aby pozyskiwać pracowników przyszłości, – stwarzać warunki, w którychby wrodzone a cenne zdolności mogły się uświadamiać i poświęcać służbie ideału, – nadto prowadzić społeczeństwo drogą potęgi, tak duchowej jak i materialnej.

Marya Skłodowska-Curie [1]



Rysunek 1. Instytut Radowy przy ulicy Wawelskiej 15 w Warszawie w dniu uroczystego otwarcia, 29 maja 1932 roku. Narodowe Archiwum Cyfrowe. Domena publiczna

Figure 1. Radium Institute at 15 Wawelska Street in Warsaw on the day of its ceremonial opening, May 29, 1932. National Digital Archives. Public domain

Instytut Radowy w Warszawie był inwestycją niespotykaną i niezwykle innowacyjną. Powstał jako dar – hołd złożony największej polskiej Uczzonej – Marii Skłodowskiej-Curie. Do dziś na elewacji Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie przy ulicy Wawelskiej 15 w Warszawie (Rys. 1) widnieje napis *Marii Skłodowskiej-Curie w Holdzie*. Instytut wybudowano w dużej części ze składek społecznych. Mimo trudnych lat po odzyskaniu niepodległości społeczeństwo polskie zdobyło się na wysiłek współfinansowania jednej z najnowocześniejszych wówczas instytucji leczniczych na świecie.

Historia Instytutu Radowego jest nierozzerwalnie związana z wielkim marzeniem Marii Skłodowskiej-Curie, Jej patriotyzmem i dążeniem do rozwoju nauki o radioaktywności.

1. PRACOWNIA RADIOLOGICZNA

W 1912 roku powstał pomysł, aby namówić Marię Skłodowską-Curie do powrotu do Polski. Aby mogła kontynuować badania naukowe Towarzystwo Naukowe Warszawskie (TNW) podjęło się zorganizowania Pracowni Naukowej dla dalszych badań na radioaktywnością. Po miesiącach planowania, szukania funduszy i intensywnej wymianie korespondencji między Warszawą a Paryżem, 1 sierpnia 1913 roku, Pracownia Radiologiczna im. Mirosława Kernbauma (ucznia Madame Curie) przy ulicy Śniadeckich w Warszawie została otwarta [2]. Finansowanie zapewniła fundacja Józefa i Reginy Kernbaumów – rodziców tragicznie zmarłego Mirosława [3]. Maria Skłodowska-Curie objęła formalne kierownictwo nad pracownią (i dokonała uroczystego otwarcia w listopadzie 1913 roku), ale nie mogła i nie chciała opuścić Paryża. Głównym powodem był Instytut Radowy w Paryżu – specjalna placówka stworzona na potrzeby Uczzonej, której budowa dobiegała wtedy końca. Do pracy w Warszawie na stałe Maria oddelegowała z Paryża swoich uczniów Jana Danysza (jako kierownika) i Ludwika Wertensteina (jako asystenta). 10 grudnia 1912 roku w Paryżu Uczona zawarła z Danyszem i Wertensteinem umowę na trzy lata. Jeden z punktów głosił: *Asystenci obowiązują się oddawać całkowicie swój czas działalności dla pracowni, która obejmuje: a) Prowadzenie robót naukowych pracowni, b) Czynny udział w życiu naukowym polskim i c) Czynności mające na celu zabezpieczenie bytu materialnego pracowni* [4].

W *Autobiografii* Maria Skłodowska-Curie wspominała:

W roku 1912 miałam możliwość współtworzyć pracownię radiologiczną w Warszawie z tamtejszym Towarzystwem Naukowym. Powierzono mi jej kierownictwo. Chociaż nie mogłam opuścić Francji i wrócić do Polski, chętnie zgodziłam się zająć organizacją badań w nowej placówce. W roku 1913, kiedy moje zdrowie uległo poprawie, przyjechałam na uroczystość otwarcia do Warszawy. Zgotowano mi wówczas gorące przyjęcie. Zachowałam z niego niezatarte wspomnienie siły narodu, który potrafi zbudować rzecz pożyteczną w wyjątkowo trudnych warunkach politycznych [5].

Pracownia Radiologiczna w Warszawie, od 1914 roku pod kierownictwem Ludwika Wertensteina (Jan Danysz zginął na froncie w listopadzie 1914 roku), pracowała nieprzerwanie do wybuchu drugiej wojny światowej.

2. INSTYTUT RADOWY

W październiku 1921 roku Uczona przyjechała do Warszawy – po raz pierwszy do niepodległej Polski. Czas pobytu dzieliła pomiędzy wykłady, odczyty i spotkania oraz ukochaną rodzinę. *Pogoda jest wspaniała* – pisała 8 października do córki Ewy – *wieczory są bardzo zimne, dni pełne słońca i ciepłe, światło niezrównane* [6]. 11 października w liście do córki Ireny napisała: *Tutaj mówi się o zamiarze utworzenia Instytutu Radowego*. Natomiast w swoich skrupulatnie prowadzonych zapiskach, w zestawieniu zatytułowanym „Daty różne”, zanotowała: *Podróż M[arii] do Polski, [do] Warszawy – 2 października 1921 inicjatywa Instytutu Radowego – 18 października* [7]. Kilka miesięcy wcześniej, podczas pobytu w Ameryce, w czerwcu tego roku Uczona powiedziała do Polonii w Chicago:

Spółeczeństwo polskie potrzebuje bardzo pomocy w tej chwili i to w wielu kierunkach. Ośmielona przez sympatię, którą mi Kolonia polska tutejsza okazuje, przedstawiam jej jeden cel, który mi na sercu leży. Polska niepodległa powinna mieć jak każdy kraj swój instytut radowy. Początek tego instytutu istnieje w pracowni radiologicznej założonej za moją inicjatywą w Warszawie przez Towarzystwo Naukowe Warszawskie. Znaczna suma jest potrzebna, aby przekształcić pracownię tę w Instytut przeznaczony nie tylko dla prac naukowych, lecz również dla leczenia chorych bez względu na zamożność.

Gdyby Kolonia polska w Ameryce zechciała postawić sobie za cel jak najprędze utworzenie tego Instytutu, byłby to niewątpliwie czyn obywatelski wysokiej doniosłości [8, 9].

Pod koniec 1921 roku sprawa nabrała rozpędu. 27 listopada Maria Curie napisała do Ignacego Jana Paderewskiego:

Panie Prezydencie,

Pozwalam sobie prosić Pana o poparcie kwesty na cel, którego realizacja jest moim gorącym pragnieniem. Chodzi o stworzenie w Warszawie centralnego Instytutu Radowego, który miałby za zadanie leczenie radem i badania naukowe z tym związane. Rad i jego zastosowania stają się coraz ważniejsze w życiu każdego cywilizowanego narodu. Polska musi mieć co najmniej jedną instytucję państwową, podobną do tych, które świadczą podobne usługi w różnych krajach, szczególnie

w Ameryce. Mam nadzieję, że środki niezbędne do utworzenia nowoczesnego Instytutu da się znaleźć częściowo w Polsce, przy współpracy rządu, miasta Warszawy i narodu [10].

Miesiąc później dr Józef Skłodowski – brat Marii – pisał do niej w liście: *W tych dniach złożyłem już do zatwierdzenia projekt ustawy Towarzystwa Instytutu Radowego* [11]. Statut głosił m.in.:

Celem Towarzystwa jest urządzenie i utrzymywanie w Warszawie Instytutu Radowego, poświęconego badaniom naukowym nad radem i wogóle nad ciałami promieniotwórczymi, oraz zastosowaniu tychże ciał i innych źródeł energii promiennej w lecznictwie.

Dążeniem Towarzystwa jest otwarcie przy Instytucie własnej lecznicy dla chorych stałych i przy chodni pod kierunkiem lekarzy, mających prawo praktyki w Rzeczypospolitej Polskiej [...].

[Członkami-założycielami są]: *prof. Dr. Marja Skłodowska Curie, Dr. Med. Bronisława Dłuska, Dr. Grzegorz Drozdowicz, Prof. Dr. Józef Hornowski, Prof. Dr. Kazimierz Rzętkowski, Prof. Dr. Bronisław Sawicki, Dr. Med. Józef Skłodowski* [12].

W 1931 roku w statucie pojawił się dodatkowy zapis: *Wszelkie opłaty, pobierane od chorych, obracane będą w całości na potrzeby szpitala, oraz na badania naukowe prowadzone w Instytucie* [13].

Do członków założycieli szybko dołączyli: Kazimierz Białoszewski, Alicja Dorabialska, Ludwik Paszkiewicz, Stefan Pieńkowski, Wojciech Świętosławski i Adolf Wojciechowski. Dłuska napisała krótką biografię siostry skierowaną do amerykańskiej Polonii, którą wydała w formie książkowej „Gazeta Ludowa” w Chicago w 1921 roku [14].

