WIADOMOŚCI chemiczne

Chemical News



2026
(80)
9-10
(951 – 952)

ISSN 0043-5104 eISSN 2300-0295

CZASOPISMO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

REDAKTOR NACZELNA
ANNA TRZECIAK

P. O. SEKRETARZA REDAKCJI
DAGMARA JACEWICZ
e-mail: czasopisma@ptchem.pl

BIURO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO (FINANSE)
e-mail: biuro@ptchem.pl

JOANNA DRZEŻDŻON (OBSŁUGA ARTYKUŁÓW)
e-mail:wiadomosci.chemiczne@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 2026
pISSN 0043-5104
eISSN 2300-0295

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

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

Szanowni Państwo,

oddajemy w Państwa ręce zeszyt „Wiadomości Chemicznych” zawierający artykuły przygotowane w następstwie konferencji naukowej zatytułowanej: „Wrocławskie Dni Modelowania Molekularnego”, która odbyła się w dniach 11–12 lutego 2026 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Wydarzenie miało zasięg ogólnopolski i zgromadziło przedstawicieli różnych ośrodków naukowych zainteresowanych rozwojem oraz zastosowaniami narzędzi *in silico* w rozwiązywaniu różnego rodzaju problemów naukowych.

W programie konferencji znalazło się 17 wykładów, za których przygotowanie i wygłoszenie raz jeszcze serdecznie dziękujemy wszystkim Prelegentom. Ważną częścią spotkania były również prezentacje studenckie w formie krótkich komunikatów oraz internetowej sesji posterowej. Elementem Wrocławskich Dni Modelowania Molekularnego stały się także zajęcia praktyczne. Podczas tegorocznego spotkania Uczestnikom zaproponowano cztery warsztaty poświęcone wspomaganemu komputerowo projektowaniu leków, bioinformatyce, klasycznej dynamice molekularnej, dynamice molekularnej w ujęciu Cara i Parrinello oraz wykorzystaniu danych strukturalnych w badaniach *in silico*.

Konferencja została objęta patronatem Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz odbyła się pod auspicjami Komisji Chemii Teoretycznej i Obliczeniowej Wrocławskiego Oddziału Polskiej Akademii Nauk. Od początku zależało nam na zachowaniu otwartej formuły wydarzenia. Do udziału zaprosiliśmy wszystkich zainteresowanych rozwojem metod chemii i fizyki teoretycznej, ich zastosowaniami oraz możliwościami, jakie współczesnej nauce oferują komputery, infrastruktura superkomputerowa i stale rozwijające się metody obliczeniowe. Dzięki temu Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego stał się na dwa dni miejscem spotkania osób reprezentujących różne dyscypliny, ośrodki naukowe i etapy kariery akademickiej, połączonych wspólnym zainteresowaniem - **MODELOWANIEM MOLEKULARNYM**.

Jedną z inspiracji do zorganizowania konferencji była przypadająca na lata 2025–2026 setna rocznica wydarzeń, które dały początek współczesnej mechanice kwantowej. Lata 1925 i 1926 przyniosły fundamentalne idee i sformułowania teoretyczne, które zasadniczo zmieniły sposób opisywania materii, a w kolejnych dekadach stworzyły podstawy rozwoju chemii kwantowej oraz metod obliczeniowych wykorzystywanych obecnie w badaniach chemicznych. Z perspektywy stu lat możemy dostrzec, jak ogromny wpływ odkrycia te wywarły nie tylko na rozwój fizyki i chemii, lecz także na technologie, które stały się nieodłączną częścią współczesnego świata.

Trudno dziś wyobrazić sobie codzienne życie bez komputerów, telefonów komórkowych czy innych urządzeń elektronicznych, których powstanie i rozwój były możliwe dzięki postępowi w rozumieniu właściwości materii na poziomie atomowym i elektronowym. Jeszcze trudniej wyobrazić sobie współczesną naukę bez metod obliczeniowych. W chemii przestały one pełnić wyłącznie funkcję pomocniczą wobec eksperymentu. Coraz częściej pozwalają przewidywać właściwości układów molekularnych, wyjaśniać mechanizmy procesów chemicznych, interpretować wyniki eksperymentalne, projektować nowe związki i materiały oraz wskazywać kierunki dalszych badań.

Wrocławskie Dni Modelowania Molekularnego były zatem okazją nie tylko do przedstawienia współczesnych osiągnięć, lecz także do spojrzenia na historię rozwoju metod obliczeniowych chemii i fizyki teoretycznej oraz narzędzi szeroko pojętego MODELOWANIA MOLEKULARNEGO. Metody te znajdują obecnie zastosowanie w rozwiązywaniu problemów z pogranicza chemii, fizyki, biochemii, biologii molekularnej, farmacji czy informatyki. Ich rozwój, a przede wszystkim coraz szersze możliwości aplikacyjne, pozostają nierozerwalnie związane z postępem w dziedzinie technologii komputerowych i rozwojem infrastruktury obliczeniowej. Kolejne generacje komputerów i superkomputerów umożliwiały podejmowanie problemów, których rozwiązanie jeszcze kilkanaście czy kilkadziesiąt lat wcześniej pozostawało poza zasięgiem dostępnych metod. Spotkanie pozwoliło również pokazać kolejny już raz, jak eksperyment współgra z teorią.

Historia MODELOWANIA MOLEKULARNEGO jest zarazem znakomitym przykładem interdyscyplinarnego charakteru współczesnej nauki. Postęp dokonuje się tutaj dzięki współdziałaniu wielu dziedzin, wzajemnemu przenikaniu się idei oraz łączeniu wiedzy chemicznej i fizycznej z matematyką, informatyką oraz zaawansowanymi technologiami obliczeniowymi. Granice pomiędzy poszczególnymi dyscyplinami stają się coraz mniej wyraźne, a rozwiązanie złożonych problemów naukowych wymaga współpracy badaczy reprezentujących niejednokrotnie bardzo różne obszary wiedzy.

Ważnym elementem Wrocławskich Dni Modelowania Molekularnego było również spojrzenie na historię wrocławskiego środowiska naukowego oraz jego wkład w rozwój i zastosowanie metod opartych na mechanice molekularnej i kwantowej. Wrocław ma w tym zakresie własną tradycję naukową, tworzoną przez kolejne pokolenia badaczy. Uznaliśmy, że warto ją przypomnieć – nie tylko po to, aby zachować pamięć o osiągnięciach naszych poprzedników, lecz także po to, aby pokazać ciągłość rozwoju nauki oraz źródła współczesnych kierunków badań.

Historia nauki nie jest bowiem jedynie zapisem tego, co wydarzyło się w przeszłości. Pozwala lepiej zrozumieć teraźniejszość, dostrzec drogę prowadzącą do współczesnych metod badawczych, a niekiedy również odważniej spojrzeć w przyszłość. Dorobek poprzednich pokoleń stanowi część naszej naukowej spuścizny, o której nie powinniśmy zapominać, szczególnie w okresie niezwykle szybkich przemian zachodzących w sposobie prowadzenia badań.

Sto lat po narodzinach mechaniki kwantowej znajdujemy się bowiem u progu kolejnych zmian, których skalę trudno jeszcze w pełni przewidzieć. Dynamiczny rozwój

metod sztucznej inteligencji, uczenia maszynowego oraz technologii obliczeń kwantowych otwiera nowe możliwości również przed chemią teoretyczną i obliczeniową. Narzędzia te już dziś wspomagają analizę ogromnych zbiorów danych, poszukiwanie zależności struktura–właściwość/aktywność, przewidywanie właściwości związków, projektowanie nowych cząsteczek i materiałów czy optymalizację procesów badawczych. W kolejnych latach ich znaczenie będzie zapewne wzrastać, podobnie jak potrzeba łączenia klasycznych metod *in silico* z nowymi paradygmatami obliczeniowymi.

W pewnym sensie historia zatacza więc koło. Idee, które przed stu laty zmieniły nasze rozumienie świata atomów i cząsteczek, stworzyły podstawy technologii umożliwiających dziś prowadzenie obliczeń o skali niewyobrażalnej dla twórców mechaniki kwantowej. Te same technologie pozwalają nam obecnie coraz dokładniej opisywać, modelować i przewidywać zachowanie materii. Jednocześnie rozwój sztucznej inteligencji i obliczeń kwantowych może otworzyć przed nauką zupełnie nowe obszary, których możliwości dopiero zaczynamy poznawać.

Dlatego warto czasem spojrzeć wstecz. Nie po to, aby zatrzymać się na historii, lecz aby lepiej zrozumieć drogę, którą przebyliśmy, i świadomiej wybierać kierunki dalszego rozwoju. Taka właśnie idea towarzyszyła Wrocławskim Dniom Modelowania Molekularnego: połączenie historii ze współczesnością, teorii z praktyką oraz doświadczenia uznanych badaczy z ciekawością i entuzjazmem młodego pokolenia naukowców.

W przygotowaniu konferencji wzięli udział:

Komitet Naukowy	**Komitet Organizacyjny**
Prof. dr hab. Alina Bieńko	Prof. dr hab. Alina Bieńko
Prof. Edgar Hernan Del Carpio Garcia	Prof. Edgar Hernan Del Carpio Garcia
Prof. dr hab. Robert Wieczorek	Prof. dr hab. Robert Wieczorek
dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr	dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr
dr hab. Andrzej Kochel, prof. UWr	dr hab. Andrzej Kochel, prof. UWr
dr hab. Jarosław J. Panek, prof. UWr	dr hab. Jarosław J. Panek, prof. UWr
	dr inż. Karol Kułacz
	mgr Chaitali Barman

Więcej informacji dotyczących wydarzenia, w tym szczegółowy program konferencji oraz książkę abstraktów, znajdą Państwo na stronie internetowej:

https://makromol.chem.uni.wroc.pl/pl/wdmm2026-pl

Dzięki życzliwości i wsparciu Redaktor Naczelnej „Wiadomości Chemicznych”, Pani Prof. dr hab. Anny M. Trzeciak, dyskusja naukowa rozpoczęta w Sali wykładowej podczas Wrocławskich Dni Modelowania Molekularnego może być kontynuowana nadal na łamach niniejszego zeszytu. Zebrane artykuły rozwijają wybrane zagadnienia podejmowane podczas konferencji, ale nie tylko … pokazują przede wszystkim różnorodność prowadzonych badań zarówno eksperymentalnych, jak również w oparciu o narzędzia *in silico*.

Mamy nadzieję, że niniejszy zeszyt stanie się świadectwem spotkania różnych pokoleń badaczy, wymiany myśli naukowej, doświadczeń i nowych idei pod hasłem Wrocławskich Dni Modelowania Molekularnego.

Autorom opublikowanych prac serdecznie dziękujemy za przygotowanie artykułów, oraz wkład w utrwalenie Wrocławskich Dni Modelowania Molekularnego. Komitetom Naukowym i Organizacyjnym, Wykładowcom i Uczestnikom dziękujemy za stworzenie atmosfery sprzyjającej dyskusji, wymianie doświadczeń i nawiązywaniu nowych kontaktów naukowych.

Czytelnikom „Wiadomości Chemicznych" życzymy natomiast interesującej i inspirującej lektury. Mamy nadzieję, że prezentowane w niniejszym zeszycie prace będą nie tylko źródłem wiedzy, lecz także impulsem do dalszych dyskusji, nowych badań i współpracy naukowej.

Z wyrazami szacunku,

dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr
Kierownik Zespołu Struktury i Dynamiki Makroukładów

dr hab. Marcin Sobczyk, prof. UWr
Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.1

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

MECHANOCHEMIA I JEJ PRAKTYCZNE WYKORZYSTANIE DO SYNTEZY FUNKCJONALNYCH ZWIĄZKÓW KOORDYNACYJNYCH

MECHANOCHEMISTRY AND ITS PRACTICAL APPLICATION FOR THE SYNTHESIS OF FUNCTIONAL COORDINATION COMPOUNDS

Sabina Weronika Jaros *

[1]*Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383, Wrocław, Poland*
**e-mail: sabina.jaros@uwr.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Synteza mechanochemiczna- techniki i przykłady stosowanych przyrządów
   1.1. Mechanochemia
   1.2. Przykłady narzędzi i aparatury
   1.3. Techniki
   1.4. Mielenie wspomagane cieczą (LAG) i mielenie wspomagane jonami i cieczą (ILAG)
2. Technika LAG w praktyce
   2.1. Przykłady funkcjonalnych związków otrzymanych metodą LAG
   2.2. Potencjał i ograniczenia syntez mechanochemicznych
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Dr Sabina W. Jaros uzyskała z wyróżnieniem stopień doktora nauk chemicznych w 2016 roku na Uniwersytecie Lizbońskim. Od 2017 roku jest zatrudniona jako adiunkt w Zakładzie Chemii Nieorganicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W 2022 odbyła staż na Rutgers The State University of New Jersey, USA W swojej działalności naukowej zajmuje się projektowaniem oraz syntezą nowoczesnych funkcjonalnych sieci metaliczno-organicznych (MOF), polimerów koordynacyjnych i biomateriałów, ze szczególnym uwzględnieniem ich potencjalnych zastosowań w chemii materiałowej i biomedycznej.

https://orcid.org/0000-0002-5648-8629

ABSTRACT

Mechanochemistry is one of the most rapidly developing multidisciplinary fields, combining cross-sector approaches and offering numerous practical applications and a wide range of equipment for conducting chemical syntheses on a larger scale.

In this review, a brief overview of the current state of the art in mechanochemistry and interesting examples of the application of mechanochemical methods in the synthesis of functional coordination compounds are discussed.

Keywords: mechanochemistry, coordination polymers, metal-organic frameworks, liquid-assisted grinding (LAG), functional silver(I) compounds

Słowa kluczowe: mechanochemia, polimery koordynacyjne, sieci metaliczno-organiczne, mielenie wspomagane cieczą (LAG), funkcjonalne związki srebra(I)

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

CP	– polimery koordynacyjne (ang. coordination polymers)
MOF	– sieci metaliczno-organiczne (ang. metal-organic frameworks)
NG	– suche mielenie (ang. neat grinding)
LAG	– mielenie wspomagane cieczą (ang. liquid-assisted grinding)
ILAG	– mielenie wspomagane jonami i cieczą (ang. ion- and liquid-assisted grinding)
IL-AG	– mielenie wspomagane cieczami jonowymi (ang. ionic liquid-assisted grinding)
POLAG	– mielenie wspomagane polimerami (ang. polymer-assisted grinding)
H_2fum	– kwas fumarowy
SD	– sulfadiazyna
AgSD	– sulfadiazyna srebra (ang. silver sulfadiazine)
PTA	– 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantan
Dmbpy	– 4,4’-dimetylo-2,2’-bipirydyl
Phen	– 1,10-fenantrolina
Ncup	– 2,9-dimetylo-1,10-fenantrolina
TADF	– termicznie aktywowana opóźniona fluorescencja
NaDf	– sól sodowa diklofenaku

WPROWADZENIE

Historia mechanochemii jest bardzo długa, a mechaniczne mielenie i ucieranie towarzyszą człowiekowi już od czasów prehistorycznych. Wykorzystując kawałki drewna, kamienne tłuczki i moździerze, ludzie inicjowali przemiany chemiczne, aby rozpalić ogień, przygotować jedzenie, farby lub lekarstwa [1]. Niestety, przez prawie dwa tysiąclecia odnotowano tylko kilka wzmianek o wykorzystaniu mechanochemii, a pierwsze systematyczne badania nad przemianami mechanochemicznymi przeprowadzono dopiero XIX wieku [2,3]. W tym okresie Faraday opisał wyniki doświadczenia polegającego na mieleniu i ucieraniu chlorku srebra(I) z cynkiem w moździerzu. W wyniku reakcji zachodziła redukcja chlorku srebra(I), prowadząca do otrzymania elementarnego srebra Ag [4]. Badania te zostały następnie uzupełnione i rozwinięte przez Corey Lea w 1890 roku, dając początek systematycznemu rozwojowi mechanochemii [1-5].

Rozwój mechanochemii, pomimo ogromnego potencjału, był niestety powolny i dopiero ostatnie trzy dekady przyniosły szczególnie istotny postęp w tej dziedzinie [1-6]. Obecnie w obliczu konieczności poszukiwania nowych, szybszych, tańszych, bardziej energooszczędnych oraz przyjaznych środowisku metod przygotowania materiałów funkcjonalnych, mechanochemia jest jedną z najbardziej atrakcyjnych i dynamicznie rozwijających się dziedzin badań [2,6-8].

Od 2000 roku znajduje ona coraz szersze zastosowanie w wielu obszarach takich jak kataliza, chemia materiałowa, nanotechnologia, biomateriały, chemia supramolekularna, chemia organiczna i koordynacyjna, technologia materiałów, synteza polimerów koordynacyjnych oraz sieci metaliczno-organicznych, a także chemii barwników i farmacji. Co więcej, mechanochemia umożliwia stosunkowo łatwe zwiększenie skali produkcji, co ma kluczowe znaczenie przy projektowaniu i syntezie funkcjonalnych materiałów, takich jak polimery koordynacyjne (CP) czy sieci metaliczno-organiczne (MOF) [5-9].

Klasyczne metody syntezy polimerów koordynacyjnych (CP) oraz sieci metaliczno-organicznych (MOF) generują znaczne ilości odpadów ze względu na konieczność stosowania dużej ilości, drogich oraz nierzadko toksycznych, rozpuszczalników [7-9]. Dodatkowo, procesy te są często wieloetapowe i wymagają istotnych nakładów energii i charakteryzują się bardzo często stosunkowo niską wydajnością produktu końcowego [6-8]. Mechanochemia rozwiązuje lub niweluje problem wykorzystania niebezpiecznych rozpuszczalników oraz niskiej wydajności i trudności w skalowaniu reakcji. Te zalety sprawiają, że jest coraz częściej wykorzystywana do syntezy polimerów koordynacyjnych i sieci metaliczno-organicznych jako bardziej ekologiczny proces zgodny z większością zasad zielonej chemii [11,12]. Co więcej, wprowadzono modyfikacje do tradycyjnej koncepcji mechanochemii i rozwinięto nowe techniki mechanochemiczne umożliwiające

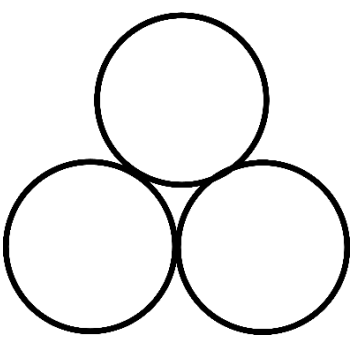
bezpośrednią syntezę sieci metaliczno-organicznych i polimerów koordynacyjnych z lepszą wydajnością i czystością.

1. SYNTEZA MECHANOCHEMICZNA- TECHNIKI I PRZYKŁADY STOSOWANYCH PRZYRZĄDÓW

1.1. Mechanochemia

Mechanochemia to dziedzina badań koncentrująca się na badaniu i wykorzystaniu wpływu energii mechanicznej na inicjowanie przemian fizycznych i chemicznych substancji, zazwyczaj przy zerowym lub bardzo ograniczonym użyciu rozpuszczalników, zarówno w ciele stałym, jak i w innych stanach skupienia [1-4, 12-16] Przemiany chemiczne i fizyczne reagentów są następstwem procesu mieszania i mielenia, podczas którego zwiększa się aktywność fizykochemiczna materiałów wskutek zmian zachodzących w strukturze krystalicznej. W trakcie mieszania i mielenia na substancję oddziałuje energia kinetyczna pochodząca z mielników. Prowadzi to do rozdrobnienia substancji, m.in. na skutek kompresji, tarcia i zderzania [12,14]. Rozdrobnienie i zmniejszenie wymiaru cząstek wpływają na lepszy kontakt reagentów, bardziej efektywne ich wymieszanie oraz tworzenie nowych powierzchni kontaktu, na których zachodzą reakcje chemiczne [12-16].

Obecnie mechanochemia stanowi obszerną dziedzinę nauki wykorzystującą różne techniki i aparaturę. Reakcje mechanochemiczne można oznaczać za pomocą symbolu trzech okręgów (kul) ułożonych w kształt trójkąta (Rysunek 1). Symbol ten umieszczany jest nad strzałką reakcji i został zaproponowany w 2016 roku przez Rightmire'a i Hanusa [17-23]. Obecnie jest coraz częściej stosowany wraz z innymi oznaczeniami graficznymi do przedstawienia i opisu reakcji mechanochemicznych.

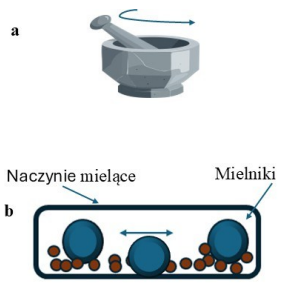


Rysunek 1. Przykład zaproponowanego symbolu do oznaczania reakcji mechanochemicznych [17].

Figure 1. An example of the proposed symbol for a mechanochemical reaction [17].

1.2. Przykłady narzędzi i aparatury

Moździerz i tłuczek należą do najstarszych, najtańszych oraz najbardziej dostępnych i uniwersalnych narzędzi wykorzystywanych w mechanochemii do przeprowadzania reakcji chemicznych, jednak reakcje prowadzone w moździerzu w znacznym stopniu zależą od indywidualnych parametrów operatora, jak również od warunków panujących w laboratorium (Rysunek 2) [20]. Z tego względu znaczna większość reakcji mechanochemicznych opiera się na procesie mielenia kulowego w układach zamkniętych [20]. W tym celu wykorzystuje się młyny kulowe, w których stosuje się mielniki (kulki mielące) o różnych rozmiarach. Najczęściej wykorzystywane



- Liczba i średnica mielników oraz pojemność naczynia mielącego. Optymalna ilość -1/3 całkowitej masy naczynia mielącego
- Materiał, z jakiego wykonane są mielniki i naczynie mielące, oraz ich odporność chemiczna
- Czas i częstotliwość mielenia
- Atmosfera i środowisko reakcji
- Stosunek masy mielników do masy reagentów (BPR)
- Stosunek objętości cieczy do masy stałych reagentów

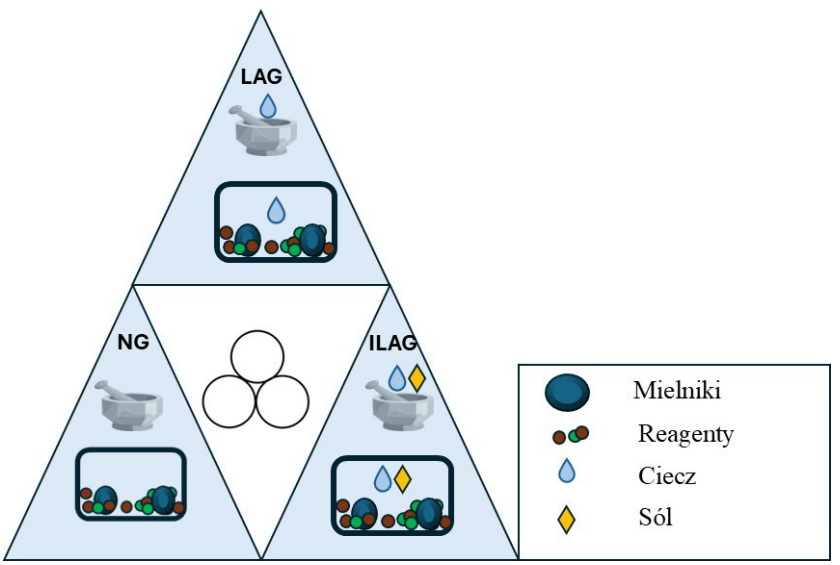
Rysunek 2. Przykład narzędzi wykorzystywanych w syntezie mechanochemicznej: (a) moździerz i tłuczek, (b) młyn kulowy oraz parametry wpływające na procesy mechanochemiczne [20-22].

Figure 2. Example of tools used in mechanochemical synthesis: (a) mortar and pestle, (b) ball mill and parameters influencing mechanochemical processes [20-22].

są młyny kulowe, wibracyjne i planetarne różniące się sposobem przekazywania energii kulkom mielącym (mielnikom). Oprócz wymienionych urządzeń wykorzystywane są również młyny bębnowe, kriogeniczne, rozdrabniacze moździerzowe oraz wytłaczarki [20]. Dobór odpowiedniego urządzenia i jego akcesoriów powinien uwzględniać materiały, z jakich są one wykonane, takie jak twardość, gęstość, odporność chemiczna. Istotne są też parametry procesu mielenia: liczba i średnice kulek mielących, czas i częstotliwość mielenia oraz skala (pojemność naczynia mielącego) [20]. Odpowiedni dobór i kontrola tych parametrów mają kluczowy wpływ na optymalizację przebiegu reakcji mechanochemicznych, efektywność reakcji, czystość produktów końcowych oraz żywotność użytkową wykorzystywanych instrumentów i aparatury. Nieodpowiedni dobór materiału naczynia mielącego oraz mielników może prowadzić do zanieczyszczenia produktu. Na przykład, zastosowanie sprzętu wykonanego ze stali nierdzewnej, przy nieodpowiednio dobranych parametrach może skutkować obecnością zanieczyszczeń produktu żelazem na skutek ścierania, a także korozją tych materiałów w przypadku użycia silnych kwasów [20,21].

1.3. Techniki

Procesy mechanochemiczne można podzielić na takie, w których mielenie prowadzone jest bez udziału rozpuszczalników (suche mielenie, NG) oraz takie, w których procesy mielenia są wspomagane dodatkowymi substancjami, takimi jak rozpuszczalniki, substancje mechanoluminescencyjne, ciecze jonowe, sole, a nawet substancje piezoelektryczne (Rysunek 3) [20-27]. Dodatki te odgrywają kluczową rolę w przebiegu wielu reakcji, umożliwiając na przykład przeprowadzenie syntez, które w przypadku zastosowania wyłącznie suchego mielenia lub klasycznych metod syntezy z wykorzystaniem rozpuszczalników nie byłyby możliwe lub przebiegałyby z bardzo niską wydajnością [20-27]. Dodatkowo, konwencjonalne metody syntezy wymagają często dużych ilości drogich i szkodliwych dla środowiska rozpuszczalników, stanowiąc duży problem ekonomiczny i ekologiczny. W związku z tym rozwój różnych technik mechanochemicznych, umożliwiających prowadzenie reakcji chemicznych przy zerowym lub minimalnym udziale substancji dodatkowych, stanowi atrakcyjną i obiecującą alternatywę dla klasycznych reakcji w roztworze oraz jedną z najważniejszych zalet mechanochemii.

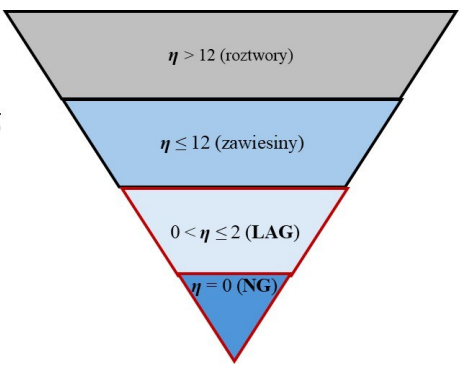


Rysunek 3. Infografika obrazująca różne techniki mechanochemiczne.
Figure 3. Infographic showing various mechanochemical techniques.

1.4. Mielenie wspomagane cieczą (LAG) i mielenie wspomagane jonami i cieczą (ILAG)

Mielenie wspomagane cieczą (LAG) jest szeroko stosowaną techniką syntezy coraz większej liczby funkcjonalnych związków chemicznych. W tej metodzie do naczynia reakcyjnego dodawane są niewielkie ilości rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników jako dynamiczne modulatory środowiska chemicznego. Ich rolą jest zwiększenie reaktywności, inicjacja reakcji, polaryzacja substratów, stabilizacja produktów pośrednich oraz przyspieszenie zachodzących przemian. Dodatek cieczy może również wpłynąć na wydajność procesu oraz zwiększyć krystaliczność końcowych produktów. Dodatek cieczy zazwyczaj oscyluje w zakresie od 0,1 do 1 µl na każdy miligram stałych reagentów. Parametr η ilościowo definiuje stosunek objętości cieczy do całkowitej masy stałych reagentów i umożliwia systematyczną ocenę wpływu rozpuszczalników na prowadzone reakcje chemiczne (Rysunek 4) ([18, 20-22]. Został on wprowadzony przez Frišćić i współpracowników w 2009 roku [28]. Dla techniki LAG parametr ten może przyjmować wartości w obszarze $0 < \eta \leq 2$ [18, 20-28]. Zakres ten zmieniał się na przestrzeni lat i w pierwszej pracy na ten temat wynosił poniżej 1 µl·mg^{-1}. Metoda LAG jest bardzo potężnym narzędziem w syntezie funkcjonalnych związków.

$$\eta = \frac{objetośc\ cieczy\ (\mu l)}{całkowita\ masa\ stałych\ reagentów\ (mg)}$$



Rysunek 4. Definicja parametru η i zakresy jego wartości [20-22].
Figure 4. Definition of the η parameter and its ranges [20-22].

Kolejnym przykładem mielenia wspomaganego dodatkami jest technika wykorzystująca jednocześnie niewielkie ilości jonów i cieczy. Metoda ta jest rozwinięciem techniki LAG i oznaczana jest skrótem ILAG (mielenie wspomagane jonami i cieczą, ang. ion and liquid-assisted grinding). Została zaprojektowana z myślą o bezpośrednim projektowaniu i syntezie sieci metaliczno-organicznych [23, 24, 26]. W metodzie tej zazwyczaj ilość dodawanej soli nie przekracza 5% i jest ona stosowana wraz z niewielkimi ilościami cieczy w celu ułatwienia i przyspieszenia reakcji mechanochemicznych. Dodatki te odgrywają kluczową rolę w zwiększaniu reaktywności substratów, poprzez wpływ na ich rozpuszczalność, lepsze wymieszanie oraz tworzenie

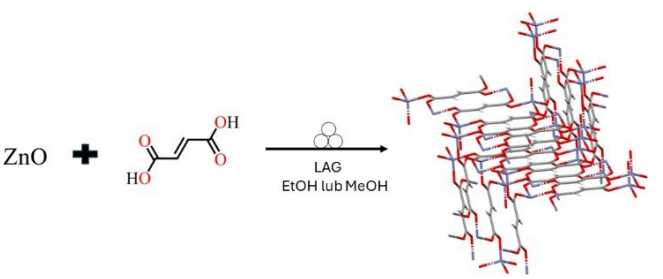
bardziej homogenicznej mieszaniny. Z kolei obecność cieczy może wpływać na kinetykę formowania związków typu MOF oraz stabilizację ich struktury poprzez wnikanie rozpuszczalnika do tworzonych wewnątrz struktury porów [20-27].

Opracowano również inne modyfikacje techniki LAG, które są rzadziej stosowane, często do prowadzenia specyficznych reakcji chemicznych. Jedną z tych metod jest mielenie z wykorzystaniem niewielkiego dodatku cieczy jonowych jako zamienników tradycyjnych rozpuszczalników, oznaczane skrótem IL-AG (ang. ionic liquid-assisted grinding) [26]. Alternatywnymi technikami stosowanymi w niektórych przypadkach jest też mielenie wspomagane polimerami oznaczane skrótem POLAG (ang. polymer-assisted grinding), oraz mielenie z innymi dodatkami jonowymi i niejonowymi [23-31].

2. TECHNIKA LAG W PRAKTYCE

2.1. Przykłady funkcjonalnych związków otrzymanych metodą LAG

Pierwsze przykłady polimerów koordynacyjnych i sieci metaliczno-organicznych otrzymanych techniką LAG zostały opisane przez dwóch badaczy: Tomislava Friščića i Lószló Fábiána [24, 32]. W swoich badaniach podjęli próbę otrzymania nowych związków poprzez reakcje tlenku cynku z kwasem fumarowym,(H_2fum), wykorzystując NG. Próba ta zakończyła się niepowodzeniem. Zaobserwowali oni jednak, że niewielki dodatek metanolu lub etanolu znacząco wpływał na przebieg reakcji, doprowadzając do otrzymania nowego związku $[Zn(fum)]_n$ **(1)** o strukturze trójwymiarowej przedstawionej na Rysunku 5. Kontynuując i rozszerzając te badania, wykazali oni, że stosując różne rozpuszczalniki lub mieszaniny rozpuszczalników, można wpływać na przebieg reakcji i otrzymywać różne produkty w zależności od użytego rozpuszczalnika lub jego ilości [24,32].

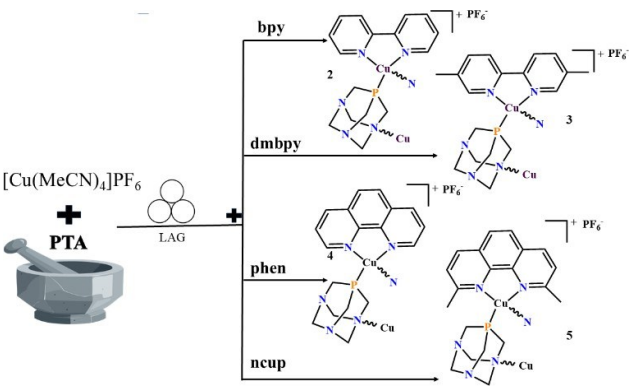


Rysunek 5. Przykład jednego z pierwszych związków typu MOF otrzymanych metodą LAG [24,32].

Figure 5. An example of one of the first MOFs obtained by the LAG method [24,32].

Obecnie liczba związków koordynacyjnych otrzymanych metodą LAG jest bardzo duża i stale rośnie. W niniejszym podrozdziale przedstawione zostaną tylko wybrane przykłady polimerów koordynacyjnych i sieci metaliczno-organicznych otrzymanych tą metodą.

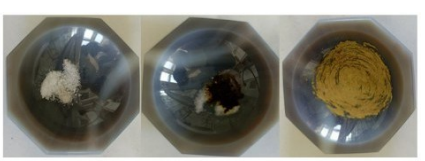
W 2023 roku opisano efektywną, prostą i zgodną z zasadami zielonej chemii syntezę LAG do tworzenia jednowymiarowych polimerów koordynacyjnych miedzi(I) z 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantanem (PTA) oraz ligandami polipirydylowym (N-N): 2,2′-bipirydylem (bpy) (**2**), 5,5'dimetylo-2,2'-bipirydylem (dmbpy) (**3**), 1,10-fenantroliną (phen) (**4**), 2,9-dimetylo-1,10-fenantroliną) (ncup) (**5**) o ogólnym wzorze $[Cu(N{-}N)(\mu\text{-}PTA)]_n[PF_6]$ (Rysunek 6) [33].



Rysunek 6. Struktury molekularne polimerów koordynacyjnych miedzi(I) **2-5** oraz schemat ich syntezy [33].

Figure 6. Molecular structures of copper(I) **2-5** coordination polymers and a scheme for their synthesis [33].

Syntezę związków **2-5** prowadzono w moździerzu przez 3 minuty, stosując substraty w stosunku 1:1:1 oraz parametr η w zakresie od 0.82 – 0.90 $\mu l \cdot mg^{-1}$. Opisana metoda syntezy LAG jest powtarzalna, prosta, szybka oraz charakteryzuje się minimalnym wpływem na środowisko. Istotną zaletą tej metody jest też możliwość jej łatwego skalowania. Dodatkowo przebieg reakcji można w prosty sposób monitorować, obserwując zmiany zabarwienia mieszaniny reakcyjnej podczas ucierania (Rysunek 7) [33].

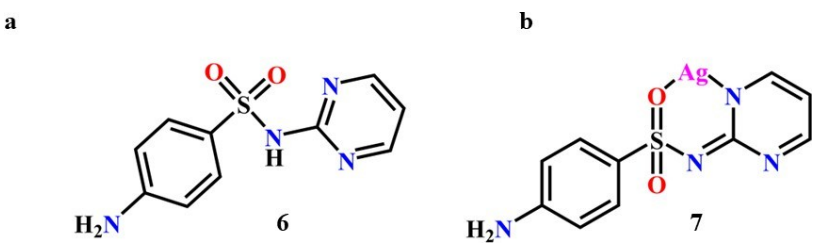


Rysunek 7. Przykład monitorowania syntezy LAG związków **2-5**.

Figure 7. An example of monitoring LAG synthesis of compounds **2-5**.

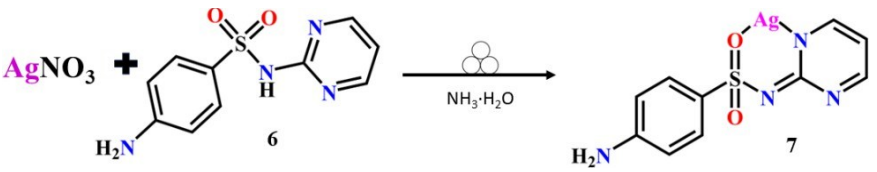
Kolejną zaletą zastosowanej metody LAG jest możliwość otrzymania związków **2-5** z dużą wydajnością (>84%) i czystością w porównaniu do metody klasycznej z wykorzystaniem rozpuszczalników w której wydajność procesu wynosi tylko 40%. Wszystkie otrzymane związki są stabilne w powietrzu i odporne na działanie wilgoci, rozpuszczają się w wodzie, metanolu i acetonitrylu. Związki **2-5** wykazują intensywną luminescencję w temperaturze pokojowej, co przypisano termicznie aktywowanej opóźnionej fluorescencji (TADF) [33]. W związku z interesującymi właściwościami luminescencyjnymi związków **2-5**, opracowanie szybkiej, prostej i wydajnej metody ich syntezy stanowi istotny aspekt z punktu widzenia potencjalnych zastosowań technologicznych.

Sulfadiazyna (**6**) jest szeroko stosowanym chemioterapeutykiem przeciwbakteryjnym. Jej pochodna, sulfadiazyna srebra (**7**) (AgSD, ang. silver sulfadiazine), jest lekiem występującym pod nazwą handlową Silvadene®, wykorzystywanym w leczeniu oparzeń ze względu na swoje szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej (Rysunek 8) [34]. Opisana została po raz pierwszy w 1943 [35]. Klasyczna synteza mokra AgSD jest skomplikowanym, wielostopniowym procesem wymagającym zastosowania zarówno dużej ilości rozpuszczalników, jak i podwyższonej temperatury. Mieszaninę reakcyjną należy w jednym z etapów ogrzać do temperatury 60°C [34, 35].



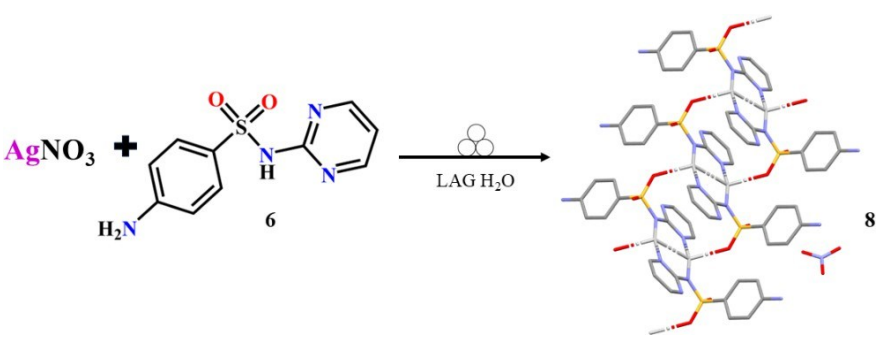
Rysunek 8. Struktura molekularna: (a) sulfadiazyny (**6**) i (b) sulfadiazyny srebra (**7**).
Figure 8. Molecular structure of: (a) sulfadiazine (**6**) and (b) silver sulfadiazine (**7**).)

W 2020 roku Sović i współpracownicy opracowali mechanochemiczną syntezę AgSD (**7**). Jednym z kluczowych elementów tego procesu było zastosowanie 10% lub 25% roztworu amoniaku [36]. Reakcję azotanu srebra i sulfadiazyny prowadzono w młynie kulowym, a jej przebieg reakcji monitorowano *in situ* za pomocą spektroskopii Ramana. Wykazano, że dodatek amoniaku w różnych stężeniach jest kluczowy dla tego procesu mechanochemicznego, a jego brak uniemożliwia reakcję. Stwierdzono również, że optymalna ilość amoniaku przyspiesza reakcję, a jego zbyt duże stężenie spowalnia jej przebieg [36].



Rysunek 9. Uproszczony schemat syntezy mechanochemicznej AgSD (**7**)
Figure 9. Simplified scheme of the mechanochemical synthesis of AgSD (**7**).

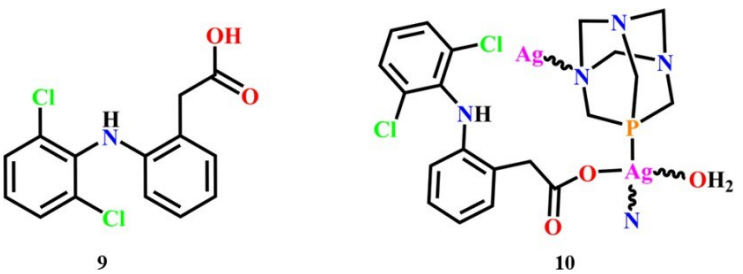
W 2025 roku Vania André i współpracownicy zaproponowali nową metodę syntezy AgSD wykorzystując mielenie kulowe i technikę LAG. Badali oni wpływ czynników takich jak: rodzaj soli srebra, dodatek rozpuszczalników, objętość rozpuszczalników, materiał, z jakiego wykonane są naczynie mielące i mielniki, wpływ rodzaju rozpuszczalnika oraz parametrów reakcji LAG prowadzonej w młynie kulowym na architektury koordynacyjne srebra(I) z sulfadiazyną (SD) [34]. Autorzy wykazali, że reakcja LAG tlenku srebra z sulfadiazyną w obecności etanolu ($\eta < 1$ µl·mg^{-1}) prowadzi do otrzymania AgSD o wysokiej czystości. Podobny rezultat zaobserwowano, prowadząc reakcję Ag_2SO_4 z sulfadiazyną w obecności roztworu amoniaku. Natomiast reakcja mechanochemiczna typu LAG azotanu srebra z sulfadiazyną, przeprowadzona w obecności dodatku wody zarówno w moździerzu, jak i w młynie kulowym oraz przy różnych wartościach parametru **η**, umożliwiła otrzymanie nowego związku srebra(I) z sulfadiazyną, AgSD–NO_3 (**8**) (Rysunek 10), charakteryzującego się znaczną aktywnością przeciwdrobnoustrojową [34].



Rysunek 10. Uproszczony schemat syntezy mechanochemicznej AgSD-NO_3 (**8**).
Figure 10. Simplified scheme of the mechanochemical synthesis of AgSD (**8**).

Metodę LAG wykorzystano również do syntezy polimeru koordynacyjnego srebra(I) z PTA i diklofenakiem (Df) (**9**) (Rysunek 11) o wzorze [Ag(*μ*-

PTA)(Df)(H_2O)]$_n$·3nH_2O (**10**) charakteryzującego się stabilnością w powietrzu, rozpuszczalnością w wodzie i szerokim spektrum aktywności biologicznej [37-39]. Reakcje azotanu srebra, z PTA i solą sodową diklofenaku wykonano w moździerzu z dodatkiem niewielkiej objętości mieszaniny wody i acetonitrylu, otrzymując produkt końcowy z dużą wydajnością i czystością.

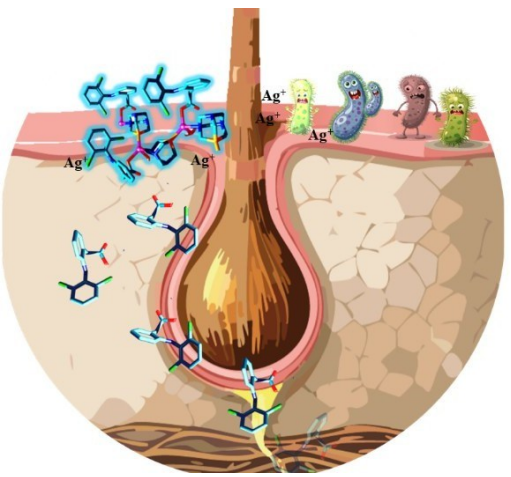


Rysunek 11. Struktura molekularna diklofenaku (**9**) oraz polimeru koordynacyjnego srebra(I) **10**.
Figure 11. Molecular structure of diclofenac (**9**) and silver(I) **10** coordination polymers.

Diklofenak jest bardzo szeroko stosowanym w medycynie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Stosuje się go zarówno w postaci tabletek (terapie doustne), jak również w postaci różnego rodzaju maści, kremów i żeli stosowanych na skórę. Doustne podanie diklofenaku jest ograniczone z powodu jego niskiej biodostępności oraz wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia wielu skutków ubocznych przy dłuższym stosowaniu [39]. W związku z tym jego podanie dermalne i transdermalne stanowi bezpieczniejszą alternatywę dla podania doustnego, jednocześnie zwiększając komfort pacjenta. Obecnie trwają intensywne badania skoncentrowane na projektowaniu nowych, efektywnych systemów dermalnego i transdermalnego dostarczania leków, w tym diklofenaku.

Badania *in vitro* prowadzone z użyciem komórek dyfuzyjnych Franza oraz ludzkiej skóry jako membrany wykazały zdolność związku **10** do miejscowego dostarczania diklofenaku w obrębie górnych warstw naskórka (warstwy rogowej), jak również do jego transportu przezskórnego (Rysunek 12). Otrzymane wyniki otwierają perspektywę zastosowania polimerów koordynacyjnych srebra(I) z PTA i diklofenakiem w innowacyjnych systemach dostarczania leków. Ponadto, związek **10** wykazuje silną aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus)* i Gram-ujemnych (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa)* w testach *in vitro* [39]. Wysoka stabilność, rozpuszczalność w wodzie oraz unikatowe działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych i patogenów chorobotwórczych, sprawiły, że związek **10** został wykorzystany jako aktywna biologicznie domieszka

biopolimeru na bazie hydrożelu z nasion chia (CSM). W ten sposób otrzymano nowy hybrydowy biomateriał **10**@CSM, który ze względu na swoje unikatowe właściwości przeciwdrobnoustrojowe i bardzo dobrą zdolność do pochłaniania wody może zostać wykorzystany do przygotowania mat dezynfekująco-absorbujących lub innowacyjnych opatrunków na trudno gojące się rany [39].



Rysunek 12. Infografika obrazująca działanie związku **10** jako systemu dermalnego i transdermalnego dostarczania diklofenaku.

Figure 12. Infographic showing how compound **10** functions as a dermal and transdermal delivery system for diclofenac.

2.2. Potencjał i ograniczenia syntez mechanochemicznych

Największymi zaletami syntezy mechanochemicznej są całkowita eliminacja lub maksymalne ograniczenie stosowania rozpuszczalników podczas syntezy oraz możliwość przeprowadzania reakcji, które nie zachodzą w warunkach klasycznej syntezy w roztworze. Ograniczenie lub wyeliminowanie stosowania rozpuszczalników sprawia, że metoda ta jest bardziej przyjazna dla środowiska, a także bezpieczniejsza i łatwiejsza w prowadzeniu z punktu widzenia operatora. Zastosowanie metod mechanochemicznych ogranicza ryzyko związane z użyciem toksycznych, drogich, łatwopalnych rozpuszczalników, zmniejsza ilość generowanych odpadów ciekłych oraz może prowadzić do obniżenia kosztów całego procesu. W rezultacie mechanochemia może stanowić rozwiązanie korzystniejsze zarówno pod względem ekonomicznym, jak i ekologicznym. Należy jednak w końcowym rozrachunku uwzględnić również inne aspekty tych reakcji, takie jak zużycie energii, wydajność i czystość produktów końcowych, czas reakcji, możliwość skalowania procesu oraz trwałość i koszty

eksploatacji narzędzi i wykorzystywanej aparatury. Jednym z głównych ograniczeń techniki LAG jest skalowanie procesu, z którym wiąże się niwelowanie problemów takich jak wzrost temperatury spowodowany tarciem, kanalikowanie materiału oraz zanieczyszczenie produktu spowodowane zużyciem aparatury lub dodatkami [27]. Redukcja tych niekorzystnych zjawisk wymaga dokładnego zrozumienia mechanizmu reakcji oraz kontroli parametrów wpływających na przebieg procesu, co w praktyce nie jest łatwym zadaniem. Kluczowe znaczenie ma odpowiedni dobór typu młyna, szybkości mielenia, rodzaju substratów, dodatków, mielników i naczyń reakcyjnych oraz stosunku masy mielników do masy reagentów (BPR). Dodatkowo mogą występować problemy związane z polimorfizmem oraz kontrolą wielkości cząsteczek, co może wpływać na odtwarzalność procesu [27]. Wykorzystanie młynów kulowych umożliwia prowadzenie syntezy w skali mikrogramowej, jednak pełna automatyzacja syntezy i późniejszego oczyszczania produktu pozostaje ograniczona, co znacząco utrudnia wykorzystanie przemysłowe metody LAG i wskazuje na potrzebę dalszych badań [27].

UWAGI KOŃCOWE

Mechanochemia jest jedną z najdynamiczniej rozwijających się interdyscyplinarnych dziedzin współczesnej nauki, oferując liczne możliwości praktycznych zastosowań oraz szerokie zaplecze aparaturowe do prowadzenia syntez chemicznych w większej skali

W pracy omówiono wybrane przykłady mechanochemicznej syntezy funkcjonalnych związków koordynacyjnych o obiecujących właściwościach aplikacyjnych. Szczególny nacisk położono na technikę LAG oraz jej wykorzystanie w syntezie związków o wysokim potencjale aplikacyjnym.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] L. Takacs, Chem. Soc. Rev., 2013, **42**, 7649.
[2] L. Takacs, J. Mat. Sci., 2018, **53**, 13324.
[3] T. Stolar, J. Alić, A. Casali, N. Gugin, M. Baláž, A.A.L. Michalchuk, F. Emmerling, Chem., 2026, **12,** 102880.
[4] L. Takacs, J. Therm Anal Calorim., 2007, **90**, 81.
[5] W. Jones, M.D. Eddleston, Faraday Discuss., 2014, **170**, 9.
[6] Y. Li, G. Wen, J. Li, Q. Li, H. Zhang, B. Tao, J. Zhang, Chem. Commun., 2022, **58**, 11488.
[7] J. Beamish-Cook, K. Shankland, C.A. Murrey, P. Vaqueiro, Cryst. Growth. Des., 2021, **21**, 3047.
[8] F. Z. Zeggai, Z. Ait-Touchente, K. Bochari, A. Elaissari, Chem. Phys. Impact., 2025, **10**, 100864.
[9] D.E. Crawford, S. L. James, Chem. Sci., 2026, **17**, 8813
[10] K.J. Ardila-Fierro, J.G. Hernández, ChemSusChem., 2021, **14**, 2145.
[11] P. Sharma, C. Vetteri, E. Ponnusamy, E. Calacino, ACS Sustainable Chem. Eng., 2022, **10**, 5110.
[12] Heinicke, G. Tribochemistry, Academic-Verlag., Berlin 1984.

[13] J.F. Fernández-Bertran, Pure Appl. Chem., 1999, **71**, 581.
[14] K. Wieczorek-Ciurawa, K. Gamrat, Mater. Sci. Pol., 2007, **25**, 219.
[15] J.L. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, Chem. Sci., 2018, **9**, 3080.
[16] H. He, G. Di, X. Gao, X. Fei, Chemosphere, 2020, **243**, 125339.
[17] N.R. Rightmire, T.P. Hanusa, Dalton Trans., 2016, **45**, 2352.
[18] L.E. Wenger, T. P. Hanusa, Chem. Commun., 2023, **59**, 14210.
[19] A.A.L. Michalchuk, E.V. Boldyreva, A.M. Belenquer, F. Emmerling, V.V. Boldyrer, Front. Chem., 2021, **9,** 685789.
[20] D. Tan, F. Garcia, Chem. Soc. Rev., 2019, **48**, 2274.
[21] A. Alamiery, Discover Chem., 2026, **3**, 65.
[22] J. Breinsperger, N. Podlesnik, F. Mele, M. Schnűrch, Chem. Eur. J., 2026, **9**, e03536.
[23] T. Frišćić, C. Mottillo, H.M. Titi, Angew. Chem. Int. Ed., 2020, 59, 1018.
[24] S.A. Salami, M.H. Manyeruke, C.I. Ezekiel, U.N. Ndagano, J.B. Safari, S.O. Amusat, R.W.M. Krause, Results Chem., 2025, **187**, 102675.
[25] P.A. Julien, C. Motti, T. Frišćić, Green Chem., 2017, **19**, 2729.
[26] A.M. Belenguer, Phys.Chem.Chem.Phys., 2026, **28**.12138.
[27] Y. Fang, J. Yu, Adv. Synth. Catal., 2026, **368**, e70372.
[28] T. Frišćić, S.L. Childs, S.A.A. Rizvi, W. Jones, CrystEngComm., 2009, **11**, 418.
[29] T. Frišćić, D.G. Reid, I. Halasz, R.S. Stein, R.E. Dinnebier, M.J. Duer, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, **49**, 712.
[30] H.P. DeGroot, T. P. Hanusa, Organometallics, 2021, **40**, 3616.
[31] D. Hasa, E. Carlino, W. Jones, Cryst. Growth. Des., 2016, **16**, 1772.
[32] T. Frišćić, L. Fábián, CrystEngComm., 2009, **11**, 743.
[33] S.W. Jaros, J. Sokolnicki, M. Siczek, P. Smoleński, Inorg. Chem. 2023, **62**, 19898.
[34] D.R. Ferreira, A. Portel, P.C. Alves, P. Rijo, C.S.B. Gomes, M.T. Duarte, I. Halasz, E. Colacino, F. Emmerling, V. André, CrystEngComm., 2025, **27**, 7287.
[35] M. Wruble, J. Am. Pharm., 1943, **32**, 80.
[36] I. Sović, S. Lukin, E. Meštrović, I. Halasz, A. Poriheddu, F. Delogu, P.C . Ricci, F. Caron, T. Perilli, A. Dogen, E. Calacino, ACS Omega, 2020, **5**, 28663.
[37] S.W. Jaros, U.K.Komarnicka, A. Kyzioł, B. Pucelik, D.S. Nesterov, A.M. Kirillov, P. Smoleński, J. Med. Chem., 2022, **65**, 11100.
[38] E. Ganczar, S.W. Jaros, A. Białońska, P. Smoleński, Wiad. Chem., 2026, 80, 453.
[39] S.W. Jaros, J. Markieton, M. Florek, J. Król, S. Rath, S.R. Talluri, N. Albayati, B. Michniak-Kohn, Dalton. Trans, 2026, **55**, 2443.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 czerwca 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.2

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

TEORETYCZNE BADANIA TRANSPORTU ELEKTRONOWEGO W ORGANICZNYCH ZŁĄCZACH MOLEKULARNYCH

THEORETICAL STUDIES OF ELECTRON TRANSPORT IN ORGANIC MOLECULAR JUNCTIONS

Igor Koczurkiewicz, Wojciech Kamiński*

Zakład Fizyki Powierzchni i Nanomateriałów, Instytut Fizyki Doświadczalnej, Wydział Fizyki i Astronomii, Uniwersytet Wrocławski, pl. M. Borna 9, 50-204 Wrocław

**e-mail: wojciech.kaminski@uwr.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych skrótów
Wprowadzenie
1. Podstawy teoretyczne
   1.1. Teoria funkcjonału gęstości w opisie złączy molekularnych
   1.2. Metoda nierównowagowych funkcji Greena
   1.3. Transport elektronowy: formalizm Landauera–Büttikera
2. Metodologia obliczeń i ich weryfikacja
3. Wyniki badań teoretycznych
   3.1. Złącze Au–AH–Au
   3.2. Złącze Au–AN–Au
   3.3. Wyniki symulacji MD
Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Mgr Igor Koczurkiewicz ukończył w 2026 roku studia II stopnia na kierunku fizyka o specjalności fizyka doświadczalna na Wydziale Fizyki i Astronomii Uniwersytetu Wrocławskiego. W trakcie studiów odbył staż naukowy w Instytucie Fizyki Czeskiej Akademii Nauk w Pradze. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na elektronice molekularnej, w szczególności na teoretycznym opisie transportu elektronowego z wykorzystaniem teorii funkcjonału gęstości (DFT) oraz metody nierównowagowych funkcji Greena (NEGF). Prowadzone przez niego badania dotyczą charakteryzacji właściwości układów molekularnych oraz analizy mechanizmów transportu elektronowego w złączach opartych na pojedynczych molekułach, rozważanych jako potencjalne funkcjonalne elementy elektroniki molekularnej.

https://orcid.org/0009-0005-0431-4503

Dr hab. Wojciech Kamiński, prof. UWr, jest pracownikiem badawczo-dydaktycznym w Zakładzie Fizyki Powierzchni i Nanomateriałów Instytutu Fizyki Doświadczalnej na Wydziale Fizyki i Astronomii Uniwersytetu Wrocławskiego. Odbył dwa staże podoktorskie: na Uniwersytecie Autonomicznym w Madrycie oraz w Instytucie Fizyki Czeskiej Akademii Nauk w Pradze. Jego działalność naukowa koncentruje się na teoretycznych badaniach właściwości strukturalnych i elektronowych układów powierzchniowych oraz zachodzących w nich procesów, takich jak adsorpcja atomowa i molekularna, uporządkowana agregacja molekuł organicznych czy dyfuzja powierzchniowa. Zajmuje się również transportem elektronowym w układach nierównowagowych, w szczególności analizą mechanizmów powstawania obrazów w skaningowej mikroskopii tunelowej oraz właściwości transportowych kontaktów atomowych i molekularnych. W swoich badaniach współpracuje z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi prowadzącymi zarówno badania doświadczalne, jak i teoretyczne.

https://orcid.org/0000-0003-3370-6846

ABSTRACT

For many years, advances in conventional silicon-based electronics have involved the progressive miniaturization of electronic components. Molecular electronics offers an attractive alternative, in which individual organic molecules can serve as active electronic elements. The transport properties of such systems are governed by the spatial distribution and energy levels of the molecular orbitals, in particular by their alignment relative to the Fermi level of the metallic electrodes, the nature of the linkers, and the properties of the molecule–electrode contacts. The molecular junctions investigated in this work contain either a derivative of 9,10-dihydroanthracene (AH) or a nitrogen-containing modification of AH (AN). The molecules were connected through sulfur-based linkers to semi-infinite Au(1 1 1) electrodes terminated by ten-atom Au clusters with pyramidal geometry.

The main objective of this work was to determine whether the selected organic molecules could be used in molecular electronics as functional electronic elements, such as molecular diodes or switches. To this end, the molecular geometries were optimized within density functional theory (DFT), and the frontier molecular orbital energies and the HOMO–LUMO energy gaps were determined. Subsequently, the Au–AH–Au and Au–AN–Au junctions were constructed and optimized, and their transport properties were calculated and analyzed using the non-equilibrium Green's function (NEGF) method, with particular emphasis on the transmission spectra and current–voltage (*I–V*) characteristics.

For the Au–AH–Au junction, negative differential conductance (NDC) was observed, manifested by a decrease in current with increasing bias voltage over a certain voltage range. In contrast, the Au–AN–Au junction exhibited a pronounced asymmetry in electron transport, characteristic of molecular diode behavior. The obtained results provide deeper insight into the mechanisms responsible for NDC and the asymmetry of *I–V* characteristics in molecular junctions and may contribute to the design of new functional elements for molecular electronics.

Keywords: molecular electronics, molecular junctions, DFT calculations, non-equilibrium Green's function, negative differential conductance, molecular diode
Słowa kluczowe: elektronika molekularna, złącza molekularne, obliczenia DFT, metoda nierównowagowych funkcji Greena, ujemna przewodność różniczkowa, dioda molekularna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AC	– antracen (*anthracene*)
AH	– pochodna 9,10-dihydroantracenu (*a derivative of 9,10-dihydroanthracene*)
AN	– modyfikacja AH zawierająca atomy azotu
CMOS	– komplementarny układ metal–tlenek–półprzewodnik (*Complementary Metal–Oxide–Semiconductor*)
DFT	– teoria funkcjonału gęstości (*Density Functional Theory*)
DOS	– gęstość stanów elektronowych (*Density of States*)
EM	– rozszerzona molekuła (*Extended Molecule*)
FWHM	– pełna szerokość w połowie maksimum (*Full Width at Half Maximum*)
GGA	– uogólnione przybliżenie gradientowe (*Generalized Gradient Approximation*)
HOMO	– najwyższy obsadzony orbital molekularny (*Highest Occupied Molecular Orbital*)
LDA	– przybliżenie lokalnej gęstości (*Local Density Approximation*)
LMO	– zlokalizowany orbital molekularny (*Localized Molecular Orbital*)
LUMO	– najniższy nieobsadzony orbital molekularny (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)
MCBJ	– metoda mechanicznie kontrolowanego przerywania złącza (*Mechanically Controllable Break Junction*)
MD	– dynamika molekularna (*Molecular Dynamics*)
MIGS	– stan w przerwie energetycznej indukowany przez metal (*Metal-Induced Gap State*)
NDC	– ujemna przewodność różniczkowa (*Negative Differential Conductance*)
NEGF	– metoda nierównowagowych funkcji Greena (*Non-Equilibrium Green's Function*)
PBE	– funkcjonał Perdewa–Burke'a–Ernzerhofa (*Perdew–Burke–Ernzerhof*)
PVR	– stosunek wartości szczytowej do dolinowej (*Peak-to-Valley Ratio*)
RMM-DIIS	– metoda minimalizacji residuum z bezpośrednią inwersją w podprzestrzeni iteracyjnej (*Residual Minimization Method – Direct Inversion in the Iterative Subspace*)
SCF	– procedura samouzgodnienia gęstości elektronowej (*Self-Consistent Field procedure*)
SMEAGOL	– spin i elektronika molekularna w bazie orbitali atomowych (*Spin and Molecular Electronics in Atomically Generated Orbital Landscapes*)
STM-BJ	– metoda przerywania złącza z wykorzystaniem skaningowej mikroskopii tunelowej (*Scanning Tunneling Microscope-Based Break Junction*)
UME	– elektronika monomolekularna (*Unimolecular Electronics*)

WPROWADZENIE

Elektronika molekularna, a w szczególności elektronika monomolekularna (UME – *Unimolecular Electronics*), jest obecnie dynamicznie rozwijającą się dziedziną badań i stanowi atrakcyjny i obiecujący kierunek rozwoju technologii nanoelektronicznej [1,2]. W tej koncepcji pojedyncze molekuły organiczne pełnią funkcję aktywnych komponentów elektronicznych, takich jak przełączniki, diody (prostowniki), bramki logiczne czy elementy pamięci [2-5].

Wykorzystanie pojedynczych molekuł jako funkcjonalnych elementów elektronicznych otwiera możliwość dalszej miniaturyzacji, zwłaszcza że tradycyjna technologia CMOS (*Complementary Metal–Oxide–Semiconductor*) zbliża się do swoich fundamentalnych limitów. Molekuły organiczne mogą ulegać deekscytacji poprzez emisję fotonów, a także wykazywać inne efekty wpływające na przewodnictwo. Synteza chemiczna umożliwia ponadto otrzymywanie identycznych molekuł, co pozwala tworzyć powtarzalne elementy o rozmiarach rzędu 1 nm [1,2]. Realizacja tego potencjału wymaga jednak dogłębnego poznania i zrozumienia procesów fizycznych zachodzących w skali atomowej, które determinują transport ładunku i właściwości funkcjonalne układów molekularnych.

Elektronika molekularna ma już ponad pół wieku, a historycznym jej początkiem była propozycja A. Avirama i M. A. Ratnera z 1974 roku dotycząca diody molekularnej opartej na molekule donor–łącznik–akceptor (*D*–*σ*–*A*) [1]. Właściwości przewodzące takich układów molekularnych determinowane są przede wszystkim przez rozkład przestrzenny i energie orbitali molekularnych, a w szczególności ich dopasowanie do energii Fermiego metalicznych elektrod, zastosowany rodzaj linkerów oraz właściwości kontaktu molekuła–elektroda [6,7]. Eksperymentalne badania wykonuje się m.in. metodą przerywania złącza z wykorzystaniem skaningowej mikroskopii tunelowej (STM-BJ – *Scanning Tunneling Microscope-Based Break Junction*) czy metodą mechanicznie kontrolowanego przerywania złącza (MCBJ – *Mechanically Controllable Break Junction*), co pozwala na pomiar przewodnictwa pojedynczych molekuł i charakterystyk prądowo-napięciowych (*I*–*V*) [2,8]. Warto przypomnieć, że techniki te były wcześniej z powodzeniem stosowane do badania przewodnictwa czystych kontaktów atomowych oraz łańcuchów zbudowanych z atomów Au, Pt i Ir [9]. Badania te wykazały m.in. oscylacje przewodnictwa związane z parzystością liczby atomów w łańcuchu [10].

Z teoretycznego punktu widzenia transport elektronowy w złączach molekularnych zależy krytycznie od wzajemnego położenia poziomów orbitali molekularnych — w szczególności orbitali granicznych HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) i LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) — oraz poziomu Fermiego (E_F) metalicznych elektrod. W dużym uproszczeniu, jeśli E_F leży wewnątrz przerwy HOMO–LUMO, transport odbywa się w reżimie tunelowania pozarezonansowego, a prąd maleje wykładniczo z długością molekuły. W prostym modelu pojedynczego poziomu (Breita–Wignera), przy niezmienionym sprzężeniu z elektrodami, zbliżanie się poziomu molekularnego do poziomu Fermiego prowadzi do wzrostu transmisji przy tej energii.

W rzeczywistych złączach molekularnych na przewodnictwo wpływają jednak również efekty związane z udziałem wielu orbitali, a także interferencja kwantowa. Samo dopasowanie energetyczne stanów nie wystarcza zatem do określenia przewodnictwa. Przykładem bardziej złożonego zachowania są oscylacje przewodnictwa łańcuchów atomowych w zależności od liczby tworzących je atomów [11].

Niniejsza praca poświęcona jest teoretycznym badaniom organicznych złączy opartych na pojedynczych molekułach, które po odpowiednich modyfikacjach mogą służyć jako funkcjonalne elementy elektroniczne. Za punkt odniesienia przyjęto antracen (AC) — sztywny układ aromatyczny o dobrze poznanych właściwościach. Analiza jego pochodnych — 9,10-dihydroantracenu (AH) oraz jego modyfikacji zawierającej atomy azotu (AN) — pozwala systematycznie badać wpływ zmian strukturalnych, takich jak nasycenie wiązań w AH i wprowadzenie atomów azotu w AN, na właściwości transportowe złączy. Badania przeprowadzono dla dwóch molekuł: (i) molekuły AH zawierającej szkielet 9,10-dihydroantracenu oraz (ii) molekuły AN będącej zmodyfikowaną wersją AH z wprowadzonymi atomami azotu. Molekuły połączone ze złotymi elektrodami (Au) poprzez linkery siarkowe (S) tworzą dwa badane w tej pracy monomolekularne złącza: Au–AH–Au i Au–AN–Au.

Badania właściwości strukturalnych i elektronowych przeprowadzono w ramach teorii funkcjonału gęstości (DFT – *Density Functional Theory*), natomiast właściwości transportowe zbadano przy wykorzystaniu metody nierównowagowych funkcji Greena (NEGF – *Non-Equilibrium Green's Function*). W szczególności dla złączy Au–AH–Au i Au–AN–Au zaobserwowano i zbadano dwa efekty: (i) efekt ujemnej przewodności różniczkowej (NDC) i (ii) zjawisko prostowania prądu, czyli asymetryczną charakterystykę prądowo-napięciową (*I–V*).

Celem pracy jest teoretyczna analiza i porównanie właściwości transportowych złączy Au–molekuła–Au opartych na rdzeniu antracenowym oraz zbadanie, jak modyfikacje strukturalne — nasycenie wiązań w AH i wprowadzenie atomów azotu prowadzące do asymetrii AN — umożliwiają kształtowanie transportu elektronowego i zmianę funkcjonalności złącza: od przełącznika wykorzystującego efekt NDC do diody molekularnej. W odróżnieniu od mechanizmu opisanego wcześniej w literaturze, w badanym złączu Au–AH–Au efekt NDC wynika z rozszczepienia rezonansu pochodzącego od elektrody złota, zlokalizowanego przy poziomie Fermiego, a nie z rozszczepienia poziomów HOMO−1 i HOMO. Wskazuje to na odmienny mechanizm powstawania NDC w tej klasie układów.

1. PODSTAWY TEORETYCZNE

Opis zjawisk transportu elektronowego w układach molekularnych wymaga kwantowomechanicznego traktowania zarówno samej molekuły i jej kontaktu z elektrodami, jak i samych elektrod. Teoria funkcjonału gęstości (DFT – *Density Functional Theory*) realizuje to zadanie, zastępując wielowymiarową funkcję falową $\Psi(\mathbf{r}_1, \ldots, \mathbf{r}_N)$ trójwymiarową gęstością elektronową $\rho(\mathbf{r})$, którą definiuje się jako:

$$\rho(\mathbf{r}) = N\int |\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots, \mathbf{r}_N)|^2 \, \mathrm{d}^3 r_2 \ldots \mathrm{d}^3 r_N. \tag{1}$$

Zgodnie z twierdzeniami Hohenberga–Kohna znajomość $\rho(\mathbf{r})$ w stanie podstawowym wystarcza do wyznaczenia całkowitej energii układu jako funkcjonału gęstości:

$$E[\rho] = \int v(\mathbf{r})\, \rho(\mathbf{r})\, \mathrm{d}^3 r + F_{\mathrm{HK}}[\rho], \tag{2}$$

gdzie $v(\mathbf{r})$ jest potencjałem zewnętrznym (jonowym), a $F_{\mathrm{HK}}[\rho]$ jest uniwersalnym funkcjonałem zawierającym energię kinetyczną elektronów oraz ich wzajemne oddziaływanie. Jednak sam opis stanu podstawowego nie wystarcza do modelowania transportu w układzie otwartym pod napięciem — konieczne jest połączenie DFT z metodą nierównowagowych funkcji Greena (NEGF – *Non-Equilibrium Green's Function*). Tak otrzymany schemat metodologiczny DFT+NEGF stanowi teoretyczną podstawę niniejszej pracy.

1.1. TEORIA FUNKCJONAŁU GĘSTOŚCI W OPISIE ZŁĄCZY MOLEKULARNYCH

Teoretyczne badania organicznych złączy molekularnych przeprowadzono w ramach podejścia *ab initio*, co oznacza, przynajmniej w teorii, że jedynymi danymi wejściowymi do obliczeń kwantowomechanicznych są podstawowe stałe fizyczne (masa elektronu, ładunek elementarny, stała Plancka) oraz liczby atomowe pierwiastków składowych. Nie wprowadza się żadnych parametrów empirycznych dopasowanych do właściwości makroskopowych materiału. W konsekwencji metoda ta jest w pełni transferowalna — te same przybliżenia i ta sama baza mogą być wykorzystywane zarówno do opisu izolowanych molekuł organicznych, jak i metalicznych elektrod czy ich złączy, bez żadnej modyfikacji. W praktyce realizacją obliczeń z pierwszych zasad w opisie elektronowym jest teoria funkcjonału gęstości, która redukuje problem wielu elektronów do układu jednoelektronowych równań Kohna–Shama rozwiązywanych w sposób samouzgodniony.

Rozwiązywanie wieloelektronowego równania Schrödingera w sposób bezpośredni:

$$H\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots, \mathbf{r}_N) = E\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots, \mathbf{r}_N), \tag{3}$$

gdzie operator H w przybliżeniu Borna–Oppenheimera zawiera kolejno człon kinetyczny elektronów, potencjał zewnętrzny (oddziaływanie elektron–jądro) oraz człon elektron–elektron [12-14]:

$$H = -\sum_{i=1}^{N} \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^{N} v(\mathbf{r}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}, \tag{4}$$

staje się niepraktyczne już dla układów zawierających kilkadziesiąt elektronów. Teoria DFT rozwiązuje ten problem, zastępując wielowymiarową funkcję falową trójwymiarową gęstością elektronową $\rho(\mathbf{r})$ [12-14].

Podstawą teorii DFT są dwa twierdzenia Hohenberga–Kohna [12]. Pierwsze twierdzenie mówi, że energia E stanu podstawowego wieloelektronowego układu, znajdującego się w polu zewnętrznego potencjału $v(\mathbf{r})$, jest jednoznacznym funkcjonałem gęstości elektronowej:

$$E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\, v(\mathbf{r})\, \mathrm{d}^3 r + F_{\mathrm{HK}}[\rho], \tag{5}$$

gdzie $v(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{-Z_\alpha}{|\mathbf{r}-\mathbf{R}_\alpha|}$ oznacza potencjał jonowy wytworzony przez jądra o ładunkach Z_α, a $F_{\mathrm{HK}}[\rho]$ jest *uniwersalnym* funkcjonałem gęstości, niezależnym od postaci $v(\mathbf{r})$.

Drugie twierdzenie wprowadza zasadę wariacyjną: funkcjonał energii $E[\rho]$ przyjmuje najmniejszą wartość wtedy, gdy $\rho(\mathbf{r})$ jest dokładną gęstością stanu podstawowego $\rho_0(\mathbf{r})$:

$$E[\rho] \geq E[\rho_0]. \tag{6}$$

Dla ustalonych położeń jonów $\{\mathbf{R}_\alpha\}$ całkowita energia układu jest sumą energii elektronowej (5) obliczonej dla ρ_0 oraz klasycznej energii odpychania jon–jon:

$$\mathcal{E}(\{\mathbf{R}_\alpha\}) = E[\rho_0] + \frac{1}{2}\sum_{\alpha,\beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta|}. \tag{7}$$

Praktyczna implementacja opiera się na podejściu Kohna–Shama [12-14], w którym rzeczywisty układ oddziałujących elektronów odwzorowuje się na układ nieoddziałujących elektronów poruszających się w efektywnym potencjale V_{eff}:

$$V_{\mathrm{eff}}(\mathbf{r}) = V_{\mathrm{ext}}(\mathbf{r}) + V_{\mathrm{H}}(\mathbf{r}) + V_{\mathrm{xc}}(\mathbf{r}), \quad V_{\mathrm{H}}(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}\, \mathrm{d}^3 r'. \tag{8}$$

Człon V_{ext} opisuje oddziaływanie elektronów z jądrami, V_{H} to klasyczny potencjał Hartree'ego (elektrostatyczne odpychanie gęstości elektronowej), natomiast V_{xc} jest potencjałem wymienno-korelacyjnym zawierającym wszystkie kwantowe efekty wieloelektronowe [12-14]. Efektywne równania jednoelektronowe Kohna–Shama przyjmują postać:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V_{\mathrm{eff}}(\mathbf{r})\right]\psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}). \tag{9}$$

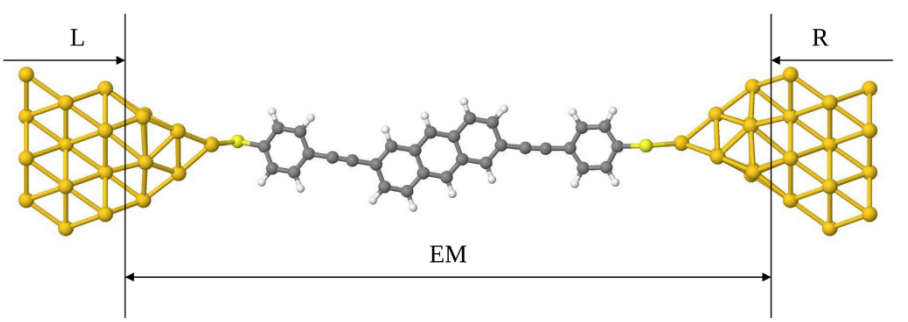
Dzięki tej redukcji do równań jednoelektronowych metoda DFT umożliwia efektywne obliczenia układów o dużej liczbie elektronów. Hierarchię przybliżeń wymienno-korelacyjnych — od LDA (*Local Density Approximation*), przez GGA (*Generalized Gradient Approximation*), w tym funkcjonał PBE (od nazwisk Perdew–

Burke–Ernzerhof), po podejścia hybrydowe — oraz metodę pseudopotencjałów omówiono szczegółowo w literaturze [13]. Warto jednak zaznaczyć, że standardowe funkcjonały systematycznie zaniżają przerwę energetyczną HOMO–LUMO molekuł organicznych, co jest istotnym ograniczeniem przy modelowaniu transportu elektronów przez złącza molekularne i często wymaga poprawek wyższego rzędu. Jedną z najprostszych metod jest zastosowanie półempirycznej poprawki za pomocą operatora określanego jako *scissor operator*, który przesuwa energie orbitali obsadzonych i nieobsadzonych tak, aby odtworzyć eksperymentalną przerwę HOMO–LUMO. Procedura samouzgodnienia (SCF) z metodami Davidsona i RMM-DIIS (*Residual Minimization Method – Direct Inversion in the Iterative Subspace*) zapewnia zbieżność obliczeń [15].

1.2. METODA NIERÓWNOWAGOWYCH FUNKCJI GREENA

Metoda DFT, mająca zastosowanie w opisie stanów podstawowych izolowanych molekuł, nie jest przystosowana do opisu układów nierównowagowych, w których molekuły wymieniają ładunek i energię z makroskopowymi elektrodami. Modelowanie transportu ładunku elektrycznego przez pojedyncze molekuły — kluczowego zjawiska dla rozwoju funkcjonalnych układów elektroniki molekularnej, takich jak diody [3], przełączniki czy tranzystory monomolekularne [1,2,4,5] — wymaga formalizmu wykraczającego poza standardowy opis stanów podstawowych. Odpowiedzią na ten problem jest metoda nierównowagowych funkcji Greena (NEGF – *Non-Equilibrium Green's Function*) [7,11,16], która w naturalny sposób łączy się z metodami DFT wykorzystującymi bazy zlokalizowanych orbitali, tworząc schemat metodologiczny DFT+NEGF powszechnie stosowany do obliczeń transportu elektronowego w złączach molekularnych [2,6,7].

W standardowym podejściu metody NEGF układ złącza molekularnego jest dzielony na trzy regiony (pokazane na Rysunku 1): półnieskończoną lewą elektrodę (L – *left*), półnieskończoną prawą elektrodę (R – *right*) oraz rozszerzoną molekułę (EM – *extended molecule*) [2,7,11,16].



Rysunek 1. Schemat geometrii badanego złącza molekularnego z podziałem na półnieskończoną lewą elektrodę (L), rozszerzoną molekułę (EM) oraz półnieskończoną prawą elektrodę (R).

Figure 1. Schematic geometry of the investigated molecular junction, showing the division into the semi-infinite left electrode (L), the extended molecule (EM), and the semi-infinite right electrode (R).

Region EM obejmuje nie tylko samą molekułę, lecz również kilka warstw atomów elektrody (tzw. warstwy buforowe), co jest niezbędne do poprawnego odtworzenia efektów ekranowania ładunku oraz transferu ładunku na granicy metal–molekuła czy oddziaływania elektron-fonon. Warunkiem poprawności takiego podziału jest zanik zaburzenia gęstości elektronowej i potencjału elektrostatycznego wprowadzonego przez molekułę na granicach R/EM i EM/L — innymi słowy, warstwy buforowe graniczące z L/R muszą odtwarzać strukturę elektronową nieskończonego, czystego metalu. Centralnymi obiektami formalizmu są opóźniona (R – *retarded*) funkcja Greena $G^{\mathrm{R}}(E)$ i przedwczesna (A – *advanced*) funkcja Greena $G^{\mathrm{A}}(E)$ regionu rozpraszania [7,16]:

$$G^{\mathrm{R}}(E) = [(E + i\eta)S_{\mathrm{EM}} - H_{\mathrm{EM}} - \Sigma_{\mathrm{L}}(E) - \Sigma_{\mathrm{R}}(E)]^{-1},\ G^{\mathrm{A}}(E) = [G^{\mathrm{R}}(E)]^{\dagger}, \quad (10)$$

gdzie H_{EM} i S_{EM} to odpowiednio hamiltonian i macierz całek przekrycia dla EM, które brane są bezpośrednio z obliczeń DFT opisanych w poprzedniej podsekcji, natomiast $\Sigma_{\mathrm{L/R}}$ to macierze energii własnej (*self-energy*) elektrod. Wpływ sprzężenia regionu centralnego EM z półnieskończonymi elektrodami L/R jest w pełni zawarty w macierzach energii własnej:

$$\Sigma_{\mathrm{L/R}}(E) = \tau^{\dagger}_{\mathrm{L/R,EM}}\, g^{\mathrm{s}}_{\mathrm{L/R}}(E)\, \tau_{\mathrm{L/R,EM}}, \quad (11)$$

gdzie $\tau_{\mathrm{L/R,EM}}$ oznacza macierz sprzężenia pomiędzy odpowiednią elektrodą a regionem EM, natomiast $g^{\mathrm{s}}_{\mathrm{L/R}}(E)$ to powierzchniowa funkcja Greena półnieskończonej elektrody [7,16]. Ponieważ elektrody traktowane są jako półnieskończone obiekty, macierze energii własnej $\Sigma_{\mathrm{L/R}}$ są wielkościami zespolonymi — efektywnie wprowadzają one do hamiltonianu regionu EM element odpowiedzialny za skończony czas życia stanów elektronowych molekuły sprzężonej ze stanami elektrody. Miarą poszerzenia poziomów energetycznych są macierze:

$$\Gamma_{\mathrm{L/R}}(E) = i\left[\Sigma_{\mathrm{L/R}}(E) - \Sigma^{\dagger}_{\mathrm{L/R}}(E)\right], \quad (12)$$

które opisują szybkość wymiany elektronów pomiędzy molekułą a odpowiednią elektrodą i pojawiają się bezpośrednio w wyrażeniu na spektrum transmisji elektronów $T(E)$. Im silniejsze jest sprzężenie molekuła–elektroda, tym większa jest wartość funkcji sprzężenia $\Gamma_{\mathrm{L/R}}$ i tym szersze są rezonanse związane z orbitalami molekularnymi w widmie transmisji.

Przyłożenie napięcia V pomiędzy elektrodami przesuwa ich potencjały elektrochemiczne względem wspólnego poziomu Fermiego układu w równowadze E_{F}. Przy założeniu symetrycznego spadku napięcia potencjały te wynoszą:

$$\mu_{\mathrm{L}} = E_{\mathrm{F}} + \frac{eV}{2}, \qquad \mu_{\mathrm{R}} = E_{\mathrm{F}} - \frac{eV}{2}. \quad (13)$$

Równanie (13) definiuje jedynie warunki brzegowe dla potencjałów elektrochemicznych elektrod w nieskończoności. Rzeczywisty rozkład potencjału elektrostatycznego wewnątrz rozszerzonej molekuły (EM) jest w metodzie DFT+NEGF wyznaczany w sposób samouzgodniony, poprzez rozwiązanie równania Poissona dla nierównowagowej gęstości elektronowej.

Obsadzenie stanów elektronowych w każdej z elektrod odpowiada równowadze termicznej i jest opisane funkcją Fermiego–Diraca $f_{\mathrm{L/R}}(E) = \left[1 + \exp\left(\left(E - \mu_{\mathrm{L/R}}\right)/k_{\mathrm{B}}T\right)\right]^{-1}$, natomiast sam region EM znajduje się w stanie nierównowagi, ponieważ elektrony napływające z L i R „widzą" różne obsadzenia. W takim przypadku macierz gęstości, opisującą nierównowagowe obsadzenie stanów, oblicza się przy użyciu funkcji Greena mniejszej ($G^{<}$) [7,16]:

$$\rho = \frac{1}{2\pi i}\int \mathrm{d}E\, G^{<}(E), \tag{14}$$

$$G^{<}(E) = i\, G^{\mathrm{R}}(E)\left[\Gamma_{\mathrm{L}} f_{\mathrm{L}}(E) + \Gamma_{\mathrm{R}} f_{\mathrm{R}}(E)\right] G^{\mathrm{R}\dagger}(E). \tag{15}$$

Tak wyznaczona macierz gęstości ρ jest zwracana do procedury samouzgodnienia gęstości elektronowej (SCF – *Self-Consistent Field procedure*), gdzie konstruowany jest zaktualizowany hamiltonian $H_{\mathrm{EM}}[\rho]$ (poprzez potencjał Hartree'ego i wymienno-korelacyjny), który z kolei wpływa na G^{R}, $G^{<}$ i nową macierz gęstości. Procedurę tę powtarza się iteracyjnie aż do osiągnięcia zbieżności zarówno gęstości elektronowej, jak i rozkładu potencjału elektrostatycznego wzdłuż złącza — dopiero wówczas otrzymany hamiltonian poprawnie opisuje molekułę w warunkach nierównowagowych, pod przyłożonym napięciem V. Warto podkreślić, że opisany schemat zakłada transport koherentny (sprężysty), tzn. pomija rozpraszanie elektron–fonon.

W idealnie odizolowanej molekule poziomy energetyczne są stanami o nieskończonym czasie życia, co w przestrzeni energii odpowiada dyskretnym wartościom opisywanym funkcją delty Diraca $\delta(E - \varepsilon_\alpha)$. W rzeczywistym złączu molekularnym, w wyniku oddziaływania z elektrodami, orbitale te ulegają hybrydyzacji ze stanami metalu. Sprzężenie molekuły z elektrodami sprawia, że elektron przebywający na danym poziomie molekularnym ma skończony czas życia τ (tzw. czas ucieczki elektronu, *electron escape time*) przed tunelowaniem do metalu. Zgodnie z zasadą nieoznaczoności Heisenberga dla energii i czasu ($\Delta E\, \Delta t \sim \hbar$), ograniczenie czasu życia stanu prowadzi do niepewności jego energii, co objawia się jako poszerzenie poziomu energetycznego. W fizyce złączy molekularnych przyjmuje się, że rozkład gęstości stanów (DOS – *Density of States*) pojedynczego poziomu podlegającego takiemu procesowi ma kształt rozkładu Lorentza (często nazywanego w tym kontekście formułą Breita–Wignera):

$$D(E) = \frac{1}{\pi} \frac{\Gamma/2}{(E-E_{\mathrm{L}})^2+(\Gamma/2)^2}, \tag{16}$$

gdzie E_L to energia maksimum (zrenormalizowany poziom molekularny), natomiast Γ to szerokość połówkowa (FWHM – *Full Width at Half Maximum*), bezpośrednio związana z urojoną częścią macierzy energii własnej elektrod: $\Gamma = -2\,\mathrm{Im}(\Sigma)$. Czas życia elektronu na poziomie wynosi $\tau = \hbar/\Gamma$. Silne sprzężenie z elektrodami (duże Γ) prowadzi do szerokich, płaskich rezonansów w spektrum transmisji $T(E)$, natomiast słabe sprzężenie (małe Γ) skutkuje ostrymi maksimami lorentzowskimi.

1.3. TRANSPORT ELEKTRONOWY: FORMALIZM LANDAUERA–BÜTTIKERA

W reżimie transportu koherentnego prąd płynący przez złącze molekularne wyraża się całką z iloczynu współczynnika transmisji $T(E,V)$ i różnicy obsadzeń elektrod [2,6,7]:

$$I(V) = \frac{2e}{h} \int T(E,V)\,[f_{\mathrm{L}}(E) - f_{\mathrm{R}}(E)]\,\mathrm{d}E. \tag{17}$$

Współczynnik transmisji $T(E)$ określa prawdopodobieństwo przejścia elektronu o energii E przez barierę potencjału w złączu molekularnym i jest wyznaczany z relacji Fishera–Lee [7,11,16]:

$$T(E) = \mathrm{Tr}\left[\Gamma_{\mathrm{L}}\, G^{\mathrm{R}}\, \Gamma_{\mathrm{R}}\, G^{\mathrm{A}}\right], \tag{18}$$

gdzie G^{A} jest przedwczesną funkcją Greena, związaną z funkcją opóźnioną zależnością $G^{\mathrm{A}} = (G^{\mathrm{R}})^{\dagger}$. Powyższe wyrażenie stanowi uogólnienie oryginalnej formuły Landauera dla pojedynczego kanału przewodzenia na przypadek wielokanałowego transportu.

W granicy niskich napięć różnica funkcji Fermiego redukuje się do delty Diraca, a wzór Landauera przyjmuje prostą postać przewodnictwa liniowego:

$$G = \left.\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}V}\right|_{V\to 0} = G_0\, T(E_{\mathrm{F}}), \qquad G_0 = \frac{2e^2}{h} \approx 77{,}5\ \mu\mathrm{S}, \tag{19}$$

gdzie G_0 jest kwantową jednostką przewodnictwa [6]. Ponieważ $T(E_{\mathrm{F}}) \in [0,1]$, przewodnictwo pojedynczego kanału molekularnego jest zawsze ograniczone od góry przez G_0 — fakt ten stanowi podstawowe odniesienie przy interpretacji eksperymentalnych pomiarów przewodnictwa złączy monomolekularnych [5,8,17].

Kształt $T(E)$ w otoczeniu E_{F} jest zdominowany przez orbitale molekularne najbliższe poziomowi Fermiego, które objawiają się jako lorentzowskie rezonanse o szerokości połówkowej wyznaczonej przez $\Gamma_{\mathrm{L}} + \Gamma_{\mathrm{R}}$ [11,18]. Jeśli E_{F} leży wewnątrz przerwy HOMO–LUMO, transport odbywa się w reżimie tunelowania pozarezonansowego, a $T(E_{\mathrm{F}})$ maleje wykładniczo wraz ze wzrostem długości

sprzężonego mostka π-elektronowego. Ponieważ standardowe funkcjonały GGA systematycznie zaniżają przerwę HOMO–LUMO, wartości $T(E_F)$, a tym samym bezwzględne przewodnictwo wyznaczone metodą DFT+NEGF, należy traktować z ostrożnością i w miarę możliwości konfrontować z danymi eksperymentalnymi lub poprawkami wyższego rzędu.

Poza reżimem liniowym funkcja $T(E,V)$ ulega deformacji wraz ze wzrostem napięcia na skutek przesunięcia poziomów molekularnych względem okna transportu $[\mu_R, \mu_L]$ oraz redystrybucji ładunku wewnątrz molekuły. Niesymetryczna struktura elektronowa prowadzi do asymetrii charakterystyki prądowo-napięciowej, $I(V) \neq I(-V)$, definiującej zachowanie prostownicze złącza (diody molekularnej) [1,3], opisywane ilościowo współczynnikiem prostowania:

$$R(V) = \left|\frac{I(V)}{I(-V)}\right|. \tag{20}$$

Dodatkowo, jeżeli wzrost napięcia powoduje przesunięcie wąskiego rezonansu molekularnego poza okno transportu, obserwuje się obszary, w których $\mathrm{d}I/\mathrm{d}V < 0$ — zjawisko ujemnej przewodności różniczkowej (NDC – *Negative Differential Conductance*), szeroko badane eksperymentalnie i teoretycznie w złączach monomolekularnych [18,19]. Eksperymentalna spektroskopia $\mathrm{d}I/\mathrm{d}V$ stanowi bezpośrednią metodę odwzorowania położenia rezonansów $T(E)$, a więc i poziomów molekularnych, względem poziomu Fermiego elektrod [11,18].

Na zakończenie warto zwrócić uwagę na ograniczenia uproszczonych modeli transmisji. W przybliżeniu szerokopasmowym (WBL – *Wide Band Limit*) pomija się zależność macierzy energii własnej elektrod od energii. W modelu pojedynczego poziomu prowadzi to do lorentzowskiego kształtu gęstości stanów opisanego wzorem (16). Przybliżenie to może jednak okazać się niewystarczające, gdy na transport istotnie wpływa struktura stanów elektronowych elektrod Au w rozpatrywanym zakresie energii. W takich przypadkach uzasadnione jest stosowanie schematu DFT+NEGF z uwzględnieniem zależności macierzy energii własnej od energii, wynikającej ze struktury elektronowej elektrod.

2. METODOLOGIA OBLICZEŃ I ICH WERYFIKACJA

Optymalizację geometrii oraz obliczenia struktury elektronowej przeprowadzono metodą DFT zaimplementowaną w programie FIREBALL [6], wykorzystując bazę funkcji falowych oraz pseudopotencjałów dedykowaną układom organicznym zawierającym wodór, węgiel, azot, tlen, siarkę oraz złoto. W programie FIREBALL elektrony są opisywane w bazie pseudoorbitali atomowych charakteryzujących się tym, że ich funkcja falowa osiąga zero dla odległości większych od tzw. promienia odcięcia.

Właściwości transportowe złączy molekularnych badano z zastosowaniem metody nierównowagowych funkcji Greena (NEGF) w implementacji SMEAGOL [7,16] będącej częścią programu FIREBALL. Zastosowana w pracy metodologia

DFT+NEGF pozwala na samouzgodnione wyznaczenie funkcji transmisji elektronów przez złącze $T(E)$, a z niej — na podstawie równania Landauera–Büttikera — natężenia prądu w funkcji przyłożonego napięcia. Badania zrealizowane przy użyciu takiego podejścia można znaleźć w literaturze [20-22].

Przed przystąpieniem do obliczeń dla molekuł AH i AN zweryfikowano wyniki dla układów testowych w celu określenia dokładności i spójności bazy orbitali zastosowanej w obliczeniach. W pierwszym kroku wykonano optymalizację strukturalną wybranych molekuł organicznych (C_2H_2, C_2N_2, C_7H_5N i CH_2NH). Porównanie obliczonych długości wiązań C–C, C–H, C=N, C≡C i C≡N wykazuje dobrą zgodność wartości obliczonych z danymi eksperymentalnymi [23] — maksymalne odchylenie nie przekracza 0,06 Å, a dla większości wiązań jest istotnie mniejsze. Świadczy to o poprawnym opisie geometrii molekuł przez użytą bazę pseudopotencjałów i orbitali atomowych.

Następnie przeprowadzono optymalizację strukturalną złota i obliczenia struktury elektronowej dla zoptymalizowanej geometrii, a otrzymane wyniki porównano z danymi literaturowymi. Obliczenia przeprowadzono dla złota w fazie objętościowej (*bulk*). Wyznaczono równowagową stałą sieci (a_0), energię na atom E_{bulk} oraz moduł ściśliwości objętościowej (B_0– *bulk modulus*) poprzez dopasowanie otrzymanej zależności energia–objętość do równania stanu Murnaghana [24,25]. Wartość B_0 można również uzyskać bezpośrednio z zależności energii całkowitej E w funkcji zmiany objętości V jako drugą pochodną energii względem objętości w punkcie równowagi [25,26]. Należy zaznaczyć, że równanie Murnaghana zapewnia dobrą zgodność z danymi eksperymentalnymi oraz wynikami obliczeń *ab initio* w zakresie umiarkowanych ciśnień (typowo $V/V_0 > 0{,}9$), jednak przy ekstremalnych ciśnieniach jego dokładność maleje ze względu na założenie stałej wartości B'_0 (pierwszej pochodnej B_0 względem ciśnienia) [27,28]. Dla złota w fazie objętościowej otrzymano równowagową stałą sieci $a_0 = 4{,}14$ Å (wartość eksperymentalna $a_0 = 4{,}07$ Å [29]) oraz moduł ściśliwości objętościowej $B_0 = 165{,}22$ GPa (wartość eksperymentalna $B_0 = 166{,}00$ GPa [30]).

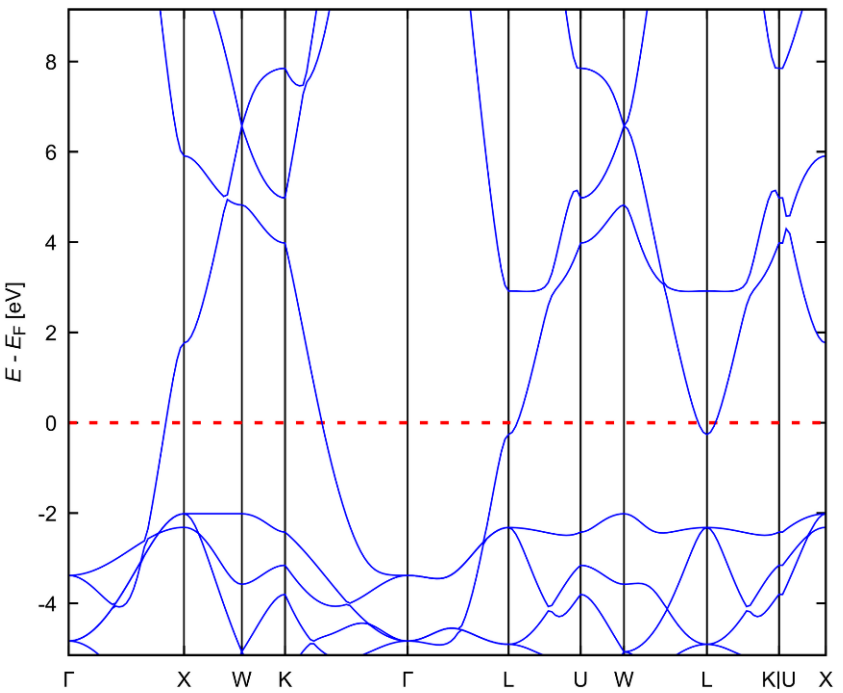
W celu sprawdzenia, czy użyta baza poprawnie odtwarza właściwości powierzchniowe, obliczono energię powierzchniową złota dla płaszczyzny (1 1 1). W metodzie płytki (*slab*) energię powierzchniową uzyskuje się z granicy:

$$\sigma = \lim_{N\to\infty} \frac{1}{2}\left(E^N_{\text{slab}} - NE_{\text{bulk}}\right)/S, \tag{21}$$

gdzie E^N_{slab} to całkowita energia płytki N-warstwowej, E_{bulk} to energia na atom w fazie objętościowej, zaś S jest powierzchnią komórki powierzchniowej 1×1. Dla płytek o różnej liczbie warstw ($N = 7$, 10 i 13) obliczono całkowite energie, a następnie na podstawie równania (21) wyznaczono energię powierzchniową. Otrzymane wartości energii powierzchniowej zbliżają się do wyniku eksperymentalnego $\sigma_{\text{cks}} = 1{,}54$ J/m^2 [31], co świadczy o poprawności użytej bazy.

Różnica pomiędzy wynikiem dla $N = 13$ a wartością eksperymentalną jest mniejsza niż 0,01 J/m^2.

Strukturę pasmową (Rysunek 2) wyznaczono wzdłuż standardowej ścieżki w pierwszej strefie Brillouina dla sieci fcc (sieć kubiczna ściennie centrowana – *face-centered cubic*), przebiegającej przez punkty wysokiej symetrii[1]: Γ–X–W–K–Γ–L–U–W–L–K|U–X. Symbol K|U oznacza, że segment ścieżki kończy się w punkcie K, po czym następuje przerwa i kontynuacja od punktu U. Otrzymano bardzo dobrą zgodność ze strukturą pasmową opublikowaną w [32].



Rysunek 2. Struktura pasmowa złota wzdłuż ścieżki: Γ–X–W–K–Γ–L–U–W–L–K|U–X.
Figure 2. Band structure of gold along the path: Γ–X–W–K–Γ–L–U–W–L–K|U–X.

Podsumowując, przeprowadzona weryfikacja bazy dla układów testowych — zarówno molekularnych (długości wiązań), jak i metalicznych (struktura objętościowa i powierzchniowa złota) — wykazała jej poprawność w opisie geometrii oraz struktury elektronowej. Aby dodatkowo wykazać, że to struktura wewnętrzna molekuły — w szczególności nakładanie się orbitali π, a nie same stany elektrodowe — kontroluje transport elektronowy w badanych złączach molekularnych, przeprowadzono testowe obliczenia dla układu bifenylu (dwóch pierścieni benzenowych połączonych wiązaniem C–C), w którym zmiana kąta dwuściennego między pierścieniami prowadzi do silnej modulacji przewodnictwa,

[1] Punkty wysokiej symetrii w sieci fcc przyjmują współrzędne (w jednostkach 2π/a): Γ=(0,0,0), X=(½,0,½), W=(½,¼,¾), K=(⅜,⅜,¾), L=(½,½,½) oraz U=(¼,¼,½).

co pozwala oddzielić efekty wynikające z samego kontaktu metalicznego od efektów związanych ze strukturą badanych molekuł.

Główne parametry i wielkości wyznaczane i analizowane w obliczeniach:

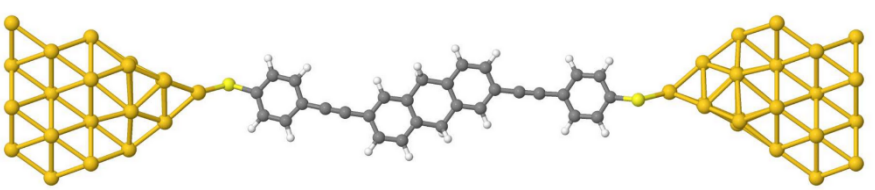
- optymalna geometria molekuł w fazie gazowej i w złączu,
- obsadzenie poszczególnych orbitali molekularnych, ich funkcje falowe i przestrzenna gęstość elektronowa,
- gęstość stanów (DOS), przestrzenny rozkład stanów elektronowych oraz spektra transmisji $T(E)$,
- charakterystyki prądowo-napięciowe (I–V) dla złączy molekularnych.

3. WYNIKI BADAŃ TEORETYCZNYCH

W tym rozdziale przedstawione zostaną najważniejsze wyniki badań dla dwóch rozważanych złączy molekularnych: Au–AH–Au i Au–AN–Au.

3.1. ZŁĄCZE Au–AH–Au

Badania rozpoczęto od molekuły AH zawierającej szkielet 9,10-dihydro-antracenu, w której środkowy pierścień aromatyczny uległ nasyceniu przez dodanie dwóch atomów wodoru w pozycjach 9 i 10. W wyniku tej modyfikacji atomy węgla w centralnym pierścieniu zmieniają hybrydyzację z sp^2 na sp^3, co przerywa ciągłość nakładania się orbitali prostopadłych do płaszczyzny molekuły (p_z) tworzących sprzężone orbitale π.



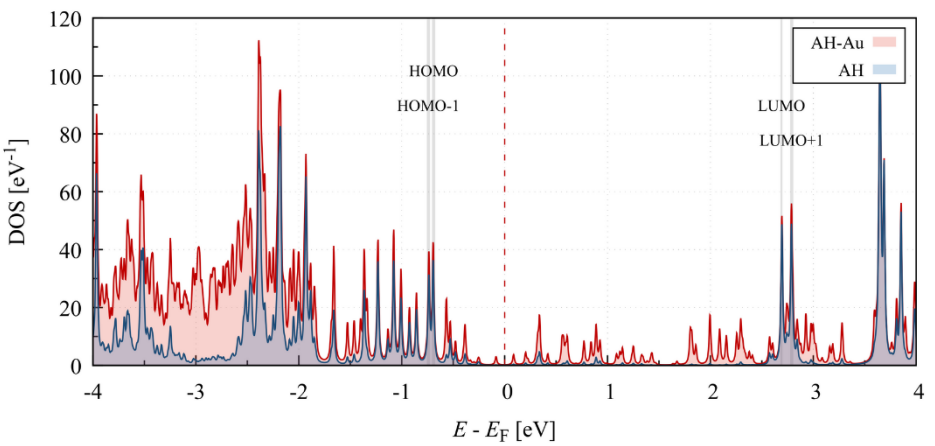
Rysunek 3. Schemat geometrii badanego złącza z pochodną 9,10-dihydroantracenu (AH). Układ zawiera 166 atomów, w tym 116 atomów złota (kolor miodowy) tworzących elektrody. Kolory atomów: wodór – biały, siarka – żółty, węgiel – czarny.

Figure 3. Geometry of the investigated junction featuring a derivative of 9,10-dihydroanthracene (AH) molecule. The system comprises 166 atoms, including 116 gold atoms (honey-colored) forming the electrodes. Atom colors: hydrogen – white, sulfur – yellow, carbon – black.

Rozpatrywany układ stanowi złącze molekularne Au–AH–Au (Rysunek 3) z molekułą AH połączoną poprzez linkery siarkowe ze złotymi elektrodami Au(1 1 1). Elektrody zamodelowano jako dziesięcioatomowe klastry złota w formie piramid, połączone z periodycznym podłożem. Struktura AH charakteryzuje się przerwaniem sprzężenia π w centralnym pierścieniu, co prowadzi do zlokalizowania stanów elektronowych na dwóch niezależnych ramionach molekuły. Taka geometria stwarza warunki do opisu typu dwucentrowego (*two-site model*), w którym dwa słabo sprzężone centra π zachowują się jak niezależne poziomy transportu.

Dowodem na przerwanie sprzężenia orbitali π jest analiza stanów własnych w fazie gazowej. W pełni sprzężonym antracenie orbitale HOMO−1 i HOMO są silnie zdelokalizowane na całej długości molekuły i rozdzielone energetycznie o ΔE = 507 meV (odpowiednio −3,348 eV i −2,841 eV). Natomiast w AH różnica energii między HOMO−1 (−3,120 eV) a HOMO (−3,098 eV) wynosi zaledwie 22 meV. Tak niewielkie rozszczepienie energetyczne poziomów HOMO−1 i HOMO jest bezpośrednim skutkiem słabego sprzężenia między dwoma identycznymi centrami π znajdującymi się na ramionach molekuły i oddzielonymi nasyconym mostkiem sp^3 w pozycjach 9 i 10.

Po połączeniu molekuły z elektrodami (Rysunek 4) poziom Fermiego wynosi E_F = −2,31 eV, co oznacza globalne obniżenie stanów molekularnych o około 0,95 eV względem środka przerwy w fazie gazowej (−1,36 eV). Zjawisko to jest konsekwencją oddziaływania molekuły ze stanami metalu oraz efektu ładunku obrazowego (*image charge effect*), w którym wysoko polaryzowalne metalowe elektrody ekranują ładunek molekuły [33].

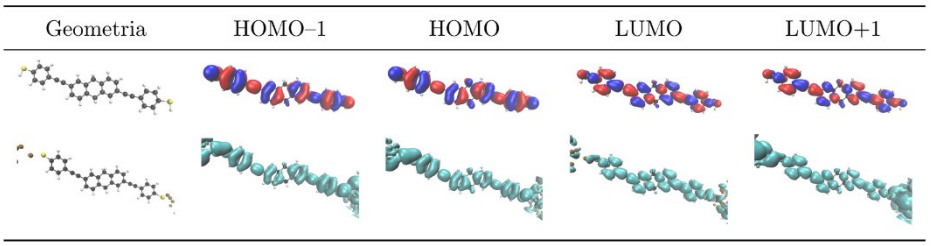


Rysunek 4. Gęstość stanów (DOS) złącza Au–AH–Au przedstawiająca udział molekuły w złączu – DOS całego układu (czerwony), DOS molekuły w złączu (niebieski). Pionowa czerwona linia przerywana oznacza poziom Fermiego E_F.

Figure 4. Density of states (DOS) of the Au–AH–Au junction showing the molecular contribution – total DOS (red), molecular DOS in the junction (blue). The vertical dashed red line marks the Fermi level E_F.

Analiza DOS złącza Au–AH–Au (Rysunki 4 i 5) ujawnia kluczową cechę struktury elektronowej AH: niemal całkowitą degenerację poziomów HOMO−1 i HOMO. W złączu różnica energii między tymi poziomami wynosi około 46 meV, przy czym ich energie wynoszą odpowiednio −0,84 eV i −0,79 eV względem poziomu Fermiego. Wśród poziomów nieobsadzonych energie LUMO i LUMO+1 wynoszą odpowiednio +2,59 eV i +2,69 eV względem poziomu Fermiego. Tak małe rozszczepienie poziomów HOMO−1/HOMO pozwala na przeprowadzenie transformacji tych orbitali, prowadzącej do dwóch zlokalizowanych orbitali molekularnych (LMO – *Localized Molecular Orbitals*), z których jeden znajduje się

na lewym, a drugi na prawym ramieniu molekuły. Jest to standardowe podejście w opisie teoretycznym układów dwucentrowych [33] i stanowi ono podstawę do interpretacji transportu w kategoriach dwóch niezależnych kanałów. Znacznie mniejsze przesunięcie $E_{HOMO} - E_F$ (0,79 eV) w porównaniu z przesunięciem $E_{LUMO} - E_F$ (2,59 eV) jednoznacznie wskazuje, że 9,10-dihydroantracen w złączu Au–AH–Au wykazuje transport typu dziurowego (typu *p*).

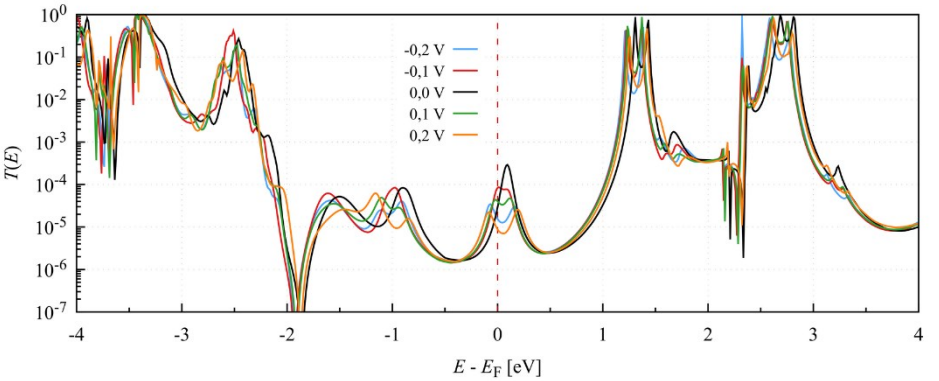


Rysunek 5. Wizualizacja orbitali molekuły AH: HOMO−1, HOMO, LUMO i LUMO+1 oraz scałkowane gęstości stanów złącza Au–AH–Au w obszarze maksimów odpowiadających tym orbitalom. Izopowierzchnie funkcji falowych wykreślono dla wartości ±0,03 Å$^{-3/2}$, natomiast izopowierzchnie dla scałkowanych gęstości stanów elektronowych wykreślono dla wartości 0,0005 e·Å^{-3}.

Figure 5. Visualization of molecular orbitals of AH: HOMO−1, HOMO, LUMO and LUMO+1, along with integrated densities of states of the Au–AH–Au junction in the regions corresponding to these orbitals. The isosurfaces of the wavefunctions are plotted at values of ±0.03 Å$^{-3/2}$, while the isosurfaces for the integrated electron densities are plotted for a value of 0.0005 e·Å^{-3}.

W spektrum transmisji $T(E)$ w stanie równowagi ($V = 0$) stany HOMO−1/HOMO manifestują się jedynie jako bardzo słabe tło o wartościach T od 10^{-6} do 10^{-5}, co oznacza ich silną lokalizację i słabe bezpośrednie sprzężenie z pasmem przewodnictwa złota (Rysunek 6). Główne kanały transportu mają charakter zhybrydyzowanych stanów molekularno-metalicznych, przy czym najwyższe wartości współczynnika transmisji obserwuje się w regionach ok. −3,3 eV, +1,3 eV oraz +2,7 eV względem E_F.

W strukturze elektronowej złącza AH przy energii +0,40 eV względem E_F obserwuje się dodatkowy stan pochodzący od elektrody złota. W spektrum transmisji jest on widoczny jedynie w skali logarytmicznej, osiągając wartości rzędu 10^{-5}. Pod wpływem przyłożonego napięcia w zakresie ±0,2 V przebieg funkcji transmisji w okolicy E_F ulega ewolucji — maksimum przy E_F rozszczepia się, co jest kluczowe dla zrozumienia efektu NDC obserwowanego w charakterystykach prądowo-napięciowych.



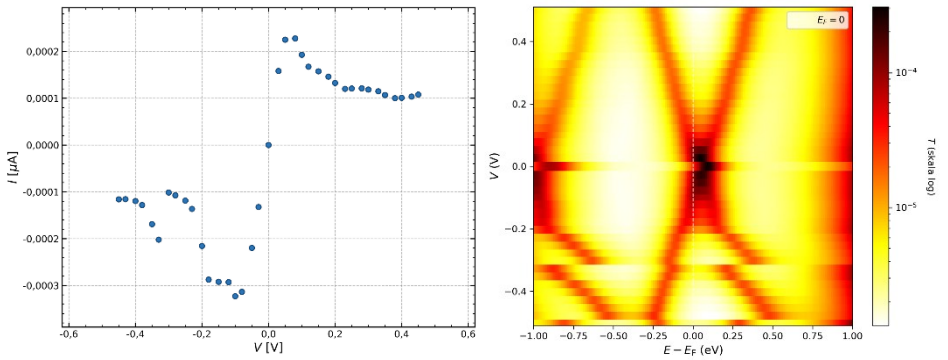
Rysunek 6. Spektra transmisji $T(E)$ złącza Au–AH–Au dla napięć: −0,2 V, −0,1 V, 0,0 V, +0,1 V i +0,2 V. Energie podano względem poziomu Fermiego E_F, oznaczonego pionową czerwoną linią przerywaną.

Figure 6. Transmission spectra $T(E)$ of the Au–AH–Au junction for bias voltages: −0.2 V, −0.1 V, 0.0 V, +0.1 V, and +0.2 V. Energies are given relative to the Fermi level E_F (vertical red dashed line).

Charakterystyka prądowo-napięciowa dla Au–AH–Au (Rysunek 7) wykazuje wyraźny efekt ujemnej przewodności różniczkowej (NDC) już przy bardzo małych napięciach. Maksimum prądu przypada na $V = +0{,}08$ V, gdzie osiąga on wartość $2{,}28 \times 10^{-10}$ A, po czym następuje spadek do minimum w okolicach $V = +0{,}38$ V na poziomie $1{,}00 \times 10^{-10}$ A. Daje to współczynnik *peak-to-valley ratio* (PVR) na poziomie ~2,3. Wyniki te są zgodne z literaturą [33], gdzie maksimum prądu poprzedzające obszar NDC występuje przy napięciu około 0,06 V, podczas gdy w prezentowanych obliczeniach maksimum występuje przy 0,08 V.

Na Rysunku 7 przedstawiono charakterystykę prądowo-napięciową i mapę transmisji w zakresie niskich napięć, związanym z pierwszym obszarem NDC. Analiza wyników obliczeń dla szerszego zakresu napięcia pozwala wyróżnić trzy obszary:

- Przy niskich napięciach, w pobliżu V ≈ 0,08 V, ostry rezonans transmisyjny zlokalizowany przy poziomie Fermiego E_F ulega rozszczepieniu, a powstałe maksima przesuwają się pod wpływem nierównowagowego pola elektrostatycznego. Prowadzi to do zmniejszenia całki z transmisji w oknie transportowym i pojawienia się pierwszego obszaru NDC.
- Przy napięciach pośrednich, w zakresie 1,0–2,0 V, poszerzające się okno transportowe stopniowo obejmuje stany molekularne HOMO i HOMO−1, położone około 0,8–1,0 eV poniżej poziomu Fermiego. Zwiększenie ich udziału w transporcie prowadzi do monotonicznego wzrostu prądu.
- Przy wysokich napięciach, po osiągnięciu maksimum wartości bezwzględnej prądu w pobliżu $|V| \approx 2{,}25$ V, dalszy wzrost wartości bezwzględnej napięcia przesuwa te stany poza okno transportowe, prowadząc do drugiego obszaru NDC.



Rysunek 7. Lewy panel: Charakterystyka *I–V* dla układu Au–AH–Au w reżimie niskich napięć. Widoczny efekt NDC z maksimum przy $V \approx 0{,}08$ V i minimum przy $V \approx 0{,}38$ V (PVR ≈ 2,3). Prawy panel: Mapa transmisji przedstawiająca zmianę współczynnika transmisji $T(E,V)$ w zależności od przyłożonego napięcia oraz energii. Przedstawiono zakres niskich napięć, w którym występuje efekt NDC.

Figure 7. Left panel: *I–V* characteristic for the Au–AH–Au junction in the low-bias regime. The NDC effect is visible with a maximum at $V \approx 0.08$ V and a minimum at $V \approx 0.38$ V (PVR ≈ 2.3). Right panel: Transmission map showing the evolution of the transmission coefficient $T(E,V)$ as a function of applied bias and energy. The range covers low bias voltages where the NDC effect occurs.

Należy jednak zauważyć, że pomimo symetrii samej molekuły charakterystyka *I–V* wykazuje mierzalną asymetrię (Rysunek 7). Przykładowo przy ±0,45 V współczynnik prostowania wynosi R ≈ 0,93, co oznacza, że przewodzenie przy polaryzacji ujemnej jest nieznacznie efektywniejsze. Niewielka asymetria prądowa dla symetrycznej molekuły AH wynika z drobnych, nieuniknionych mikroasymetrii w zrelaksowanej geometrii kontaktów Au–S po lewej i prawej stronie (różnice w długościach wiązań Au–S i S–C oraz w lokalnym ułożeniu atomów złota tworzących piramidy), które po samouzgodnieniu gęstości elektronowej prowadzą do nieznacznie różnej redystrybucji ładunku i odmiennego spadku potencjału na kontaktach Au–S przy dodatniej i ujemnej polaryzacji [34,35]. Prowadzi to do dodatkowego zwężenia i przesunięcia maksimów w oknie transmisji, co skutecznie tłumi przepływ prądu pomimo otwierania się okna energetycznego [36,37].

Zgodnie z formalizmem Landauera–Büttikera natężenie prądu płynącego przez złącze opisuje wzór (17), gdzie $f_{\mathrm{L}}(E)$ i $f_{\mathrm{R}}(E)$ to rozkłady Fermiego–Diraca lewej i prawej elektrody, a $T(E)$ to funkcja transmisji. Przy założeniu idealnej transmisji rezonansowej ($T = 1$) oraz w granicy niskich temperatur wzór upraszcza się do postaci:

$$I_{\max} = G_0 \cdot V = \frac{2e^2}{h} V. \tag{22}$$

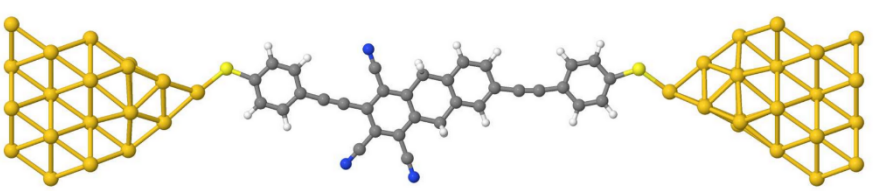
Dla położenia szczytu NDC, $V = +0{,}08$ V, maksymalny prąd rezonansowy wynosiłby zatem około $6{,}20 \times 10^{-6}$ A, podczas gdy rzeczywista wartość w maksimum to zaledwie $2{,}28 \times 10^{-10}$ A. Oznacza to, że nawet w punkcie maksymalnej przewodności różniczkowej prąd w badanym układzie jest o ponad

cztery rzędy wielkości mniejszy od limitu kwantowego, co jednoznacznie świadczy o tym, że układ pracuje w reżimie tunelowania pozarezonansowego (*off-resonant tunneling*). Porównanie z limitem Landauera w punkcie szczytu NDC — a nie w dowolnym punkcie reżimu liniowego — dodatkowo wzmacnia ten wniosek: nawet maksimum przewodnictwa różniczkowego nie zbliża się do górnego ograniczenia kwantowego.

Dodatkowe obliczenia testowe, w których zmieniano separację elektrod oraz przeprowadzano symulacje dynamiki molekularnej w temperaturze pokojowej, potwierdziły, że maksimum to jest stabilne i nie zależy od fluktuacji geometrycznych złącza. Podsumowując, złącze Au–AH–Au wykazuje wielostopniowy efekt NDC oraz transport typu *p*, związany ze strukturą dwóch słabo sprzężonych, zlokalizowanych centrów π; obserwowane NDC ma przy tym pochodzenie elektrodowe, a nie molekularne, co odróżnia ten mechanizm od propozycji opisanych wcześniej w literaturze [33].

3.2. ZŁĄCZE Au–AN–Au

Kolejnym badanym układem jest asymetryczna pochodna 9,10-dihydroantracenu (AN), w której atomy azotu wprowadzono na jednym z zewnętrznych ramion molekuły (Rysunek 8). Celem wprowadzonej modyfikacji było zaburzenie symetrii elektronowej w złączu Au–AN–Au i uzyskanie charakterystyki diody na poziomie pojedynczej molekuły.



Rysunek 8. Schemat geometrii badanego złącza z asymetryczną pochodną 9,10-dihydroantracenu (AN). Układ zawiera 169 atomów, w tym 116 atomów złota (kolor miodowy) tworzących elektrody. Kolory atomów: wodór – biały, siarka – żółty, węgiel – czarny, azot – niebieski.

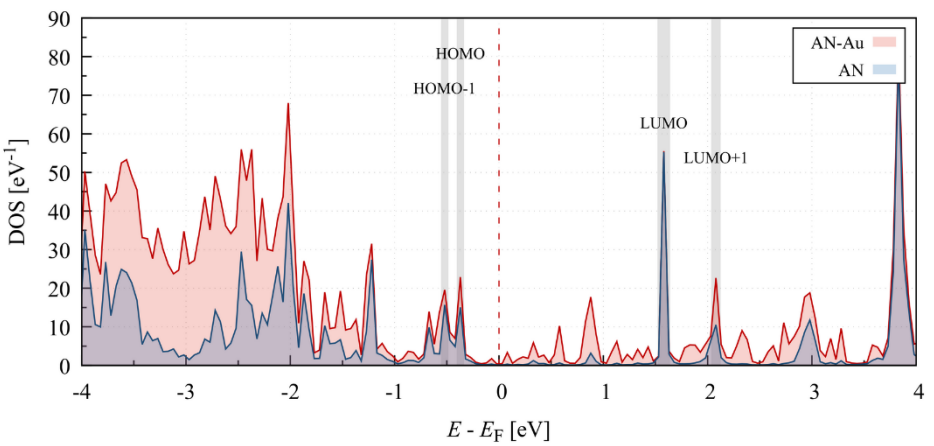
Figure 8. Geometry of the investigated junction featuring an asymmetric derivative of 9,10-dihydroanthracene (AN). The system comprises 169 atoms, including 116 gold atoms (honey-colored) forming the electrodes. Atom colors: hydrogen – white, sulfur – yellow, carbon – black, nitrogen – blue.

Ze względu na wprowadzone podstawniki molekuła wykraczała poza granice komórki periodycznej wyznaczonej przez wcześniej dobrane wektory translacji. Układ poddano zatem rotacji, wyznaczając stabilną konfigurację na podstawie obliczeń energii całkowitej w funkcji kąta obrotu (kąt ~25° względem geometrii początkowej), a następnie zoptymalizowano separację elektrod.

Niezależnym dowodem na przerwanie sprzężenia orbitali π oraz na wprowadzoną asymetrię w AN jest analiza stanów własnych w fazie gazowej. W symetrycznej molekule AH różnica energii między poziomami HOMO i HOMO−1 wynosi zaledwie 22 meV, co świadczy o słabym sprzężeniu dwóch identycznych

ramion molekuły. W wyniku obecności elektroujemnych grup azotowych na jednym końcu orbitale te ulegają znacznemu rozszczepieniu energetycznemu już w stanie podstawowym: energia orbitalu HOMO−1 wynosi −3,680 eV, natomiast energia orbitalu HOMO wynosi −3,298 eV, co daje różnicę ΔE = 382 meV. Taka wartość jest charakterystyczna dla układu, w którym dwa centra π nie są już równoważne — jedno z nich jest bogatsze w elektrony (niższa energia orbitalu), a drugie uboższe. W efekcie złącze Au–AN–Au zachowuje się jak dioda molekularna z wbudowanym rozstrojeniem energetycznym.

Bezpośrednią przyczyną rozstrojenia obu centrów π jest chemiczna natura wprowadzonego podstawnika. Azot, jako pierwiastek o elektroujemności większej niż węgiel, działa na pierścień aromatyczny jak grupa wycofująca elektrony: obniża energię orbitali π zlokalizowanych na podstawionym ramieniu, nie zmieniając istotnie energii orbitali ramienia niezmodyfikowanego. Konsekwencją jest niemal całkowita lokalizacja orbitalu HOMO−1 (−3,680 eV) na ramieniu zawierającym atomy azotu, podczas gdy HOMO (−3,298 eV) pozostaje zlokalizowany na ramieniu niepodstawionym. Molekuła AN zawiera zatem na poziomie pojedynczej cząsteczki trwałe, wbudowane rozstrojenie energetyczne — warunek konieczny działania diody molekularnej.

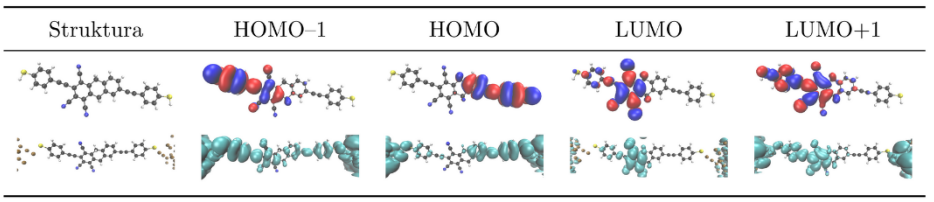


Rysunek 9. Gęstość stanów (DOS) złącza Au–AN–Au przedstawiająca udział molekuły w złączu – DOS całego układu (czerwony), DOS molekuły w złączu (niebieski). Pionowa czerwona linia przerywana oznacza poziom Fermiego E_F.

Figure 9. Density of states (DOS) of the Au–AN–Au junction showing the molecular contribution – total DOS (red), molecular DOS in the junction (blue). The vertical dashed red line marks the Fermi level E_F.

Poziom Fermiego w złączu Au–AN–Au wynosi E_F = −2,58 eV. Porównując gęstość stanów molekuły AN w fazie gazowej z jej wkładem do gęstości stanów złącza, zidentyfikowano maksima odpowiadające orbitalom molekularnym. Maksima odpowiadające orbitalom HOMO−1, HOMO, LUMO i LUMO+1 występują przy energiach odpowiednio: −0,52 eV, −0,37 eV, +1,58 eV i +2,08 eV względem poziomu Fermiego (Rysunek 9).

Wizualizację orbitali HOMO−1, HOMO, LUMO i LUMO+1 molekuły AN w fazie gazowej oraz scałkowane gęstości stanów złącza w obszarze odpowiadających im maksimów przedstawiono na Rysunku 10. Mniejsze przesunięcie $E_{HOMO} - E_F$ (0,37 eV) w porównaniu z przesunięciem $E_{LUMO} - E_F$ (1,58 eV) wskazuje, że transport w złączu Au–AN–Au ma charakter dziurowy (typu *p*), podobnie jak w przypadku AH.

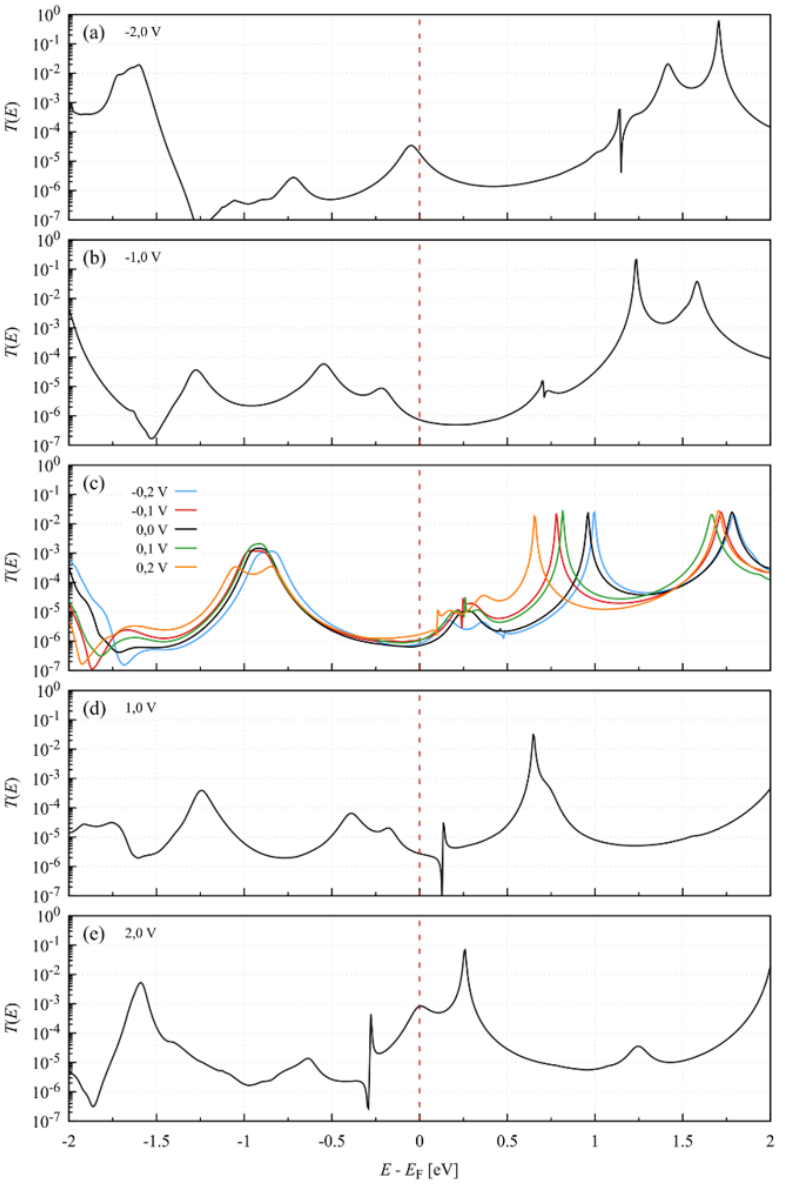


Rysunek 10. Wizualizacja orbitali molekuły AN: HOMO−1, HOMO, LUMO i LUMO+1 oraz scałkowane gęstości stanów złącza Au–AN–Au w obszarze maksimów odpowiadających tym orbitalom. Izopowierzchnie funkcji falowych wykreślono dla wartości ±0,03 Å$^{-3/2}$, natomiast izopowierzchnie dla scałkowanych gęstości stanów elektronowych wykreślono dla wartości 0,0001 e·Å^{-3} z wyjątkiem LUMO+1, dla którego przyjęto 0,001 e·Å^{-3}.

Figure 10. Visualization of molecular orbitals of AN: HOMO−1, HOMO, LUMO and LUMO+1, along with integrated densities of states of the Au–AN–Au junction in the regions corresponding to these orbitals. The isosurfaces of the wavefunctions are plotted at values of ±0.03 Å$^{-3/2}$, while the isosurfaces for the integrated electron densities are plotted for a value of 0.0001 e·Å^{-3}, except for LUMO+1, for which a value of 0.001 e·Å^{-3} was used.

W spektrum transmisji w stanie równowagi ($V = 0$) maksimum o wartości T ≈ 0,64 występuje przy energii +1,58 eV względem poziomu Fermiego. To maksimum jest przypisane poziomowi LUMO. W regionie bliskim poziomowi Fermiego współczynnik transmisji pozostaje na poziomie zaledwie $1{,}76 \times 10^{-6}$, co oznacza, że w stanie równowagi złącze ma wysoki opór (stan OFF).

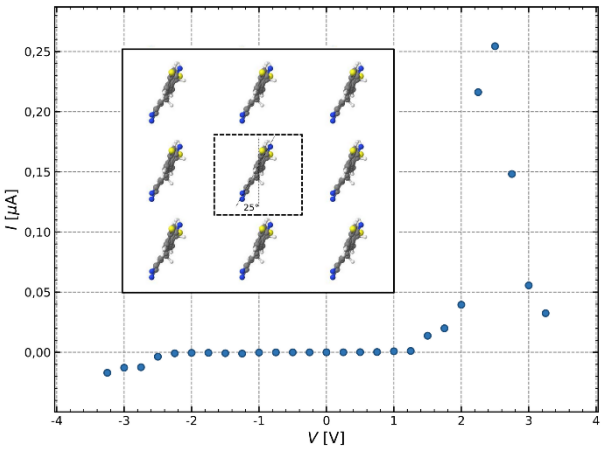
Pod wpływem przyłożonego napięcia +2 V okno transportu obejmuje region, w którym obserwuje się gwałtowny wzrost współczynnika transmisji do wartości $7{,}30 \times 10^{-2}$ przy +0,26 eV (Rysunek 11). Oznacza to wzrost przewodnictwa o cztery rzędy wielkości względem stanu równowagi, co świadczy o otwarciu kanału transportu (przełączenie w stan ON). Przy polaryzacji ujemnej −2 V wartość współczynnika transmisji w tym samym regionie pozostaje na poziomie tła ($1{,}84 \times 10^{-6}$), co potwierdza blokadę przepływu prądu.



Rysunek 11. Porównanie spektrów transmisji $T(E)$ złącza Au–AN–Au dla napięć: (a) −2,0 V, (b) −1,0 V, (c) −0,2 V, −0,1 V, 0,0 V, +0,1 V i +0,2 V, (d) +1,0 V, (e) +2,0 V.

Figure 11. Comparison of transmission spectra $T(E)$ of the Au–AN–Au junction for bias voltages: (a) −2.0 V, (b) −1.0 V, (c) −0.2 V, −0.1 V, 0.0 V, +0.1 V, and +0.2 V, (d) +1.0 V, (e) +2.0 V.

Charakterystyka *I–V* (Rysunek 12) wykazuje wyraźne zachowanie diodowe. Przy polaryzacji dodatniej +2,5 V prąd osiąga wartość $0{,}25 \times 10^{-6}$ A, podczas gdy przy tej samej wartości napięcia w kierunku przeciwnym (−2,5 V) prąd jest blokowany na poziomie $-0{,}36 \times 10^{-8}$ A. Współczynnik prostowania, zdefiniowany jako moduł ilorazu natężenia prądu przy napięciu dodatnim i natężenia prądu przy napięciu ujemnym o tej samej wartości bezwzględnej, wynosi 70.



Rysunek 12. Charakterystyka *I–V* złącza Au–AN–Au dla układu obróconego o 25°. Wstawka: obraz periodyczny układu; romb wyznacza superkomórkę zastosowaną w obliczeniach, w której środku znajduje się badana molekuła AN.

Figure 12. *I–V* characteristic of the Au–AN–Au junction for the system rotated by 25°. Inset: periodic representation of the system; the rhombus outlines the simulation supercell, with the AN molecule at its center.

Uzyskana wartość jest znacząca i stanowi około 17,5% wartości uzyskiwanej dla silnie asymetrycznych pochodnych cyjanowych opisanych w literaturze ($R \approx 400$) [33]. Uzyskane wyniki wskazują, że optymalizacja separacji elektrod i orientacji molekuły, bez zasadniczych modyfikacji chemicznych, pozwala uzyskać wyraźne właściwości prostownicze złącza Au–AN–Au. Otrzymana charakterystyka diody jest tu właściwością całego złącza molekularnego Au–AN–Au i wynika z wbudowanej asymetrii elektronowej molekuły AN, charakteru wiązań kontaktowych Au–S oraz samouzgodnionego rozkładu potencjału przy przyłożonym napięciu. Współczynnik prostowania osiąga $R \approx 70$ przy napięciu 2,5 V, a źródłem asymetrii transportu jest trwałe rozstrojenie energetyczne dwóch centrów π molekuły.

3.3. WYNIKI SYMULACJI MD

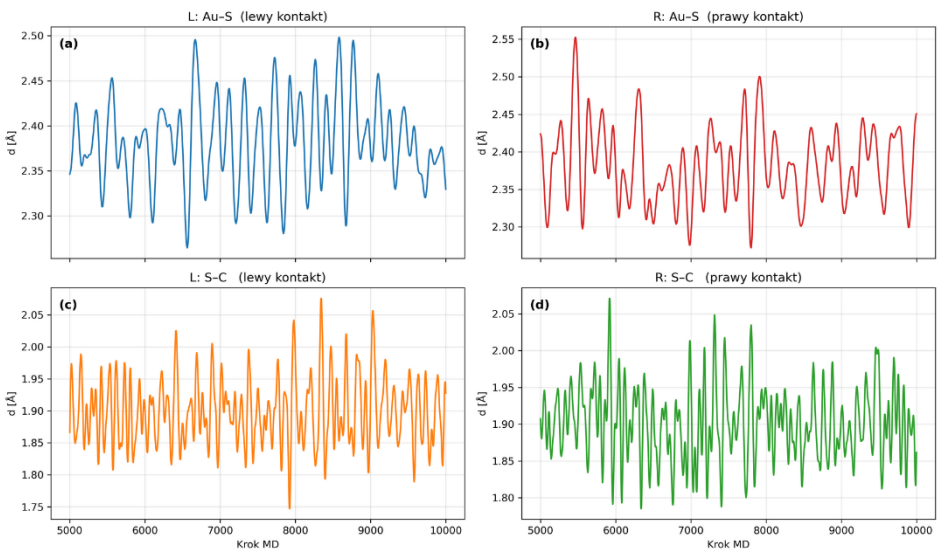
W celu weryfikacji stabilności geometrycznej złącza Au–AN–Au w niezerowej temperaturze oraz potwierdzenia, że obserwowane właściwości transportowe — w szczególności prostowanie prądu — nie są artefaktem pojedynczej, zoptymalizowanej konfiguracji, przeprowadzono symulację dynamiki molekularnej (MD – *Molecular Dynamics*) w temperaturze pokojowej ($T \approx 300$ K), dla optymalnej separacji elektrod. Uzyskaną trajektorię układu złożonego ze 169 atomów, obejmującą 10 000 klatek, poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem autorskiego skryptu w języku Python.

Skrypt przetwarza trajektorię zapisaną w formacie XYZ, dzieląc plik na pojedyncze klatki trajektorii. Dla każdego atomu siarki identyfikowane są następnie najbliższe atomy złota i węgla tworzące z nim wiązania. Takie podejście pozwala wyznaczyć indeksy atomów na obu końcach molekuły i zweryfikować poprawność

ich przyporządkowania nawet przy drobnych fluktuacjach geometrycznych. Dla każdej klatki trajektorii obliczane są cztery długości wiązań: Au–S i S–C po stronie lewej (L) oraz C–S i S–Au po stronie prawej (R).

Z analizy wykluczono pierwsze 5000 klatek, odpowiadających okresowi termalizacji, w którym układ, początkowo w zoptymalizowanej geometrii i o zerowej energii kinetycznej, ulega relaksacji do stanu równowagi termicznej. Długość okresu termalizacji ustalono empirycznie: dla SKIP = 2000 i SKIP = 3000 na wykresach obserwowano pojedyncze punkty odstające od głównego skupiska danych, będące pozostałością tego procesu, natomiast dla SKIP = 5000 punkty te zanikały całkowicie. Zapewnia to, że analizowany fragment trajektorii odpowiada wyłącznie stacjonarnej fazie symulacji i jest reprezentatywny statystycznie.

Punktem odniesienia dla analizy fluktuacji są długości wiązań w stanie podstawowym (T = 0 K, minimum energii całkowitej): po stronie lewej Au–S = 2,34 Å i S–C = 1,86 Å, po stronie prawej C–S = 1,87 Å i S–Au = 2,35 Å. Jak pokazują wykresy czasowe (Rysunek 13), wszystkie cztery długości oscylują w całym analizowanym oknie czasowym wokół wartości średnich zbliżonych do długości wiązań w stanie podstawowym — wiązania Au–S w zakresie około 2,30–2,50 Å, a wiązania S–C około 1,75–2,10 Å — bez nagłych skoków, które świadczyłyby o zerwaniu wiązania lub rekonstrukcji powierzchni elektrody.



Rysunek 13. Fluktuacje długości wiązań Au–S i S–C tworzących kontakt elektroda–molekuła na obu końcach molekuły AN w funkcji kroku symulacji MD, po odrzuceniu okresu termalizacji (SKIP = 5000).

Figure 13. Fluctuations of the contact bond lengths Au–S and S–C at both ends of the AN molecule as a function of the MD simulation step, after discarding the thermalization period (SKIP = 5000).

Niewielka różnica długości wiązań po stronie lewej i prawej, obecna już w stanie podstawowym, odzwierciedla nieznaczną nierównoważność kontaktów molekuła–elektroda. Amplitudy fluktuacji są po obu stronach złącza podobne, co oznacza, że żaden z kontaktów nie ulega preferencyjnemu osłabieniu. Wyniki te potwierdzają

integralność strukturalną złącza Au–AN–Au w temperaturze pokojowej i wskazują, że obserwowane właściwości transportowe — w tym prostowanie prądu — można przypisać wewnętrznej asymetrii elektronowej molekuły, a nie efektom geometrycznym złącza. Stabilność wiązań Au–S i S–C w całym analizowanym oknie czasowym jest kluczowa dla wiarygodności obliczeń transportu: potwierdza, że przyjęta geometria optymalna złącza odpowiada rzeczywistej, termicznie stabilnej konfiguracji molekuły osadzonej między elektrodami.

UWAGI KOŃCOWE

Przedstawione w tej pracy wyniki badań teoretycznych pokazują, że w skali atomowej, czyli na poziomie pojedynczych molekuł, możliwe jest projektowanie funkcjonalnych elementów elektroniki molekularnej — przełączników z efektem NDC (złącze Au–AH–Au) oraz molekularnej diody (złącze Au–AN–Au) — poprzez kontrolowane modyfikacje chemiczne i geometryczne centralnego elementu antracenowego. Uzyskane wyniki potwierdzają użyteczność metod *ab initio* (DFT+NEGF) w przewidywaniu właściwości transportowych złączy monomolekularnych i mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad optymalizacją kluczowych parametrów decydujących o ich funkcjonalności, takich jak współczynnik prostowania prądu dla diody czy *peak-to-valley ratio* (PVR) w układach przełączników molekularnych.

PODZIĘKOWANIA

I.K. wyraża serdeczne podziękowania Pani dr hab. Anecie Jezierskiej, prof. UWr, oraz Panu dr. hab. Jarosławowi J. Pankowi, prof. UWr, za możliwość prezentacji wyników badań podczas konferencji „Wrocławskie Dni Modelowania Molekularnego 2026” oraz „Kwantowy wiek. 100 lat z mechaniką kwantową”, współorganizowanych przez Wydział Chemii UWr, a także za życzliwość i wsparcie w trakcie przygotowywania niniejszej pracy.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] R.M. Metzger, Chem. Rev., 115 (2015) 5056.
[2] D. Xiang, X. Wang, C. Jia, T. Lee, X. Guo, Chem. Rev., 116 (2016) 4318.
[3] A. Aviram, M.A. Ratner, Chem. Phys. Lett., 29 (1974) 277.
[4] C. Joachim, M.A. Ratner, Proc. Natl. Acad. Sci., 102 (2005) 8801.
[5] S.V. Aradhya, L. Venkataraman, Nat. Nanotechnol., 8 (2013) 399.
[6] J.P. Lewis, P. Jelínek, J. Ortega, A.A. Demkov, D.G. Trabada, B. Haycock, H. Wang, G. Adams, J.K. Tomfohr, E. Abad, H. Wang, D.A. Drabold, Phys. Status Solidi B, 248 (2011) 1989.
[7] A.R. Rocha, V.M. García-Suárez, S.W. Bailey, C.J. Lambert, J. Ferrer, S. Sanvito, Phys. Rev. B, 73 (2006) 085414.
[8] L. Venkataraman, J.E. Klare, C. Nuckolls, M.S. Hybertsen, M.L. Steigerwald, Nature, 442 (2006) 904.
[9] R.H.M. Smit et al., Phys. Rev. Lett., 87 (2001) 266102.
[10] R.H.M. Smit et al., Phys. Rev. Lett., 91 (2003) 076805.
[11] F. Evers, R. Korytář, S. Tewari, J.M. van Ruitenbeek, Rev. Mod. Phys., 92 (2020) 035001.
[12] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev., 103 (2003) 1793.
[13] J. Hafner, J. Comput. Chem., 29 (2008) 2044.
[14] G. te Velde, F.M. Bickelhaupt, E.J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S.J.A. van Gisbergen, J.G. Snijders, T. Ziegler, J. Comput. Chem., 22 (2001) 931.
[15] G. Kresse, J. Furthmüller, Phys. Rev. B, 54 (1996) 11169.
[16] A.R. Rocha, V.M. García-Suárez, S.W. Bailey, C.J. Lambert, J. Ferrer, S. Sanvito, Nat. Mater., 4 (2005) 335.
[17] Z.-L. Cheng, R. Skouta, H. Vázquez, J.R. Widawsky, S. Schneebeli, W. Chen, M.S. Hybertsen, R. Breslow, L. Venkataraman, Nat. Nanotechnol., 6 (2011) 353.
[18] M.L. Perrin, R. Frisenda, M. Koole, J.S. Seldenthuis, J.A. Celis Gil, H. Valkenier, J.C. Hummelen, N. Renaud, F.C. Grozema, J.M. Thijssen, D. Dulić, H.S.J. van der Zant, Nat. Nanotechnol., 9 (2014) 830.
[19] F. Zahid, M. Paulsson, E. Polizzi, A.W. Ghosh, L. Siddiqui, S. Datta, J. Chem. Phys., 123 (2005) 064707.
[20] R. Topolnicki, R. Kucharczyk, W. Kamiński, Phys. Chem. C, 125 (2021) 19961.
[21] W. Kamiński, R. Topolnicki, P. Hapala, P. Jelínek, R. Kucharczyk, Org. Electron., 34 (2016) 254.
[22] W. Kamiński, G. Antczak, K. Morgenstern, J. Phys. Chem. C, 126 (2022) 16767.
[23] NIST, NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database No. 101, Release 22, May 2022 (accessed 24 August 2024).
[24] F.D. Murnaghan, Proc. Natl. Acad. Sci., 30 (1944) 244.
[25] J.-P. Poirier, Introduction to the Physics of the Earth's Interior, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge (2000).
[26] F. Birch, Phys. Rev., 71 (1947) 809.
[27] W.B. Holzapfel, Rep. Prog. Phys., 59 (1996) 29.
[28] T. Katsura, Minerals, 9 (2019) 745.
[29] C. Kittel, Introduction to Solid State Physics, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York (1966).
[30] A. Dewaele, M. Torrent, P. Loubeyre, M. Mezouar, Phys. Rev. B, 78 (2008) 104102.
[31] W.R. Tyson, W.A. Miller, Surf. Sci., 62 (1977) 267.
[32] Materials Project, Au (mp-81): Cubic, Fm-3m, 225 (accessed 5 June 2025).
[33] M.L. Perrin, C.J.O. Verzijl, C.A. Martin, A.J. Shaikh, R. Eelkema, J.H. van Esch, J.M. van Ruitenbeek, J.M. Thijssen, H.S.J. van der Zant, D. Dulić, Nat. Nanotechnol., 8 (2013) 282.
[34] Z. Li, D.S. Kosov, Phys. Rev. B, 76 (2007) 035415.
[35] Z. Li, D.S. Kosov, J. Phys. Chem. B, 110 (2006) 19116.
[36] D. Taherinia, C.D. Frisbie, Phys. Chem. Chem. Phys., 25 (2023) 32305.
[37] I. Bâldea, Phys. Rev. B, 85 (2012) 035442.

Praca wpłynęła do Redakcji 11 września 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.3

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

SYNERGIA BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH I METOD MODELOWANIA MOLEKULARNEGO W RACJONALNYM PROJEKTOWANIU AKTYWNYCH BIOLOGICZNIE BICYKLICZNYCH POCHODNYCH PIROLU

SYNERGY OF EXPERIMENTAL STUDIES AND MOLECULAR MODELING METHODS IN THE RATIONAL DESIGN OF BIOLOGICALLY ACTIVE BICYCLIC PYRROLE DERIVATIVES

Natalia Mikłuszka[1], Aleksandra Redzicka[2], Aneta Jezierska[1*]

[1]Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
[2]Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Leków, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław
**e-mail: aneta.jezierska@uwr.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Klasyczne podejście eksperymentalne a chemia kombinatoryczna
2. Komputerowo-wspomagane projektowanie substancji o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym
3. Bicykliczne pochodne pirolu jako przykład synergii badań eksperymentalnych i modelowania molekularnego
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Mgr Natalia Mikłuszka jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jej zainteresowania naukowe obejmują chemię teoretyczną, a także komputerowo wspomagane projektowanie leków. Interesuje się wykorzystaniem metod obliczeniowych do badania oddziaływań międzycząsteczkowych i wspierania badań eksperymentalnych. W swojej dalszej działalności naukowej planuje prowadzić badania z zakresu krystalochemii, łącząc podejście obliczeniowe z eksperymentem w celu kompleksowego opisu badanych układów.



https://orcid.org/0009-0004-4851-7727

Dr n. farm. Aleksandra Redzicka, profesor UMW jest zatrudniona na stanowisku profesora uczelni w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Specjalizuje się w chemii medycznej oraz w syntezie związków heterocyklicznych. Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na projektowaniu i syntezie bicyklicznych pochodnych pirolu i pirydazyny o przewidywanej aktywności biologicznej, w szczególności przeciwzapalnej, przeciwbólowej oraz przeciwnowotworowej. Prowadzone przez nią badania mają na celu poszukiwanie nowych, potencjalnych kandydatów na leki o zwiększonej skuteczności i ograniczonych działaniach niepożądanych.



https://orcid.org/0000-0003-1508-8327

Dr hab. n. chem. Aneta Jezierska, prof. UWr tytuł magistra chemii, jak również stopień naukowy doktora otrzymała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Swoje kwalifikacje zawodowe podnosiła w ramach staży w zagranicznych jednostkach naukowych. W ostatnich latach Jej zainteresowania skupiają się wokół zagadnień związanych z zastosowaniem metod obliczeniowych (zwłaszcza metod dynamiki *ab initio*) do opisu różnych oddziaływań niekowalencyjnych zarówno wewnątrz-, jak i międzycząsteczkowych w bardzo różnorodnych układach (np. kokryształach).



https://orcid.org/0000-0001-6601-9124

ABSTRACT

Over the past few decades, the approach to designing and obtaining compounds exhibiting biological activity has changed significantly. Besides traditional experimental methods, computer-based techniques are also applied, and these are currently undergoing significant development. Nowadays, we can speak of synergy between experimental and computational methods accelerating the search for new drugs. In this article, experimental and well-established computational approaches for drug discovery are briefly described. We briefly presented the role of classical synthesis with physicochemical characterization of new compounds as well as combinatorial chemistry ideas to obtain new useful substances. Concerning *in silico* methods and tools, our attention was paid to several modern approaches, which are frequently applied in recent drug design. As the last part of the study, we discuss the role of selected bicyclic pyrrole derivatives as potential candidates in anti-inflammatory and analgesic therapy. Therefore the main aim of the study is to present how experimental and theoretical approaches could be applied to rationalize and accelerate the process of design and synthesis of compounds with expected biological activity.

Keywords: combinatorial chemistry, *in vitro*, CADD, databases, cheminformatics tools, virtual screening, molecular docking, DFT, QSAR, AI, molecular dynamics, bicyclic pyrrole derivatives

Słowa kluczowe: chemia kombinatoryczna, *in vitro*, CADD, bazy danych, narzędzia cheminformatyczne, wirtualny skrining, dokowanie molekularne, DFT, QSAR, AI, dynamika molekularna, bicykliczne pochodne pirolu

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AGP – kwaśna α_1-glikoproteina (*ang. Alpha-1-Acid Glycoprotein*)
AI – sztuczna inteligencja (*ang. Artificial Intelligence*)
BOMD – metoda dynamiki molekularnej Borna-Oppenheimera (*ang. Born-Oppenheimer Molecular Dynamics*)
CADD – komputerowo-wspomagane projektowanie leków (*ang. Computer-Aided Drug Design*)
CoMFA – analiza porównawcza pól molekularnych (*ang. Comparative Molecular Field Analysis*)
CoMSIA – analiza porównawcza indeksów podobieństwa molekularnego (*ang. Comparative Molecular Similarity Indices Analysis*)
COX-1 – cyklooksygenaza 1 (*ang. Cyclooxygenase - 1*)
COX-2 – cyklooksygenaza 2 (*ang. Cyclooxygenase - 2*)
CP ANN – hybrydowy model sztucznej inteligencji, który łączy uczenie nienadzorowane (*ang. unsupervised learning strategy* – sieci Kohonena) z uczeniem nadzorowanym (*ang. supervised learning strategy*) (*ang. Counter-Propagation Artificial Neural Network*)
DFT – teoria funkcjonału gęstości (*ang. Density Functional Theory*)
HSA – albumina surowicy ludzkiej (*ang. Human Serum Albumin*)
HTS – wysokoprzepustowe badania przesiewowe (*ang. High-Throughput Screening*)
LBDD – projektowanie leków w oparciu o ligand (*ang. Ligand-Based Drug Design*)
15-LOX – 15-lipooksygenaza (*ang. 15-lipoxygenase*)
MD – dynamika molekularna (*ang. Molecular Dynamics*)
ML – uczenie maszynowe (*ang. Machine Learning*)
NMR – magnetyczny rezonans jądrowy (*ang. Nuclear Magnetic Resonance*)
PDB – Baza Danych Białek (*ang. Protein Data Bank*)
PDTD – baza danych potencjalnych celów terapeutycznych (*ang. Potential Drug Target Database*)
QM/MM – mechanika kwantowa/mechanika molekularna (*ang. Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*)
QSAR – ilościowa zależność pomiędzy strukturą chemiczną a aktywnością biologiczną (*ang. Quantitative Structure-Activity Relationship*)
QTAIM – kwantowa teoria atomów w cząsteczkach (*ang. Quantum Theory of Atoms in Molecules*)
RDG – zredukowany gradient gęstości elektronowej (*ang. Reduced Density Gradient*)
ROS – reaktywne formy tlenu (*ang. Reactive Oxygen Species*)
SAR – zależność struktura–aktywność (*ang. Structure-Activity Relationship*)
SBDD – projektowanie leków oparte na strukturze celu molekularnego (*ang. Structure-Based Drug Design*)

WPROWADZENIE

Wiek XX był okresem dynamicznego rozwoju farmacji i chemii medycznej, przynoszącym odkrycie antybiotyków oraz licznych leków syntetycznych. W tym czasie intensywnie rozwijały się badania nad lekami psychotropowymi (lata 50-te), a także nastąpił przełom w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych [1]. Okres ten przyniósł również istotną zmianę w podejściu do projektowania i syntezy nowych związków o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym, związaną z rozwojem chemii kombinatorycznej [2]. Równolegle XX wiek był okresem intensywnego rozwoju technologii komputerowych oraz ich zastosowania w różnych gałęziach życia człowieka, w tym w projektowaniu związków wykazujących aktywność biologiczną [3,4]. Umożliwiło to stworzenie na przestrzeni lat synergii badań eksperymentalnych i metod *in silico* w celu przyspieszenia poszukiwania i otrzymywania nowych substancji o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym. Ma to ogromne znaczenie, gdyż pomimo znaczącego postępu w farmacji i chemii medycznej wiele współczesnych problemów zdrowotnych nadal pozostaje nierozwiązanych. Dotyczy to między innymi chorób neurodegeneracyjnych, nowotworowych, zakażeń wirusowych czy narastającego zjawiska antybiotykooporności [1,5,6].

W niniejszym opracowaniu omówimy pokrótce klasyczne podejście eksperymentalne do odkrywania i projektowania nowych substancji biologicznie czynnych oraz wspomnimy o znaczeniu biosyntezy, która odgrywa istotną rolę w otrzymywaniu wielu substancji leczniczych oraz ich modyfikacji strukturalnej. Następnie zaprezentujemy wpływ chemii kombinatorycznej na rozwój nowoczesnych strategii poszukiwania potencjalnych kandydatów na leki. Współcześnie, nieodzownym elementem procesu racjonalnego projektowania leków (*ang. drug design*) jest wykorzystanie metod komputerowych wspomagających projektowanie, optymalizację oraz ocenę właściwości biologicznych nowych związków. A zatem, pokrótce zostanie omówiona idea komputerowo wspomaganego projektowania leków (*ang. Computer-Aided Drug Design, CADD*) oraz jej znaczenie we współczesnej farmacji i chemii medycznej. W ramach niniejszego narracyjnego przeglądu zostaną przedstawione zarówno klasyczne metody eksperymentalne, jak i wybrane współczesne metody oparte na badaniach *in silico* stosowane w racjonalnym projektowaniu związków aktywnych biologicznie. W ostatnim rozdziale przedstawimy przykłady bicyklicznych pochodnych pirolu (studium przypadku) jako związków o przewidywanej aktywności przeciwzapalnej i przeciwbólowej.

1. Klasyczne podejście eksperymentalne a chemia kombinatoryczna

W obecnych czasach w sposób bardzo wszechstronny podchodzi się do otrzymywania nowych związków o potencjalnym zastosowaniu farmaceutycznym. Obok klasycznej syntezy laboratoryjnej stosuje się chemię kombinatoryczną, genetykę i biotechnologię, biochemię, nanotechnologię oraz metody *in silico* (np. bioinformatyka oraz metody modelowania molekularnego). Celem takiego podejścia jest m.in. skrócenie czasu potrzebnego do opracowania nowego leku oraz ograniczenie kosztów związanych z badaniami, a także wprowadzeniem go na rynek. Innym aspektem jest spojrzenie z perspektywy tzw. medycyny spersonalizowanej, gdzie szczegółowa wiedza o organizmie jest niezbędna, stąd do farmakologii dołączyły genetyka i biotechnologia wraz z biochemią [7,8]. Na początku skupmy jednak naszą uwagę na podejściu klasycznym, czyli syntezie związków w warunkach laboratoryjnych. W procesie otrzymywania nowego leku bardzo istotny jest właściwy wybór jednostki chorobowej, gdyż pozwala on ukierunkować dalsze badania. W przypadku znanych schorzeń możliwe jest projektowanie nowych związków o mniejszej toksyczności, korzystniejszym profilu bezpieczeństwa lub skuteczności terapeutycznej. W tym kontekście warto podkreślić nową strategię badawczą tzw. repurposingu (*ang. drug repurposing*) polegającą na poszukiwaniu nowych zastosowań terapeutycznych dla już znanych leków [9,10]. Kolejnym etapem jest wybór tzw. związku wiodącego (*ang. lead compound*), który może być pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. Powinien on jednak wykazywać określone właściwości fizykochemiczne i biologiczne, zwiększające prawdopodobieństwo uzyskania nowych pochodnych o korzystnym profilu farmakologicznym [11-14]. Właściwości te możemy modulować m.in. poprzez efekty steryczne, bądź indukcyjne, tworząc w ten sposób biblioteki analogów, jak również poprawiać oddziaływania z celem molekularnym [15]. Wybór substancji wiodącej jest początkiem projektowania związków aktywnych biologicznie zarówno w przypadku eksperymentu klasycznego, jak i badań *in silico*. W klasycznej syntezie chemicznej otrzymuje się najczęściej serię związków zawierających wspólny fragment strukturalny (*ang. core part*), różniący się rodzajem podstawników. Wprowadzanie podstawników o charakterze elektronodonorowym lub elektronoakceptorowym prowadzi do zmian rozkładu gęstości elektronowej, co może wpływać na właściwości fizykochemiczne oraz aktywność biologiczną otrzymanych pochodnych. Następnie związki poddawane są badaniom fizykochemicznym (najczęściej są to badania spektroskopowe, spektrometryczne, czy też krystalograficzne), których głównym zadaniem jest potwierdzenie struktury otrzymanych związków. W kolejnym etapie przeprowadzane są badania *in vitro* obejmujące m.in. testy biochemiczne lub komórkowe,, w celu oceny, czy otrzymane związki wykazują oczekiwaną aktywność biologiczną. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do wyznaczenia dalszego kierunku badań oraz kolejnych modyfikacji strukturalnych.

Synteza chemiczna wymaga prowadzenia reakcji w kontrolowanych warunkach obejmujących dobór odpowiedniej aparatury, temperatury, ciśnienia, rozpuszczalników oraz katalizatorów. Otrzymane produkty wymagają następnie wydzielenia i oczyszczenia. Zarówno proces syntezy, jak również oczyszczenie otrzymanych związków, wiąże się z wykorzystaniem znacznych ilości odczynników i rozpuszczalników chemicznych, których stosowanie – zgodnie z zasadami Zielonej Chemii, powinno być ograniczane. Nie oznacza to jednak, że klasyczna synteza chemiczna może zostać wyeliminowana z procesu odkrywania nowych związków biologicznie czynnych. Przeciwnie, jej synergiczne połączenie z metodami komputerowo wspomaganego projektowania leków pozwala na bardziej racjonalne planowanie prac laboratoryjnych, ograniczenie liczby otrzymywanych związków, zmniejszenie zużycia substancji chemicznych oraz skrócenie czasu i kosztów związanych z identyfikacją obiecujących kandydatów na leki.

Chemia kombinatoryczna [16-18], której ideą było zsyntezowanie i testowanie możliwie dużej liczby związków, w jak najkrótszym czasie w oparciu o tę samą procedurę, stała się użytecznym narzędziem syntetycznym współczesnego projektowania leków. Zgodnie z tzw. syntezą równoległą otrzymuje się związki o zróżnicowanej strukturze poprzez systematyczne, powtarzalne i kowalencyjne łączenie różnych „elementów budulcowych" (*ang. building blocks*). W chemii kombinatorycznej można wyróżnić różne strategie syntezy, do których należą m.in. synteza równoległa oraz metoda *split-and-mix* zaproponowana przez Furkę i współpracowników [17]. Następnie otrzymane biblioteki związków są poddawane wysokoprzepustowemu skriningowi (*ang. high-throughput screening, HTS*), obejmującemu zautomatyzowane i równoległe testowanie dużej liczby związków pod kątem określonej aktywności biologicznej. W zależności od przyjętej strategii, HTS może mieć charakter target-based, w którym ocenie podlega aktywność związku wobec określonego celu molekularnego, lub fenotypowy (ang. *phenotypic screening*), w którym analizuje się określony efekt biologiczny bez konieczności wcześniejszego zdefiniowania konkretnego celu molekularnego [19,20]. Niewątpliwymi zaletami chemii kombinatorycznej są szybkość wynikająca z automatyzacji procesu, obniżenie kosztów syntezy oraz wysoka wydajność, przekładająca się na znaczną oszczędność czasu. Innym podejściem wykorzystywanym w pozyskiwaniu kandydatów na leki jest biosynteza [21,22], która polega na wykorzystaniu żywych komórek (grzybów i bakterii) lub enzymów, w celu wytworzenia, modyfikacji oraz produkcji substancji o znaczeniu farmakologicznym. Warto podkreślić, że w wyniku biosyntezy można otrzymać substancje, których klasyczna synteza byłaby trudna, a z finansowego punktu widzenia również nieopłacalna. Przykładem leków otrzymywanych na drodze biosyntezy są chociażby penicyliny [23].

2. Komputerowo wspomagane projektowanie substancji o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym

Ze względu na dużą liczbę dostępnych leków oraz stale rosnącą ilość danych na ich temat, konieczne jest ich odpowiednie uporządkowanie. Należy również pamiętać o związkach chemicznych, które zostały przebadane pod kątem różnych aktywności biologicznych, lecz nie znalazły zastosowania farmaceutycznego. Gromadzenie i analiza tego typu informacji są niezbędne do zwiększenia efektywności procesu poszukiwania nowych kandydatów na leki, zwłaszcza w obliczu wyzwań współczesnej medycyny, takich jak narastająca antybiotykooporność oraz choroby neurodegeneracyjne, nowotworowe i psychiczne [24-30]. Rozwój technologii informatycznych oraz superkomputerów umożliwił prowadzenie symulacji, które jeszcze kilka dekad temu były niewykonalne, a także tworzenie rozbudowanych baz danych, co znacznie ułatwia i przyspiesza skrining, który jest jednym z elementów nowoczesnego poszukiwania i projektowania związków aktywnych biologicznie [31,32]. W zależności od rodzaju przechowywanych danych oraz celu ich wykorzystania wyróżnia się różne typy baz danych. Jedną z najpopularniejszych jest DrugBank [33], umożliwiająca wyszukiwanie zarówno informacji o farmaceutykach, jak również o ich celach molekularnych. Dostępne są również bazy danych, które gromadzą informacje o konkretnych grupach związków np. należących do tradycyjnej medycyny Chińskiej (TCMBank [34]), czy też bioaktywnych cząsteczkach o właściwościach lekopodobnych, która łączy dane chemiczne i biologiczne, wspomagając proces odkrywania nowych leków (ChEMBL [35]), o cząsteczkach wykorzystywanych w projektowaniu leków, zwłaszcza małych molekułach (DrugMap Central (DMC) [36]), integrująca dane z różnych źródeł i wspomagająca poszukiwania nowych zastosowań terapeutycznych dla dostępnych leków. Istnieją również bazy danych, które oferują narzędzia analityczne umożliwiające m.in. wstępną analizę oddziaływania między lekami a ich celami biologicznymi, takie jak np. DTome [37]. Wśród najważniejszych baz danych chemicznych należy wymienić PubChem [38], zawierającą znaczną liczbę związków chemicznych oraz informacje m.in. o ich właściwościach biologicznych i fizykochemicznych. Istotnym źródłem danych strukturalnych jest także Protein Data Bank (PDB) [39], w której zgromadzone są trójwymiarowe struktury białek uzyskane metodami eksperymentalnymi, takimi jak krystalografia rentgenowska czy spektroskopia NMR. Na podstawie danych zawartych w PDB opracowano bazę danych potencjalnych celów terapeutycznych (*ang. Potential Drug Target Database, PDTD*) [40].

Komputerowo wspomagane projektowanie leków (*ang. Computer-Aided Drug Design, CADD*), jest interdyscyplinarnym podejściem łączącym elementy biologii, chemii, biochemii, baz danych, zaawansowanych metod chemii obliczeniowej, metod modelowania molekularnego oraz narzędzi cheminformatycznych [41].