2.1. DAR NARODOWY

Na paryskiej Sorbonie 26 grudnia 1923 roku – w 25. rocznicę ogłoszenia komunikatu o odkryciu radu – zorganizowano uroczystą akademię, na którą do Paryża przyjechało rodzeństwo Skłodowskich: Józef, Bronisława i Helena. Rząd francuski uhonorował Noblistkę Darem Narodowym – wypłacanym każdego roku w kwocie 40 000 franków. W tym samym czasie Polski Komitet do Zwalczenia Raka zwrócił się do społeczeństwa polskiego za pośrednictwem prasy z apelem o składanie ofiar na „Dar Narodowy dla Marii Skłodowskiej-Curie” – Instytut Radowy jej imienia. W marcu 1924 roku powołano *Komitet Daru Narodowego im.*

Marii Skłodowskiej-Curie w celu zbudowania Instytutu Radowego w Warszawie. Na jego czele stanęli Prezydent RP Stanisław Wojciechowski i marszałek sejmu Wojciech Trąpczyński [15]. Machina ruszyła.

Od samego początku zaangażowane w prace Towarzystwa było rodzeństwo Marii, a zwłaszcza Józef Skłodowski i Bronisława Dłuska – oboje lekarze.

9 marca 1925 roku Ludwik Wertenstein wygłosił w Muzeum Przemysłu i Rolnictwa w Warszawie – tam, gdzie Maria Skłodowska uczyła się analizy chemicznej – odczyt pt. *25 lat nauki o promieniotwórczości*, w którym powiedział:

Nie bylibyśmy godni nazwy Wielkiego Narodu, gdybyśmy nie umieli uczucia naszego w czyn zamienić, gdybyśmy nie zdołali dzieła naszej Rodaczki przeobrazić w dar dla Polski. Dar Narodowy dla Marji Skłodowskiej-Curie – w postaci Instytutu Radowego Jej Imienia poświęconego badaniu fizycznych i leczniczych własności ciał promieniotwórczych – będzie takim czynem, będzie właściwie darem Marji Skłodowskiej – dla Narodu, który go przyjąć i spożytkować potrafi [16].

Dochód z odczytu przeznaczono na budowę Instytutu. Dodatkowo Komitet Daru Narodowego dla Marii Skłodowskiej-Curie wydał go w formie broszury, co zapewniło dodatkowy dochód.

Mottem zbiórki funduszy na budowę był autograf Marii Skłodowskiej-Curie – jej słowa wypowiedziane do delegacji kobiet polskich – *Mojem najgorętszym życzeniem jest powstanie Instytutu Radowego w Warszawie.*

Marja Skłodowska-Curie

Faksymile zdołało serię pocztówek wydanych przez Komitet Daru Narodowego dla Marii Skłodowskiej-Curie (Rys. 2).



Rysunek 2. Poczтівka i znaczek emitowane przez Towarzystwo Instytutu Radowego oraz okolicznościowy stempel pocztowy. Archiwum Tomasza Pospiesznego

Figure 2. A postcard and stamp issued by the Radium Institute Society and a commemorative postmark. Tomasz Pospieszny's archive

Biuro Wykonawcze rozprowadzało plakaty z podobizną Marii, szereg broszur i książeczek poświęconych Uczonej, znaczki i cegiełki. *Skromna cena nalepek z podobizną Marii Skłodowskiej-Curie (10 gr.) umożliwi każdemu wzięcie udziału w „Darze Narodowym”, t.j. w powstającym Instytucie Radowym do walki z rakiem* – głosiły podpisy. Poczta Polska używała specjalnego stempla obok datownika na pocztówkach i listach: *Popieraj Instytut Radowym im. Marii Skłodowskiej-Curie (dla walki z rakiem)*. Wydano drukiem wspomnienia Marii o Piotrze Curie, dwa odczyty uczoney wygłoszone w Warszawie w 1925 roku oraz publikację jej autorstwa pt. *Jak powstał i jak się rozwija Instytut Radowy w Paryżu*. W każdym większym mieście działał oddział Komitetu, który kierował lokalną zbiórką pieniędzy: *Osoby pragnące współpracować z Komitetem – zwłaszcza na prowincji – są bardzo pożądane*. Kwesta na rzecz budowy instytutu odbywała się na niebywałą do tej pory skalę. W Biurze Komitetu Wykonawczego Daru Narodowego przy ulicy Nowy Świat 21 w Warszawie, oprócz nabycia cegiełki (Rys. 3) lub wykupienia członkostwa w Towarzystwie Instytutu Radowego, można było wypożyczyć przeźrocza do odczytów i wykładów o promieniotwórczości – oczywi-

ście połączonych z kwestą na rzecz budowy. W 1929 roku udział członka założyciela Towarzystwa wynosił 1000 złotych, a cegielkę można było nabyć za 100 złotych. Każdy, kto wykupił taką cegielkę miał prawo do specjalnej tabliczki – jedna ze ścian w korytarzu głównym na parterze szpitala pełna będzie w 1932 roku mosiężnych tabliczek z nazwiskami ofiarodawców. Komitet zbierał nie tylko pieniądze, ale także materiały budowlane: cement, deski i cegły, a także dary w postaci usług i elementów wyposażenia wnętrz [15].



Rysunek 3. Symboliczna cegielka wykupiona przez Helenę Skłodowską-Szalay w imieniu zmarłego w 1930 roku Kazimierza Dłuskiego. Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Figure 3. Symbolic brick purchased by Helena Skłodowska-Szalay on behalf of Kazimierz Dłuski, who died in 1930. Marie Skłodowska-Curie Museum in Warsaw

2.2. ROZPOCZĘCIE BUDOWY

Towarzystwo Instytutu Radowego otrzymało, z tzw. rezerwy przeznaczonej na rozbudowę Uniwersytetu Warszawskiego, parcelę o wymiarach 50 na 200 metrów. Maria Skłodowska-Curie planowała przyjazd do Polski późną wiosną 1925 roku na otwarcie Instytutu Francuskiego w Warszawie – na prośbę rządu francuskiego miała wygłosić inauguracyjne wykłady. Komitet Budowlany postanowił wykorzystać tę okazję i wykopać fundamenty pod budowę Instytutu Radowego.



Rysunek 4. Uroczystość położenie kamienia węgielnego pod budowę Instytutu Radarowego 7 czerwca 1925 roku. Siedzą od lewej: Maria Skłodowska-Curie, Prezydent Stanisław Wojciechowski, Marszałek Sejmu Wojciech Trąpczyński; stoją: Jadwiga z Kamińskich Skłodowska, Bronisława Dłuska, Józef Skłodowski, Walery Goetel, Lucyna Kotarbińska, Władysław Józef Skłodowski (w mundurze wojskowym). Wojskowe Biuro Historyczne

Figure 4. Ceremony laying the cornerstone for the construction of the Radar Institute on June 7, 1925. Seated from the left: Marie Skłodowska-Curie, President Stanisław Wojciechowski, Speaker of the Sejm Wojciech Trąpczyński; standing: Jadwiga Skłodowska née Kamińska, Bronisława Dłuska, Józef Skłodowski, Walery Goetel, Lucyna Kotarbińska, Władysław Józef Skłodowski (in a military uniform). Military Historical Office

7 czerwca 1925 roku Maria Skłodowska-Curie w obecności prezydenta RP Stanisława Wojciechowskiego i innych szacownych gości wmurowała kamień węgielny i akt erekcyjny pod budowę Instytutu Radowego w Warszawie przy ulicy Wawelskiej (Rys. 4). Zgromadzony fundusz, początkowo 100 000 złotych, pozwolił na rozpoczęcie robót dopiero w 1926 roku. Już 1 lipca tego roku Bronisława Dłuska pisała do siostry:

Obecnie wnosimy podanie o subwencje na rok 1926/7. Musimy do nich załączać prowizoryczne plany. Staramy się o dostanie placu przyznanego na własność lub na wieczystą dzierżawę, co by nam umożliwiło zaciągnięcie pożyczki budowlanej, o której wiesz. Właśnie dziś łowię zespół ludzi na delegacje do Ministerstwa Robót Publicznych. Senat akademicki już się na to zgodził [11].

Gmachy kompleksu Instytutu Radowego w Warszawie zaprojektowali dwaj architekci. Pierwotny projekt autorstwa Tadeusza Zielińskiego – który specjalnie jeździł do Paryża na konsultacje z Marią Skłodowską-Curie i dyrektorem Claudiusem Regaud – nie został zrealizowany. Zakładał on wybudowanie pięciu niezależnych budynków: lecznicy, ambulatorium, instytutu fizycznego, pawilonu radu i budynku

mieszkalnego. Instytut fizyczny, połączony arkadowym przejściem z ambulatorium i pawilonem radu, miał być największym budynkiem w kompleksie [15]. Rozmach jego projektu okazał się zbyt drogi w stosunku do możliwości finansowych Towarzystwa Instytutu Radowego. Architekt Tadeusz Zieliński zmarł niespodziewanie 21 września 1925 roku [17]. Nadzór architektoniczny nad projektem przejął Zygmunt Wóycicki – bliski współpracownik Zielińskiego. Nowy, skromniejszy projekt zakładał budowę dwóch zasadniczych części: nowoczesnej kliniki wraz z przychodnią i mieszkaniami dla pracowników, połączonej przeszklonym pasażem z pawilonem terapii promieniami rentgenowskimi oraz budynku laboratoryjnego dla pracowni biologicznej i fizyczno-chemicznej, a także specjalnego oddzielnego budynku do przechowywania preparatów promieniotwórczych tzw. domku radu (miał je łączyć podziemny korytarz transportowy).