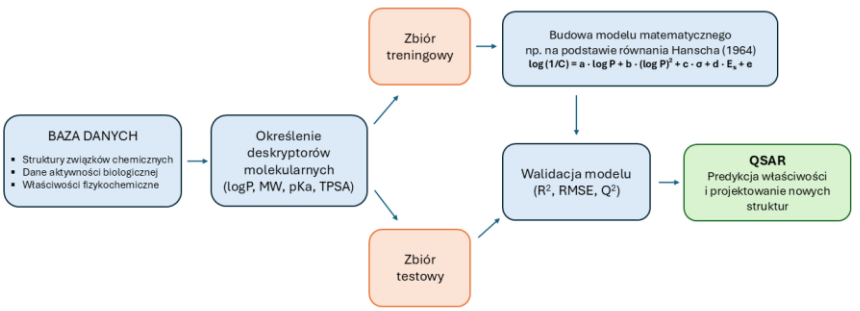
Proces projektowania nowego leku jest czasochłonny, kosztowny i wymaga wysokiej precyzji. Pomimo jednak synergii metod eksperymentalnych i *in silico* odsetek niepowodzeń pozostaje nadal wysoki, ponieważ tylko 1-2 cząsteczki na 10 000 przebadanych związków mają szansę zostać ostatecznie zatwierdzone jako leki [42-45].

Na przestrzeni ostatnich dekad CADD stało się nieodzownym elementem w nowoczesnym projektowaniu leków. Historycznie rzecz ujmując, przełom nastąpił w latach 90-tych XX wieku, kiedy to zaczęto coraz częściej wykorzystywać komputery w celu predykcji właściwości fizykochemicznych i biologicznych związków chemicznych oraz interpretacji wyników badań eksperymentalnych [46]. Połączenie badań eksperymentalnych z metodami obliczeniowymi przyczyniło się do opracowania pierwszych leków projektowanych z wykorzystaniem metod CADD, co zostało przedstawione w artykułach np. 47-49.

Proces poszukiwania nowych leków, niezależnie od tego czy opiera się na klasycznym podejściu eksperymentalnym, czy metodach *in silico* obejmuje kilka kolejnych etapów [50]. Po identyfikacji potencjalnego celu terapeutycznego przeprowadza się jego walidację, której zadaniem jest potwierdzenie związku pomiędzy aktywnością celu molekularnego a rozwojem lub przebiegiem danej jednostki chorobowej. Następnie prowadzi się poszukiwanie związków wykazujących aktywność wobec określonego celu molekularnego, czyli tzw. hitów (ang. *hit identification*). Zidentyfikowane związki poddawane są dalszej optymalizacji w ramach etapu *hit-to-lead*, którego celem jest wybór i dalsze modyfikacje związków o korzystnym profilu aktywności i właściwościach. Kolejnym etapem jest optymalizacja związku wiodącego (ang. *lead optimization*), obejmująca m.in. modyfikacje struktury chemicznej prowadzące do uzyskania odpowiedniej aktywności, selektywności oraz właściwości farmakokinetycznych i fizykochemicznych. W rezultacie otrzymany kandydat na lek może następnie zostać skierowany do dalszych etapów badań, obejmujących m.in. ocenę jego skuteczności, bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych i toksykologicznych [51]. Metody CADD mogą być wykorzystywane na różnych etapach procesu projektowania leków, m.in. podczas identyfikacji potencjalnych hitów oraz ich dalszej optymalizacji w ramach etapów *hit-to-lead* i *lead optimization*. W ramach metod CADD stosuje się dwa główne podejścia w poszukiwaniu nowych kandydatów na leki: projektowanie leków w oparciu o ligand (*ang. ligand-based drug design, LBDD*) oraz projektowanie w oparciu o strukturę celu molekularnego (*ang. structure-based drug design*, *SBDD*) [49]. Zastosowanie metod CADD w nowoczesnym projektowaniu leków umożliwia wspomaganie identyfikacji i charakterystyki celów terapeutycznych oraz identyfikację obiecujących ligandów, a co z tym związane skraca czas całego procesu poszukiwania nowych związków aktywnych biologicznie oraz obniża koszty związane z eksperymentalnym testowaniem dużej liczby związków chemicznych [52]. Podejście LBDD jest stosowane, gdy struktura celu molekularnego nie jest znana. Przeszukuje się bazy danych związków o znanej aktywności biologicznej z myślą o znalezieniu

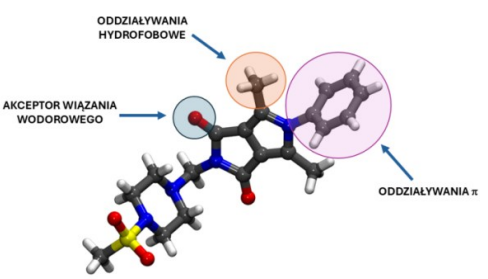
odpowiednich substancji. Najczęściej stosuje się podejście oparte na podobieństwie związków chemicznych, w którym znana jest struktura aktywnych ligandów i na jej podstawie poszukuje się związków o podobnej budowie chemicznej. Wykorzystuje się również analizę ilościowych zależności pomiędzy strukturą związków a ich aktywnością biologiczną (*ang. Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*) oraz modelowanie farmakoforowe [48,53,54]. Metoda QSAR opiera się na modelu matematycznym, który przedstawia ilościową zależność pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną cząsteczki. Kluczowa w tej metodzie jest konstrukcja bazy danych związków wykazujących tę samą aktywność biologiczną oraz deskryptorów molekularnych je opisujących. Deskryptory molekularne mogą być wyznaczane na podstawie różnych sposobów reprezentacji cząsteczki, w tym jej struktury dwu- i trójwymiarowej, a także opisywać różne aspekty jej właściwości fizykochemicznych, topologicznych, geometrycznych czy elektronowych. Mogą pochodzić zarówno z danych eksperymentalnych, jak i zostać wygenerowane za pomocą odpowiedniego oprogramowania [55,56]. Współczesne programy obliczeniowe umożliwiają wygenerowanie dla pojedynczego związku dużej liczby deskryptorów, dlatego ich odpowiednia selekcja stanowi istotny etap budowy modelu QSAR. Celem selekcji jest identyfikacja zmiennych, które wnoszą istotną informację do predykcji, przy jednoczesnym ograniczeniu liczby deskryptorów redundantnych, czyli dostarczających podobnej lub powielającej się informacji. Zbyt duża liczba zmiennych względem liczby analizowanych związków może prowadzić do przeparametryzowania modelu (ang. *overfitting*) i pogorszenia jego zdolności predykcyjnych [55,56]. Na Rysunku 1 przedstawiono ogólny schemat metody QSAR. Bazę danych dzieli się najczęściej na dwa zbiory: zbiór treningowy i zbiór testowy [56,57]. Podział danych może być przeprowadzany z wykorzystaniem różnych strategii, w tym losowego podziału danych (ang. *random sampling*) oraz metod zapewniających odpowiednią różnorodność i reprezentatywność zbiorów. Następnie poszukuje się równań matematycznych opisujących zależności pomiędzy strukturą związków w zbiorze treningowym a ich aktywnością biologiczną. Zbiór testowy służy do oceny zdolności modelu do predykcji aktywności biologicznej związków, które nie zostały wykorzystane podczas jego konstrukcji. W celu dodatkowej oceny stabilności i wiarygodności modelu stosuje się walidację krzyżową (ang. *cross-validation*), w której zbiór treningowy jest dzielony na podzbiory, a model jest kolejno konstruowany na części danych i oceniany na pozostałym podzbiorze. Zastosowanie niezależnego zbioru testowego oraz odpowiednich procedur walidacyjnych pozwala na ocenę zdolności predykcyjnej modelu dla danych niewykorzystanych podczas jego konstrukcji oraz ograniczenie ryzyka jego przeparametryzowania (ang. *overfitting*) [55,58]. W metodzie QSAR do konstrukcji modeli wykorzystuje się np. metody regresji liniowej, czy też sieci neuronowych np. metodę *ang. Counter-Propagation Artificial Neural Network, CP ANN* [54,59-62].

Istnieją również metody 3D QSAR. Do najbardziej znanych należą analiza porównawcza pól molekularnych (*ang. Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA*) oraz analiza porównawcza indeksów podobieństwa molekularnego (*ang. Comparative Molecular Similarity Indices Analysis, CoMSIA*) [54].



Rysunek 1. Ogólny schemat postępowania w badaniach QSAR.
Figure 1. General scheme of QSAR investigations.

W LBDD stosuje się również modelowanie farmakoforowe (Rysunek 2), którego celem jest identyfikacja przestrzennego układu cech sterycznych i elektronowych niezbędnych do zapewnienia optymalnych oddziaływań z określonym celem biologicznym oraz wywołania lub zablokowania jego odpowiedzi biologicznej [63]. Farmakofor nie stanowi zatem konkretnego fragmentu struktury chemicznej, lecz abstrakcyjny zestaw właściwości przestrzennych istotnych dla aktywności biologicznej. Analizowane są także podobieństwa strukturalne pomiędzy ligandami, co umożliwia identyfikację nowych potencjalnie aktywnych cząsteczek [54,64]. Do przykładowych cech farmakoforowych należą m.in. donory i akceptory wiązań wodorowych, obszary hydrofobowe, pierścienie aromatyczne oraz cechy o określonym charakterze elektrostatycznym [65,66].



Rysunek 2. Przykładowy model farmakoforu (opracowanie własne na podstawie [67]).
Figure 2. Example of pharmacophore model (own work based on [67]).

W projektowaniu opartym na strukturze celu molekularnego (*ang. structure-based drug design, SBDD*) wykorzystuje się informacje o makrocząsteczkach uzyskane metodami eksperymentalnymi takimi jak np. spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) czy krystalografia rentgenowska. W początkowym etapie badań wykorzystuje się np. struktury białek czy kwasów nukleinowych zdeponowanych w bazie danych PDB. W przypadku, gdy struktura 3D celu terapeutycznego jest nieznana, możliwe jest zastosowanie modelowania homologicznego (*ang. homology modeling*) [68]. Po uzyskaniu struktury 3D celu molekularnego z baz danych lub w wyniku modelowania homologicznego, w kolejnym etapie można zastosować metodę wirtualnego skriningu, dokowania molekularnego i klasycznej dynamiki molekularnej w celu:

i) identyfikacji odpowiednich ligandów w dostępnych bazach danych lub wykorzystania związków chemicznych otrzymanych na drodze syntezy, których aktywność biologiczna została wcześniej potwierdzona w badaniach *in vitro* lub *in vivo*;

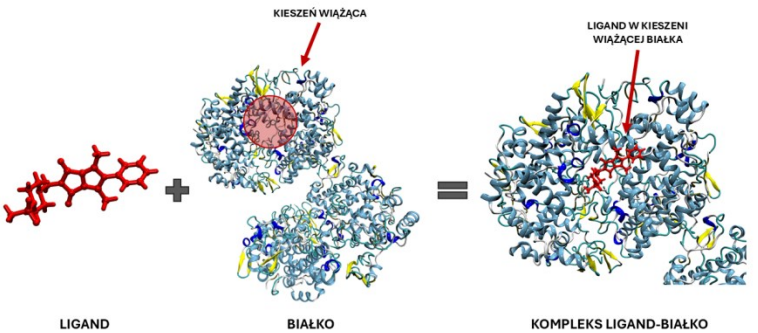
ii) przeprowadzenia dokowania molekularnego;

iii) oszacowania stabilności otrzymanego kompleksu białko-ligand, oraz analizy wybranych właściwości fizykochemicznych, w oparciu o symulacje metodą klasycznej dynamiki molekularnej.

Współcześnie dokowanie molekularne (Rysunek 3) rozwija się dynamicznie i pozwala na wykonywanie zaawansowanych predykcji, takich jak np. analiza mechanizmu wiązania cząstki z białkami. Możliwe jest również identyfikowanie najbardziej optymalnego miejsca wiązania w obrębie struktury celu molekularnego [69]. Inną metodą stosowaną w ramach SBDD jest projektowanie liganda *de novo*, które polega na opracowywaniu nowych cząsteczek na podstawie mniejszych fragmentów i dopasowywaniu ich do znanego miejsca wiążącego [54,70].

Najczęściej budowę miejsca wiążącego ustala się na podstawie badań krystalograficznych, zwłaszcza kiedy znamy umiejscowienie małej cząsteczki (inhibitor, ligand) w makrocząsteczce, którą może być np. białko. Układy gość-gospodarz możemy znaleźć np. w bazie danych PDB. W kolejnym kroku usuwa się ligand/inhibitor z miejsca wiążącego i wówczas można przystąpić do projektowania leku *de novo*. Analizuje się miejsce wiążące w celu zidentyfikowania np. aminokwasów (jeśli analizujemy białko) zaangażowanych w wiązanie liganda. Określa się kluczowe i specyficzne oddziaływania odpowiedzialne za stabilizację kompleksu i aktywność biologiczną. Pozwala to na rozróżnienie kontaktów występujących w kompleksie od tych oddziaływań, które mają istotne znaczenie dla wiązania liganda i jego aktywności biologicznej [71,54,72]. W oparciu o te informacje można zaprojektować cząsteczkę o odpowiednim kształcie i objętości, posiadającą w swojej strukturze grupy funkcyjne, które będą odpowiadać za utworzenie oddziaływań stabilizujących w miejscu wiążącym. W projektowaniu *de novo* należy wziąć pod uwagę elastyczność konformacyjną projektowanych cząsteczek. Zwiększająca się wraz z liczbą rotowalnych wiązań przestrzeń konformacyjna może utrudniać efektywne przeszukiwanie możliwych konformacji [73,74]. Nie powinno się projektować cząsteczek, których

synteza jest trudna, bądź niemożliwa, a także takich które musiałyby przyjąć konformację niestabilną w miejscu wiążącym. Należy uwzględnić straty energii związane z dehydratacją oraz pamiętać o międzygatunkowych różnicach w budowie receptorów i enzymów [54].



Rysunek 3. Schemat dokowania molekularnego (opracowanie własne na podstawie [67,75]).
Figure 3. Scheme of molecular docking (own work based on [67,75]).

W wyniku zastosowania pokrótce scharakteryzowanych metod komputerowo wspomaganego projektowania leków, identyfikowane są obiecujące związki, które poddawane są dalszym badaniom *in silico*, czy też eksperymentalnym – synteza, badania *in vitro*.

Ważnym elementem badań *in silico* jest również zastosowanie narzędzi cheminformatycznych do predykcji np. parametrów ADME (A – absorpcja (wchłanianie), D – dystrybucja, M – metabolizm (biotransformacja) i E – eliminacja (wydalanie)), opisujących los leku w organizmie od momentu podania aż do całkowitego wydalenia [76,77], jak również w klasyfikacji związków jako aktywnych lub nieaktywnych oraz przewidywania właściwości fizykochemicznych istotnych z punktu widzenia projektowania leków. Do parametrów tych należą m.in. współczynnik podziału logP, współczynnik dystrybucji logD, stała dysocjacji kwasowej pKa oraz rozpuszczalność. Predykcja tych właściwości na wczesnych etapach projektowania leków pozwala na wstępną ocenę potencjalnych właściwości projektowanych związków oraz selekcję cząsteczek o pożądanym profilu [78,79]. Jednym z powszechnie stosowanych narzędzi jest SwissADME [80], umożliwiające szybkie przewidywanie właściwości fizykochemicznych, parametrów farmakokinetycznych oraz tzw. lekopodobieństwa (*ang. drug-likeness*) związków chemicznych, czyli stopnia, w jakim ich struktura i właściwości odpowiadają cechom charakterystycznym dla potencjalnych farmaceutyków. Innym narzędziem wspomagającym ocenę bezpieczeństwa związków

chemicznych jest platforma ProTox 3.0 [81], wykorzystująca modele uczenia maszynowego do przewidywania różnych parametrów toksyczności. Umożliwia ona analizę m.in. ostrej toksyczności, toksyczności narządowej oraz potencjalnych mechanizmów toksyczności. Na podstawie struktury chemicznej związku generowany jest jego profil toksykologiczny wraz z oceną wiarygodności predykcji.

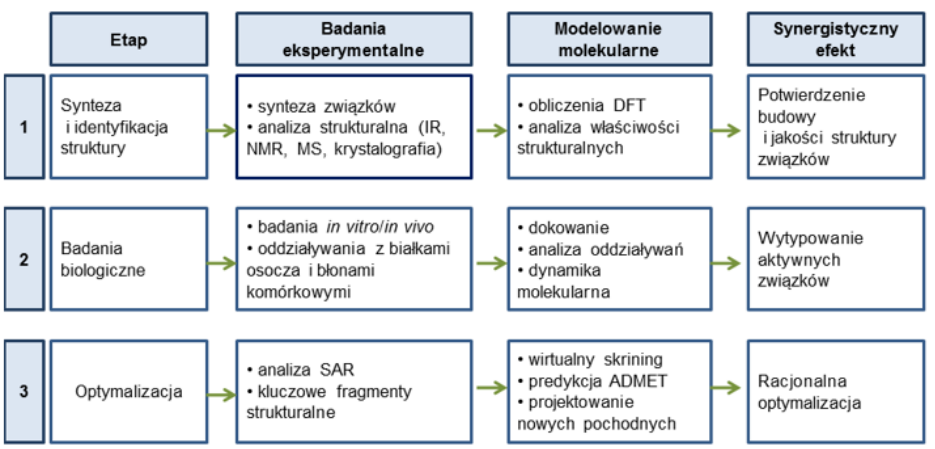
W ostatnich latach coraz większe znaczenie w projektowaniu leków zyskują również metody uczenia maszynowego (*ang. Machine Learning, ML*) oraz sztucznej inteligencji (*ang. Artificial Intelligence, AI*). Znajdują one zastosowanie m.in. w modelowaniu i predykcji aktywności biologicznej związków, klasyfikacji związków aktywnych i nieaktywnych oraz przewidywaniu ich właściwości fizykochemicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych. Wykorzystanie algorytmów uczenia maszynowego umożliwia analizę złożonych zależności pomiędzy strukturą związku a jego właściwościami, a także wspomaga selekcję i optymalizację potencjalnych kandydatów na leki [82,83]. Sztuczna inteligencja znajduje również zastosowanie w predykcji struktur biomolekuł. Przykładem jest AlphaFold, wykorzystujący metody głębokiego uczenia do przewidywania przestrzennej struktury białek na podstawie ich sekwencji aminokwasowej. Dostępność takich predykcji może być szczególnie istotna w przypadku białek, dla których nie są dostępne struktury eksperymentalne [84,85].

Kolejnym rozwijającym się kierunkiem jest generatywne projektowanie leków (*ang. generative drug design*), w którym modele sztucznej inteligencji są wykorzystywane do generowania nowych struktur chemicznych. Eksploracja przestrzeni generowanych cząsteczek może być łączona z modelami predykcyjnymi w celu identyfikacji nowych związków o pożądanej aktywności biologicznej. Podejścia generatywne można postrzegać jako rozwinięcie koncepcji projektowania *de novo* i potencjalne narzędzia wspomagające identyfikację nowych kandydatów na leki [86,87].

Na zakończenie należy wspomnieć o metodach chemii obliczeniowej opartych na metodach mechaniki molekularnej i kwantowej które umożliwiają tworzenie zarówno modeli statycznych, jak i dynamicznych badanych układów. Mechanika molekularna jest metodą niekwantową [88]. Najczęściej wykorzystywana jest do optymalizacji geometrii oraz przeszukań konformacyjnych w małych i dużych cząsteczkach. Pola siłowe wykorzystywane w mechanice molekularnej stanowią fundament klasycznej dynamiki molekularnej [89]. Metody obliczeniowe oparte na mechanice kwantowej pozwalają na opis parametrów geometrycznych, struktury elektronowej, jak również innych właściwości fizykochemicznych, np. spektroskopowych. Warto również zwrócić uwagę na metody hybrydowe, które łączą w sobie elementy mechaniki kwantowej i klasycznej (*ang. quantum mechanics/molecular mechanics, QM/MM*), a które najczęściej są stosowane do opisu układów gość-gospodarz w sytuacji, gdzie chcemy np. dokładniej opisać oddziaływania pomiędzy ligandem a miejscem wiążącym [90].

3. Bicykliczne pochodne pirolu jako przykład synergii badań eksperymentalnych i modelowania molekularnego

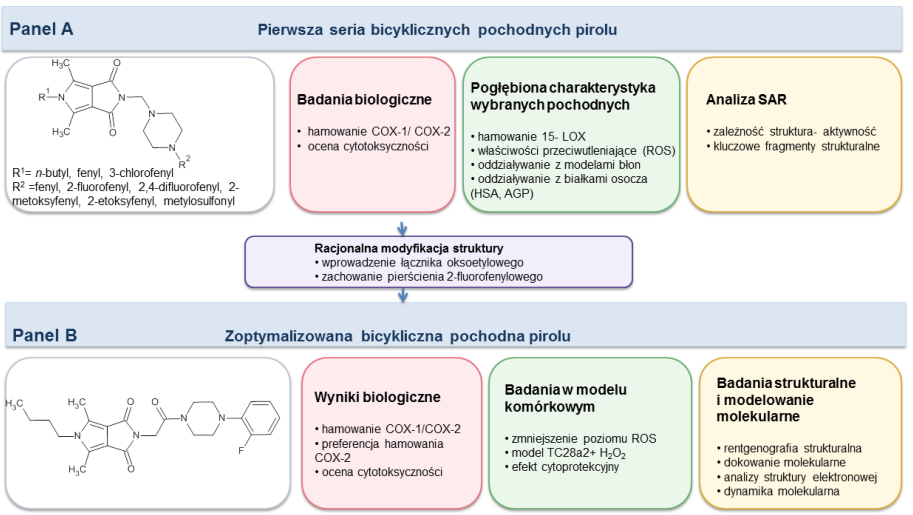
Bicykliczne układy heterocykliczne stanowią jedną z ważnych klas związków wykorzystywanych we współczesnej chemii medycznej. Dzięki zróżnicowanej budowie przestrzennej, możliwości zróżnicowanej funkcjonalizacji oraz korzystnym właściwościom fizykochemicznym, są cennym szkieletem molekularnym w racjonalnym projektowaniu nowych substancji biologicznie czynnych. Wśród nich szczególne miejsce zajmują bicykliczne pochodne pirolu, dla których opisano szerokie spektrum aktywności farmakologicznej, obejmujące między innymi działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwnowotworowe, przeciwdrobnoustrojowe oraz neuroprotekcyjne [91]. Rozwój tej grupy związków dobrze odzwierciedla współczesne podejście w poszukiwaniu nowych leków, oparte na integracji badań eksperymentalnych z metodami modelowania molekularnego. Racjonalne projektowanie nowych struktur obejmuje nie tylko syntezę i ocenę aktywności biologicznej, lecz również wykorzystanie metod *in silico* do analizy zależności struktura–aktywność (*ang. Structure–Activity Relationship*, SAR), przewidywania sposobu wiązania z celem molekularnym oraz wspomagania optymalizacji właściwości projektowanych cząsteczek, co schematycznie przedstawiono na Rysunku 4.



Rysunek 4. Protokół postępowania w racjonalnym projektowaniu związków o potencjalnej aktywności farmakologicznej i korzystnych właściwościach farmakokinetycznych.
Figure 4. Protocol for the rational design of compounds with potential pharmacological activity and favorable pharmacokinetic properties.

Takie zintegrowane podejście może zwiększać efektywność identyfikacji nowych kandydatów na leki i ograniczać liczbę związków wymagających syntezy oraz badań eksperymentalnych [3,4,18,21]. Przykładem takiego podejścia są badania prowadzone na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we

Wrocławiu, których celem było zaprojektowanie i otrzymanie nowych bicyklicznych pochodnych pirolu o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym. Zsyntetyzowane pochodne pirolo[3,4-*c*]pirolu posiadały fragment 4-arylopiperazynowy/metylosulfonylopiperazynowy spięty z układem głównym mostkiem metylenowym [67]. Wzór ogólny oraz kolejne etapy ich charakterystyki i optymalizacji przedstawiono na Rysunku 5 [67,92-94].



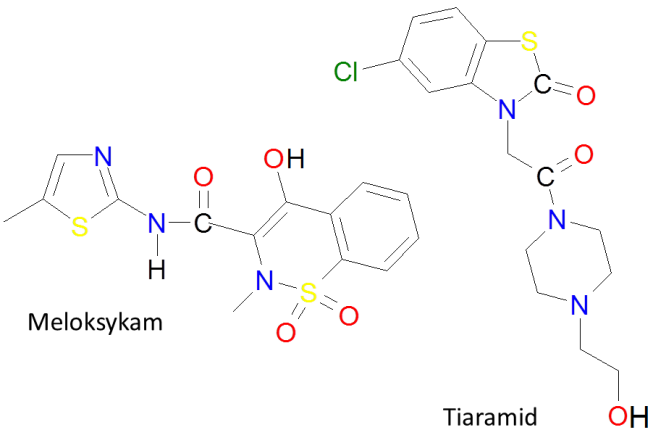
Rysunek 5. Etapy projektowania i optymalizacji bicyklicznych pochodnych pirolu. (Panel A) Pierwsza seria bicyklicznych pochodnych pirolu, zakres badań biologicznych i analiza SAR. (Panel B) Zoptymalizowana bicykliczna pochodna pirolu oraz zakres jej badań biologicznych, strukturalnych i molekularnych.
Figure 5. Design and optimization of bicyclic pyrrole derivatives. (Panel A) The first series of bicyclic pyrrole derivatives, the scope of biological studies, and SAR analysis. (Panel B) An optimized bicyclic pyrrole derivative and the scope of its biological, structural, and molecular studies.

Budowę chemiczną otrzymanych związków potwierdzono z wykorzystaniem metod fizykochemicznych, takich jak spektroskopia NMR i IR oraz rentgenografia strukturalna [67,92]. Potencjalną aktywność farmakologiczną otrzymanych związków oceniano *in vitro* na podstawie ich zdolności do hamowania COX-1 i COX-2, wyznaczając wartości IC_{50} dla obu enzymów. Badane pochodne wykazywały zróżnicowaną aktywność hamującą wobec COX-1 i COX-2. Wartości IC_{50} wobec COX-2 mieściły się w zakresie 42,5 – 53,9 µM, podczas gdy dla referencyjnego meloksykamu wynosiły 57,3 µM. Dla związków, dla których możliwe było wyznaczenie współczynnika selektywności COX-2/COX-1, jego wartości wynosiły 0,24 – 0,49, w porównaniu z 0,67 dla meloksykamu [67]. Wyniki te, wraz z analizą zależności struktura–aktywność, stanowiły podstawę do wytypowania wybranych pochodnych (sześć najaktywniejszych struktur) do pogłębionej charakterystyki [93]. Zakres badań rozszerzono o ocenę zdolności do

hamowania 15-lipooksygenazy (15-LOX), właściwości przeciwutleniających, oddziaływań z modelami błon komórkowych i białkami osocza (HSA, AGP), a także przewidywanie wybranych właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem metod *in silico* [93]. Uzyskane wyniki poszerzyły charakterystykę biologiczną badanych pochodnych oraz dostarczyły dodatkowych informacji dotyczących zależności struktura–aktywność, przydatnych w dalszej optymalizacji ich struktury. W obrębie analizowanych cząsteczek serii pierwszej zwrócono również uwagę na znaczenie podstawnika w pozycji 5 układu pirolo[3,4-*c*]pirolowego. Pochodne zawierające w tej pozycji podstawnik *n*-butylowy lub *m*-chlorofenylowy wykazywały większą aktywność niż ich strukturalne analogi posiadające w tym położeniu niepodstawiony pierścień fenylowy [67]. Obserwacja ta stanowiła jedną z przesłanek do zachowania podstawnika *n*-butylowego w strukturze projektowanej pochodnej (panel B). Dalsza optymalizacja struktury uwzględniała również wyniki wcześniejszych badań *in vivo* pochodnych pirolo[3,4-*c*]pirolu z łącznikiem etylenowym. Wśród analizowanych pochodnych arylopiperazynowych największą aktywność przeciwbólową w teście wicia u myszy wykazywał związek zawierający fragment *o*-fluorofenylopiperazynowy, dla którego wartość ED_{50} wynosiła 9,35 mg/kg, podczas gdy dla referencyjnego kwasu acetylosalicylowego wynosiła 39,15 mg/kg [94]. Wyniki te stanowiły przesłankę do uwzględnienia fragmentu 2-fluorofenylopiperazynowego podczas dalszego projektowania. Badania biologiczne pierwszej serii (Panel A) uzupełniono analizami *in silico*, obejmującymi dokowanie molekularne, którego celem była charakterystyka przewidywanego sposobu wiązania ligandów i ich orientacji w miejscu aktywnym cyklooksygenaz. Struktury enzymów wykorzystane w badaniach pobrano z bazy danych PDB. Dokowanie molekularne wykonano do struktur COX-1 i COX-2 oznaczonych jako 1EQG [95] oraz 4M11 [75]. Wyniki wskazały, że analizowane cząsteczki zajmują kieszeń hydrofobową otoczoną polarnymi i hydrofobowymi resztami aminokwasowymi, a przewidywane kompleksy białko–ligand są stabilizowane głównie przez oddziaływania hydrofobowe oraz siły van der Waalsa. Struktura krystaliczna kompleksu COX-2 z meloksykamem (PDB: 4M11) posłużyła jako model referencyjny. Porównanie przewidywanych pozycji badanych ligandów z położeniem meloksykamu w strukturze krystalicznej wskazało, że analizowane pochodne mogą zajmować ten sam obszar kieszeni wiążącej. Analizy te umożliwiły charakterystykę przewidywanych oddziaływań ligand-enzym oraz dostarczyły informacji przydatnych w interpretacji wyników eksperymentalnych i dalszej analizie SAR.

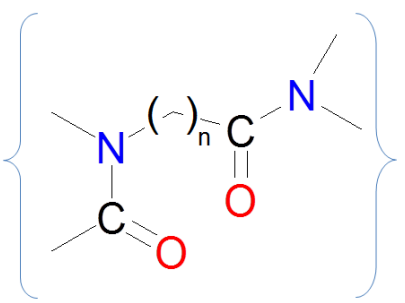
Istotnym elementem dalszego etapu projektowania było wykorzystanie odpowiednio dobranych związków odniesienia, pełniących odmienne funkcje w prowadzonych badaniach. Meloksykam zastosowano jako lek referencyjny w badaniach farmakologicznych, umożliwiający porównanie aktywności hamującej badanych pochodnych wobec COX-1 i COX-2. Tiaramid wykorzystano natomiast jako strukturalny punkt odniesienia podczas projektowania nowych pochodnych, ze względu na obecność w jego cząsteczce istotnych elementów budowy oraz udokumentowaną

aktywność biologiczną [96,97]. Wzory chemiczne obu związków przedstawiono na Rysunku 6.



Rysunek 6. Wzory chemiczne meloksykamu i tiaramidu (opracowanie własne na podstawie [98,99]).
Figure 6. Chemical structures of meloxicam and tiaramide (own work based on [98,99]).

Szczególne znaczenie dla dalszej modyfikacji struktury miały badania Dogruer'a i współpracowników [100,101], w których wskazano motyw strukturalny związany z aktywnością przeciwbólową analizowanych związków. Charakterystycznym elementem tego motywu jest obecność dwóch atomów azotu połączonych łącznikiem oksoetylenowym (Rysunek7). Analogiczny motyw strukturalny występuje również w referencyjnej cząsteczce tiaramidu (Rysunek 6), co stanowiło dodatkową przesłankę do uwzględnienia tego elementu podczas projektowania nowych bicyklicznych pochodnych pirolu. W pierwszej serii badanych pochodnych (Panel A) motyw ten był obecny jedynie częściowo, ze względu na brak grupy karbonylowej w łączniku.



Rysunek 7. Motyw strukturalny zaproponowany przez Dogruer'a i współpracowników na podstawie analizy związków o aktywności przeciwbólowej [101].
Figure 7. Structural motif proposed by Dogruer *et al.* based on the analysis of compounds with analgesic activity [101].

Połączenie wyników badań eksperymentalnych pierwszej serii, analizy SAR, modelowania molekularnego oraz przesłanek wynikających z wcześniejszych badań *in vivo* i danych literaturowych stanowiło podstawę do zaprojektowania zoptymalizowanej bicyklicznej pochodnej pirolu przedstawionej na Rysunku 5 (Panel B) [92]. W jej strukturze zachowano podstawnik *n*-butylowy w pozycji 5 układu pirolo[3,4-*c*]pirolowego, zastosowano fragment 2-fluorofenylopiperazynowy oraz wprowadzono łącznik oksoetylowy zachowując motyw strukturalny opisany przez Dogruer'a i współpracowników. Tym samym projektowana cząsteczka (5-butyl-4,6-dimetylo-2-{[4-(*o*-fluorofenylo)-1-piperazynylo]-2-oksoetylo}-pirolo[3,4-*c*]pirolo-1,3(2*H*,5*H*)-di-on) łączyła elementy wytypowane na podstawie wcześniejszych badań biologicznych i analizy SAR z przesłankami wynikającymi z badań *in vivo* oraz analizy struktur związków o udokumentowanej aktywności farmakologicznej.

Zoptymalizowaną pochodną zsyntetyzowano metodami klasycznej syntezy organicznej, a jej strukturę potwierdzono metodami spektroskopowymi oraz rentgenografią strukturalną [92]. W badaniach *in vitro* związek hamował COX-2 z wartością IC_{50}= 39,87 μM oraz COX-1 z wartością IC_{50}= 98,75 μM. Dla referencyjnego meloksykamu wartości IC_{50} wynosiły odpowiednio 52,34 i 81,08 μM, natomiast współczynnik selektywności COX-2/COX-1 wynosił 0,40 dla badanego związku i 0,64 dla meloksykamu. Wyniki te wskazywały na większą preferencję hamowania COX-2 przez zoptymalizowaną pochodną w porównaniu z meloksykamem zastosowanym teście enzymatycznym [92].

W modelu komórkowym wykorzystującym chondrocyty TC28a2 poddane stresowi oksydacyjnemu indukowanemu przez H_2O_2 przy niższych badanych stężeniach związku (10 i 50 μM) obserwowano ponadto efekt cytoprotekcyjny oraz zmniejszenie poziomu reaktywnych form tlenu (ROS) [92].

Najważniejsze wyniki kolejnych etapów badań eksperymentalnych i obliczeniowych oraz ich znaczenie dla dalszej charakterystyki i optymalizacji bicyklicznych pochodnych pirolu zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Kluczowe wyniki badań eksperymentalnych i obliczeniowych bicyklicznych pochodnych pirolu oraz ich znaczenie dla dalszych badań

Table 1. Key experimental and computational results for bicyclic pyrrole derivatives and their significance for further studies

Badane związki	Kluczowe wyniki eksperymentalne	Badania *in silico*	Znaczenie wyników
Pierwsza seria (Panel A) [67]	IC_{50} COX-1= 94,3–180,7 μM; IC_{50} COX-2= 42,5 - 53,9 μM; COX-2/COX-1= 0,24 - 0,49*. Meloksykam: IC_{50} COX-1= 85,8 μM; IC_{50} COX-2= 57,3 μM; COX-2/COX-1= 0,67.	Dokowanie molekularne do COX-1 i COX-2; analiza przewidywanego sposobu wiązania i oddziaływań ligand–enzym	Wyniki badań biologicznych i analiza SAR umożliwiły wytypowanie pochodnych do pogłębionej charakterystyki

Wybrane pochodne (Panel A) [93]	hamowanie 15-LOX, właściwości przeciwutleniające, oddziaływania z modelami błon komórkowych oraz białkami osocza (HSA, AGP)	Przewidywanie wybranych właściwości farmakokinetycznych	Poszerzenie charakterystyki biologicznej i analizy SAR oraz wskazanie kierunków dalszych modyfikacji strukturalnych
Związek (Panel B) [92]	IC_{50} COX-2= 39,87 μM; IC_{50} COX-1= 98,75 μM; COX-2/COX-1= 0,40. Meloksykam: odpowiednio 52,34 μM; 81,08 μM; 0,64. W modelu TC28a2/H_2O_2 przy niższych badanych stężeniach obserwowano efekt cytoprotekcyjny i zmniejszenie ROS	Obliczenia kwantowo-chemiczne; dokowanie molekularne; analizy RDG/QTAIM; dynamika molekularna BOMD	Pogłębiona charakterystyka związku oraz interpretacja molekularnych podstaw obserwowanej aktywności biologicznej

* Dla związków, dla których możliwe było wyznaczenie współczynnika COX-2/COX-1.

W celu pogłębienia charakterystyki molekularnej zoptymalizowanej pochodnej przeprowadzono analizy *in silico*, obejmujące obliczenia kwantowo-chemiczne, dokowanie molekularne oraz symulacje metodą dynamiki molekularnej [92]. Obliczenia kwantowo-chemiczne umożliwiły analizę parametrów geometrycznych i struktury elektronowej cząsteczki. Analiza struktury krystalicznej wykazała obecność wewnątrzcząsteczkowego oddziaływania C–H···F stabilizującego jej konformację. Zastosowanie zredukowanego gradientu gęstości elektronowej (*ang. Reduced Density Gradient*, RDG) [102] oraz kwantowej teorii atomów w cząsteczkach (*ang. Quantum Theory of Atoms in Molecules*, QTAIM) [103] umożliwiło dodatkowo charakterystykę oddziaływań niekowalencyjnych występujących w badanym związku oraz związkach referencyjnych. Dokowanie molekularne przeprowadzono z wykorzystaniem struktur COX-1 i COX-2, a wyniki uzyskane dla zoptymalizowanej pochodnej porównano z wynikami dla meloksykamu, rofekoksybu i tiaramidu [92]. Analiza przewidywanego sposobu wiązania zoptymalizowanej pochodnej z ludzkim enzymem COX-2 (PDB: 5KIR) wskazała na udział oddziaływań π–π, π–σ, π–alkilowych, van der Waalsa oraz słabych wiązań wodorowych. W oddziaływaniach tych uczestniczyły m.in. reszty Phe518, Trp387, His90, Leu352, Val523, Met522, Ser353 i Arg513. Wyniki te pozwoliły na scharakteryzowanie przewidywanego sposobu wiązania badanej pochodnej w miejscu aktywnym COX-2. W końcowym etapie analiz przeprowadzono symulacje metodą dynamiki molekularnej Borna–Oppenheimera (BOMD) [92]. Symulacje prowadzono w temperaturze 300 K, w stałej objętości i temperaturze (NVT),

a czas symulacji wynosił około 19 ps z których 2 ps zostały potraktowane jako czas potrzebny na zrównoważenie układu. Analizowano rozkłady parametrów geometrycznych wiązań wodorowych występujących w badanych kompleksach. Dla kompleksu zoptymalizowanej pochodnej z COX-2 zidentyfikowano cztery wiązania wodorowe z udziałem reszt Phe518, Ser353, Met522 i Leu352. Najczęściej obserwowane odległości mieściły się w zakresie około 2,2-2,5 Å, a odpowiadające im kąty wynosiły około 130-170°. Wyniki wskazywały na udział słabych wiązań wodorowych w stabilizacji położenia badanej pochodnej w miejscu wiążącym COX-2 [92]. Łączna analiza wyników eksperymentalnych i obliczeniowych umożliwiła pogłębioną charakterystykę bicyklicznych pochodnych pirolu oraz wskazanie elementów strukturalnych i oddziaływań molekularnych mogących mieć znaczenie dla ich aktywności hamującej wobec cyklooksygenaz. Wyniki uzyskane dla pierwszej serii pochodnych, wraz z analizą SAR, wcześniejszymi wynikami badań *in vivo* oraz przesłankami wynikającymi z danych literaturowych, stanowiły podstawę racjonalnych modyfikacji strukturalnych. Zachowanie podstawnika *n*-butylowego, zastosowanie fragmentu 2-fluorofenylopiperazynowego oraz wprowadzenie łącznika oksoetylenowego doprowadziły do otrzymania zoptymalizowanej pochodnej, która w zastosowanym teście enzymatycznym wykazywała większą preferencję hamowania COX-2 niż referencyjny meloksykam. Uzupełnienie badań eksperymentalnych metodami *in silico* umożliwiło charakterystykę przewidywanego sposobu wiązania oraz oddziaływań mogących uczestniczyć w stabilizacji kompleksu z COX-2. Przedstawione badania stanowią przykład synergii badań eksperymentalnych i modelowania molekularnego w racjonalnym projektowaniu i dalszej optymalizacji nowych bicyklicznych pochodnych pirolu o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym.

UWAGI KOŃCOWE

Synergia badań eksperymentalnych i metod modelowania molekularnego w poszukiwaniu związków aktywnych biologicznie stanowi obecnie jedno z najważniejszych podejść we współczesnym odkrywaniu i projektowaniu leków. Współczesna medycyna i farmacja stają przed coraz większymi wyzwaniami, związanymi między innymi z narastającą antybiotykoopornością oraz wciąż ograniczonymi możliwościami skutecznego leczenia wielu chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. Komputerowo wspomagane projektowanie leków (CADD) daje możliwość bardziej racjonalnego prowadzenia badań, ponieważ dzięki wykorzystaniu modeli obliczeniowych oraz wiedzy zgromadzonej w specjalistycznych bazach danych pozwala wytypować najbardziej obiecujące związki do dalszej syntezy i badań biologicznych. Dodatkowo umożliwia wstępną ocenę właściwości biologicznych i farmakokinetycznych projektowanych cząsteczek na drodze analiz *in silico*, jeszcze przed rozpoczęciem badań eksperymentalnych. Sama predykcja nie jest jednak wystarczająca i wymaga potwierdzenia w badaniach ekspery-

mentalnych. Dlatego też istotną rolę nadal odgrywają klasyczne metody syntezy organicznej, badania biologiczne oraz rozwiązania umożliwiające efektywne otrzymywanie nowych bibliotek związków, takie jak chemia kombinatoryczna. Dopiero Wzajemne uzupełnianie się metod eksperymentalnych i obliczeniowych pozwala na racjonalne projektowanie nowych substancji biologicznie czynnych. Przedstawione w niniejszym opracowaniu krótkie wprowadzenie do komputerowo wspomaganego projektowania leków oraz zaprezentowane wyniki badań nad bicyklicznymi pochodnymi pirolu pokazują, że podejście interdyscyplinarne stanowi klucz do racjonalnego projektowania związków o oczekiwanej aktywności biologicznej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] A. Zejc, M. Gorczyca, Chemia Leków. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2018.
[2] Á. Furka, Drug Dev. Res., 1995, **36**, 1. https://doi.org/10.1002/ddr.430360102
[3] E. Franklin, M.M. Charlton, The History of Computing. The Telephasic Workshop, 2024.
[4] M.R. Hasan, A.A. Alsaiari, B.Z. Fakhurji, M.H.R. Molla, A.H. Asseri, M.A.A. Sumon, M.N. Park, F. Ahammad, B. Kim, Molecules, 2022, **27**, 4169. https://doi.org/10.3390/molecules27134169
[5] Y. Shen, Y. Liu, T. Krafft, Q. Wang, Med. Plus, 2025, **2**, 100071. https://doi.org/10.1016/j.medp.2025.100071
[6] M.E. Elshobary, N.K. Badawy, Y. Ashraf, A.A. Zatioun, H.H. Masriya, M.M. Ammar, N.A. Mohamed, S. Mourad, A.M. Assy, Pharmaceuticals, 2025, **18(3)**, 402. https://doi.org/10.3390/ph18030402
[7] K. Alagiakrishnan, T. Halverson, D. V. F. Olivares, C. A. Sadowski, J. Pers. Med., 2026, **16**, 182. https://doi.org/10.3390/jpm16040182
[8] https://www.zwrotnikraka.pl/terapia-celowana-molekularnie-onkologia-personalizowana/
[9] T. Pillaiyar, S. Meenakshisundaram, M. Manickam, M. Sankaranarayanan, Eur. J. Med. Chem., 2020, **195**, 112275. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112275
[10] S. Ahuja, D. Kanwar, P. Silakari, S.K. Sahu, P. Kaur, Ther. Innov. Regul. Sci., 2026, https://doi.org/10.1007/s43441-026-01013-y
[11] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Adv. Drug. Deliv. Rev. 2001, **46**, 3. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0
[12] C.A. Lipinski, Drug Discov. Today: Technol., 2004, **1**, 337. https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007
[13] H. Grosjean, P.C. Biggin, Nat. Commun., 2026, **17**, 2226. https://doi.org/10.1038/s41467-026-68941-z
[14] S. Verma, R.K. Pathak, Eds. D.B. Singh, R.K. Pathak, Chapter 16 – Discovery and optimization of lead molecules in drug designing. Bioinformatics, Academic Press, 2022, 253-267.
[15] N.A. Meanwell, The Influence of Bioisosteres in Drug Design: Tactical Applications to Address Developability Problems. In: N. Meanwell, (eds) Tactics in Contemporary Drug Design. Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 9. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7355_2013_29
[16] H.M Geysen, R.H. Meloen, S.J. Barteling, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984, **81**, 3998. https://doi.org/10.1073/pnas.81.13.3998
[17] Á. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibó, Int. J. Pept. Protein Res., 1991, **37**, 487. https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1991.tb00765.x
[18] R. Liu, X. Li, K.S. Lam, Curr. Opin. Chem. Biol., 2017, **38**, 117. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.03.017
[19] R. Macarron, M.N. Banks, D. Bojanic, D.J. Burns, D.A. Cirovic, T. Garyantes, D.V.S. Green, R.P. Hertzberg, W.P. Janzen, J.W. Paslay, U. Schopfer, G.S. Sittampalam, Nat. Rev. Drug Discov., 2011, **10**, 188. https://doi.org/10.1038/nrd3368.
[20] J.G. Moffat, F. Vincent, J.A. Lee, J. Eder, M. Prunotto, Nat. Rev. Drug Discov., 2017, **16**, 531. https://doi.org/10.1038/nrd.2017.111.
[21] R.L. Monaghan, J.S. Tkacz, Annu. Rev. Microbiol., 1990, **44**, 271. https://doi.org/10.1146/annurev.mi.44.100190.001415
[22] C.R. Hutchinson, Curr. Opin. Microbiol., 1998, **1**, 319. https://doi.org/10.1016/S1369-5274(98)80036-2
[23] W. Kurzątkowski, M. Staniszewska, M. Bondaryk, A. Gębska-Kuczerowska, Post. Mikrobiol., 2014, **53**, 366.
[24] I. Doytchinova, Molecules, 2022, **27**, 1496. https://doi.org/10.3390/molecules27051496

[25] G. Biala, E. Kedzierska, M. Kruk-Slomka, J. Orzelska-Gorka, S. Hmaidan, A. Skrok, J. Kaminski, E. Havrankova, D. Nadaska, I. Malik, Pharmaceuticals 2023, **16**, 1283. https://doi.org/10.3390/ph16091283
[26] C.S. Ho, C.T.H. Wong, T.T. Aung, R. Lakshminarayanan, J.S. Mehta, S. Rauz, A. McNally, B. Kintses, S.J. Peacock, C. de la Fuente-Nunez, R.E.W. Hancock, D.S.J. Ting, Lancet Microbe, 2025, **6**, 100947. https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.07.010
[27] R.N.L. Lamptey, B. Chaulagain, R. Trivedi, A. Gothwal, B. Layek, J. Singh, Int. J. Mol. Sci. 2022, **23**, 1851. https://doi.org/10.3390/ijms23031851
[28] D.G. Gadhave, V.V. Sugandhi, S.K. Jha, S.N. Nangare, G. Gupta, S.K. Singh, K. Dua, H. Cho, P.M. Hansbro, K.R. Paudel, Ageing Res. Rev., 2024, **99**, 102357. https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102357
[29] H.V. Bindod, P.R. Hatwar, R.L. Bakal, V.N. Dafe, J. Drug Delivery Ther., 2025, **15**, 114. http://doi.org/10.22270/jddt.v15i5.7104
[30] Y. Fan, A. Fan, Z. Yang, D. Fan, BMC Psychiatry, 2025, **25**, 486. https://doi.org/10.1186/s12888-025-06932-y
[31] https://top500.org/
[32] https://drughunter.com/resource/drug-discovery-websites-and-databases
[33] C. Knox, M. Wilson, C.M. Klinger, M. Franklin, E. Oler, A. Wilson, A. Pon, J. Cox, N.E.L. Chin, S.A. Strawbridge, M. Garcia-Patino, R. Kruger, A. Sivakumaran, S. Sanford, R. Doshi, N. Khetarpal, O. Fatokun, D. Doucet, A. Zubkowski, D.Y. Rayat, H. Jackson, K. Harford, A. Anjum, M. Zakir, F. Wang, S. Tian, B. Lee, J. Liigand, H. Peters, R.Q.R. Wang, T. Nguyen, D. So, M. Sharp, R. da Silva, C. Gabriel, J. Scantlebury, M. Jasinski, D. Ackerman, T. Jewison, T. Sajed, V. Gautam, D.S. Wishart, Nucleic Acids Res., 2024, **52(D1)**, D1265. https://doi.org/10.1093/nar/gkad976
[34] Q. Lv, G. Chen, H. He, Z. Yang, L. Zhao, K. Zhang, C.Y. Chen, Signal Transduct. Target Ther. 2023, **31**, 127. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01339-1
[35] A. Gaulton, L.J. Bellis, A.P. Bento, J. Chambers, M. Davies, A. Hersey, Y. Light, S. McGlinchey, D. Michalovich, B. Al-Lazikani, J.P. Overington, Nucleic Acids Res., 2011, **40**, D1100. https://doi.org/10.1093/nar/gkr777
[36] C. Fu, G. Jin, J. Gao, R. Zhu, E. Ballesteros-villagrana, S.T.C. Wong, Bioinformatics, 2013, **29**, 1834. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt279
[37] J. Sun, Y. Wu, H. Xu, Z. Zhao, BMC Bioinformatics, 2012, **13** (Suppl 9), S7. https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-S9-S7
[38] S. Kim, J. Chen, T. Cheng, A. Gindulyte, J. He, S. He, Q. Li, B.A. Shoemaker, P.A. Thiessen, B. Yu, L. Zaslavsky, J. Zhang, E.E. Bolton, Nucleic Acids Res., 2025, **53**, D1516. https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059
[39] H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne, Nucleic Acids Res., 2000, **28**, 235. https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235
[40] Z. Gao, H. Li, H. Zhang, X. Liu, L. Kang, X. Luo, W. Zhu, K. Chen, X. Wang, H. Jiang, BMC Bioinformatics 2008, **9**,104. https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-104
[41] S.K. Niazi, Z. Mariam, Pharmaceuticals 2024, **17(1)**, 22. https://doi.org/10.3390/ph17010022
[42] C.S. Tautermann, Current and Future Challenges in Modern Drug Discovery. In: A. Heifetz, (eds) Quantum Mechanics in Drug Discovery. Methods in Molecular Biology, 2020, **2114**. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0282-9_1
[43] D. Sun, W. Gao, H. Hu, S. Zhou, Acta Pharm. Sin. B, 2022, **12**, 3049. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002
[44] D. Bassani, S. Moro, Molecules, 2023, **28(9)**, 3906. https://doi.org/10.3390/molecules28093906
[45] https://www.efpia.eu/media/602709/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2021.pdf
[46] S.M. Ahire, S.P. Jadhav, V.V. Shewale, P.S. Pawar, A.M. Kokande, D.P. Sonawane, D.M. Patil, J. ReAttach Ther. Dev. Divers., 2023, **6**, 1573. https://doi.org/10.53555/jrtdd.v6i10s(2).2169
[47] M.H. Baig, K. Ahmad, S. Roy, J.M. Ashraf, M. Adil, M.H. Siddiqui, S. Khan, M.A. Kamal, I. Provazník, I. Choi, Curr. Pharm. Design, 2016, **22**, 572.
[48] I.J. dos Santos Nascimento, T.M. de Aquino, E.F. da Silva-Júnior, Lett. Drug Des. Discov., 2022, **19**, 951. https://doi.org/10.2174/1570180819666220405225817
[49] A. Chandershekar, A. Bhaskar, M.R. Mekkanti, M. Rinku, Int. J. Health Care Biol. Sci., 2020, **1**, 27. https://saapjournals.org/index.php/ijhcbs/article/view/15
[50] A.B. Deore, J.R. Dhumane, H.V. Wagh, R.B. Sonawane, Asian J. Pharm. Res. Dev., 2019, **7**, 62. http://doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616
[51] J.P. Hughes, S. Rees, S.B. Kalindjian, K.L. Philpott, Br. J. Pharmacol., 2011, **162**(6), 1239. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.

[52] A. Lavecchia, C. Di Giovanni, Curr. Med. Chem., 2013, **20**(23), 2839. https://doi.org/10.2174/09298673113209990001.
[53] J. Shim, A.D. MacKerell, Jr, Med. Chem. Commun, 2011, **2**, 356. https://doi.org/10.1039/c1md00044f
[54] G. Patrick. Chemia Medyczna. Wydawnictwo Naukowe PWN SA , Warszawa 2019.
[55] A. Tropsha, Mol. Inf., 2010, **29**(6–7), 476. https://doi.org/10.1002/minf.201000061.
[56] Danishuddin, A.U. Khan, Drug Discov. Today, 2016, **21**, 1291. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.06.013
[57] J.T. Leonard, K.Roy, QSAR Comb. Sci. 2006, **25**, 235. doi:10.1002/qsar.200510161
[58] P.M. Khan, K. Roy, Expert Opin. Drug Discov., 2018, **13**(12), 1075. https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1542428.
[59] J. Li, T. Zhao, Q. Yang, S. Du, L. Xu, Chemom. Intell. Lab. Syst., 2025, **256**, 105278. https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2024.105278
[60] M. Evangelista, M. Papa, Toxics, 2025, **13**, 799. https://doi.org/10.3390/toxics13090799
[61] M. Novič, M. Vračko, Molecules 2010, **15**, 1987. https://doi.org/10.3390/molecules15031987
[62] Š. Župerl, G. Mlinsek, T. Solmajer, J. Zupan, M. Novič, J. Chemometrics 2007, **21**, 346. https://doi.org/10.1002/cem.1046
[63] IUPAC, IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book), 2025. https://doi.org/10.1351/goldbook.11485.
[64] S. Zhao, X. Li, W. Peng, L. Wang, W. Ye, Y. Zhao, W. Yin, W.-D. Chen, W. Li, Y.-D. Wang, RSC Adv., 2021, **11**, 9403. https://doi.org/10.1039/d0ra10168k
[65] S.-Y. Yang, Drug Discov. Today, 2010, **15**(11–12), 444. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.03.013.
[66] T. Seidel, D.A. Schütz, A. Garon, T. Langer, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 2019, **110**, 99. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14632-0_4.
[67] A. Redzicka, Ł. Szczukowski, A. Kochel, B. Wiatrak, K. Gębczak, Ż. Czyżnikowska, Bioorganic Med. Chem., 2019, **27**, 3918. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.033
[68] F.A. Binbay, D.C. Rathod, A.A.P. George, D. Imhof, Pharmaceuticals, 2023, **16(12)**, 1662. https://doi.org/10.3390/ph16121662
[69] J.M. Paggi, A. Pandit, R.O. Dror, Annu. Rev. Biochem., 2024, **93**, 389. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000
[70] Y. Tang, R. Moretti, J. Meiler, J. Chem. Inf. Model. 2024, **64**, 1794. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c00247
[71] H. Zhu, Y. Zhang, W. Li, N. Huang, Int. J. Mol. Sci., 2022, **23**(24), 15961. https://doi.org/10.3390/ijms232415961.
[72] C. Munk, K. Harpsøe, A.S. Hauser, V. Isberg, D.E. Gloriam, Curr. Opin. Pharmacol., 2016, **30**, 51. https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.003.
[73] G. Schneider, U. Fechner, Nat. Rev. Drug Discov., 2005, **4**, 649. https://doi.org/10.1038/nrd1799.
[74] G. Sliwoski, S. Kothiwale, J. Meiler, E.W. Lowe Jr., Pharmacol. Rev., 2014, **66**(1), 334. https://doi.org/10.1124/pr.112.007336.
[75] S. Xu, D.J. Hermanson, S. Banerjee, K. Ghebreselasie, G.M. Clayton, R.M. Garavito, L.J. Marnett, J. Biol. Chem. 2014, **289**, 6799. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.517987
[76] N.E. Daoud, P. Borah, P.K. Deb, K.N. Venugopala, W. Hourani, M. Alzweiri, S.K. Bardaweel, V. Tiwari, Curr. Drug Metab., 2021, **22**, 503. https://doi.org/10.2174/1389200222666210705122913
[77] H. Komura, R. Watanabe, K. Mizuguchi, Pharmaceutics 2023, **15**, 2619. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112619
[78] Y. Chen, J. Kirchmair, Mol. Inf., 2020, **39**, e2000171. https://doi.org/10.1002/minf.202000171.
[79] J. Wang, T. Hou, Adv. Drug Deliv. Rev., 2015, **86**, 11. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.01.001.
[80] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, Sci. Rep., 2017, **7**, 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717
[81] P. Banerjee, E. Kemmler, M. Dunkel, R. Preissner, Nucleic Acids Res., 2024, **52**, W513. https://doi.org/10.1093/nar/gkae303
[82] J. Vamathevan, D. Clark, P. Czodrowski, I. Dunham, E. Ferran, G. Lee, B. Li, A. Madabhushi, P. Shah, M. Spitzer, S. Zhao, Nat. Rev. Drug Discov., 2019, **18**, 463. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0024-5.
[83] S. Dara, S. Dhamercherla, S.S. Jadav, CH M. Babu, M.J. Ahsan, Artif Intell Rev. 2021, 55(3), 1947. doi: 10.1007/s10462-021-10058-4
[84] J. Jumper, R. Evans, A. Pritzel, T. Green, M. Figurnov, O. Ronneberger, K. Tunyasuvunakool, R. Bates, A. Žídek, A. Potapenko, A. Bridgland, C. Meyer, S.A.A. Kohl, A.J. Ballard, A. Cowie, B. Romera-Paredes, S. Nikolov, R. Jain, J. Adler, T. Back, S. Petersen, D. Reiman, E. Clancy, M. Zielinski, M. Steinegger, M.

Pacholska, T. Berghammer, S. Bodenstein, D. Silver, O. Vinyals, A.W. Senior, K. Kavukcuoglu, P. Kohli, D. Hassabis, Nature, 2021, **596**, 583. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2.
[85] M. Varadi, S. Anyango, M. Deshpande, S. Nair, C. Natassia, G. Yordanova, D. Yuan, O. Stroe, G. Wood, A. Laydon, A. Žídek, T. Green, K. Tunyasuvunakool, S. Petersen, J. Jumper, E. Clancy, R. Green, A. Vora, M. Lutfi, M. Figurnov, A. Cowie, N. Hobbs, P. Kohli, G. Kleywegt, E. Birney, D. Hassabis, S. Velankar, Nucleic Acids Res., 2022, **50**(D1), D439. https://doi.org/10.1093/nar/gkab1061. [86] W.P. Walters, M. Murcko, Nat. Biotechnol., 2020, **38**, 143. https://doi.org/10.1038/s41587-020-0418-2.
[87] S. Huang, T. Ou, Computer-Aided Drug Design in Modern Drug Discovery, Academic Press, 2026, 39–56. https://doi.org/10.1016/B978-0-443-45105-8.00008-1.
[88] N.L. Allinger, Molecular Mechanics. In: S.J. Formosinho, I.G. Csizmadia, L.G. Arnaut, (eds) Theoretical and Computational Models for Organic Chemistry. NATO ASI Series, vol 339. Springer, Dordrecht. 1991. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3584-9_8
[89] C.L. Brooks III, D.A. Case, S. Plimpton, B. Roux, D. van der Spoel, E. Tajkhorshid, J. Chem. Phys., 2021, **154**, 100401. https://doi.org/10.1063/5.0045455
[90] S.K. Niazi, Int. J. Mol. Sci. 2025, **26**, 6325. https://doi.org/10.3390/ijms26136325
[91] G.L. Petri, V. Spanò, R. Spatola, R. Holl, M.V. Raimondi, P. Barraja, A. Montalbano, Eur. J. Med. Chem. 2020, **208**, 112783. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112783
[92] A. Redzicka, K. Wojtkowiak, A. Kochel, B. Wiatrak, I. Jęśkowiak-Kossakowska, A. Jezierska, J. Mol. Struct., 2025, **1322**, 140027. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140027
[93] Ł. Szczukowski, J. Maniewska, B. Wiatrak, P. Jawień, E. Krzyżak, A. Kotynia, A. Marciniak, M. Janeczek, A. Redzicka, Membranes, 2023, **13(3)**, 349. https://doi.org/10.3390/membranes13030349
[94] W. Malinka, M. Kaczmarz, A. Redzicka, B. Filipek, J. Sapa, Farmaco, 2005, **60(1)**, 15. doi: 10.1016/j.farmac.2004.10.002
[95] B.S. Selinsky, K. Gupta, C.T. Sharkey, P.J. Loll, Biochemistry, 2001, **40**, 5172. DOI: https://doi.org/10.1021/bi010045s
[96] K. Tsurumi, Y. Hiramatsu, M. Nozaki, M. Hayashi, H. Fujimura, Arzneimittel-Forschung, 1972, **22(4)**, 724.
[97] K.E. Berkin, J.W. Kerr, Br. J. Clin. Pharmacol., 1982, **14(4)**, 505. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb02020.x.
[98] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54677470#section=2D-Structure (dostęp, sierpień 2026)
[99] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tiaramide#section=2D-Structure (dostęp, sierpień 2026)
[100] T. Önkol, D.S. Dogruer, S. Ito, M.F. Sahin, Arch. Pharm., 2000, 333(10), 337. doi: 10.1002/1521-4184(200010)333:10<337::aid-ardp337>3.0.co;2-a
[101] D.S. Dogruer, E. Kupeli, E. Yesilada, M.F. Sahin, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 2004, **337**, 303. https://doi.org/10.1002/ardp.200200719
[102] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 6498. https://doi.org/10.1021/ja100936w
[103] R.F.W. Bader, Atoms in Molecules: A Quantum Theory, Oxford University Press, Clarendon Press, New York, 1990. https://global.oup.com/academic/product/atoms-in-molecules-9780198558651

Praca wpłynęła do Redakcji 12 sierpnia 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.4

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

MODELOWANIE MOLEKULARNE JAKO NARZĘDZIE W BADANIU AKTYWNOŚCI ANTYOKSYDACYJNEJ: ANALIZA MECHANIZMÓW REAKCJI Z UWZGLĘDNIENIEM PARAMETRÓW TERMODYNAMICZNYCH I KINETYCZNYCH

MOLECULAR MODELLING AS A TOOL FOR STUDYING ANTIOXIDANT ACTIVITY: ANALYSIS OF REACTION MECHANISMS TAKING INTO ACCOUNT THERMODYNAMIC AND KINETIC PARAMETERS

Kacper Czaja[1*], Aneta Buczek[2]

[1]Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska
[2]Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska, ul. Prószkowska 76, 45-758 Opole, Polska

**e-mail: 127872@student.uni.opole.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych skrótów
Wprowadzenie
1. Klasy antyoksydantów
2. Mechanizmy działania antyoksydantów
    2.1 HAT – transfer atomu wodoru
    2.2 PCET – sprzężony transfer protonu i elektronu
    2.3 SET-PT – sekwencyjny transfer elektronu i protonu
    2.4 SPELT – sekwencyjna utrata protonu i transfer elektronu
    2.5 RAF – tworzenie adduktu rodnikowego
    2.6. Inne mechanizmy działania antyoksydantów
3. Termodynamika i kinetyka mechanizmów antyoksydacyjnych
Uwagi końcowe
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Mgr Kacper Czaja jest absolwentem studiów magisterskich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2024 roku obronił pracę magisterską pt. „Modelowanie molekularne kompleksów inkluzyjnych β-cyklodekstryny z wybranymi lekami przeciwastmatycznymi". Obecnie jest doktorantem nauk chemicznych. W swoich badaniach koncentruje się na modelowaniu molekularnym i obliczeniach kwantowo-chemicznych. Analizuje oddziaływania międzycząsteczkowe leków z nośnikami, takimi jak β-cyklodekstryny. Dodatkowo zajmuje się oceną właściwości antyoksydacyjnych wybranych leków, badając mechanizmy zmiatania wolnych rodników.

https://orcid.org/0009-0008-7359-0984

Dr Aneta Buczek studiowała chemię w latach 2003 – 2008 na Uniwersytecie Opolskim, (Wydział Chemii, kierunek Chemia Podstawowa i Stosowana). W 2008 uzyskała tytuł magistra chemii (promotor: dr hab. Małgorzata Broda, prof. UO). W latach 2008 – 2014 - doktorantka Środowiskowego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Opolskiego i Politechniki Wrocławskiej. W 2014 uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych. Obecnie zatrudniona na stanowisku adiunkta na wydziale Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii Politechniki Opolskiej. Działalność naukowa obejmuje badania właściwości konformacyjnych pochodnych α,β-dehydrofenyloalaniny, analizę siły i charakteru wiązań wodorowych tworzonych przez modelowe dehydropeptydy, wyznaczanie anharmonicznych częstości drgań małych molekuł metodami kwantowochemicznymi, badania mechanizmów aktywności przeciwutleniającej związków biologicznie aktywnych oraz analizę kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryn z substancjami farmaceutycznymi.

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

ABSTRACT

Molecular modeling has become an important tool for investigating antioxidant activity at the molecular level and for understanding the mechanisms responsible for free radical scavenging. This review presents the current theoretical approaches used to analyze antioxidant mechanisms with particular emphasis on thermodynamic and kinetic aspects of radical reactions. The major pathways involved in antioxidant activity are discussed, including hydrogen atom transfer (HAT), proton-coupled electron transfer (PCET), sequential electron transfer–proton transfer (SET-PT), sequential proton loss electron transfer (SPLET), and radical adduct formation (RAF). Special attention is devoted to the thermodynamic descriptors commonly applied in computational studies, such as bond dissociation enthalpy (BDE), ionization potential (IP), proton affinity (PA), proton dissociation enthalpy (PDE), electron transfer enthalpy (ETE), and Gibbs free energy changes (ΔG). The review also highlights the importance of kinetic parameters, particularly activation free energy (ΔG‡) and reaction rate constants obtained from transition state theory (TST), for reliable prediction of antioxidant efficiency. The role of solvent effects, stabilization of ionic species in polar media, and quantum tunneling corrections in proton and hydrogen atom transfer reactions is discussed in detail. Furthermore, the advantages and limitations of density functional theory (DFT) methods in the description of antioxidant reactivity are addressed. The presented analysis demonstrates that a comprehensive evaluation of antioxidant activity requires the integration of both thermodynamic and kinetic approaches as well as consideration of environmental effects. Molecular modeling therefore provides valuable insight into structure–activity relationships and supports the rational design of new compounds with potential antioxidant and biological properties.

Keywords: antioxidant properties, antioxidant mechanisms, thermodynamics, kinetics
Słowa kluczowe: właściwości antyoksydacyjne, mechanizmy antyoksydacyjne, termodynamika, kinetyka

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ArO• – rodnik fenoksylowy
ArO^- – anion fenolanowy
ArOH – cząsteczka antyoksydantu
$ArOH•^+$ – kationorodnik
BDE – entalpia dysocjacji wiązania
CAT – katalaza
CoQ10 – koenzym Q10
DFT – teoria funkcjonału gęstości
ET – transfer elektronu
ETE – entalpia transferu elektronu
E° – standardowy potencjał elektrochemiczny
GPx – peroksydaza glutationowa
GR – reduktaza glutationowa
GSH – glutation
H• – atom wodoru (rodnikowy)
H^+ – proton
HAT – transfer atomu wodoru
IP – potencjał jonizacji
k – stała szybkości reakcji
k_{HAT} – stała szybkości dla mechanizmu HAT
k_{PCET} – stała szybkości dla mechanizmu PCET
k_{RAF} – stała szybkości dla mechanizmu RAF
k_{SET} – stała szybkości dla mechanizmu SET
k_{SPLET} – stała szybkości dla mechanizmu SPLET
PA – powinowactwo protonowe
PCET – sprzężony transfer protonu i elektronu
PDE – entalpia dysocjacji protonu
PRX – peroksydazy
R• – rodnik
RAF – tworzenie adduktu rodnikowego
RNS – reaktywne formy azotu
ROS – reaktywne formy tlenu
SET-PT – sekwencyjny transfer elektronu i protonu
SOD – dysmutaza ponadtlenkowa
SPLET – sekwencyjna utrata protonu i transfer elektronu
TST – teoria stanu przejściowego
ΔG – zmiana energii swobodnej Gibbsa
ΔG‡ – energia swobodna aktywacji
ΔH – zmiana entalpii
κ – współczynnik tunelowania

WPROWADZENIE

Antyoksydacyjność na poziomie molekularnym odnosi się do zdolności cząsteczki do przeciwdziałania procesom oksydacyjnym wywoływanym przez reaktywne formy tlenu i azotu, czyli reactive oxygen species (ROS) oraz reactive nitrogen species (RNS) [1,2], które mogą inicjować kaskady uszkodzeń lipidów, białek oraz DNA [1–6]. Mechanizm działania antyoksydantów nie jest jednolity i obejmuje różne sposoby ochrony organizmu, takie jak: bezpośrednie zmiatanie wolnych rodników poprzez transfer atomu wodoru lub elektronu [7–10], chelatację jonów metali przejściowych katalizujących reakcje Fentona [11], wygaszanie tlenu singletowego [12,13] czy regenerację utlenionych biomolekuł [14,15]. Spośród tych strategii szczególne znaczenie w chemii obliczeniowej ma bezpośrednia neutralizacja rodników (direct radical scavenging), polegająca na reakcji antyoksydanta z wolnym rodnikiem, prowadzącej do powstania bardziej stabilnych produktów nierodnikowych lub mniej reaktywnych rodników wtórnych [16–20]. Proces ten może zachodzić różnymi ścieżkami elementarnymi, najczęściej poprzez przeniesienie atomu wodoru (*ang. hydrogen atom transfer,* HAT), sprzężony transfer protonu i elektronu (*ang. proton-coupled electron transfer,* PCET) sekwencyjny transfer elektronu i protonu (*ang. single electron transfer followed by proton transfer,* SET-PT), sekwencyjną utratę protonu i transfer elektronu (*ang. sequential proton loss electron transfer*, SPLET) lub tworzenia adduktu rodnikowego (*ang.* r*adical adduct formation,* RAF). Preferencja danego mechanizmu zależy od struktury antyoksydanta, środowiska reakcji oraz właściwości rodnika.

Preferencja poszczególnych ścieżek reakcji może być analizowana na podstawie parametrów termodynamicznych opisujących elementarne etapy reakcji rodnikowych. Do najczęściej stosowanych wielkości należą: entalpia dysocjacji wiązania (*ang. bond dissociation enthalpy,* BDE), potencjał jonizacji (*ang. ionization potential,* IP), entalpia dysocjacji protonu (*ang. proton dissociation enthalpy,* PDE), powinowactwo protonowe (*ang. proton affinity,* PA) oraz entalpia transferu elektronu (*ang. electron transfer enthalpy,* ETE). Parametry te pozwalają określić energetyczne uwarunkowania poszczególnych etapów reakcji oraz ocenić zdolność badanych cząsteczek do neutralizacji wolnych rodników w różnych warunkach środowiskowych. Jednak sama charakterystyka energetyczna procesu nie przesądza o rzeczywistej aktywności antyoksydacyjnej, ponieważ kluczową rolę odgrywają również czynniki kinetyczne [21], dlatego w badaniach obliczeniowych analizuje się także energię swobodną aktywacji ($\Delta G‡$) oraz wyznacza stałe szybkości reakcji w oparciu o teorię stanu przejściowego (*ang. transition state theory,* TST). Podejście to umożliwia ocenę szybkości reakcji pomiędzy antyoksydantem a rodnikami oraz określenie, czy dany proces może skutecznie konkurować z reakcjami utleniania zachodzącymi w środowisku biologicznym.

Modelowanie molekularne stanowi obecnie jedno z kluczowych narzędzi w badaniu mechanizmów antyoksydacyjnych, ponieważ umożliwia analizę reaktywności cząsteczek na poziomie atomowym oraz identyfikację najbardziej reaktywnych miejsc w cząsteczce. Metody chemii kwantowej pozwalają przewidywać parametry termodynamiczne i kinetyczne reakcji rodnikowych, a także analizę wpływu środowiska reakcji, efektów rozpuszczalnikowych oraz struktury cząsteczki na aktywność antyoksydacyjną badanych związków. Badania te mają szczególne znaczenie ze względu na kluczową rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie wielu chorób, takich jak choroby neurodegeneracyjne [22,23], nowotwory [24,25] czy schorzenia układu sercowo-naczyniowego [26,27]. Zrozumienie mechanizmów neutralizacji wolnych rodników na

poziomie molekularnym umożliwia racjonalne projektowanie nowych związków o właściwościach antyoksydacyjnych oraz ocenę ich potencjalnej aktywności biologicznej już na etapie badań teoretycznych.

1. KLASY ANTYOKSYDANTÓW

Antyoksydanty stanowią zróżnicowaną grupę związków chemicznych oraz układów biologicznych, które można klasyfikować zarówno ze względu na ich budowę, jak i pochodzenie [28,29]. W niniejszym opracowaniu uwzględniono przede wszystkim związki naturalnie występujące w organizmach żywych oraz w produktach spożywczych, wiele z nich posiada swoje syntetyczne analogi stosowane w formie suplementów. Przyjęty podział obejmuje niskocząsteczkowe związki organiczne, metabolity wtórne roślin oraz endogenne składniki organizmu, takie jak peptydy i enzymy. Zestawienie tych klas, wraz z reprezentatywnymi przykładami oraz najczęstszymi źródłami ich występowania, przedstawiono w

Tabela *1*.

Wśród antyoksydantów szczególne miejsce zajmują związki pochodzenia roślinnego, które stanowią podstawowe źródło tych substancji w diecie [28,30]. Do najważniejszych należą polifenole, obejmujące liczne podgrupy, takie jak flawonoidy, antocyjany czy kwasy fenolowe [30,31]. Ich szerokie występowanie w owocach, warzywach, herbacie, kakao oraz produktach zbożowych sprawia, że odgrywają istotną rolę w codziennej podaży antyoksydantów. Kolejną ważną grupę związków stanowią karotenoidy, odpowiedzialne za intensywne zabarwienie wielu roślin, które są obecne w warzywach i owocach oraz stanowią istotny składnik diety [32,33]. Fitosterole, choć mniej zróżnicowane strukturalnie, również występują powszechnie w produktach roślinnych, zwłaszcza w olejach, orzechach i nasionach [34,35].

Istotną grupę antyoksydantów stanowią witaminy i kofaktory, które pełnią funkcje ochronne zarówno w środowisku wodnym, jak i lipidowym [36,37]. Ich obecność w diecie, zwłaszcza w świeżych produktach roślinnych oraz tłuszczach roślinnych, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu równowagi oksydacyjnej organizmu. Niektóre antyoksydanty, takie jak koenzym Q10 mogą być zarówno dostarczane z pożywieniem (tzw. antyoksydanty egzogenne), jak i syntetyzowane w organizmie (tzw. antyoksydanty endogennie) [38,39]. Do antyoksydantów endogennych należą między innymi enzymy oraz peptydy. Enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza czy peroksydaza glutationowa, stanowią integralny element systemu obrony komórkowej przed stresem oksydacyjnym i występują we wszystkich organizmach tlenowych [40]. Ich aktywność zależy od obecności jonów metali oraz odpowiednich warunków środowiskowych. Z kolei peptydy antyoksydacyjne, zarówno endogenne, takie jak glutation czy karnozyna, jak i powstające w wyniku hydrolizy białek pokarmowych, stanowią istotne uzupełnienie tego systemu [41,42].

Związki zawierające siarkę stanowią odrębną klasę antyoksydantów, obejmującą zarówno związki endogenne, jak i składniki diety. Występują między innymi w warzywach kapustnych oraz roślinach z rodzaju *Allium*, a ich właściwości antyoksydacyjne wynikają głównie z obecności grup tiolowych lub innych form siarki o wysokiej reaktywności chemicznej [43,44].

Uzupełnieniem zestawienia są inne naturalne związki o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak melatonina, bilirubina czy ergotioneina, które choć mniej rozpowszechnione, pełnią istotne funkcje w organizmie [45–47]. Występują one

zarówno jako produkty metabolizmu, jak i składniki wybranych produktów spożywczych.

Takie uporządkowanie klas antyoksydantów podkreśla ich dużą różnorodność strukturalną oraz wskazuje na szerokie spektrum źródeł, zarówno dietetycznych, jak i endogennych.

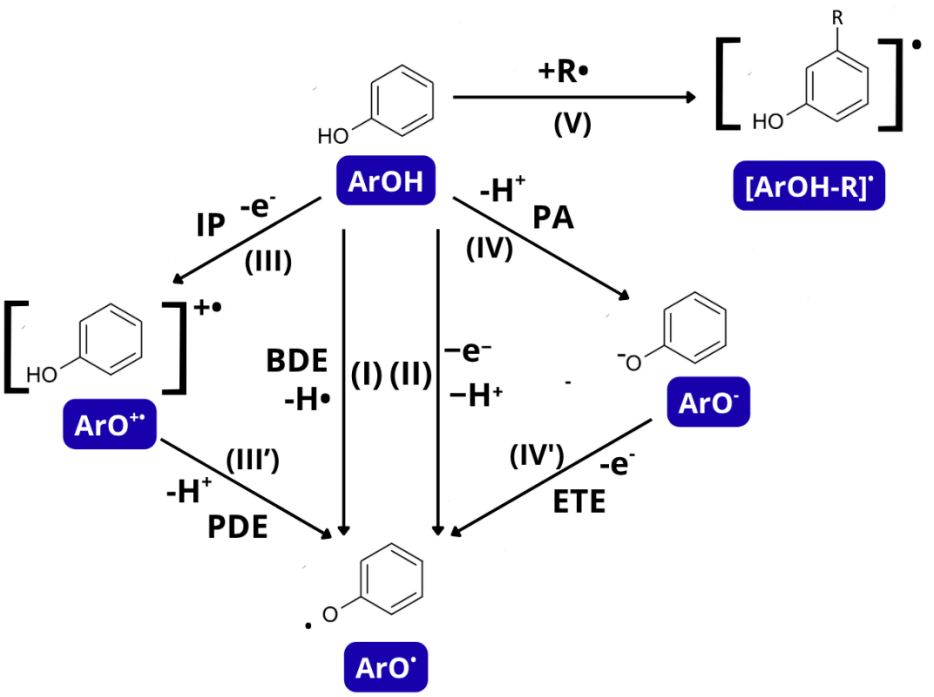
Tabela 1. Klasy antyoksydantów, reprezentatywne związki oraz ich główne źródła występowania.

Table 1. Classes of antioxidants, representative compounds, and their main sources of occurrence.

Klasa antyoksydantów	Związki / układy	Źródła występowania	Cytowanie
Polifenole	kwercetyna, kemferol, myrycetyna, fisetyna, katechina, epikatechina, epigalokatechina, luteolina, apigenina, naringenina, hesperetyna, genisteina, daidzeina, cyjanidyna, delphinidyna, malwidyna, pelargonidyna, resweratrol, pterostilben, kwas galusowy, kwas kawowy, kwas ferulowy, kwas p-kumarynow, kwas rozmarynowy	owoce, warzywa, herbata, kakao, wino, zboża, rośliny strączkowe, orzechy i nasiona, zioła i przyprawy, oliwki i oliwa z oliwek, kawa	[30,31,48–69]
Koenzym Q10	ubichinon (CoQ10), ubichinol (zredukowana forma CoQ10)	mięso (szczególnie podroby – serce, wątroba), ryby, oleje roślinne (sojowy, rzepakowy), orzechy, nasiona, produkty pełnoziarniste	[38,39,70–72]
Fitosterole	β-sitosterol, kampesterol, stigmasterol, Δ5-avenasterol, sitostanol	oleje roślinne (słonecznikowy, rzepakowy, kukurydziany), orzechy, nasiona, produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe	[34,35,73–76]
Enzymy antyoksydacyjne	dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx), reduktaza glutationowa (GR), peroksydazy (PRX), tioredoksyna, reduktaza tioredoksyny	endogenna synteza, produkty bogate w Se, Zn, Cu, Mn: mięso, ryby, jaja, orzechy	[29,40,77–84]
Peptydy antyoksydacyjne	glutation (GSH), karnozyna, anseryna, balenina, inne peptydy histydynowe , peptydy cysteinowe, bioaktywne peptydy z hydrolizatów białek (np. Val-Tyr, Ile-Tyr, Leu-Leu-Pro-His)	mięso, ryby, produkty mleczne, jaja, hydrolizaty białek (serwatka, kazeina), rośliny strączkowe, zboża	[28,41,42,85–91]
Witaminy i kofaktory	witamina C, witamina E (α-, β-, γ-tokoferol, tokotrienole), kwas liponowy,	owoce, oleje roślinne, orzechy, zielone warzywa liściaste, produkty zwierzęce	[36,37,92–96]
Karotenoidy	β-karoten, α-karoten, likopen, luteina, zeaksantyna, astaksantyna, kryptoksantyna, fucoxantyna	marchew, pomidory, papryka, dynia, zielone warzywa liściaste, algi, owoce cytrusowe	[32,33,97–99]
Związki siarkowe	allicyna, ajoen, sulforafan, izotiocyjaniany, diallilodisulfid	czosnek, cebula, por, brokuł, kapusta, kalafior, brukselka	[43,44,100–104]
Inne naturalne	melatonina, kwas moczowy, bilirubina, tauryna, kreatyna, kwas ferulowy (wolny), ergotioneina	endogenna synteza, mięso, ryby, zboża, grzyby, owoce	[45–47,105–108]

2. MECHANIZMY DZIAŁANIA ANTYOKSYDANTÓW

Aktywność antyoksydacyjna związków chemicznych jest wynikiem złożonej konkurencji różnych mechanizmów reakcji, których znaczenie zależy zarówno od struktury cząsteczki, jak i środowiska reakcji. W podejściu teoretycznym kluczowe jest jednoczesne uwzględnienie aspektów termodynamicznych oraz kinetycznych, ponieważ same parametry energetyczne nie są wystarczające do przewidywania rzeczywistej reaktywności układu [21]. Podstawowe mechanizmy działania antyoksydantów fenolowych przedstawiono na Rysunek 1



Rysunek 1. Schemat głównych mechanizmów działania antyoksydacyjnego związku (ArOH). Schemat obejmuje bezpośredni transfer atomu wodoru (HAT) (I), sprzężony transfer protonu i elektronu (PCET) (II), sekwencyjny transfer elektronu i protonu (SET-PT) (III, III'), sekwencyjną utratę protonu i transfer elektronu (SPLET) (IV,IV') oraz tworzenie adduktu rodnikowego (RAF) (V). R˙ oznacza wolny.

Figure 1. Schematic diagram of the main mechanisms of the antioxidant action of the compound (ArOH). The diagram illustrates direct hydrogen atom transfer (HAT) (I), coupled proton and electron transfer (PCET) (II), sequential electron and proton transfer (SET-PT) (III, III'), sequential proton loss and electron transfer (SPLET) (IV, IV') and the formation of a radical adduct (RAF) (V). R˙ denotes free.

2.1 HAT – TRANSFER ATOMU WODORU

Jednym z najczęściej rozpatrywanych mechanizmów jest transfer atomu wodoru (HAT), przedstawiony na Rysunek 1 (mechanizm (I)) i opisany równaniem (1)). W procesie tym dochodzi do homolitycznego rozerwania wiązania O–H i bezpośredniego przeniesienia atomu wodoru (H•) do rodnika:

$$ArOH + R\bullet \rightarrow ArO\bullet + RH \qquad (1)$$

Proces ten prowadzi do powstania rodnika fenoksylowego ArO•, którego stabilność odgrywa kluczową rolę w efektywności działania antyoksydacyjnego. Stabilizacja tego rodnika zachodzi przede wszystkim poprzez delokalizację niesparowanego elektronu w obrębie układu aromatycznego, a także dzięki obecności podstawników donorowych lub akceptorowych, które mogą wpływać na rozkład gęstości elektronowej [109]. Mechanizm HAT ma szczególne znaczenie w przypadku związków zawierających grupy fenolowe lub wiązania X–H o niskiej energii dysocjacji, takich jak polifenole, witaminy (np. tokoferole) oraz peptydy o właściwościach antyoksydacyjnych. W tego typu układach niska wartość energii dysocjacji wiązania (BDE) O–H lub N–H sprzyja efektywnemu przekazaniu atomu wodoru oraz stabilizacji powstającego rodnika. Mechanizm ten może również odgrywać istotną rolę w przypadku związków siarkowych zawierających grupy S–H, a także niektórych leków o charakterze fenolowym lub benzylicznym. Zestawienie klas związków, w których mechanizm HAT odgrywa istotną rolę, przedstawiono w tabeli 2.

Podstawowym parametrem termodynamicznym opisującym mechanizm HAT jest energia dysocjacji wiązania O–H (BDE), która bezpośrednio odzwierciedla energię potrzebną do oderwania atomu wodoru. Niższe wartości BDE wskazują na większą zdolność związku do działania jako donor atomu wodoru, a tym samym na potencjalnie wyższą aktywność antyoksydacyjną [109]. Należy jednak podkreślić, że sama wartość BDE nie jest wystarczająca do pełnej oceny reaktywności, ponieważ nie uwzględnia ona czynników kinetycznych [21]. W ujęciu termodynamicznym BDE definiuje się jako różnicę entalpii pomiędzy produktami a substratem reakcji homolitycznego rozerwania wiązania O–H, co opisuje równanie 2:

$$BDE = H(ArO\bullet) + H(H\bullet) - H(ArOH) \qquad (2)$$

gdzie H oznacza entalpię układu, ArOH jest cząsteczką antyoksydantu, ArO• odpowiada powstałemu rodnikowi fenoksylowemu, natomiast H• oznacza atom wodoru.

Z punktu widzenia kinetyki kluczowym parametrem opisującym mechanizm HAT jest energia aktywacji ($\Delta G‡$), która bezpośrednio determinuje szybkość reakcji. W wielu przypadkach obserwuje się, że procesy HAT mogą być dodatkowo przyspieszane przez efekty tunelowania kwantowego protonu, szczególnie w układach, w których transfer wodoru zachodzi na krótkich dystansach oraz przy sprzyjającej geometrii kompleksu reakcyjnego. W związku z tym analiza kinetyczna, obejmująca zarówno klasyczne podejście teorii stanu przejściowego, jak i poprawki uwzględniające tunelowanie (np. korekcję Wignera), jest niezbędna do wiarygodnego opisu mechanizmu HAT [21].

Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg reakcji HAT jest również środowisko reakcji. W fazie gazowej mechanizm ten często dominuje ze względu na brak stabilizacji jonowych form pośrednich. Natomiast w środowiskach polarnych

konkurencyjne mechanizmy, takie jak SPLET czy SET-PT, mogą stać się bardziej uprzywilejowane energetycznie [110,111]. Niemniej jednak, nawet w roztworach polarnych mechanizm HAT może pozostawać dominującą ścieżką, jeśli bariera aktywacji jest niższa niż dla alternatywnych mechanizmów [111,112].

2.2 PCET – SPRZĘŻONY TRANSFER PROTONU I ELEKTRONU

Sprzężony transfer protonu i elektronu (PCET) stanowi kolejny istotny mechanizm działania antyoksydacyjnego. Został on przedstawiony na rysunku 1 (mechanizm (II)) i opisany równaniem (1)). W odróżnieniu od klasycznego mechanizmu HAT, proces PCET polega na jednoczesnym lub skorelowanym przeniesieniu protonu (H^+) i elektronu (e^-), które mogą być przekazywane zarówno do tego samego, jak i do różnych akceptorów [113]. Choć formalnie równanie reakcji jest identyczne jak w przypadku mechanizmu HAT, mechanizm PCET różni się naturą procesu elementarnego, ponieważ transfer protonu i elektronu nie musi zachodzić jako pojedynczy, nierozdzielny etap. W zależności od układu reakcyjnego oraz środowiska, proces ten może przebiegać w sposób synchroniczny lub asynchroniczny. Stopień sprzężenia obu transferów wpływa zarówno na wysokość bariery energetycznej, jak i na charakter stanu przejściowego. Mechanizm PCET jest szczególnie istotny w układach biologicznych, gdzie rozbudowana sieć wiązań wodorowych oraz obecność cząsteczek rozpuszczalnika ułatwiają sprzężony transfer protonu i elektronu. W takich warunkach ścieżka PCET może być energetycznie korzystniejsza od klasycznego mechanizmu HAT [113,114].

Podobnie jak w mechanizmie HAT, produktem reakcji jest rodnik fenoksylowy ArO•, którego stabilność w dużym stopniu determinuje efektywność antyoksydacyjną związku. Jednak w przypadku mechanizmu PCET kluczową rolę odgrywają również właściwości elektronowe układu, takie jak potencjał jonizacji (IP), powinowactwo elektronowe rodnika oraz zdolność do tworzenia wiązań wodorowych, które mogą stabilizować kompleks reakcyjny i ułatwiać transfer protonu [113,115].

Z punktu widzenia termodynamiki proces PCET nie może być opisany wyłącznie przez energię dysocjacji wiązania (BDE), ponieważ obejmuje zarówno komponent protonowy, jak i elektronowy. Dlatego jego charakterystyka wymaga analizy energii swobodnej reakcji (ΔG) oraz potencjałów redoks [116]. Z kolei w ujęciu kinetycznym kluczowym parametrem pozostaje energia aktywacji ($\Delta G‡$), która podobnie jak w przypadku mechanizmu HAT może być obniżana przez efekty tunelowania, szczególnie w odniesieniu do transferu protonu [117,118].

Mechanizm PCET jest szczególnie istotny w środowiskach, w których występują oddziaływania wodorowe oraz możliwości stabilizacji ładunków, takich jak roztwory polarne czy układy biologiczne. W takich warunkach sprzężony transfer protonu i elektronu może prowadzić do obniżenia bariery energetycznej w porównaniu z procesami sekwencyjnymi (SET-PT lub SPLET), co czyni PCET konkurencyjną, a niekiedy nawet dominującą ścieżką reakcji [113,115].

Tabela 2 Przegląd mechanizmów antyoksydacyjnych oraz odpowiadających im parametrów termodynamicznych i kinetycznych dla wybranych klas związków o działaniu przeciwutleniającym.

Table 2. Overview of antioxidant mechanisms and their corresponding thermodynamic and kinetic parameters for selected classes of antioxidant compounds.

Klasa antyoksydantów	Mechanizmy reakcji	Parametry termodynamiczne	Parametry kinetyczne	Cytowanie
Polifenole	HAT, SET-PT, SPLET, PCET, RAF	BDE, IP, PDE, PA, ETE	$\Delta G‡$, k_{HAT}, k_{SFET}, k_{PCET}, k_{RAF}, efekty tunelowania	[54,58,61,69,109,119–123]
Koenzym Q10	Cykl redoks (ubichinon/ubichinol, obejmujący procesy transferu elektronów (ET) i sprzężonego transferu proton–elektron (PCET)	Potencjał redoks (E°)	$\Delta G‡$, k_{PCET}, efekty tunelowania	[52, 118, 119, 123–125]
Fitosterole	Autooksydacja lipidowa	Potencjał utleniania (E°ox), BDE	Brak danych	[129–131]
Enzymy antyoksydacyjne	Dysmutacja, rozkład nadtlenków, cykle redoks	Potencjał redoks (E°)	k, $\Delta G‡$	[132–136]
Peptydy antyoksydacyjne	HAT, SET-PT, SPLET, PCET, dekarboksylacja rodnikowa	BDE, IP, PDE, PA, ETE	$\Delta G‡$, k_{HAT}, k_{SET}, k_{PCET}, efekty tunelowania	[120,137–141]
Witaminy i kofaktory	HAT, SPLET, SET-PT, PCET	BDE, PA, ETE, PDE, IP	$\Delta G‡$, k_{HAT}, k_{SET}, k_{PCET}, efekty tunelowania	[124,142–145]
Karotenoidy	SET, PCET, RAF	IP, EA	kinetyka ET (teoria Marcusa)	[146–149]
Związki siarkowe	HAT, SET, PCET	BDE (S–H), IP, E°	$\Delta G‡$, k_{HAT}, k_{PCET}, efekty tunelowania	[150–152]

2.3 SET-PT – SEKWENCYJNY TRANSFER ELEKTRONU I PROTONU

Mechanizm sekwencyjnego transferu elektronu i protonu (ang. *Single Electron Transfer - Proton Transfer,* SET-PT), pokazany na rysunku 1 (mechanizmy (III) i (III')), stanowi alternatywną ścieżkę neutralizacji wolnych rodników, szczególnie w środowiskach sprzyjających stabilizacji form jonowych. W odróżnieniu od mechanizmu HAT, proces ten przebiega etapowo i obejmuje najpierw transfer elektronu z cząsteczki antyoksydantu do rodnika (równanie 3), prowadzący do powstania kationorodnika

$ArOH^{+}\bullet$, a następnie jego deprotonację (równanie 3'), w wyniku której powstaje rodnik fenoksylowy ArO•. W końcowym etapie proton H^{+} reaguje z anionem rodnikowym R^{-}, prowadząc do utworzenia cząsteczki RH (równanie 3"):

$$ArOH + R\bullet \rightarrow ArOH^{+}\bullet + R^{-} \quad (3)$$
$$ArOH^{+}\bullet \rightarrow ArO\bullet + H^{+} \quad (3')$$
$$R^{-} + H^{+} \rightarrow RH \quad (3'')$$

Kluczowym czynnikiem determinującym przebieg mechanizmu SET-PT jest stabilność kationorodnika powstającego w pierwszym etapie, która warunkuje możliwość zajścia dalszej deprotonacji. W konsekwencji o efektywności tego mechanizmu decydują właściwości elektronowe cząsteczki, w tym zdolność do oddawania elektronu oraz stabilizacja form naładowanych w danym środowisku [109–111,120].

Mechanizm SET-PT obserwuje się głównie w przypadku związków o korzystnych właściwościach redoks, takich jak wybrane polifenole, witaminy czy inne układy aromatyczne zdolne do stabilizacji kationorodnika poprzez rezonans [109,120]. Może on również odgrywać istotną rolę w przypadku niektórych leków o charakterze donorowym lub zawierających sprzężone układy π [120]. Odpowiednie klasy związków, dla których mechanizm ten ma istotne znaczenie, zestawiono w tabeli 2.

Opis termodynamiczny mechanizmu SET-PT opiera się przede wszystkim na dwóch wielkościach: potencjale jonizacji (IP), związanym z etapem oderwania elektronu (równanie 4) oraz entalpii dysocjacji protonu (PDE), odpowiadającej drugiemu etapowi reakcji (równanie 5). Niska wartość IP sprzyja inicjacji procesu, natomiast korzystna wartość PDE ułatwia przejście do produktu końcowego [120,142,144]. W ujęciu termodynamicznym parametry te definiuje się następująco:

$$IP = H(ArOH^{+}\bullet) + H(e^{-}) - H(ArOH) \quad (4)$$
$$PDE = H(ArO\bullet) + H(H^{+}) - H(ArOH^{+}\bullet) \quad (5)$$

gdzie H oznacza entalpię układu, ArOH jest cząsteczką antyoksydantu, $ArOH^{+}\bullet$ odpowiada kationorodnikowi powstającemu po oderwaniu elektronu, ArO• jest rodnikiem fenoksylowym, natomiast e^{-} i H^{+} oznaczają odpowiednio elektron oraz proton.

Z kinetycznego punktu widzenia etap transferu elektronu często stanowi krok decydujący o szybkości całego procesu. Jego przebieg może być istotnie modulowany przez oddziaływania z otoczeniem, w tym przez reorganizację rozpuszczalnika oraz stabilizację stanów przejściowych [110,112].

Wpływ środowiska reakcji jest w przypadku mechanizmu SET-PT szczególnie wyraźny. W warunkach gazowych proces ten jest zazwyczaj niekorzystny energetycznie ze względu na brak stabilizacji jonów. Natomiast w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak woda czy alkohole, efektywna solwatacja kationorodnika oraz protonu prowadzi do obniżenia barier energetycznych, co sprzyja realizacji tej ścieżki reakcji i może czynić ją konkurencyjną względem mechanizmu HAT [112,119].

2.4 SPLET – SEKWENCYJNA UTRATA PROTONU I TRANSFER ELEKTRONU

Mechanizm sekwencyjnej utraty protonu i transferu elektronu (SPLET), przedstawiony na rysunku 1 (mechanizm (IV) i (IV')), stanowi jedną z kluczowych alternatywnych ścieżek neutralizacji wolnych rodników, szczególnie w środowiskach polarnych sprzyjających stabilizacji anionów [16,109–111,120]. W przeciwieństwie do mechanizmu SET-PT, proces SPLET rozpoczyna się od deprotonacji cząsteczki antyoksydantu (równanie 6), prowadzącej do powstania anionu fenolanowego ArO^-. Następnie anion ten ulega transferowi elektronu do rodnika (równanie 6'), co prowadzi do powstania rodnika fenoksylowy ArO• [16,111,120]. W końcowym etapie proton reaguje z anionem rodnikowym R^-, prowadząc do utworzenia stabilnej cząsteczki RH (równanie 6''):

$$ArOH \rightarrow ArO^- + H^+ \quad (6)$$
$$ArO^- + R\bullet \rightarrow ArO\bullet + R^- \quad (6')$$
$$R^- + H^+ \rightarrow RH \quad (6'')$$

Kluczowym etapem mechanizmu SPLET jest początkowa deprotonacja, która umożliwia powstanie reaktywnego anionu zdolnego do efektywnego transferu elektronu. W konsekwencji przebieg całego procesu jest w dużej stopniu determinowany przez stabilność anionu ArO^- oraz łatwość jego tworzenia [109–111,120]. Stabilizacja ta jest szczególnie efektywna w przypadku związków zawierających grupy hydroksylowe sprzężone z układem aromatycznym, gdzie ładunek ujemny może być delokalizowany poprzez rezonans [48,109,111].

Mechanizm SPLET obserwuje się przede wszystkim w środowiskach o wysokiej polarności oraz dużej zdolności do solwatacji jonów, takich jak woda czy alkohole [110,119,120]. W takich warunkach proces deprotonacji jest energetycznie uprzywilejowany, co wyraźnie odróżnia mechanizm SPLET od mechanizmu HAT, który częściej dominuje w fazie gazowej lub środowiskach niepolarnych [110,111,119,120]. Mechanizm SPLET ma szczególne znaczenie w przypadku związków o charakterze kwasowym, takich jak polifenole, flawonoidy czy inne antyoksydanty zawierające grupy –OH zdolne do dysocjacji (Tabela 2) [16,18,19,28,48,120].

Opis termodynamiczny mechanizmu SPLET opiera się na dwóch podstawowych parametrach: powinowactwie protonowym (PA), związanym z etapem deprotonacji (równanie 7), oraz entalpii transferu elektronu (ETE), odpowiadającej drugiemu etapowi reakcji (równanie 8). Niska wartość PA sprzyja oderwaniu protonu, natomiast niska wartość ETE ułatwia przekazanie elektronu do rodnika [111,120,142,144]. Parametry te definiuje się jako:

$$PA = H(ArO^-) + H(H^+) - H(ArOH) \quad (7)$$
$$ETE = H(ArO\bullet) + H(e^-) - H(ArO^-) \quad (8)$$

gdzie H oznacza entalpię układu, ArOH jest cząsteczką antyoksydantu, ArO^- odpowiada anionowi fenolanowemu, ArO• jest rodnikiem fenoksylowym, natomiast H^+ i e^- oznaczają odpowiednio proton oraz elektron.

Z kinetycznego punktu widzenia etap deprotonacji może stanowić etap determinujący szybkość reakcji, zwłaszcza w środowiskach o niższej polarności. Jednak w rozpuszczalnikach polarnych, gdzie deprotonacja zachodzi łatwo, kluczowe znaczenie może mieć drugi etap, czyli transfer elektronu. Podobnie jak w mechanizmie SET-PT, przebieg tego etapu jest silnie zależny od oddziaływań z otoczeniem, w tym reorganizacji rozpuszczalnika i stabilizacji stanów przejściowych [110,120].

Wpływ środowiska reakcji na przebieg mechanizmu SPLET jest szczególnie istotny. W fazie gazowej proces ten jest zazwyczaj niekorzystny energetycznie ze względu na brak stabilizacji jonów, natomiast w rozpuszczalnikach polarnych ulega wyraźnemu uprzywilejowaniu [110,119,120]. W konsekwencji SPLET często dominuje jako główna ścieżka działania antyoksydacyjnego w roztworach wodnych i alkoholowych, stanowiąc konkurencyjną, a niekiedy preferowaną alternatywę względem mechanizmów HAT i SET-PT [17–19,48,110,120].

2.5 RAF – TWORZENIE ADDUKTU RODNIKOWEGO

Mechanizm tworzenia adduktu rodnikowego (*ang.* R*adical Adduct Formation,* RAF), przedstawiony na rysunku 1 (mechanizm (V)), stanowi kolejną możliwą ścieżkę neutralizacji wolnych rodników przez związki antyoksydacyjne. Jest on szczególnie istotny w przypadku układów zawierających wiązania nienasycone lub pierścienie aromatyczne o podwyższonej gęstości elektronowej [120,153,154]. W odróżnieniu od wcześniej opisanych mechanizmów, proces RAF nie polega na przeniesieniu atomu wodoru, protonu ani elektronu jako odrębnego etapu, lecz na bezpośrednim przyłączeniu rodnika R• do cząsteczki antyoksydantu ArOH, co prowadzi do powstania stabilniejszego adduktu rodnikowego [R-ArOH]• (równanie 9) [120,153,154].

$$ArOH + R\bullet \rightarrow [R–ArOH]\bullet \qquad (9)$$

W mechanizmie tym wolny rodnik atakuje reaktywne centrum cząsteczki antyoksydantu, najczęściej zlokalizowane w obrębie wiązania podwójnego, układu aromatycznego lub innego obszaru o wysokiej gęstości elektronowej. W wyniku tego procesu powstaje produkt pośredni (addukt rodnikowy), w którym niesparowany elektron ulega częściowej delokalizacji, co może prowadzić do stabilizacji powstałego układu. Skuteczność tego mechanizmu zależy przede wszystkim od zdolności cząsteczki do stabilizacji powstałego adduktu oraz od dostępności sterycznej miejsca addycji [69,122,155]. Mechanizm RAF jest szczególnie istotny m.in. dla niektórych polifenoli, flawonoidów, karotenoidów oraz innych antyoksydantów zawierających rozbudowane układy sprzężone (Tabela 2) [8,12,69,146].

Znaczenie mechanizmu RAF zależy również od charakteru rodnika oraz środowiska reakcji. Mechanizm ten może być uprzywilejowany w przypadku rodników zdolnych do addycji do układów nienasyconych, zwłaszcza gdy proces oderwania atomu wodoru jest termodynamicznie lub kinetycznie mniej korzystny. W środowiskach zarówno polarnych, jak i niepolarnych udział RAF może być zróżnicowany, jednak w przeciwieństwie do mechanizmów jonowych, takich jak SET-PT i SPLET, jego przebieg nie wymaga bezpośredniego powstawania swobodnych jonów, dlatego może on

zachodzić również w warunkach, w których stabilizacja form naładowanych jest ograniczona [8,110,120,153].

Z kinetycznego punktu widzenia o efektywności mechanizmu RAF decyduje wysokość bariery aktywacji związanej z przyłączeniem rodnika do określonego miejsca w cząsteczce [112,120]. W związku z tym, podobnie jak w przypadku mechanizmu HAT, istotnym parametrem jest energia swobodna aktywacji (ΔG‡), która pozwala ocenić szybkość procesu i porównać reaktywność poszczególnych centrów addycji. Nawet jeśli utworzenie adduktu jest termodynamicznie korzystne, wysoka bariera energetyczna może ograniczać znaczenie tej ścieżki w rzeczywistych warunkach reakcji. Z tego względu pełna ocena udziału mechanizmu RAF w aktywności antyoksydacyjnej wymaga uwzględnienia zarówno parametrów termodynamicznych, jak i kinetycznych [69,121,123].

2.6 INNE MECHANIZMY DZIAŁANIA ANTYOKSYDANTÓW

Oprócz klasycznych mechanizmów neutralizacji wolnych rodników, takich jak HAT, SET-PT, SPLET, PCET czy RAF, wiele związków wykazuje aktywność antyoksydacyjną poprzez alternatywne procesy chemiczne i biologiczne, które nie polegają bezpośrednio na zmiataniu wolnych rodników. Mechanizmy te mogą działać pośrednio, ograniczając powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT), stabilizując inne antyoksydanty lub modulując przebieg reakcji utleniania w układach biologicznych.

Istotnym przykładem są układy redoks, takie jak ubichinon i ubichinol (koenzym Q10), obejmujący odwracalne procesy transferu elektronów (ET) oraz sprzężonego transferu protonu i elektronu (PCET). Aktywność antyoksydacyjna w tym przypadku wynika z możliwości regeneracji formy zredukowanej oraz udziału w łańcuchach transportu elektronów, co pozwala do ograniczenie powstawania reaktywnych form tlenu. Kluczowym parametrem opisującym właściwości takich układów jest potencjał redoks (E°), determinujący zdolność cząsteczki do oddawania lub przyjmowania elektronu. Niższe wartości potencjału utleniania sprzyjają procesom transferu elektronu, co może zwiększać efektywność działania antyoksydacyjnego związku [64,119,125].

W przypadku fitosteroli ich wpływ na aktywność antyoksydacyjną wiąże się przede wszystkim z oddziaływaniem na przebieg procesów utleniania lipidów. Związki te mogą modyfikować kinetykę reakcji łańcuchowych oraz stabilność produktów pośrednich, wpływając tym samym na ogólny przebieg autooksydacji lipidów [129–131].

Istotną rolę odgrywają również enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa czy katalaza, które działają poprzez specyficzne reakcje chemiczne obejmujące dysmutację rodników oraz rozkład nadtlenków. Procesy te mają charakter katalityczny i opierają się na cyklach redoks, w których enzymy przechodzą między różnymi stanami utlenienia, umożliwiając wielokrotne i efektywne usuwanie reaktywnych form tlenu [132–135].

W przypadku peptydów antyoksydacyjnych obserwuje się także alternatywne ścieżki reakcji, takie jak dekarboksylacja rodnikowa, prowadząca do neutralizacji reaktywnych cząstek bez udziału klasycznych mechanizmów transferu atomu wodor.

Karotenoidy wykazują aktywność antyoksydacyjną głównie poprzez wygaszanie stanów wzbudzonych, w tym tlenu singletowego, oraz poprzez mechanizmy transferu energii i elektronów. Kinetyka tych procesów opisywana jest często w ramach teorii Marcusa, uwzględniającej reorganizację układu oraz energię aktywacji transferu elektronu [120,137,141].

Związki siarkowe, zawierające grupy tiolowe, wykazują aktywność antyoksydacyjną poprzez kombinację mechanizmów, obejmujących zarówno transfer atomu wodoru, jak i reakcje redoks. Ich wysoka reaktywność wynika z obecność łatwo

utleniających się grup –SH, które mogą uczestniczyć w reakcjach z rodnikami i nadtlenkami [150–152].

Przedstawione procesy wykazują, że aktywność antyoksydacyjna nie ogranicza się wyłącznie do bezpośredniego zmiatania wolnych rodników, lecz obejmuje szerokie spektrum oddziaływań chemicznych i biochemicznych, które pośrednio wpływają na równowagę oksydacyjno-redukcyjną układu.

3. TERMODYNAMIKA I KINETYKA MECHANIZMÓW ANTYOKSYDACYJNYCH

4.

Ocena aktywności antyoksydacyjnej związków chemicznych wymaga jednoczesnego uwzględnienia aspektów termodynamicznych oraz kinetycznych. W ujęciu termodynamicznym podstawowym parametrem opisującym możliwość zajścia reakcji jest zmiana energii swobodnej Gibbsa (ΔG), która determinuje kierunek procesu. W przeciwieństwie do entalpii (ΔH), wielkość ta uwzględnia również wkład entropowy, co czyni ją bardziej adekwatną do opisu reakcji zachodzących w warunkach rzeczywistych, zwłaszcza w roztworach [8,58,109,112].

Dla mechanizmu HAT zmiana energii swobodnej reakcji może być zapisana równaniem 10:

$$\Delta G_{\mathrm{HAT}} = G(\mathrm{ArO}\bullet) + G(\mathrm{RH}) - G(\mathrm{ArOH}) - G(\mathrm{R}\bullet) \qquad (10)$$

W przypadku mechanizmu PCET formalny zapis termodynamiczny pozostaje identyczny (równanie 11), jednak mechanizm reakcji jest odmienny, ponieważ transfer protonu i elektronu zachodzi w sposób skorelowany, a nie jako pojedynczy transfer atomu wodoru:

$$\Delta G_{\mathrm{PCET}} = G(\mathrm{ArO}\bullet) + G(\mathrm{RH}) - G(\mathrm{ArOH}) - G(\mathrm{R}\bullet) \qquad (11)$$

Dla mechanizmu SET-PT proces przebiega dwuetapowo i obejmuje kolejno transfer elektronu (równanie 12) oraz deprotonację kationorodnika (równanie 12’):

$$\Delta G_{\mathrm{SET\,1}} = G(\mathrm{ArOH}^{+}\bullet) + G(\mathrm{R}-) - G(\mathrm{ArOH}) - G(\mathrm{R}\bullet) \qquad (12)$$
$$\Delta G_{\mathrm{SET\,2}} = G(\mathrm{ArO}\bullet) + G(\mathrm{H}+) - G(\mathrm{ArOH}^{+}\bullet) \qquad (12’)$$

Analogicznie, mechanizm SPLET obejmuje najpierw deprotonację (równanie 13), a następnie transfer elektronu (równanie 13’):

$$\Delta G_{\mathrm{SPLET\,1}} = G(\mathrm{ArO}-) + G(\mathrm{H}+) - G(\mathrm{ArOH}) \qquad (13)$$
$$\Delta G_{\mathrm{SPLET\,2}} = G(\mathrm{ArO}\bullet) + G(\mathrm{R}-) - G(\mathrm{ArO}-) - G(\mathrm{R}\bullet) \qquad (13’)$$

Dla mechanizmu RAF zmiana energii swobodnej reakcji przyjmuje postać zgodną z równaniem 14:

$$\Delta G_{\mathrm{RAF}} = G([\mathrm{ArOH–R}]\bullet) - G(\mathrm{ArOH}) - G(\mathrm{R}\bullet) \qquad (14)$$

Interpretacja wartości ΔG pozwala na ocenę termodynamicznej możliwości zajścia reakcji. Ujemna wartość ΔG wskazuje na proces egzoergiczny i potencjalnie spontaniczny, natomiast dodatnia wartość ΔG oznacza proces endoergiczny, który w

danych warunkach jest niekorzystny energetycznie. W praktyce przyjmuje się, że reakcje o wysokich dodatnich wartościach ΔG (powyżej około 20 kcal/mol) nie zachodzą w istotnym stopniu [8,112,156]. Należy jednak podkreślić, że sprzyjający charakter termodynamiczny nie jest wystarczającym kryterium oceny aktywności antyoksydacyjnej. Nawet reakcje egzoergiczne mogą być kinetycznie nieistotne, jeśli związane są z wysoką barierą energetyczną. Kluczowym parametrem kinetycznym jest energia swobodna aktywacji (ΔG‡), która determinuje szybkość reakcji [21,69,112]. W ramach teorii stanu przejściowego stała szybkości reakcji może być opisana równaniem Eyringa (równanie 16):

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G‡}{RT}\right) \quad (16)$$

W tym równaniu k_B oznacza stałą Boltzmanna, h stałą Plancka, T temperaturę, R stałą gazową, natomiast κ jest współczynnikiem tunelowania uwzględniającym kwantowy efekt przejścia cząstki przez barierę energetyczną. Zależność ta wskazuje, że niewielkie zmiany wartości ΔG‡ mogą prowadzić do znacznych różnic w szybkości reakcji. W reakcjach obejmujących transfer protonu lub atomu wodoru istotną rolę odgrywają efekty tunelowania kwantowego, które umożliwiają przejście przez barierę energetyczną nawet przy energii niższej niż jej wysokość. Efekty te mogą znacząco zwiększać wartości stałych szybkości, szczególnie w układach o sprzyjającej geometrii i niewielkiej odległości transferu [118,121,124]. W obliczeniach teoretycznych efekty tunelowania uwzględnia się poprzez odpowiednie poprawki do teorii stanu przejściowego. Najczęściej stosowanym przybliżeniem jest poprawka Wignera, która zakłada paraboliczny kształt bariery i daje niewielką korektę stałej szybkości. Jest łatwa w użyciu, ale mało dokładna dla wysokich lub asymetrycznych barier. Bardziej zaawansowanym podejściem jest poprawka Eckarta, pozwalająca na dokładniejsze odwzorowanie rzeczywistego kształtu bariery potencjału i jej asymetrię. Dzięki temu lepiej opisuje tunelowanie, szczególnie w reakcjach z udziałem transferu protonu lub atomu wodoru [112,120,121,124]. Dla poszczególnych mechanizmów definiuje się charakterystyczne stałe szybkości (k_{HAT}, k_{SET}, k_{PCET}, k_{SPLET}, k_{RAF}), które umożliwiają porównanie reaktywności różnych centrów molekularnych oraz identyfikację dominujących ścieżek reakcji w danych warunkach [112,120,121,128].

W konsekwencji wiarygodna charakterystyka aktywności antyoksydacyjnej wymaga jednoczesnej analizy parametrów termodynamicznych i kinetycznych. Parametr ΔG określa, dostępność energetyczną procesu, natomiast ΔG‡ decyduje o jego szybkości. Dopiero połączenie obu podejść pozwala na identyfikację rzeczywiście dominujących mechanizmów reakcji.

WNIOSKI I PERSPEKTYWY

Przeprowadzona analiza mechanizmów antyoksydacyjnych jednoznacznie wskazuje, że ocena aktywności przeciwutleniającej związków chemicznych wymaga jednoczesnego uwzględnienia aspektów termodynamicznych i kinetycznych. Parametry termodynamiczne, takie jak energia swobodna (ΔG) oraz wielkości opisujące poszczególne etapy reakcji (BDE, IP, ETE, PDE, PA), dostarczają informacji o możliwości zajścia procesu i jego kierunku. Nie są one jednak wystarczające do oceny rzeczywistej efektywności antyoksydanta. Ostateczna reaktywność determinowana jest

przez parametry kinetyczne, w szczególności energię swobodną aktywacji ΔG‡ oraz odpowiadające jej stałe szybkości reakcji. Dopiero połączenie tych dwóch podejść umożliwia pełną i wiarygodną charakterystykę reaktywności antyoksydacyjnej oraz identyfikację mechanizmów dominujących w danych warunkach.

W analizie kinetycznej szczególne znaczenie mają efekty tunelowania kwantowego, które odgrywają kluczową rolę w procesach związanych z transferem protonu lub atomu wodoru. Zjawisko to może prowadzić do istotnego zwiększenia szybkości reakcji, nawet w przypadku relatywnie wysokich barier energetycznych, co powoduje, że procesy pozornie niekorzystne z punktu widzenia klasycznej mechaniki mogą zachodzić z zauważalną szybkością.

Istotnym czynnikiem determinującym preferowany mechanizm reakcji jest również środowisko chemiczne, w szczególności charakter rozpuszczalnika. Mechanizmy takie jak SPLET oraz SET-PT są silnie zależne od polarności środowiska, które stabilizuje formy jonowe i sprzyja procesom deprotonacji oraz transferu elektronu. W konsekwencji ten sam związek może wykazywać odmienną aktywność antyoksydacyjną w zależności od warunków reakcji, co podkreśla konieczność uwzględniania efektów rozpuszczalnikowych w analizach teoretycznych.

Pomimo szerokiego zastosowania metod obliczeniowych, należy podkreślić, że podejście oparte na teorii funkcjonału gęstości (DFT) ma charakter przybliżony. Obliczone parametry termodynamiczne i kinetyczne odnoszą się do warunków modelowych i nie odzwierciedlają w pełni złożoności rzeczywistych układów chemicznych i biologicznych. Niemniej jednak dostarczają one cennych informacji o trendach reaktywności oraz mechanizmach molekularnych i stanowią istotne uzupełnienie badań eksperymentalnych. Integracja podejść obliczeniowych z metodami eksperymentalnymi (np. DPPH, ABTS, FRAP) [157–160] umożliwia bardziej kompleksową ocenę właściwości antyoksydacyjnych oraz lepsze zrozumienie zależności między strukturą chemiczną a aktywnością biologiczną związku. Modelowanie molekularne może również odgrywać istotną rolę w projektowaniu nowych związków o właściwościach antyoksydacyjnych. Analiza zależności między strukturą chemiczną a reaktywnością umożliwia racjonalną modyfikację cząsteczek oraz wstępną ocenę ich potencjału biologicznego jeszcze przed przeprowadzeniem badań eksperymentalnych. Podejście to pozwala ograniczyć liczbę syntezowanych i testowanych związków, wspierając rozwój nowych antyoksydantów o potencjalnym zastosowaniu farmaceutycznym i biomedycznym.

W perspektywie dalszych badań szczególnie istotny jest rozwój metod uwzględniających bardziej realistyczny opis środowiska reakcji, w tym zastosowanie jawnych modeli rozpuszczalnika oraz symulacji metodami dynamiki molekularnej. Integracja różnych poziomów teorii z danymi eksperymentalnymi stanowi kluczowy kierunek rozwoju badań nad aktywnością antyoksydacyjną i projektowaniem nowych związków o zoptymalizowanych właściwościach przeciwutleniających.

PODZIĘKOWANIE:

Autorzy składają podziękowania za wsparcie finansowe udzielone przez Uniwersytet Opolski.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] A.K. Aranda-Rivera, A. Cruz-Gregorio, Y.L. Arancibia-Hernández, E.Y. Hernández-Cruz, J. Pedraza-Chaverri, Oxygen, 2022, **2**, 437.

[2] C.A. Juan, J.M. Pérez de la Lastra, F.J. Plou, E. Pérez-Lebeña, Int. J. Mol. Sci., 2021, **22**.

[3] G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arcoraci, F. Squadrito, D. Altavilla, A. Bitto, Oxid. Med. Cell. Longev., 2017, **2017**, 8416763.

[4] Y. Hong, A. Boiti, D. Vallone, N.S. Foulkes, Antioxidants, 2024, **13**.

[5] H.J. Shields, A. Traa, J.M. Van Raamsdonk, Front. Cell Dev. Biol., 2021, **9**.

[6] N. Chandimali, S.G. Bak, E.H. Park, H.-J. Lim, Y.-S. Won, E.-K. Kim, S.-I. Park, S.J. Lee, Cell Death Discov., 2025, **11**, 19.

[7] D. Vuzem, V. Pilepić, Hydrogen, 2025, **6**, 39.

[8] F. Di Meo, V. Lemaur, J. Cornil, R. Lazzaroni, J.-L. Duroux, Y. Olivier, P. Trouillas, J. Phys. Chem. A, 2013, **117**, 2082.

[9] C. Ragi, K. Muraleedharan, Comput. Theor. Chem., 2025, **1248**, 115207.

[10] I.O. Alisi, A. Uzairu, S.E. Abechi, Heliyon, 2020, **6**, e03683.

[11] V.A. Timoshnikov, O.Yu. Selyutina, N.E. Polyakov, V. Didichenko, G.J. Kontoghiorghes, Int. J. Mol. Sci., 2022, **23**, 1247.

[12] C.G. Monsour, A.C. Tadle, B.J. Tafolla-Aguirre, N. Lakshmanan, J.H. Yoon, R.B. Sabio, M. Selke, Photochem. Photobiol., 2023, **99**, 672.

[13] C.S. Foote, R.W. Denny, J. Am. Chem. Soc., 1968, **90**, 6233.

[14] C.F. Manful, E. Fordjour, D. Subramaniam, A.A. Sey, L. Abbey, R. Thomas, Int. J. Mol. Sci., 2025, **26**.

[15] G. Lusvardi, F. Fraulini, S. D'Addato, A. Zambon, ACS Biomater. Sci. Eng., 2022, **8**, 2890.

[16] P. Alov, I. Tsakovska, I. Pajeva, Curr. Top. Med. Chem., 2015, **15**, 85.

[17] M. Antonijević, E. Avdović, D. Simijonović, Ž. Milanović, M. Žižić, Z. Marković, Sci. Total Environ., 2024, **912**, 169307.

[18] X.-Q. Lu, S. Qin, J. Li, Molecules, 2023, **28**.

[19] X.-Q. Lu, J. Li, B. Wang, S. Qin, Antioxidants, 2024, **13**, 1117.

[20] Ş. Erdoğan, D. Özbakır Işın, J. Biomol. Struct. Dyn., 2022, **40**, 10802.

[21] A. Amić, D. Milenković, Z. Marković, D. Cagardová, J. Rodríguez-Guerra Pedregal, J.M. Dimitrić Marković, New J. Chem., 2021, **45**, 7977.
[22] G.H. Kim, J.E. Kim, S.J. Rhie, S. Yoon, Exp. Neurobiol., 2015, **24**, 325.
[23] B. Uttara, A.V. Singh, P. Zamboni, R.T. Mahajan, Curr. Neuropharmacol., 2009, **7**, 65.
[24] S. Reuter, S.C. Gupta, M.M. Chaturvedi, B.B. Aggarwal, Free Radic. Biol. Med., 2010, **49**, 1603.
[25] M.D. Jelic, A.D. Mandic, S.M. Maricic, B.U. Srdjenovic, J. Cancer Res. Ther., 2021, **17**.
[26] W. Wang, P.M. Kang, Antioxidants, 2020, **9**.
[27] S. Jin, P.M. Kang, Antioxidants, 2024, **13**, 923.
[28] E.D.N.S. Abeyrathne, K. Nam, X. Huang, D.U. Ahn, Antioxidants, 2022, **11**.
[29] L.A. Pham-Huy, H. He, C. Pham-Huy, Int. J. Biomed. Sci., 2008, **4**, 89.
[30] S. Dudonné, X. Vitrac, P. Coutière, M. Woillez, J.-M. Mérillon, J. Agric. Food Chem., 2009, **57**, 1768.
[31] I. Sadowska-Bartosz, G. Bartosz, Int. J. Mol. Sci., 2024, **25**, 12001.
[32] A. Milani, M. Basirnejad, S. Shahbazi, A. Bolhassani, Br. J. Pharmacol., 2017, **174**, 1290.
[33] B.S. Gebregziabher, H. Gebremeskel, B. Debesa, D. Ayalneh, T. Mitiku, T. Wendwessen, E. Habtemariam, S. Nur, T. Getachew, J. Agric. Food Res., 2023, **14**, 100834.
[34] G. Bai, C. Ma, X. Chen, Grain Oil Sci. Technol., 2021, **4**, 33.
[35] B. Salehi, C. Quispe, J. Sharifi-Rad, N. Cruz-Martins, M. Nigam, A.P. Mishra, D.A. Konovalov, V. Orobinskaya, I.M. Abu-Reidah, W. Zam, F. Sharopov, T. Venneri, R. Capasso, W. Kukula-Koch, A. Wawruszak, W. Koch, Front. Pharmacol., 2020, **11**, 599959.
[36] S.J. Padayatty, A. Katz, Y. Wang, P. Eck, O. Kwon, J.-H. Lee, S. Chen, C. Corpe, A. Dutta, S.K. Dutta, M. Levine, J. Am. Coll. Nutr., 2003, **22**, 18.
[37] E. Niki, Free Radic. Biol. Med., 2014, **66**, 3.
[38] E. Niki, Mol. Aspects Med., 1997, **18**, 63.
[39] I. Pravst, K. Zmitek, J. Zmitek, Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 2010, **50**, 269.
[40] O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye, Alexandria J. Med., 2018, **54**, 287.
[41] R. Kohen, Y. Yamamoto, K.C. Cundy, B.N. Ames, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, **85**, 3175.
[42] H. Ozawa, T. Miyazawa, G.C. Burdeos, T. Miyazawa, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 2022, **68**, 162.
[43] S.M. de Figueiredo, S.A.V. Filho, J.A. Nogueira-Machado, R.B. Caligiorne, Recent Pat.

Endocr. Metab. Immune Drug Discov., 2013, **7**, 213.
[44] J.W. Fahey, A.T. Zalcmann, P. Talalay, Phytochemistry, 2001, **56**, 5.
[45] R.J. Reiter, J.C. Mayo, D.-X. Tan, R.M. Sainz, M. Alatorre-Jimenez, L. Qin, J. Pineal Res., 2016, **61**, 253.
[46] R. Stocker, Y. Yamamoto, A.F. McDonagh, A.N. Glazer, B.N. Ames, Science, 1987, **235**, 1043.
[47] L. Servillo, N. D'Onofrio, M.L. Balestrieri, J. Cardiovasc. Pharmacol., 2017, **69**, 183.
[48] W. Qi, W. Qi, D. Xiong, M. Long, Molecules, 2022, **27**.
[49] F. Alrumaihi, S.A. Almatroodi, H.O.A. Alharbi, W.M. Alwanian, F.A. Alharbi, A. Almatroudi, A.H. Rahmani, Molecules, 2024, **29**.
[50] M. Fernanda Arias-Santé, J. Fuentes, C. Ojeda, M. Aranda, E. Pastene, H. Speisky, Food Chem., 2024, **435**, 137487.
[51] Y. Sheng, Y. Sun, Y. Tang, Y. Yu, J. Wang, F. Zheng, Y. Li, Y. Sun, Front. Pharmacol., 2023, **14**, 1144878.
[52] R. Zhang, J. Wang, R. Xia, D. Li, F. Wang, Front. Plant Sci., 2022, **13**.
[53] J. He, L. Xu, L. Yang, X. Wang, Med. Sci. Monit., 2018, **24**, 8198.
[54] A.S. de Aguiar, L.B. de Carvalho, C.M. Gomes, M.M. Castro, F.S. Martins, L.L. Borges, Pharmaceuticals, 2025, **18**, 410.
[55] P. Kashyap, D. Shikha, M. Thakur, A. Aneja, J. Food Biochem., 2022, **46**, e13950.
[56] A. Ahmad, R. Prakash, M.S. Khan, N. Altwaijry, M.N. Asghar, S.S. Raza, R. Khan, ACS Omega, 2022, **7**, 34476.
[57] A. Khan, M. Ikram, J.R. Hahm, M.O. Kim, Antioxidants, 2020, **9**.
[58] L. Wang, F. Yang, X. Zhao, Y. Li, Food Chem., 2019, **275**, 339.
[59] K. Dwiecki, G. Neunert, P. Polewski, K. Polewski, J. Photochem. Photobiol. B, 2009, **96**, 242.
[60] S. Guo, X. Liu, F. Wang, Y. Jiang, L. Chen, M. Yuan, L. Zhao, C. Bai, Biology, 2025, **14**, 1392.
[61] L. Estévez, R.A. Mosquera, J. Phys. Chem. A, 2008, **112**, 10614.
[62] X. Liu, F. Zheng, S. Li, Z. Wang, X. Wang, L. Wen, Y. He, Food Funct., 2021, **12**, 7198.
[63] I.G. Fernandes, L. de M. Oliveira, M.M. de S. Andrade, R.W. Alberca, J.C. Lima, E.S. de Sousa, A.J. Pietrobon, N.Z. Pereira, A.C. Castelo Branco, A.J. Duarte, M.N. Sato, Int. J. Mol. Sci., 2025, **26**, 2345.
[64] D. McCormack, D. McFadden, Oxid. Med. Cell. Longev., 2013, **2013**, 575482.

[65] J.H. Chen, C.-T. Ho, J. Agric. Food Chem., 1997, **45**, 2374.
[66] M. Srinivasan, A.R. Sudheer, V.P. Menon, J. Clin. Biochem. Nutr., 2007, **40**, 92.
[67] S. Roychoudhury, B. Sinha, B.P. Choudhury, N.K. Jha, P. Palit, S. Kundu, S.C. Mandal, A. Kolesarova, M.I. Yousef, J. Ruokolainen, P. Slama, K.K. Kesari, Antioxidants, 2021, **10**, 1205.
[68] A. Kola, G. Vigni, S. Lamponi, D. Valensin, Antioxidants, 2024, **13**.
[69] A. Kowalska-Baron, Int. J. Mol. Sci., 2024, **25**, 12753.
[70] S. Sifuentes-Franco, D.C. Sánchez-Macías, S. Carrillo-Ibarra, J.J. Rivera-Valdés, L.Y. Zuñiga, V.A. Sánchez-López, Healthcare, 2022, **10**.
[71] S.V. Silva, M.C. Gallia, J.R. Luz, A.A. Rezende, G.A. Bongiovanni, G. Araujo-Silva, M.D. Almeida, Nutrients, 2022, **14**, 3265.
[72] T. Sanclemente, A. Carazo, T. Silvestre-Muñoz, J. Montoya, E. Ruiz-Pesini, J. Puzo, D. Pacheu-Grau, Nutrients, 2025, **17**.
[73] L. Arivarasu, Cureus, 2023, **15**, e45617.
[74] Y. Yoshida, E. Niki, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 2003, **49**, 277.
[75] S. Bakrim, N. Benkhaira, I. Bourais, T. Benali, L.-H. Lee, N. El Omari, R.A. Sheikh, K.W. Goh, L.C. Ming, A. Bouyahya, Antioxidants, 2022, **11**.
[76] T. Wang, K. Hicks, R. Moreau, J. Oil Fat Ind., 2002, **79**, 1201.
[77] A. Nandi, L.-J. Yan, C.K. Jana, N. Das, Oxid. Med. Cell. Longev., 2019, **2019**, 9613090.
[78] E. Lubos, J. Loscalzo, D.E. Handy, Antioxid. Redox Signal., 2011, **15**, 1957.
[79] N. Couto, J. Wood, J. Barber, Free Radic. Biol. Med., 2016, **95**, 27.
[80] H. Zhu, A. Santo, Y. Li, Exp. Biol. Med., 2012, **237**, 143.
[81] C. Ding, X. Fan, G. Wu, J. Cell. Mol. Med., 2017, **21**, 193.
[82] J. Lu, A. Holmgren, Free Radic. Biol. Med., 2014, **66**, 75.
[83] A.A. Hasan, E. Kalinina, V. Tatarskiy, A. Shtil, Biomedicines, 2022, **10**.
[84] J.K. Bird, R.A. Murphy, E.D. Ciappio, M.I. McBurney, Nutrients, 2017, **9**.
[85] D.A. Averill-Bates, Vitam. Horm., 2023, **121**, 109.
[86] V.P. Reddy, M.R. Garrett, G. Perry, M.A. Smith, Sci. Aging Knowledge Environ., 2005, **2005**, 12.
[87] A.A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave, Physiol. Rev., 2013, **93**, 1803.
[88] M. Muraoka, M. Ohno, M. Tateishi, H. Matsuura, K. Nagano, Y. Hirata, K. Hirata, Biol. Pharm. Bull., 2021, **44**, 1832.
[89] J. Borawska, M. Darewicz, M. Pliszka, G.E. Vegarud, J. Sci. Food Agric., 2016, **96**,

2764.
[90] R. Uenoyama, M. Miyazaki, T. Miyazaki, Y. Shigeno, Y. Tokairin, H. Konno, T. Yamashita, J. Chromatogr. B, 2019, **1132**, 121826.
[91] T.A. Aderinola, K.G. Duodu, Biofactors, 2022, **48**, 972.
[92] A.C. Carr, S. Maggini, Nutrients, 2017, **9**.
[93] L. Packer, E.H. Witt, H.J. Tritschler, Free Radic. Biol. Med., 1995, **19**, 227.
[94] M. Abdullah, R.T. Jamil, F.N. Attia, Vitamin C (Ascorbic Acid), StatPearls, 2026.
[95] K. Szewczyk, A. Chojnacka, M. Górnicka, Int. J. Mol. Sci., 2021, **22**.
[96] B. Salehi, Y. Berkay Yılmaz, G. Antika, T. Boyunegmez Tumer, M. Fawzi Mahomoodally, D. Lobine, M. Akram, M. Riaz, E. Capanoglu, F. Sharopov, N. Martins, W.C. Cho, J. Sharifi-Rad, Biomolecules, 2019, **9**.
[97] E.R. Bakac, E. Percin, A. Gunes-Bayir, A. Dadak, Int. J. Mol. Sci., 2023, **24**.
[98] A.C.M. Hacke, Q. Litke, R. Sestric, B. Hardy, S. Kuss, S. Liu, D. Levin, J.L. Sorensen, Food Chem., 2025, **495**, 146338.
[99] M. Shanaida, O. Mykhailenko, R. Lysiuk, N. Hudz, R. Balwierz, A. Shulhai, N. Shapovalova, V. Shanaida, G. Bjørklund, Pharmaceuticals, 2025, **18**, 403.
[100] K. Prasad, V.A. Laxdal, M. Yu, B.L. Raney, Mol. Cell. Biochem., 1995, **148**, 183.
[101] H.Y. Kay, J. Won Yang, T.H. Kim, D.Y. Lee, B. Kang, J.-H. Ryu, R. Jeon, S.G. Kim, J. Nutr., 2010, **140**, 1211.
[102] E.A. Klomparens, Y. Ding, Brain Circ., 2019, **5**, 74.
[103] M. Yin, S. Hwang, K. Chan, J. Agric. Food Chem., 2002, **50**, 6143.
[104] P. Rose, M. Whiteman, P.K. Moore, Y.Z. Zhu, Nat. Prod. Rep., 2005, **22**, 351.
[105] B.N. Ames, R. Cathcart, E. Schwiers, P. Hochstein, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1981, **78**, 6858.
[106] S. Baliou, M. Adamaki, P. Ioannou, A. Pappa, M.I. Panayiotidis, D.A. Spandidos, I. Christodoulou, A.M. Kyriakopoulos, V. Zoumpourlis, Mol. Med. Rep., 2021, **24**, 605.
[107] J.M. Lawler, W.S. Barnes, G. Wu, W. Song, S. Demaree, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, **290**, 47.
[108] E. Graf, Free Radic. Biol. Med., 1992, **13**, 435.
[109] J.S. Wright, E.R. Johnson, G.A. DiLabio, J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**, 1173.
[110] G. Litwinienko, K.U. Ingold, Acc. Chem. Res., 2007, **40**, 222.
[111] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, J. Phys. Chem. A, 2004, **108**, 4916.
[112] A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy, J. Comput. Chem., 2013, **34**, 2430.
[113] S. Hammes-Schiffer, A.A. Stuchebrukhov, Chem. Rev., 2010, **110**, 6939.

[114] D.R. Weinberg, C.J. Gagliardi, J.F. Hull, C.F. Murphy, C.A. Kent, B.C. Westlake, A. Paul, D.H. Ess, D.G. McCafferty, T.J. Meyer, Chem. Rev., 2012, **112**, 4016.
[115] A. Kumar, M.D. Sevilla, Chem. Rev., 2010, **110**, 7002.
[116] J.J. Warren, T.A. Tronic, J.M. Mayer, Chem. Rev., 2010, **110**, 6961.
[117] S. Hammes-Schiffer, J. Am. Chem. Soc., 2015, **137**, 8860.
[118] J.P. Klinman, Philos. Trans. R. Soc. B, 2006, **361**, 1323.
[119] J. Lu, H. Gao, Q. Lu, G. Wang, J. Lü, J. Wang, W. Zuo, Food Sci., 2024, **45**, 52.
[120] A. Galano, Chem. Sci., 2025, **16**, 19570.
[121] J. Tošović, U. Bren, Antioxidants, 2020, **9**, 587.
[122] Y.-S. Liu, G.-Y. Zhang, Y. Hou, Molecules, 2023, **28**, 380.
[123] X. Li, X. Ouyang, M. Liang, D. Chen, Molecules, 2019, **24**, 2769.
[124] T. Inagaki, T. Yamamoto, J. Phys. Chem. B, 2014, **118**, 937.
[125] V.E. Kagan, J.P. Fabisiak, P.J. Quinn, Protoplasma, 2000, **214**, 11.
[126] J. Ameixa, E. Arthur-Baidoo, J. Pereira-da-Silva, M. Ončák, J.C. Ruivo, M.T. do N. Varella, F. Ferreira da Silva, S. Denifl, Comput. Struct. Biotechnol. J., 2023, **21**, 346.
[127] E. Tekin, S. Erkoç, Mol. Simul., 2010, **36**, 763.
[128] T. Yamamoto, S. Kato, J. Chem. Phys., 2007, **126**, 224514.
[129] B. Yang, B. Lu, Y. Zhao, J. Luo, X. Hong, Food Chem., 2020, **333**, 127430.
[130] J. Lengyel, J. Rimarčík, A. Vagánek, J. Fedor, V. Lukeš, E. Klein, Food Chem., 2012, **133**, 1435.
[131] E. Hovenkamp, I. Demonty, J. Plat, D. Lütjohann, R.P. Mensink, E.A. Trautwein, Prog. Lipid Res., 2008, **47**, 37.
[132] M. Alfonso-Prieto, P. Vidossich, C. Rovira, Arch. Biochem. Biophys., 2012, **525**, 121.
[133] C. Bayse, A. Pavlou, Org. Biomol. Chem., 2011, **9**, 8006.
[134] J. Azadmanesh, G.E.O. Borgstahl, Antioxidants, 2018, **7**.
[135] M. Srnec, F. Aquilante, U. Ryde, L. Rulíšek, J. Phys. Chem. B, 2009, **113**, 6074.
[136] M.R.A. Blomberg, T. Borowski, F. Himo, R.-Z. Liao, P.E.M. Siegbahn, Chem. Rev., 2014, **114**, 3601.
[137] A. Torkova, O. Koroleva, E. Khrameeva, T. Fedorova, M. Tsentalovich, Int. J. Mol. Sci., 2015, **16**, 25353.
[138] A. Galano, J. Alvarez-Idaboy, RSC Adv., 2011, **1**, 1763.
[139] J.C. Luque-Ceballos, P. Rodríguez-Zamora, J.C. López-Olivos, I.L. Garzón, Comput. Theor. Chem., 2023, **1227**, 114227.
[140] A. Yadav, P.C. Mishra, J. Mol. Model., 2013, **19**, 767.

[141] P. Hesamzadeh, A. Seif, K. Mahmoudzadeh, M. Ganjali Koli, A. Mostafazadeh, K. Nayeri, Z. Mirjafary, H. Saeidian, Sci. Rep., 2024, **14**, 6473.

[142] D.R. Pandithavidana, S.B. Jayawardana, Molecules, 2019, **24**, 1646.

[143] Y. Liu, C. Liu, J. Li, ACS Omega, 2020, **5**, 25467.

[144] E. Klein, V. Lukeš, M. Ilčin, Chem. Phys., 2007, **336**, 51.

[145] S. Gutiérrez-Oliva, J. Mol. Model., 2011, **17**, 593.

[146] F. Himo, J. Phys. Chem. A, 2001, **105**, 7933.

[147] L. Xing, Z. Dou, X. Cao, P. Ren, W. Zhang, S. Wang, C. Sun, Z. Men, Phys. Chem. Chem. Phys., 2023, **25**, 9373.

[148] C.-Y. Tu, W.-H. Guo, C.-H. Hu, J. Phys. Chem. A, 2008, **112**, 117.

[149] H. Cheng, R.-M. Han, J.-P. Zhang, L.H. Skibsted, J. Agric. Food Chem., 2014, **62**, 942.

[150] B. Fiser, M. Szőri, B. Jójárt, R. Izsák, I.G. Csizmadia, B. Viskolcz, J. Phys. Chem. B, 2011, **115**, 11269.

[151] R. Kakkar, B. Badhani, M. Bhandari, Comput. Theor. Chem., 2023, **1230**, 114374.

[152] J. Zhao, D. Xu, K. Zhang, X. Cheng, J. Mol. Struct.: THEOCHEM, 2009, **909**, 9.

[153] A. Galano, J. Alvarez-Idaboy, Int. J. Quantum Chem., 2018, **119**.

[154] N. Russo, Annu. Rev. Food Sci. Technol., 2016, **7**, 335.

[155] B. Chen, J. Su, Y. Hu, S. Liu, X. Ouyang, R. Cai, X. Li, RSC Med. Chem., 2022, **14**.

[156] A. Galano, J. Phys. Chem. B, 2007, **111**, 12898.

[157] Y. Chen, H. Xiao, J. Zheng, G. Liang, PLOS ONE, 2015, **10**, e0121276.

[158] S.C. Santos, G.A.C. Fortes, L.T.F.M. Camargo, A.J. Camargo, P.H. Ferri, LWT, 2021, **137**, 110366.

[159] N. Nenadis, L.-F. Wang, M. Tsimidou, H.-Y. Zhang, J. Agric. Food Chem., 2004, **52**, 4669.

[160] J. Chen, J. Yang, L. Ma, J. Li, N. Shahzad, C.K. Kim, Sci. Rep., 2020, **10**, 2611.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 maja 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.5

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

BIOMASA Z ROŚLIN AKUMULUJĄCYCH METALE JAKO MATERIAŁ DO OTRZYMYWANIA KATALIZATORÓW POLIMETALICZNYCH I ICH ZASTOSOWANIE W REAKCJACH CHEMICZNYCH

BIOMASS FROM METAL-ACCUMULATING PLANTS AS A MATERIAL FOR THE PREPARATION OF POLYMETALLIC CATALYSTS AND THEIR APPLICATION IN CHEMICAL REACTIONS

Tomasz K. Olszewski[1]*

[1]*Katedra Chemii Fizycznej i Kwantowej. Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska, ul. Wybrzeże Wyspiańskiego, 50-370 Wrocław*

**e-mail: tomasz.olszewski@pwr.edu.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Zastosowanie ekokatalizatorów polimetalicznych w reakcjach chemicznych
1.1. Reakcja Dielsa-Aldera katalizowana przez ekokatalizatory cynkowe (EcoZn)
1.2. Reakcja Garcia González katalizowana przez ekokatalizatory cynkowe (EcoZn)
1.3. Reakcja Ullmanna katalizowana przez ekokatalizatory miedziowe (EcoCu)
1.4. Reakcja Suzuki katalizowana przez ekokatalizatory palladowe (EcoPd)
1.5. Reakcja Michaela katalizowana przez tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO)
1.6. Reakcja hydrofosfonylowania substratów karbonylowych przez tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO)
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane



Prof. dr hab. inż. Tomasz K. Olszewski ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej (PWr) w 2002 r. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 2006 r. na PWr oraz na Uniwersytecie w Montpellier we Francji, a doktora habilitowanego w 2016 r. na macierzystym Wydziale PWr. Tytuł profesora uzyskał w 2026 roku. Prof. Olszewski jest zastępcą Kierownika Katedry Chemii Fizycznej i Kwantowej od 2019 roku, Zastępcą Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne w kadencji 2024-2028 oraz Przewodniczącym Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego (od 2020 roku, II kadencja). Odbył szereg staży naukowych w ośrodkach badawczych w Danii, Grecji, Francji i Hiszpanii a także zdobył doświadczenie w pracy w przemyśle chemicznym. Z Politechniką Wrocławską związany jest na stałe od 2012 roku. W zespole prof. Olszewskiego stosowana w pracach eksperymentalnych metodologia wykorzystuje jako narzędzie badawcze klasyczną chemię organiczną z elementami syntezy asymetrycznej oraz katalizy. Aktualnie prowadzone badania koncentrują się na otrzymywaniu nowych związków fosforoorganicznych a ponadto, prowadzone są badania związane z katalizą a w szczególności katalityczną reakcją metatezy olefin oraz procesami z udziałem katalizatorów uzyskiwanych z biomasy pochodzącej z fitoremediacji terenów skażonych metalami.

https://orcid.org/0000-0001-8243-9313

ABSTRACT

Ekokataliza stanowi nowatorskie podejście integrujące fitoremediację terenów skażonych metalami z syntezą organiczną poprzez wykorzystanie biomasy roślin hiperakumulujących metale do wytwarzania polimetalicznych katalizatorów zwanych ekokatalizatorami. Powstające ekokatalizatory, zawierające naturalnie nagromadzone pierwiastki, takie jak Zn, Cu, Pd, Mn czy Mg, wykazują wysoką aktywność i selektywność w reakcjach organicznych, m.in. Dielsa–Aldera, sprzęgania Ullmanna i Suzuki oraz hydrofosfonylowania aldehydów i reakcji Michaela. Ich skuteczność wynika z naturalnej polimetaliczności biomasy, która umożliwia występowanie efektów synergicznych pomiędzy metalami. Dzięki temu ekokataliza wpisuje się w założenia zielonej chemii i gospodarki o obiegu zamkniętym, oferując bardziej zrównoważoną alternatywę dla konwencjonalnych procesów katalitycznych.

Ecocatalysis is a novel approach that integrates the phytoremediation of metal-contaminated areas with organic synthesis by using the biomass of metal-accumulating plants to produce catalysts. The resulting ecocatalysts, containing naturally accumulated elements such as Zn, Cu, Pd, Mn or Mg, show high activity and selectivity in organic reactions, including Diels–Alder, Ullmann and Suzuki coupling, and hydrophosphonylation of aldehydes. Their effectiveness is due to the natural polymetallicity of biomass, which allows synergistic effects between metals to occur. This makes ecocatalysis in line with the principles of green chemistry and the circular economy, offering a more sustainable alternative to conventional catalytic processes.

Keywords: ecocatalysis, catalysis, green chemistry, biomass, phytoremediation
Słowa kluczowe: ekokataliza, kataliza, zielona chemia, biomasa, fitoremediacja

WPROWADZENIE

Koncepcja nowoczesnej katalizy

Kataliza jest uznawana za dziewiątą z dwunastu zasad zielonej chemii i jest niekiedy określana mianem „fundamentalnego filaru" zielonej chemii, ponieważ jest jednym z najważniejszych narzędzi ograniczania negatywnego wpływu procesów chemicznych na środowisko. Zastosowanie katalizatorów pozwala zwiększyć wydajność i selektywność reakcji chemicznych, zmniejszając ilość produktów ubocznych oraz potrzebę stosowania dodatkowych etapów oczyszczania. Dzięki temu ogranicza się powstawanie odpadów i zużycie surowców.[1] Istotną zaletą katalizy jest również możliwość prowadzenia reakcji chemicznych w łagodniejszych warunkach, co przekłada się na niższe zużycie energii. Katalizatory często zastępują reagenty stosowane w ilościach stechiometrycznych, a w przypadku katalizy heterogenicznej mogą być łatwo oddzielane od produktów i ponownie wykorzystywane. Znaczenie katalizy potwierdza fakt, że ponad 90% procesów przemysłowych opiera się na procesach katalitycznych. Umożliwia ona jednoczesne osiąganie korzyści środowiskowych i ekonomicznych poprzez ograniczenie zużycia energii, surowców oraz ilości generowanych odpadów. Z tego względu kataliza jest uznawana za jeden z fundamentów zielonej chemii i kluczowe narzędzie wspierające rozwój bardziej zrównoważonych technologii chemicznych.[1]

Spośród wielu rodzajów katalizatorów szczególną rolę odgrywają kwasy Lewisa. W ostatnich latach, wraz ze wzrostem zainteresowania założeniami zielonej chemii, coraz większą uwagę poświęca się heterogenicznym układom katalitycznym wykorzystującym kwasy Lewisa osadzone na nośnikach stałych. Takie rozwiązanie pozwala na zabezpieczenie wrażliwych na wilgoć centrów kwasowych przed hydrolizą poprzez ich rozproszenie na powierzchni nośnika. Dodatkowo katalizatory te są łatwiejsze w użyciu i mniej podatne na dezaktywację spowodowaną działaniem wody. Zastosowanie osadzonych kwasów Lewisa umożliwia również poprawę chemo-, regio- i stereoselektywności prowadzonych reakcji. Istotną zaletą tych układów jest także uproszczenie procedury izolacji produktów reakcji, która często ogranicza się do prostej filtracji, co przyczynia się do zmniejszenia ilości generowanych odpadów. Ponadto katalizator może zostać odzyskany i ponownie wykorzystany, co zwiększa efektywność procesu i wpisuje się w założenia zrównoważonej chemii. Dzięki tym właściwościom osadzone kwasy Lewisa stanowią atrakcyjną alternatywę dla klasycznych, homogenicznych układów katalitycznych.[2]

Dodatkowo współczesna chemia wymaga opracowywania procesów chemicznych zaprojektowanych w taki sposób, aby ograniczać powstawanie odpadów, ułatwiać ponowne wykorzystanie i recykling materiałów oraz wykorzystywać surowce

pochodzące ze źródeł odnawialnych lub z powszechnie dostępnych odpadów. Współczesne podejście do projektowania procesów chemicznych odchodzi od tradycyjnego skupienia wyłącznie na wydajności reakcji na rzecz całościowej oceny efektywności wykorzystania surowców, ilości generowanych odpadów oraz wpływu procesu na środowisko. Kluczowym celem zielonej chemii jest więc zapobieganie powstawaniu odpadów u źródła, a nie ich późniejsze usuwanie lub neutralizacja. [3], [4] Szczególne znaczenie ma maksymalne wykorzystanie reagentów w produkcie końcowym oraz zastępowanie procesów opartych na reagentach stechiometrycznych bardziej efektywnymi metodami katalitycznymi. Takie podejście pozwala ograniczyć zużycie surowców, zmniejszyć ilość odpadów oraz obniżyć koszty związane z ich zagospodarowaniem. Nadal wiele tradycyjnych procesów przemysłowych generuje znaczne ilości niepożądanych produktów ubocznych, głównie w postaci soli nieorganicznych, co stanowi istotne obciążenie środowiskowe. Istotnym elementem nowoczesnej chemii jest również przechodzenie od gospodarki opartej na surowcach kopalnych do bardziej zrównoważonego modelu wykorzystującego biomasę jako odnawialne źródło węgla dla przemysłu chemicznego. Biomasa obejmuje zarówno produkty rolnicze, jak i odpady rolnicze, leśne, komunalne czy przemysłowe, które mogą stanowić surowiec do wytwarzania paliw i chemikaliów. Wykorzystanie odnawialnych zasobów przy jednoczesnym wdrażaniu wydajnych procesów katalitycznych umożliwia zmniejszenie śladu środowiskowego produkcji chemicznej oraz ograniczenie zależności od nieodnawialnych paliw kopalnych. [3, 4]

Zgodnie z przedstawioną koncepcją, przyszłość zrównoważonej chemii opiera się na połączeniu efektywnego wykorzystania surowców, minimalizacji odpadów, szerokiego stosowania katalizy oraz wykorzystania odnawialnych źródeł surowców. Takie działania stanowią podstawę rozwoju procesów chemicznych zgodnych z zasadami zielonej chemii i zrównoważonego rozwoju. [3, 4] Potrzebne są więc nowe pomysły i koncepcji, aby zintensyfikować procesy katalityczne i zastosować alternatywne źródła metali. Takim nowym podejściem może być wykorzystanie roślin hiperakumulujących metale. Rośliny takie, określane również mianem metalofitów, pobierają metale śladowe z gleby i gromadzą je w swoich częściach nadziemnych. Badania nad wykorzystaniem tych roślin doprowadziły do rozwoju technik fitoekstrakcji, które stwarzają możliwość usuwania metali śladowych z gleb zanieczyszczonych, na przykład z terenów pogórniczych, stanowiących istotny problem środowiskowy na całym świecie. Obecnie wykorzystanie roślin do oczyszczania środowiska jest rozwiązaniem opłacalnym ekonomicznie, możliwym do wdrożenia na dużą skalę oraz dobrze akceptowanym społecznie. Główną wadą tego podejścia pozostaje jednak brak rzeczywistych możliwości gospodarczego wykorzystania pozyskanej biomasy. [5-8] Metalofity, pobierają metale śladowe

z gleby i gromadzą je w swoich częściach nadziemnych, osiągając stężenia wielokrotnie wyższe niż większość gatunków roślin występujących w tych samych warunkach środowiskowych. Zjawisko to stało się podstawą rozwoju fitoekstrakcji – technologii należącej do szerokiej grupy fitotechnologii, wykorzystujących rośliny i związane z nimi mikroorganizmy do usuwania, immobilizacji lub transformacji zanieczyszczeń obecnych w środowisku. Fitoekstrakcja znajduje szczególne zastosowanie na terenach zdegradowanych przez działalność przemysłową, hutniczą i górniczą, gdzie nagromadzenie metali śladowych w glebie stanowi istotne zagrożenie dla ekosystemów, jakości wód oraz bezpieczeństwa żywności. Proces fitoekstrakcji polega na pobieraniu metali przez system korzeniowy, ich translokacji do części nadziemnych oraz okresowym zbiorze biomasy zawierającej zgromadzone metale. W przeciwieństwie do konwencjonalnych metod remediacji, takich jak wymiana lub izolacja skażonej gleby, technika ta może być prowadzona *in situ*, bez konieczności prowadzenia kosztownych prac ziemnych i transportu dużych ilości odpadów. Dzięki temu ogranicza się degradację struktury gleby, zachowuje jej funkcje biologiczne oraz zmniejsza negatywny wpływ działań naprawczych na otaczający krajobraz. [8] Dodatkową zaletą jest możliwość prowadzenia procesu na rozległych obszarach przy stosunkowo niskich nakładach finansowych. W praktyce skuteczność fitoekstrakcji zależy od wielu czynników, w tym od właściwości chemicznych gleby, biodostępności metali, warunków klimatycznych oraz cech biologicznych wykorzystywanych gatunków roślin. Szczególnie pożądane są rośliny łączące wysoką zdolność akumulacji metali z dużą produkcją biomasy, ponieważ pozwala to zwiększyć całkowitą ilość zanieczyszczeń usuwanych z jednostki powierzchni w jednym cyklu wegetacyjnym. W celu poprawy efektywności procesu badane są również różne zabiegi agrotechniczne, takie jak stosowanie dodatków zwiększających biodostępność metali czy wykorzystanie mikroorganizmów ryzosferowych wspomagających pobieranie pierwiastków przez rośliny. Istotnym atutem fitoekstrakcji jest jej zgodność z założeniami zrównoważonego rozwoju. Technologia ta jest postrzegana jako rozwiązanie przyjazne środowisku, dobrze akceptowane społecznie oraz umożliwiające jednoczesne rekultywowanie terenów zdegradowanych i przywracanie ich funkcji ekologicznych. Roślinność ogranicza erozję gleby, poprawia walory krajobrazowe i może sprzyjać odbudowie lokalnej bioróżnorodności. Z tego względu fitotechnologie są coraz częściej rozważane jako alternatywa dla bardziej inwazyjnych metod oczyszczania terenów zanieczyszczonych metalami śladowymi. Pomimo licznych zalet, jednym z głównych ograniczeń fitoekstrakcji pozostaje zagospodarowanie biomasy powstającej po zakończeniu procesu. Jeżeli rośliny skutecznie zgromadzą znaczne ilości metali, zebrana biomasa może być klasyfikowana jako odpad niebezpieczny i wymagać odpowiedniego postępowania. W literaturze wskazuje się różne możliwości jej wykorzystania, obejmujące spalanie połączone z odzyskiem metali,

produkcję biopaliw, gazów energetycznych lub ekstrakcję wybranych produktów roślinnych. Każde z tych rozwiązań wymaga jednak oceny ryzyka środowiskowego, opłacalności ekonomicznej oraz efektywności odzysku cennych pierwiastków. Właśnie brak powszechnie wdrożonych i ekonomicznie uzasadnionych metod wykorzystania zanieczyszczonej biomasy jest obecnie jednym z najważniejszych czynników ograniczających szersze zastosowanie fitoekstrakcji na skalę przemysłową. [5 -8]

Koncepcja ekokatalizy

Pomimo niewątpliwych korzyści związanych z oczyszczaniem zanieczyszczonych ekosystemów, rozwój fitoekstrakcji i rizofiltracji pozostaje ograniczony ze względu na brak możliwości ponownego wykorzystania skażonej biomasy. Wobec braku wiarygodnych sposobów jej zagospodarowania części nadziemne roślin hiperakumulujących oraz wzbogacone w pierwiastki śladowe korzenie roślin wodnych przez długi czas były traktowane jako odpady zanieczyszczone. Ponadto fitoekstrakcja pierwiastków śladowych przez rośliny hiperakumulujące powoduje przejście tych pierwiastków do form bardziej mobilnych w środowisku wodnym. Niewykorzystanie pędów wzbogaconych w metale może prowadzić do dalszego rozprzestrzeniania się pierwiastków śladowych w ekosystemach wodnych. Z tego względu rozwój technik fitoremediacyjnych powinien obejmować również opracowanie metod zagospodarowania biomasy powstającej podczas procesu oczyszczania. Obecnie wyróżnia się trzy główne strategie waloryzacji biomasy uzyskanej w procesie fitoekstrakcji:

– **spalanie biomasy w celu produkcji bioenergii**, w szczególności na potrzeby sektora energetyki wykorzystującej biomasę drzewną. Podejście to wiąże się jednak z dwoma istotnymi i nadal nierozwiązanymi problemami: losem pozostałości po spalaniu, w tym ich potencjalną toksycznością, oraz lotnością pierwiastków metalicznych podczas procesu spalania. [9]

– **procedury inspirowane technologiami przeróbki rud**, w których metody hydrometalurgiczne zostały zaadaptowane do odzysku pierwiastków śladowych z biomasy roślinnej, co określa się mianem fitogórnictwa. [10] W przypadku fitogórnictwa najczęściej podnoszoną kwestią pozostaje opłacalność ekonomiczna całego procesu. Adaptacja klasycznych technik hydrometalurgicznych do odzysku metali z biomasy pochodzącej z fitoekstrakcji stała się przedmiotem zaawansowanych badań. [10-12] Chociaż samo zjawisko fitoekstrakcji udało się znacząco udoskonalić, całkowity koszt procesu wzrasta wskutek konieczności dalszego przetwarzania biomasy, obejmującego m.in. otrzymywanie metali w

stopniu utlenienia zero z soli niklu, których cząstki muszą charakteryzować się ściśle określonym rozmiarem i morfologią. Przeniesienie metod hydrometalurgicznych do fitogórnictwa rodzi również pytania dotyczące wpływu tych procesów na środowisko oraz spójności pomiędzy ekologicznym oczyszczaniem gleb a późniejszym recyklingiem metali, który sam w sobie nie zawsze jest przyjazny środowisku.

– **ekokataliza**, opracowana w 2008 roku przez zespół profesor Claude Grison jako kompleksowa metoda wykorzystująca fitoekstrakcję, rizofiltrację i biosorpcję. W tym podejściu biomasa roślinna jest waloryzowana poprzez innowacyjną koncepcję recyklingu ekologicznego. Wykorzystując zdolność niektórych roślin do biokoncentracji pierwiastków śladowych w korzeniach lub częściach nadziemnych, ekokataliza stosuje pochodzące z roślin metale jako katalizatory reakcji w chemii organicznej. Umożliwia to otrzymywanie cząsteczek organicznych w sposób inspirowany procesami biologicznymi i bardziej przyjazny środowisku. Ekokataliza doprowadziła do zasadniczej zmiany sposobu postrzegania biomasy pochodzącej z fitotechnologii – przestała być ona traktowana jako odpad zanieczyszczony, a zaczęła być postrzegana jako element naturalnego systemu rekultywacji o wysokiej wartości dodanej. Biomasa taka stanowi bowiem naturalny rezerwuar cennych metali przejściowych niezbędnych w syntezie organicznej. Innymi słowy, odpady mogą zostać przekształcone w użyteczne, innowacyjne i inspirujące substancje chemiczne. [13-15]

Chemiczna waloryzacja biomasy rozwijana w ramach ekokatalizy umożliwia jednoczesne uwzględnienie aspektów ekologicznych, technologicznych i ekonomicznych. Korzyści ekonomiczne nie są w tym przypadku osiągane kosztem środowiska, lecz mogą wspierać procesy remediacji terenów zanieczyszczonych. Ekokataliza nie jest jedynie nową metodą katalizy, ale stanowi element szerszego, holistycznego podejścia uwzględniającego trwałe relacje pomiędzy działalnością człowieka a biosferą. Ekologia związana z zieloną i zrównoważoną chemią przestaje być wyłącznie koncepcją teoretyczną lub przedmiotem dyskusji naukowych, a staje się praktycznym narzędziem umożliwiającym przejście od tradycyjnego modelu przemysłowego do gospodarki opartej na zasadach zrównoważonego rozwoju. Podejście to może również inspirować instytucje publiczne do wspierania transformacji przemysłu w kierunku nowych, odnawialnych technologii zdolnych jednocześnie wspierać rekultywację środowiska oraz rozwój społeczno-gospodarczy. Wszystkie niezbędne elementy są obecnie dostępne, aby przyczynić się do oczekiwanej odnowy przemysłowej opartej na nowej wizji zielonej chemii. [9-15]

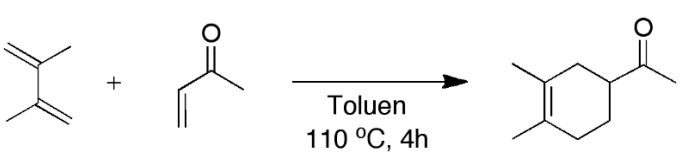
1. Zastosowanie ekokatalizatorów polimetalicznych w reakcjach chemicznych

1.1. Reakcja Dielsa-Aldera katalizowana przez ekokatalizatory cynkowe (EcoZn)

Reakcja Dielsa–Aldera jest jedną z ważniejszych reakcji w chemii organicznej, ponieważ pozwala na szybką budowę złożonych struktur cząsteczkowych. Ta pericykliczna reakcja zachodząca pomiędzy sprzężonym dienem i dienofilem, prowadzi do utworzenia wieloczłonowych pierścieni często o skomplikowanej strukturze. Jej szczególne znaczenie wynika z możliwości otrzymywania produktów w sposób regio- i diastereoselektywny, a także z faktu, że w jednym etapie mogą powstawać cząsteczki zawierające kilka centrów stereogenicznych. [16,17] Jednak pomimo dużego potencjału do zastosowania w przemyśle, reakcja ta ma pewne wady takie jak: konieczność stosowania wysokiej temperatury oraz katalizatorów metalicznych, tak więc poszukiwania alternatywnych rozwiązań na usprawnienie reakcji Dielsa–Aldera i pokonanie tych przeszkód są ciągle aktualne.