Rysunek 5. Instytut Radowy w trakcie budowy. Pierwsza z lewej Bronisława Dłuska. Archiwum Polskiego Towarzystwa Chemicznego
 Figure 5. Radium Institute under construction. First from the left is Bronisława Dłuska. Archive of the Polish Chemical Society

W sprawie rozplanowania budynków zaszyły zmiany. – Na froncie będzie lecznica, a przyszły zakład fizyczny tam, gdzie miała być lecznica, której by tam było stanowczo za ciasno – pisała Bronisława Dłuska (Rys. 5) [11]. Robotami budowlanymi kierował, nieodpłatnie, inżynier-technolog Edmund Telakowski, który w tym samym czasie budował nieopodal – na skrzyżowaniu ulic Wawelskiej i Grójeckiej – wielką kamienicę dla Spółdzielni Budowlano-Mieszkaniowej Organizacji Inteligencji Polskiej [18]. Obie części kompleksu – szpitalną i naukową

– połączono modernistycznym ogrodem z sadzawką i fontanną, który zaprojektował Stanisław Pomian-Połujan. Realizację powierzono architektom krajobrazu Jerzemu Zakolskiemu i Stanisławowi Życieńskiemu [19]. Ogród, podobnie jak w przypadku paryskiego Instytutu Radowego, od początku był przedmiotem zainteresowania i troski Marii Skłodowskiej-Curie i Bronisławy Dłuskiej. Przewidziano także dodatkowy etat dla ogrodnika, który miał zajmować się jego pielęgnacją.

Także bezpośrednia okolica instytutu miała się wkrótce zazielenić. Już jesienią 1930 roku *dział ogrodniczy magistratu rozpoczął roboty przy urządzeniu nowego większych rozmiarów skweru naprzeciwko Instytutu radowego im. Skłodowskiej-Curie przy ul. Wawelskiej. Skwer ten obejmie przestrzeń przeszło ½ hektara. Na skwerze tym będą urządzone dwa place dla dzieci do gier ruchomych, oraz trawniki. Skwer będzie obsadzony dookoła drzewami cienistymi. W r-b. wykonane będą roboty ziemne i posadzone drzewa, trawniki zaś będą obsiane na wiosnę. Skwer będzie oddany do użytku publicznego w maju. Przy urządzaniu skweru zatrudnieni są bezroboczy* [20].

Instytut w Warszawie miał być oparty o doświadczenia paryskie i był na każdym etapie projektu i budowy konsultowany z Paryżem. *To bezpośrednie zajęcie się Marji Skłodowskiej-Curie i współpraca paryskiego Instytut Radowego uchroniły przed częstymi błędami stwarzania rzeczy jednostronnych, dosłownie Zakładów dla leczenia tylko radem, a nawet leczenia radem bez organizacji zakładowej* [21].

2.3. ROLA BRONISŁAWY DŁUSKIEJ

Łącznikiem między Instytutem Radowym w Paryżu, a nowo powstającym instytutem warszawskim była Bronisława Dłuska (Rys. 6). Jak wspominał Cezary Pawłowski:

Dla utrzymania stałej łączności z Komitetem Budowy Instytutu Radowego zaproponowała powierzenie kierownictwa budowy i ogólnej organizacji Instytutu dr med. Bronisławie Dłuskiej, ponieważ była pewna, że jej siostra z całą sumiennością i poświęceniem wypełni powierzone jej zadanie [22].



Rysunek 6. Rodzeństwo Skłodowskich, od lewej: Maria Skłodowska-Curie, Helena Skłodowska-Szalay, Bronisława Dłuska i Józef Skłodowski, Warszawa 1921. Archiwum Chrzęstowskiich
 Figure 6. The Skłodowski siblings, from the left: Marie Skłodowska-Curie, Helena Skłodowska-Szalay, Bronisława Dłuska and Józef Skłodowski, Warsaw 1921. Chrzęstowski Archive

Dla Bronisławy Dłuskiej Instytut Radowy stał się najważniejszym do zrealizowania celem w życiu, a także sposobem na zapomnienie osobistych nieszczęść: w 1921 roku w Chicago jej córka Helena popełniła samobójstwo, a w 1930 roku zmarł mąż Kazimierz. Alicja Dorabialska wspominała:

Instytut nie powstałby nigdy, gdyby nie energia i żelazna wola siostry uczoney, dr Bronisławy Dłuskiej. Ona to wpadła na świetny pomysł. Aby instytut stał się istotnie darem narodu w tej formie, że zaczęto sprzedawać cegielki [...] cieniutkimi strugami popłynęły setki tysięcy.

Należało zdobyć środki, jak na nasze stosunki wielkie [...] Należało przygotować przyszłych pracowników. Wszystkim tym zajęła się Dr Bronisława Dłuska. Co tylko mogła, robiła sama, czego nie mogła zrobić sama – robiła przez organizacje. Umiała wyszukać ludzi wartościowych, umiała zjednać sobie ich współpracę i zainteresować swoim duchem. W organizacjach, które się do akcji wzniesienia Instytutu Radowego przyłączyły odgrywała Ona główną, chociaż nie zawsze najbardziej widoczną rolę, była Ona ich motorem... [23].

Z kolei Józef Skłodowski wspominał, że największą zasługą doktor Dłuskiej było:

[...] wyniesienie na własnych barkach pod szczyt Instytutu Radowego w Warszawie. Skoro Instytut ten zostanie wykończony i pójdzie w ruch, wiele osób rościć może będzie pretensje do zasługi. Kto jednak świadom jest rzeczy, bezstronny, nie zawaha się ani na chwilę w uznaniu, że Instytut, zarówno w pomyśle jak i w wykonaniu, jest dziełem Dłuskiej, owocem jej niesłychanej energii i pracy; cały zaś współdziałał innych osób i to nielicznych, sprowadza się do odrobiny dobrej woli, do roli doradczej, poparcia lub wreszcie do udzielenia swej firmy. Stopień trudności, jakie musiała i wciąż jeszcze musi przewyżczać Dłuska przy tworzeniu Instytutu, tak określiła kiedyś Marja Curie: zdaje mi się Bronciu, że zbudowanie Instytutu większą będzie z twojej strony sztuką, aniżeli z mojej odkrycie radu [24].

Maria Skłodowska-Curie pisała w liście do brata Józefa 13 marca 1927 roku:

Postępy Instytutu Radowego [w Warszawie] budzą we mnie zdumienie. Jest to rodzaj czarodziejskiego zjawiska; nie pojmuję jak Bronka [Dłuska] mogła tego dokonać i bardzo się cieszę, że Uniwersytet i Politechnika interesują się sprawą, nawet jeżeli, jak powiadasz, starają się o wpływ na przyszły Instytut [25].

Maria Skłodowska-Curie podkreślała jak ważna jest interdyscyplinarność i ścisła współpraca pomiędzy dwoma zasadniczymi częściami placówki: badawczą i kliniczną. Instytut w Warszawie miał dysponować oprócz przychodni własnym szpitalem z 60 łózkami – właśnie brak części klinicznej Uczona odczuwała najdotkliwiej: *Dalszy rozwój Instytutu [Radowego w Paryżu] jest ściśle związany z koniecznością posiadania własnego szpitala.*

2.4. PRZYSZŁA KADRA NAUKOWA

Zawczasu wybrano przyszłych zwierzchników Instytutu Radowego. Pierwszym wyborem był krakowski ginekolog Jan Szancenbach, drugi mąż Marii „Maniusi” Skłodowskiej – córki Józefa Skłodowskiego:

W czasie powstania Instytutu Radowego w Warszawie – Ciotki moje, [Bronisława] Dłuska i M.[aria] Skłodowska-Curie, proponowały mojemu mężowi objęcie stanowiska jego dyrektora. Ponieważ jednak mimo tak zaszczytnej propozycji, warunki tej posady były dość krępujące, mianowicie: jeszcze dwa lata studiów tzn. specjalizacji u prof. Régaund w Paryżu, mieszkanie w Instytucie i brak

prawa do praktyki prywatnej – mąż mój, ze względu na swój wiek i warunki rodzinne, nie mógł się na ten krok zdecydować [26].

W związku z powyższym na kierownika części klinicznej, a także dyrektora Instytutu, wybrano Franciszka Łukaszczyka. Nie był to wybór przypadkowy, bowiem urodzony w wiosce Zubsuche koło Poronina Łukaszczyk był synem Wiktorii z Galiców, wieloletniej posługaczki w sanatorium Kazimierza Dłuskiego w Zakopanem. Od najmłodszych lat wspierany był przez Dłuskich w dążeniu do zdobycia wykształcenia w gimnazjach w Nowym Targu i w Krakowie, a następnie na Uniwersytecie Jagiellońskim [27]. Na kierownika pracowni fizycznej destynowano Cezarego Pawłowskiego. Obaj wyjechali do Paryża, żeby odbyć kilkuletni staż w Instytucie Radowym (Łukaszczyk odbył także staże w Berlinie w Institut für Krebsforschung, w Hamburgu w Sankt Georg Krankenhaus Strahlenabteilung oraz w Sztokholmie w Radiumhemmet [28]). *Częstokroć brałem udział w naradach dotyczących Instytutu Radowego w Warszawie.* – wspominał Pawłowski – *Narady te odbywały się zazwyczaj przy współudziale specjalistów francuskich w prywatnym mieszkaniu Marii Skłodowskiej-Curie [29].* W instytucie w Paryżu, dzięki stypendiom od rządu polskiego oraz Fundacji Carnegie-Curie, pod czujnym okiem Madame Curie kształcili się także inni fizycy: Jerzy Starkiewicz i Irena Manteuffel-Ramm oraz chemicy: dr Alicja Dorabalska i inż. Ignacy Złotowski; kilku rentgenologów-lekarzy skierowano natomiast do Laboratorium Pasteura, którym kierował dr Claudius Regaud (Rys. 7).



Rysunek 7. Odczyt profesora Claudiusa Regaud – kierownika Pracowni Biologicznej Instytutu Radowego w Paryżu. Stoją od lewej: Helena Szalay, ambasador Francji w Polsce Jules Laroche, Maria Skłodowska-Curie, Franciszek Łukaszczyk i Claude Regaud, Warszawa maj 1932 roku. Narodowe Archiwum Cyfrowe

Figure 7. Lecture by Professor Claudius Regaud – head of the Biological Laboratory of the Radium Institute in Paris. Standing from the left: Helena Szalay, French ambassador to Poland Jules Laroche, Marie Skłodowska-Curie, Franciszek Łukaszczyk and Claude Regaud, Warsaw, May 1932. National Digital Archives

2.5. WALKA O FUNDUSZE NA FINANSOWANIE BUDOWY

Mimo ofiarności społeczeństwa budowa posuwała się wolno. Instytut Radowy z założenia miał być placówką prywatną – należącą do Towarzystwa Instytutu Radowego – i zostać wybudowany w całości, jako dar-pomnik, ze składek społecznych. Nie był więc regularnie finansowany przez państwo polskie, a jedynie wspomagany subwencjami. Członkowie Towarzystwa zabiegali o nie na każdym szczeblu i w każdej dostępnej instytucji. Józef Skłodowski wspominał, że wspólnie z siostrą Bronisławą Dłuską odwiedzali w tej sprawie Józefa Piłsudskiego w Belwederze [24].

I tak w listopadzie 1927 roku udało się zamknąć pod dachem część kliniczną. Maria Skłodowska-Curie, która w październiku 1928 wizytowała w towarzystwie Prezydenta RP Ignacego Mościckiego teren budowy, pisała do siostry Bronisławy:

Zrobiłaś istotnie koło Instytutu robotę, która jest prawdziwie cudowna. Prędeż, czy później znajdą się środki, aby go w ruch wprowadzić, – a to dlatego, że budynki, które postawiłaś, będą ludziom stać na oczach i o celu zapominać nie pozwolą [30].

W 1929 roku wszystkie budynki miały już dachy, okna i drzwi. Pięć aparatów rentgenowskich ufundował Bank Polski [31]. Na potrzeby propagandowe wykonano model kompleksu budynków Instytutu Radowego w Warszawie i wystawiono go na Powszechnej Krajowej Wystawie w Poznaniu (PeWuKa trwała od 16 maja do 30 września 1929 roku) [31].

Brak funduszy stał się niezwykle dotkliwy w październiku 1929 roku wobec ogólnoswiatowego kryzysu gospodarczego. Budżet inwestycji pod koniec roku zamykał się w kwocie 1 300 000 złotych, do wykończenia instytutu brakowało nadal około 1 000 000 złotych. Komitet Budowy przekonywał:

Nieprawdą jest, że pieniędzy u nas niema; na piękny i pożyteczny cel znajdują się zawsze, lecz trzeba ich szukać i wytrwale przekonywać ogół społeczeństwa, że cel ten wart wysiłków. Czyż to nie wstyd, że Polska dotąd Instytutu Radowego nie ma, choć Polką jest Ta, której Ludzkość zawdzięcza odkrycie Radu! Czyż można pozwolić, aby Marja Skłodowska miała długo czekać na to, aby Dar Jej mógł być przyjęty przez Warszawę? Najwyższy czas, aby budujący się Zakład wykończyć i uposażyć tak, ażeby mógł godnie spełniać swe humanitarne i naukowe zadanie [32].

Wydano drukiem liczne odezwy, a ich treść przesłano także do ogólnopolskich dzienników. W celu zapewnienia dalszej ofiarności wydano bogato ilustrowaną zdjęciami z budowy oraz projektami architektonicznymi książeczkę pt. *Stan budowy Instytutu Radowego dla walki z rakiem im. Marji Skłodowskiej-Curie jako Daru Narodowego od całej Polski dla Wielkiej Uczonej. Z inicjatywy Bronisławy Dłuskiej powstał w 1929 roku „Komitet Zjednoczonych Organizacji Kobietych dla dokończenia Instytutu Radowego im. Marji Skłodowskiej-Curie” pod przewodnictwem Zofii Moraczewskiej: Polski Komitet Kobiety uważa, że honor kobiet polskich wymaga, aby one przede wszystkim dopomogły do spełnienia gorącego pragnienia wielkiej uczonej [32].* Rozpoczęły się także specjalnie organizowane „wycieczki” na teren budowy.

W styczniu 1931 roku Sejm Rzeczypospolitej Polskiej wydał *Ustawę o odstąpieniu niehurtowości państwowej w Warszawie Towarzystwu Instytutu Radowego im. Marji Skłodowskiej-Curie* [33]. Nieodpłatnie przekazanie prawa własności do parceli (o wartości wycenionej w ustawie na 350 000 złotych), na której budowano instytut umożliwiło zaciągnięcie pożyczki hipotecznej. Ostatecznie ko-

sztem budynków laboratoryjnych jako pierwszy wykończono budynek kliniczny. *Z żalem muszę powiedzieć* – pisała w jednym z listów Maria Skłodowska-Curie – *że unieruchomienie na kilka lat gmachu przeznaczonego na pracownię dla Instytutu Radowego nie jest zgodne z moim zapatrywaniem na potrzeby tegoż Instytutu, którego praca powinna być ściśle związana z pomocniczymi pracowniami w dziedzinie biologii, fizyki i chemii* [11]. Wobec nieustannego braku funduszy konieczny był kompromis. Ten trudny czas wspominał Franciszek Łukaszczyk – pierwszy dyrektor Instytutu: *Budowa szła bardzo powoli. Zbieranie funduszków [...] nie starczyło na stałe prowadzenie budowy, która trwała 6 lat z dłuższymi okresami całkowitej przerwy w robotach z powodu braku pieniędzy. [...] zebrano 1.900.000 zł* [34].

2.6. 1033,31 mg RADU

W 1928 roku do Paryża przyjechała dziennikarka amerykańska Marie Meloney – przyjaciółka Uczonej, która w 1921 roku zorganizowała w Stanach Zjednoczonych zbiórkę pieniędzy na zakup grama radu dla Instytutu Radowego w Paryżu. Skłodowska-Curie poprosiła Meloney, aby pomogła jej i tym razem. W 1929 roku dziennikarka pomogła Madame Curie raz jeszcze i tak Maria Curie 9 października 1929 roku wyruszyła w kolejną długą podróż przez ocean do Stanów Zjednoczonych. Prezydent Herbert Hoover, 31 października podczas uroczystości przekazania daru, powiedział:

Jako substancja stosowana w leczeniu wielu chorób, zwłaszcza nowotworów, rad przyniósł setkom tysięcy ludzi ulgę w cierpieniach. Wyrazem wdzięczności i szacunku, żywionych przez nasz naród wobec pani Curie, jest hojność obywateli i obywaterek amerykańskich, którzy zachęceni przez Mrs. William Brown Meloney, zebrali środki na zakup grama radu. Pierwiastek ten zostanie przekazany warszawskiemu Instytutowi imienia Marii Curie. Jego stworzenie jest wielkim hołdem złożonym przez uczoną swemu rodzinnemu miastu i narodowi polskiemu, któremu naród amerykański ma przyjemność przysłużyć się w ten skromny sposób [2].

Maria z kolei powiedziała:

W badaniach naukowych kryje się wielkie piękno i to ono jest największą nagrodą, dlatego moja praca daje mi szczęście. Szczęściem również jest świadomość, że moja praca może przynosić ulgę ludziom w ich cierpieniach [2].