Do testów na zastosowanie ekokatalizatorów cynkowych (EcoZn) w modelowej reakcji Dielsa–Aldera wykorzystaliśmy ekokatalizatory osadzone na montmorylonicie K10 inspirując się wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi zastosowania glin i zeolitów jako katalizatorów tej reakcji. [18,19] Jako reakcję modelową wybraliśmy cykloaddycję 3-buten-2-onu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem. Proces prowadziliśmy w toluenie w temperaturze 110°C przez 4 godziny. Zastosowanie katalizatora ekologicznego osadzonego na K10, użytego w ilości odpowiadającej 0,1 ekwiwalentu Zn, pozwoliło na otrzymanie oczekiwanego produktu z konwersją 92%. Dla porównania zastosowanie samego montmorylonitu K10 pozwoliło na otrzymanie produktu finalnego z konwersją 44%, a zastosowanie komercyjnego $ZnCl_2$ prowadziło do finalnego produktu z konwersją 67%, natomiast reakcja bez katalizatora dawała zaledwie 6% konwersji. Potwierdzając użyteczność ekokatalizatorów w modelowej reakcji Dielsa-Aldera przebadaliśmy także szerszy zakres dienów i dienofili pokazując, że reakcja ta działa znakomicie niezależnie od stosowanych substratów. [20]

Tabela 1. Reakcja Dielsa-Aldera katalizowana przez ekokatalizatory cynkowe (EcoZn)
Table 1. Diels-Alder reaction catalyzed by zinc ecocatalysts (EcoZn)



Lp.	Warunki reakcji	Konwersja (%)
1	bez katalizatora	6
2	$ZnCl_2$ (0,1 ekw.)	67
3	EcoZn (0,1 ekw. Zn)	59
4	Montmorylonit K10 - EcoZn	92
5	Montmorylonit K10	44

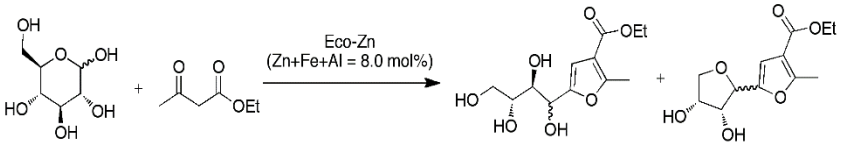
Do przygotowania ekokatalizatorów wykorzystaliśmy dwa gatunki hiperakumulatorów cynku – *Noccaea caerulescens* oraz *Anthyllis vulneraria*, które są zdolne do akumulowania około 120 000 ppm Zn(II) w spopielonych częściach nadziemnych. Proces otrzymywania ekokatalizatorów obejmował spopielenie biomasy, zadanie pozostałości kwasem solnym w podwyższonej temperaturze, a następnie odparowanie kwasu i osadzenie uzyskanego ciała stałego na montmorylonicie K10. Analizy XRF i ICP-MS wykazały obecność znacznych ilości Zn(II) i Fe(III), które mogą pełnić funkcję centrów kwasów Lewisa odpowiedzialnych za aktywność katalityczną otrzymanych materiałów. Istotną zaletą ekokatalizatorów jest możliwości ich odzyskania po reakcji i ponownego wykorzystania. Po reakcji katalizator oddziela się na drodze filtracji, przemywa toluenem i eterem dietylowym, suszy w 150°C przez 5 godzin, a następnie używano ponownie. Taki odzyskany ekokatalizator nie traci swojej aktywności i jego ponowne zastosowanie prowadzi do oczekiwanych produktów z konwersją powyżej 90%.[20]

1.2. Reakcja Garcia González katalizowana przez ekokatalizatory cynkowe (EcoZn)

Kolejną reakcją, w której postanowiliśmy przetestować potencjał ekokatalizatorów była reakcja Garcii Gonzáleza. [21] Reakcja ta polega na kondensacji węglowodanów (heksoz i pentoz) ze związkami β-dikarbonylowymi i prowadzi do powstania polihydroksyalkilowych furanów. [22] Związki te są interesującymi blokami budulcowymi z dużym potencjałem do wykorzystywania w dalszych transformacjach chemicznych, takich jak utlenianie, redukcja czy synteza oligomerów. [23,24] Reakcja Garcii Gonzáleza jest uznawana za proces zgodny z założeniami zielonej chemii ze względu na wysokie wydajności, stosunkowo łagodne warunki prowadzenia oraz możliwość wykorzystania biomasy jako źródła substratów [4]. W ramach optymalizacji warunków reakcji zauważyliśmy, że najlepsze wyniki otrzymuje się prowadząc ją w fazie stałej, wykorzystując SiO_2 jako materiał

wspomagający lepszy kontakt reagentów oraz proces mieszania a jednocześnie katalizator tej reakcji. [25]

Tabela 2. Reakcja Garcia González katalizowana przez ekokatalizatory cynkowe (EcoZn)
Table 2. Garcia González reaction catalyzed by zinc ecocatalysts (EcoZn)



Lp.	Warunki reakcji	Konwersja (%) niecyklicznych furanów	Konwersja (%) cyklicznych furanów
1	$ZnCl_2$ (4.0 mol%), bez rozpuszczalnika, 50°C, 24h	10	15
2	Eco-Zn (Zn 4.0 mol%), bez rozpuszczalnika, 50°C, 24h	35	4
3	Eco-Zn (Zn 4.0 mol%), bez rozpuszczalnika, SiO_2, 50°C, 24h	65	2
4	$ZnCl_2$ (4.0 mol%), bez rozpuszczalnika, SiO_2, 50°C, 24h	11	13
5	$ZnCl_2$+$FeCl_3$+$AlCl_3$, SiO_2, 50°C, 24h	0	49
6	EcoZn (Zn 4.0 mol%), bez rozpuszczalnika, SiO_2, 85°C, 24h	0	97

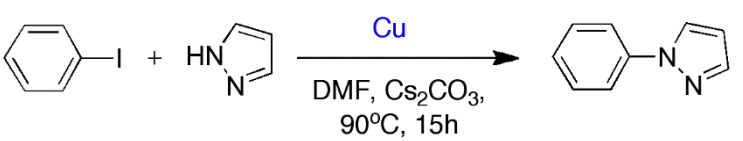
Dzięki zastosowanemu podejściu wykorzystującemu ekokatalizę w zależności od rodzaju zastosowanych substratów uzyskano produkty z wydajnościami od 38 do 98%. Szczególnie interesującą cechą opracowanego układu była możliwość kontroli przebiegu reakcji poprzez zmianę temperatury. W temperaturze 50°C dominowało tworzenie polihydroksyalkilowych niecyklicznych furanów, natomiast w temperaturze 85°C niemal selektywnie powstawały produkty cyklizacji. Takiej możliwości sterowania selektywnością nie obserwowano wcześniej dla klasycznych katalizatorów stosowanych w reakcji Garcii Gonzáleza. Ponadto, eksperymenty porównawcze wykazały, że sam nośnik SiO_2 charakteryzował się bardzo niską aktywnością katalityczną. Również komercyjny $ZnCl_2$, będący klasycznym katalizatorem tej reakcji, prowadził do niższych wydajności i gorszej selektywności niż ekokatalizator. Co więcej, mieszanina komercyjnych soli $ZnCl_2$, $FeCl_3$ i $AlCl_3$ nie odtwarzała właściwości katalitycznych materiału pochodzenia roślinnego. Wyniki te wskazały więc jasno, że o aktywności katalizatora decyduje nie tylko obecność poszczególnych metali, ale także ich specyficzna organizacja w polimetalicznych strukturach, które pochodzą z biomasy roślinnej. Co ciekawe zaobserwowaliśmy

także możliwość wielokrotnego wykorzystania ekokatalizatora. Po zakończeniu reakcji materiał w postaci ciała stałego był oddzielany, przemywany octanem etylu w celu wyekstrahowania produktów reakcji i suszony, a następnie ponownie wykorzystywany. Po czterech kolejnych cyklach wydajność reakcji zmniejszyła się nieznaczenie przy zachowaniu niemal niezmienionego składu katalizatora. Źródłem wykorzystanej biomasy były dwa gatunki roślin hiperakumulujących cynk: *Noccaea caerulescens* (Brassicaceae) oraz *Anthyllis vulneraria* (Fabaceae), zebrane na terenie dawnej kopalni cynku w Saint-Laurent-Le-Minier we Francji. Rośliny te są zdolne do gromadzenia bardzo dużych ilości cynku w częściach nadziemnych (około 120 000 ppm Zn w spopielonej biomasie). Biomasa została poddana kalcynacji w temperaturze 400°C, a następnie ekstrakcji kwasem solnym, co doprowadziło do otrzymania polimetalicznych katalizatorów zawierających głównie połączenia Zn, Fe i Al w postaci chlorków o charakterze kwasów Lewisa. [21]

1.3. Reakcja Ullmanna katalizowana przez ekokatalizatory miedziowe (EcoCu)

Bardzo interesującym aspektem ekokatalizy jest możliwość wykorzystania biomasy pochodzącej nie tylko z roślin lądowych, ale także z roślin wodnych, które wykazują właściwości hiperakumulujące metale. Taką właśnie koncepcję wykorzystaliśmy tworząc nową generację ekokatalizatorów miedziowych (Eco-Cu) otrzymywanych z biomasy roślin wykorzystywanych w procesach fitoekstrakcji i rizofiltracji. Celem badań było połączenie remediacji środowiska wodnego z wykorzystaniem pozyskanej biomasy jako źródła metali do produkcji katalizatorów do reakcji sprzęgania Ullmanna. [26] Jest to jedna z najważniejszych metod tworzenia wiązań C–N i C–O. Reakcje tego typu są szeroko wykorzystywane w syntezie farmaceutyków, agrochemikaliów oraz materiałów funkcjonalnych. Klasycznie reakcja Ullmanna wymaga wysokich temperatur, dużych ilości miedzi oraz obecności specjalnych ligandów poprawiających aktywność katalityczną. [27-29] Jako modelową reakcję Ullmanna katalizowaną ekokatalizatorem miedziowym wybraliśmy arylowanie pyrazolu jodobenzenem. Reakcję prowadzono w DMF w obecności Cs_2CO_3 jako zasady i w obecności jedynie 1 mol% miedzi zawartej w katalizatorze. [26]

Tabela 3. Reakcja Ullmanna katalizowana przez ekokatalizatory miedziowe (EcoCu)
Table 3. Ullmann reaction catalyzed by copper ecocatalysts (EcoCu)



Lp.	Warunki reakcji	Konwersja (%)
1	$CuCl_2$	48
2	CuCl	76
3	CuO	9
4	EcoCu8	85

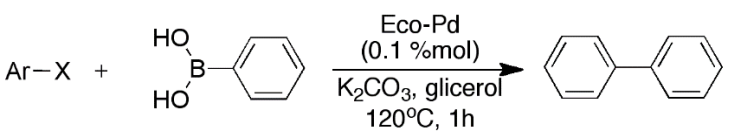
Badania porównawcze wykazały, że katalizatory poddane aktywacji HCl były znacznie bardziej aktywne od materiałów poddanych tylko kalcynacji. Najlepsze wyniki uzyskano dla katalizatora Eco-Cu8, którego zastosowanie zapewniało wydajność testowej reakcji syntezy 1-fenylopirazolu przy zawartości jedynie 1 mol% Cu na poziomie 85%. Dla porównania zastosowanie komercyjnego $CuCl_2$ skutkowało wydajnością 48% przy takim samym stężeniu miedzi, a CuO jedynie 9%. Nawet CuCl, uznawany za jeden z najaktywniejszych katalizatorów reakcji Ullmanna, zapewniał niższą wydajność, bo tylko 76% niż Eco-Cu8. Rozszerzenie zakresu substratowego o inne heterocykliczne związki azotowe, wykazało, że szczególnie dobrze reagują pyrazol i imidazol. Natomiast, badania różnych halogenków arylowych wykazały wysoką skuteczność reakcji dla jodków, bromków, a nawet chlorków arylowych. Ponadto, najlepszy katalizator Eco-Cu8 zastosowaliśmy także w syntezie eterów arylowo-alkilowych. Reakcje sprzęgania fenoli z halogenkami arylowymi przebiegały z bardzo wysokimi wydajnościami, często przekraczającymi 98%, przy zastosowaniu zaledwie 1 mol% miedzi i bez dodatku dodatkowych ligandów. Produkty zawierające grupy nitrowe, ketonowe, cyjanowe czy metoksylowe otrzymywano z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Wykorzystana biomasa do przygotowania katalizatorów Eco-Cu pochodziła z dwóch rodzajów fitotechnologii. W przypadku fitoekstrakcji zastosowano *Anisopappus chinensis*, roślinę tolerującą wysokie stężenia miedzi występującą na terenach pogórniczych w Katandze (Demokratyczna Republika Konga), gdzie średnie stężenie Cu w częściach nadziemnych wynosiło około 230 mg g^{-1} suchej masy. W przypadku ryzofiltracji wykorzystano gatunki *Bacopa monnieri*, *Lolium multiflorum* oraz *Eichhornia crassipes*, które akumulowały jony Cu(II) z roztworów wodnych. Najwyższą zdolność akumulacji miedzi wykazała *Eichhornia crassipes*, której korzenie zawierały do 2,55% Cu w suchej masie. [26] Do otrzymania katalizatorów zastosowano standardową procedurę. Po zbiorze biomasa została wysuszona, spopielona w temperaturze 550 °C, a następnie poddana aktywacji kwasem solnym. W wyniku tego procesu otrzymano katalizatory Eco-Cu, zawierające polimetaliczne układy miedzi, żelaza, wapnia, potasu i innych pierwiastków obecnych naturalnie w biomasie roślinnej. Analizy ICP-MS, XPS, TEM i XRD wykazały, że katalizatory Eco-Cu różnią się znacząco od klasycznych

soli miedzi. W najbardziej aktywnym katalizatorze (Eco-Cu8, otrzymanym z korzeni *E. crassipes*) zawartość miedzi wynosiła około 10% masowych. Badania XPS potwierdziły obecność głównie Cu(II), natomiast obserwacje TEM wykazały obecność dobrze rozproszonych nanocząstek miedzi o rozmiarach 4–8 nm osadzonych w matrycy mineralnej.

1.4. Reakcja Suzuki katalizowana przez ekokatalizatory palladowe (EcoPd)

Kolejnym zastosowaniem ekokatalizatorów otrzymanych z biomasy roślin wodnych uzyskanych w procesie fitoremediacji wody skażonej metalami jest kataliza reakcji sprzęgania związków heteroarylowych Suzuki. [30] Jest to jedna z najważniejszych metod tworzenia wiązań C–C prowadzących do związków biarylowych wykorzystywanych w syntezie farmaceutyków, materiałów funkcjonalnych i związków biologicznie aktywnych. [31] Szczególnym wyzwaniem pozostają reakcje z udziałem substratów heterocyklicznych, ponieważ obecność atomów azotu lub siarki może prowadzić do dezaktywacji katalizatora palladowego poprzez tworzenie trwałych kompleksów metalu. [32, 33] Reakcję modelową stanowiło sprzęganie 2-bromotiofenu z kwasem fenyloboronowym. W przeciwieństwie do wielu klasycznych procedur reakcji Suzuki wymagających stosowania ligandów fosfinowych lub dodatków stabilizujących, [34] reakcję prowadzono bez ligandów i bez dodatków katalitycznych. Jako zasadę zastosowano jedynie K_2CO_3, uznawany za tani, łatwo dostępny i przyjazny środowisku reagent, [35] natomiast jako rozpuszczalnik wykorzystano glicerynę, będącą odnawialnym i biodegradowalnym rozpuszczalnikiem pochodzenia biologicznego. [36]

Rysunek 1. Reakcja Suzuki katalizowana przez ekokatalizatory palladowe (EcoPd)
Figure 1. Suzuki reaction catalyzed by palladium ecocatalysts (EcoPd)



Optymalizacja warunków wykazała, że zastosowanie glicerolu jako rozpuszczalnika zapewnia najwyższe konwersje spośród badanych rozpuszczalników. Przy zawartości jedynie 0,1 mol% Pd uzyskano całkowitą konwersję substratów po 4 godzinach reakcji. Zwiększenie stężenia katalizatora do 1 mol% pozwalało na zakończenie reakcji w ciągu jednej godziny. Co szczególnie istotne, nawet przy niezwykle niskim stężeniu katalizatora wynoszącym 0,001 mol% Pd możliwe było osiągnięcie 92% konwersji po 40 godzinach (TON = 92 000). Zakres substratowy obejmował liczne heterocykliczne halogenki arylowe. Sprzęganie 2-bromotiofenu

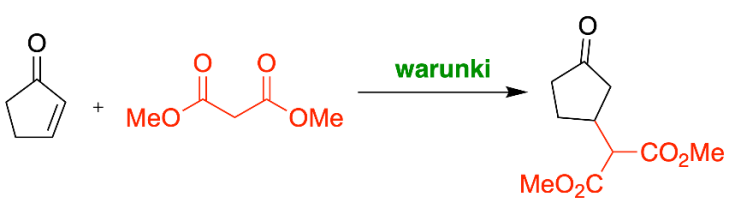
z kwasem fenyloboronowym przebiegało z wydajnością przekraczającą 99%, natomiast reakcja 3-bromopirydyny prowadziła do produktu z wydajnością izolowaną 85%. Dobre rezultaty uzyskano również dla pochodnych indolu oraz innych heterocykli zawierających siarkę i azot. Szczególnie ważne było wykazanie skuteczności katalizatora wobec substratów pirydynowych, które należą do najbardziej problematycznych reagentów w reakcjach Suzuki z uwagi na zdolność koordynacji do centrów palladowych. Ponadto, należy wspomnieć także o opracowaniu biologicznej metody odzysku palladu po zakończeniu reakcji. W trakcie procesu katalitycznego pallad przechodził do formy tzw. pallad czarny (Pd black), który można łatwo oddzielić przez filtrację. Następnie metal rozpuszczano i ponownie poddawano procesowi rizofiltracji z wykorzystaniem *E. crassipes*. Uzyskany w ten sposób katalizator $EcoPd_2$ zawierał około 11,1% Pd i wykazywał identyczną aktywność jak katalizator pierwotny. Proces odzysku i ponownego wykorzystania przeprowadzono czterokrotnie bez obserwowanego spadku aktywności katalitycznej. Co więcej, nie stwierdzono obecności palladu w produktach reakcji ani w warstwach organicznych po zakończeniu procesu, co świadczy o bardzo ograniczonym wymywaniu metalu z układu katalitycznego. W badaniach zastosowano roślinę wodną *Eichhornia crassipes* (hiacynt wodny), charakteryzującą się wyjątkowo wysoką zdolnością akumulacji metali z grupy platynowców w systemie korzeniowym. Podczas procesu rizofiltracji korzenie roślin eksponowano na roztwór zawierający jony Pd(II). Pallad był praktycznie całkowicie zatrzymywany w korzeniach, a jego transport do części nadwodnych był znikomy. Zawartość palladu w korzeniach osiągała około 0,9% suchej masy. Biomasa korzeniowa była następnie suszona, spalana w temperaturze 550°C, a otrzymany popiół poddawano aktywacji stężonym HCl, uzyskując ekokatalizator EcoPd zawierający około 11,7% palladu oraz naturalnie występujące w biomasie pierwiastki, takie jak Ca, K, Mg, Fe i Al. Badania TEM wykazały obecność nanocząstek palladu o rozmiarach 5–10 nm tworzących skupiska o wielkości 20–100 nm rozproszone w mineralnej matrycy pochodzenia biologicznego. Analizy XPS potwierdziły obecność palladu głównie w formie Pd(II), prawdopodobnie jako K_2PdCl_4. Specyficzna polimetaliczna struktura katalizatora odpowiada za jego wysoką aktywność i stabilność katalityczną. [30]

1.5. Reakcja Michaela katalizowana przez tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO)

Kolejnym ciekawym zastosowaniem ekokatalizatorów jest ich wykorzystanie w reakcji Michaela. [37] Dodatkowo, ta aplikacja posiada jeszcze jedną istotną nowość a mianowicie uproszczony sposób przygotowania ekokatalizatora bez aktywacji HCl, czyli odejście od klasycznej procedury stosowanej wcześniej dla katalizatorów EcoZn, EcoPd i EcoCu, gdzie popioły

roślinne poddawano obróbce stężonym HCl w celu przekształcenia tlenków metali w chlorki metali. W nowym podejściu biomasa roślinna po suszeniu i spalaniu jako popiół (materiał mineralny) wykorzystywana jest bezpośrednio do katalizowania reakcji, co znacząco poprawia ekologiczny profil procesu i jednocześnie znacząco ułatwia jego przeprowadzenie. Przygotowując tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO) wykorzystaliśmy biomasę pozyskaną z fitotechnologii środowiskowych, przede wszystkim z gatunków roślin bogatych w potas. Źródłem biomasy były liście hiperakumulatorów cynku: *Anthyllis vulneraria*, *Noccaea caerulescens* oraz *Arabidopsis halleri*, a także biomasa inwazyjnego gatunku *Fallopia japonica* oraz pospolitej wierzby *Salix alba*. Szczególnie interesującym surowcem okazała się *Fallopia japonica*, której duża dostępność oraz wysokie stężenia potasu i magnezu sprzyjały otrzymaniu aktywnych materiałów katalitycznych. Biomasa była suszona, a następnie poddawana obróbce termicznej w temperaturze 550°C, co prowadziło do usunięcia materii organicznej i otrzymania tzw. tlenkowych ekokatalizatorów cynkowych (EcoZnO) bez konieczności dalszej aktywacji chemicznej. W przeciwieństwie do wcześniejszych ekokatalizatorów palladowych, miedziowych i cynkowych (EcoPd oraz EcoCu i EcoZn), do przygotowania, których stosowaliśmy stężony HCl do wytwarzania aktywnych chlorków metali tutaj aktywność katalityczna wynikała bezpośrednio z mineralnego składu popiołów roślinnych. Analizy strukturalne wykazały wysoką zawartość potasu oraz obecność struktur takich jak $K_2Ca(CO_3)_2$, które odpowiadają za właściwości zasadowe materiału. [37] Tak otrzymane tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO) stosowaliśmy w reakcji addycji Michaela, jednej z częściej stosowanych metod tworzenia wiązań C–C wykorzystywanej w syntezie farmaceutyków, substancji zapachowych, agrochemikaliów czy materiałów funkcjonalnych. [38, 39] Reakcję prowadzono pomiędzy aktywowanymi związkami metylenowymi (np. dimetylomalonianem) a α,β-nienasyconymi ketonami. Szczególną cechą opracowanej metody było zastosowanie mechanochemii, czyli prowadzenie reakcji w młynie kulowym bez użycia rozpuszczalników.

Tabela 4. Reakcja Michaela katalizowana przez tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO)
Table 4. Michael reaction catalyzed by zinc oxide ecocatalysts (EcoZnO)



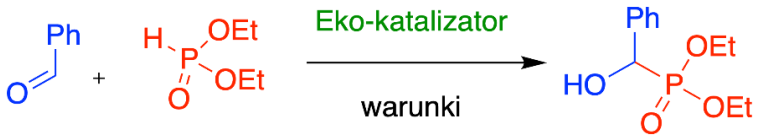
Lp.	Warunki reakcji	Konwersja (%) / Wydajność [%]
1	bez katalizatora, bez rozpuszczalnika, młyn kulowy (500rpm, 2h)	2
2	EcoZnO. bez rozpuszczalnika, malonian (10 ekw.), w kolbie, 2h	(99) / [83]
3	EcoZnO, bez rozpuszczalnika, malonian (1 ekw.), młyn kulowy (500rpm, 2h)	(99) / [85]
4	zawrót EcoZnO, bez rozpuszczalnika, malonian (1 ekw.), młyn kulowy (500rpm, 2h); 1 cykl, 2 cykl, 3 cykl, 4 cykl	(99) / (99) / (97) / (96)

Wykazaliśmy, że klasyczne słabe zasady, zwłaszcza K_2CO_3, skutecznie katalizują reakcję Michaela w warunkach mechanochemicznych. Zastąpienie klasycznych słabych zasad ekokatalizatorami otrzymanymi z biomasy roślinnej pozwoliło na przeprowadzenie badanych reakcji z równie dobrymi a czasami nawet lepszymi wynikami. Najlepsze wyniki otrzymaliśmy dla ekokatalizotora przygotowanego z biomasy pochodzącej z rośliny *Fallopia japonica*. Katalizator ten umożliwiał prowadzenie reakcji Michaela z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, porównywalnymi z wynikami uzyskiwanymi dla komercyjnego K_2CO_3. Wydajności produktów wynosiły zazwyczaj od około 80 do ponad 95%, w zależności od zastosowanych donorów i akceptorów Michaela. Reakcje przebiegały szybko, zwykle w ciągu 2–6 godzin, bez stosowania rozpuszczalników i przy niewielkiej ilości katalizatora. Istotnym osiągnięciem było wykazanie możliwości czterokrotnego recyklingu takiego ekokatalizatora bez utraty jego aktywności katalitycznej, co potwierdziło wysoką stabilność i praktyczną użyteczność tych katalizatorów. [37]

1.6. Reakcja hydrofosfonylowania substratów karbonylowych przez tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO)

Kolejną reakcją, w której zastosowaliśmy tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO) była reakcja hydrofosfonylowania substratów karbonylowych prowadząca do α-hydroksyfosfonianów. [40] α-Hydroksyfosfoniany stanowią ważną grupę związków fosforoorganicznych wykorzystywanych jako biologicznie aktywne substancje (m.in. inhibitory enzymów, środki przeciwpasożytnicze i insektycydy) oraz cenne syntony w syntezie organicznej. [41, 42] Najczęściej otrzymuje się je poprzez addycję dialkilowych fosfonianów zawierających wiązanie P–H do grupy karbonylowej aldehydów lub ketonów (reakcja Pudovika). [41, 42] Jako reakcję modelową wybrano addycję fosfonianu dietylu do benzaldehydu prowadzącą do dietylowego estru α-hydroksybenzylowego kwasu fosfonowego. W zoptymalizowanych warunkach reakcję prowadzono bez rozpuszczalnika przez 3 h w temperaturze 50°C.

Tabela 5. Reakcja hydrofosfonylowania substratów karbonylowych katalizowana przez tlenkowe ekokatalizatory cynkowe (EcoZnO)
Table 5. Hydrophosphonylation reaction of carbonyl substrates catalyzed by zinc oxide ecocatalysts (EcoZnO)



Lp.	Warunki reakcji	Konwersja (%) / Wydajność [%]
1	bez katalizatora, bez rozpuszczalnika, 3h, 50°C	0
2	EcoZnO. (5% mol Zn), bez rozpuszczalnika, 3h, 50°C	(97) / [95]
3	FeO+MgO+ZnO, bez rozpuszczalnika, 3h, 50°C	(78)
4	zawrót EcoZnO. bez rozpuszczalnika, 3h, 50°C; 1 cykl, 2 cykl, 3 cykl,	(97) / (96) / (94)

Metodę przetestowano dla szerokiej gamy aldehydów aromatycznych, alifatycznych i heteroaromatycznych a także różnych fosfonianów. W większości przypadków uzyskiwaliśmy bardzo wysokie konwersje (82–99%) oraz dobre do bardzo dobrych wydajności izolowanych produktów (72–90%). Reakcja okazała się natomiast mało skuteczna dla ketonów. Dla acetofenonu uzyskano jedynie 35–37% konwersji nawet po 20 godzinach ogrzewania w 70°C. Do przygotowania katalizatorów wykorzystano biomasę rośliny *Arabidopsis halleri,* znanego hiperakumulatora cynku. Materiał roślinny pochodził z dwóch silnie zanieczyszczonych metalami obszarów: okolic Olkusza w Polsce oraz Auby we Francji. Ekokatalizatory przygotowano analogicznie do tych stosowanych w reakcji addycji Michaela to znaczy bez etapu aktywowania kwasem mineralnym. Analizy MP-AES, XRPD, HRTEM oraz STEM-EDX wykazały, że katalizatory stanowią złożone układy polimetaliczne zawierające głównie Ca, K, Zn i Mg. Szczególnie interesujące było wykrycie mieszanych tlenków magnezu i cynku o składzie zbliżonym do $Mg_{0.88}Zn_{0.12}O$ oraz obecność niewielkich ilości układów MgO–FeO. Ekokatalizatory można było odzyskać i ponownie wykorzystać po odsączeniu po reakcji, przemyciu octanem etylu i wysuszeniu w piecu. Odzyskane katalizatory zachowywały wysoką aktywność przez pięć kolejnych cykli reakcyjnych. Konwersja spadła niewiele jedynie z 97% do 88% po piątym cyklu w przypadku ekokatalizatora uzyskaneg z biomasy zebranej w Polsce. Natomiast w przypadku ekokatalizatora uzyskanego z biomasy zebranej we Francji aktywność spadała znacznie szybciej, co można było powiązać ze zmniejszającą się zawartością magnezu w tym materiale po każdym zawrocie.

UWAGI KOŃCOWE

Ekokataliza stanowi innowacyjne podejście łączące fitoremediację z syntezą organiczną, w którym biomasa roślin hiperakumulujących metale jest wykorzystywana jako źródło katalizatorów. Zamiast traktować biomasę powstającą podczas oczyszczania gleb i wód jako odpad, przekształca się ją w wysokoaktywne materiały katalityczne zawierające m.in. Zn, Cu, Pd, Mn czy Mg. Ekokatalizatory z powodzeniem zastosowano w reakcjach Dielsa–Aldera, sprzęgania Ullmanna i Suzuki, reakcji Garcii Gonzáleza, reakcjach addycji Michaela oraz hydrofosfonylowaniu aldehydów. Za każdym razem katalizatory te charakteryzowały się wysoką aktywnością i selektywnością, często przewyższając komercyjne katalizatory oparte na pojedynczych metalach. Skuteczność ekokatalizatorów wynika z naturalnej polimetaliczności użytej biomasy, prowadzącej do efektów synergicznych pomiędzy poszczególnymi centrami aktywnymi. Szczególnie istotnym usprawnieniem w procesie przygotowania ekokatalizatorów było opracowanie nowej generacji ekokatalizatorów przygotowywanych wyłącznie poprzez obróbkę termiczną biomasy, bez konieczności jej aktywacji kwasem solnym. Podejście to dodatkowo zwiększa zgodność technologii z zasadami zielonej chemii. Najważniejsze zalety ekokatalizy obejmują wykorzystanie odnawialnych zasobów, zagospodarowanie biomasy pochodzącej z fitoremediacji, ograniczenie zużycia surowców mineralnych, możliwość recyklingu ekokatalizatorów oraz prowadzenie wydajnych procesów chemicznych zgodnych z założeniami zrównoważonego rozwoju i gospodarki obiegu zamkniętego.[43] Należy jednak podkreślić, że pomimo bardzo obiecujących wyników, ekokataliza pozostaje technologią wymagającą dalszych badań. Jednym z głównych wyzwań jest naturalna zmienność składu chemicznego biomasy, wynikająca z różnic gatunkowych roślin, właściwości gleby, warunków klimatycznych oraz stopnia zanieczyszczenia środowiska. Czynniki te mogą wpływać zarówno na całkowitą zawartość metali, jak i ich wzajemne proporcje w otrzymywanych ekokatalizatorach, co utrudnia pełną standaryzację materiałów. Dodatkowym wyzwaniem pozostaje ograniczona kontrola nad rozmieszczeniem i specjacją metali w strukturze katalizatora oraz pełnym zrozumieniem mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowane efekty synergiczne. W przyszłości rozwój zaawansowanych metod charakteryzacji materiałów oraz standaryzacja procedur przygotowania biomasy i ekokatalizatorów powinny umożliwić lepszą kontrolę ich właściwości oraz ułatwić wdrażanie tej koncepcji na większą skalę. Ograniczenia te nie zmieniają jednak faktu, że dotychczasowe wyniki wskazują na znaczny potencjał ekokatalizy jako nowego kierunku rozwoju zrównoważonej katalizy i gospodarki o obiegu zamkniętym. [43]

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson, Applied Catalysis A, 2001, **221**, 3.
[2] A. Corma, H. Garcia, Chemical Reviews 2003, **103**, 4307.
[3] N. Winterton, Green Chemistry 2001, **3**, G73.
[4] R.A. Sheldon, Chemical Society Reviews 2012, **41**,1437.
[5] D.J. Glass, w: B.D. Ensley, I. Raskin (red.), Phytoremediation of Toxic Metals: Using Plants to Clean Up the Environment, John Wiley & Sons, New York, 1999, s. 15.
[6] R.L. Chaney, Y.-M. Li, S.L. Brown, F.A. Homer, M. Malik, J.S. Angle, A.J.M. Baker, R.D. Reeves, M. Chin, w: N. Terry (red.), Phytoremediation of Contaminated Soil and Water, CRC Press, Boca Raton, FL, 2000, s. 408.
[7] Y.M. Li, R. Chaney, E. Brewer, R. Roseberg, J.S. Angle, A. Baker, R. Reeves, J. Nelkin, Plant and Soil 2003, **249**, 107.
[8] M. Mench, N. Lepp, V. Bert, J.P. Schwitzguébel, S. Gawronski, P. Schröder, J. Vangronsveld, Journal of Soils and Sediments, 2010, **10**,1039.
[9] M. Delplanque, S. Collet, F. Del Gratta, B. Schnuriger, R. Gaucher, B. Robinson and V. Bert, Biomass Bioenergy, 2013, **49**, 160.
[10] R. R. Brooks, M. F. Chambers, L. J. Nicks and B. H. Robinson, Trends Plant Sci., 1998, **3**, 359.
[11] Y.-M. Li, R. Chaney, E. Brewer, R. Roseberg, J. S. Angle, A. Baker, R. Reeves and J. Nelkin, Plant Soil, 2003, **249**, 107.
[12] G. Echevarria, A. J. Baker and J.-L. Morel, Agromining: Farming for Metals: Extracting Unconventional Resources Using Plants, Springer International Publishing, 2018.
[13] C. Grison, Environ. Sci. Pollut. Res., 2015, **22**, 5589.
[14] P.-A. Deyris and C. Grison, Curr. Opin. Green Sustainable Chem., 2018, **10**, 6.
[15] C. Grison and Y. Lock Toy Ki, Curr. Opin. Green Sustainable Chem., 2021, **29**, 100461.
[16] O. Diels, K. Alder, Justus Liebigs Annalen der Chemie 1928, **460**, 98.
[17] M. Juhl, D. Tanner, Chemical Society Reviews 2009, **38**, 2983.
[18] Y.V.S. Narayana Murthy, C.N. Pillai, Synthetic Communications 1991**, 21**, 783.
[19] C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, F. Figueras, L. C. De Menorval, P. J. Alonso, Journal of Catalysis 1992, **137**, 394.
[20] V. Escande, T. K. Olszewski, C. Grison Comptes Rendus Chimie 2014, **17**, 731.
[21] V. Escande, T. K. Olszewski, E. Petit, C. Grison ChemSusChem 2014, **7**, 1915.
[22] F. G. Gonzalez, Adv. Carbohydr. Chem. 1956, **11**, 97.
[23] A. K. Misra, G. Agnihotri, Carbohydr. Res. 2004, **339**, 1381.
[24] A. J. Moreno-Vargas, J. Jimenez-Barbero, I. Robina, J. Org. Chem. 2003, **68**, 4138.
[25] G. Bartoli, J. G. Fernandez-Bolanos, G. Di Antonio, G. Foglia, S. Giuli, R. Gunnella, M. Mancinelli, E. Marcantoni, M. Paoletti, J. Org. Chem. 2007, **72**, 6029.
[26] G. Clave, C. Garel, C. Poullain, B.-L. Renard, T. K. Olszewski, B. Lange, M. Shutcha, M.-P. Fauconc, C. Grison RSC Adv., 2016, **6**, 59550.
[27] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.,* 1903, **36**, 2382;
[28] F. Ullmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1904, **37**, 853
[29] A. Klapars, X. Huang and S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 2002, **124**, 7421.
[30] G. Clavé, F. Pelissier, S. Campidelli, C Grison Green Chem., 2017, **19**, 4093.
[31] P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, Chem. Rev., 2016, **116**, 12564.
[32] G. K. Rao, A. Kumar, J. Ahmed, A. K. Singh, Chem. Commun., 2010, **46**, 5954.
[33] Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade and H. Sajiki, Adv. Synth. Catal., 2010, 352, 718.

[34] A. Fihri, M. Bouhrara, B. Nekoueishahraki, J. M. Basset, V. Polshettiwar, Chem. Soc. Rev., 2011, **40**, 5181.
[35] A. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, Angew. Chem., Int. Ed., 2013, **52**, 7362.
[36] C. Vidal and J. Garcia-Alvarez, Green Chem., 2014, **16**, 3515.
[37] Y. Lock Toy Ki, Y.-M. Legrand, A. Garcia, F. Pelissier, T. K. Olszewski, C. Grison Molecules 2022, **27**, 3306.
[38] B.D. Mather, K. Viswanathan, K.M. Miller, T. E. Long, Prog. Polym. Sci. 2006, **31**, 487.
[39] M. Vasiloiu, P. Gaertner, K. Bica Sci. China Chem. 2012, **55**, 1614.
[40] P. Cybulska, Y.-M. Legrand, A. Babst-Kostecka, S. Diliberto, A. Lesniewicz, E. Oliviero, V. Bert, C. Boulanger, C. Grison, T. K. Olszewski Molecules 2022, **27**, 3075.
[41] Z. Radai, Z., G. Keglevich, Molecules 2018, **23**, 1493.
[42] T.K. Olszewski, Synthesis 2014, **46**, 403.
[43] Ecocatalysis: a unique combination of global ecology and green and sustainable chemistry. Ed. Claude Grison, Claire M. Grison. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **2025**.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 czerwca 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.6

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

ACETYLOCHOLINERGICZNE RECEPTORY NIKOTYNOWE TYPU α7 I ICH AKTYWATORY

NICOTINIC ACETYLCHOLINERGIC RECEPTORS OF α7 TYPE AND THEIR ACTIVATORS

Monika Jurowska[1], **Jarosław J. Panek**[1,*]

[1]*Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*
**e-mail: jaroslaw.panek@uwr.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Nikotynowe receptory acetylocholinergiczne
   1.1. Występowanie, rola i typowe agonisty nAChR
   1.2. Struktura receptorów nAChR typu α7
2. Epibatydyna jako ligand nAChR
   2.1. Epibatydyna – struktura i właściwości
   2.2. Oddziaływania ligand-receptor w układzie epibatydyna – nAChR α7
Uwagi końcowe
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Lic. Monika Jurowska jest studentką studiów magisterskich na kierunku Chemia, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Swoje zainteresowania obliczeniowym badaniem oddziaływania ligandów z receptorami nikotynowymi rozwija pod kierunkiem dr hab. Jarosława J. Panka.

https://orcid.org/0009-0004-3362-2372

Dr hab. Jarosław J. Panek, prof. UWr, otrzymał tytuł zawodowy magistra i stopień doktora na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego prowadząc badania pod kierunkiem prof. dr hab. Zdzisława Latajki. Stopień doktora habilitowanego także uzyskał na macierzystym Wydziale. Wśród jego zainteresowań badawczych znajdują się oddziaływania międzycząsteczkowe, zwłaszcza z zastosowaniem metod podziału energii oddziaływania (schemat rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii), oraz śledzenie dynamicznej natury oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Wśród stosowanych metod badawczych szczególnie ceni dynamikę w schemacie Cara-Parrinello oraz z użyciem klasycznych pól siłowych.

https://orcid.org/0000-0002-2952-9739

ABSTRACT

Receptors are an important class of proteins, ubiquitous in biology, most frequently located in the cell membranes. Their role is to transmit or amplify a signal, or modulate another biochemical process upon receiving a signal. The signal usually takes a form of a chemical messenger (ligand). This report summarizes the role and structure of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), as compared to the general concept of a protein receptor. Particular emphasis is put on the α7 type of nAChR. Details of the three-dimensional structure of the α7 nAChR and sequence comparisons are provided.

The second part of this report describes intermolecular interactions between a prominent nAChR ligand, epibatidine, and the binding site model. The quantum chemical Density Functional Theory approach with empirical dispersion correction allows for identification of the most important interactions: hydrogen bonds and stacking.

Keywords: nicotinic acetylcholine receptors, nicotine, epibatidine, interaction energy, DFT calculations

Słowa kluczowe: acetylocholinergiczne receptory nikotynowe, nikotyna, epibatydyna, energia oddziaływania, obliczenia DFT

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AS	– pełen model miejsca wiążącego, bez epibatydyny
ASX	– wskazany aminokwas w modelu miejsca wiążącego
DFT	– Teoria Funkcjonału Gęstości
ES	– cząsteczka epibatydyny jako ligand
FS	– pełen układ epibatydyna-model miejsca wiążącego
FSX	– układ epibatydyna-wskazany aminokwas
GPCR	– receptory sprzężone z białkiem G
nAChR	– acetylocholinergiczny receptor nikotynowy
PDB	– strukturalna baza danych Protein Data Bank

WPROWADZENIE

Białka receptorowe to, obok enzymów, jedna z podstawowych klas białek obecnych w organizmach żywych. Ich rolą jest odbieranie oraz przekazanie dalej sygnału o naturze przede wszystkim chemicznej, ale istnieją także receptory aktywowane mechanicznie, światłem, temperaturą, a nawet polem magnetycznym [1]. Jednak najbardziej rozpowszechnione są receptory aktywowane wiązaniem się z odpowiednią cząsteczką, zwaną ligandem. Przekazanie (transdukcja) sygnału to najprostsza rola receptora, możliwe jest także wzmocnienie sygnału (wiązanie cząsteczki wyzwala proporcjonalnie zwiększoną odpowiedź) lub jego włączenie (integrację) w inną ścieżkę biochemiczną (sygnał działa jak modulator procesu).

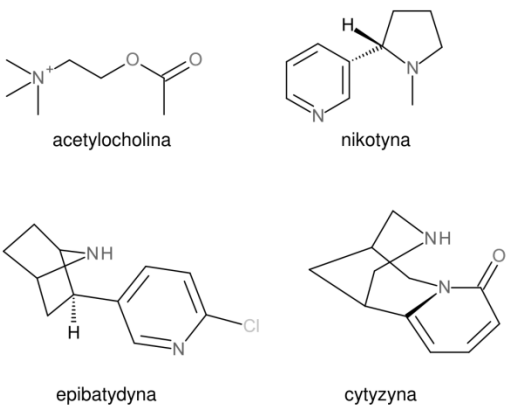
Typowym umiejscowieniem białek receptorowych jest błona komórkowa jako granica między obszarami o potencjalnie różnych parametrach biochemicznych (np. stężeniu jonów Na^+ / K^+). Istnieją też receptory wewnątrzkomórkowe, zwane jądrowymi receptorami dla hormonów, uczestniczące w regulacji transkrypcji genów, o znacznie powolniejszej (liczonej w godzinach i dłużej) odpowiedzi na sygnał w porównaniu z receptorami błonowymi [2]. W bieżącym opracowaniu skupiamy się na receptorach błonowych. Ich trzy podstawowe rodzaje to (a) receptory kanału jonowego, (b) receptory sprzężone z białkiem G (zwane GPCR – ang. G-Protein Coupled Receptors), oraz (c) receptory związane z kinazą. Z punktu widzenia układu nerwowego działającego na zasadzie zmian elektrycznego potencjału błonowego utrzymywanego przez aktywny transport jonów sodowych i potasowych, receptory kanału jonowego są najbardziej znaczące. Pod wpływem sygnału chemicznego – związania odpowiedniego liganda – zmieniają swoją przepuszczalność dla jonów powodując depolaryzację elektryczną, co jest równoznaczne z przekazaniem sygnału nerwowego. Takie receptory mogą występować w samym układzie nerwowym, jak też na styku nerw-mięsień [2].

Wśród receptorów kanału jonowego ważną rolę pełnią receptory czułe na acetylocholinę, podstawowy neuroprzekaźnik nerwów mięśniowych, występujący także w innych miejscach układu nerwowego. Acetylocholina jest dla tych receptorów ligandem (agonistą) endogennym, z którym są naturalnie skorelowane. Generalnie receptory cholinergiczne, reagujące na acetylocholinę, można podzielić na dwa rodzaje: receptory czułe dodatkowo na nikotynę, oraz na muskarynę [1]. Poniżej podsumowano stan wiedzy dotyczący nikotynowych receptorów acetylocholinergicznych (nAChR), w szczególności ich typu α7. Opisano także, za pomocą metod chemii kwantowej, szczegóły energii oddziaływania ważnego liganda nAChR – epibatydyny – z receptorem.

1. NIKOTYNOWE RECEPTORY ACETYLOCHOLINERGICZNE

1.1. WYSTĘPOWANIE, ROLA I TYPOWE AGONISTY nAChR

Nikotynowe receptory acetylocholinergiczne (nAChR) reagują na obecność nikotyny, ale nie są czułe na muskarynę; acetylocholina jest ich ligandem endogennym. Typowe ligandy (agonisty) nAChR, z ważnym wyjątkiem samej acetylocholiny, zawierają atom azotu w pierścieniu heterocyklicznym – patrz Rysunek 1.



Rysunek 1. Typowe aktywatory – agonistyczne ligandy nikotynowych receptorów acetylocholinowych.
Figure 1. Typical activators – agonist ligands of nicotinic acetylcholine receptors

Receptory nAChR są podstawowym elementem sygnałowym płytki nerwowo-mięśniowej, czyli synaptycznego połączenia aksonu nerwu ruchowego z komórką mięśniową. Pobudzony akson neuronu ruchowego wydziela acetylocholinę, która przechodzi przez synapsę i uruchamia nAChR komórki mięśniowej. Zaburzenia tego mechanizmu są przyczyną toksyczności licznych związków, jednak w wielu przypadkach celem toksyny nie jest nAChR. Związki fosforoorganiczne, w tym paralityczno-drgawkowe gazy bojowe (tabun, sarin, soman, VX) i pestycydy (paration), deaktywują enzym acetylocholinoesterazę. Enzym ten rozkłada acetylocholinę, jest więc konieczny dla zakończenia podawania sygnału. Jego blokada przez wymienione związki prowadzi do ciągłego skurczu i paraliżu mięśniowego. Inne silne toksyny – botulina czy toksyna tężcowa – działają na białka SNARE wyzwalające acetylocholinę, a zatem blokują wysłanie sygnału. Jednak warto zwrócić uwagę na niektóre alkaloidy – np. tubokurarynę (najsilniejszy alkaloid kurary) oraz pankuronium (steroidowy lek zwiotczający), których działanie medyczne oraz wysoka toksyczność wynikają właśnie z antagonistycznego blokowania nAChR [3].

Występowanie nAChR w centralnym układzie nerwowym jest przyczyną psychoaktywności i toksyczności nikotyny oraz licznych jej analogów – mózgowe nAChR są bowiem bardziej czułe na nikotynę od swoich odpowiedników w mięśniach szkieletowych [4]. Efekty mięśniowe (drgawki) występują przy dawkach nikotyny wyższych od tych powodujących efekty neurologiczne. Te ostatnie są dla nikotyny nietypowe w porównaniu z innymi związkami, bo małe dawki powodują pobudzenie, a większe – senność [5]. Podsumowując, obecność nAChR w ośrodkowym układzie nerwowym jest jedną z przyczyn psychoaktywnego działania wielu alkaloidów, w szczególności nikotyny.

1.2. STRUKTURA RECEPTORÓW nAChR TYPU α7

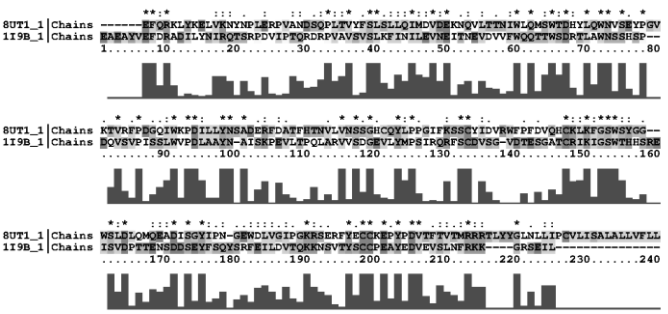
Białka nAChR są w ogólności pentamerami, złożonymi z podjednostek różnego rodzaju, oznaczanych literami α, β, γ, δ, ε. W ramach danego typu podjednostek także istnieją warianty: od α1 do α10, oraz od β1 do β4. Możliwość różnych połączeń podjednostek w pentamer powoduje duże zróżnicowanie tej rodziny receptorów, w ogólności dzielonej następująco [6]:

- typ I, neuronalny: jednostki α9, α10
- typ II, neuronalny: jednostki α7, α8
- typ III.1, neuronalny: jednostki α2, α3, α4, α6
- typ III.2, neuronalny: jednostki β2, β4
- typ III.3, neuronalny: jednostki β3, α5
- typ IV, mięśniowy: jednostki α1, β1, γ, δ, ε.

Pojedyncze typy jednostek zdolne do tworzenia funkcjonalnych receptorów homopentamerycznych to α7, α8, α9, α10 – pozostałe podjednostki tworzą hetero-pentamery. W dalszej części skupiono się na homopentamerach α7 jako typowych przedstawicielach neuronalnych nAChR, a zatem układach ważnych do badania analogów nikotyny i innych agonistów nAChR.

Porównanie sekwencji aminokwasowej części receptorowej przykładowego nAChR typu α7 dla dwóch organizmów tak różnych jak człowiek i błotniarka stawowa (*Lymnaea stagnalis*, ślimak słodkowodny) pokazuje, że receptor ten jest dość dobrze zachowany ewolucyjnie. Podobieństwo sekwencji widoczne jest na Rysunku 2, wykonanym z użyciem programu ClustalX 2.0 [7]. Pomocniczo, pod dopasowanymi sekwencjami widoczne jest graficzne wskazanie stopnia dopasowania danej pary reszt z obu białek – im wyższy słupek, tym większa zgodność. Wynik wskazuje na to, że białka nAChR są ewolucyjnie ważne. Ciekawe jest, że udało się sporządzić białko chimeryczne złożone z fragmentów ludzkich i pochodzących z błotniarki stawowej, zachowujące 64% identyczności i 71% podobieństwa z ludzkim nAChR α7, ciągle zdolne do wiązania epibatydyny, silnego agonisty receptorów nikotynowych [8]. Kilkakrotnie wspomniana

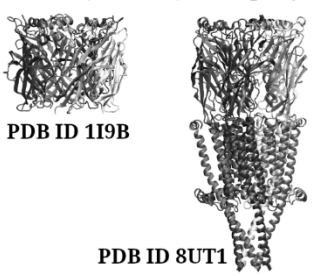
błotniarka stawowa jest modelowym organizmem do badań nad centralnym układem nerwowym – jej neurony są duże, co ułatwia ich identyfikację i pomiary fizyczne, jest ich też jedynie ok. 20 tys.



Rysunek 2. Dopasowanie sekwencji między ludzką (8UT1) a ślimaczą (1I9B) pozakomórkową domeną nAChR

Figure 2. Sequence alignment for the human (8UT1) and snail (1I9B) extracellular domain of nAChR

Jeśli nawet uznać, że podobieństwo sekwencji nie jest idealne czy choćby bardzo wysokie, to jednak struktura trójwymiarowa receptorów nAChR jest wysoce powtarzalna mimo zmian układu podjednostek. Pozakomórkowe domeny zawierające miejsca wiążące wykazują przewagę kartek β, a części transmembranowe są w typowy sposób wysoce helikalne. O stopniu rozwoju metod pomiarowych umożliwiających strukturalne badanie białek świadczy to, że jeszcze na początku XXI w. pomiar rentgenograficzny wiążącej ligandy domeny pozakomórkowej *L. stagnalis* (depozyt PDB 1I9B [9]) odczytano jako wielki sukces bezpośrednio obrazujący wiązanie agonisty, a tymczasem w 2024 roku dokonano pomiaru całej struktury ludzkiego nAChR α7, łącznie z fragmentami transmembranowymi (depozyt PDB 8UT1 [10]). Wymienione dwie struktury pokazano na Rysunku 3, przygotowanym z użyciem programu VMD 1.9.3 [11].



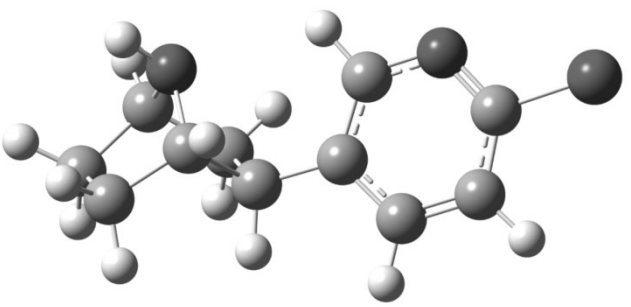
Rysunek 3. Trójwymiarowa struktura receptora acetylocholinergicznego z *L. stagnalis* (tylko domena pozakomórkowa, 1I9B) oraz ludzkiego nAChR α7 (8UT1).

Figure 3. Three dimensional structure of *L. stagnalis* acetylcholinergic receptor (extracellular domain only, 1I9B) and human nAChR α7 (8UT1).

2. EPIBATYDYNA JAKO LIGAND nAChR

2.1. EPIBATYDYNA – STRUKTURA I WŁAŚCIWOŚCI

Rdzenni mieszkańcy Ekwadoru od wieków używali epibatydyny jako trucizny, którą pokrywali lotki myśliwskie [12]. Jako osobną substancję odkrył ją w 1974 John Daly w ekstraktach ze skór drzewołazów trójbarwnych (*Epipedobates tricolor*, endemicznego płaza występującego w Ekwadorze), które zebrał z Charlesem Myersem wcześniej tego roku. Jednakże, ze względu na ograniczenia technologiczne oraz utrudnienia w pozyskaniu większych ilości ekstraktu, strukturę związku (patrz Rys. 4) udało się ustalić dopiero w 1992 roku za pomocą spektroskopii NMR [13].



Rysunek 4. Trójwymiarowa struktura epibatydyny
Figure 4. Three dimensional structure of epibatidine

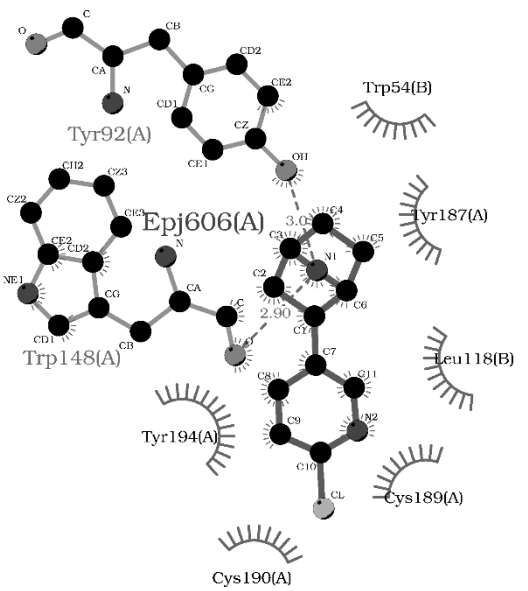
Epibatydyna ma bardzo silne (200 razy silniejsze od morfiny i 30 razy od nikotyny [12]) działanie przeciwbólowe dzięki jej oddziaływaniu z receptorami nAChR. Jak wspomniano powyżej, mają one wiele typów i podtypów. Można je podzielić na heteromeryczne i homomeryczne, pośród których α4β2 oraz α7 są odpowiednio białkami o najwyższej ekspresji. Występują one powszechnie w całym organizmie, więc cząsteczka oddziałująca z nimi może wywoływać wiele rozmaitych efektów. Epibatydyna jest właśnie taką cząsteczką i faktycznie jest dla niej obserwowane szerokie spektrum oddziaływania na organizm, np. może ona wywoływać reakcje związane z układem oddechowym, pokarmowym oraz krążenia [13]. Wyniki badań przeprowadzonych na przełomie XX i XXI w. wskazały, że wspomniane efekty uboczne są na tyle znaczące, iż nie udało się znaleźć dawki leczniczej dla epibatydyny, co zakończyło nad nią badania jako lekiem przeciwbólowym.

Obecnie uczeni skupiają się na jej pochodnych, które również wykazują silne działanie analgetyczne, ale również bardziej selektywnie wiążą się do części receptorów nAChR, a więc ich efekty uboczne nie są tak szerokie. Przykładem tego jest tebaniclina, która osiągnęła II fazę badań klinicznych, jednak, ze względu na dużą liczbę pacjentów wycofujących się z badania (spowodowały to efekty uboczne), profil farmaceutyczny uznano za niekorzystny [14]. Obecnie pochodne

epibatydyny są badane pod kątem działania przeciwbólowego oraz jako leki w walce z uzależnieniem od nikotyny [15] (co jest możliwe, gdyż epibatydyna oraz nikotyna razem należą do ligandów nAChR). Badania wykazały, że wywołuje ona bodziec dyskryminacyjny w zwierzętach modelowych (myszy), a więc jest możliwe, że taki sam efekt będzie obserwowany u ludzi.

2.2. ODDZIAŁYWANIA LIGAND-RECEPTOR W UKŁADZIE EPIBATYDYNA – nAChR α7

Znaczący skok w jakości uzyskiwanych struktur białkowych i nowe metody pomiarowe (mikroskopia elektronowa, pomiary czasowo-rozdzielcze) wzbogaciły w ostatnich latach wiedzę na temat struktury i allosterycznej modulacji receptorów nAChR. Wśród ligandów stosowanych przez badaczy znalazła się też epibatydyna, dzięki czemu struktura kompleksu tej cząsteczki z ludzkim receptorem nAChR jest znana i dostępna w bazie strukturalnej PDB jako depozyt 8UT1 [10]. Na podstawie tej struktury sporządzono mapę oddziaływań liganda z otoczeniem białkowym. Rysunek 5, przygotowany z użyciem programu LigPlot+ v.2.2.9 [16], przedstawia potencjalne wiązania wodorowe oraz oddziaływania o charakterze dyspersyjnym w kieszeni wiążącej epibatydynę. Zbadanie szczegółowej natury i ustalenie hierarchii tych oddziaływań ułatwi racjonalne projektowanie analogów epibatydyny.



Rysunek 5. Mapa oddziaływań epibatydyny z nAChR typu α7 – na podstawie depozytu PDB 8UT1
Figure 5. Interaction map for the epibatidine – nAChR α7 system – based on PDB deposit 8UT1

Wykorzystane w niniejszej pracy modele obliczeniowe, inspirowane mapą oddziaływań z Rysunku 5, utworzono na podstawie struktury 8UT1 z bazy PDB. Ponieważ model kieszeni wiążącej nie stanowi ciągłej grupy aminokwasów, nie prowadzono optymalizacji struktury, a wiązania do aminokwasów granicznych wysycano grupami metylowymi. Konsekwentnie stosowano poziom obliczeniowy B3LYP-D3/def2-TZVP w fazie gazowej, czyli teorię funkcjonału gęstości (DFT) z funkcjonałem hybrydowym B3LYP [17] jako model kwantowo-mechaniczny, bazę funkcyjną def2-TZVP z potrójnym wykładnikiem w powłoce walencyjnej [18] oraz poprawki dyspersyjne w sformułowaniu D3 [19]. Z uwagi na półilościowy charakter modelu nie stosowano poprawki na błąd superpozycji bazy. Wszystkie obliczenia kwantowo-chemiczne wykonane zostały z zastosowaniem pakietu Gaussian16 rev. C.01 [20].

Tabela 1. Całkowita energia układów FS, AS oraz ES podana w różnych jednostkach
Table 1. Total energies for the FS, AS and ES listed in different units

Układ	Energia		
	[Hartree]	[kcal/mol]	[kJ/mol]
FS	-6936.18861606	-4352524.07	-18210960.71
AS	-5939.37215529	-3727012.30	-15593819.45
ES	-996.733226168	-625459.54	-2616922.73

Energia oddziaływania, E_{int}, oszacowana w ramach zastosowanego poziomu teorii z wykorzystaniem danych w tabeli nr 1 oraz klasycznego wzoru $E_{int} = E_{FS} – (E_{AS} + E_{ES})$ wynosi -0,08323 Hartree, czyli -52,231 kcal/mol lub -218,532kJ/mol. Wartość ta, choć uzyskana bez relaksacji strukturalnej i mająca charakter półilościowy, wskazuje na wyraźne wiązanie epibatydyny do receptora, którego siła jest zgodna z literaturą [21], jednak nie pokazuje ona rodzajów tych oddziaływań, ani ich położenia w układzie. Dlatego wyznaczono energie oddziaływania epibatydyny z poszczególnymi resztami aminokwasowymi: $E_{int,X} = E_{FSX} – (E_{ASX} + E_{ES})$

Tabela 2. Całkowita energia FSX, ASX w Hartree oraz oszacowane energie oddziaływania ligandu z fragmentami receptora w wybranych jednostkach
Table 2. Total energies for FSX, ASX in Hartree and estimated interaction energies between the epibatidine ligand and parts of the receptor listed in different units

X	E_{FSX} [Hartree]	E_{ASX} [Hartree]	$E_{int,X}$ [kcal/mol]	$E_{int,X}$ [kJ/mol]
1 (Tyr92)	-1630.24527508	-633.508151664	-2.446	-10.232
2 (Trp148, Ser149)	-2085.68280596	-1088.91417806	-22.215	-92.947

3 (Tyr187)	-1630.24240284	-633.502388182	-4.260	-17.823
4 (Cys189, Cys190)	-2366.55869044	-1369.81858098	-4.319	-18.072
5 (Tyr194)	-1630.25524691	-633.509042373	-8.144	-34.075
6 (Trp54)	-1686.57753897	-689.839099287	-3.272	-13.688
7 (Leu108)	-1441.86776972	-445.131101798	-2.160	-9.036
8 (Leu118)	-1441.86065467	-445.118368552	-5.685	-23.787

Aby określić szczegóły oddziaływań, do powyższego wzoru podstawiono dane z tabeli 2. Najwyższą energię oddziaływania zaobserwowano dla grupy nr 2. W obrębie układu FS2 zidentyfikowano dwa silne oddziaływania (których geometria wskazuje na wiązanie wodorowe [21,22]) i jedno słabsze. W pierwszym wiązaniu biorą udział następujące atomy: azot z mostku grupy azabicyklo i związany z nim wodór, oraz tlen grupy karbonylowej z wiązania peptydowego między tryptofanem a seryną. Może to sprzyjać stabilizacji konformacji, jaką epibatydyna przyjmuje po związaniu do receptora, gdyż ta konformacja pozwala na utworzenie odpowiedniego wiązania wodorowego. Drugie wiązanie powstaje między azotem pierścienia pirydynowego a cząsteczką wody. Ostatnie oddziaływanie, jakie występuje w grupie nr 2, to prawdopodobnie stacking C-H$\cdots\pi$ między pierścieniem pirydynowym (źródłem gęstości elektronów π) a fragmentem Cα-H seryny. Grupa nr 5 wykazuje drugą z kolei najwyższą energię wiązania, pochodzi ona z oddziaływania stackingowego między wolnymi parami atomu tlenu grupy hydroksylowej tyrozyny oraz grupą pirydynową liganda [23,24]. Podobne oddziaływania występują w grupach nr 3 oraz 6 między grupą azabicyklo epibatydyny a pierścieniem aromatycznym, odpowiednio, tyrozyny i tryptofanu. W obu przypadkach energie oddziaływania są dość niskie, prawdopodobnie ze względu na niekorzystne ułożenie oddziałujących jednostek. Grupy nr 1, 4 oraz 7 wydają się nie mieć żadnych specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych z ligandem, a tylko siły dyspersyjne. Na tej podstawie można założyć, że we wszystkich grupach występuje komponent sił dyspersyjnych, mimo że większość układów wydaje się mieć również inne, silniejsze oddziaływania. Otrzymane wyniki posłużą w dalszych badaniach nad analogami epibatydyny i ich siłą wiązania z receptorem.

UWAGI KOŃCOWE

W przedstawionej pracy wskazano na ważną rolę pełnioną w organizmach przez nikotynowe receptory acetylocholinergiczne. Wielość typów podjednostek tworzących pentameryczne struktury nAChR utrudnia badania struktura-aktywność ligandów – analogów nikotyny czy epibatydyny, dlatego metody obliczeniowe będą ważnym składnikiem w wyznaczaniu obrazu oddziaływań międzycząsteczkowych w kompleksach nAChR – ligand. Przedstawiony schemat analizy oddziaływań epibatydyna – model miejsca wiążącego wskazuje na ważną rolę wiązań wodorowych, modyfikowaną jednak przez oddziaływania stackingowe oraz dyspersyjne. Choć model ma charakter półilościowy ze względu na zastosowanie struktury doświadczalnej receptora i brak pełnej optymalizacji struktury, to model poprawnie wskazuje preferencje konformacyjne epibatydyny w miejscu wiążącym wynikające z tworzenia się wiązań wodorowych. Uzyskane wyniki są bazą dla dalszych badań, także metodami dynamiki molekularnej z klasycznymi polami siłowymi.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy dziękują Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS) za czas obliczeniowy przyznany w ramach grantu nr 206.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] B. Alberts, K. Hopkin, D. Morgan, A. Johnson, K. Roberts, P. Walter, R. Heald. Podstawy biologii komórki. Wydawnictwo PWN, Warszawa, 2019.
[2] P. Graham. Chemia medyczna. Wydawnictwo PWN, Warszawa, 2019.
[3] I. Wenningmann, J. P. Dilger, Mol. Pharmacol., 2001, **60**, 790.
[4] O. F. Pomerleau, J. Rosecrans, Psychoneuroendocrin., 1989, **14**, 407.
[5] A. C. Parrott, Addiction, 1998, **93**, 27.
[6] N. Le Novère, J. P. Changeux, J. Mol. Evol., 1995, **40**, 155.
[7] M. A. Larkin, G. Blackshields, N. P. Brown, R. Chenna, P.A. McGettigan, H. McWilliam, F. Valentin, I. M. Wallace, A. Wilm, R. Lopez, J. D. Thompson, T. J. Gibson, D. G. Higgins, Bioinformatics, 2007, **23**, 2947.
[8] S.-X. Li, S. Huang, N. Bren, K. Noridomi, C. D. Dellisanti, S. M Sine, L. Chen, Nat. Neurosci., 2011, **14**, 1253.
[9] K. Brejc, W. J. van Dijk, R. V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A. B. Smit, T. K. Sixma, Nature, 2001, **411**, 269.
[10] S. M. Burke, M. Avstrikova, C. M. Noviello, N. Mukhtasimova, J.-P. Changeux, G. A. Thakur, S. M. Sine, M. Cecchini, R. E. Hibbs, Cell, 2024, **187**, 1160.
[11] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, J. Molec. Graph., 1996, **14**, 33.
[12] B. Salehi, S. Sestito, S. Rapposelli, G. Peron, D. Calina, M. Sharifi-Rad, F. Sharopov, N. Martins, J. Sharifi-Rad, Biomolecules, 2019, **9**, 6.
[13] H. M. Garraffo, T. F. Spande, M. Williams, Heterocycles, 2009, **79**, 207.
[14] S. Westlake, M. Jones, K. D. Sharma, J. Y. Xie, eNeurologicalSci, 2022, **28**, 100416.
[15] K. Luque-Sanchez, J. Felix, J. Bilbrey, L. Restrepo, M. Reeves, L. R. McMahon, J. L. Wilkerson, Adv. Drug Alcohol Res., 2023, **3**, 11622.
[16] R. A. Laskowski, M. B. Swindells, J. Chem. Inf. Model., 2011, **51**, 2778.
[17] A. D. Becke, J. Chem. Phys., 1993, **98**, 5648.

[18] F. Weigend, R. Ahlrichs, Phys. Chem. Chem. Phys., 2005, **7**, 3297.
[19] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, J. Chem. Phys., 2010, **132**, 154104.
[20] Gaussian 16, Revision C.01, 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, 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, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.
[21] L. Schaeffer, The Role of Functional Groups in Drug-Receptor Interactions. The Practice of Medicinal Chemistry: Fourth Edition. Elsevier Ltd., 2008.
[22] G. Bulusu, G. R. Desiraju, Indian Inst. Sci., 2020, **100**, 31.
[23] N. Mohan, K. P. Vijayalakshmi, N. Koga, C. H. Suresh, J. Comput. Chem., 2010, **31**, 2874.
[24] K. Kalra, S. Gorle, L. Cavallo, R. Oliva, M. Chawla, Nucl. Acids Res., 2021, **48**, 5825.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 września 2026 r.

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

Laureaci nagród Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk za rok 2025

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy stanowią część badań będących podstawą rozprawy doktorskiej pt. „*Interaction problem between the environmentally friendly modern food contact materials (FCMs) and food*”, która została wyróżniona Nagrodą Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk za najlepszą rozprawę doktorską w kategorii rozwoju technik rozdzielania w roku 2025.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.7

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

BIODEGRADOWALNE I ZDATNE DO RECYKLINGU MATERIAŁY DO KONTAKTU Z ŻYWNOŚCIĄ – INTERAKCJE Z ŻYWNOŚCIĄ I ICH ZNACZENIE DLA BEZPIECZEŃSTWA KONSUMENTÓW

BIODEGRADABLE AND RECYCLABLE FOOD CONTACT MATERIALS: INTERACTIONS WITH FOOD AND THEIR IMPLICATIONS FOR CONSUMER SAFETY

Karolina Brończyk[1,*], Agata Dąbrowska[1], Małgorzata Majcher[2]

[1]Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, ul Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
[2]Uniwersytet Przyrodniczy, Wydział Technologii Żywności i Żywienia, ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań
**e-mail: karolina.bronczyk@amu.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Metodologia
  1.1. Materiał badawczy
  1.2. Charakterystyka symulantów żywności
  1.3. Badania migracji
  1.4. Przygotowanie próbek do analizy chromatograficznej
  1.5. Chromatografia gazowa w układzie z detektorem wychwytu elektronów (GC-ECD)
2. Wyniki i dyskusja
Uwagi końcowe
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Karolina Brończyk uzyskała stopień doktora inżyniera w dyscyplinie nauki chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 2025 roku. W trakcie pracy badawczej zajmowała się oceną bezpieczeństwa materiałów biodegradowalnych oraz zdatnych do recyklingu, które są szeroko popularyzowane na rynku konsumenckim jako materiały do kontaktu z żywnością (*ang. Food Contact Materials, FCMs*). Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Analizy Śladowej UAM. Jej badania koncentrują się na rozwoju nowoczesnych metod analitycznych do oznaczania zanieczyszczeń środowiskowych. W pracy naukowej łączy chemię analityczną, elektrochemię oraz metody przetwarzania sygnałów. Jest współautorką publikacji w czasopismach międzynarodowych (m.in. Food Packaging and Shelf Life, Food Chemistry) oraz licznych wystąpień konferencyjnych. Odbyła pięć staży naukowych, w tym zagraniczny na University of Bath. Zrealizowała cztery projekty badawcze, finansowane przez firmę Giract oraz w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza. Obecnie kieruje grantem Preludium 23 Narodowego Centrum Nauki dotyczącym opracowania szybkiej metody oceny bezpieczeństwa materiałów opakowaniowych. Jest laureatką wielu nagród, w tym konkursu "Młodzi pracownicy Nauki" oraz "Wielkopolska dla Planety 2030".

https://orcid.org/0000-0001-9100-8670

Prof. UAM dr hab. inż. Agata Dąbrowska uzyskała stopnie doktora i doktora habilitowanego oraz tytuł profesora na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu – odpowiednio w latach 1999, 2015 i 2019. Jest autorką lub współautorką dwóch książek oraz ponad 40 publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych. W latach 2020–2023 była członkiem Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk. Jej doświadczenie zawodowe obejmuje badania z zakresu ochrony środowiska i chemii analitycznej.

https://orcid.org/0000-0002-9121-4586

Prof. dr hab. inż. Małgorzata Majcher specjalizuje się w chemii żywności, ze szczególnym uwzględnieniem analizy związków lotnych oraz badań profilu smakowo-zapachowego produktów spożywczych. Jest autorką lub współautorką ponad 70 publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych. Odbyła staże naukowe w Philips Environmental Lab w Reading (USA) oraz w dziale badań i rozwoju firmy Unilever we Vlaardingen (Holandia). Jej doświadczenie zawodowe obejmuje badania z zakresu chemii żywności, analizy instrumentalnej i sensorycznej.

https://orcid.org/0000-0003-4234-7881

ABSTRACT

Food contact materials (FCMs) manufactured from plant-based raw materials and bio-based plastics are increasingly used as sustainable alternatives to conventional plastics. However, information on the migration of low-molecular-weight organic contaminants from these materials remains limited. The aim of this study was to evaluate the migration of carbonyl compounds from selected plant-based FCMs (wheat bran, palm leaf, bamboo, sugarcane, wood, plant residues, recycled paper and bleached paper) and bio-based plastics (polylactic acid, biopolypropylene, thermoplastic starch and expanded polypropylene) into food simulants representing neutral, acidic, alcoholic, fatty, dry and frozen foods. Migration tests were performed under conditions corresponding to 2 h of contact at 70 °C. Carbonyl compounds were determined using a validated gas chromatography method with an electron capture detector (GC–ECD) following derivatization with O-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)hydroxylamine. The results demonstrated that both the type of FCMs and the type of food significantly affected intensity of migration. Plant-based materials, particularly wheat bran, palm leaf and bamboo, exhibited the highest total migration of carbonyl compounds, whereas bio-based plastics generally released considerably lower amounts of migrants. Among the tested simulants, the highest migration was observed for Tenax, followed by fatty and alcoholic food simulants. Formaldehyde was one of the most frequently detected carbonyl compounds, while hexanal, heptanal, nonanal and decanal were identified as dominant markers for selected materials. Exposure assessment based on the estimated daily intake (EDI) and comparison with the tolerable daily intake (TDI) for cancerogenic formaldehyde indicated no health concern for adults under the adopted exposure scenario. In contrast, the calculated EDI values for children reached or exceeded the TDI for several materials, highlighting the importance of considering sensitive population groups in the safety assessment of new FCMs. The findings demonstrate that, besides overall migration, the qualitative profile of migrating carbonyl compounds provides valuable information for evaluating the safety of plant-based and bio-based plastic FCMs.

Keywords: food contact materials, biodegradable materials, bio-based plastics, migration studies, food simulants, carbonyl compounds

Słowa kluczowe: materiały do kontaktu z żywnością, biodegradowalne materiały, biotworzywa, badania migracji, symulanty żywności, związki karbonylowe

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BAM	– miska z bambusa
BIOPP	– kubek z biopolipropylenu
EDI	– szacowane dzienne pobranie
EFSA	– Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności
EPP	– miska ze spienionego polipropylenu
FCMs	– food contact materials
GC-ECD	– chromatografia gazowa z detektorem wychwytu elektronów
GOZ	– gospodarka obiegu zamkniętego
GMP	– dobra praktyka produkcyjna
IAS	– intentionally added substances
LOD	– granica wykrywalności
LOQ	– granica oznaczalności
MB	– kubek ze skrobi termoplastycznej
NIAS	– non-intentionally added substances
PC	– kubek papierowy
PCW	– kubek papierowy, bielony
PFBHA	– O-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzylo)hydroksyloamina
PLA	– kubek z polilaktydu
PLB	– miska z liścia palmowego
PLR	– miska z pozostałości roślinnych
PPB	– miska z biopolipropylenu, barwiona
PSC	– talerz z trzciny cukrowej
PWB	– talerz z otrębów pszennych
RSD	– względne odchylenie standardowe
SML	– limit migracji specyficznej
SUP	– Single-Use Plastics
TDI	– tolerowane dzienne pobranie
WB	– miska z drewna
WHO	– World Health Organisation

WPROWADZENIE

Konwencjonalne tworzywa sztuczne należą do najważniejszych materiałów opracowanych w XX wieku i obecnie znajdują zastosowanie w niemal wszystkich gałęziach przemysłu. Ich powszechne wykorzystanie wynika z pożądanych właściwości, takich jak niewielka masa, przezroczystość, łatwość formowania, stosunkowo niskie koszty produkcji oraz wygoda transportu [1]. Globalna produkcja tworzyw sztucznych systematycznie wzrasta i w 2024 r. przekroczyła 430 mln ton [2]. Największym producentem jest Azja, odpowiadająca za ponad 54 % światowej produkcji, następnie Ameryka Północna (około 16 %) oraz Europa (12 %). Najważniejszym odbiorcą tworzyw sztucznych pozostaje opakowalnictwo, które odpowiada za prawie 40 % ich całkowitego zużycia. Dynamiczny rozwój tego sektora był związany przede wszystkim z upowszechnieniem opakowań jednorazowego użytku. Jednak narastająca ilość odpadów z tworzyw sztucznych, przy jednocześnie ograniczonych możliwościach ich recyklingu i biodegradacji, doprowadziła do globalnego kryzysu zanieczyszczenia środowiska, obejmującego ekosystemy lądowe i wodne oraz stanowiącego jedno z najważniejszych wyzwań ekologicznych XXI wieku [3].

W związku z obserwowanym kryzysem środowiskowym w ciągu ostatnich kilku lat w Unii Europejskiej wprowadzono szereg regulacji, których nadrzędnym celem jest wspieranie zrównoważonego rozwoju. Jedną z nich jest Dyrektywa (UE) 2019/904 z 5 czerwca 2019 r., powszechnie znana jako dyrektywa SUP (ang. *Single-Use Plastics*) [4], której głównym założeniem jest ograniczenie negatywnego wpływu produktów jednorazowego użytku z tworzyw sztucznych na środowisko oraz wspieranie rozwoju gospodarki o obiegu zamkniętym (GOZ) [5]. Podstawowe zasady GOZ opierają się na maksymalizacji wykorzystania zasobów, ponownym wykorzystaniu odpadów oraz zwiększaniu udziału surowców i źródeł energii odnawialnej [6]. W konsekwencji obserwowany jest dynamiczny rozwój alternatywnych materiałów opakowaniowych. Coraz częściej wykorzystywane są materiały biodegradowalne (np. otręby pszenne), zdatne do recyklingu (np. papier) oraz biotworzywa (np. polilaktyd), które postrzegane są jako bardziej zrównoważone substytuty dla konwencjonalnych polimerów ze względu na możliwość biodegradacji, kompostowania lub wykorzystania surowców odnawialnych przy zachowaniu pożądanych właściwości użytkowych [7].

Wdrażanie materiałów biodegradowalnych, nadających się do recyklingu i biotworzyw wiąże się jednak z wyzwaniami, które obejmują wysokie koszty produkcji, konieczność rozwoju infrastruktury gospodarki odpadami oraz nadal ograniczone możliwości recyklingu wielu grup polimerów [8-10]. Dodatkowym ograniczeniem pozostaje wykorzystanie surowców rolniczych do produkcji biotworzyw, co może zwiększać presję na użytkowanie gruntów [11]. Jednocześnie coraz szersze stosowanie nowych materiałów jako materiałów przeznaczonych do kontaktu z żywnością (FCMs) (ang. *Food Contact Materials*) rodzi pytania dotyczące ich bezpieczeństwa.

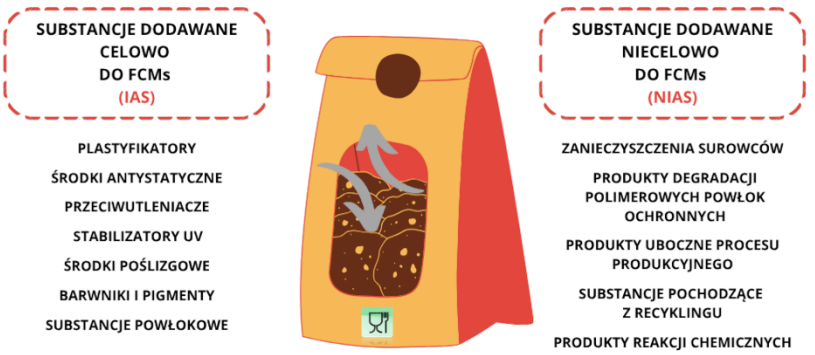
FCMs powinny być wytwarzane zgodnie z zasadami dobrej praktyki produkcyjnej (GMP), aby ograniczyć przenoszenie substancji do żywności w ilościach mogących stanowić zagrożenie dla zdrowia konsumentów lub powodować niedopuszczalne zmiany w składzie oraz właściwościach produktów spożywczych [12]. Jednak interakcje zachodzące pomiędzy FCMs a żywnością mogą prowadzić do jej zmian jakościowych i sensorycznych. Szczególnie niepożądanym zjawiskiem są migracje zachodzące głównie w przypadku substancji o niskiej masie cząsteczkowej, które mogą łatwo przenikać z materiału do żywności [13]. Zgodnie z prawem Ficka migracja zachodzi na drodze dyfuzji pomiędzy ośrodkami o różnym stężeniu aż do osiągnięcia stanu równowagi [13-15].

Ze względu na możliwość migracji związków chemicznych z FCMs do żywności ich bezpieczeństwo podlega ścisłej kontroli prawnej. W Unii Europejskiej ocenę ryzyka substancji stosowanych w FCMs prowadzi Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), natomiast wymagania dotyczące materiałów i wyrobów przeznaczonych do kontaktu z żywnością określa Komisja Europejska. Podstawowym aktem prawnym jest rozporządzenie Komisji (UE) nr 10/2011 (wraz z nowelizacją z dnia 23 września 2020 r.) [16,17], które ustanawia unijny wykaz substancji dopuszczonych do stosowania w produkcji materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych. Mimo że dla wielu FCMs wykonanych z surowców pochodzenia roślinnego, zdatnych do recyklingu i biotworzyw nie opracowano dotąd szczegółowych przepisów, podlegają one ogólnym wymaganiom dotyczącym bezpieczeństwa FCMs. Jednym z podstawowych elementów oceny zgodności FCMs z obowiązującymi regulacjami są badania migracji substancji do żywności lub symulantów żywności, wykonywane zgodnie z wytycznymi rozporządzeń Komisji (UE) nr 10/2011, 213/2018 oraz 1245/2020 [16-18]. W tych badaniach warunki czasu i temperatury kontaktu dobierane są tak, aby odzwierciedlały najbardziej niekorzystne przewidywane warunki użytkowania materiału, np. 2 h w temperaturze 70 °C dla krótkotrwałego kontaktu FCMs z gorącą żywnością.

Substancje migrujące z FCMs do żywności mogą pochodzić zarówno z zastosowanych surowców, jak i z procesów zachodzących podczas wytwarzania materiałów. Wyróżnia się substancje dodawane celowo (IAS) (ang. *intentionally added substances*) oraz niecelowo (NIAS) (ang. *non-intentionally added substances*), których przykłady przedstawiono na Rysunku 1. Dla wielu substancji IAS określono limity migracji specyficznej (SML) (ang. *specific migration limit*), wyznaczające maksymalną dopuszczalną ilość substancji mogącej migrować do żywności (wyrażone w µg/g żywności). Ponadto w procesie oceny ryzyka związanego z substancjami migrującymi z FCMs wykorzystywane są wskaźniki narażenia i toksyczności, takie jak szacowane dzienne pobranie (EDI) oraz tolerowane dzienne pobranie (TDI). Wartość EDI odzwierciedla przewidywane narażenie konsumenta na daną substancję, natomiast TDI określa ilość substancji, która może być pobierana codziennie przez całe życie bez istotnego ryzyka dla zdrowia. Zestawienie wartości EDI z TDI umożliwia ocenę bezpieczeństwa narażenia konsumentów na substancje migrujące z FCMs.

Szczególnie ważną grupę związków migrujących z FCMs do żywności stanowią niskocząsteczkowe związki karbonylowe, które mogą być obecne w roślinnych surowcach wykorzystywanych do produkcji oraz powstawać spontanicznie w wyniku degradacji składników materiałów opakowaniowych lub polimerowych powłok ochronnych [19-22]. Ich migracja jest zjawiskiem niepożądanym i wymaga stałego monitorowania. Niektóre aldehydy, w tym przede wszystkim formaldehyd, wykazują właściwości rakotwórcze, mutagenne lub uczulające [23], dlatego klasyfikowane są do grupy IAS. Zalecana wartość SML dla formaldehydu wynosi 15 µg/g żywności, a TDI ustalono na poziomie 150 µg/kg masy ciała/dobę (150 µg/kg m.c./dobę) [16]. Ponadto obecność mieszaniny nasyconych i nienasyconych aldehydów oraz ketonów w żywności może wskazywać na niepożądane zmiany profilu sensorycznego produktów, ponieważ związki te charakteryzują się bardzo niskimi progami wyczuwalności sensorycznej [24-27]. Do tej pory niskocząsteczkowe związki karbonylowe były oznaczane głównie w wodach mineralnych pakowanych w butelki z tworzyw sztucznych pochodzących z różnych rynków, m.in. japońskiego, brazylijskiego i irańskiego, przy czym ich stężenia zwykle mieściły się w zakresie od kilku do kilkudziesięciu µg/l [28–30]. Rosnące zainteresowanie FCMs wytwarzanych z surowców pochodzenia roślinnego, zdatnych do recyklingu oraz biotworzyw wymaga rozszerzenia badań nad ich bezpieczeństwem chemicznym. Ze względu na niewielką

masę cząsteczkową, wysoką reaktywność oraz zdolność do migracji do żywności niskocząsteczkowe związki karbonylowe mogą stanowić użyteczne markery procesów migracji oraz zmian zachodzących w materiałach podczas ich użytkowania.



Rysunek 1. Przykłady substancji celowo (IAS) oraz niecelowo (NIAS) dodanych w materiałach przeznaczonych do kontaktu z żywnością (FCMs), stanowiących potencjalne źródło migracji do żywności.

Figure 1. Examples of intentionally added substances (IAS) and non-intentionally added substances (NIAS) in food contact materials (FCMs), representing potential sources of migration into food.

Celem badań była ocena migracji niskocząsteczkowych związków karbonylowych z nowych FCMs wykonanych z surowców pochodzenia roślinnego, zdatnych do recyklingu oraz biotworzyw do symulantów imitujących żywność o różnym charakterze: neutralną, kwaśną, alkoholową, tłustą oraz suchą i mrożoną, zgodnie z warunkami odpowiadającymi kontaktowi materiału z żywnością przez 2 h w temperaturze 70 °C. Ponadto oceniono wpływ wybranych czynników na intensywność procesów migracji. Zastosowanie zoptymalizowanej metody chromatografii gazowej z detektorem wychwytu elektronów (GC-ECD), poprzedzonej etapem derywatyzacji, umożliwiło czułe oznaczanie śladowych stężeń związków karbonylowych migrujących z badanych materiałów do symulantów. Dla wybranych związków karbonylowych o szczególnym znaczeniu toksykologicznym przeprowadzono również ocenę narażenia konsumentów, opartą na obliczeniu EDI oraz jego porównaniu z wartościami TDI, co pozwoliło na ocenę potencjalnego ryzyka zdrowotnego wynikającego z migracji tych substancji do żywności.

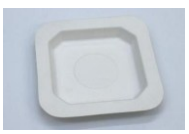
1. METODOLOGIA

1.1. MATERIAŁ BADAWCZY

Badania migracji przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnych na rynku FCMs, wykonanych z materiałów pochodzenia roślinnego, zdatnych do recyklingu oraz biotworzyw. Szczegółowy opis analizowanych materiałów wraz z fotografiami przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka badanych FCMs wraz z zastosowanymi skrótami oraz średnią masą naczynia (n = 10) ± odchylenie standardowe.