Dzięki Marii Skłodowskiej-Curie warszawski Instytut Radowy dysponował 1033,21 mg radu w postaci 124 tubek i 42 igieł z platyny – każda z nich sygnowana

była skrótem „RMS” – rad Marii Skłodowskiej. W latach 1933–1938 dokupiono 533 mg radu, oznaczając go jako „MSC” – Maria Skłodowska-Curie. Oddział terapii naświetlaniami posiadał pięć najnowocześniejszych w kraju aparatów rentgenowskich Simensa i Gaiffe–Gallot–Pilon do tzw. terapii głębokiej (plus aparat rentgenowski „Novograf” do diagnostyki obrazowej) [21]. Sala operacyjna wyposażona była *ostatnim słowem techniki nowoczesnej*, m.in. w pierwszy w Polsce nóż–skalpel elektryczny „Cutor” [35].

2.7. OTWARCIE INSTYTUTU

Maria Skłodowska-Curie w maju 1931 roku siostry pisała Bronisławę:

Uważam, że pierszem [teraz] zadaniem jest otworzenie sekcji leczniczej, stosownie do zobowiązań [Towarzystwa Instytutu Radowego] względem opinii publicznej w Polsce i w Ameryce. Co do Instytutu, to myślę, że nawet lekarska część mogłaby być częściowo tylko wykończona i zacząć pracować z częścią przewidzianych łóżek. [...] aby jak najprędzej się przekonać, jakie są widoki powodzenia i utrzymania lecznicy [30].

Pierwszego pacjenta Instytut Radowy w Warszawie przyjął 17 stycznia 1932 roku. Przez pierwsze miesiące pracy obsadę lekarską stanowili: onkolog Franciszek Łukaszczyk (dyrektor) oraz anatomopatolog i radiolog Józef Laskowski, którym do pomocy zatrudniono jedną pielęgniarkę [33]. Było to nieoficjalne otwarcie wynikające z faktu, że kasa Towarzystwa była pusta (wystarczyło pieniędzy tylko na zakup kilku ton węgla do ogrzania budynku):

Na najskromniejsze wyposażenie i to tylko części klinicznej zabrakło 500.000 zł. [...] udało się pożyczyć w Zakładzie Ubezpieczeń Pracowników Umysłowych, zakupić najpotrzebniejsze wyposażenie i zacząć pracę. [...] Komitet naprawdę nie miał pieniędzy. Subwencji nie było żadnych, tak, że byliśmy w zupełności skazani na własne siły, to znaczy na bieżące wpływy za leczenie. Komitet, to znaczy siostra Marii Skłodowskiej-Curie – Dr. Bronisława Dłuska, która była istotnym budowniczym Instytutu robiła wielkie wysiłki, żeby zdobyć trochę pieniędzy na ukończenie budynku pracowni i najskromniejsze wyposażenie. Drogi były najrozmaitsze i dzisiaj [pisane w roku 1953] niełatwe do zrozumienia – różnego rodzaju kombinacje i pożyczki. Uruchomiono ambulatorium, szpital z 50 łózkami [z planowanych 60] i blokiem operacyjnym oraz pawilon Roentgena, którym kierował radiolog dr Stanisław Trojanowski [36].

W zależności od stopnia zamożności pacjentów, łóżka szpitalne – a co za tym idzie opłaty za leczenie – dzieliły się na trzy kategorie.

Oficjalne otwarcie warszawskiego Instytutu Radowego miało miejsce w niedzielę 29 maja 1932 roku (Rys. 8). Był to ówczesnie jedna z najnowocześniejszych (jeśli nie najnowocześniejsza) tego typu placówka na świecie. W mowie inauguracyjnej wygłoszonej w Sali Bibliotecznej placówki Uczona powiedziała:

Szanowny Panie Prezydencie, Szanowne Panie i Szanowni Panowie,

W dniu, w którym witamy powstanie Instytutu Radowego w Warszawie, miło mi wyrazić wdzięczność wszystkim tym, których dobra wola, sympatia i poświęcenia pozwoliły dzieła tego dokonać, mimo trudnych warunków, w jakich się ono rozwija.

Obywatele kraju mego rodzinnego zrobili mi zaszczyt, dając imię moje nowej placówce. Jednakowoż zupełnie zdaję sobie sprawę z tego, że nie o imię tu głównie chodzi, lecz o owocną pracę, której się od Instytutu spodziewamy.

Komitet takowego słusznie, jak sądzę, postanowił otworzyć naprzód część leczniczą, aby spełnić względem społeczeństwa polskiego obowiązek postawienia na wysokiej stopie nowej i trudnej terapii, od której wiele się można spodziewać dla złagodzenia cierpień. Jednakowoż, terapia ta powinna być w łączności nieustannej z pracą naukową, bez której postępów czynić nie może. Przytem poszukiwanie czystej wiedzy jest jedną z istotniejszych potrzeb ludzkości. Tak więc mam nadzieję, że puszczenie w ruch pracowni naukowych przewidzianych dla Instytutu, nastąpi wkrótce po otwarciu sekcji lekarskiej. Inauguracja dzisiejsza jest dowodem opieki, jaką Rząd, Miasto i społeczeństwo polskie otaczają Instytut Radowy. Z zupełnym zaufaniem zatem życzę temu Instytutowi pomyślnego rozwoju, a Komitetowi i Dyrektorowi sekcji lekarskiej powodzenia w pracy, której odpowiedzialność zechcieli na siebie przyjąć [15].



Rysunek 8. Uroczyste otwarcie Instytutu Radowego w Warszawie 29 maja 1932 roku. Wśród obecnych m.in. Ignacy Mościcki, Maria Skłodowska-Curie, Claudius Regaud, Franciszek Łukaszczyk, Maria Goetel-Szancenbachowa, Jan Szancenbach i Władysław Skłodowski. Archiwum Chrząstowskich

Figure 8. The official opening of the Radium Institute in Warsaw on May 29, 1932. Those present included: Ignacy Mościcki, Marie Skłodowska-Curie, Claudius Regaud, Franciszek Łukaszczyk, Marie Goetel-Szancenbachowa, Jan Szancenbach and Władysław Skłodowski. Chrząstowski Archive

Jednym z punktów uroczystości było posadzenie pamiątkowych drzewek. W ogrodzie Instytutu klony-jawory zasadzili kolejno: Prezydent RP Ignacy Mościcki, Maria Skłodowska-Curie, Claudius Regaud i Bronisława Dłuska. Dwa dodatkowe drzewka posadzono dla upamiętnienia amerykańek, które miały niebagatelne zasługi dla zbiórki funduszy na zakup radu: Marie „Missy” Meloney (Rys. 9), Elsie Mead i Theodory Mead Abel. Zasługi pań Meloney, Mead i Abel zostały upamiętnione także (wraz z innymi fundatorami tablicą), umieszczoną nad windą w holu głównym kliniki.

29 maja 1932 roku w części warszawskiego klinicznej Instytutu Radowego hospitalizowanych było 40 chorych. „Kurier Warszawski” pisał:

Posiedliśmy w stolicy kraju wspaniałą zakład im. Marji Skłodowskiej-Curie jakim niewiele miast na świecie poszczycić się może, należy teraz dbać, aby społeczeństwo osiągnęło zeń jak największą korzyść, co jest wszak celem jedynym instytutu.



Rysunek 9. Maria Skłodowska-Curie i Ignacy Mościcki sadzą pamiątkowe drzewko dedykowane Marie „Missy” Meloney. 29 maja 1932 roku. Wojskowe Biuro Historyczne

Figure 9. Marie Skłodowska-Curie and Ignacy Mościcki plant a commemorative tree dedicated to Marie „Missy” Meloney. May 29, 1932. Military Historical Office

Prasa zachwycała się wnętrzami Instytutu Radowego pisząc, że estetycznie urządzone wnętrza i masa światła wpływają na to, że atmosfera szpitalna nie przytłacza przybysza [36].

Specjalnie dla Madame Curie na parterze budynku szpitalnego od strony ogrodu urządzono skromne mieszkanie – zaledwie dwa niewielkie pokoje i łazienkę. Liczono, że Uczona będzie przyjeżdżała do Warszawy, zatrzymywała się w instytucie i nadzorowała jego pracę. Niestety uroczystość otwarcia instytutu była ostatnią wizytą Marii Skłodowskiej-Curie w Polsce.

2.8. PRACOWNIE NAUKOWE

Problemy finansowe towarzyszyły Instytutowi Radowemu w Warszawie nadal, mimo jego otwarcia. Ruch pacjentów początkowo był bardzo mały i placówka była stale niewydolna finansowo. *Przychodziło mi na myśl* – wspominał

Franciszek Łukaszczyk pierwszy rok działania – że *Polska otrzymała taki Zakład – wówczas jeden z niewielu w świecie, dzięki Marii Skłodowskiej-Curie – za wcześniej, że nie wynikało to z naturalnych tendencji rozwojowych medycyny w Polsce i stąd Instytut jest sam, bez oparcia i zaplecza* [34]. Pożyczka od Państwowego Zakładu Ubezpieczeń nigdy nie została spłacona...

Jesienią 1936 roku niewykończona jeszcze Pracownia Fizyczna otrzymała cenny dar od Ireny i Fryderyka Joliot-Curie – elektromagnes do badań naukowych o wartości 12 000 złotych, którego zakup Państwo Joliot sfinansowali ze środków otrzymanych wraz z Nagrodą Nobla (Rys. 10). Fryderyk powiedział:

Dziś z bardzo przyjemnym zdziwieniem oglądałem laboratorium fizyczne przy waszym Instytucie Radowym, prowadzone pod kierownictwem ucznia Marii Curie-Skłodowskiej, docenta Pawłowskiego. Kiedy byłem przed trzema laty nie było jeszcze nic [Fryderyk Joliot odwiedził Warszawę w 1933 roku w towarzystwie Francisca Perrina i Aline Perrin], *a teraz można tu już osiągnąć dobre rezultaty* [37].



Rysunek 10. Irena i Fryderyk Joliot-Curie z wizytą w Pracowni Fizycznej warszawskiego Instytutu Radowego w 1936 roku, oprowadzani przez Cezarego Pawłowskiego. Zbiory Działu Naukowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Figure 10. Irène and Frédéric Joliot-Curie visiting the Physics Laboratory of the Warsaw Radium Institute in 1936, guided by Cezary Pawłowski. Collections of the Scientific Department of the National Institute of Oncology. Marie Skłodowska-Curie

Także w 1936 roku, zgodnie z życzeniem Marii Skłodowskiej-Curie, Bronisława Dłuska zakupiła z własnych funduszy około 10 mg mezotoru i 100 mg radu (w postaci soli bromku radu) i do Pracowni Fizycznej. Substancje te umieszczono w specjalnie zbudowanej aparaturze, która pierwotnie miała być zainstalowana w „domku radu”. Niestety, ze względów finansowych, aparatura była użytkowana w jednym z pomieszczeń budynku laboratoryjnego do uzyskiwania preparatów radonowych [38].

Dopiero 30 października 1937 roku, czyli w trzy lata po śmierci Marii Skłodowskiej-Curie, odbyło się oficjalne otwarcie Działu Fizycznego z jego pracownikami badawczymi, pracownią pomiarów radiologicznych o zasięgu ogólnopolskim i wzorcownią rentgenowską (budowę laboratorium ukończono w 1934 roku, ale kolejne dwa lata zajęło jej urządzenie i zdobywanie pieniędzy na wyposażenie) [39]. Także w 1937 roku udało się uruchomić Pracownię Biologiczną. W ramach budynku laboratoryjnego funkcjonowały również warsztaty: mechaniczny, szklarski i ciemnia fotograficzna.

Działalność Instytutu Radowego została mocno ograniczona we wrześniu 1939 po wybuchu II wojny światowej. Ostateczny kres pracy Instytutu przyniosło Powstanie Warszawskie, już w sierpniu 1944 roku Instytut został zdewastowany i kilkakrotnie podpalony. Większość preparatów radowych zdołano ukryć i przetrwały wojnę [40].

2.9. UPAMIĘTNIENIE

Po śmierci Marii Skłodowskiej-Curie, jej siostry Bronisława Dłuska i Helena Skłodowska-Szalay, rozpoczęły gromadzenie: pamiątek, listów, fotografii oraz drobnych przedmiotów codziennego użytku z myślą o stworzeniu (być może w budynku Instytutu Radowego w Warszawie) muzeum Uczonej. Konsultowały się w tej sprawie m.in. z Ewą Curie i Ireną Joliot-Curie oraz profesorem Stanisławem Lorentzem z warszawskiego Muzeum Narodowego. Nie udało się tego przedsięwzięcia zrealizować przed wybuchem drugiej wojny światowej i wszystkie zgromadzone w instytucie zbiory zaginęły w trakcie powstania warszawskiego [41].

3. PARK I POMNIK MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Na skwerze, oddanym do użytku w maju 1931 roku od strony ulicy Wawelskiej, 5 września 1935 roku uroczyście odsłonięto pomnik Marii Skłodowskiej-Curie. Jego autorką była rzeźbiarka Ludwika Kraskowska-Nitschowa. Pomnik, ufundowany przez władze miejskie, został odlany w Pracowni Braci Łopieńskich. Artystka, która wykonała projekt postaci Uczonej z pamięci (uczestniczyła w jej wykładach w Paryżu w 1924 roku), wspominała: „*To było moje*

pierwsze dzieło [pierwszy pomnik], jakie postawiłam po skończeniu Szkoły Sztuk Pięknych. Byłam zachwycona, że osobą, która dokonała tylu odkryć była kobieta i to Polka” [42]. Pod drugiej wojnie światowej, którą pomnik przetrwał mimo wielokrotnego ostrzału, skwer został przekształcony w miejski Park Marii Skłodowskiej-Curie o powierzchni około dwóch hektarów. W latach 2022–2023 park przeszedł rewitalizację (sam pomnik poddano renowacji w 1997 roku). Uroczystego otwarcia parku 11 stycznia 2024 roku dokonały władze Dzielnicy Ochota m.st. Warszawy w towarzystwie zaproszonych gości (rys. 11). Polskie Towarzystwo Chemiczne reprezentowali Prezes Honorowy prof. Zbigniew Galus i Prezes Zarządu Głównego prof. Izabela Nowak. Otwarcia towarzyszyła wystawa pt. *Maria Skłodowska-Curie. Zakochana w nauce* autorstwa Tomasza Pospiesznego i Eweliny Wajs-Baryły, nad którą patronat objęło m.in. PTChem. W dniu otwarcia odbyło się także spotkanie mieszkańców z Tomaszem Pospiesznym, a jego tematem była biografia Noblistki.



Rysunek 11. Uroczyste otwarcie Parku Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, od lewej: Zastępca Burmistrza Sławomir Umiński, Tomasz Pospieszny, Burmistrz Dzielnicy Ochota Dorota Stegienka, Przewodniczący Rady Dzielnicy Krzysztof Wojciechowski i Zastępca Burmistrza Grzegorz Wysocki, 2024. Fot. Aleksandra Grabowska / Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Figure 11. The ceremonial opening of the Marie Skłodowska-Curie Park in Warsaw, from the left: Deputy Mayor Sławomir Umiński, Tomasz Pospieszny, Mayor of the Ochota District Dorota Stegienka, Chairman of the District Council Krzysztof Wojciechowski and Deputy Mayor Grzegorz Wysocki, 2024. Photo Aleksandra Grabowska / Marie Skłodowska-Curie Museum in Warsaw

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają serdecznie podziękowania dyrekcji i pracownikom Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie za udostępnienie fotografii nr 3 i 11 do niniejszego artykułu.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] *Dziesięciolecie Polski Odrodzonej: księga pamiątkowa: 1918–1928*, Wydawca „Ilustrowany Kuryer Codzienny”, Kraków–Warszawa 1928. Warto odnotować, że Maria miała dość ambiwalentny stosunek do wszelkich sentencji. 13 marca 1929 roku w liście do Bronisławy Dłuskiej pisała: „Jestem ciągle prześladowana przez owo wydawnictwo. [...] Myślałam, że możeby można dać parę słów o popieraniu nauki w tej mniej więcej formie: »Rozwijaj Pracownie naukowe, o których Pasteur powiedział, że są świętymi przybytkami ludzkości, ułatwiać zadanie tych, co dziś dla nauki pracują, otaczać troskliwą opieką młodzież wiedzy pragnącą, aby pozyskać pracowników przyszłości, stwarzać warunki, w których naturalne a cenne zdolności mogą się uświadomić i poświęcić się służbie ideału, – jest to prowadzić społeczeństwo drogą rozwoju tak dobrobytu jak i potęgi duchowej«. [...] Muszę przyznać, że wstręt mój do sentencji wynika w znacznej mierze stąd, że są one zawsze fałszywe”. Zob. Musée Curie, Paris, Fonds privé Ève Curie.
- [2] T. Pospieszny, *Maria Skłodowska-Curie. Zakochana w nauce*, Polskie Towarzystwo Chemiczne & Wydawnictwo Sophia, Warszawa 2024.
- [3] J. Hurwic, *Miroslaw Kernbaum. Sylwetka i prace badawcze*, [w]: *Rad i polon 1898–1998. Stulecie odkrycia*, Sesja Naukowa, Centrum Upowszechniania Nauki PAN, Warszawa 1997.
- [4] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP–EC / B1a4, *Notes Préparatoires et thématiques*.
- [5] M. Skłodowska-Curie, *Autobiografia i wspomnienia o Piotrze Curie*, Dom Wydawniczo-Promocyjny GAL, Warszawa 2004.
- [6] Maria Curie i córki, *Listy*, Wydawnictwo Dolnośląskie, Wrocław 2011.
- [7] Pierre et Marie Curie. Papiers. V — Documents a caractere prive. CLII Marie Curie. *Notes sur l'enfance de ses filles. 1897–1912*.
- [8] Pierre et Marie Curie. Papiers. II — Papiers et correspondance. CII–CVII Marie Curie. Correspondance et documents concernant ses voyages. CIII *Voyage aux États-Unis 1921*. Tłumaczenie za: D. Korzeniowska, *Radium Lady. Kalendarium pierwszej podróży Marii Skłodowskiej-Curie do Stanów Zjednoczonych, 1921*, Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa 2021, <https://www.mmsc.waw.pl/radium-lady-kalendarium-pierwszej-podrozy-marii-sklodowskiej-curie-do-stanow-zjednoczonych-1921-2/> [dostęp: 15 stycznia 2024].
- [9] J. Meder, A. Towpik, J. Walewski, *Zarys historii Instytutu Onkologii w Warszawie w 90. Rocznice jego otwarcia*, Nowotwory. Journal of Oncology, 7, 2022, s. 166.
- [10] Archiwum Akt Nowych w Warszawie, Archiwum Ignacego Jana Paderewskiego.
- [11] K. Kabzińska, M. Malewicz, J. Piskurewicz, J. Róziewicz, *Korespondencja polska Marii Skłodowskiej-Curie. 1881–1934*, Instytut Historii Nauki PAN, Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa 1994.
- [12] *Statut Towarzystwa Instytutu Radowego im. Marji Skłodowskiej-Curie*, Warszawa 1924.
- [13] *Statut Towarzystwa Instytutu Radowego im. Marji Skłodowskiej-Curie*, Warszawa 1931.
- [14] Dłuska Bronisława, *Marja Skłodowska-Curie. Życiorys i działalność naukowa gienjalnej Polki*, Dziennik Ludowy, Chicago 1921.
- [15] L. Kotarbińska [red.], *Rad i działalność Marji Skłodowskiej-Curie*, Komitet Daru Narodowego dla Marji Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1926.