Table 1. Characteristics of the FCMs studied, including the abbreviations used and the mean mass of a container (n = 10) ± standard deviation.

Rodzaj analizowanego materiału		**Skrót**	**Średnia masa naczynia (n = 10) [g]**
	Talerz z otrębów pszennych	PWB	97,3±6,3
	Miska z liścia palmowego	PLB	10,8±3,4
	Miska z bambusa	BAM	5,1±0,4
	Talerz z trzciny cukrowej	PSC	10,6±0,7
	Miska z drewna	WB	1,5±0,1
	Miska z pozostałości roślinnych	PLR	10,3±0,6
	Kubek papierowy	PC	13,2±0,1
	Kubek papierowy, bielony	PCW	7,5±0,2
	Kubek z polilaktydu	PLA	4,5±0,1

	Kubek z biopolipropylenu	BIOPP	2,8±0,1
	Kubek ze skrobi termoplastycznej	MB	3,0±0,2
	Miska ze spienionego polipropylenu	EPP	12,9±0,1
	Miska z biopolipropylenu, barwiona	PPB	9,8±0,2

1.2. CHARAKTERYSTYKA SYMULANTÓW ŻYWNOŚCI

W badaniach migracji powszechnie stosuje się symulanty żywności, które umożliwiają prowadzenie eksperymentów w kontrolowanych i powtarzalnych warunkach. Każdy z symulantów odpowiada określonej kategorii żywności, zgodnie z rozporządzeniem (UE) nr 10/2011 (Tabela 2). Wodę destylowaną otrzymano poprzez oczyszczenie wody wodociągowej z zastosowaniem urządzenia Spring 25 (HLP Hydrolab Poland). Roztwory etanolu o stężeniach 10 %, 20 % i 50 % (v/v) przygotowano przez rozcieńczenie etanolu absolutnego (EMSURE®, Merck, Darmstadt, Niemcy), natomiast 3% (v/v) roztwór kwasu octowego otrzymano przez rozcieńczenie lodowatego kwasu octowego (EMSURE®, Merck, Darmstadt, Niemcy). Materiał Tenax® TA (polimer porowaty o wielkości cząstek 60–80 mesh, Merck, Darmstadt, Niemcy) przygotowano zgodnie z procedurą opisaną wcześniej [31] z pewnymi modyfikacjami. Przed użyciem 5 g materiału Tenax umieszczono w celulozowej gilzie ekstrakcyjnej i poddano ciągłej ekstrakcji zanieczyszczeń w aparacie Soxhleta przez 6 h, stosując 70 ml metanolu. Następnie materiał suszono przez 5 h w temperaturze 160 °C w laboratoryjnej suszarce, przechowywano w eksykatorze do czasu użycia, a bezpośrednio przed badaniami dokładnie homogenizowano.

Tabela 2. Wykaz symulantów żywności powszechnie stosowanych w badaniach migracji (zgodnie z rozporządzeniem (UE) nr 10/2011)

Table 2. List of food simulants commonly used in migration testing (in accordance with Regulation (EU) No 10/2011)

Symbol symulantu	Nazwa symulantu	Gęstość symulanta (kg/m^3)	Typ symulowanej żywności	Przykład symulowanej żywności
A*	10 % (v/v) etanol	984,71	Żywność neutralna	Woda mineralna niegazowana, miody
B	3 % (v/v) kwas octowy	1040	Żywność kwaśna	Zupy warzywne, soki owocowe
C	20 % (v/v) etanol	973,56	Żywność alkoholowa	Wina, piwa
D1	50 % (v/v) etanol	930,14	Żywność tłusta, emulsje typu olej w wodzie	Mleko i napoje mleczne
E	Tenax	-	Żywność sucha i mrożona	Makarony, ryż, lody

* w celu symulacji żywności neutralnej zastosowano również wodę destylowaną (gęstość = 1000 kg/m^3)

1.3. BADANIA MIGRACJI

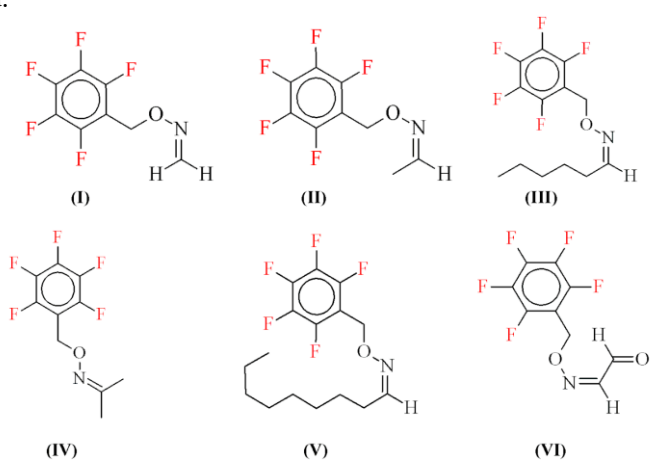
Procedury badań migracji wykonano zgodnie z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Komisji (UE) nr 10/2011 i dostosowano je do rodzaju zastosowanego symulanta żywności. W przypadku ciekłych symulantów, analizowane FCMs zważono, pocięto na fragmenty o wymiarach 1 × 1 cm, a następnie poddano ekstrakcji z użyciem 200 ml odpowiedniego roztworu: A (10 % (v/v) EtOH) oraz dodatkowo wody destylowanej, B (3 % (v/v) kwas octowy), C (20 % (v/v) EtOH) oraz D1 (50 % (v/v) EtOH) w temperaturze 70 °C przez 2 h. Stabilność temperatury w czasie zapewniono za pomocą magnetycznych mieszadeł grzewczych z funkcją regulacji temperatury, przy prędkości mieszania wynoszącej 300 obr./min. Masa materiału wykorzystanego w pojedynczej próbce odpowiadała połowie masy badanego naczynia, przy założeniu, że podczas użytkowania około połowa jego powierzchni pozostaje w kontakcie z żywnością. Po zakończeniu migracji próbki przefiltrowano i odwirowano w celu usunięcia pozostałości materiału.

W przypadku stałego symulanta żywności (Tenaxu) zalecana ilość wynosi 4 g na 1 dm^2 powierzchni FCMs. W związku z tym analizowane materiały pocięto na kawałki o wymiarach 5 × 5 cm, odpowiadające powierzchni 25 cm^2. Próbki umieszczono na szkiełkach zegarkowych, a następnie przykrywano 1 g uprzednio oczyszczonego i wysuszonego Tenaxu. W kolejnym kroku próbki owinięto folią aluminiową (w celu wyeliminowania możliwości parowania) i umieszczono w piecu nagrzanym do temperatury 70 °C na 2 h. Następnie Tenax ekstrahowano dwukrotnie przy użyciu 25 ml metanolu w ciągu 1 h w temperaturze otoczenia. Ekstrakty zatężono do objętości 4 ml poprzez odparowanie próżniowe (p = 850 hPa) i umieszczono w fiolkach ze szkła oranżowego.

Próbki kontrolne przygotowano analogicznie do próbek badanych, z pominięciem stosowania FCMs. Wszystkie analizy wykonano w trzech powtórzeniach, zarówno dla próbek badanych, jak i próbek kontrolnych.

1.4. PRZYGOTOWANIE PRÓBEK DO ANALIZY CHROMATOGRAFICZNEJ

Związki karbonylowe są dobrze rozpuszczalne w matrycach polarnych, dlatego ich wyodrębnienie wymaga specjalnego przygotowania próbek do analiz chromatograficznych. Oznaczenie jakościowe i ilościowe migrujących związków karbonylowych przeprowadzono przy użyciu techniki zaproponowanej wcześniej [32], po odpowiedniej optymalizacji. Technika ta opiera się na wstępnej derywatyzacji próbki odczynnikiem O-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzylo)-hydroksyloaminą (PFBHA), co pozwala na przekształcenie związków karbonylowych w mniej polarne i bardziej lotne etery oksymów (Rysunek 2). W przypadku większości aldehydów i ketonów powstają dwa izomery geometryczne: *E*- i *Z*-PFBHA, z wyjątkiem związków o budowie symetrycznej, takich jak formaldehyd.

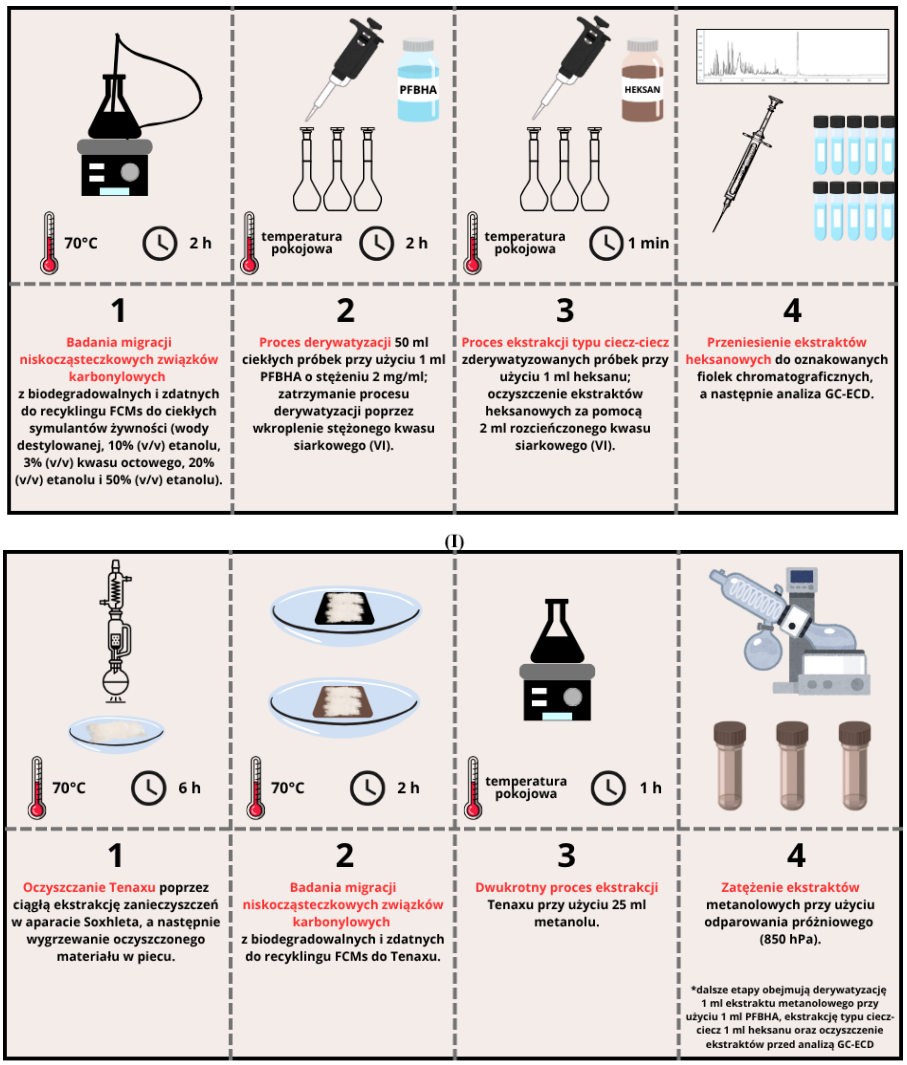


Rysunek 2. Przykładowe struktury eterów oksymów otrzymane w wyniku derywatyzacji odczynnikiem PFBHA następujących związków karbonylowych: (I) formaldehydu, (II) acetaldehydu, (III) heksanalu, (IV) acetonu, (V) nonanalu i (VI) glioksalu.

Figure 2. Examples of oxime ether structures obtained by derivatization of the following carbonyl compounds with PFBHA: (I) formaldehyde, (II) acetaldehyde, (III) hexanal, (IV) acetone, (V) nonanal, and (VI) glyoxal.

Do 50 ml ciekłych symulantów żywności oraz do 1 ml ekstraktu metanolowego dodano 1 ml wodnego roztworu PFBHA o stężeniu 2 mg/ml, a następnie inkubowano przez 1 h w temperaturze pokojowej. W celu zakończenia reakcji derywatyzacji dodano 50 µl stężonego kwasu siarkowego(VI). Powstałe etery oksymów ekstrahowano metodą ekstrakcji ciecz-ciecz (LLE) przy użyciu 1 ml heksanu przez 1 min. Następnie ekstrakt oczyszczono za pomocą 2 ml 0,1 M roztworu kwasu siarkowego(VI).

Ogólny schemat procedury wstępnego przygotowania próbek do jakościowego i ilościowego oznaczania niskocząsteczkowych związków karbonylowych, z uwzględnieniem podziału na ciekłe oraz stałe symulanty żywności, przedstawiono na Rysunku 3.

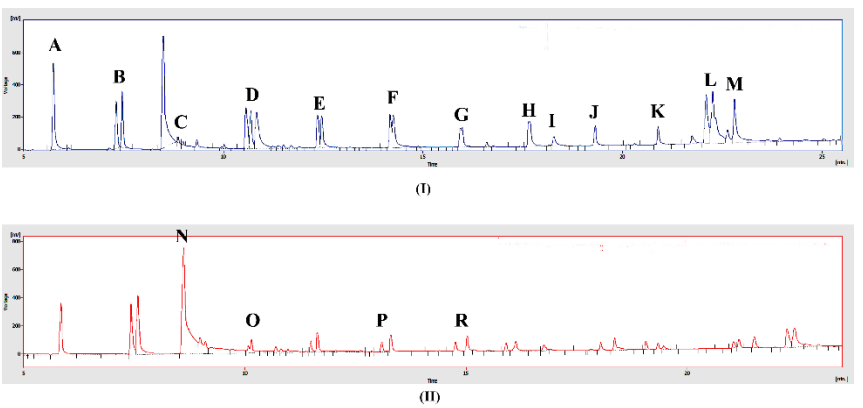


Rysunek 3. Schemat procedury oznaczania niskocząsteczkowych związków karbonylowych migrujących z biodegradowalnych, zdatnych do recyklingu FCMs oraz biotworzyw: (A) z wykorzystaniem ciekłych symulantów żywności, obejmującej badania migracji, derywatyzację, ekstrakcję ciecz–ciecz oraz analizę metodą GC-ECD; (B) z wykorzystaniem sorbentu Tenax, obejmującej kondycjonowanie sorbentu, badania migracji, ekstrakcję sorbentu metanolem, zatężanie ekstraktów oraz analizę metodą GC-ECD.

Figure 3. Schematic of procedures for determining low-molecular-weight carbonyl compounds migrating from biodegradable, recyclable and bio-based plastic FCMs: (A) using liquid food simulants, comprising migration testing, derivatization, liquid-liquid extraction, and GC-ECD analysis; (B) using Tenax sorbent, comprising sorbent conditioning, migration testing, sorbent extraction with methanol, extract concentration, and GC-ECD analysis.

1.5. CHROMATOGRAFIA GAZOWA W UKŁADZIE Z DETEKTOREM WYCHWYTU ELEKTRONÓW (GC-ECD)

Ekstrakty heksanowe analizowano metodą chromatografii gazowej przy użyciu urządzenia Fisons Instruments 8000 wyposażonego w detektor wychwytu elektronów 63 Ni (GC-ECD). Do kolumny chromatograficznej wprowadzano 0,5 µl ekstraktu za pomocą iniektora „on column". Do analizy zastosowano kapilarne kolumny chromatograficzne wykonane z topionej krzemionki: Rtx-5MS (Restek) (30 m × 0,25 mm średnicy wewnętrznej × 0,25 µm grubości warstwy), a jako kolumnę potwierdzającą Rtx-1301 (Restek) (30 m × 0,32 mm średnicy wewnętrznej × 0,5 µm grubości warstwy). Temperaturę wtryskiwacza ustawiono na 80 °C, natomiast przepływ gazu na 80 kPa. Jako gaz nośny zastosowano hel, a jako gaz uzupełniający dla detektora – azot. Analizy przeprowadzono w programie temperaturowym rozpoczynającym się od 80 °C przez 4 min, w dalszej kolejności zwiększano temperaturę do 240 °C z prędkością 7 °C/min, a następnie do 290 °C z prędkością 20 °C/min. Do gromadzenia i przetwarzania danych chromatograficznych wykorzystano oprogramowanie DataApex, Clarity 6.2, Czechy. Chromatogramy wzorców związków karbonylowych: aldehydów i ketonów przedstawiono na Rysunku 4.



Rysunek 4. Chromatogramy wzorców związków karbonylowych: (I) aldehydów – (A) formaldehyd, (B) acetaldehyd, (C) propanal, (D) butanal, (E) pentanal, (F) heksanal, (G) heptanal, (H) oktanal, (I) benzaldehyd, (J) nonanal, (K) dekanal, (L) glioksal, (M) metyloglioksal oraz (II) ketonów: (N) aceton, (O) pentan-2-on, (P) heksan-2-on, (R) oktan-3-on.

Figure 4. Chromatograms of carbonyl compound standards: (I) aldehydes – (A) formaldehyde, (B) acetaldehyde, (C) propanal, (D) butanal, (E) pentanal, (F) hexanal, (G) heptanal, (H) octanal, (I) benzaldehyde, (J) nonanal, (K) decanal, (L) glyoxal, (M) methylglyoxal, and (II) ketones: (N) acetone, (O) pentan-2-one, (P) hexan-2-one, (R) octane-3-one.

Oznaczenie ilościowe związków karbonylowych przeprowadzono z wykorzystaniem metody krzywej kalibracyjnej. Wszystkie standardy przygotowano metodą grawimetryczną w zakresie stężeń 1–30 µg/l. Liniowość krzywej kalibracyjnej obliczono jako współczynnik korelacji (R), którego wartość dla wszystkich analitów była większa niż 0,9996. Granicę wykrywalności (LOD) i granicę oznaczalności (LOQ) określono dla każdego analitu przy użyciu funkcji

„Statystyki regresji". Precyzję metody oceniono pod kątem powtarzalności i wyrażono jako względne odchylenie standardowe (RSD %). Wartość RSD% uzyskano poprzez analizę próbek w zoptymalizowanych warunkach, przy użyciu trzech powtórzeń i co najmniej pięciu punktów krzywej kalibracyjnej dla każdego analitu. Parametry analityczne wszystkich badanych substancji migrujących przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wykaz badanych związków karbonylowych z danymi chromatograficznymi: czasem retencji (min), równaniem krzywej wzorcowej (uwzględniające błędy pomiaru parametrów a i b, przedstawione w postaci $y = a(\pm SE)x + b(\pm SE)$), granicą wykrywalności (LOD), granicą oznaczalności (LOQ) oraz względnym odchyleniem standardowym (RSD)

Table 3. List of tested carbonyl compounds with chromatographic data: retention time (min), standard curve equation (includes measurement errors of parameters a and b and expressed in the form y=a(±SE)x+b(±SE)), limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ) and relative standard deviation (RSD)

Związek karbonylowy	Czas retencji (min)	Równanie krzywej kalibracyjnej	LOD (µg/l)	LOQ (µg/l)	RSD (%)
Formaldehyd	5.68	y=41(±2)x + 291(±24)	0.003	0.009	9.8
Acetaldehyd	8.10; 8.24	y=82(±3)x + 457(±42)	0.005	0.015	9.1
Aceton	8,56	y=184(±10)x + 1217(±158)	0.020	0.060	6.5
Propanal	8.94; 9.07	y=37(±2)x + 502(±65)	0.015	0.045	9.8
Butanal	10.65; 10.76	y=51(±3)x + 893(±25)	0.020	0.060	9.9
Pentan-2-on	11.25; 11.40	y=8(±1)x + 905(±166)	0.012	0.040	6.4
Pentanal	12.44; 12.54	y=57(±3)x + 906(±30)	0.020	0.080	9.9
Heksan-2-on	12.84; 13.05	y=7(±1)x + 787(±31)	0.020	0.080	6.4
Oktan-3-on	14.51; 14.76	y=5(±1)x + 534(±49)	0.060	0.190	5.2
Heksanal	15.15; 15.25	y=210(±4)x+622(±35)	0.003	0.009	6.4
Heptanal	16.95; 17.00	y=41(±1)x + 148(±4)	0.003	0.009	6.8
Oktanal	17.76	y=72(±3)x + 215(±28)	0.010	0.030	9.9
Benzaldehyd	20.12	y=38(±2)x - 60(±8)	0.010	0.030	8.8
Nonanal	20.38	y=26(±1)x + 122(±9)	0.010	0.030	8.7
Dekanal	21.00	y=15(±1)x + 148(±6)	0.020	0.090	9.9
Glioksal	23.23; 23.50	y=48(±2)x + 851(±28)	0.015	0.045	6.8
Metyloglioksal	23.84	y=22(±1)x +795(±9)	0.015	0.045	7.5

Wyniki oznaczeń wyrażone w µg/l przeliczano na µg/g symulanta, uwzględniając kolejne etapy przygotowania próbek oraz ilość symulanta zastosowanego w badaniu migracji. W pierwszej kolejności od wyników uzyskanych dla próbek badanych odejmowano wartości oznaczone w próbach zerowych, a następnie stężenia analitów wyznaczano na podstawie odpowiednich krzywych kalibracyjnych.

W przypadku ciekłych symulantów żywności uzyskane stężenia przeliczano na całkowitą ilość analitu w analizowanej próbce z uwzględnieniem objętości ekstraktu, a następnie na 1 g symulanta. W tym celu uwzględniano objętość symulanta zastosowaną w badaniu migracji oraz jego gęstość. Przyjęte wartości gęstości

wynosiły odpowiednio: 1000 kg/m³ dla wody, 984,71 kg/m³ dla 10 % etanolu, 1040 kg/m³ dla 3 % kwasu octowego, 973,56 kg/m³ dla 20 % etanolu oraz 930,14 kg/m³ dla 50 % etanolu.
W przypadku stałego symulanta żywności Tenax dodatkowo uwzględniano 12,5-krotne zatężenie ekstraktu wynikające z jego odparowania z 50 ml do 4 ml. Następnie ilość analitu przeliczano z uwzględnieniem objętości końcowego ekstraktu. Ponieważ do badania migracji stosowano 1 g Tenaxu, końcowe wyniki wyrażano w µg/g symulanta.

2. WYNIKI I DYSKUSJA

Analizowane FCMs podzielono na materiały pochodzenia roślinnego (w tym otręby pszenne, liść palmowy, bambus, trzcina cukrowa, drewno, pozostałości roślinne, papier z recyklingu i papier bielony) oraz biotworzywa (w tym polilaktyd, biopolipropylen (przezroczysty i barwiony), skrobia termoplastyczna oraz spieniony polipropylen) (skróty FCMs podsumowano w Tabeli 1).

W celu całościowej oceny migracji niskocząsteczkowych związków karbonylowych z badanych FCMs do żywności o różnym charakterze, zastąpionej przez odpowiednie symulanty, przedstawiono dwie uzupełniające się heat mapy (Rysunki 5 i 6). Pierwsza z nich obrazuje sumaryczne stężenia związków karbonylowych zidentyfikowane w symulantach żywności (wyrażone w µg/g symulanta). Ze względu na zmianę przepisów dotyczących badań migracji, żywność neutralną reprezentowano dwoma symulantami: wodą destylowaną oraz 10 % (v/v) roztworem etanolu, będącym aktualnie obowiązującym symulantem A.

Na podstawie danych zaprezentowanych na Rysunku 5 można wyraźnie zaobserwować, że zarówno rodzaj FCMs, jak i charakter żywności w istotny sposób determinują intensywność migracji związków karbonylowych. Najwyższe sumaryczne stężenia markerów odnotowano dla materiałów pochodzenia roślinnego, w szczególności dla PWB, PLB i BAM. W przypadku materiału PWB sumaryczne stężenia migrujących związków karbonylowych wynoszą od około 2,5 µg/g do ponad 24 µg/g. Z kolei z materiału PLB może migrować od około 0,5 µg/g do prawie 25 µg/g, podczas gdy z BAM od około 0,5 µg/g do ponad 22 µg/g. Obecność niskocząsteczkowych związków karbonylowych w FCMs pochodzenia roślinnego może być związana z naturalnymi procesami metabolicznymi zachodzącymi w roślinach. Związki te są również składową olejków eterycznych, nadających roślinom charakterystyczny aromat. Obecność niektórych lotnych związków organicznych w roślinach oraz ich emisja w warunkach stresu środowiskowego tworzy system obronny przed szkodnikami i infekcjami bakteryjnymi, a także stanowi sposób na powstrzymanie konkurencji [33]. Z drugiej strony związki karbonylowe mogą również powstawać jako produkty uboczne przetwarzania termicznego [24]. Ponadto mogą one stanowić składniki farb drukarskich lub lakierów oraz powłok ochronnych nakładanych na powierzchnię roślinnych FCMs [34,35]. Na podstawie danych zaprezentowanych na Rysunku 5 można zaobserwować znacznie niższą intensywność migracji markerów organicznych z biotworzyw, w szczególności z EPP oraz PPB, dla których wartości sumarycznej migracji związków karbonylowych nie przekraczały 10 µg/g symulanta.

Ponadto uzyskane wyniki wyraźnie pokazują, że charakter żywności (tj. neutralna, kwaśna, alkoholowa, tłusta oraz sucha i mrożona) ma istotny wpływ na intensywność migracji (Rysunek 5). Najwyższe stężenia związków karbonylowych zidentyfikowano w Tenaxie i wynosiły one od prawie 5 µg/g (z PCW) do ponad 24 µg/g żywności (z PLB). Jednak wysokie stężenia migrujących aldehydów i ketonów zidentyfikowane w tych próbkach mogą wynikać z dobrze rozwiniętej powierzchni właściwej Tenaxu (ponad 27 m^2/g), która jest znacznie wyższa od tej oznaczanej dla rzeczywistej suchej żywności (np. około 3 m^2/g dla płatków owsianych) [36]. Dlatego niektóre badania wskazują tę rozbieżność jako wadę Tenaxu jako symulanta, ponieważ może on prowadzić do przeszacowania stężeń migrujących związków w porównaniu z rzeczywistymi próbkami żywności [37-40]. Raporty te sugerują, że interpretacja wyników badań migracji z użyciem Tenaxu powinna być ostrożna. Należy jednak zauważyć, że wykrycie tych związków w FCMs nie oznacza jednoznacznie, że będą one migrować do rzeczywistych produktów spożywczych w warunkach ich użytkowania. Uzyskane wyniki mogą jednak wskazywać na potencjalną obecność substancji, których migracja do żywności powinna zostać poddana dalszej ocenie. Tym samym mogą stanowić podstawę do podejmowania działań ukierunkowanych na monitorowanie i ograniczenie potencjalnego ryzyka związanego z obecnością tych związków w FCMs.

Generalnie, porównując intensywność migracji związków karbonylowych z FCMs do innych symulantów, można zaobserwować następującą tendencję: żywność tłusta ≈ żywność alkoholowa > żywność neutralna - 10 % (v/v) EtOH > żywność kwaśna > żywność neutralna - H_2O. Intensywność migracji niskocząsteczkowych związków karbonylowych z wszystkich analizowanych FCMs była zdecydowanie wyższa do 10 % (v/v) etanolu niż do wody destylowanej, stosowanych jako symulanty żywności neutralnej. Te różnice mogą wynikać z większej zdolności ekstrakcyjnej roztworu etanolu, który intensyfikuje rozpuszczalność związków karbonylowych o bardziej rozgałęzionych strukturach i średniej polarności (np. heptanalu, oktanalu, nonanalu i dekanalu) oraz może powodować częściowe pęcznienie struktury materiałów biodegradowalnych, co sprzyja dyfuzji związków. Z tego względu w obowiązującym rozporządzeniu Komisji (UE) nr 10/2011 wodę destylowaną zastąpiono 10 % (v/v) roztworem etanolu jako standardowym symulantem A przeznaczonym do oceny migracji do żywności wodnej. Otrzymane wyniki potwierdzają, że zastosowanie wody destylowanej może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego potencjału migracyjnego związków karbonylowych z badanych FCMs.

Szczegółową analizę jakościową przeprowadzono dla ekstraktów uzyskanych z symulanta żywności suchej i mrożonej (Tenax) (Rysunek 6). Wybór ten wynikał z uzyskania najwyższych stężeń oraz najszerszego spektrum migrujących związków karbonylowych, co umożliwiło ich miarodajną identyfikację i porównanie profili chemicznych poszczególnych materiałów. Uzyskane wyniki wskazują, że FCMs różnią się nie tylko ilością migrujących związków, ale również składem jakościowym. Spośród wszystkich oznaczanych związków karbonylowych najwyższe stężenia zaobserwowano dla formaldehydu (5,67 µg/g) i heksanalu (8,53 µg/g) uwalniane z PLB, heptanalu (10,15 µg/g) z PLR, nonanalu (8,08 µg/g) z PC oraz dekanalu (5,91 µg/g) z PLA, podczas gdy pozostałe aldehydy i ketony

występowały zazwyczaj na znacznie niższych poziomach stężeń. Najbardziej złożonym profilem związków karbonylowych charakteryzowały się materiały PWB, PLB oraz BAM, w których jednocześnie oznaczono formaldehyd oraz szereg liniowych aldehydów alifatycznych. W przypadku PWB najwyższe wartości uzyskano dla heptanalu (7,97 μg/g) i nonanalu (5,77 μg/g), natomiast z PLB może migrować do żywności najwięcej pentanalu (2,74 μg/g) i heksanalu (8,53 μg/g). Z kolei w BAM dominowały heksanal (3,71 μg/g) i heptanal (7,79 μg/g). Obecność aldehydów o różnej długości łańcucha węglowego wskazuje na możliwość migracji zróżnicowanej grupy produktów degradacji składników materiałów pochodzenia roślinnego. Odmienny profil jakościowy zaobserwowano dla WB, w którym dominował heptanal w stężeniu 2,48 μg/g oraz podwyższone stężenia heksanalu (1,50 μg/g) i oktanalu (1,43 μg/g), podczas gdy formaldehyd oznaczono na niższym poziomie (2,29 μg/g). Z kolei materiał PC wyróżnia selektywną migracją nonanalu (8,08 μg/g), przy jednoczesnym braku większości pozostałych aldehydów, co sugeruje odmienny mechanizm powstawania migrujących produktów degradacji. W przypadku PLA charakterystyczna jest migracja dekanalu (5,91 μg/g), natomiast materiały MB i PPB wykazywały znacznie uboższy profil związków karbonylowych, ograniczony głównie do formaldehydu, propanalu, heptanalu oraz niewielkich ilości α-dikarbonyli (glioksalu i metyloglioksalu).

Niezależnie od rodzaju badanego materiału formaldehyd był jednym z najczęściej wykrywanych związków, co wskazuje na jego uniwersalne pochodzenie związane z degradacją polimerów lub dodatków technologicznych stosowanych podczas produkcji FCMs. Jednocześnie aldehydy o średniej długości łańcucha węglowego (C_3–C_7), stanowiły dominującą grupę migrujących związków. Natomiast aldehydy długołańcuchowe, takie jak nonanal i dekanal, występowały znacznie bardziej selektywnie i mogą stanowić potencjalne markery degradacji określonych typów materiałów. Glioksal i metyloglioksal oznaczono w większości próbek, jednak ich stężenia pozostawały niskie (0,01–2,16 μg/g), wskazując na ograniczony udział procesów prowadzących do powstawania α-dikarbonyli.

Uzyskane wyniki sugerują, że badane FCMs różniły się przede wszystkim profilem jakościowym migrujących związków karbonylowych, a nie jedynie ich całkowitą ilością. Materiały o porównywalnej intensywności migracji uwalniały odmienne grupy aldehydów i ketonów, co sugeruje różne mechanizmy degradacji ich składników oraz zróżnicowany wpływ na jakość sensoryczną żywności. Z punktu widzenia bezpieczeństwa żywności oznacza to, że ocena FCMs nie powinna opierać się wyłącznie na oznaczeniu migracji całkowitej, lecz również uwzględniać jakościowy profil migrujących związków, który może stanowić bardziej czuły wskaźnik zachodzących procesów degradacyjnych i potencjalnego oddziaływania materiału na żywność.

Rodzaj FCMs	Żywność neutralna-H_2O	Żywność neutralna-10% EtOH	Żywność kwaśna	Żywność alkoholowa	Żywność tłusta	Żywność sucha i mrożona
PWB	2,49	13,72	10,44	18,99	24,53	23,84
PLB	0,57	5,8	3,91	7,78	6,48	24,72
BAM	0,49	5,01	3,44	7,05	5,25	22
PSC	0,26	1,71	2,63	2,88	3,71	8,27
WB	0,26	3,04	2,38	2,22	3,09	12,74
PLR	0,37	3,81	0,93	8,6	1,48	22,78
PC	0,28	1,95	2,74	7,78	3,57	13,42
PCW	0,31	1,81	2,66	9,05	2,6	4,83
PLA	0,11	0,29	1,1	4,93	2,06	18,65
BIOPP	0,24	0,47	1,78	10,51	2,8	9,26
MB	0,14	0,49	0,46	13,82	0,9	7,34
EPP	0,11	0,33	0,93	1,76	3,36	8,56
PPB	0,11	1,07	1,05	2,19	2,83	8,01

Legenda
Stężenie (µg/g żywności)
0
1
5
10
15
20
25

Rysunek 5. Sumaryczne stężenia niskocząsteczkowych związków karbonylowych migrujących z badanych materiałów do kontaktu z żywnością (FCMs) do symulantów imitujących żywność (µg/g). Intensywność barwy odpowiada wartości oznaczonego stężenia (legenda).

Figure 5. Total concentrations of low-molecular-weight carbonyl compounds migrating from the tested food contact materials (FCMs) into food simulants (µg/g). Color intensity corresponds to the determined concentration value (figure legend).

Rodzaj FCMs	Form-aldehyd	Acet-aldehyd	Aceton	Propanal	Butanal	Pentanal	Heksanal	Heptanal	Oktanal	Nonanal	Dekanal	Glioksal	Metyloglioksal
PWB	4	<LOD	<LOD	1,82	1,46	0,62	0,81	7,97	<LOD	5,77	<LOD	0,26	1,14
PLB	5,67	<LOD	<LOD	2,29	1,34	2,74	8,53	2,15	0,96	<LOD	<LOD	<LOD	0,36
BAM	1,98	<LOD	<LOD	1,7	0,84	1,33	3,71	7,79	0,96	<LOD	<LOD	1,58	0,97
PSC	1,95	<LOD	<LOD	0,33	0,69	<LOD	0,83	1,37	0,82	<LOD	<LOD	1,23	0,51
WB	2,29	0,03	0,67	0,08	0,95	0,91	1,5	2,48	1,43	<LOD	<LOD	0,65	1,08
PLR	2,88	0,02	1,4	<LOD	<LOD	0,35	2,85	10,15	2,22	<LOD	<LOD	1,4	0,86
PC	1,72	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,47	<LOD	<LOD	8,08	<LOD	0,05	0,72
PCW	0,46	<LOD	1,09	<LOD	<LOD	<LOD	0,63	1,37	<LOD	<LOD	<LOD	0,15	0,65
PLA	3,63	0,07	<LOD	1,42	1,62	0,68	0,79	2,03	<LOD	1,1	5,91	0,61	0,79
BIOPP	2,1	0,02	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,58	1,59	1,4	<LOD	<LOD	2,16	0,89
MB	0,87	<LOD	<LOD	0,14	<LOD	<LOD	0,6	2,51	0,22	1,73	<LOD	0,01	0,67
EPP	2,08	<LOD	<LOD	1,03	0,69	<LOD	0,6	1,53	<LOD	<LOD	<LOD	0,9	1,08
PPB	2,09	<LOD	<LOD	0,52	0,76	<LOD	0,59	1,53	<LOD	<LOD	<LOD	1,53	0,99

Legenda
Stężenie (µg/g żywności)
0,1
0,5
1
2
5
10
15

Rysunek 6. Profil jakościowo-ilościowy niskocząsteczkowych związków karbonylowych migrujących z badanych materiałów do kontaktu z żywnością (FCMs) do żywności suchej i mrożonej (µg/g). Intensywność barwy odpowiada wartości oznaczonego stężenia (legenda).

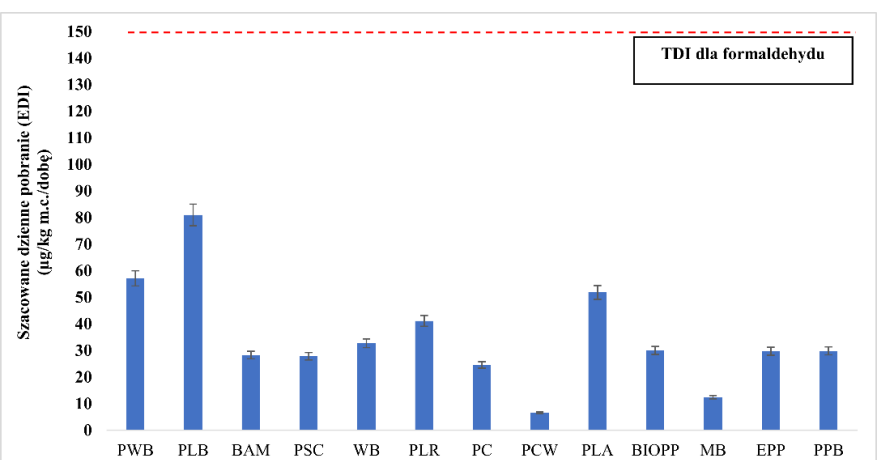
Figure 6. Qualitative and quantitative profile of low-molecular-weight carbonyl compounds migrating from the tested food contact materials (FCMs) into dry and frozen food (µg/g). Color intensity corresponds to the determined concentration value (figure legend).

Ze względu na powszechne występowanie formaldehydu we wszystkich analizowanych materiałach oraz jego istotne znaczenie z punktu widzenia bezpieczeństwa toksykologicznego, przeprowadzono ocenę narażenia konsumentów na ten związek (Rysunek 7). W tym celu obliczono EDI przy założeniu spożycia 1000 g żywności mającej kontakt z badanymi FCMs, dla osoby dorosłej o masie ciała 70 kg (Rysunek 7 I) oraz dziecka o masie ciała 15 kg (Rysunek 7 II). Uzyskane wartości EDI porównano z zalecanym TDI dla formaldehydu, wynoszącym 150 µg/kg m.c./dobę. Dla osoby dorosłej wszystkie obliczone wartości EDI znajdowały się znacznie poniżej wartości TDI, osiągając maksymalnie około 80 µg/kg m.c./dobę dla materiału PLB, co wskazuje na niewielkie ryzyko zdrowotne

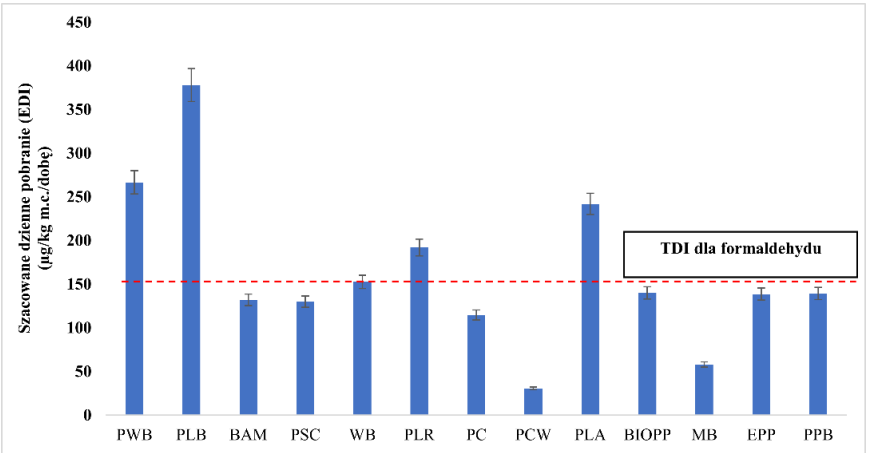
wynikające z narażenia na formaldehyd w przyjętym scenariuszu ekspozycji. Odmienną sytuację zaobserwowano dla dziecka o masie ciała 15 kg. Ze względu na mniejszą masę ciała wartości EDI były prawie 5-krotnie wyższe niż dla osoby dorosłej i dla części materiałów (PWB, PLB, WB, PLR oraz PLA) osiągały lub przekraczały wartość TDI. Wyniki te wskazują, że dzieci mogą stanowić grupę szczególnie narażoną na ekspozycję na formaldehyd migrujący z niektórych FCMs. Należy jednak podkreślić, że przedstawiona ocena ma charakter konserwatywny (worst-case scenario), ponieważ zakłada spożycie 1000 g żywności mającej kontakt z jednym rodzajem materiału oraz wykorzystuje najwyższe oznaczone stężenia migracji. Rzeczywiste narażenie konsumentów jest zazwyczaj niższe i zależy od rodzaju żywności, czasu kontaktu, warunków użytkowania materiału oraz zróżnicowanej diety.

Uzyskane wyniki wskazują, że mimo stosunkowo wysokiej migracji niskocząsteczkowych związków karbonylowych z części materiałów pochodzenia roślinnego, potencjalne ryzyko zdrowotne dla osób dorosłych pozostaje niewielkie. Jednocześnie wyniki podkreślają potrzebę uwzględniania grup szczególnie wrażliwych, zwłaszcza dzieci, podczas oceny bezpieczeństwa nowoczesnych FCMs.

Zaprezentowane rezultaty wraz z dyskusją wyraźnie wykazały, że zarówno rodzaj FCMs, jak i charakter żywności istotnie wpływają na intensywność oraz profil jakościowy migracji niskocząsteczkowych związków karbonylowych. Praca stanowi jednocześnie przykład wykorzystania i rozwoju nowoczesnych technik rozdzielania w analityce FCMs, umożliwiając kompleksową charakterystykę migrantów oraz identyfikację związków o potencjalnym znaczeniu toksykologicznym. Wyniki badań pogłębiają wiedzę na temat dwukierunkowych interakcji w układzie materiał–żywność. Wspierają ocenę bezpieczeństwa nowych opakowań na rynku konsumenckim, zapobiegają powszechnemu zjawisku "greenwashingu" oraz stanowią podstawę do rozwoju szybkich metod przesiewowych służących kontroli jakości różnorodnych materiałów stosowanych do pakowania żywności.



(I)



Rysunek 7. Szacowane dzienne pobranie (EDI) formaldehydu w wyniku migracji z badanych FCMs przy założeniu spożycia 1000 g żywności dziennie: **(I)** osoba dorosła o masie ciała 70 kg; **(II)** dziecko o masie ciała 15 kg. Czerwona linia przerywana oznacza wartość tolerowanego dziennego pobrania (TDI) dla formaldehydu.

Figure 7. Estimated daily intake (EDI) of formaldehyde resulting from migration from the investigated food contact materials (FCMs), based on an assumed daily food consumption of 1000 g: **(I)** adult with a body weight of 70 kg; **(II)** child with a body weight of 15 kg. The red dashed line represents the tolerable daily intake (TDI) for formaldehyde.

UWAGI KOŃCOWE

Badania przedstawione w niniejszym artykule stanowią część wyników uzyskanych w ramach nagrodzonej rozprawy doktorskiej pt. *Interaction problem between the environmentally friendly modern food contact materials (FCMs) and food*., której celem było opracowanie i zastosowanie zaawansowanych metod do oznaczania zanieczyszczeń migrujących z biodegradowalnych materiałów opakowaniowych do żywności. Oryginalność pracy polegała na połączeniu podejścia niecelowanego i celowanego w analizie złożonych układów. Pełny opis badań można znaleźć na stronie: https://repozytorium.amu.edu.pl/items/7f0c4208-5e19-4111-900d-f2ee49408d5f.

PODZIĘKOWANIE

Badania prowadzone w trakcie nauki w Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych UAM były wspierane przez granty: "European PhD in Flavor Research Awards" finansowany przez szwajcarską firmę Giract (Genewa), mini-grant doktorancki finansowany w ramach programu Inicjatywy Doskonałości-Uczelni Badawczej (102/13/SNŚ/0014) oraz Preludium 23 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (DEC-2024/53/N/ST4/02325), w których dr inż. Karolina Brończyk pełniła funkcję kierownika.

Dr inż. Karolina Brończyk składa wyrazy podziękowania Komitetowi Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk oraz firmie Altium International Sp. z o.o. za przyznanie nagrody w konkursie na najlepszą rozprawę doktorską związaną z rozwojem technik rozdzielania (edycja 2026).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] P.G.C.N.T. Pilapitiya, A.S. Ratnayake, Clean. Mater., 2024, 11, 100220.
[2] Plastics Europe, *Plastics – the Fast Facts 2025: Global and European Plastics Production and Economic Indicators*. [online], Plastics Europe, [dostęp: 2026-07-26].
[3] R.-S. Yu, S. Singh, Sustainability, 2023, 15, 13252.
[4] European Parliament and the Council, *Directive (EU) 2019/904 of 5 June 2019 on the reduction of the impact of certain plastic products on the environment*. [online], European Union, [dostęp: 2026-07-26].
[5] A. Di Bartolo, G. Infurna, and N. T. Dintcheva, Polymers, 2021, 13, 1229.
[6] T. D. Moshood, G. Nawanir, F. Mahmud, F. Mohamad, M. H. Ahmad, A. Abdul Ghani, Curr. Res. Green Sustain. Chem., 2022, 5, 100273.
[7] S. Steven, I. Octiano, Y. Mardiyati, AIP Conf. Proc., 2020, 2262, 040006.
[8] M. Mousavi, E. Kowsari, M. Gheibi, Z. A. Cheshmeh, T. Teymoorian, S. Ramakrishna, Mater. Circ. Econ., 2024, 6, 6.
[9] M. Mohery, A. Mindil, M. Soliman, J. Environ. Chem. Eng., 2024, 12, 111887.
[10] H. Fazal, K. Mehwish, K. A. Iffat, M. Sahid, A. Tariq, H. Muhammad, Mater. Today Sustain., 2025, 29, 101067.
[11] S. Jeremić, J. Milovanović, M. Mojičević, S. S. Bogojević, J. Nikodinović-Runić, J. Serb. Chem. Soc., 2020, 85, 1507.
[12] European Commission, *Commission Regulation (EC) No. 2023/2006 of 22 December 2006 on Good Manufacturing Practice for Materials and Articles Intended to Come into Contact with Food*. [online], European Commission, [dostęp: 2026-07-26].
[13] L. S. Kato, C. A. Conte-Junior, Polymers, 2021, 13, 2077.
[14] Y. Wang, X. Gao, B. Liu, Q. Lin, Y. Xia, J. Chromatogr. A, 2020, 1625, 461274.
[15] P. Schmid, F. Welle, Beverages, 2020, 6, 37.
[16] European Commission, *Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food*. [online], European Commission, [dostęp: 2026-07-26].
[17] European Commission, *Commission Regulation (EU) 2020/1245 of 2 September 2020 amending and correcting Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food*. [online], European Commission, [dostęp: 2026-07-26].
[18] European Commission, *Commission Regulation (EU) 2018/831 of 5 June 2018 amending Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food*. [online], European Commission, [dostęp: 2026-07-26].
[19] F. Akouesan, I. Paul-Pont, K. Tallec, A. Huvet, P. Doyen, A. Dehaut, G. Duflos, Sci. Total Environ., 2023, 857, 159318.
[20] M. Aznar, C. Domeño, J. Osorio, C. Nerín, Food Packag. Shelf Life, 2020, 26, 100552.
[21] F. Cincotta, A. Verzera, G. Tripodi, C. Condurso, Eur. Food Res. Technol., 2018, 244, 433.
[22] V. Dhaka, S. Singh, A. G. Anil, T. S. Sunil Kumar Naik, S. Garg, J. Samuel, M. Kumar, P. C. Ramamurthy, J. Singh, Environ. Chem. Lett., 2022, 20, 1777.

[23] World Health Organization, *Guidelines for Drinking-water Quality*, 4th ed. [online], World Health Organization, [dostęp: 2026-07-26].
[24] K. Marín-Morocho, S. Domenek, R. Salazar, Polymers, 2021, 13, 3769.
[25] J. Osorio, M. Aznar, C. Nerín, Food Chem., 2019, 285, 39.
[26] R. J. McGorrin, J. Agric. Food Chem., 2019, 67, 13778.
[27] P. Miralles, V. Yusà, Y. Sanchis, C. Coscollà, Molecules, 2021, 26, 7640.
[28] M. H. Dehghani, M. Farhang, A. Zarei, Int. Food Res. J., 2018, 25, 876.
[29] Y. Abe, N. Kobayashi, M. Yamaguchi, M. Mutsuga, A. Ozaki, E. Kishi, K. Sato, Food Chem., 2021, 344, 128708.
[30] I. M. M. Cardozo, J. Pereira dos Anjos, F. O. Campos da Rocha, J. B. de Andrade, Food Chem., 2021, 365, 130475.
[31] L. Rubio, L. A. Sarabia, M. C. Ortiz, Talanta, 2018, 182, 505.
[32] M. J. Sclimenti, S. W. Krasner, W. H. Glaze, H. S. Weinberg, *Ozone disinfection by products: Optimization of the PFBHA derivatization method for the analysis of aldehydes*, American Water Works Association Water Quality Technology Conference, San Diego, CA, USA, 1990.
[33] A. Dabrowska, J. Nawrocki, *Sci. Total Environ.*, 2013, 452, 1.
[34] M. Wrona, L. Aparicio, V. Alloca, R. Becerril, C. Nerín, E. Asensio, Food Packag. Shelf Life, 2024, 45, 101334.
[35] E. Asensio, L. Montañés, C. Nerín, Food Chem. Toxicol., 2020, 142, 111457.
[36] K. Bronczyk, A. Dąbrowska, K. Bielicka-Daszkiewicz, K. Milczewska, Food Chem., 2025, 144148.
[37] L. Rubio, L. Valverde-Som, L. A. Sarabia, M. C. Ortiz, J. Chromatogr. A, 2019, 1589, 18.
[38] M. Baele, A. Vermeulen, M. Claes, P. Ragaert, B. De Meulenaer, Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess., 2020, 37, 1.
[39] M. P. Elizalde, J. L. Aparicio, M. Rincón, Food Packag. Shelf Life, 2020, 23, 100444.
[40] D. Almeida Soares, I. Pereira, J. C. Pereira Sousa, R. A. Bernardo, R. C. Simas, B. G. Vaz, A. Rodriguez Chaves, Food Chem., 2023, 400, 134014.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 sierpnia 2026 r.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy stanowią część badań będących podstawą rozprawy doktorskiej pt. „*Projektowanie narzędzi (bio)analitycznych wykorzystujących kwasy nukleinowe – od oddziaływań molekularnych do zastosowań praktycznych*”, która została wyróżniona Nagrodą Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk za najlepszą rozprawę doktorską w kategorii elektrochemii w roku 2025.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.8

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

PROJEKTOWANIE NARZĘDZI (BIO)ANALITYCZNYCH WYKORZYSTUJĄCYCH KWASY NUKLEINOWE - OD ODDZIAŁYWAŃ MOLEKULARNYCH DO ZASTOSOWAŃ PRAKTYCZNYCH

DESIGNING (BIO)ANALYTICAL TOOLS INVOLVING NUCLEIC ACIDS - FROM MOLECULAR INTERACTIONS TO PRACTICAL APPLICATIONS

Anna Szymczyk-Drozd[1, *], Elżbieta Malinowska[1,2], Robert Ziółkowski[1]

[1]Katedra Biotechnologii Medycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa
[2]Centrum Zaawansowanych Materiałów i Technologii CEZAMAT, Politechnika Warszawska, ul. Poleczki 19, 02-822 Warszawa
**e-mail: anna.szymczyk@pw.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Oddziaływania molekularne jako podstawa projektowania elektrochemicznych biosensorów DNA
2. Wpływ sposobu immobilizacji receptorów i organizacji monowarstwy na parametry pracy genosensorów
3. Jakość powierzchni przetwornika jako czynnik determinujący parametry miniaturowych biosensorów DNA
4. Nowe sekwencje i mechanizmy generowania sygnału w elektrochemicznych aptasensorach DNA na potrzeby analityki środowiskowej
   4.1. Aptasensor do oznaczania jonów rtęci(II)
   4.2. Aptasensor do oznaczania anionów selenianowych(VI)

Podsumowanie
Kierunki dalszych badań i perspektywy rozwoju elektrochemicznych biosensorów DNA
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Anna Szymczyk-Drozd w październiku 2020 r. rozpoczęła kształcenie w Szkole Doktorskiej Politechniki Warszawskiej, podejmując interdyscyplinarną tematykę projektowania biosensorów DNA, łączącą w sobie chemię analityczną, biotechnologię, fizykochemię powierzchni, elektrochemię oraz elementy nanotechnologii. W okresie od września 2023 r. do kwietnia 2024 r. odbyła łącznie czteromiesięczny staż badawczy w grupie badawczej prof. Giovanny Marrazzy na Wydziale Chemii „*Ugo Schiff*" na Uniwersytecie we Florencji. Autorka 11 artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej o indeksie Hirscha 5. We wrześniu 2025 r. obroniła pracę doktorską na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, uzyskując stopień doktora nauk chemicznych. Praca została nagrodzona w konkursie Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk za najlepszą rozprawę doktorską w dziedzinie elektrochemii w 2026 r. Jest kierownikiem projektu PRELUDIUM 23 Narodowego Centrum Nauki, obecnie zatrudniona na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego w Katedrze Biotechnologii Medycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Wyróżniona w *Top 100 Women in Biotech in Poland* - zestawieniu przygotowanym przez Fundację Edukacyjną *Perspektywy*. Jej obecne zainteresowania naukowe koncentrują się na projektowaniu narzędzi (bio)analitycznych wykorzystujących kwasy nukleinowe.

https://orcid.org/0000-0003-2100-4169

Dr hab. inż. Robert Ziółkowski, prof. PW od czasu studiów związany jest z Wydziałem Chemicznym Politechniki Warszawskiej, gdzie uzyskał stopień doktora nauk chemicznych (2013), a następnie doktora habilitowanego (2022). Jest autorem ponad 40 artykułów opublikowanych w czasopismach indeksowanych w bazie Web of Science, a jego indeks Hirscha wynosi 16. Wielokrotnie wyróżniany za działalność naukową, m.in. Nagrodą Rajchmana oraz nagrodami JM Rektora Politechniki Warszawskiej. Jako kierownik i wykonawca uczestniczył w realizacji projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz Agencję Badań Medycznych. Jego zainteresowania badawcze koncentrują się na projektowaniu i rozwijaniu elektrochemicznych sensorów i biosensorów przeznaczonych do oznaczania kwasów nukleinowych oraz biomarkerów istotnych klinicznie. Szczególną uwagę poświęca modyfikacji powierzchni przetworników, ograniczaniu nieswoistej adsorpcji, wykorzystaniu nanomateriałów oraz integracji biosensorów z układami mikroprzepływowymi i platformami typu Point-of-Care.

https://orcid.org/0000-0001-7225-0904

Prof. dr hab. inż. Elżbieta Malinowska od czasu studiów związana z Wydziałem Chemicznym PW, gdzie uzyskała stopień doktora (1984), doktora habilitowanego (2002) oraz tytuł profesora (2007). Autorka ponad 145 artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej o indeksie Hirscha 35. Pełni również funkcję Pełnomocnika ds. strategicznych projektów w zakresie biotechnologii w Centrum Zaawansowanych Materiałów i Technologii CEZAMAT PW. Wielokrotna laureatka nagród naukowych (m. in. Nagrody Rajchmana, JM Rektora PW, *World's TOP 2% Scientists* 2023 i 2024). Jej główne zainteresowania naukowe koncentrują się na projektowaniu warstw receptorowych czujników chemicznych i biosensorów. Wielokrotna recenzentka doktoratów/habilitacji, kierownik projektów badawczych NCN, NCBiR i MNiSW związanych z systemami typu *Point-of-Care* (PoCT) przeznaczonymi do wykrywania istotnych klinicznie biomarkerów.

https://orcid.org/0000-0003-4784-7674

ABSTRACT

Electrochemical DNA biosensors represent a family of modern analytical tools that enable rapid, sensitive, and cost-effective detection of biomarkers directly at the point of care. In recent years, the development of this class of sensors has focused primarily on miniaturization and integration into portable diagnostic platforms. Concurrently, growing attention is paid to the interfacial phenomena occurring between the transducer surface, the receptor layer, and sample components, as these fundamentally govern biosensor sensitivity, selectivity, stability, and reproducibility of its performance.

This article highlights how insights into interphase molecular behaviour guide the engineering of functional receptor layers. We present the impact of key operational variables, such as the surface-blocking agent, transducer fabrication method, and measurement conditions, on overall assay performance. The discussed concepts are illustrated through practical applications, including the detection of genetic biomarkers for SARS-CoV-2 and *Corynebacterium diphtheriae*, as well as the determination of toxic species: mercury(II) and selenate(VI) ions. Specifically, dietyldithiocarbamate (DEDTC) as a surface-blocking agent reduced non-specific binding and enhanced signal quality more effectively than conventional mercaptohexanol (MCH). Furthermore, gold electrodes fabricated *via* physical vapor deposition (PVD) yielded superior reproducibility and structural uniformity compared to screen-printed counterparts. These findings demonstrate that engineering the sensor interface is essential to obtain reliable analytical response in miniaturized (bio)analytical tools for decentralized testing.

Overall, this work provides critical design guidelines for receptor layer architecture at the electrode–solution interface. The developed biosensors demonstrate strong potential for applications in medical diagnostics and environmental monitoring, with PVD technology enabling the next generation of cheap, portable diagnostic devices.

Keywords: electrochemical DNA biosensors, molecular interactions, aptasensors, self-assembled monolayers, environmental analysis, molecular diagnostics
Słowa kluczowe: elektrochemiczne biosensory DNA, oddziaływania molekularne, aptasensory, samoorganizujące się monowarstwy, analiza środowiskowa, diagnostyka molekularna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

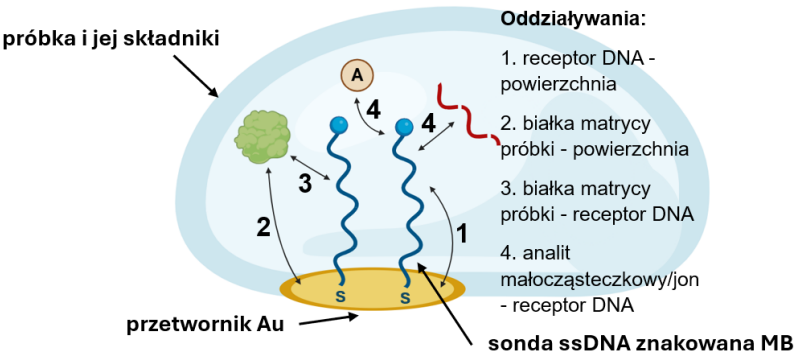
BDT – ang. *1,4-benzenedithiol*, 1,4-benzenoditiol
CHC – ang. *cysteamine*, cysteamina
CV – ang. *cyclic voltammetry*, woltamperometria cykliczna
DEDTC – ang. *sodium diethyldithiocarbamate*, dietyloditiokarbaminian sodu
E – ang. *envelope*, białko otoczki
EBA – ang. *electrode blocking agent*, środek blokujący powierzchnię elektrody/ wypełniacz
EDTA – ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*, kwas etylenodiaminotetraoctowy
EIS – ang. *electrochemical impedance spectroscopy*, elektrochemiczna spektroskopia impedancyjna
LOD – ang. *limit of detection*, granica wykrywalności
MCH – ang. *6-mercaptohexan-1-ol*, 6-merkaptoheksan-1-ol
MOPS–ang.*3-(N-morpholino)propanesulfonic acid*,kwas 3-(N-morfolino)propanosulfonowy
MB – ang. *methylene blue*, błękit metylenowy
N – ang. *nucleocapsid*, białko nukleokapsydu koronawirusa
2-PhET – ang. *2-phenylethanethiol*, 2-fenyloetylotiol
PoCT – ang. *point-of-care testing*, w miejscu opieki nad pacjentem
PVD – ang. *physical vapour deposition*, fizyczne osadzanie z fazy gazowej
SAM – ang. *self-assembled monolayer*, monowarstwa samoorganizująca się
SARS-CoV-2 – ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego
SELEX – ang. *systematic evolution of ligands by exponential enrichment*, systematyczna ewolucja ligandów poprzez wzbogacanie
ssDNA – ang. *single-stranded DNA*, jednoniciowy DNA
SWV – ang. *square wave voltammetry*, woltamperometria fali prostokątnej

WPROWADZENIE

Dynamiczny rozwój współczesnej diagnostyki medycznej oraz analizy środowiskowej powoduje stałe zapotrzebowanie na metody analityczne pozwalające na szybkie, wiarygodne i selektywne oznaczanie szerokiego spektrum analitów. Coraz większego znaczenia nabierają rozwiązania umożliwiające wykonywanie oznaczeń bezpośrednio w miejscu pobrania próbki (*point-of-care*), z pominięciem czasochłonnych procedur laboratoryjnych. W odpowiedzi na te potrzeby intensywnie rozwijane są biosensory elektrochemiczne wykorzystujące kwasy nukleinowe jako elementy rozpoznające. Łączą one wysoką swoistość oddziaływań molekularnych z prostotą i możliwością miniaturyzacji układów pomiarowych. Dzięki wykorzystaniu sond oligonukleotydowych oraz aptamerów DNA i RNA możliwe jest wykrywanie zarówno materiału genetycznego drobnoustrojów, jak i jonów metali, białek, toksyn czy innych związków o znaczeniu klinicznym i środowiskowym [1,2].

Mimo intensywnego rozwoju technologii biosensorowych, istotnym wyzwaniem pozostaje jednoczesne uzyskanie wysokiej czułości, selektywności oraz stabilności sygnału. W praktyce właściwości te zależą nie tylko od powinowactwa zastosowanego receptora do analitu, lecz również od szeregu zjawisk zachodzących na granicy faz pomiędzy powierzchnią przetwornika, warstwą receptorową a środowiskiem pomiarowym. Zjawiska związane z immobilizacją biologicznych elementów rozpoznających, adsorpcją składników matrycy próbki, tworzeniem samoorganizujących się monowarstw (SAM) oraz transportem analitu do powierzchni elektrody przekładają się na proces rozpoznania molekularnego, wpływając zarówno na jego przebieg, jak i na końcową odpowiedź elektrochemiczną biosensora DNA. Rosnąca liczba publikacji wskazuje, że precyzyjna kontrola tych procesów stanowi obecnie jeden z kluczowych kierunków rozwoju elektrochemicznych biosensorów DNA [3,4].

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie znaczenia oddziaływań molekularnych zachodzących w obrębie warstwy receptorowej (Rysunek 1) oraz omówienie strategii ich wykorzystania podczas projektowania nowoczesnych narzędzi (bio)analitycznych. Szczególną uwagę poświęcono wpływowi architektury warstw receptorowych, właściwości powierzchni przetworników oraz składu medium pomiarowego na parametry pracy biosensorów. Omawiane zagadnienia zostały zilustrowane przykładami praktycznych zastosowań opracowanych konstrukcji w diagnostyce molekularnej i analizie środowiskowej.



Rysunek 1. Schemat ilustrujący wzajemne oddziaływania w obrębie warstwy receptorowej i badanej próbki, towarzyszące funkcjonowaniu biosensorów elektrochemicznych
Figure 1. A diagram illustrating the interactions within the receptor layer and tested sample, involved in the working of electrochemical biosensors

1. ODDZIAŁYWANIA MOLEKULARNE JAKO PODSTAWA PROJEKTOWANIA ELEKTROCHEMICZNYCH BIOSENSORÓW DNA

Rozpoznawanie molekularne stanowi podstawę działania wszystkich biosensorów DNA, t.j. biosensorów wykorzystujących kwasy nukleinowe jako elementy receptorowe. W klasycznym ujęciu użyteczność analityczna biosensora utożsamiana jest przede wszystkim z wysokim powinowactwem sondy DNA lub aptameru do oznaczanego analitu. W rzeczywistości rejestrowana odpowiedź elektrochemiczna stanowi wynik złożonego układu zależności zachodzących jednocześnie pomiędzy powierzchnią przetwornika, warstwą receptorową, składnikami próbki oraz środowiskiem pomiarowym. To właśnie wypadkowa tych procesów decyduje o końcowej czułości, selektywności i stabilności biosensora oraz powtarzalności uzyskiwanej odpowiedzi [5].

W przeciwieństwie do oddziaływań zachodzących w roztworze, które są stosunkowo dobrze poznane, w biosensorach większość procesów przebiega na granicy faz. Immobilizacja sond oligonukleotydowych, organizacja warstwy receptorowej, transport analitu do powierzchni elektrody oraz proces wymiany elektronów zachodzą równocześnie i wzajemnie na siebie oddziałują. Nawet niewielkie zmiany właściwości powierzchni mogą prowadzić do istotnych zmian rejestrowanej odpowiedzi elektrochemicznej, mimo że sam mechanizm rozpoznania mole-

kularnego pozostaje niezmieniony względem tego samego oddziaływania w roztworze [6].

W projektowaniu biosensorów szczególnie istotne jest rozróżnienie oddziaływań pożądanych i niepożądanych. Do pierwszej grupy należą procesy odpowiedzialne za trwałą immobilizację receptorów, tworzenie uporządkowanych samoorganizujących się monowarstw, specyficzne wiązanie analitu oraz kontrolowany transport znaczników elektroaktywnych względem powierzchni elektrody. Procesy związane z formowaniem warstwy receptorowej powinny przebiegać powtarzalnie, umożliwiając standaryzację wytwarzania warstw receptorowych. Z kolei odpowiedź wynikająca z powinowactwa receptora do analitu powinna być zależna, a najlepiej wprost proporcjonalna do jego stężenia w próbce, co gwarantuje szeroki zakres odpowiedzi dynamicznej. Znacznie większym wyzwaniem pozostają niepożądane oddziaływania niespecyficzne. Adsorpcja białek, składników buforów lub innych związków obecnych w próbce może prowadzić do blokowania powierzchni elektrody, zmian konformacji unieruchomionych receptorów, wzrostu sygnału tła oraz pogorszenia selektywności oznaczeń. Zjawiska te mają szczególne znaczenie podczas analizy próbek biologicznych i środowiskowych, których skład jest znacznie bardziej złożony niż roztworów wzorcowych [7].

Coraz więcej badań potwierdza, że ograniczenie oddziaływań niespecyficznych nie polega wyłącznie na zastosowaniu odpowiedniego receptora molekularnego o wysokiej selektywności. Równie istotne jest świadome projektowanie całości architektury warstwy receptorowej oraz ścisłe monitorowanie warunków, w jakich zachodzi wiązanie analitu. Obejmuje to dobór sposobu immobilizacji receptorów, zastosowanie odpowiednich związków blokujących wolne miejsca na powierzchni elektrody, regulację gęstości upakowania sond oraz optymalizację składu roztworów pomiarowych i kondycjonujących [8,9].

Ważnym elementem tego podejścia jest uwzględnienie wpływu środowiska pomiarowego. Skład buforu, siła jonowa, pH czy obecność białek i innych składników matrycy wpływają zarówno na konformację receptorów, jak i na stabilność powstających kompleksów receptor-analit. Parametry te determinują kinetykę transportu masy do powierzchni elektrody oraz przebieg procesów elektrochemicznych odpowiedzialnych za generowanie sygnału analitycznego. W konsekwencji dobór warunków pomiarowych staje się integralnym elementem projektowania i rozwoju biosensora, a nie jedynie etapem jego walidacji [10].

Opisane wyżej podejście traktujące biosensor jako system wzajemnie powiązanych procesów stanowiło podstawę badań opisanych w niniejszej pracy. Poszczególne etapy obejmowały analizę wpływu składu warstwy receptorowej, rodzaju materiału elektrodowego oraz środowiska reakcyjnego na odpowiedź elektrochemiczną biosensorów. Otrzymane rezultaty umożliwiły optymalizację architektury warstwy rozpoznającej, poprawę kluczowych parametrów analitycznych opracowanych układów i rozszerzenie możliwości praktycznych zastosowań.

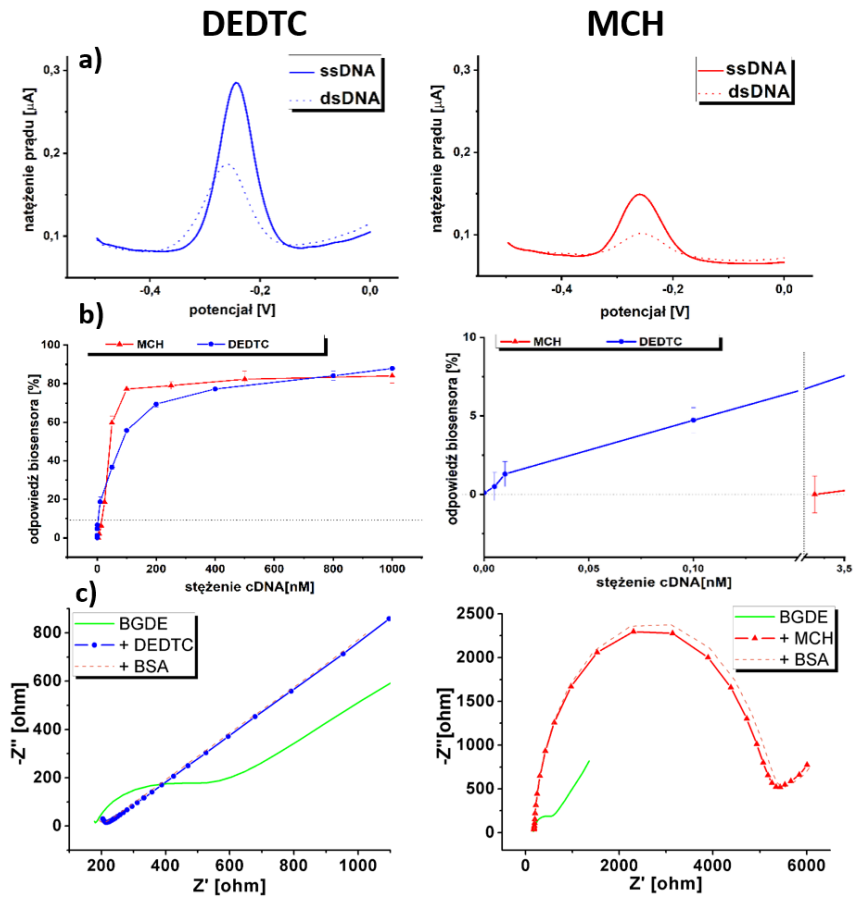
2. WPŁYW SPOSOBU IMMOBILIZACJI RECEPTORÓW I ORGANIZACJI MONOWARSTWY NA PARAMETRY PRACY GENOSENSORÓW

Kluczowym warunkiem prawidłowego działania biosensora jest wysoka dostępność unieruchomionych receptorów, minimalizacja adsorpcji niespecyficznej oraz wydajny transfer elektronów [11-13]. Jednym z najczęściej stosowanych sposobów modyfikacji złotych elektrod jest tworzenie samoorganizujących się monowarstw z wykorzystaniem tiolowanych oligonukleotydów. Rozwiązanie to pozwala na trwałe unieruchomienie sond DNA dzięki tworzeniu wiązań Au–S oraz uzyskanie uporządkowanej warstwy receptorowej [14-15]. Jednocześnie pozostające pomiędzy unieruchomionymi sondami wolne obszary powierzchni wymagają zastosowania odpowiednich związków wypełniających (EBA), których zadaniem jest stabilizacja monowarstwy oraz ograniczenie niespecyficznej adsorpcji.

Najczęściej stosowanym związkiem blokującym jest 6-merkapto-1-heksanol (MCH), który od wielu lat stanowi standard w konstrukcji biosensorów DNA z uwagi na jego strukturalne podobieństwo do tiolowanych linkerów sześciowęglowych wykorzystywanych do znakowania sond oligonukleotydowych [16-18]. Pomimo powszechnego zastosowania związek ten nie jest jednak pozbawiony ograniczeń. Poza oczywistą wadą - niskim przewodnictwem elektronowym z uwagi na tendencję do tworzenia gęstych monowarstw alkanotiolowych - związek ten wykazuje ograniczone właściwości przeciwadsorpcyjne z uwagi na brak rozbudowanej, elastycznej, hydrofilowej struktury. W warunkach analizy rzeczywistych próbek biologicznych obecność białek i innych składników matrycy prowadzi do pogorszenia parametrów analitycznych biosensora [19]. Wskazuje to, że wybór środka blokującego nie powinien być traktowany jako element rutynowy, lecz jako jeden z kluczowych etapów projektowania warstwy receptorowej. Zastąpienie MCH może okazać się korzystne nie tylko z punktu widzenia poprawy właściwości elektrycznych warstwy, ale i jej odporności na biologiczne zanieczyszczenia powierzchni elektrody [20]. Może to być szczególnie pożądane w przypadku konstrukcji biosensorów wykorzystujących jako element rozpoznający odpowiednio

zaprojektowaną sondę kwasu nukleinowego - genosensorów DNA, których celem jest wykrywanie specyficznych sekwencji w próbkach bogatych w białka, np. w mieszaninach poreakcyjnych po amplifikacji materiału genetycznego.

W przeprowadzonych badaniach dokonano porównania kilku związków mogących pełnić funkcję wypełniaczy monowarstw typu SAM, obejmujących dietyloditiokarbaminian sodu (DEDTC), 2-fenyloetylotiol (2-PhET), 1,4-benzenoditiol (BDT), cysteaminę (CHC) oraz klasycznie stosowany MCH. Analiza wykazała, że poszczególne związki w odmienny sposób wpływają na organizację warstwy receptorowej oraz przebieg procesów zachodzących na powierzchni elektrody. Szczególnie korzystne właściwości wykazywał DEDTC, którego zastosowanie prowadziło do wyraźnego ograniczenia niespecyficznych oddziaływań z białkami obecnymi w próbce oraz zwiększenia rejestrowanego sygnału elektrochemicznego - w tym przypadku rozumianego jako różnica wartości prądu rejestrowanej przed i po związaniu przez jednoniciową sondę DNA (ssDNA) wykrywanej sekwencji o charakterze biomarkerowym (Rysunek 2) [21]. Co ciekawe, elektroda zmodyfikowana monowarstwą DEDTC wykazywała niższy opór przeniesienia ładunku (R_{ct}) niż czysta elektroda złota. Efekt ten przypisuje się obecności zdelokalizowanych struktur rezonansowych w ugrupowaniu ditiokarbaminianowym kleszczowo związanym z powierzchnią Au, krótkim łańcuchom etylowym minimalizującym barierę tunelowania oraz ograniczeniu odpychania elektrostatycznego anionowego wskaźnika redoks $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ na skutek modyfikacji powierzchni [22,23].
Uzyskane wyniki wskazują, że poprawa parametrów analitycznych nie wynika wyłącznie z zastosowania nowego związku chemicznego w roli wypełniacza, lecz przede wszystkim z odmiennego sposobu organizacji warstwy receptorowej i zmniejszenia liczby miejsc sprzyjających niespecyficznej adsorpcji. Odpowiednio dobrany środek blokujący wpływa jednocześnie na orientację sond DNA, ich wzajemne oddziaływania oraz dostępność powierzchni dla oznaczanego analitu.



Rysunek 2. Porównanie właściwości elektrochemicznych monowarstw DEDTC i MCH: a) natężenie sygnału prądowego (pomiary SWV); b) odpowiedź biosensora dla różnych stężeń analitu (pomiary SWV, po lewo wyższe stężenia, po prawo niższe); c) wpływ adsorpcji białka na oporność warstwy (pomiary EIS), gdzie BGDE oznacza "niemodyfikowaną" złotą elektrodę dyskową [21].

Figure 2. Comparison of the electrochemical properties of DEDTC and MCH monolayers: (a) Peak current intensity (SWV measurements); (b) Biosensor response for various analyte concentrations (SWV measurements; higher concentrations on the left, lower concentrations on the right); (c) Effect of protein adsorption on layer resistance (EIS measurements), where BGDE stands for 'bare' gold disc electrode [21].

Praktyczne znaczenie przedstawionej strategii wytwarzania warstw receptorowych potwierdzono podczas opracowania elektrochemicznego genosensora przeznaczonego do wykrywania materiału genetycznego *Corynebacterium diphtheriae.* W konstrukcji czujnika wykorzystano sondę DNA znakowaną błękitem metylenowym, natomiast DEDTC zastosowano jako składnik blokujący powierzchnię elektrody. Tak zaprojektowany biosensor charakteryzował się wysoką

selektywnością wobec oznaczanej sekwencji DNA oraz korzystniejszym stosunkiem sygnału do tła niż analogiczne układy wykorzystujące klasyczny MCH. Wyniki te potwierdziły możliwość zastąpienia powszechnie stosowanych środków blokujących nowymi związkami lepiej dostosowanymi do analizy próbek o złożonym składzie. Przeprowadzone badania mają znaczenie wykraczające poza przedstawiony przykład aplikacyjny. Pokazują one, że dobór warstwy receptorowej nie powinien ograniczać się do zwiększania liczby receptorów na powierzchni elektrody. Znacznie ważniejsze jest zapewnienie odpowiedniej organizacji przestrzennej cząsteczek w monowarstwie, poprawa jej właściwości elektrycznych oraz ograniczenie oddziaływań niespecyficznych, które często stanowią główny czynnik pogarszający parametry analityczne biosensorów [21]. Takie podejście wpisuje się w obecny kierunek rozwoju elektrochemicznych biosensorów DNA, w którym świadome projektowanie właściwości powierzchni staje się równie istotne jak dobór samego elementu rozpoznającego.

3. JAKOŚĆ POWIERZCHNI PRZETWORNIKA JAKO CZYNNIK DETERMINUJĄCY PARAMETRY MINIATUROWYCH BIOSENSORÓW DNA

Poprawnie zaprojektowana warstwa receptorowa może spełniać swoją funkcję jedynie wówczas, gdy zostanie utworzona na powierzchni zapewniającej powtarzalne warunki immobilizacji oraz stabilny transfer elektronów. Z tego względu właściwości przetwornika elektrochemicznego stanowią jeden z podstawowych czynników decydujących o użyteczności analitycznej biosensora. Z kolei odtwarzalna jakość powierzchni elektrod determinuje możliwości seryjnego wytwarzania biosensorów oraz zapewnia wiarygodność uzyskiwanych wyników. Morfologia powierzchni, jej chropowatość, skład chemiczny materiału elektrodowego oraz jednorodność wpływają zarówno na proces tworzenia samoorganizujących się monowarstw, jak i na późniejszy przebieg procesów odpowiedzialnych za generowanie sygnału elektrochemicznego [24]. W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania miniaturowymi przetwornikami elektrochemicznymi przeznaczonymi do implementacji w systemy diagnostyczne typu *point-of-care* [25,26]. Zastosowanie takich elektrod umożliwia wykonywanie analiz poza laboratorium, ograniczenie objętości próbki oraz uproszczenie procedury oznaczeń. Miniaturyzacja układów pomiarowych wymaga jednak zachowania wysokiej jakości powierzchni roboczej, ponieważ wraz ze zmniejszeniem wymiarów elektrody rośnie wpływ lokalnych niejednorodności na powtarzalność odpowiedzi elektrochemicznej.

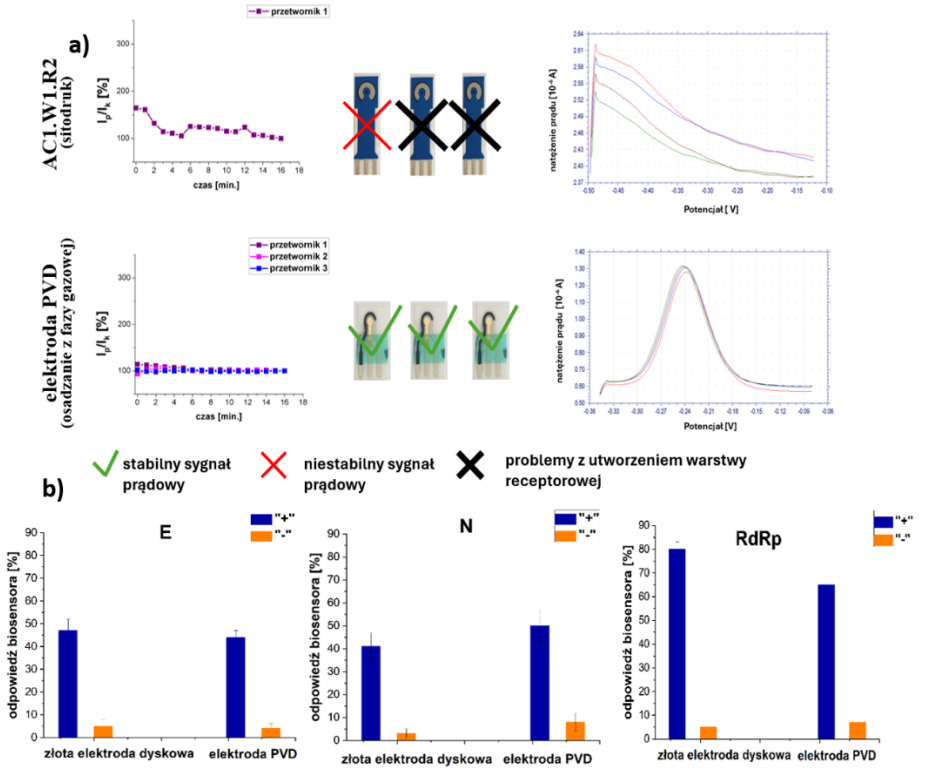
W celu określenia znaczenia właściwości powierzchni przetwornika przeprowadzono porównanie trzech rodzajów złotych elektrod: klasycznych elektrod dyskowych, planarnych elektrod sitodrukowanych oraz przetworników otrzymanych metodą fizycznego osadzania z fazy gazowej (PVD). Analizie poddano zarówno morfologię powierzchni, jak i właściwości elektrochemiczne oraz możliwość wytwarzania stabilnych warstw receptorowych opartych na samoorganizujących się monowarstwach DNA zmodyfikowanych łącznikiem z terminalną grupą tiolową (-SH) zdolnych do chemisorpcji na powierzchni złota (Rysunek 3a).

Uzyskane wyniki wykazały istotne różnice pomiędzy badanymi przetwornikami. Elektrody sitodrukowane, mimo niewątpliwych zalet związanych z niskim kosztem produkcji i możliwością masowego wytwarzania, charakteryzowały się stosunkowo dużą zmiennością parametrów powierzchni oraz większym rozrzutem wartości uzyskiwanych sygnałów prądowych. Niejednorodna topografia powierzchni utrudniała uzyskanie powtarzalnych warstw receptorowych. Znacznie korzystniejsze właściwości wykazały przetworniki wykonane w technologii PVD. Charakteryzowały się one niewielką chropowatością, wysoką jednorodnością oraz bardzo dobrą powtarzalnością parametrów elektrochemicznych. Tak przygotowane powierzchnie umożliwiały tworzenie uporządkowanych samoorganizujących się monowarstw z wykorzystaniem sond DNA znakowanych błękitem metylenowym, zapewniając jednocześnie wysoką stabilność uzyskiwanych odpowiedzi biosensora na wykrywaną specyficzną sekwencję DNA. Znaczące różnice w profilu woltamogramów SWV (Rysunek 3a) wskazują na kluczową rolę morfologii podłoża w procesie formowania warstwy receptorowej. Dla elektrod PVD obserwowano symetryczny, dobrze wykształcony pik redoks błękitu metylenowego, co potwierdza utworzenie jednorodnej i uporządkowanej monowarstwy SAM na gładkiej powierzchni złota. Z kolei zniekształcona odpowiedź prądowa dla elektrod SPE jest efektem znacznej heterogeniczności i chropowatości podłoża sitodrukowanego oraz obecności matrycy organicznej pasty. Czynniki te sprzyjają niespecyficznej adsorpcji sond DNA i uniemożliwiają prawidłową orientację ich struktury typu spinka (ang. *stem-loop*), co przekłada się na niestabilność sygnału oraz spadek wydajności przeniesienia elektronów, pomimo większej powierzchni rzeczywistej przetwornika. Wyniki te wskazują, że odpowiedni dobór metody i kontrola procesu wytwarzania planarnego przetwornika może w istotny sposób ograniczyć zmienność produkcyjną poszczególnych egzemplarzy bioczujników i w rezultacie poprawić ich niezawodność przy zachowaniu niskiego kosztu jednostkowego wytwarzania [27].

Praktyczne znaczenie opracowanych rozwiązań potwierdzono podczas konstrukcji miniaturowego genosensora przeznaczonego do wykrywania biomarkerów

genetycznych wirusa SARS-CoV-2 (t. j. E- białko otoczki, N - białko nukleokapsydu koronawirusa, RdRp - polimeraza RNA zależna od RNA) (Rysunek 3b). Wykorzystanie przetworników PVD umożliwiło otrzymanie biosensorów charakteryzujących się wysoką powtarzalnością odpowiedzi na wykrywane geny SARS-CoV-2 oraz właściwościami umożliwiającymi ich dalszą miniaturyzację i możliwą integrację z przenośnymi systemami diagnostycznymi. Otrzymane wyniki potwierdziły, że przetworniki wytwarzane metodą PVD mogą stanowić atrakcyjną alternatywę dla klasycznych złotych elektrod stosowanych w elektrochemicznych biosensorach DNA.

Przeprowadzone badania wyraźnie pokazują, że powierzchnia przetwornika nie jest jedynie biernym nośnikiem warstwy receptorowej. Jej właściwości determinują organizację przestrzenną unieruchomionych receptorów, przebieg procesów elektrochemicznych oraz podatność warstwy receptorowej na oddziaływania niespecyficzne. W konsekwencji projektowanie nowoczesnych biosensorów powinno obejmować jednoczesną optymalizację materiału elektrodowego i architektury warstwy receptorowej, ponieważ dopiero ich wzajemne dopasowanie pozwala na pełne wykorzystanie potencjału receptorów oligonukleotydowych. Przedstawione wyniki wpisują się w obserwowany obecnie kierunek rozwoju biosensorów elektrochemicznych, w którym miniaturyzacja urządzeń nie może odbywać się kosztem pogorszenia jakości powierzchni przetwornika. Wręcz przeciwnie – im mniejsze są wymiary przetwornika, tym większego znaczenia nabiera monitorowanie jego właściwości fizykochemicznych, jednorodności morfologii oraz zapewnienie powtarzalności procesu wytwarzania. W tym kontekście technologie umożliwiające precyzyjne kształtowanie powierzchni elektrod stają się jednym z kluczowych elementów projektowania przyszłych systemów diagnostycznych typu *point-of-care*.



Rysunek 3. a) Porównanie przetworników wytworzonych techniką sitodruku oraz osadzania z fazy gazowej PVD pod względem niezawodności, stabilności sygnału prądowego (przedstawiona jako stosunek natężenia kolejnych pików do końcowego natężenia piku w trakcie trwania stabilizacji (I_p/ I_k) i natężenia prądu (pomiary SWV) oraz powtarzalności wytwarzania przetworników; b) Porównanie złotych elektrod dyskowych i elektrod wytworzonych techniką PVD pod względem odpowiedzi sensora (pomiary SWV) na różne biomarkery genetyczne SARS-CoV-2 (E, N, RdRp). Plus „+" oznacza odpowiedź od próbki dodatniej (zawierającej materiał genetyczny chorego na COVID-19 dostarczonych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH), a minus „-" odpowiedź od próbki ujemnej - niezawierającej materiału genetycznego [27].

Figure 3. (a) Comparison of transducers fabricated by screen printing and physical vapor deposition (PVD) in terms of reliability, current signal stability (presented as the ratio of the peak current at each subsequent scan to the final peak current recorded during the stabilization period (I_p/I_k)), current intensity (SWV measurements), and fabrication reproducibility; (b) Comparison of gold disk electrodes and PVD-fabricated electrodes regarding the sensor response (SWV measurements) to different SARS-CoV-2 genetic biomarkers (E, N, RdRp). The plus sign "+" indicates a response from a positive sample (containing genetic material from a patient with COVID-19, provided by the National Institute of Public Health PZH), whereas the minus sign "–" indicates a response from a negative sample, i.e., one not containing genetic material [27].

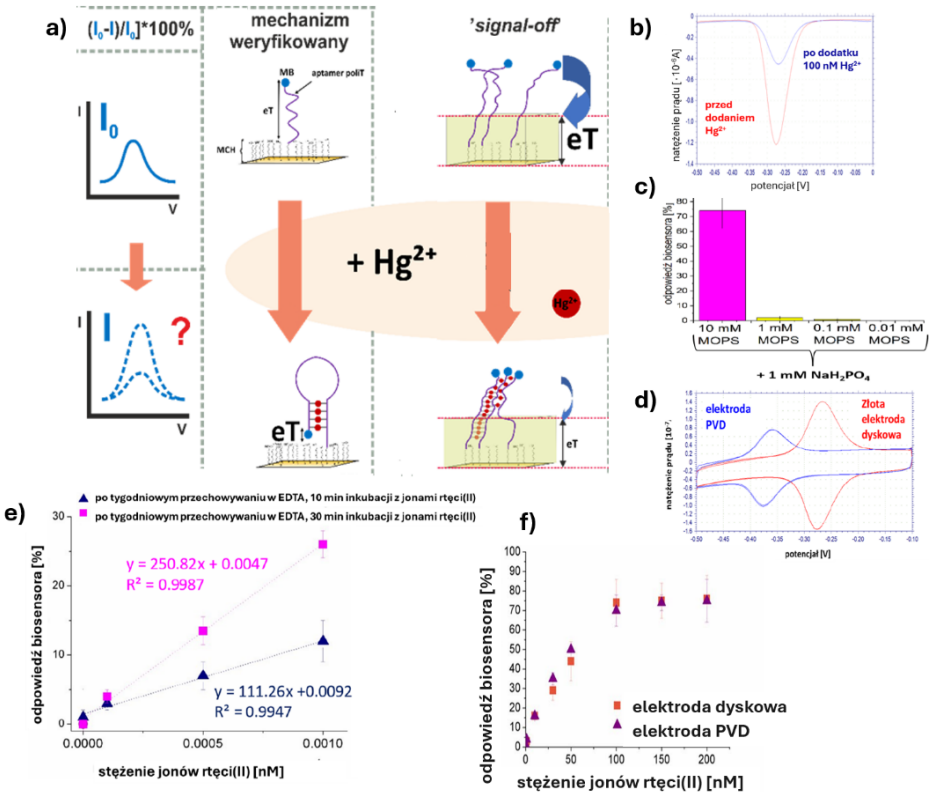
4. NOWE SEKWENCJE I MECHANIZMY GENEROWANIA SYGNAŁU W ELEKTROCHEMICZNYCH APTASENSORACH DNA NA POTRZEBY ANALITYKI ŚRODOWISKOWEJ

Oznaczanie małych jonów nieorganicznych stanowi jedno z trudniejszych wyzwań w konstrukcji elektrochemicznych aptasensorów DNA. W przypadku anionów dodatkowym utrudnieniem są odpychania elektrostatyczne na granicy faz, wynikające z ujemnego ładunku szkieletu fosfodiestrowego DNA oraz samej powierzchni elektrody. Z tego względu intensywnie poszukuje się nowych sekwencji aptamerowych o wysokim powinowactwie do analitów nieorganicznych. Wytypowanie odpowiedniego receptora nie gwarantuje jednak uzyskania optymalnych parametrów analitycznych biosensora. Równie krytyczny jest dobór środowiska pomiarowego, które musi zapewniać kompromis pomiędzy trwałością kompleksu aptamer–analit, stabilnością formy chemicznej oznaczanego jonu (np. poprzez eliminację ryzyka hydrolizy) a selektywnością oddziaływania. Co więcej, opracowanie czułego i selektywnego biosensora nie zawsze wymaga identyfikacji nowej sekwencji receptorowej – znaczną poprawę parametrów analitycznych można osiągnąć poprzez dogłębne poznanie i nadzór samego mechanizmu generowania sygnału. Zależności te przedstawiono w niniejszym rozdziale na przykładzie elektrochemicznych aptasensorów DNA przeznaczonych do oznaczania anionów selenianowych(VI) oraz kationów rtęci(II) [28,29].

4.1. APTASENSOR DO OZNACZANIA JONÓW RTĘCI(II)

Jony rtęci(II) należą do najbardziej toksycznych zanieczyszczeń środowiska, dlatego opracowanie prostych czujników do ich oznaczania pozostaje ważnym kierunkiem rozwoju współczesnej analityki. W przeciwieństwie do klasycznych biosensorów wykorzystujących hybrydyzację kwasów nukleinowych, w przypadku jonów Hg^{2+} możliwe jest wykorzystanie specyficznych oddziaływań zachodzących pomiędzy jonami rtęci a parami zasad tyminowych. Przeprowadzone badania wykazały, iż w elektrochemicznych aptasensorach z sekwencjami polityminowymi (*poliT*) zmiany natężenia prądu nie zawsze wynikają ze zmian konformacyjnych sondy, mimo iż mechanizm bazujący na tworzeniu wewnątrzcząsteczkowych struktur typu „spinka do włosów” (ang. *hairpin*) stabilizowanych mostkami T–Hg^{2+}–T jest dominujący w literaturze. Przesłanką do pogłębionych badań był odmienny od oczekiwanego charakter odpowiedzi elektrochemicznej aptasensora na jony rtęci(II), polegający na spadku sygnału prądowego po związaniu analitu [30]. W pracy przedstawiono mechanizm działania opracowanego aptasensora tłumaczący te obserwacje doświadczalne. Mechanizm ten bazował na tworzeniu stabilnych mostków T–Hg^{2+}–T pomiędzy sąsiadującymi ze sobą sekwencjami polityminowymi (Rysunek 4a,b) [31]. Powstanie kompleksu, a co za tym idzie usztywnienie warstwy receptorowej skutkujące pogorszeniem transportu elektronów, znajdowało bezpośrednie odzwierciedlenie w rejestrowanym sygnale elektrochemicznym.

Badania elektrochemiczne oraz pomiary z wykorzystaniem mikrowagi kwarcowej potwierdziły proponowany mechanizm działania oraz wykazały, że odpowiedź czujnika wynika bezpośrednio z procesu tworzenia kompleksów z udziałem jonów rtęci.



Rysunek 4. a) Schemat ilustrujący możliwe mechanizmy działania aptasensora Hg^{2+}; b) odpowiedź biosensora (SWV) przed i po dodatku jonów Hg^{2+}; c) odpowiedź SWV biosensora dla 100 nM jonów rtęci (II) zależna od stężenia kwasu morfolinopropanosiarczanowego (MOPS); d) woltamperogramy CV uzyskane dla przetwornika miniaturowego w porównaniu z klasyczną złotą elektrodą dyskową; e) odpowiedź SWV biosensora (złota elektroda dyskowa) na jony rtęci(II); f) krzywa kalibracji przygotowana dla złotej elektrody dyskowej oraz przetwornika PVD [31].

Figure 4. a) Schematic illustration of the possible working mechanisms of the Hg^{2+} aptasensor; b) response of the biosensor (SWV) before and after addition of Hg^{2+}; c) SWV response of the biosensor for 100 nM mercury(II) ions, as a function of 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS) concentration; d) CV voltammograms obtained for the miniature transducer in comparison with a conventional gold disk electrode; e) SWV response of the biosensor (gold disc electrode) to mercury(II) ions; f) calibration curve prepared with miniaturized transducers and gold disc electrode [31].

Innym istotnym elementem badań była analiza wpływu środowiska pomiarowego na przebieg oddziaływań odpowiedzialnych za powstawanie mostków T–Hg^{2+}–T. Wykazano, że skład medium pomiarowego oraz obecność wybranych anionów

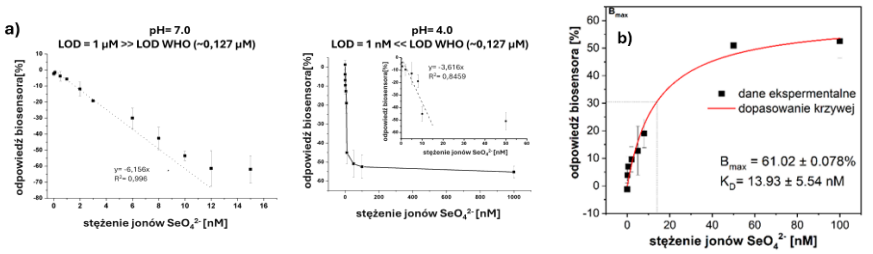
stanowiących składniki buforów mogą wpływać na efektywność tworzenia kompleksów aptamer–Hg^{2+}, a tym samym na parametry analityczne biosensora (Rysunek 4c). Dostosowanie warunków pomiarowych umożliwiła uzyskanie wysokiej selektywności oraz bardzo niskiej granicy wykrywalności (LOD = 10^{-12} M), umożliwiającej oznaczanie jonów rtęci w rzeczywistych próbkach wody. Dodatkową zaletą opracowanego rozwiązania była możliwość wielokrotnej regeneracji warstwy receptorowej oraz przechowywania biosensora bez istotnej utraty czułości. Zaobserwowano pozytywny wpływ długoterminowego przechowywania i kondycjonowania biosensora w roztworze EDTA (Rysunek 4e). Ważnym osiągnięciem badań było również przeniesienie opracowanej konstrukcji na elastyczne przetworniki PVD (Rysunek 4d, f). Potwierdziło to możliwość połączenia zoptymalizowanej wcześniej warstwy receptorowej z miniaturowymi platformami pomiarowymi przeznaczonymi do przyszłych urządzeń przenośnych.

4.2. APTASENSOR DO OZNACZANIA ANIONÓW SELENIANOWYCH(VI)

Równie szczegółowej analizy mechanizmu rozpoznania molekularnego oraz wpływu środowiska pomiarowego wymagało opracowanie biosensora do detekcji anionów selenianowych(VI). W tym przypadku kluczowe było określenie wpływu pH na powinowactwo analitu do sekwencji aptamerowej przy jednoczesnym zachowaniu trwałości oznaczanej formy SeO_4^{2-}. Element rozpoznający stanowił aptamer wyselekcjonowany metodą SELEX. Zastosowanie błękitu metylenowego jako znacznika redoks umożliwiło monitorowanie zmian konformacyjnych aptameru wywołanych wiązaniem analitu, co przekładało się na zmianę sygnału elektrochemicznego [32].

Przeprowadzone badania wykazały, że na skuteczność procesu rozpoznawania molekularnego istotny wpływ wywiera środowisko pomiarowe. Szczególnie ważnym parametrem okazało się pH roztworu, determinujące zarówno strukturę aptameru, jak i efektywność oddziaływań z oznaczanym analitem. Obniżenie pH środowiska pomiarowego z 7,0 do 4,0 doprowadziło do znacznego wzrostu odpowiedzi prądowej biosensora, co przełożyło się na obniżenie granicy wykrywalności (LOD) z 1 µM do 1 nM – osiągając poprawę czułości o trzy rzędy wielkości (Rysunek 5a). Optymalizacja warunków pomiarowych pozwoliła na uzyskanie wysokiej selektywności wobec anionów selenianowych(VI) w zakresie nanomolowym. Opracowany biosensor zweryfikowano z wykorzystaniem rzeczywistych próbek środowiskowych, potwierdzając możliwość oznaczania selenianów(VI) w obecności innych jonów występujących w wodach naturalnych. Wykazano ponadto dobrą stabilność warstwy receptorowej podczas przechowywania

oraz możliwość regeneracji biosensora, co ma istotne znaczenie z punktu widzenia praktycznych zastosowań [31].



Rysunek 5. a) porównanie odpowiedzi biosensora przy pH 7.0 oraz pH 4.0; b) badanie powinowactwa aptameru do jonów SeO_4^{2-} - wyznaczenie równowagowej stałej dysocjacji (K_D) [33].
Figure 5. a) comparison of the biosensor response at pH 7.0 and pH 4.0; b) evaluation of aptamer affinity toward SeO_4^{2-} ions: determination of the equilibrium dissociation constant (K_D) [33].

Oba przedstawione przykłady (zarówno aptasensor do wykrywania Hg^{2+}, jak i SeO_4^{2-}) wskazują, że atrakcyjne parametry analityczne nie wynikają wyłącznie z samych właściwości receptora molekularnego. O skuteczności działania biosensora decyduje zintegrowana optymalizacja architektury warstwy receptorowej, jakość powierzchni przetwornika oraz właściwy dobór składu środowiska pomiarowego. Dopiero nadzór i weryfikacja tych parametrów umożliwia uzyskanie układów o wysokiej czułości i selektywności, zdolnych do pracy w złożonych matrycach rzeczywistych.

PODSUMOWANIE

Niniejsza praca prezentuje wyniki badań zrealizowanych w ramach doktoratu dr inż. Anny Szymczyk-Drozd pod opieką dr hab. inż. Roberta Ziółkowskiego, prof. uczelni. Opisane tam badania koncentrowały się na architekturze warstw receptorowych elektrochemicznych biosensorów DNA, skupiając się na poprawie ich czułości, stabilności oraz możliwości miniaturyzacji. Kluczowym osiągnięciem w konstrukcji genosensorów było zaproponowanie dietylditiokarbaminianu sodu (DEDTC) jako alternatywy dla standardowo stosowanego MCH, co pozwoliło na uzyskanie wyższych sygnałów prądowych oraz zwiększenie odporności czujników do wykrywania specyficznych sekwencji maczugowca błonicy (*C. diphtheriae*) na interferencje białkowe w matrycach biologicznych. Równolegle udowodniono przewagę przetworników wytwarzanych metodą osadzania z fazy gazowej (PVD) nad technologią sitodruku w konstrukcji genosensorów do wykrywania specyficznych sekwencji DNA SARS-CoV-2 i aptasensora do wykrywania jonów Hg^{2+}, wykazując, że niska chropowatość powierzchni PVD sprzyja tworzeniu uporządkowanych monowarstw SAM i gwarantuje wysoką powtarzalność sygnału w układach zminiaturyzowanych. Opracowane rozwiązania znalazły zastosowanie w czułej detekcji biomarkerów genetycznych wirusa SARS-CoV-2 i bakterii błonicy

oraz w monitoringu środowiskowym jonów rtęci i selenianów. W przypadku detekcji Hg^{2+} szczegółowo wyjaśniono mechanizm działania sensora oparty na tworzeniu międzycząsteczkowych mostków T-Hg^{2+}-T, co pozwoliło na osiągnięcie granicy wykrywalności na poziomie subpikomolarnym. W celu oceny użyteczności analitycznej opracowanych układów, ich parametry zestawiono z reprezentatywnymi danymi literaturowymi dla poszczególnych analitów (Tabela 1). Zaproponowane biosensory charakteryzują się granicami detekcji umożliwiającymi analizę próbek rzeczywistych (po amplifikacji w przypadku sekwencji DNA) lub spełniającymi rygorystyczne normy WHO dla zanieczyszczeń środowiskowych (Hg^{2+}, SeO_4^{2-}). Choć zaawansowane metody literaturowe wykorzystujące dodatkowe etapy amplifikacji sygnału pozwalają na osiągnięcie niższych wartości LOD niż opisane w niniejszej pracy biosensory DNA, odbywa się to kosztem wydłużenia i skomplikowania procedury analitycznej. Główne przewagi opracowanych sensorów stanowią: brak konieczności wstępnego przygotowania próbki, niski koszt miniaturowej aparatury pomiarowej oraz uniwersalność architektury warstwy receptorowej, co otwiera perspektywę budowy zintegrowanych macierzy do analiz wieloanalitowych.

Tabela 1. Porównanie parametrów analitycznych oraz cech użytkowych opracowanych biosensorów z wybranymi rozwiązaniami literaturowymi do detekcji sekwencji DNA (C. diphtheriae, SARS-CoV-2) oraz jonów (Hg^{2+}, SeO_4^{2-}).

Table 1. Comparison of analytical performance and operational features of the developed biosensors with selected literature solutions for the detection of DNA sequences (C. diphtheriae, SARS-CoV-2) and ions (Hg^{2+}, SeO_4^{2-}).

	struktura		**parametry analityczne**			**odnoś-nik:**
	bioreceptor	**materiał**	**zakres liniowy**	**detek-cja**	**LOD**	
gen maczugowca błonicy	ssDNA o strukturze tzw. spinki do włosów znakowana MB	złota elektroda dyskowa	0,05–50 nM	SWV	0,05 nM	ta praca [21]
	ssDNA o strukturze tzw. spinki do włosów znakowana MB	złota elektroda dyskowa	13,5–60 nM	SWV	0,5 nM	[34]
	amplifikacja izotermiczna (LAMP) połączona z wizualizacją kolorymetryczną i testy immunochromatograficzne	test typu lateral flow dipstick (LFD) – pasek testowy, na którym pojawiały się prążki potwierdzające obecność amplikonu	-	kolory-metrycz-na	0,043 nM	[35]

frag. genu SARS-CoV-2	ssDNA o strukturze tzw. spinki do włosów znakowana MB	elektrody miniaturowe ze złotem osadzonym z fazy gazowej (PVD)	-	SWV	- (jakościowa)	ta praca [27]
	ssDNA aminowane	elektroda z pastą węglową HT18C6(Ag) zmod. chitozanem i kropkami kwantowymi	1,0 pM-8,0 nM	DPV	0,3 pM	[36]
	ssDNA modyfikowana grupami lipofilowymi	detekcja w roztworze	-	kolorymetrycz-na	10 nM	[37]
jon Hg^{2+}	ssDNA o długości 18 nukleotydów tyminowych (poliT) znakowana MB	złote elektrody dyskowe	0,001-100 nM	SWV	0,001 nM	ta praca [31]
	ssDNA o długości 22 nukleotydów znakowana MB	elektroda z węgla szklistego modyfikowana nanocząstkami złota	1 fM- 1 nM	elektrochemiczna	0,62 fM	[38]
	ssDNA o długości 12 tymin nieznakowana + podwójnie znakowana	reakcja w roztworze	12,7 nM - 1 µM	spektrofluorymetryczna	12,7 nM	[39]
jon SeO_4^{2-}	nowowyselekcjonowany aptamer w procesie SELEX	złota elektroda dyskowa	1 – 10 nM	SWV	1 nM	Ta praca [33]
	enzym (redukcja jonów SeO_4^{2-} do SeO_3^{2-})	złota elektroda	0,141-130 nM	DPV	0,004 nM	[40]

Uzyskane wyniki stanowią istotny fundament dla rozwoju nowej generacji przenośnych czujników *point-of-care*, przeznaczonych do pracy w złożonych matrycach rzeczywistych. Potwierdzają one, że poprawa parametrów analitycznych biosensorów wymaga równoczesnej kontroli mechanizmów rozpoznania molekularnego, właściwości powierzchni elektrody oraz składu środowiska pomiarowego. Należy jednak zaznaczyć, że wykazane przewagi technologiczne (przetworniki PVD) i modyfikacyjne (zastosowanie DEDTC) odnoszą się do badanych układów, a przeniesienie tych rozwiązań na inne architektury biosensorów wymaga każdorazowo indywidualnego doboru warunków wytwarzania warstw receptorowych i procedur pomiarowych.

W toku prowadzonych badań zidentyfikowano również potencjalne ograniczenia opracowanych rozwiązań, istotne z punktu widzenia ich dalszej optymalizacji oraz zastosowania w bardziej złożonych i zautomatyzowanych układach analitycznych. Obejmują one m.in. trwałość mechaniczną elektrod, koszty oraz skalowalność wybranych technologii wytwarzania, a także wyzwania związane z integracją biosensorów z układami mikroprzepływowymi i prowadzeniem długotrwałych pomiarów w próbkach rzeczywistych. Jednocześnie dla zidentyfikowanych ograniczeń prowadzone są prace ukierunkowane na ich minimalizację lub eliminację. Najważniejsze z nich przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Ograniczenia miniaturowych, elektrochemicznych biosensorów DNA i możliwe strategie ich eliminacji.

Table 2. Current limitations of miniaturized electrochemical DNA biosensors and strategies for overcoming them.

OGRANICZENIE	PRÓBA ELIMINACJI/MINIMALIZACJI
Niewystarczająca trwałość mechaniczna elektrod PVD - pomimo zachowania wysokiej powtarzalności procesu wytwarzania, w pojedynczych egzemplarzach stwierdzono występowanie zjawiska delaminacji warstwy elektrodowej od podłoża.	Trwają prace nad optymalizacją sposobu aktywacji podłoża oraz zastosowaniem miniaturowych przetworników z elektrodą złotą wytworzoną metodą druku strumieniowego (ang. *aerosol jet printing*), oraz nad elektrodami sitodrukowanymi z wykorzystaniem autorskiej pasty.
Wysokie koszty oraz bariery technologiczne wytwarzania elektrod - metoda napylania PVD wiąże się ze znacznym, nieefektywnym zużyciem złota. Dodatkowo istnieje wyraźny brak skalowalnych alternatyw dla tradycyjnych warstw ze złota.	Trwają badania nad zastosowaniem elektrod srebrnych wytwarzanych przez naukowców z Politechniki Warszawskiej, co pozwoli na znaczną redukcję kosztów.
Złożoność transferu rozwiązań z układu stacjonarnego do środowiska mikroprzepływowego - przeniesienie procedur pomiarowych z warunków statycznych do systemu przepływowego stanowi istotne wyzwanie aparaturowe i metodyczne.	Prowadzone są systematyczne prace nad doborem odpowiednich parametrów hydrodynamicznych do prowadzenia pomiarów elektrochemicznych w mikrokanale.
Niestabilność sygnału prądowego przy zastosowaniu sond DNA o strukturze spinki (hairpin) w warunkach przepływowych - dynamika przepływu płynu drastycznie utrudnia uzyskanie powtarzalnej i stabilnej	Opracowywany jest alternatywny mechanizm detekcji wykorzystujący znakowany analit. Rozwiązanie to gwarantuje generowanie sygnału pomiarowego wyłącznie w momencie zajścia swoistej zdarzenia hybrydyzacji, niwelując wpływ przepływu na konformację sondy.

odpowiedzi prądowej dla konformacji typu spinki.	
Niespecyficzna adsorpcja składników matrycy w trakcie długotrwałych pomiarów w próbkach rzeczywistych - osadzanie się cząsteczek interferujących na powierzchni biosensora prowadzą do stopniowej degradacji sygnału.	Prowadzona jest ewaluacja różnorodnych matryc biologicznych oraz badania nad składnikami niereceptorowymi (blokującymi) warstw, co ma na celu ograniczenie oddziaływań niespecyficznych.
Konieczność stosowania złożonego pomiaru różnicowego w mechanizmie wykorzystującym spinki DNA - dotychczasowy schemat detekcji wymuszał rejestrację sygnału przed i po reakcji, co komplikowało procedurę analityczną w układach ciągłych.	Zastosowanie mechanizmu opartego na znakowanym analicie eliminuje potrzebę pomiaru referencyjnego, umożliwiając bezpośrednią detekcję.

KIERUNKI DALSZYCH BADAŃ I PERSPEKTYWY ROZWOJU ELEKTROCHEMICZNYCH BIOSENSORÓW DNA

Dalszy rozwój elektrochemicznych biosensorów DNA będzie ukierunkowany na ich miniaturyzację oraz integrację poszczególnych etapów procesu analitycznego w ramach zautomatyzowanych platform. Istotnym kierunkiem badań pozostaje opracowanie rozwiązań umożliwiających analizę próbek o złożonej matrycy, w szczególności poprzez połączenie etapu przygotowania próbki z bezpośrednią detekcją analitu. W tym kontekście szczególnie perspektywiczne jest wykorzystanie funkcjonalizowanych nanocząstek magnetycznych jako materiałów umożliwiających selektywny wychwyt i izolację kwasów nukleinowych przed etapem detekcji [41]. Dalszy rozwój takich materiałów może prowadzić do otrzymania hybrydowych nanosorbentów, które poza funkcją separacyjną będą pełniły również rolę znaczników elektrochemicznych lub katalitycznych, umożliwiając ograniczenie liczby etapów procedury analitycznej, a nawet eliminację konieczności desorpcji wychwyconego analitu [42].

Kolejnym istotnym kierunkiem będzie integracja miniaturowych biosensorów DNA z układami mikroprzepływowymi. Połączenie receptorów biologicznych, przetworników elektrochemicznych oraz układów odpowiedzialnych za transport i przygotowanie próbki mogą umożliwić opracowanie kompaktowych i częściowo lub w pełni zautomatyzowanych platform analitycznych. Rozwiązania typu lab-on-a-chip mogą w przyszłości pozwolić na ograniczenie zużycia próbek i odczynników, skrócenie czasu analizy oraz uproszczenie procedury pomiarowej. Szczególnie interesującą perspektywą jest rozwój przenośnych systemów wykorzystujących jednorazowe kasety diagnostyczne, w których użytkownik ograniczałby swoje działanie do wprowadzenia próbki, podczas gdy kolejne etapy analizy byłyby realizowane automatycznie.

Równolegle rozwijane będą strategie umożliwiające wieloparametrową detekcję różnych analitów w ramach jednego pomiaru. Zastosowanie wielopolowych,

planarnych układów elektrod, w tym struktur wytwarzanych z wykorzystaniem technologii PVD, może stworzyć podstawę do jednoczesnej analizy wielu sekwencji genetycznych lub innych biomarkerów. Integracja takich układów z odpowiednio zaprojektowanymi warstwami receptorowymi oraz systemami mikroprzepływowymi może prowadzić do powstania wieloparametrycznych platform diagnostycznych o zwiększonej przepustowości.

Perspektywicznym kierunkiem pozostaje również rozwój nowych strategii rozpoznawania molekularnego, pozwalających na ograniczenie wpływu ograniczeń związanych z oddziaływaniami zachodzącymi bezpośrednio na powierzchni elektrody. Szczególne znaczenie może mieć wykorzystanie hybrydowych mechanizmów homofazowo-heterofazowych, w których oddziaływanie pomiędzy receptorem a analitem zachodzi częściowo w roztworze, a następnie jest przekładane na odpowiedź elektrochemiczną. Takie podejście może przyczynić się do zwiększenia uniwersalności i elastyczności konstrukcji geno- i aptasensorów oraz poszerzenia zakresu oznaczanych analitów, w tym sekwencji DNA patogenów i związków małocząsteczkowych istotnych z punktu widzenia bezpieczeństwa żywności.

W dalszej perspektywie szczególnie obiecujące wydaje się połączenie miniaturyzacji, mikrofluidyki, zaawansowanych materiałów funkcjonalnych, multipleksowej detekcji oraz automatycznej analizy danych. Integracja tych elementów może umożliwić opracowanie przenośnych i prostych w obsłudze systemów analitycznych, przeznaczonych nie tylko do zastosowań laboratoryjnych, lecz także do analizy w miejscu pobrania próbki. Tak rozwijane platformy elektrochemicznych biosensorów DNA mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce klinicznej, monitoringu środowiska oraz kontroli bezpieczeństwa żywności, przyczyniając się do skrócenia czasu uzyskania wyniku i zwiększenia dostępności zaawansowanych metod bioanalitycznych.

PODZIĘKOWANIE

Niniejsza praca została wykonana w ramach projektu IDUB against COVID-19 nr. 1820/45/Z01/2020 i projektu LIDER POB BIB nr. CPR-IDUB/130/Z01/POB4/2023 finansowanych ze środków Politechniki Warszawskiej uzyskanych w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości - Uczelnia Badawcza” oraz projektu ASTACUS TECHMATSTRATEG-III/0042/2019-00 finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Praca doktorska napisana na podstawie prezentowanych wyników badań została wyróżniona nagrodą Komitetu Chemii Analitycznej PAN za najlepszą pracę doktorską w dziedzinie elektrochemii sponsorowaną przez firmę nLab.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] J. Wang, Anal. Chim. Acta, 2002, 469, 1, 63.
[2] N. J. Ronkainen, H. B. Halsall, W. R. Heineman, Chem. Soc. Rev., 2010. 39, 5, 1747.
[3] J. C. Love, L. A. Estroff, J. K. Kriebel, et al., 2005, Chem. Rev., 105, 4,1103.
[4] J. J. Gooding, Electroanalysis, 2002, 14, 17, 1149.

[5] J. Liu, Z. Cao, Y. Lu, Chem Rev., 2009, 109, 5, 1948.
[6] R. Levicky, A. Horgan, Trends Biotechnol., 2005, 23, 3, 143.
[7] M. J. Russo. M. Han, P. E. Desroches, et al., ACS Sens., 2021, 6, 4, 1482.
[8] Y. Xiao, R. Y. Lai, K. W. Plaxco, Nat Protoc., 2007, 2, 11, 2875.
[9] S. D. Keighley, P. Li, P. Estrela, et al., Biosens Bioelectron., 2008, 23, 8, 1291.
[10] A. Vallée-Bélisle, F. Ricci, K. W. Plaxco, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 6, 2876.
[11] H. Jiang, E.M. Materon, M.D.P.T. Sotomayor, et al., J. Colloid Interface Sci., 2013, 411, 92.
[12] J.I.A. Rashid, N.A. Yusof, Sens. Bio-Sensing Res., 2017, 16, 19.
[13] X. Meng, D. O'Hare, S. Ladame, Biosens Bioelectron.,2023, 237.
[14] D. Mandler, I. Turyan, Electroanalysis, 1996, 8, 207.
[15] A. Ulman, Chem. Rev., 1996, 96, 1533.
[16] M. Tichoniuk, D. Gwiazdowska, M. Ligaj, et al., Biosens Bioelectron., 2010, 26, 1618.
[17] A.B. Steel, R.L. Levicky, T.M. Herne, et al., Biophys. J., 2000, 79, 975.
[18] A.L. Eckermann, D.J. Feld, J.A. Shaw, et al., Coord. Chem. Rev., 2010, 254, 1769.
[19] T. M. Herne, M. J. Tarlov, J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 38, 8916.
[20] Z. Song, R. Han, K. Yu, et al., Mikrochim Acta, 2024, 191, 3, 138.
[21] A. Szymczyk, K. Soliwodzka, M. Moskal, et al., Sens. Actuators B: Chem., 2022, 354, 131086.
[22] F. von Wrochem, D. Gao, F. Scholz, et al., Nat Nanotechnol., 2010, 5, 8, 618.
[23] M. Parviz, N. Darwish, M. T. Alam, et al. Electroanalysis, 2014, 26, 1471
[24] E. Cesewski, B. N. Johnson, Biosens Bioelectron., 159, 112214.
[25] G. Maduraiveeran, M. Sasidharan, V. Ganesan, Biosens Bioelectron., 2018, 103, 113.
[26] Z. Taleat, A. Khoshroo, M. Mazloum-Ardakani, Mikrochim Acta, 2014, 181, 9, 865.
[27] A. Szymczyk-Drozd, D. Baran, A. Skiba a, et al., Measurement, 2025, 250, 117212.
[28] A. Ono, H. Togashi, Angew Chem Int Ed Engl., 2004, 43, 33, 4300.
[29] E. M. McConnell, J. Nguyen, Y. Li , Front. Chem., 2020, 8, 202.
[30] S.-J. Liu, H.-G. Nie, J.-H. Jiang, et al., Anal Chem., 2009, 81, 14, 5724.
[31] A. Szymczyk. M. Popiołek ,J. Krzemiński, et al., Mikrochim Acta, 2024, 191.
[32] F. Radom, P. M. Jurek, M. P. Mazurek, et al., Biotechnol. Adv., 2013, 31, 8, 1260.
[33] A. Szymczyk, M. Popiołek , D. Baran, et al., Int J Mol Sci., 2024, 25, 12, 6660.
[34] K. Marchlewicz, I. Ostrowska, S. Oszwałdowski, Talanta, 2021, 227, 122161.
[35] A.A. Zasada, A. Wiatrzyk, U. Czajka, et al., BMC Infect Dis., 2020, 20, 1, 308.
[36] L. Farzin, S. Sadjadi, A. Sheini, et al.,Mikrochim Acta. 2021, 188, 4, 121.
[37] D.C. Rodríguez, N. Lafuente-Gómez, C. Coutinho, et al., Talanta,2022, 243, 123393.
[38] X. Zhang, C. Huang, Y. Jiang, et al., J. Agric. Food Chem. 2018, 66, 38, 10106.
[39] X. Zeng, F. S. Zhang, B. Zhu, et al., Analytical Letters, 2015, 48, 14, 2208.
[40] Z. Yu, M. Noroozifar, K. Kerman, et al., Sens. Actuators B: Chem, 2025, 426, 137096.

[41] A. Szymczyk, M. Drozd, A. Kamińska, et al., Int J Mol Sci., 2022, 23, 16, 8860.
[42] X.-Y. Dong, X.-N. Mi, B. Wang, et al., Talanta, 2011, 84, 531.

Praca wpłynęła do Redakcji 31 lipca 2026 r.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy stanowią część badań będących podstawą rozprawy doktorskiej pt. „Opracowanie i zastosowanie nowych procedur analitycznych do oznaczania wybranych zanieczyszczeń oraz produktów ich transformacji w środowisku”, która została wyróżniona Nagrodą Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk za najlepszą rozprawę doktorską w kategorii chemii analitycznej w roku 2025.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.9

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

NOWE PODEJŚCIE DO MONITOROWANIA ŚRODOWISKA: INTEGRACJA ANALIZY CELOWANEJ ORAZ NIECELOWANEJ W OZNACZANIU ŚRODKÓW BAKTERIOBÓJCZYCH I ICH PRODUKTÓW TRANSFORMACJI Z WYKORZYSTANIEM LC-MS/MS

A NEW APPROACH TO ENVIRONMENTAL MONITORING: INTEGRATION OF TARGETED AND NON-TARGETED ANALYSIS FOR THE DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL RESIDUES AND THEIR TRANSFORMATION PRODUCTS USING LC-MS/MS

Klaudia Stando[1], Sylwia Bajkacz[1,2]*

[1] Katedra Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii, Wydział Chemiczny, Politechnika Śląska, ul. B.Krzywoustego 6, 44-100 Gliwice
2 Centrum Biotechnologii, Politechnika Śląska,ul. B.Krzywoustego 8, 44-100 Gliwice
**e-mail: sylwia.bajkacz@polsl.pl*

ABSTRACT 2
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW 4
WPROWADZENIE 5
1. Oczyszczalnie ścieków jako źródło zanieczyszczenia środowiska wodnego środkami bakteriobójczymi 7
1.1 Skuteczność usuwania środków bakteriobójczych w konwencjonalnych procesach oczyszczania ścieków 7
1.2 Holistyczne podejście do monitorowania środków bakteriobójczych i genów oporności na antybiotyki 9
1.3. Fitoremediacja – zalety i ograniczenia w usuwaniu AMs ze środowiska wodnego 12
1.4 Fotokataliza jako obiecująca technologia czwartego stopnia oczyszczania ścieków z AMs 16
2. Zastosowanie analizy niecelowanej do oceny zanieczyszczenia środowiska 20
3. UWAGI KOŃCOWE 22
PODZIĘKOWANIE 23
PIŚMIENNICTWO CYTOWANE 24

Prof. dr. hab. inż. Sylwia Bajkacz

W 2008 r. otrzymała tytuł magistra inżyniera na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej, w 2012 r. stopień doktora chemii w tej samej jednostce, w 2016 r. stopień doktora habilitowanego, a w 2026 r. tytuł profesora. Pracuje w Katedrze Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej. Zainteresowania badawcze: chromatografia cieczowa, spektrometria mas, leki, ich metabolity, produkty transformacji, związki polifenolowe, metody przygotowania próbek, chemia biomedyczna, chemia środowiskowa, analiza śladowa. Od 2016 roku wiodącym tematem badawczym jest monitoring wybranych mikrozanieczyszczeń oraz ich produktów transformacji w środowisku. Dorobek obejmuje blisko 100 publikacji z listy JCR, kilkanaście rozdziałów w monografiach naukowych, sumaryczny Impact Factor przekraczający 436 oraz raz indeks H równy 30. Wyniki badań prezentowała podczas licznych konferencji krajowych i międzynarodowych. Kierowała projektami badawczymi i uczestniczyła w przedsięwzięciach finansowanych m.in. przez NCN, NCBiR i MNiSW, rozwijając jednocześnie współpracę z ośrodkami naukowymi oraz partnerami z otoczenia gospodarczego. Jej osiągnięcia były wielokrotnie doceniane nagrodami i wyróżnieniami, m.in. Stypendium Ministra Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców, Nagrodą za najlepsza pracę doktorską w dziedzinie chemii analitycznej związaną z rozwojem technik rozdzielania, przyznaną przez Komitet Chemii Analitycznej PAN, Nagrodą Polskiego Towarzystwa Chemicznego za Osiągnięcie Naukowe oraz Medalem im. prof. Kazimierza Bartla za wybitne osiągnięcia w nauce. Prof. Sylwia Bajkacz znalazła się również w prestiżowym gronie Top 2% najbardziej wpływowych badaczy na świecie.

https://orcid.org/0000-0002-9021-5376

Dr inż. Klaudia Stando

Dr inż. Klaudia Stando w 2025 roku obroniła rozprawę doktorską pt. „Opracowanie i zastosowanie nowych procedur analitycznych do oznaczania wybranych zanieczyszczeń oraz produktów ich transformacji w środowisku”, realizowaną pod opieką prof. dr hab. inż. Sylwii Bajkacz w dyscyplinie nauki chemiczne. Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na wdrażaniu nowoczesnych metod analitycznych jako standardu monitorowania środowiska ze szczególnym uwzględnieniem zanieczyszczeń farmaceutycznych. Jest autorką i współautorką 17 publikacji naukowych z listy JCR, których łączny IF wynosi 81,135 (zgodnie z bazą OMEGA Politechniki Śląskiej) oraz dwóch monografii (opublikowanych przez wydawnictwo PWN oraz Springer Nature). Jej h-indeks wynosi 11 (wg Google Scholar, 2026). Dotychczasowy dorobek naukowy został doceniony I miejscem w konkursie im. Jana Binkiewicza w ramach Stypendium dla wybitnych absolwentów Szkoły Doktorskiej, a rozprawa doktorska zajęła III miejsce w konkursie Konsorcjum PROGRES 3. Obecnie zajmuje się zagadnieniami związanymi z eko-projektowaniem opakowań, oceną migracji zanieczyszczeń z opakowań do żywności oraz analizą śladu węglowego w kontekście wymagań zrównoważonego rozwoju.

https://orcid.org/0000-0002-6823-241X

ABSTRACT

The sustainable development of society necessitates particular attention to the protection of the natural environment and water resources. Currently used analytical methods for screening environmental samples are limited to a relatively narrow group of selected chemical compounds, including pesticides, selected volatile organic compounds, polycyclic aromatic hydrocarbons, water disinfection by-products, selected monomers, per- and polyfluoroalkyl substances, and selected inorganic compounds. In cases where indications suggest the presence of other contaminants, it is possible to extend the scope of the standard screening analysis; however, in practice, this is relatively rare.

Scientific studies from different regions of the world clearly indicate the presence of antimicrobial agents and their transformation products in the environment. These compounds are also detected in European countries, which may be attributed, among other factors, to the limited efficiency of conventional wastewater treatment processes for the removal of bioactive compounds. The continued reliance on standard screening procedures in environmental monitoring, despite the availability of highly sensitive analytical techniques such as liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), may result in an incomplete assessment of the actual extent of environmental contamination, as compounds outside the predefined analytical scope may remain undetected.

The aim of this review is to discuss current approaches to the monitoring of antimicrobial agents and their transformation products in the environment, considering their occurrence, transformation, and removal, with particular emphasis on the complementary roles of targeted and non-targeted analyses. The review focuses on antimicrobial agents in the aquatic environment, including their occurrence and fate in wastewater treatment processes and the limitations of conventional treatment methods. Alternative approaches for the removal of AMs, including phytoremediation and photocatalysis, are also discussed. The review further addresses comprehensive monitoring of AMs, their transformation products, and antibiotic resistance genes, and presents examples of targeted and non-targeted analyses applied to environmental monitoring in Poland.

Keywords: sustainable development, LC-MS/MS, antimicrobials, non-target analysis, micropollutants

Słowa kluczowe: zrównoważony rozwój, LC-MS/MS, środki bakteriobójcze, analiza niecelowana, mikrozanieczyszczenia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AMs	–	środki bakteriobójcze
CIP	–	ciprofloksacyna
CLR	–	klarytromycyna
DDA	–	akwizycja zależna od danych
DDD	–	dobowa dawka definiowana
EMS	–	wzmocnione skanowanie mas
ENF	–	enrofloksacyna
EPI	–	wzmocnione skanowanie jonów potomnych
FQs	–	fluorochinolony
GC	–	chromatografia gazowa
GPs	–	glikopeptydy
DIA	–	akwizycja niezależna od danych
LC	–	chromatografia cieczowa
LVF	–	lewofloksacyna
MET	–	metronidazol
MQs	–	makrolidy
MRM	–	tryb monitorowania wielu reakcji
MS	–	spektrometr mas
MS/MS	–	tandemowy spektrometr mas
NOR	–	norfloksacyna
SAs	–	sulfonamidy
SFD	–	sulfadiazyna
SFP	–	sulfapirydyna
SMX	–	sulfametoksazol
TC	–	tetracyklina
TCs	–	tetracykliny
TPs	–	produkty transformacji
TRI	–	trimetoprim
TWW	–	ścieki oczyszczone
TYL	–	tylozyna
UWW	–	ścieki nieoczyszczone

WPROWADZENIE

Spośród 17 opracowanych przez Organizację Narodów Zjednoczonych Celów Zrównoważonego Rozwoju, trzy bezpośrednio odnoszą się do stanu środowiska, w którym żyjemy: Cel 6 – zapewnienie dostępu do wody i warunków sanitarnych oraz zrównoważonego zarządzania nimi, Cel 14 – ochrona i zrównoważone użytkowanie oceanów, mórz i zasobów morskich oraz Cel 15 – ochrona, przywracanie oraz promowanie zrównoważonego użytkowania ekosystemów lądowych [1]. W ramach europejskiej polityki środowiskowej, ukierunkowanej m.in. na ograniczenie zanieczyszczenia wód, coraz większą uwagę poświęca się obecności mikrozanieczyszczeń w środowisku wodnym [2,3]. Laboratoria analityczne na całym świecie wdrażają strategie oparte na analizie celowanej i niecelowanej, wykorzystując sprzężenie chromatografii cieczowej lub gazowej z wysokorozdzielczą tandemową spektrometrią mas (LC/GC-HRMS) lub (LC/GC-MS/MS) do przesiewowego wykrywania zanieczyszczeń organicznych w złożonych próbkach o różnym charakterze.

Analiza celowana oraz niecelowana w kontekście chemii analitycznej to dwa odrębne, komplementarne podejścia do oznaczania zanieczyszczeń w próbkach o złożonej matrycy (żywność, tkanki, próbki środowiskowe). W analizie celowanej w pierwszej kolejności definiuje się listę związków objętych metodą analityczną. Następnie metoda jest opracowywana i poddawana walidacji w celu określenia jej parametrów użytkowych, ograniczeń oraz zakresu stosowalności. Z pomocą metody opartej na analizie celowanej, możliwe jest oznaczenie wybranych zanieczyszczeń w zdefiniowanej próbce środowiskowej, w określonym zakresie stężeń [4–6]. Analiza celowana dostarcza przede wszystkim danych ilościowych, co umożliwia porównywanie wyników otrzymanych z zastosowaniem tej samej metody oraz określanie limitów stężeń zanieczyszczeń w próbkach [4]. Analiza celowana jest najpowszechniej stosowanym podejściem do badań przesiewowych próbek środowiskowych, jednak ma istotne ograniczenia [7–9]. W jej ramach możliwe jest oznaczanie wyłącznie tych zanieczyszczeń, które zostały uwzględnione na etapie opracowywania metody analitycznej. W konsekwencji rutynowa analiza celowana nie pozwala na uwzględnienie nieznanych wcześniej pochodnych ani produktów transformacji (TPs) tych związków. Ponadto opracowanie metody analitycznej wymaga dobrej znajomości kluczowych parametrów matrycy próbki, wpływających bezpośrednio na odzysk analitów [4,6].

Głównym założeniem analizy niecelowanej jest identyfikacja wszystkich zanieczyszczeń obecnych w próbce środowiskowej, bez konieczności posiadania

informacji dotyczących jej pochodzenia ani potencjalnych punktowych źródeł zanieczyszczeń [4]. Zarówno w analizie celowanej, jak i niecelowanej stosuje się wysokorozdzielcze (HRMS) lub tandemowe (MS/MS) spektrometry mas sprzężone z chromatografią cieczową (LC) lub gazową (GC). Ze względu na wysoką czułość detektorów mas możliwe jest rejestrowanie sygnałów odpowiadających tysiącom związków w ramach jednej analizy. W analizie niecelowanej nie przeprowadza się klasycznej walidacji metody. Zamiast tego określa się parametry akwizycji danych, takie jak zakres mas oraz minimalna intensywność sygnału [10,11]. Prawidłowy dobór wskazanych parametrów w dużej mierze zależy od doświadczenia analityka przeprowadzającego analizę. Największym ryzykiem na etapie przetwarzania danych jest otrzymanie wyników fałszywie dodatnich lub ujemnych [12]. Końcowym etapem analizy niecelowanej jest interpretacja zarejestrowanych widm masowych. Stosuje się w tym celu dwa podejścia: pierwsze polega na wykorzystaniu dostępnych baz danych związków chemicznych oraz na identyfikacji na podstawie stopnia zgodności widma z widmem wzorcowym [13]. Drugie, wymagające znacznego nakładu czasu i doświadczenia, obejmuje retrospektywną analizę widm masowych oraz identyfikację pojedynczych sygnałów bez odniesienia do wcześniej zdefiniowanej listy analitów [13].

Warto podkreślić, że praktyczne i rutynowe wdrożenie metod opartych na analizie niecelowanej w komercyjnych laboratoriach analitycznych stanowi istotny przełom aplikacyjny w obszarze bezpieczeństwa żywności oraz metabolomiki [14–16]. Analiza niecelowana jest metodą pierwszego wyboru do przesiewania próbek materiałów syntetycznych oraz środowiskowych pod kątem obecności substancji per- i polifluoroalkilowych [17] oraz badań migracji zanieczyszczeń z opakowań do żywności [18]. W praktyce analitycznej stosuje się podejście hybrydowe obejmujące zarówno analizy celowane, jak i niecelowane [16]. W analizie niecelowanej stosuje się również podejścia półilościowe oparte na porównaniu intensywności sygnałów ze standardami wewnętrznymi, co pozwala na wstępną ocenę poziomów zanieczyszczeń [19]. Z kolei w dziedzinie medycyny analiza niecelowana wykorzystywana jest do identyfikacji markerów chorobowych oraz badań mechanizmów procesów biologicznych [14,20]. Przykładem komercyjnego wykorzystania analizy niecelowanej w metabolomice jest działalność firmy metaSysX GmbH, która oferuje kompleksową analizę danych oraz modelowanie matematyczne w badaniach metabolitów [21]. Przedstawione przykłady zastosowań analizy niecelowanej wskazują na jej szerokie możliwości aplikacyjne, stale rosnące znaczenie oraz użyteczność. Jednakże wciąż istnieją obszary, w których analiza niecelowana mogłaby znaleźć zastosowanie, lecz nie została jeszcze wdrożona w rutynowej praktyce.

Jednym z przykładów są badania przesiewowe próbek środowiskowych (wód i gleb) oraz ścieków i nawozów odzwierzęcych jako potencjalnych źródeł zanieczyszczeń. Od lat 40. XX wieku obserwuje się stałą tendencję wzrostową zużycia środków bakteriobójczych (AMs), która przyczynia się do powstawania szczepów bakterii lekoopornych [22]. Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia spożycie tych związków w latach 2019–2021 w Polsce utrzymywało się powyżej średniej europejskiej wynoszącej 16,4–20,0 dobowych dawek definiowanych (DDD) na 1000 mieszkańców, osiągając poziom 18,5–23,6 DDD/1000 mieszkańców [23]. Związki te są również powszechnie stosowane w weterynarii – w 2017 r. ich globalne zużycie u zwierząt gospodarskich wyniosło 93 309 ton, a do 2030 r. ma wzrosnąć o 11,5%, do 104 079 ton [24]. Pomimo szerokiego zakresu substancji priorytetowych i substancji szczególnie szkodliwych dla środowiska wodnego wyszczególnionych w ustawie z dnia 20 lipca 2017 r. – Prawo wodne, wśród monitorowanych zanieczyszczeń nie uwzględniono AMs ani ich TPs [25]. Analogiczna sytuacja dotyczy monitorowania jakości gleb, gdzie kontroluje się m.in. wybrane metale, cyjanki, węglowodory alifatyczne, aromatyczne i chlorowane, środki ochrony roślin oraz wybrane rozpuszczalniki organiczne, natomiast nie uwzględnia się pozostałości AMs [26]. W świetle dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/3019 dotyczącej oczyszczania ścieków komunalnych, wprowadzającej obowiązek eliminacji pozostałości farmaceutyków w ramach czwartego stopnia oczyszczania, szczególnego znaczenia nabiera opracowanie narzędzi analitycznych umożliwiających bieżący monitoring tych substancji w ściekach [27]. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie roli analizy niecelowanej w ocenie jakości próbek środowiskowych w kontekście monitorowania pozostałości AMs. Omówione zostanie również zagadnienie powstawania TPs tych związków w środowisku, które obecnie w dużej mierze pozostają poza zakresem standardowych metod analitycznych. W pracy zostaną także przeanalizowane główne zalety, ograniczenia oraz wyzwania związane z zastosowaniem analizy niecelowanej w badaniach próbek środowiskowych.

1. Oczyszczalnie ścieków jako źródło zanieczyszczenia środowiska wodnego środkami bakteriobójczymi

1.1 Skuteczność usuwania środków bakteriobójczych w konwencjonalnych procesach oczyszczania ścieków

Oczyszczanie ścieków jest złożonym procesem, w którym najczęściej stosuje się kombinację różnych technologii opartych na odmiennych mechanizmach działania, takich jak procesy mechaniczne, chemiczne, biologiczne oraz termiczne. Wybór zastosowanych technologii zależy przede wszystkim od składu doprowadza-

nych ścieków oraz wymaganej jakości końcowych oczyszczonych ścieków, determinowanej ich dalszym przeznaczeniem, np. zrzutem do wód powierzchniowych, wykorzystaniem do irygacji gleb lub produkcją biogazu [28]. Naturalne jest zatem, że technologia skuteczna wobec jednego rodzaju zanieczyszczeń może nie wykazywać takiej samej efektywności w przypadku innych grup związków. Należy jednak podkreślić, że żadna z powszechnie stosowanych technologii oczyszczania ścieków nie była projektowana z myślą o selektywnym usuwaniu AMs, lecz przede wszystkim o redukcji ogólnej zawartości zanieczyszczeń organicznych [29].

Jedną z najpowszechniej stosowanych w Polsce technologii oczyszczania ścieków jest proces biologiczny z wykorzystaniem osadu czynnego. Jego skuteczność w usuwaniu AMs jest jednak ograniczona. Związki te ulegają jedynie częściowej biodegradacji lub przechodzą przez system oczyszczania w formie niezmienionej. Skład osadu czynnego nigdy nie jest stały, w populacji dominują gatunki najlepiej zaadaptowane do warunków środowiskowych, a co się z tym wiąże, do składu doprowadzonych ścieków [30]. AMs obecne w nieoczyszczonych ściekach wpływają na strukturę społeczności mikroorganizmów w osadzie czynnym, sprzyjając rozwojowi gatunków o podwyższonej tolerancji na ich obecność [31]. Ponadto, aktywność mikrobiologiczna jest zależna od temperatury i spada wraz z jej obniżeniem [32]. Wykazano, że wybrane antybiotyki z grup sulfonamidów (SAs), tetracyklin (TCs), glikopeptydów (GPs) oraz fluorochinolonów (FQs), obecne w ściekach oczyszczonych w stężeniach poniżej 1 μg/L, mogą hamować procesy nitryfikacji, denitryfikacji oraz proces anammox, co prowadzi do obniżenia efektywności biologicznego usuwania azotu w procesie oczyszczania [33].

W procesach oczyszczania ścieków z użyciem osadu czynnego głównymi mechanizmami odpowiadającymi za usuwanie AMs są adsorpcja i biodegradacja. Biodegradacja AMs może przebiegać całkowicie – poprzez ich pełną mineralizację do CO_2 i H_2O lub niecałkowicie, z utworzeniem TPs na drodze reakcji metabolicznych mikroorganizmów [32]. W jednym z badań zauważono, że początkowe stężenie trimetoprimu (TRI) w nieoczyszczonych ściekach wpływa na kinetykę jego usuwania oraz na liczbę i rodzaj powstających TPs w procesie oczyszczania z użyciem osadu czynnego [34]. Badania degradacji sulfometoksazolu (SMX) w reaktorze ze złożem w postaci zawiesiny bakterii redukujących siarczany wykazały, że pierwszym etapem jego usuwania była sorpcja na osadzie zgodna z kinetyką pierwszego rzędu, a następnie desorpcja i powolna biodegradacja [35]. Taki sam mechanizm degradacji zaobserwowano w procesie usuwania tetracykliny (TC) ze ścieków, przy zastosowaniu reaktora wypełnionego osadem w formie granulatu zawierającego bakterie nitryfikujące [36]. W związku z tym, usuwanie

AMs z użyciem osadu czynnego można traktować jako złożony proces adsorpcji powierzchniowej AMs i dyfuzji wewnątrzcząsteczkowej [35,36].

1.2 Holistyczne podejście do monitorowania środków bakteriobójczych i genów oporności na antybiotyki

W latach 2018–2022, w ramach projektu „Lekooporność drobnoustrojów środowiskowych w perspektywie podejścia holistycznego »Jedno Zdrowie«" (nr 2017/27/B/NZ9/00267), finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, przeprowadzono kompleksowe badania nad występowaniem i losami środowiskowymi AMs w systemie oczyszczania ścieków komunalnych [37]. Projekt obejmował monitoring stężeń związków macierzystych, ich TPs oraz genów antybiotykoodporności w ściekach po procesie oczyszczania. Próbki ścieków na różnych etapach oczyszczania pozyskiwano z oczyszczalni ścieków w Olsztynie, które po procesie oczyszczania odprowadzane są do pobliskiej rzeki Łyna.

W badaniach przeprowadzonych przez D. Rolbieckiego i współpracowników wyizolowano 284 szczepy bakterii z rodzaju *Klebsiella* z próbek wody rzecznej, oraz ścieków pobranych na różnych etapach oczyszczania. U 90,7% z nich potwierdzono obecność genów odpowiedzialnych za oporność na β-laktamy, a 17,4% wykazywało zdolność do wytwarzania karbapenemaz [38]. W ramach kolejnych, rozszerzonych badań W. Zieliński przy zastosowaniu metagenomiki przeanalizował całkowite DNA (metagenom) wyizolowane z próbek ścieków oraz wody rzecznej i wykrył w ściekach geny kodujące oporność na 18 klas antybiotyków, m.in. TCs, makrolidy (MQs), linkozamidy, streptograminy, beta-laktamy, SAs, aminoglikozydy, chloramfenikol, bacytracynę oraz geny oporności na wieloleki [39]. Ze względu na wykrycie tak licznych i istotnych klinicznie genów lekooporności, w ramach równoległych badań uznano, że najodpowiedniejszą metodą analizy pozostałości AMs w próbkach ścieków będzie połączenie analizy celowanej oraz niecelowanej z użyciem różnych trybów pracy LC-MS/MS.

W celowanych badaniach przesiewowych wybrano 16 najpowszechniej stosowanych AMs w Polsce, należących do grup TCs, SAs, MQs oraz FQs [40,41]. Spośród 16 wybranych AMs, 13 wykryto zarówno w próbkach ścieków nieoczyszczonych, jak i w wodzie rzecznej pobranej poniżej punktu zrzutu ścieków oczyszczonych. Stężenia AMs w próbkach ścieków nieoczyszczonych mieściły się w zakresie od 1,4 do 1643,7 ng/L, w zależności od rodzaju AMs, i wykazywały zmienność w zależności od miesiąca pobrania próbki [42]. Wahania sezonowe dotyczyły głównie AMs z grup TCs, FQs i MQs, natomiast stężenia SAs w ściekach nieoczyszczonych nie wykazywały istotnych zmian sezonowych [42]. W tabeli 1

zestawiono stężenia AMs oznaczone w próbkach ścieków zebranych w polskiej oczyszczalni ścieków z wynikami uzyskanymi w innych krajach.

Tabela 1. Zestawienie stężeń AMs w próbkach ścieków oczyszczonych i nieoczyszczonych w zależności od regionu pobrania próbek [43].

Table 1. Concentrations of AMs in treated and untreated wastewater samples by sampling region [43].

Grupa AMs	Region świata	Rodzaj próbki	Zawartość	Źródło
TCs, SAs, MQs, FQs	Olsztyn (Polska, Europa)	UWW (zima/lato/jesień)	**TCs:** <26,2 ng/L / <16,4 ng/L / 49,0 – 97,9 ng/L **SAs:** 16,2 – 160,2 ng/L / 21,8 – 118,8 ng/L / 11,4 – 126,1 ng/L **MQs:** <69,3 ng/L/ < 136,1 ng/L/ <401,7 ng/L **FQs:** 30,8 – 95,3 ng/L / 32,5 – 92,1 ng/L / 28,0 – 306,7 ng/L	[42]
		TWW (lato/jesień/zima)	**TCs:** 7,4 – 11,07 ng/L / 11,0 – 14,7 ng/L / 60,1 – 78,7 ng/L **SAs:** 1,2 - 25,7 ng/L / 3,3 – 22,2 ng/L / 8,5 – 69,4 ng/L **MQs:** 1,3 – 55,8 ng/L / 1,2 - 24,3 ng/L / <355,1 ng/L **FQs:** <19,6 ng/L / 16,0 ng/L / 25,7 – 120,0 ng/L	
SAs	Barcelona (Hiszpania, Europa)	UWW	2,15 – 855 ng/L	[44]
		TWW	1,88 – 302 ng/L	
FQs, MQs	Teheran (Iran, Azja)	UWW	**FQs:** 0,7062 – 0,7962 µg/L **MQs:** 0,0433 – 0,1595 µg/L	[45]
		TWW	**FQs:** 0,2487 – 0,2950 µg/L **MQs:** 0,0144 – 0,2333 µg/L	
FQs, MQs, TCs	Chiny (Azja)	UWW (lato/zima)	FQs: 58 - 2030 ng/L / 20 – 265 ng/L MQs: <122 ng/L / 109 – 181 ng/L TCs: 6,7 – 34 ng/L / 101 – 132 ng/L	[46]
FQs, MQs, TCs	Chiny (Azja)	TWW (lato/zima)	FQs: 11 – 2730 ng/L / 4 – 224 ng/L MQs: 18 – 75 ng/L / 26 – 166 ng/L	[46]

FQs, MQs, TCs	Chiny (Azja)	TWW (lato/zima)	TCs: 1,8 – 12,0 ng/L / 24 – 127 ng/L	[46]
FQs, TCs, SAs	Ghana (Afryka)	UWW	TCs: 4.3 – 233 ng/L FQs: 47 – 2371 ng/L SAs: 242 – 7194 ng/L	[47]
		TWW	TCs: 2,4 – 49 ng/L β-Ls: 1,3 – 345 ng/L FQs: 27 – 882 ng/L SAs: 103 – 320 ng/L	
SAs, FQs	Afryka (różne regiony)	UWW	SAs: 0,71 – 59,3 ng/L FQs:0,16 -0,27 ng/L	[48]
		TWW	SAs: 0,05 – 4,09 ng/L FQs: <0,07 ng/L	

SAs – sulfonamidy, FQs – fluorochinolony, TCs – tetracykliny, MQs – makrolidy, UWW – ścieki nieoczyszczone, TWW – ścieki oczyszczone

Przedstawione w tabeli 1 dane jednoznacznie wskazują, że obecnie stosowane technologie oczyszczania ścieków nie zapewniają skutecznego usuwania zanieczyszczeń w postaci AMs. We wszystkich analizowanych lokalizacjach – niezależnie od regionu świata, pory roku czy rodzaju próbki – stężenia TCs, SAs, MQs i FQs w ściekach oczyszczonych pozostają na poziomie porównywalnym lub jedynie nieznacznie niższym niż w ściekach nieoczyszczonych. Świadczy o ich znacznej trwałości i niewystarczającej degradacji podczas konwencjonalnego oczyszczania.

Jak wspomniano, w badaniach ścieków z olsztyńskiej oczyszczalni zastosowano również analizę niecelowaną z wykorzystaniem różnych trybów pracy LC-MS/MS w celu wykrycia TPs wybranych AMs. Zastosowanie łączonego trybu pseudo-monitorowania wielu reakcji (pseudo-MRM) w oparciu o zbudowaną bazę 300 związków umożliwiło identyfikację znanych-nieznanych (*ang. known-unknown*) TPs. Ponadto badanie przesiewowe dopełniono poprzez zastosowanie połączonych trybów wzmocnionego skanowania mas oraz wzmocnionego skanowania jonów potomnych (EMS-EPI) do identyfikacji nieznanych-nieznanych (*ang. unknown-unknown*) TPs w próbkach ścieków na różnych etapach oczyszczania oraz wody rzecznej [42]. W analizie niecelowanej zidentyfikowano łącznie 33 TPs, powstałe w wyniku reakcji utleniania, redukcji, hydroksylacji oraz otwarcia pierścienia [42]. Trzynaście spośród 33 TPs wykryto we wszystkich próbkach ścieków, co wskazuje na ich wysoką stabilność w warunkach procesu oczyszczania [42]. Zastosowane podejście badawcze miało szczególny charakter, ponieważ pobranie próbek na różnych etapach oczyszczania umożliwiło rozróżnienie TPs wprowadzanych do

oczyszczalni wraz ze ściekami od tych powstających *in situ* w trakcie procesów oczyszczania z użyciem osadu czynnego. Otrzymane wyniki wskazują, że TPs niewykrywane w standardowych badaniach przesiewowych są obecne w ściekach oczyszczonych, a następnie jest odprowadzane do środowiska [42]. Zastosowanie analizy niecelowanej staje się tym bardziej możliwe, że można ją sprzęgnąć z uczeniem maszynowym, dzięki któremu Yu Han wraz z zespołem wykryli i sklasyfikowali 399 TPs farmaceutyków, a także zidentyfikowali 110 szlaków ich przemian, przewyższając tym samym możliwości tradycyjnych metod przesiewowych [49]. Ponadto wykazali oni, że TPs środków przeciwdrobnoustrojowych stanowiły najliczniejszą grupę wśród zidentyfikowanych związków (17,0%), a dla 49 z nich przewidziano wyższą toksyczność niż dla związków macierzystych [49]. Z kolei E. Eysseric i współpracownicy do nieukierunkowanej analizy farmaceutyków w ściekach zastosowali technikę LC-MS/MS z dwoma podejściami do zbierania danych: akwizycję zależną od danych (DDA), wykorzystaną do wyszukiwania w bibliotekach widm MS^2 oraz do tworzenia sieci molekularnych oraz akwizycję niezależną od danych (DIA), zastosowaną do uzyskiwania dodatkowych widm MS^2 dla jonów o niższej intensywności i wsparcia grupowania związków na podstawie wspólnych fragmentów widm [50]. W badaniach zidentyfikowano 149 farmaceutyków w ściekach z sześciu oczyszczalni, w tym związki macierzyste i TPs z pięciu grup antybiotyków: cefalosporyn, FQs, MQs, linkomycyn i SAs [50].

Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że implementacja analizy niecelowanej, wsparta nowoczesnymi narzędziami analitycznymi umożliwiającymi szybką analizę dużych zbiorów danych (np. uczenie maszynowe, w tym sieci neuronowe) jest nie tylko osiągalna, ale staje się niezbędnym narzędziem rzetelnej oceny ryzyka związanego z obecnością AMs w środowisku. Rutynowe stosowanie analizy niecelowanej pozwala na skuteczne wykrywanie, śledzenie i przeciwdziałanie wprowadzaniu AMs oraz ich TPs do środowiska.

1.3. Fitoremediacja – zalety i ograniczenia w usuwaniu AMs ze środowiska wodnego

Ograniczenia konwencjonalnych systemów oczyszczania skłaniają do poszukiwania alternatyw, które mogłyby skutecznie uzupełnić tradycyjne procesy mechaniczno-biologiczne. Fitoremediacja stanowi alternatywną metodę oczyszczania wód i ścieków z zanieczyszczeń organicznych i nieorganicznych. Po pobraniu przez roślinę zanieczyszczeń mogą one podlegać różnym procesom, takim jak akumulacja w tkankach roślinnych, uwalnianie do atmosfery w postaci lotnych

związków, immobilizacja w strefie korzeniowej lub na powierzchni korzeni czy też enzymatyczna transformacja do związków o mniejszej toksyczności [51] Przypuszcza się, że metabolizm zanieczyszczeń organicznych w roślinach pełni funkcję mechanizmu obronnego, prowadzącego do obniżenia toksyczności związków macierzystych [52,53]. Końcowo, substancja macierzysta i jej metabolit lub koniugat charakteryzują się różnymi właściwościami fizykochemicznymi, aktywnością biologiczną oraz toksycznością [52]. W tabeli 2 przedstawiono efektywność usuwania wybranych AMs przez różne gatunki roślin.

Tabela 2. Zestawienie efektywności fitoremediacji wybranych AMs przez różne gatunki roślin [43].

Table 2. Removal efficiency of selected AMs via phytoremediation using different plant species [43].

Gatunek rośliny	Związek	Stężenie początkowe AMs [µg/L]	Czas [dni]	Efektywność fitoremediacji [%]	Źródło
Limnobium laevigatum (Humb. & Bonpl. ex Willd.) Heine	SMX	1,0	7	87	[54]
		1,0	14	96	
	TRI	1,0	7	71	
		1,0	14	75	
Lemna minor L.	CIP	1	4	50	[55]
			9	61	
			14	80	
		10	4	23	
			9	51	
			14	72	
	ENF	1	4	60	
			9	87	
			14	96	
		10	4	32	
			9	82	
			14	98	
	LVF	1	4	26	
			9	53	
			14	88	
		10	4	40	
			9	83	
			14	86	
Lythrum salicaria L.	10 SAs (mieszanina)	500	32	44 ($\sum_{SAs}$)	[56]
Ruellia simplex C.Wright	10 SAs (mieszanina)	500	32	46 ($\sum_{SAs}$)	

Acorus calamus L.	10 SAs (mieszanina)	500	32	49 ($\sum_{SAs}$)	
Cyperus papyrus L.	10 SAs (mieszanina)	500	32	57 ($\sum_{SAs}$)	
Thalia dealbata Fraser	10 SAs (mieszanina)	500	32	50 ($\sum_{SAs}$)	
Pistia stratiotes L.	CIP	10	7	70	[57]
Brassica × *juncea* (L.) Czern.	TC	5000 – 225 000	24	71	[58]

SMX – sulfometoksazol, TRI – trimetoprim, TC – tetracyklina, CIP – ciprofloksacyna, SAs – sulfonamidy, ENF – enrofloksacyna, LVF - lewofloksacyna

Przedstawione w tabeli 2 wyniki wskazują, że na skuteczność fitoremediacji wpływają zarówno gatunek rośliny, jak i początkowe stężenie AMs w wodzie pobieranej przez roślinę. W przypadku mieszanin 10 sulfonamidów (SAs) o stężeniu 500 μg/L efektywność po 32 dniach wahała się od 44,5% (*Lythrum salicaria*) do 56,9% (*Cyperus papyrus*), co potwierdza istotny wpływ gatunku rośliny [56]. W badaniach dotyczących fitoremediacji SMX z udziałem *Limnobium laevigatum* wykazano, że proces ten opiera się na dwóch mechanizmach: fotodegradacji i hydrolizie AMs w wodzie oraz sorpcji roślinnej. Całkowita efektywność fitoremediacji SMX po 14 dniach wynosiła 96,0%, z czego 83,3% przypisano fotodegradacji i hydrolizie związku macierzystego, natomiast 12,2% stanowiła akumulacja w tkankach roślinnych [54]. Odmienną sytuację zaobserwowano w przypadku trimetoprimu (TRI), dla którego efektywność fitoremediacji wyniosła 75,4%, przy czym 38,0% związku zostało zaabsorbowane przez roślinę. Fitoremediacja może być również skutecznie stosowana do usuwania AMs z grupy FQs. Zastosowanie *Pistia stratiotes* umożliwiło usunięcie około 70% AMs przy początkowym stężeniu 10 μg/L w ciągu 10 dni [57]. Należy jednak podkreślić, że gatunek ten jest uznawany za inwazyjny w warunkach europejskich, co ogranicza możliwość jego praktycznego wykorzystania. Bardziej kompleksowe badania przeprowadzono z wykorzystaniem *Lemna minor*, oceniając skuteczność usuwania trzech FQs (CIP, ENF i LVF) przy dwóch poziomach stężenia początkowego. Wraz ze wzrostem stężenia poszczególnych FQs obserwowano spadek zdolności *Lemna minor* do ich akumulacji, jednak całkowita efektywność fitoremediacji pozostawała wysoka i wynosiła od 72% dla CIP do 98% dla ENF [55].

Możliwość zastosowania fitoremediacji w usuwaniu AMs ze ścieków potwierdzają również badania prowadzone w warunkach terenowych. W 2016 roku Huiyu Dong z zespołem porównał skuteczność usuwania 19 AMs ze ścieków w czterech procesach: z wykorzystaniem osadu czynnego, biofilmu mikrobiologicznego, mokradła hydrofitowego oraz stawu stabilizacyjnego [59]. Osad czynny i mokradła hydrofitowe były efektywniejsze w usuwaniu AMs niż

pozostałe metody, przy czym skuteczność zależała od rodzaju AMs i pory roku. W przypadku mokradeł hydrofitowych na efektywność usuwania wpływały m.in. sorpcja na podłożu, pobieranie zanieczyszczeń przez rośliny oraz dłuższy czas retencji hydraulicznej [59]. W 2011 roku M. Hijosa-Valsero i współpracownicy przeprowadzili w warunkach terenowych badania porównujące skuteczność usuwania AMs z grupy SAs, TCs, β-laktamów, MQs oraz TRI ze ścieków miejskich przez mokradła hydrofitowe obsadzone odpowiednio *Typha angustifolia* L. lub *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud [60]. W zależności od rodzaju AMs oraz gatunku rośliny zastosowanej w systemie hydrofitowym skuteczność usuwania AMs wynosiła: 59–87% dla SAs, 65–96% dla TRI, 47–79% dla TCs, 6–45% dla β-laktamów oraz 11–64% dla MQs. W przypadku niektórych AMs mokradła hydrofitowe charakteryzowały się wyższą skutecznością usuwania niż konwencjonalne oczyszczanie z wykorzystaniem osadu czynnego [60]. Badania w warunkach terenowych nad usuwaniem antybiotyków z wykorzystaniem mokradeł hydrofitowych przeprowadzili również w 2016 roku J. Chen i współpracownicy, stosując gatunki *Thalia dealbata* oraz *Iris tectorum* Maxim. do oczyszczania ścieków bytowych z pozostałości MQs i SAs [61]. Skuteczność usuwania SAs wynosiła 11,1–100%, natomiast MQs 67,2 – 100%. Podkreślono, że istotnym czynnikiem wpływającym na efektywność usuwania była konstrukcja systemu, determinująca sposób przepływu ścieku przez złoże. Należy zauważyć, że przytoczone badania terenowe koncentrowały się przede wszystkim na ocenie efektywności usuwania zanieczyszczeń z wykorzystaniem analizy celowanej, a nie na pełnym przesiewowym monitoringu składu chemicznego próbek, obejmującym również potencjalne produkty ich transformacji [61].

Analiza niecelowana stanowi istotne uzupełnienie oceny możliwości wykorzystania fitoremediacji do usuwania AMs ze środowiska wodnego. W dwóch niezależnych badaniach K. Stando i współpracownicy zidentyfikowali 9 produktów transformacji SMX oraz 6 produktów transformacji TRI powstałych podczas 14-dniowego eksperymentu fitoremediacji z wykorzystaniem *Limnobium laevigatum*, a także 23 produkty transformacji FQs w eksperymencie z użyciem *Lemna minor* [54,55]. Analiza niecelowana umożliwiła określenie mechanizmów i czasu powstawania TPs oraz ich dystrybucji w tkankach roślin. Otrzymane wyniki wskazują, że skuteczność fitoremediacji nie powinna być oceniana wyłącznie na podstawie efektywności usuwania związków macierzystych, ponieważ ten parametr nie uwzględnia powstawania ich TPs. Kompleksowa ocena efektywności fitoremediacji powinna zatem obejmować zarówno oznaczanie związków macierzystych, jak i przesiewową analizę niecelowaną umożliwiającą identyfikację

TPs oraz ocenę stopnia mineralizacji AMs zachodzącej podczas procesu oczyszczania.

1.4 Fotokataliza jako obiecująca technologia czwartego stopnia oczyszczania ścieków z AMs

Fotokataliza heterogeniczna stanowi jedną z najbardziej obiecujących metod umożliwiających usuwanie zarówno AMs, jak i ich TPs z wody oraz ścieków bytowych [62]. W procesie fotokatalizy stosuje się półprzewodnikowe fotokatalizatory, które absorbują promieniowanie świetlne, inicjując reakcje fotodegradacji, pozostając przy tym w niezmienionej formie [63]. Mechanizm usuwania zanieczyszczeń opiera się na generowaniu silnie reaktywnych form tlenu, takich jak anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\bullet-}$), rodnik wodoronadtlenkowy ($HO_2^{\bullet}$) oraz rodnik hydroksylowy ($^{\bullet}OH$), w wyniku procesów fotokatalitycznych zachodzących na powierzchni fotokatalizatora. Powstające rodniki nieselektywnie utleniają związki organiczne do CO_2 i H_2O, co stanowi istotną przewagę tej metody w porównaniu z oczyszczaniem biologicznym ścieków oraz fitoremediacją, ograniczonymi m.in. przez aktywność biologiczną AMs i ich TPs.

Największym wyzwaniem w adaptacji fotokatalizy heterogenicznej do usuwania AMs z wód i ścieków jest dobranie optymalnych parametrów procesu, takich jak dawka fotokatalizatora, pH mieszaniny reakcyjnej, temperatura, stężenie tlenu w układzie oraz parametry źródła promieniowania, a także właściwy wybór samego fotokatalizatora [64]. W tabeli 3 porównano skuteczność usuwania AMs przy zastosowaniu różnych warunków fotokatalizy heterogenicznej.

Tabela 3. Porównanie skuteczności usuwania AMs przy zastosowaniu fotokatalizy heterogenicznej [43].

Table 3. Comparison of AM removal efficiency using heterogeneous photocatalysis [43].

AMs (stężenie)	Katalizator (stężenie)	Parametry procesowe	Skuteczność usuwania AMs [%]	TPs (liczba)	Reakcje transformacji macierzystego AMs	Źródło
MET (1 µg/L)	TiO_2-P25 + PbS (1:1 w/w; 50 mg/L)	Lampa ksenonowa 1500 W Czas: 90 min	86,3% (irradiancja: 250 W/m^2; czas: 90 min) 100% (irradiancja: 500 W/m^2; czas: 75 min) 100% (irradiancja: 750 W/m^2; czas: 60 min) 100%)	4	- Odszczepienie grupy hydroksyetylowej; - Odszczepienie grupy metylowej; - Przegrupowanie pierścienia.	[65]

			(irradiancja: 1000 W/m^2; czas: 35 min)			[65]
CIP	TiO_2-A (100 mg/L) TiO_2-P25 (100 mg/L) ZnO (100 mg/L) ZrO_2 (100 mg/L) WO_3 (100 mg/L)	Lampa ksenonowa 1500 W Irradiancja: 500 W/m^2 Czas: 15 - 120 min	60% (ZrO_2) - 100 % (TiO_2-P25) 15 min	TPs_{CIP}: 6 TPs_{ENF}: 2 $TPs_{CIP+ENF}$: 9	- oderwanie / rozszczepienie / utlenienie pierścienia piperazynowego lub cyklopropylowego; - hydroksylacji; - utlenienie; - otwarcie pieścienia piperazynowego;	[66]
ENF			90% (ZrO_2) – 100 % (TiO_2-P25) 15 min			
LVF			85% (WO_3) – 100 % (TiO_2-P25) 15 min	6	- hydroksylacja; - dekarboksylacja; - odłączenie grupy metylowej; - rozerwanie pierścienia piperazynowego;	
TYL			78,4% (WO_3) – 100% (TiO_2-P25) 120 min	5	- hydroliza/rozerwanie wiązania C-O; - redukcja grupy aldehydowej;	
CLR			18,7% (ZrO_2) - 53,1% (TiO_2-A) 120 n	5	- utlenianie; - odczepienie grupy metylowej; - utrata pierścienia kladynozy;	
TC (10 – 80 mg/L)	Ag_3PO_4/NP-CQD /rGH (0,2 g/L)	Światło widzialne Czas: 60 min pH ~7	94,5%	12	- przegrupowanie pierścienia; - odwodornienie; -utlenienie; - hydroksylacja pierścieni aromatycznych; - dealkilacja; - rozerwania wiązania C-N.	[67]
	NP-CQD/Ag_3PO_4 (0,2 g/L)		80,0%			
	Ag_3PO_4 (0,2 g/L)		75,0%			
SMX (100 μM)	TiO_2-P25 (0,1 g/L)	Lampa UVA Temperatura: 25°C pH=3 λ> 324 nm dla UVA λ> 400 nm dla VIS Czas: 60 min	>90%	3 TPs	- hydroksylacja pierścienia aromatycznego; - rozszczepienie wiązania sulfonamidowego;	[68]
MET (50 mg/L)	TiO_2-P25 (1,5 g/L)	Lampa UV-C 100 W	77%	7 TPs	- przegrupowanie pierścienia metronidazolu;	[69]

		Temperatura: 20°C Irradiancja: 6,5 mW cm^{-2} pH=7 Czas: 120 min			- utlenianie pierścienia; - kondensacja/ addycja;	
CIP (10 mg/L)	g-C_3N_4/$BiVO_4$ (1 g/L)	Lampa halogenowa 500 W Czas: 180 min	39,6%	3 TPs	- substytucja fluoru przez grupę hydroksylową; -dekarboksylacja; - rozerwanie wiązania C=C; - odszczepienie pierścienia piperazynowego.	[70]
	C_3N_4/$BiVO_4$@RGO 1,2 wt,% (1 g/L)		84,3%			

CIP – ciprofloksacyna, CLR- klarytromycyna, TYL – tylozyna, TC – tetracyklina, SMX – sulfametoksazol; ENF – enrofloskacyna; LVF – lewofloskacyna; MET – metronidazol;

W tabeli 3 uwzględniono wyłącznie prace, w których autorzy równolegle stosowali analizę niecelowaną w celu identyfikacji produktów transformacji AMs powstających w trakcie procesu oczyszczania. Połączenie analizy celowanej, której końcowym wynikiem jest efektywność usuwania AMs wyrażona jako procentowy ubytek substancji macierzystej w czasie, z analizą niecelowaną oraz pomiarem stopnia mineralizacji stanowi najbardziej obiektywne podejście badawcze do oceny efektywności procesu. Należy zauważyć, że niezależnie od rodzaju katalizatora jego stężenie zazwyczaj nie przekracza 1,5 g/L. Zbyt mała jego ilość może prowadzić do niepełnej degradacji zanieczyszczeń, natomiast zbyt duża powoduje wzrost mętności układu i ograniczenie penetracji promieniowania świetlnego, co również obniża efektywność procesu [71]. Efektywność usuwania AMs może być regulowana poprzez zmianę pH mieszaniny reakcyjnej. Choć korekta pH często skraca czas degradacji związku macierzystego, w warunkach przemysłowych jest to rozwiązanie kosztowne, ponieważ wymaga zarówno dodawania reagentów w celu obniżenia lub podwyższenia pH, jak i jego późniejszej korekty do wartości pH=7 [68]. Najpowszechniej stosowanym katalizatorem półprzewodnikowym do usuwania AMs w z grup FQs, MQs oraz SAs w procesie fotokatalizy był TiO_2 w formie anatazu (TiO_2-A) lub komercyjnie dostępnej mieszaniny anatazu z rutylem w stosunku 70:30 lub 80:20 (TiO_2-P25 Degussa) [65]. Jednakże pasmo wzbronione TiO_2 wynosi około 3,2 eV, co odpowiada konieczności wzbudzenia promieniowaniem o długości fali $\lambda < 380$ nm. W konsekwencji proces fotokatalityczny zachodzący wyłącznie pod wpływem światła widzialnego nie jest możliwy, ponieważ TiO_2 nie ulega efektywnemu wzbudzeniu w tym zakresie spektralnym [72]. Z tego względu rozwijane są różne modyfikacje fotokatalizatorów, takie jak domieszkowanie, tworzenie struktur heterogenicznych oraz modyfikacja powierzchni, prowadzące do

obniżenia efektywnej szerokości pasma wzbronionego i/lub poprawy separacji nośników ładunku [67,70]. Badania nad doborem optymalnych parametrów fotokatalitycznych do degradacji MET z zastosowaniem sześciu katalizatorów (TiO_2-A, TiO_2-P25, ZnO, WO_3, ZrO_2, PbS) oraz ich mieszanin wykazały, że zmiany masy katalizatora w zakresie 50–200 mg/L nie mają istotnego wpływu na efektywność usuwania związku, natomiast zarówno rodzaj katalizatora, jak i zmiany irradiancji w zakresie 250–1000 W/m² mają istotny wpływ na przebieg procesu [65].