- [16] L. Wertenstein, *25 lat nauki o promieniotwórczości*, Wydawnictwo Komitetu Daru Narodowego dla Marji Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1925.
- [17] Budownictwo i Architektura, **1**, 1925, Nr 2, s. 38.
- [18] Przegląd budowlany, **2**, 1930, s. 106.
- [19] Z. Dziewulska, *Ogród Mieszkalny*, Arkady, **1**, 1935, s. 133.
- [20] *Budowa nowego skweru*, ABC. Pismo codziennie informuje wszystkich o wszystkim, **5**, 1930, nr 251, s. 5.
- [21] F. Łukaszczyk, *Organizacja i pierwsze dwa lata Instytutu*, Warszawskie czasopismo Lekarskie, **11**, 1937, s. 109.
- [22] C. Pawłowski, *Maria Skłodowska-Curie*, Postępy Fizyki, **18**, 1967 (4), s. 337.
- [23] E. Wajs-Baryła, Bronisława Dłuska. *Twórczyni Instytutu Radowego w Warszawie*, [w:] E. Wajs-Baryła [red.] *Warszawskie oblicza niepodległości*, Polska Akademia Nauk Archiwum w Warszawie, Warszawa 2019, s. 86.
- [24] J. Skłodowski, *Wspomnienia dra Józefa Skłodowskiego*, [w:] T. Pospieszny, E. Wajs-Baryła, P. Chrzęstowski, *Aby ocalić od zapomnienia. Pamiętniki Władysława, Józefa i Marii Skłodowskich*, Wydawnictwo Sophia, Warszawa 2023.
- [25] P. Chrzęstowski, T. Pospieszny, E. Wajs-Baryła, *Drogi Józiu. Listy Marii Skłodowskiej-Curie do rodziny w Polsce*, Wydawnictwo Sophia, Warszawa 2022.
- [26] M. Skłodowska-Szancenbachowa, *Aby ocalić od zapomnienia*, [w:] T. Pospieszny, E. Wajs-Baryła, P. Chrzęstowski, *Aby ocalić od zapomnienia. Pamiętniki Władysława, Józefa i Marii Skłodowskich*, Wydawnictwo Sophia, Warszawa 2023.
- [27] T. Koszarowski, *Urywki wspomnień*, Nowotwory, Warszawa 2006.
- [28] *Polski Słownik Biograficzny*, **18**, 1973, s. 538.
- [29] C. Pawłowski, *Zasługi Marii Skłodowskiej-Curie wobec kraju ojczystego*, Nowotwory. Journal of Oncology, **57**, 2007, s. 719.
- [30] Musée Curie, Fonds Privé Ève Curie, FP-EC / B1a10, *Documents biographiques fournis par Bronia Dłuska et Helena Szalay*.
- [31] *Stan budowy Instytutu Radowego dla walki z rakiem im. Marji Skłodowskiej-Curie*, Warszawa 1929.
- [32] *Do polskiego społeczeństwa*. Odezwa Komitetu Organizacji Kobietych dla wykończenia Instytutu Radowego im. Marji Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1929.
- [33] E. Towpik [red.], *Materiały do historii Instytutu Radowego i Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W 80. Rocznicę otwarcia*, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Warszawa 2012
- [34] F. Łukaszczyk, *Historia Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie*, [w:] *Historia Instytutu Radowego im. MSC i Instytutu Radowego w Warszawie, 1, 1925–1975*, kopia maszynopisu z 1953 roku w zbiorach Biblioteki Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – PIB w Warszawie.
- [35] *Instytut Radowy imienia Marji Skłodowskiej w Warszawie udziela już pomocy lekarskiej pacjentom*, Gazeta Kaszubska, **11**, 1932, nr 13, s. 2.
- [36] *Rad w walce z rakiem. Rok pracy Instytutu Radowego im. M. Curie-Skłodowskiej*, „ABC. Pismo codziennie informuje wszystkich o wszystkim”, **8**, 1933, nr 14, s. 6.
- [37] F. Joliot-Curie, *Wywiad*, „Express Poranny”, **15**, 1936, Nr 279, s. 3.
- [38] B. Gwiazdowska, W. Bulski, A. Pruszyński, J. Tołwiński, *Historia Zakładu Fizyki Instytutu Onkologii w Warszawie w okresie kierownictwa prof. Cezarego Pawłowskiego*, Pol J Med Phys Eng, 2007, **13**(4), s. 183.
- [39] B. Gwiazdowska, B. Jokieli, A. Rupińska, *Instytut Radowy w Warszawie. Dar Narodu Polskiego dla Marii Skłodowskiej-Curie*. Wydawnictwo Towarzystwa Marii Skłodowskiej-Curie w Hołdzie, Warszawa 2002.

-
- [40] Wojenne losy Instytutu Radowego w Warszawie i jego pracowników opisano szczegółowo m.in. w artykule: L. Tarłowska, E. Towpik, *Instytut Radowy w Warszawie podczas okupacji i Powstania Warszawskiego*, Nowotwory. Journal of Oncology, **53**, 2003, s. 74.
- [41] *Nota edytorska*, [w:] T. Pospieszny, E. Wajs-Baryła, P. Chrzastowski, *Aby ocalić od zapomnienia. Pamiętniki Władysława, Józefa i Marii Skłodowskich*, Wydawnictwo Sophia, Warszawa 2023.
- [42] <https://www.polskieradio.pl/39/156/artykul/1309943,ludwika-nitschowa-podarowala-stolicy-syrenke> [dostęp: 31 stycznia 2024].

Praca wpłynęła do Redakcji 26 stycznia 2024 r.

INFORMACJE

MECENASI WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH



Hydrolab to polska firma z ponad 20-letnim doświadczeniem na rynku. Jesteśmy dobrze zorganizowanym, nowoczesnie zarządzanym przedsiębiorstwem.

Produkujemy laboratoryjne demineralizatory, zaprojektowane zgodnie z wytycznymi polskich i europejskich norm, wykorzystując najnowsze technologie oczyszczania wody.

Jesteśmy w stanie zaplanować całą gospodarkę wodną w laboratorium, z pełną dokumentacją kwalifikacyjną.

Hydrolab aktualnie posiada w swojej ofercie ponad sto modeli urządzeń do oczyszczania wody.



Firma CEMIS-TECH Sp. z o.o. powstała w celu promowania ekologicznych rozwiązań firmy SOAPY-EUROPE na rynku polskim i rynkach środkowej Europy.

Jednakże energiczne poczynania naszego profesjonalnego zespołu, zaowocowały rozszerzeniem działalności na segment laboratoryjny.

W chwili obecnej CEMIS-TECH Sp. z o.o. jest wyłącznym i autoryzowanym przedstawicielem w Polsce tak uznanych firm jak: CEM Corporation, Teledyne ISCO Inc., Syrris Ltd, JACOMEX SAS, ThalesNano Inc, SOAPY Europe SRL, Mantech Inc., ZUELAB.

Ambicją naszej firmy jest dostarczenie Państwu nie tylko zamówionego sprzętu. Nasi specjaliści pomogą w wyborze urządzeń i dostosują ofertę do Państwa specyficznych wymagań aplikacyjnych. Proponujemy też grupowe bądź indywidualne szkolenia w naszym laboratorium aplikacyjnym w Kamp-Lintfort lub w Poznaniu. Ułatwi to Państwu szybkie opracowanie własnych metodyk analitycznych lub przygotowania próbek do analizy.

CEMIS-TECH Sp. z o.o. organizuje we współpracy z Uniwersytetem Jana Kochanowskiego w Kielcach coroczne Sympozjum na Łysej Górze. Możecie tam Państwo zapoznać się z najnowszymi osiągnięciami polskiej i światowej analityki chemicznej, a także indywidualnie skonsultować swoje problemy z najwybitniejszymi postaciami polskiej chemii.

Warsztaty praktyczne i szkolenia aplikacyjne online Merck Life Science

W ramach działań Rady Konsultacyjnej PTChem zachęcamy do udziału w warsztatach praktycznych i szkoleniach aplikacyjne online Merck Life Science.

Zapraszamy do rejestracji na certyfikowane praktyczne warsztaty on-line prowadzone na żywo bezpośrednio ze studia nagrań Merck Life Science w Warszawie oraz szkolenia aplikacyjne realizowane w aplikacji BlueJeans Events! Spotkania są dedykowane dla laboratoriów chemicznych i biologicznych.

Tematy warsztatów i szkoleń wraz z harmonogramem:

<https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/marketing/global/documents/388/422/katalog-warsztatow-aplikacyjnych-studio-2022.pdf>

Link do strony internetowej:

<https://www.sigmaaldrich.com/PL/pl/campaigns/warsztaty-praktyczne-i-szkolenia-aplikacyjne-online>

Skarbnik ZG PTChem
Pełnomocnik ds. RK
Prof. dr hab. Agnieszka Nosal-Wiercińska

XVII Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie

Serdecznie zapraszamy do wzięcia udziału w XVII Kopernikańskim Seminarium Doktoranckim. Konferencja organizowana jest przez Wydział Chemii UMK w Toruniu. Tegoroczna konferencja odbędzie się na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w terminie **06-07.06.2024 r.** Spotkanie będzie miało na celu prezentację wyników prac naukowych, wymianę myśli i problemów badawczych oraz możliwość nawiązania kontaktów osobistych pomiędzy Młodymi Uczonymi reprezentującymi Uczelnie Wyższe z całej Polski.



6-7 CZERWCA 2024

Wydział Chemii

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Zapraszamy
Doktorantów oraz Młodych Naukowców
do wzięcia udziału w

 **XVII KOPERNIKAŃSKIM
SEMINARIUM
DOKTORANCKIM**

Panele tematyczne:

- Nauki chemiczne
- Nauki biologiczne, medyczne i przyrodnicze
- Nauki fizyczne i techniczne

Terminy:

31.01.2024 – Rozpoczęcie rejestracji i przyjmowania streszczeń
14.04.2024 – Zakończenie rejestracji i przyjmowania streszczeń

© **Opłata konferencyjna: 350 zł**

Milo nam ogłosić udostępnienie rocznika EuChemS za rok 2023!

Ten wyjątkowy dokument stanowi podsumowanie aktywności Europejskiego Stowarzyszenia Chemików (EuChemS) w minionym roku. To prawdziwa skarbnica wiedzy dla wszystkich zainteresowanych postępami w zakresie polityki naukowej w dziedzinie chemii i jej wpływu na społeczeństwo.

W roczniku znajdują Państwo szczegółowe opisy inicjatyw podejmowanych przez EuChemS na terenie Europy i poza nią. Dowiedzą się Państwo również, jakie projekty zostały zrealizowane, aby promować zrównoważony rozwój, innowacje technologiczne oraz rozwój edukacji chemicznej.

Ponadto, rocznik zawiera obszernie podsumowanie zaangażowania EuChemS w działalność Komisji Europejskiej. To nie tylko sprawozdanie z działalności, ale również świadectwo wkładu w kształtowanie polityki naukowej i edukacyjnej Unii Europejskiej.

Jeśli jesteś naukowcem, studentem, nauczycielem czy po prostu pasjonatem chemii, to publikacja, której nie możesz przegapić!

Przypominamy również, że Polskie Towarzystwo Chemiczne jest członkiem EuChemS, przez co każdy członek PTChem jest również członkiem EuChemS. Obecnie PTChem w EuChemS reprezentują: prof. Izabela Nowak (Prezes PTChem) – kolegium główne EuChemS; oraz mgr inż. Daria Jaworska-Krych i mgr Tomasz Swebocki (Członkowie Zarządu Sekcji Młodych PTChem) – Europejskie Stowarzyszenie Młodych Chemików (EYCN).

Link do rocznika: <https://www.calameo.com/read/006649302c2a465bed56a?page=1>
O działalności EYCN można zapoznać się na stronie SMPTChem: <http://smptchem.pl/eycn/>

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPISMIĘ „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.

Dodatkowa ofertę Wydawnictwa stanowi seria, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, gdzie publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. 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 informacje 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”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” wydawane są zarówno w wersji drukowanej jak i elektronicznej. Wersja elektroniczna udostępniana jest bezpłatnie w Internecie.

Czasopismo jest indeksowane/abstraktowane w kilku bazach danych: Chemical Abstracts, Polska Bibliografia Naukowa, BazTech, Polska Bibliografia Lekarska, Index Copernicus, Baza ARIANTA.

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/20110216_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 czasopisma. 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 ostatecznego wyboru 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 strony drukowane w kolorze (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”, 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),

- obszernie 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 haseł 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

Tabele i rysunki powinny być zamieszczone w przesyłanym tekście oraz dodatkowo (po zatwierdzeniu pracy do druku, na etapie przygotowywania szczołki) dołączone w postaci osobnych plików zapisanych w formacie pdf, doc, jpg, tiff.

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 szrotki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie stron, które w formie druku mają być kolorowe. Brak tej czynności będzie skutkowało czarno-białym wydrukiem wersji papierowej. W przypadku zmian w wersji drukowanej kolorowych rysunków na czarno-białe, prosimy o przesłanie dostosowanych do tego celu rysunków.

Prace prosimy przysyłać pocztą elektroniczną na adres: czasopisma@ptchem.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

Krystyna CZAJA, Piotr P. WIECZOREK: Historia chemii w opolskiej uczelni	411
Marzena BIAŁEK, Kornelia BOSOWSKA, Paweł GROCH, Wioletta OCHĘDZAN-SIODŁAK, Krystyna CZAJA: Wybrane kierunki w zakresie modyfikacji poliolefin	433
Adrianna GAJOS, Marietta BIAŁOŃ, Piotr P. WIECZOREK: Olejki eteryczne otrzymywanie z roślin z ro- dzaju <i>Melaleuca</i> : skład chemiczny i zastosowanie	467
Danuta PENTAK: Liposomalna cytarabina – to już 25 lat !	491
Piotr NAJGEBAUER, Monika STAŚ-BOBIS, Teobald KUPKA: Przegląd toksyn występujących w grzybach	507
Kacper RZEPIELA, Aneta BUCZEK: Teoretyczne badania właściwości konformacyjnych kannabidiolu i tetrahydrokannabinolu	527
Kacper CZAJA, Małgorzata A. BRODA: Konformacje salbutamolu w próżni oraz środowisku wodnym ..	545
Anna JEZUITA, Halina SZATYŁOWICZ, Tadeusz M. KRYGOWSKI, Krzysztof EJSMONT: Zastosowanie me- tod chemii kwantowej do interpretacji efektu podstawnikowego w wybranych układach cykli- cznych zawierających grupę nitrową	563
Małgorzata LESZCZYŃSKA, Błażej DZIUK, Krzysztof EJSMONT: Struktury molekularne wybranych heterocy- klicznych analogów fluorenu o potencjalnych właściwościach optoelektronicznych	587
Aleksandra NIEDŹWIECKA, Przemysław TALIK: Przegląd i ocena perspektywicznych modyfikacji kompo- zytów hydrożelowych karboksymetylocelulozy stosowanych w materiałach opatrunkowych ..	609
Bartosz RYL, Izabela JASICKA-MISIAK: Potencjał zastosowania fitozwiązków z dzikorosnących roślin zielnych w prewencji i terapii wybranych chorób cywilizacyjnych	625
Emilia NIEMCZYK, Jerzy POGRZEBA, Jacek LIPOK: Fikobiliproteiny – barwne białka o nietypowej stru- kturze, interesujących właściwościach i zastosowaniu	651
Tomasz POSPIESZNY, Ewelina WAJS-BARYŁA: Laboratoria i pracownie Marii Skłodowskiej-Curie ...	673
Tomasz POSPIESZNY, Ewelina WAJS-BARYŁA: Warszawski Instytut Radowy do 1939 roku. W 92. ro- cznicę otwarcia	699
Informacje	729