Analiza niecelowana stanowi istotne narzędzie oceny czystości próbek po procesach oczyszczania. Jak przedstawiono w tabeli 3, niezależnie od rodzaju fotokatalizatora we wszystkich badanych układach wykryto TPs powstałe w wyniku reakcji hydroksylacji, rozszczepienia, przegrupowania oraz otwarcia pierścienia, a także dekarboksylacji i rozszczepienia wiązań C–N i C–O. W badaniach z 2024 r. K. Stando wraz z zespołem przeprowadzili kompleksowe porównanie skuteczności usuwania 3 FQs (CIP, ENF, LVF) oraz 2 MQs (TYL, CLR) w próbkach wód i ścieków oczyszczonych, łącząc analizę celowaną z analizą niecelowaną LC-MS/MS oraz oceną stopnia mineralizacji próbek. Wykazano, że w warunkach fotolizy całkowite usunięcie macierzystych form wszystkich 3 FQs zachodziło w ciągu 15 min, natomiast po zastosowaniu fotokatalizatora czas ten skracał się do 3 min [66]. Jednocześnie analiza niecelowana wykazała obecność łącznie 23 TPs FQs w próbkach po 15 min. Oznacza to, że całkowite usunięcie FQs określone na podstawie analizy celowanej nie odzwierciedla rzeczywistego stopnia eliminacji zanieczyszczeń, co potwierdzają wartości stopnia mineralizacji, wynoszące 11,3–35,8% dla CIP, 12,7–64,7% dla ENF oraz 15,1–24,2% dla LVF. Wydłużenie czasu fotokatalizy prowadziło do wzrostu stopnia mineralizacji do 49,7–60,1% dla CIP, 49,9–78,6% dla ENF oraz 48,1–64,1% dla LVF, w zależności od rodzaju zastosowanego fotokatalizatora [66].

Przedstawione wyniki wskazują, że ocena skuteczności procesu wyłącznie na podstawie zaniku macierzystych AMs może prowadzić do błędnych wniosków dotyczących rzeczywistego stopnia usunięcia zanieczyszczeń. Produkty transformacji powstające podczas fotokatalizy mogą wykazywać aktywność biologiczną oraz toksyczność porównywalną lub nawet wyższą niż związki macierzyste [73]. Ponadto w przypadku oczyszczania rzeczywistych próbek ścieków należy uwzględnić obecność mieszaniny wielu AMs i ich TPs, których oddziaływanie może prowadzić do efektów addytywnych, synergistycznych lub antagonistycznych [74]. Z tego względu kompleksowa ocena efektywności nowego fotokatalizatora oraz optymalizacja parametrów procesu powinny obejmować nie tylko analizę celowaną, lecz również analizę niecelowaną umożliwiającą iden-

tyfikację TPs, określenie stopnia mineralizacji próbki oraz w miarę możliwości, ocenę toksyczności próbek przed i po procesie oczyszczania.

2. LC-MS/MS w ocenie zanieczyszczenia środowiska – przegląd badań prowadzonych w Polsce

W 2019 roku w Polsce przeprowadzono badania terenowe mające na celu ocenę mobilności czterech wybranych AMs (SMX, TYL, DOX, ENF) po ich wprowadzeniu do gleby. Pomimo braku wcześniejszego nawożenia gleby obornikiem zwierzęcym, w glebie oraz wodach gruntowych przed rozpoczęciem eksperymentu wykryto obecność siedmiu AMs należących do grup TCs, SAs oraz MQs [75]. Ich obecność wskazuje na wcześniejszą migrację tych związków w środowisku z nieokreślonych źródeł. W ramach badań wykazano, że skład matrycy glebowej, w szczególności zawartość węgla organicznego, ma istotny wpływ na mobilność AMs w środowisku. Ponadto pozostałości AMs mogą utrzymywać się w glebie przez długi czas oraz być pobierane przez rośliny uprawne [75,76]. W analizie nieukierunkowanej wykryto 16 TPs wszystkich 4 AMs wprowadzonych do gleby oraz 14 produktów transformacji SMX, ENF i DOX w tkankach pietruszki (*Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss) uprawianej na tym stanowisku [75,76]. Wyniki te wskazują, że wraz z żywnością do organizmu człowieka mogą trafiać nie tylko AMs, lecz także ich TPs.

Wzmożone zainteresowanie rozpowszechnieniem AMs w środowisku na terenie Polski obserwuje się od początku drugiej dekady XXI w., jednak początkowo badania te opierały się wyłącznie na analizie celowanej. W 2014 r. opublikowano badania dotyczące występowania trzech FQs w wodach rzecznych oraz tkankach ryb pobranych z rzek Reda i Gościcina. Najczęściej wykrywaną substancją była NOR, w zakresie stężeń 30,2–442,8 ng/L [77]. CIP oznaczono w 5 próbkach wody, przy czym maksymalne stężenie wynosiło 2745 ng/L. ENF wykryto również w 5 próbkach w zakresie 18–248,7 ng/L. W tkankach ryb FQs stwierdzono jedynie w pojedynczej próbce, gdzie oznaczono 48,1 ng/g NOR oraz 36,7 ng/g CIP [77]. W 2016 r. zespół z Instytutu Oceanologii Polskiej Akademii Nauk ocenił występowanie pozostałości 9 SAs, TRI oraz ENF w osadach dennych polskiej strefy przybrzeżnej, w 10 stanowiskach rozmieszczonych wzdłuż linii brzegowej [78]. Najczęściej wykrywanym związkiem był SMX (7/10 próbek), w zakresie stężeń 2,3–419,2 ng/g, przy czym najwyższe wartości odnotowano w rejonie ujść rzek Parsęta i Świna [78]. Jedynie w 1 z 12 próbek stwierdzono obecności analizowanych AMs, co wskazuje na ich szerokie rozpowszechnienie w badanym obszarze. W 2017 r. zespół naukowców z Uniwersytetu Gdańskiego opracował metodę LC-MS/MS umożliwiającą analizę celowaną trzech wybranych TC w próbkach gleb. W ramach

analizy przesiewowej wykryto pozostałości TC oraz oksytetracykliny w glebach pobranych z dwóch miejscowości w północnej Polsce (Saduny, Karłowo) w zakresie stężeń 11,7–14,5 μg/kg [79]. Źródło tych zanieczyszczeń nie zostało jednoznacznie określone; wskazywano jedynie na możliwość ich pochodzenia z obornika zwierzęcego.

W latach 2021–2023 zespół prof. Sylwii Bajkacz z Politechniki Śląskiej przeprowadził kompleksowe badania przesiewowe próbek wód powierzchniowych oraz gleb pobranych na obszarze wybranych miast Górnego Śląska w celu oceny rozpowszechnienia SAs w środowisku oraz ich TPs. Badania obejmowały zarówno analizę celowaną ośmiu wybranych SAs z wykorzystaniem LC-QTRAP w trybie monitorowania wielu reakcji (MRM), jak i analizę niecelowaną z zastosowaniem trybu EMS-DIA-EPI. Możliwość zmiany trybów pracy detektora mas bez konieczności modyfikacji warunków chromatograficznych pozwalała na uzyskanie kompleksowej informacji analitycznej dla jednej próbki w czasie 20 min, co stanowi relatywnie krótki czas analizy przy jednoczesnym zastosowaniu strategii analizy celowanej i niecelowanej [80]. Próbki wód powierzchniowych pobierano ze zbiorników na terenie Katowic, Sosnowca, Tychów, Mikołowa oraz Psar. Obecność pozostałości SMX, sulfadiazyny (SFD) oraz sulfapirydyny (SFP) stwierdzono wyłącznie w próbkach z Tychów i Mikołowa. Najczęściej wykrywanym związkiem był SMX, obecny w próbkach z potoku Jamna (≤ 34,1 ng/L) oraz jeziora Paprocany (≤ 75,8 ng/L) [80]. W ramach analizy niecelowanej wykryto 12 produktów transformacji SAs, które – co istotne – były obecne we wszystkich 15 próbkach, niezależnie od obecności związku macierzystego. Ze względu na wspólny rdzeń strukturalny sulfonamidów wykryte TPs mogą pochodzić zarówno z analizowanych, jak i nieobjętych analizą związków, a ich obecność może również wskazywać na wysoką stabilność w środowisku [80]. W drugim z badań próbki gleb pobrano z 27 punktów zlokalizowanych na terenie Tychów, Katowic, Sosnowca, Dąbrowy Górniczej, Mikołowa oraz Przyłęku, przy czym kryterium wyboru stanowisk była aktywność zwierząt domowych wolno wychodzących lub stosowanie nawozów odzwierzęcych. W próbkach gleb wykryto wszystkie 8 SAs objętych analizą celowaną, a najczęściej oznaczanymi związkami były SMX (9 próbek) oraz SFD (10 próbek) [81]. W glebach pobranych z wybiegów dla psów odnotowano wyższe stężenia SAs (1,7–10,5 ng/g) niż w glebach rolniczych nawożonych obornikiem (1,9–3,7 ng/g), co wskazuje na obecność antropogenicznych źródeł zanieczyszczenia gleb również w środowisku miejskim [81]. Produkty transformacji SAs były obecne w 24 z 27 próbek gleb, przy czym największą ich liczbę wykryto w próbkach gleb rolnych (20 TPs) oraz próbkach z wybiegów dla psów (15 – 17 TPs). Na podstawie przedstawionych wyników, można stwierdzić, że połączenie analizy celowanej wraz

z niecelowaną jest niezbędne dla pełnej oceny rozpowszechnienia oraz stabilności AMs w środowisku.

3. UWAGI KOŃCOWE

Analiza danych literaturowych wskazuje, że metody oparte wyłącznie na analizie celowanej mogą być niewystarczające do kompleksowej oceny występowania, rozpowszechnienia oraz migracji AMs w środowisku. W dziedzinach chemii leków oraz analizy żywności zastosowanie analizy niecelowanej stanowi uznaną strategię analityczną umożliwiającą poszerzenie zakresu identyfikowanych związków i produktów ich transformacji. Zastosowanie zintegrowanego podejścia łączącego analizę celowaną i niecelowaną w rutynowych badań środowiskowych przyniosłoby istotne korzyści, umożliwiając identyfikację nowych i nieoczekiwanych produktów transformacji AMs, lepsze rozpoznanie ich losu środowiskowego oraz wykorzystanie uzyskanych informacji do sukcesywnego rozszerzania zakresu analitów objętych monitoringiem środowiskowym. Analizę celowaną i niecelowaną można prowadzić z wykorzystaniem tego samego sprzętu analitycznego, stosując różne tryby akwizycji danych: śledzenie przejść jonów prekursor → produkt (dla analizy celowanej), skanowanie w szerokim zakresie m/z (dla analizy niecelowanej) oraz rejestrację widm MS/MS po fragmentacji jonów prekursorowych (dla identyfikacji strukturalnej).

Samodzielne zastosowanie analizy niecelowanej z wykorzystaniem technik LC-MS/MS i GC-MS/MS wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Stężenie TPs w próbkach środowiskowych może być zbyt niskie, aby możliwe było ich wykrycie. Ponadto, na etapie przygotowania próbki mogą zostać utracone TPs, których właściwości fizykochemiczne nie pozwalają na ich wydajne wyodrębnienie w zastosowanej procedurze przygotowania próbki. Produkty transformacji mogą również koeluować w układzie chromatograficznym, w wyniku czego ich widma mas mogą nakładać się na siebie, co utrudnia ich interpretację. Uzyskanie sygnału analitycznego nie zawsze pozwala na jednoznaczną identyfikację wykrytego związku, szczególnie w przypadku braku wzorca referencyjnego lub wystarczających danych dotyczących jego widma masowego. Wymienione ograniczenia wskazują na korzyści wynikające z komplementarnego zastosowania analizy celowanej i niecelowanej. Analiza celowana umożliwia czułą i ukierunkowaną detekcję znanych analitów, podczas gdy analiza niecelowana poszerza zakres uzyskiwanych informacji o potencjalnie nieoczekiwane związki i TPs.

Połączone zastosowanie analizy celowanej i niecelowanej obejmuje różne etapy oceny występowania i transformacji AMs w środowisku, od bieżącego monitorowania ścieków w oczyszczalniach, przez ocenę stanu wód powierzchnio-

wych po zrzucie ścieków, w tym rzek i jezior, po ocenę skuteczności konwencjonalnych i alternatywnych metod ich usuwania. Podejście to może być wykorzystywane zarówno do monitorowania postępu oczyszczania ścieków na poszczególnych etapach procesu, jak i do oceny stanu wód powierzchniowych po ich zrzucie. Ponadto połączenie obu strategii stanowi istotny element oceny efektywności oczyszczania wody i ścieków z zastosowaniem zarówno metod konwencjonalnych (osad aktywny), jak i alternatywnych (fitoremediacja, fotokataliza), ponieważ umożliwia jednoczesne monitorowanie zaniku macierzystych AMs oraz powstawania ich TPs. Zarówno badania przeprowadzone w rzeczywistych warunkach oczyszczania ścieków, jak i badania prowadzone w skali laboratoryjnej potwierdzają, że niezależnie od zastosowanej metody oczyszczania spadek stężenia AMs nie jest wystarczającym wskaźnikiem potwierdzającym skuteczność procesu ich usuwania. Przytoczone badania nad fitoremediacją oraz fotokatalizą prowadzone w warunkach laboratoryjnych wskazują, że spadkowi stężenia AMs w procesie oczyszczania towarzyszyło powstawanie ich TPs.

Istotnym aspektem dalszego rozwoju analizy niecelowanej jest postęp w zakresie narzędzi do przetwarzania i interpretacji danych. Jednym z istotnych ograniczeń tej strategii była czasochłonna, retrospektywna interpretacja widm masowych, wymagająca analizy danych na poszczególnych etapach identyfikacji. Obecnie rozwój narzędzi obliczeniowych, w tym metod uczenia maszynowego, oraz automatyzacja przetwarzania danych MS pozwalają na znacznie sprawniejszą analizę dużych zbiorów danych, skracając czas ich interpretacji i zwiększając efektywność identyfikacji potencjalnych zanieczyszczeń oraz produktów ich transformacji. Postęp ten sprzyja szerszemu wykorzystaniu analizy niecelowanej jako uzupełnienia analizy celowanej, umożliwiając bieżące rozszerzanie zakresu monitorowanych zanieczyszczeń o nowo identyfikowane związki i ich TPs.

PODZIĘKOWANIE

Niniejszy artykuł został opracowany na podstawie wyników badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej pt. Opracowanie i zastosowanie nowych procedur analitycznych do oznaczania wybranych zanieczyszczeń oraz produktów ich transformacji w środowisku, autorstwa dr inż. Klaudii Stando, obronionej w 2025 roku na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej.

Autorka dziękuje Pani prof. dr hab. inż. Ewie Felis z Politechniki Śląskiej oraz jej zespołowi, a także Pani prof. dr hab. inż. Ewie Korzeniewskiej wraz z zespołem z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, za wieloletnią

współpracę oraz wsparcie merytoryczne w trakcie realizacji badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, a tym samym niniejszej publikacji.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] United Nations Organization. The 17 goals. United Nations Department of Economic and Social Affairs 2015. https://sdgs.un.org/goals (accessed June 17, 2026).

[2] European Commission. New law strengthening water protection in EU enters into force 2026. https://environment.ec.europa.eu/news/stricter-rules-protecting-water-eu-enter-force-2026-05-11_en (accessed August 29, 2026).

[3] European Commission. Urgent measures are needed to address environmental contamination by veterinary antibiotics, new research suggests 2025. https://environment.ec.europa.eu/news/urgent-measures-are-needed-address-environmental-contamination-veterinary-antibiotics-new-research-2025-02-24_en (accessed August 29, 2026).

[4] Ballin NZ, Laursen KH. To target or not to target? Definitions and nomenclature for targeted versus non-targeted analytical food authentication. Trends Food Sci Technol 2019;86:537–43. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.09.025.

[5] Fauhl-Hassek C. Quo vadis non-targeted wine analysis? BIO Web Conf 2019;12:02030. https://doi.org/10.1051/bioconf/20191202030.

[6] Bajkacz S, Kokoszka K. Analiza niecelowana jako narzędzie do poszukiwania produktów przemian ksenobiotyków w środowisku. In: Staneczko-Baranowska I, Buszewski B, editors. Bioanalityka. 1st ed., Warszawa: PWN; 2020, p. 643–60.

[7] Deyerling D, Schramm KW. Integrated targeted and non-targeted analysis of water sample extracts with micro-scale UHPLC-MS. MethodsX 2015;2:399–408. https://doi.org/10.1016/j.mex.2015.10.002.

[8] Nurmi J, Pellinen J. Multiresidue method for the analysis of emerging contaminants in wastewater by ultra performance liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. J Chromatogr A 2011;1218:6712–9. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.07.071.

[9] Li W, Dai X, Pu E, Bian H, Chen Z, Zhang X, et al. HLB-MCX-Based Solid-Phase Extraction Combined with Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for the Simultaneous Determination of Four Agricultural Antibiotics (Kasugamycin, Validamycin A, Ningnanmycin, and Polyoxin B) Residues in Plant-Origin Foods. J Agric Food Chem 2020;68:14025–37. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04620.

[10] Singer HP, Wössner AE, McArdell CS, Fenner K. Rapid Screening for Exposure to “non-Target” Pharmaceuticals from Wastewater Effluents by Combining HRMS-Based Suspect Screening and Exposure Modeling. Environ Sci Technol 2016;50:6698–707. https://doi.org/10.1021/acs.est.5b03332.

[11] Llorca M, Lucas D, Ferrando-Climent L, Badia-Fabregat M, Cruz-Morató C, Barceló D, et al. Suspect screening of emerging pollutants and their major transformation products in wastewaters treated with fungi by liquid chromatography coupled to a high resolution mass spectrometry. J Chromatogr A 2016;1439:124–36. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.10.077.

[12] Wang C-H, Lee Y-T, Huang P-L, Chu Y-H. Application of Non-Target Analysis by High-Resolution Mass Spectrometry. FFTC-KU International Workshop on Risk Management 2015.

[13] Bletsou AA, Jeon J, Hollender J, Archontaki E, Thomaidis NS. Targeted and non-targeted liquid chromatography-mass spectrometric workflows for identification of transformation products of emerging pollutants in the aquatic environment. TrAC - Trends in Analytical Chemistry 2015;66:32–44. https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.11.009.

[14] Naz S, Vallejo M, García A, Barbas C. Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics. J Chromatogr A 2014;1353:99–105. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.04.071.

[15] Tengstrand E, Rosén J, Hellenäs KE, Åberg KM. A concept study on non-targeted screening for chemical contaminants in food using liquid chromatography-mass spectrometry in combination with

a metabolomics approach. Anal Bioanal Chem 2013;405:1237–43. https://doi.org/10.1007/s00216012-6506-5.

[16] Nerín C, Bourdoux S, Faust B, Gude T, Lesueur C, Simat T, et al. Guidance in selecting analytical techniques for identification and quantification of non-intentionally added substances (NIAS) in food contact materials (FCMS). Food Additives and Contaminants - Part A 2022;39:620–43. https://doi.org/10.1080/19440049.2021.2012599.

[17] Eurofins. A Deeper Look at PFAS: Eurofins' Non-Targeted Approach. Eurofins USA © 2025. https://www.eurofinsus.com/environment-testing/resources/recent-news/a-deeper-look-at-pfas-eurofins-non-targeted-approach/ (accessed June 17, 2026).

[18] ILSI Europe Report Series. An Overview of Approaches for Analysing NIAS from different FCMs. Bryssels: 2023.

[19] Kato LS, Conte-Junior CA. Safety of plastic food packaging: The challenges about non-intentionally added substances (NIAS) discovery, identification and risk assessment. Polymers (Basel) 2021;13. https://doi.org/10.3390/polym13132077.

[20] Heffernan AL, Gómez-Ramos MM, Gaus C, Vijayasarathy S, Bell I, Hof C, et al. Non-targeted, high resolution mass spectrometry strategy for simultaneous monitoring of xenobiotics and endogenous compounds in green sea turtles on the Great Barrier Reef. Science of the Total Environment 2017;599–600:1251–62. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.016.

[21] metaSysX. Metabolomics Analysis. MetaSysX Service 2026. https://metasysx.com/metabolomics-service/ (accessed June 20, 2026).

[22] Davies J. Where have all the antibiotics gone? Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 2006;17:287–90.

[23] World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016-2018 early implementation. Geneva: 2018. https://doi.org/Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[24] Tiseo K, Huber L, Gilbert M, Robinson TP, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. Antibiotics 2020;9:1–14. https://doi.org/10.3390/antibiotics9120918.

[25] Sejm Rzeczypospolitej Polskiej. Ustawa z dnia 20 lipca 2017 r. – Prawo wodne. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polski 2017.

[26] Ministerstwo Środowiska. Rozporządzenie z dnia 1 września 2016 r. w sprawie sposobu prowadzenia oceny zanieczyszczenia powierzchni ziemi. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej 2016.

[27] Parlament Europejski i Rada Unii Europejskiej. Directive (EU) 2024/3019 concerning urban wastewater treatment. Official Journal of the European Union 2024.

[28] Ghernaout D. Increasing Trends Towards Drinking Water Reclamation from Treated Wastewater. World Journal of Applied Chemistry 2018;3:1. https://doi.org/10.11648/j.wjac.20180301.11.

[29] Englande AJ, Krenkel P, Shamas J. Wastewater Treatment &Water Reclamation. Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences, Elsevier; 2015. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409548-9.09508-7.

[30] Schroeder ED. Water Resources. In: Robert A. Meyers, editor. Encyclopedia of Physical Science and Technology 3rd edition, 2001, p. 721–51.

[31] Kruglova A, Mikola A, Gonzalez-Martinez A, Vahala R. Effect of sulfadiazine and trimethoprim on activated sludge performance and microbial community dynamics in laboratory-scale membrane bioreactors and sequencing batch reactors at 8°C. Biotechnol Prog 2019;35:1–8. https://doi.org/10.1002/btpr.2708.

[32] Oberoi AS, Jia Y, Zhang H, Khanal SK, Lu H. Insights into the Fate and Removal of Antibiotics in Engineered Biological Treatment Systems: A Critical Review. Environ Sci Technol 2019;53:7234–64. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01131.

[33] Roose-Amsaleg C, Laverman AM. Do antibiotics have environmental side-effects? Impact of synthetic antibiotics on biogeochemical processes. Environmental Science and Pollution Research 2016;23:4000–12. https://doi.org/10.1007/s11356-015-4943-3.

[34] Jewell KS, Castronovo S, Wick A, Falås P, Joss A, Ternes TA. New insights into the transformation of trimethoprim during biological wastewater treatment. Water Res 2016;88:550–7. https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.10.026.

[35] Jia Y, Khanal SK, Zhang H, Chen GH, Lu H. Sulfamethoxazole degradation in anaerobic sulfate-reducing bacteria sludge system. Water Res 2017;119:12–20. https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.04.040.

[36] Shi YJ, Wang XH, Qi Z, Diao MH, Gao MM, Xing SF, et al. Sorption and biodegradation of tetracycline by nitrifying granules and the toxicity of tetracycline on granules. J Hazard Mater 2011;191:103–9. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.04.048.

[37] Ewa Korzeniewska. Lekooporność drobnoustrojów środowiskowych w perspektywie podejścia holistycznego "Jedno Zdrowie" OPUS 14 (nr. 2017/27/B/NZ9/00267). Narodowe Centrum Nauki 2017. https://projekty.ncn.gov.pl/index.php?projekt_id=393572 (accessed June 20, 2026).

[38] Rolbiecki D, Harnisz M, Korzeniewska E, Buta M, Hubeny J, Zieliński W. Detection of carbapenemase-producing, hypervirulent Klebsiella spp. in wastewater and their potential transmission to river water and WWTP employees. Int J Hyg Environ Health 2021;237. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113831.

[39] Zieliński W, Hubeny J, Buta-Hubeny M, Rolbiecki D, Harnisz M, Paukszto Ł, et al. Metagenomics analysis of probable transmission of determinants of antibiotic resistance from wastewater to the environment – A case study. Science of the Total Environment 2022;827. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154354.

[40] Dziurda D, Polak S, Skowron A, Kuschill-Dziurda J, Brandys J. Analysis of non-hospital antibacterial pharmacotherapy in Poland. International Journal of Infectious Diseases 2008;12:483–9. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.12.014.

[41] Rogowska J, Zimmermann A, Muszyńska A, Ratajczyk W, Wolska L. Pharmaceutical Household Waste Practices: Preliminary Findings from a Case Study in Poland. Environ Manage 2019;64:97–106. https://doi.org/10.1007/s00267-019-01174-7.

[42] Kokoszka K, Zieliński W, Korzeniewska E, Felis E, Harnisz M, Bajkacz S. Suspect screening of antimicrobial agents transformation products in environmental samples development of LC-QTrap method running in pseudo MRM transitions. Science of the Total Environment 2022;808:152114. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152114.

[43] Stando K. Opracowanie i zastosowanie nowych procedur analitycznych do oznaczania wybranych zanieczyszczeń oraz produktów ich transformacji w środowisku. Politechnika Śląska, 2025.

[44] García-Galán MJ, Díaz-Cruz MS, Barceló D. Determination of 19 sulfonamides in environmental water samples by automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (SPE-LC-MS/MS). Talanta 2010;81:355–66. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.12.009.

[45] Mirzaei R, Mesdaghinia A, Hoseini SS, Yunesian M. Antibiotics in urban wastewater and rivers of Tehran, Iran: Consumption, mass load, occurrence, and ecological risk. Chemosphere 2019;221:55–66. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.187.

[46] Dan A, Zhang X, Dai Y, Chen C, Yang Y. Occurrence and removal of quinolone, tetracycline, and macrolide antibiotics from urban wastewater in constructed wetlands. J Clean Prod 2020;252. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119677.

[47] Azanu D, Styrishave B, Darko G, Weisser JJ, Abaidoo RC. Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana. Science of the Total Environment 2018;622–623:293–305. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.287.

[48] Madikizela LM, Tavengwa NT, Chimuka L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. J Environ Manage 2017;193:211–20. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.02.022.

[49] Han Y, Hu L-X, Liu T, Dong L-L, Liu Y-S, Zhao J-L, et al. Discovering transformation products of pharmaceuticals in domestic wastewaters and receiving rivers by using non-target screening and machine learning approaches. Science of The Total Environment 2024;948:174715. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174715.

[50] Eysseric E, Gagnon C, Hewitt LM, Smyth SA. Assessing the performance of weak and strong ion exchange solid-phase extraction and data mining tools to identify congeners and transformation products in municipal wastewaters by non-targeted analysis. Anal Bioanal Chem 2026. https://doi.org/10.1007/s00216-026-06423-3.

[51] Kafle A, Timilsina A, Gautam A, Adhikari K, Bhattarai A, Aryal N. Phytoremediation: Mechanisms, plant selection and enhancement by natural and synthetic agents. Environmental Advances 2022;8. https://doi.org/10.1016/j.envadv.2022.100203.

[52] Bártíková H, Skálová L, StuchÍková L, Vokřál I, Vaněk T, Podlipná R. Xenobiotic-metabolizing enzymes in plants and their role in uptake and biotransformation of veterinary drugs in the environment. Drug Metab Rev 2015;47:374–87. https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1076437.

[53] Zhang JJ, Yang H. Metabolism and detoxification of pesticides in plants. Science of the Total Environment 2021;790. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148034.

[54] Stando K, Czyż A, Gajda M, Felis E, Bajkacz S. Study of the Phytoextraction and Phytodegradation of Sulfamethoxazole and Trimethoprim from Water by Limnobium laevigatum. Int J Environ Res Public Health 2022;19. https://doi.org/10.3390/ijerph192416994.

[55] Stando K, Grzybowski M, Byczek-Wyrostek A, Bajkacz S. Efficiency of phytoremediation and identification of biotransformation pathways of fluoroquinolones in the aquatic environment. International Journal of Phytoremediation n.d.

[56] Chen J, Liu SS, He LX, Cheng YX, Ye P, Li J, et al. The fate of sulfonamides in the process of phytoremediation in hydroponics. Water Res 2021;198. https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117145.

[57] Masiyambiri V, Yaou Balarabe B, Adjama I, Moussa H, Illiassou Oumarou MN, Iro Sodo AM. A Study of the Phytoremediation Process Using Water Lettuce (Pistia Stratiotes) in the Removal of Ciprofloxacin. American Journal of Life Science and Innovation 2023;2:1–8. https://doi.org/10.54536/ajlsi.v2i1.1092.

[58] Gahlawat S, Gauba P. Phytoremediation of aspirin and tetracycline by brassica juncea. Int J Phytoremediation 2015;18:929–35. https://doi.org/10.1080/15226514.2015.1131230.

[59] Dong H, Yuan X, Wang W, Qiang Z. Occurrence and removal of antibiotics in ecological and conventional wastewater treatment processes: A field study. J Environ Manage 2016;178:11–9. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.04.037.

[60] Hijosa-Valsero M, Fink G, Schlüsener MP, Sidrach-Cardona R, Martín-Villacorta J, Ternes T, et al. Removal of antibiotics from urban wastewater by constructed wetland optimization. Chemosphere 2011;83:713–9. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.02.004.

[61] Chen J, Ying GG, Wei XD, Liu YS, Liu SS, Hu LX, et al. Removal of antibiotics and antibiotic resistance genes from domestic sewage by constructed wetlands: Effect of flow configuration and plant species. Science of the Total Environment 2016;571:974–82. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.085.

[62] Curti M, Bahnemann DW, Mendive CB. Mechanisms in Heterogeneous Photocatalysis: Titania under UV and Visible Light Illumination. Elsevier Ltd.; 2016. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803581-8.03800-5.

[63] Augugliaro V, Bellardita M, Loddo V, Palmisano G, Palmisano L, Yurdakal S. Overview on oxidation mechanisms of organic compounds by TiO2 in heterogeneous photocatalysis. Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews 2012;13:224–45. https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2012.04.003.

[64] Bodzek M, Rajca M. Photocatalysis in the treatment and disinfection of water. Part I. Theoretical backgrounds. Ecological Chemistry and Engineering S 2012;19:489–512. https://doi.org/10.2478/v10216-011-0036-5.

[65] Stando K, Kasprzyk P, Felis E, Bajkacz S. Heterogeneous photocatalysis of metronidazole in aquatic samples. Molecules 2021;26:1–16. https://doi.org/10.3390/molecules26247612.

[66] Stando K, Zogornik P, Kopiec M, Pieszczek M, Kowalska K, Felis E, et al. Degradation of fluoroquinolones and macrolides by solar light-driven heterogeneous photocatalysis – Proposed drug

transformation pathways. J Photochem Photobiol A Chem 2024;453. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.115651.

[67] Chen Z, Li X, Xu Q, Tao Z, Yao F, Huang X, et al. Three-dimensional network space Ag3PO4/NP-CQDs/rGH for enhanced organic pollutant photodegradation: Synergetic photocatalysis activity/stability and effect of real water quality parameters. vol. 390. Elsevier B.V.; 2020. https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124454.

[68] Hu L, Flanders PM, Miller PL, Strathmann TJ. Oxidation of sulfamethoxazole and related antimicrobial agents by TiO2 photocatalysis. Water Res 2007;41:2612–26. https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.02.026.

[69] Tran ML, Fu CC, Juang RS. Removal of metronidazole and amoxicillin mixtures by UV/TiO2 photocatalysis: an insight into degradation pathways and performance improvement. Environmental Science and Pollution Research 2019;26:11846–55. https://doi.org/10.1007/s11356-019-04683-4.

[70] Samsudin MFR, Sufian S. Hybrid 2D/3D g-C3N4/BiVO4 photocatalyst decorated with RGO for boosted photoelectrocatalytic hydrogen production from natural lake water and photocatalytic degradation of antibiotics. J Mol Liq 2020;314:113530. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113530.

[71] Nguyen TT, Nam SN, Son J, Oh J. Tungsten Trioxide (WO3)-assisted Photocatalytic Degradation of Amoxicillin by Simulated Solar Irradiation. Sci Rep 2019;9:1–18. https://doi.org/10.1038/s41598-019-45644-8.

[72] Tong AYC, Braund R, Warren DS, Peake BM. TiO2-assisted photodegradation of pharmaceuticals - A review. Central European Journal of Chemistry 2012;10:989–1027. https://doi.org/10.2478/s11532-012-0049-7.

[73] Trovó AG, Nogueira RFP, Agüera A, Sirtori C, Fernández-Alba AR. Photodegradation of sulfamethoxazole in various aqueous media: Persistence, toxicity and photoproducts assessment. Chemosphere 2009;77:1292–8. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.065.

[74] Rueda-Marquez JJ, Levchuk I, Fernández Ibañez P, Sillanpää M. A critical review on application of photocatalysis for toxicity reduction of real wastewaters. J Clean Prod 2020;258. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.120694.

[75] Stando K, Korzeniewska E, Felis E, Harnisz M, Buta-Hubeny M, Bajkacz S. Determination of antimicrobial agents and their transformation products in an agricultural water-soil system modified with manure. Sci Rep 2022;12:17529. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22440-5.

[76] Stando K, Korzeniewska E, Felis E, Harnisz M, Bajkacz S. Uptake of Pharmaceutical Pollutants and Their Metabolites from Soil Fertilized with Manure to Parsley Tissues. Molecules 2022;27:1–20. https://doi.org/10.3390/molecules27144378.

[77] Wagil M, Kumirska J, Stolte S, Puckowski A, Maszkowska J, Stepnowski P, et al. Development of sensitive and reliable LC-MS/MS methods for the determination of three fluoroquinolones in water and fish tissue samples and preliminary environmental risk assessment of their presence in two rivers in northern Poland. Science of the Total Environment 2014;493:1006–13. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.06.082.

[78] Siedlewicz G, Borecka M, Białk-Bielińska A, Sikora K, Stepnowski P, Pazdro K. Determination of antibiotic residues in southern Baltic Sea sediments using tandem solid-phase extraction and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Oceanologia 2016;58:221–34. https://doi.org/10.1016/j.oceano.2016.04.005.

[79] Łukaszewicz P, Białk-Bielińska A, Dołżonek J, Kumirska J, Caban M, Stepnowski P. A new approach for the extraction of tetracyclines from soil matrices: application of the microwave-extraction technique. Anal Bioanal Chem 2018;410:1697–707. https://doi.org/10.1007/s00216-017-0815-7.

[80] Kokoszka K, Wilk J, Felis E, Bajkacz S. Application of UHPLC-MS/MS method to study occurrence and fate of sulfonamide antibiotics and their transformation products in surface water in highly urbanized areas. Chemosphere 2021;283:131189. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131189.

[81] Stando K, Wilk J, Jakóbik-Kolon A, Felis E, Bajkacz S. Application of UHPLC-MS/MS method to monitor the occurrence of sulfonamides and their transformation products in soil in Silesia, Poland.

Environmental Science and Pollution Research 2023;30:112922–42. https://doi.org/10.1007/s11356-023 30146-y.

Praca wpłynęła do Redakcji 31 lipca 2026 r.

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

VARIA CHEMICA

Różne oblicza chemii

W tej części zeszytu „Wiadomości Chemicznych” prezentujemy artykuły poświęcone różnorodnym zagadnieniom chemii, ukazujące aktualne kierunki badań oraz ich znaczenie dla rozwoju nauk chemicznych.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.10

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

EuChemS
European Chemical Society
— Working Party on Mechanochemistry —

This content is an initiative of the European Chemical Society Professional Network (PN) on Mechanochemistry. The content is a translation in Polish of the original article (open letter) by:

Sáenz de la Torre JJ, Flamarique L, Gomollon-Bel F and COLACINO E. "Mechanochemistry in Europe: where we come from and where we are now" [version 1; peer review: 3, approved] Open Research Europe ***2025****, 5:73.*

https://doi.org/10.12688/openreseurope.19848.1

The translation in ***Polish*** *was curated by* ***Dariusz Matoga,*** *member delegate representing the* ***Polish Chemical Society*** *within the PN on Mechanochemistry.*

EuChemS
European Chemical Society
— Working Party on Mechanochemistry —

https://www.euchems.eu/divisions/working-party-on-mechanochemistry/

Mechanochemia w Europie: skąd pochodzimy i gdzie jesteśmy teraz

Matoga Dariusz,[1] Sáenz de la Torre Juan José,[2] Flamarique Leyre,[2] Gomollon-Bel Fernando[2,*] and Colacino Evelina[3,*]

[1] Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Kraków, Poland
[2] Agata Communications, Santander, Spain
[3] ICGM, Univ. Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

Corresponding authors: Fernando Gomollon-Bel (hello@agata.agency), Evelina Colacino (evelina.colacino@umontpellier.fr)

Author roles: Matoga Dariusz: Translation in Polish, Editing; **Sáenz de la Torre JJ: Data Curation, Methodology, Resources, Validation, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing; Flamarique L: Resources, Visualization, Writing – Review & Editing; Gomollon-Bel F: Data Curation, Methodology, Resources, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing; Colacino E: Conceptualization, Data Curation, Funding Acquisition, Investigation, Methodology, Project Administration, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing**

Competing interests: No competing interests were disclosed.

Grant information: This project has received funding from the European Union's Framework Programme for Research & Innovation as part of the COST Action CA18112, Mechanochemistry for Sustainable Industry, as supported by the COST Association (European Cooperation in Science and Technology). This project has received funding from the European Union's Horizon Europe research and innovation programme (European Health and Digital Executive Agency) under grant agreement No 101057286 (Innovative Mechanochemical Processes to synthesize green ACTIVE pharmaceutical ingredients [IMPACTIVE]). Views and opinions expressed are, however, those of the authors only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Health and Digital Executive Agency. Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Copyright: © 2025 Sáenz de la Torre JJ et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstrakt

Mechanochemia ma historię sięgającą kilku tysięcy lat, jednak przez długi czas pozostawała na marginesie w porównaniu z chemią roztworów. Dopiero w ostatnich latach jej metody zyskały status kluczowej technologii wspierającej rozwój chemii zielonej i zrównoważonej, oferując bezrozpuszczalnikową (lub niskorozpuszczalnikową) alternatywę dla tradycyjnych procesów chemicznych. Z powodzeniem stosowane w przemyśle metalurgicznym mechaniczne stopowanie utorowało drogę do wykorzystania mechanochemii w innych sektorach, takich jak przetwarzanie odpadów czy odkażanie gleby, a także w obszarach obejmujących wytwarzanie farmaceutyków, przetwarzanie biomasy, recykling oraz degradację polimerów. W szerszej perspektywie mechanochemia jawi się jako obiecująca ścieżka prowadząca do dekarbonizacji przemysłu chemicznego. Dzięki wspólnym wysiłkom naukowców zrzeszonych w Międzynarodowym Stowarzyszeniu Mechanochemicznym (IMA) zainicjowano szereg przedsięwzięć wzmacniających rozwój tej dziedziny. Należą do nich m.in. Akcja COST CA18112 MechSustInd i wyłonione w jej ramach sieci współpracy, które przyczyniły się do pozyskania finansowania projektu Horizon Europe IMPACTIVE, powołania Grupy Roboczej EuChemS ds. Mechanochemii, uruchomienia projektu typu Round Robin poświęconego przemianom mechanochemicznym, a także inicjatywy IUPAC dotyczącej terminologii i symboliki w mechanochemii. Wszystkie te działania aktywnie promują mechanochemię poprzez podejmowanie kluczowych wyzwań tej dziedziny oraz wzmacnianie współpracy między środowiskiem akademickim a przemysłem. W efekcie inicjatywy te lokują Europę wśród liderów innowacji mechanochemicznych, wspierając rozwój przyjaznych środowisku procesów chemicznych, a także sprzyjając standaryzacji terminologii i wdrażaniu rozwiązań przemysłowych.

Słowa kluczowe: Mechanochemia, zielona chemia, zrównoważony rozwój, Europejski Zielony Ład, metody bezrozpuszczalnikowe, procesy przyjazne środowisku, polityka, standaryzacja.

Mechanochemia jest nauką o tworzeniu i rozrywaniu wiązań poprzez „bezpośrednią absorpcję energii mechanicznej”[1], gdzie przemiany są napędzane siłami mechanicznymi wywieranymi przez uderzenie, ścinanie, ściskanie lub rozciąganie. Zastosowanie sił mechanicznych do inicjowania przemian chemicznych odnotowano już w starożytnym dziele *De lapidibus* (O kamieniach) Teofrasta z Eresos (IV w. p.n.e.), uznawanym za najstarsze zachowane źródło dotyczące zagadnień chemicznych. Rzeczywiście, opisano

tam otrzymywanie metalicznej rtęci poprzez pocieranie i rozcieranie jej minerału, cynobru, w miedzianym moździerzu, z użyciem tłuczka wykonanego z tego samego materiału[2,3].

Mimo że chemia roztworów stała się standardem przemysłowym, w ostatnich dekadach odnotowano wyraźny wzrost liczby publikacji dotyczących mechanochemii i jej zastosowań w różnych dziedzinach (Rysunek 1), przy czym poziom gotowości technologicznej tych rozwiązań pozostaje zróżnicowany w zależności od sektora przemysłu[4]. Zgodnie z klasyfikacją *Technology Readiness Levels* (TRL)[5], najwyższy poziom gotowości technologicznej (TRL 9) osiągnęły zastosowania w obszarze energii i materiałów twardych (np. metalurgia i gospodarka odpadami), dla których mechanochemia stanowi konkurencyjną metodę wytwarzania.

W sytuacji, gdy globalnie rośnie zapotrzebowanie na zrównoważone warunki reakcji i czystsze procesy, mechanochemia została w 2019 roku uznana przez IUPAC za jedną z „technik wschodzących, które mogą uczynić naszą planetę bardziej zrównoważoną”[6], a w 2021 za potężne narzędzie do realizacji Celów Zrównoważonego Rozwoju ONZ (UN SDGs)[7] i założeń Europejskiego Zielonego Ładu[8]. Zgodna z 12 zasadami zielonej chemii i zielonej inżynierii, usystematyzowanymi pod kątem ich znaczenia dla skalowania procesów mechanochemicznych[9], mechanochemia stanowi przełomowe podejście[10-12], zdolne wspierać zieloną transformację i zrównoważony rozwój, z potencjałem dekarbonizacji i ograniczenia wpływu przemysłu chemicznego na środowisko[10,12].

W całej Europie istnieje wiele inicjatyw, które, począwszy od programu UE COST Action CA18112 *Mechanochemistry for Sustainable Industry* (MechSustInd), przyczyniły się do uwydatnienia potencjału mechanochemii, koncentrując się przy tym na różnych aspektach tej dziedziny. Niektóre, jak projekt Horizon Europe *IMPACTIVE*, posuwają naprzód wdrażanie tej technologii w konkretnych realiach przemysłowych, takich jak farmacja[13]. Grupa zadaniowa IUPAC ds. *Terminologii i symboli w mechanochemii* oraz profesjonalna sieć współpracy EuChemS w zakresie mechanochemii obejmują zarówno sektor publiczny, jak i prywatny, podczas gdy projekt Round Robin zajmuje się szczegółowymi zagadnieniami badań podstawowych. Tworzy to warunki do krzyżowego przenikania się obszarów badawczych, ukierunkowanych również na tworzenie powszechnie uznawanych standardów naukowych i wytycznych dla tej dziedziny.

Wszystkie te inicjatywy, angażujące członków IMA, a więc także środowisko akademickie, plasują Europę w wyjątkowej pozycji do innowacji w mechanochemii — wspierając bardziej zielony i zrównoważony sposób prowadzenia chemii oraz przyczyniając się do zmiany sposobu myślenia, by „myśleć o chemii inaczej”[14]. W kolejnych akapitach, wraz z podkreśleniem podstawowego znaczenia IMA, opisane zostaną w porządku chronologicznym różne europejskie inicjatywy związane z mechanochemią.



Rysunek 1. Zastosowania procesów mechanochemicznych – Zaadaptowano z oryginału - *Źródło ilustracji*: Evelina Colacino (Université de Montpellier, ICGM, France).

Międzynarodowe Towarzystwo Mechanochemiczne (IMA)

Międzynarodowe Towarzystwo Mechanochemiczne (*International Mechanochemical Association*, IMA) jest pierwszym międzynarodowym klastrem utworzonym wokół mechanochemii. Stowarzyszenie zostało założone w 1988 roku w Tatrzańskiej Łomnicy (obecna Słowacja), z udziałem przedstawicieli Japonii oraz ówczesnego ZSRR i Czechosłowacji. Obecnie stowarzyszenie zrzesza 120 członków reprezentujących 31 krajów na 4 kontynentach.

Na przestrzeni lat IMA zbudowało zarówno geograficzne, jak i naukowe mosty, łącząc wiedzę i doświadczenie naukowców, pionierów w tej dziedzinie, i pogłębiając zrozumienie procesów mechanochemicznych stosowanych do materiałów twardych oraz procesu stopowania mechanicznego. Przełożyło się to na liczne współprace i inicjatywy, torując drogę rozwojowi tej dziedziny i prowadząc do szerszego wdrażania metod mechanochemicznych również w innych obszarach chemii i inżynierii procesowej.

Kolejnym silnym filarem IMA jest koncentracja na młodych naukowcach, edukowaniu i szkoleniu ich w zakresie metodologii mechanochemicznych. Flagową inicjatywą stowarzyszenia jest INCOME, Międzynarodowa Konferencja Mechanochemii i Stopowania Mechanicznego, organizowana co trzy lata. Pierwsza edycja INCOME odbyła się w 1993 roku w Koszycach (Słowacja). Od tego czasu odbyło się 11 edycji konferencji, które przez lata rosły pod względem liczby uczestników i znaczenia. Jedenasta konferencja INCOME odbyła się w Berlinie-Adlershof (Niemcy) w 2025 roku, gromadząc setki badaczy mechanochemii z całego świata.

Więcej informacji o IMA można znaleźć na stronie: **imamechanochemical.com**

MechSustInd: Akcja COST skupiona na mechanochemii

Różnorodne aspekty mechanochemii zostały w ostatnich latach zintegrowane w ramach europejskiego programu COST Action CA18112 *Mechanochemistry for Sustainable Industry* (MechSustInd), realizowanego w latach 2019–2023 [15-18]. Pomimo jego zakończenia fundamentalne osiągnięcia, innowacyjne podejścia oraz koncepcje wypracowane w trakcie trwania projektu nadal dynamicznie się rozwijają i umacniają, inspirując powstawanie podobnych inicjatyw na całym świecie.

W ramach programu European Cooperation in Science and Technology (COST) Akcja była ukierunkowana na rozwój skalowalnych procesów, harmonizację nazewnictwa i wytycznych, a także standaryzację terminologii i protokołów w odpowiedzi na potrzeby przemysłu. Jej celem było również ułatwianie wymiany wiedzy, wyposażanie badaczy, w tym młodych naukowców, w kluczowe kompetencje umożliwiające wdrażanie praktyk zrównoważonego rozwoju opartych na aktywacji mechanicznej w codziennej działalności badawczej, a także pogłębianie współpracy między środowiskiem akademickim i partnerami przemysłowymi. Ponadto Akcja przyczyniała się do zwiększania świadomości korzyści wynikających z integracji mechanochemii z procesami chemicznymi zarówno na etapie badań i rozwoju (B+R), jak i w skali produkcyjnej.

Dzięki licznym działaniom na rzecz budowania sieci współpracy naukowej, realizowanym przez cały okres trwania projektu, Akcja przyczyniła się do harmonizacji badań podstawowych i stosowanych z innowacjami technologicznymi oraz potrzebami przemysłu w obszarze mechanochemii. W rezultacie umożliwiła osiąganie długofalowych celów związanych z rozwojem zielonej gospodarki i zrównoważonej produkcji, w tym m.in. chemikaliów specjalistycznych (*fine chemicals*) oraz związków o znaczeniu farmaceutycznym[19].

MechSustInd zdołała zbudować multidyscyplinarną sieć wykraczającą poza granice Europy, skupiającą naukowców, inżynierów, przedsiębiorców i inwestorów oraz integrującą kompetencje z różnych obszarów mechanochemii. Struktura ta została zorganizowana w trzy Grupy Robocze[20], obejmujące zarówno syntezę w skali laboratoryjnej (WG1), jak i skalowanie procesów (WG3) poprzez ewaluację technologii, przy jednoczesnym prowadzeniu badań mechanistycznych reakcji (WG2) oraz ich ilościowej oceny pod kątem przewagi nad istniejącymi metodami roztworowymi. Wykorzystanie wskaźników zielonej chemii, a także wdrożenie zaawansowanych metod oceny cyklu życia (*life cycle assessment*, LCA) i analiz techno-ekonomicznych (*techno-economic analysis*, TEA), zastosowanych m.in. w studium przypadku mechanochemicznej syntezy leku podstawowego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)[21], odzwierciedlało wyraźną ambicję COST Action, by zbliżyć mechanochemię do praktyki przemysłowej.

Inicjatywa zgromadziła około 150 członków — naukowców aktywnych zarówno w sektorze publicznym, jak i prywatnym, reprezentujących 46 krajów (w tym 38 europejskich), a także ośrodki spoza Europy; wśród uczestników znaleźli się badacze m.in. z Kanady, Chin, Japonii, Meksyku, Rosji, Singapuru, Republiki Południowej Afryki, Korei Południowej i Stanów Zjednoczonych (Rysunek 2).

Pomimo zakłóceń spowodowanych globalną pandemią MechSustInd osiągnęła wysoki poziom integracji mechanochemii z działalnością dydaktyczną oraz programami kształcenia akademickiego, odpowiadając na potrzeby Unii Europejskiej w zakresie „nowych umiejętności" dla „nowych zawodów" w obszarze zielonej chemii — ze szczególnym uwzględnieniem młodego pokolenia naukowców.

Ten bezprecedensowy dorobek urzeczywistnił się m.in. poprzez organizację pięciu międzynarodowych kursów szkoleniowych w Europie, z udziałem prelegentów ze środowiska akademickiego i przemysłowego, integrujących komplementarne kompetencje różnych interesariuszy. Kursy te obejmowały kluczowe zagadnienia, takie jak: (i) mechanochemiczna synteza organiczna i kinetyka (Włochy), (ii) skalowanie reakcji mechanochemicznych (Niemcy), (iii) analizy ex situ i in situ reakcji mechanochemicznych (Chorwacja oraz zdalnie z Malty) oraz (iv) charakterystyka strukturalna związków supramolekularnych i kowalencyjnych (transmisja z Portugalii).

Pionierskie wdrożenie mechanochemii do dydaktyki osiągnęło znaczący zasięg międzynarodowy, wykraczający poza granice Europy. MechSustInd skutecznie połączyła mechanochemię z edukacją w obszarze zielonej chemii poprzez: (i) nawiązanie strategicznych partnerstw z uznanymi międzynarodowo organizacjami (np. Beyond Benign, USA)[22], promującymi kształcenie w zakresie zielonej chemii i zrównoważonego rozwoju, (ii) publikację pierwszego artykułu edukacyjnego poświęconego mechanochemii[23] oraz (iii) wydanie dwóch książek dydaktycznych na ten temat[24],[25].

Pandemię potraktowano jako szansę rozwojową: od 2020 roku, przez cały okres lockdownu, zorganizowano 31 webinariów z udziałem 53 prelegentów z Europy i innych części świata, tworzących dwutygodniowy cykl „Get together during COVID". To innowacyjne podejście umożliwiło intensywną wymianę wiedzy specjalistycznej, podtrzymanie silnych więzi między członkami oraz dalszą realizację celów związanych z budowaniem społeczności naukowej.

Udało się nawiązać strategiczne relacje i partnerstwa z organami decyzyjnymi krajowych i europejskich towarzystw oraz stowarzyszeń chemicznych. Szczególnie istotne było zbudowanie silnych powiązań z: (i) innymi Akcjami COST (np. CA18224 Greenering oraz CA19122 EUGAIN), (ii) International Mechanochemical Association (IMA), w celu wspierania współpracy między pionierami mechanochemii a „nowymi uczestnikami" wdrażającymi ją w dotąd nieeksplorowanych obszarach, (iii) kluczowymi interesariuszami oraz instytucjami zajmującymi się standaryzacją, a także (iv) siecią *EuChemS Professional Network for Young Chemists* (EYCN)[26].

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że wspólnie z EYCN MechSustInd zainicjowała pierwszą edycję międzynarodowej nagrody dla obiecujących młodych naukowców działających w dziedzinie mechanochemii, wyróżniającej doskonałość naukową w formule konkursowej.



Rysunek 2. Geograficzne rozmieszczenie członków CA18112 poza granicami Europy - Źródło ilustracji: Evelina Colacino (Université de Montpellier, ICGM, France).

Przełomowe koncepcje, istotne kierunki badań (czego potwierdzeniem jest ponad 100 publikacji naukowych, komunikatów prasowych, komentarzy redakcyjnych, wydań specjalnych itp.) oraz liczne udane inicjatywy wyłonione w ramach COST Action CA18112 są nadal rozwijane i przynoszą wymierne efekty także po zakończeniu programu, wykraczając poza granice Europy. Ich całościowe podsumowanie w kilku zdaniach nie byłoby możliwe, dlatego w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wybrane przykłady jako wkład w dalszy rozwój mechanochemii.

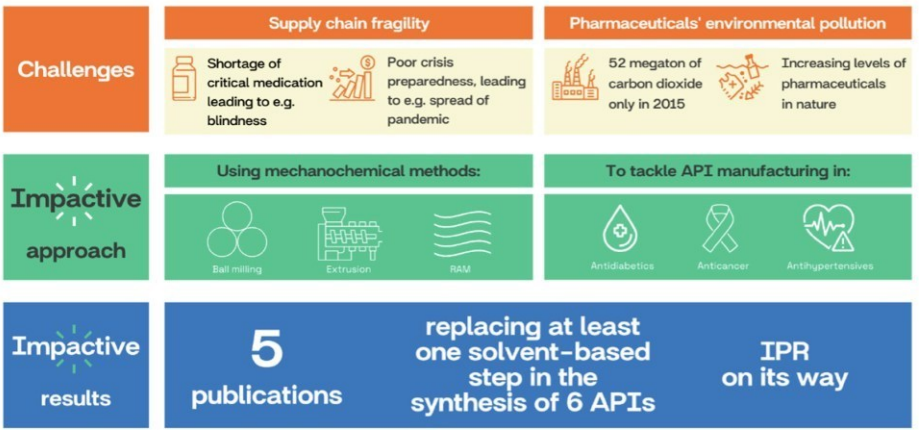
W niedawnym badaniu oceniającym oddziaływanie Akcji COST[27] inicjatywa CA18112 została wyróżniona jako „studium przypadku" innowacyjności, na podstawie kryteriów obejmujących jej strukturę i sposób realizacji, a także zakres generowanych rezultatów. Uwzględniono przy tym m.in. opracowanie modeli biznesowych, nowych produktów (w tym patentów) oraz innowacyjnych formatów edukacyjnych, przy jednoczesnym wzmacnianiu komunikacji z decydentami, kluczowymi interesariuszami i społeczeństwem. Osiągnięcia te nabierają szczególnego znaczenia w świetle zakłóceń wywołanych pandemią COVID-19, która istotnie utrudniła realizację działań wymagających bezpośrednich interakcji naukowych oraz aktywności eksperymentalnej, kluczowych dla rozwoju tej dziedziny.

Więcej informacji można znaleźć na stronie: **mechsustind.eu**

IMPACTIVE: projekt Horizon Europe poświęcony mechanochemii w przemyśle farmaceutycznym

IMPACTIVE (*Innovative Mechanochemical Processes to synthesize green ACTIVE pharmaceutical Ingredients*) to projekt finansowany w ramach programu Horizon Europe, koncentrujący się na zastosowaniu metod i procesów mechanochemicznych w produkcji substancji czynnych (API)[13]. Jego celem jest dostarczenie dowodu słuszności koncepcji w skali pilotażowej, dotyczącej wykorzystania mechanochemii w trybie wsadowym i/lub przepływowym do wytwarzania sześciu API należących do czterech różnych rodzin związków (rys. 3). Czteroletni projekt rozpoczął się w październiku 2022 r. i skupia 17 partnerów z 11 krajów europejskich. Konsorcjum obejmuje uczelnie, instytuty badawcze, małe i średnie przedsiębiorstwa oraz dwóch dużych przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego (m.in. Novartis i Merck). Jego członkowie dysponują komplementarnymi kompetencjami w zakresie badań, rozwoju, produkcji oraz transferu i komercjalizacji wyników.

Bariery w zastosowaniu mechanochemii do wytwarzania substancji czynnych nie zawsze mają charakter techniczny. Wśród kierowników działów B+R w sektorze chemicznym i inżynieryjnym mechanochemia pozostaje nadal stosunkowo mało znana[28], co spowalnia jej wdrażanie na skalę komercyjną. Zarówno wyzwania, jak i potencjalne korzyści związane z przemysłowym wykorzystaniem mechanochemii , w tym w kontekście zrównoważonego finansowania, zostały wcześniej szczegółowo omówione w literaturze[9].



Rysunek 3. Podsumowanie i cele projektu IMPACTIVE - *Źródło ilustracji:* Agata Communication Agency (Santander, Spain).

Niemniej jednak mechanochemia oferuje trzy kluczowe zalety, którym warto się bliżej przyjrzeć:

1. W procesach chemicznych rozpuszczalniki mogą stanowić nawet do 90% masy reagentów[29], przy czym większość z nich nie spełnia kryteriów przyjazności dla środowiska[30,31]. Całkowite wyeliminowanie rozpuszczalników lub ich minimalne użycie — jak w procesach *liquid-assisted grinding* (LAG)[32] — prowadzi do bardziej ekologicznych syntez[33] oraz poprawy wskaźników zielonej chemii[34]. W przypadku produkcji substancji czynnych (API) korzyści te mają charakter przełomowy: w ramach studiów przypadków wykazano możliwość redukcji takich parametrów jak ekotoksyczność czy emisja CO_2 nawet o 85%[19,35].
2. Procesy prowadzone w skali przemysłowej wymagają ogrzewania i chłodzenia dużych ilości materiału, co wiąże się z istotnymi kosztami[36]. Ponieważ metody mechanochemiczne zazwyczaj przebiegają w niższych temperaturach, umożliwiają ograniczenie kosztów operacyjnych związanych z wytwarzaniem API. W analizowanych przypadkach odnotowano redukcję kosztów produkcji sięgającą 12%[21].
3. Jak wskazują zarówno doniesienia medialne[37], jak i analizy Komisji Europejskiej[38], współczesne łańcuchy dostaw są podatne na zakłócenia i niedobory. Jednocześnie rygorystyczne regulacje związane z realizacją założeń Europejskiego Zielonego Ładu skłoniły część producentów API do przeniesienia produkcji poza Europę, co zwiększyło zależność unijnego przemysłu farmaceutycznego od zagranicznych dostawców. Mechanochemia, poprzez rozwój bardziej zrównoważonych i bezpiecznych procesów technologicznych, może przyczynić się do ponownej lokalizacji produkcji w Unii Europejskiej (Rysunek 3), zgodnie z wysokimi standardami środowiskowymi oraz przy uznaniu tej technologii jako

rozwiązania zrównoważonego przez organy ochrony zdrowia, agencje regulacyjne i decydentów[6].

Więcej informacji o projekcie IMPACTIVE można znaleźć na stronie: https://mechanochemistry.eu/

Projekt typu Round Robin dotyczący mechanochemii

Projekt typu *Round Robin*, oficjalnie rozpoczęty w 2024 roku, obejmuje 36 uczestników reprezentujących 25 instytucji badawczych. Większość zaangażowanych laboratoriów znajduje się w Europie, a kilku kierowników zespołów brało wcześniej udział w Akcji COST CA18112. Inicjatywa ta stanowi wspólny wysiłek badaczy ukierunkowany na ocenę powtarzalności reakcji mechanochemicznych oraz ich standaryzację poprzez identyfikację kluczowych zmiennych i warunków umożliwiających kontrolę przebiegu reakcji. Celem projektu jest wykazanie, że mechanochemia jest metodą powtarzalną, o ile analizie poddaje się stany stacjonarne, niezależnie od zastosowanej aparatury czy osoby prowadzącej eksperyment. Projekt koncentruje się na badaniu trzech reakcji chemicznych, jednego procesu tworzenia kokryształu oraz jednej przemiany polimorficznej, realizowanych przez różne zespoły badawcze w celu weryfikacji poprawności protokołów oraz sprawdzenia podstawowych hipotez roboczych.

Grupa zadaniowa IUPAC ds. terminologii i symboliki w mechanochemii

W 2019 roku Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (*International Union of Pure and Applied Chemistry*, IUPAC) zaliczyła mechanochemiczne procesy przepływowe do grona dziesięciu wschodzących technologii, które mogą przyczynić się do zwiększenia zrównoważenia naszej planety[6].

Choć mechanochemia ma głębokie korzenie historyczne[2,3], nadal brakuje w tej dziedzinie spójnej i ustandaryzowanej terminologii — funkcjonują bowiem różne określenia, takie jak trybochemia, mechaniczne stopowanie czy mechanochemia, odnoszące się do wykorzystania siły mechanicznej do inicjowania reakcji chemicznych. Sam termin „mechanochemia”, używany w niniejszym artykule, pozostaje nieprecyzyjnie zdefiniowany w *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*[1], gdzie reakcję mechanochemiczną opisano jedynie jako proces „wywołany bezpośrednim pochłanianiem energii mechanicznej”.

W połączeniu z szerokim wachlarzem materiałów, urządzeń, metod i praktyk stosowanych w procesach mechanochemicznych wskazuje to na potrzebę ujednolicenia definicji oraz uporządkowania terminologii i symboliki w tej dziedzinie. Inicjatywa będąca bezpośrednim rezultatem działań COST Action CA18112, która przyczyniła się do ograniczenia tej luki i stanowi ważny krok w kierunku szerszego uznania mechanochemii, została podjęta w 2024 roku, kiedy IUPAC wsparła powołanie Grupy Zadaniowej ds. „Terminologii i Symboliki w Mechanochemii”[39]. Celem tego projektu

jest opracowanie spójnej terminologii i klasyfikacji stosowanych w mechanochemii poprzez zaproponowanie ustandaryzowanego nazewnictwa i symboliki. Ma to ułatwić komunikację w środowisku naukowym oraz wspierać wdrażanie mechanochemii nie tylko w badaniach akademickich, lecz także w działalności badawczo-rozwojowej oraz produkcji przemysłowej. W perspektywie średnioterminowej dąży się do wypracowania obiektywnych, międzynarodowo uzgodnionych wytycznych, które umożliwią dalszy rozwój tej dziedziny, a jednocześnie zwiększą jej widoczność i wiarygodność w oczach różnych grup interesariuszy.

Więcej informacji o projekcie IUPAC dotyczącym terminologii i symboliki w mechanochemii można znaleźć na stronie: iupac.org/project/2023-034-2-100.

Grupa Robocza EuChemS ds. mechanochemii

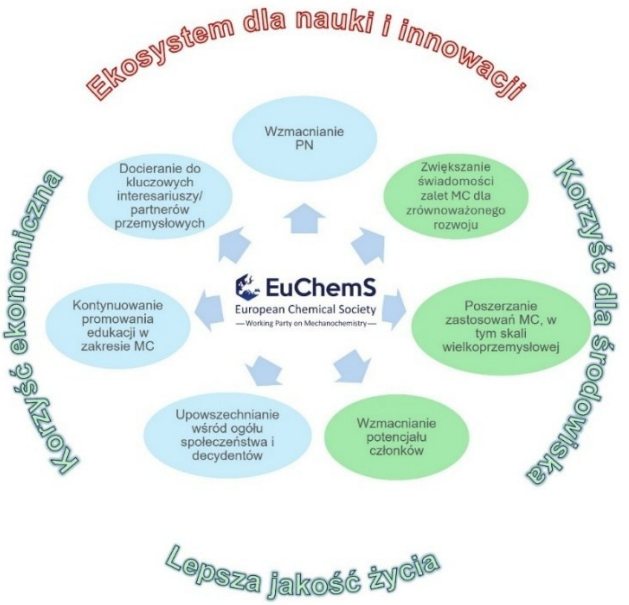
Dzień 2 października 2023 r. stanowi kamień milowy dla mechanochemii w Europie oraz wyjątkową inicjatywę w skali globalnej: w Larnace (Cypr) powołano „Grupę Roboczą ds. Mechanochemii" w ramach Europejskiego Towarzystwa Chemicznego (EuChemS). Ta profesjonalna sieć współpracy (PN) stanowi kontynuację oraz rozwinięcie działań zapoczątkowanych w ramach Akcji COST CA18112 „Mechanochemia dla Zrównoważonego Przemysłu" i została utworzona dzięki silnemu zaangażowaniu jej byłych uczestników. Oficjalnie uruchomiona w 2024 roku grupa liczy już 32 członków delegowanych przez 22 krajowe towarzystwa chemiczne w Europie, przy zachowaniu dobrej równowagi geograficznej. Jej członkowie dysponują szerokim spektrum kompetencji obejmujących różnorodne obszary zastosowań mechanochemii, a ich liczba stale rośnie, co odzwierciedla rosnące zainteresowanie tą innowacyjną koncepcją „myślenia o chemii inaczej"[14].

Głównym celem nowo utworzonej profesjonalnej sieci współpracy (PN) w zakresie mechanochemii w EuChemS jest funkcjonowanie jako ekosystem nauki i innowacji, wzmacniający widoczność oraz integrację tej dziedziny w europejskiej społeczności naukowej i poza nią.

Wśród kluczowych celów (Rysunek 4) Grupa Robocza ds. Mechanochemii stawia sobie: (i) ugruntowanie pozycji jako wiodącej platformy dyskusji i wymiany wiedzy, wspierającej rozwój rozumienia mechanochemii i jej znaczenia, w tym ograniczanie negatywnego wpływu tradycyjnych procesów chemicznych poprzez wdrażanie bardziej zrównoważonych technologii, zgodnych z 17 Celami Zrównoważonego Rozwoju ONZ; (ii) wspieranie szerokiego wdrażania mechanochemii w chemii podstawowej i stosowanej oraz w dziedzinach interdyscyplinarnych poprzez jej integrację z działalnością akademicką, badawczo-rozwojową, przemysłową i edukacyjną; (iii) zachęcanie krajowych towarzystw chemicznych oraz wspieranie ich działań na rzecz promowania roli i znaczenia mechanochemii; (iv) wzmacnianie wiarygodności i rozpoznawalności mechanochemii poprzez aktywne angażowanie społeczeństwa i decydentów, m.in. za pośrednictwem mediów społecznościowych, newsletterów oraz organizacji konferencji i warsztatów; (v) rozwijanie współpracy i sieci kontaktów między

krajowymi grupami i sekcjami towarzystw zrzeszonych w EuChemS, a także z odpowiednimi organizacjami europejskimi i międzynarodowymi; (vi) promowanie doskonałości naukowej poprzez konkursy i systemy nagród.

Lista ta ma charakter otwarty, a szczegółowe informacje są na bieżąco aktualizowane na oficjalnej stronie internetowej[40].



Rysunek 4. Grupa Robocza EuChemS ds. Mechanochemii: cele i zadania. *Legenda:* MC – mechanochemia, PN – profesjonalna sieć współpracy (Professional Network) - *Źródło ilustracji:* Zara Cherkezova-Zheleva (Institute of Catalysis, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia).

Wnioski

Podsumowując, przedstawione sześć kamieni milowych stanowi jedynie wybrany fragment spośród licznych inicjatyw związanych z mechanochemią na świecie, które współtworzą dynamiczną i szybko rozwijającą się kulturę badawczą w tej dziedzinie — obejmującą zarówno konferencje, wykłady i webinaria, jak i międzynarodowe projekty badawcze oraz ukierunkowane zastosowania przemysłowe. Mechanochemia znajduje się obecnie w fazie intensywnego rozwoju i posiada potencjał, by stać się jednym z kluczowych narzędzi dekarbonizacji procesów chemicznych, oferując rozwiązania ograniczające lub eliminujące stosowanie szkodliwych rozpuszczalników, a także wykraczające poza ten obszar. Realizacja tego potencjału będzie możliwa dzięki skoordynowanemu wysiłkowi tysięcy naukowców i interesariuszy, którzy aktywnie przyczyniają się do rozwoju, upowszechniania i wdrażania mechanochemii.

Zastrzeżenia

Poglądy wyrażone w niniejszym artykule są poglądami autora/ów. Publikacja w *Open Research Europe* nie oznacza poparcia ze strony Komisji Europejskiej.

Autorzy są częścią projektu UE Horizon IMPACTIVE, jednego z kamieni milowych omówionych w niniejszym artykule.

Oświadczenie dotyczące dostępności danych

W związku z niniejszym artykułem nie udostępnia się żadnych danych.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają podziękowania Prezesowi Międzynarodowego Stowarzyszenia Mechanochemicznego (IMA), prof. Vladimirowi Šepelákowi (Karlsruhe Institute of Technology, Niemcy) za poświęcony czas i gotowość do udzielenia cennych informacji na potrzeby niniejszego artykułu.

LITERATURA

[1] Gold V, McNaught A: The IUPAC compendium of chemical terminology. The Gold Book (ed.). International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), 2025; (accessed, 02 March 2025). https://goldbook.iupac.org/

[2] Takacs L: Quicksilver from cinnabar: the first documented mechanochemical reaction? *JOM.* 2000; 52: 12–13. https://link.springer.com/article/10.1007/s11837-000-0106-0

[3] Takacs L: The historical development of mechanochemistry. *Chem Soc Rev.* 2013; 42(18): 7649–7659. https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/cs/c2cs35442j

[4] Sharma P, Vetter C, Ponnusamy E, *et al.*: Assessing the greenness of mechanochemical processes with the DOZN 2.0 tool. *ACS Sustainable Chem Eng.* 2022; 10(16): 5110–5116. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.1c07981

[5] For current TRL definitions in the European Union, please visit: Horizon Europe Work Programme 2023–2025 Annexes. (accessed, 02 March 2025). https://commission.europa.eu/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2023-2024/wp-2013-general-annexes_horizon-2023-2024_en.pdf

[6] Gomollón-Bel F: Ten chemical innovations that will change our world: IUPAC identifies emerging technologies in Chemistry with potential to make our planet more sustainable. *Chem Int.* 2019; 41(2): 12–17. https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/ci-2019-0203/html

[7] For the seminal article indicating the link between mechanochemistry and the UN SDGs, please see reference 9.

[8] For the first mention in the literature indicating the link between mechanochemistry and the European Green Deal objectives, please see: Virieux D, Delogu F, Porcheddu A, *et al.*: Mechanochemical rearrangements. *J Org Chem.* 2021; 86(20): 13885–13894. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.1c01323

[9] Colacino E, Isoni V, Crawford D, *et al.*: Upscaling mechanochemistry: challenges and perspectives. *Trends Chem.* 2021; 3: 335–339. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2589597421000526?via%3Dihub

[10] Gomollón-Bel F: Mechanochemists want to shake up industrial chemistry. *ACS Cent Sci.* 2022; 8(11): 1474–1476. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.2c01273

[11] Gomollón-Bel F: *Chem Eng News.* 2022; 100: 21–22.

[12] Gomollón-Bel F, García-Martínez J: Emerging chemistry technologies for a better world. *Nat Chem.* 2022; 14(2): 113–114. https://www.nature.com/articles/s41557-021-00887-9
[13] European Commission: Innovative mechanochemical processes to synthesize green ACTIVE pharmaceutical ingredients. IMPACTIVE Project - Fact Sheet - HORIZON. CORDIS, European Commission, (October 1, 2022). https://cordis.europa.eu/project/id/101057286#:~:text=Mechanochemistry%20uses%20mechanical%20processes,%20such,energy%20use%20and%20CO2%20emission
[14] The expression was firstly used in: Lanzillotto M, Konnert L, Lamaty F., *et al.*: Mechanochemical 1,1'-carbonyldiimidazole mediated preparation of carbamates. *ACS Sustainable Chem Eng.* 2015; 3(11): 2882–2889. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.5b00819
[15] COST Programme: Action CA18112. (accessed 02 March 2025). https://www.cost.eu/actions/CA18112/
[16] For more information on COST Action CA18112 Mechanochemistry for Sustainable Industry. (MechSustInd). (accessed 02 March, 2025). https://www.mechsustind.eu/
[17] Baláž M, Vella-Zarb L, Hernández J, *et al.*: Mechanochemistry: a disruptive innovation for the industry of the future. *Chem Today.* 2019; 37(6): 32–34. https://www.teknoscienze.com/tks_article/mechanochemistry-a-disruptive-innovation-for-the-industry-of-the-future/
[18] Hernández J, Halasz I, Crawford DE, *et al.*: European research in focus: Mechanochemistry for Sustainable Industry (COST Action *MechSustInd*). *Eur J Org Chem.* 2020; (1): 8–9. https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.201901718
[19] Lim X: Interlocking screws crank out pharmaceuticals. *Chem Eng News.* 2020; 98(38). (30 September, 2020). https://cen.acs.org/pharmaceuticals/process-chemistry/Interlocking-screws-crank-pharmaceuticals/98/i38
[20] COST Programme: Memorandum of Understanding (MoU) for the implementation of the COST Action "Mechanochemistry for Sustainable Industry" (MechSustInd) CA18112. https://mechsustind.eu/images/mechsustind/documents/MoU_CA18112.pdf
[21] Galant O, Cerfeda G, McCalmont AS, *et al.*: Mechanochemistry can reduce life cycle environmental impacts of manufacturing active pharmaceutical ingredients. *ACS Sustainable Chem Eng.* 2022; 10(4): 1430–1439. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.1c06434
[22] For more information: Beyond Benign. About partnerships—beyond benign. (accessed 02 March, 2025). https://www.beyondbenign.org/about-partnerships/
[23] Colacino E, Dayaker G, Morère A, *et al.*: Introducing students to mechanochemistry via an environmentally-friendly organic synthesis using a solvent-free mechanochemical preparation of Anti-diabetic Drug, Tolbutamide. *J Chem Educ.* 2019; 96(4): 766–771. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jchemed.8b00459
[24] Introduction to practical mechanochemistry: from soft to hard materials. Colacino, E., Ennas, G., Halasz, I., Porcheddu, A., Scano, A. Eds.; De Gruyter, 2021. https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/9783110608335/html
[25] Mechanochemistry and emerging technologies for sustainable chemical manufacturing. Eds. Colacino, E., Garcia, F.; CRC press, Taylor & Francis Group. ISBN 9780367775018, 2023. https://www.routledge.com/Mechanochemistry-and-Emerging-Technologies-for-Sustainable-Chemical-Manufacturing/Colacino-Garcia/p/book/9780367775018
[26] EuChemS: European young chemists' network. (accessed 02 March, 2025). https://www.euchems.eu/divisions/european-young-chemists-network/
[27] Biela J, Stalla M, Rabe L, *et al.*: Impact assessment study on innovation in COST actions. November, 2024; accessed 02 March, 2025. https://www.cost.eu/uploads/2025/01/COST-Impact-Assessment-Innovation-112024.pdf
[28] De Merlier J: Is mechanochemistry set to disrupt chemical manufacturing? The Venturi Tribe, 23 February, 2023; (accessed 02 March, 2025). https://www.venturi-tribe.com/is-mechanochemistry-set-to-disrupt-chemical-manufacturing/
[29] Sansom C: Solvents and sustainability. *Chemistry World.* 2018. https://www.chemistryworld.com/features/solvents-and-sustainability/3008751.article
[30] Clarke CJ, Tu WC, Levers O, *et al.*: Green and sustainable solvents in chemical processes. *Chem Rev.* 2018; 118(2): 747–800. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.7b00571

[31] Krenz J, Simcox N, Stoddard J, *et al.*: Transitioning to safer chemicals in academic research laboratories: lessons learned at the University of Washington. *ACS Sustainable Chem Eng.* 2016; 4(7): 4021–4028. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.6b00926
[32] Friščić T, Childs SL, Rizvi SAA, *et al.*: The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *Cryst Eng Comm.* 2009; 11: 418–426. https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2009/ce/b815174a
[33] Ball milling towards green synthesis: applications, projects, challenges. Ranu, B.; Stolle, A. Eds.; Royal Society of Chemistry, 2014. https://books.rsc.org/books/edited-volume/1474/Ball-Milling-Towards-Green-Synthesis-Applications
[34] Fantozzi N, Volle JN, Porcheddu A, *et al.*: Green metrics in mechanochemistry. *Chem Soc Rev.* 2023; 52(19): 6680–6714. https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/cs/d2cs00997h
[35] Crawford DE, Porcheddu A, McCalmont AS, *et al.*: Solvent-Free, Continuous synthesis of Hydrazone-based active pharmaceutical ingredients by twinscrew extrusion. *ACS Sustainable Chem Eng.* 2020; 8(32): 12230–12238. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.0c03816
[36] Clark JH, Hunt A, Topi C, *et al.*: Sustainable solvents: perspectives from research, business and international policy. The Royal Society of Chemistry, 2017. https://books.rsc.org/books/monograph/633/Sustainable-Solvents-Perspectives-from-Research
[37] Mullin R: COVID-19 is reshaping the pharmaceutical supply chain. *Chem Eng News.* 2020; 98(16). (accessed 02 March, 2025). https://cen.acs.org/business/outsourcing/COVID-19-reshaping-pharmaceutical-supply/98/i16
[38] European Commission: First in-depth review of strategic areas of Europe's interests. May, 2021; accessed, 02 March, 2025. https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/depth-reviews-strategic-areas-europes-interests_en
[39] Terminology and symbolism for mechanochemistry. *Chem Int.* 2024; 46(2): 34–34. https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/ci-2024-0220/html
[40] https://www.euchems.eu/divisions/working-party-on-mechanochemistry/

Praca wpłynęła do Redakcji 28 maja 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.11

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

EMULSJE I MIKROEMULSJE STABILIZOWANE SURFAKTANTAMI NIEJONOWYMI

EMULSIONS AND MICROEMULSIONS STABILIZED BY NONIONIC SURFACTANTS

Sara Helscher*, Kazimierz Orzechowski*

Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski, ul. Joliot-Curie 14,
50-383 Wrocław, Polska
(*)333205@uwr.edu.pl
**kazimierz.orzechowski@uwr.edu.pl*, *sara.helscher@uwr.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Surfaktanty – wprowadzenie
   1.1. Definicja surfaktantu
   1.2. Budowa i rodzaje surfaktantów
   1.3. Współczynnik równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB)
2. Emulsje – podstawy i typologia
   2.1. Definicja emulsji
   2.2. Rodzaje emulsji
   2.3. Metody otrzymywania emulsji
   2.4. Określanie rodzaju emulsji
   2.5. Trwałość emulsji
3. Agregaty surfaktantów
   3.1. Dobór emulgatorów i rozpuszczalników
   3.2. Parametr krytycznego upakowania (CPP)
   3.3. Zachowanie fazowe
   3.4. Micele odwrócone
   3.5. Metody badań mikrostruktury
      3.5.1. Pomiar lepkości
      3.5.2. Mikroskopia polaryzacyjna
      3.5.3. Dynamiczne rozpraszanie światła (DLS)
      3.5.4. Spektroskopia dielektryczna
      3.5.5. Nieliniowy efekt dielektryczny (NDE)
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Kazimierz Orzechowski - jest kierownikiem Zespołu Badawczego i Oddziaływań Molekularnych oraz Zakładu Dydaktycznego Chemii Fizycznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Zainteresowania badawcze obejmują fizykochemię dielektryków, doskonalenie technik pomiarowych w zakresie nieliniowego efektu dielektrycznego, biomedyczne zastosowanie spektroskopii dielektrycznej, przemiany fazowe, zjawiska krytyczne, teoretyczne i eksperymentalne badania oddziaływań molekularnych, a zwłaszcza wiązania wodorowego, układów makromolekularnych, a także opracowywanie funkcjonalnych materiałów, opartych na minerałach ilastych.

https://orcid.org/0000-0001-7174-9332

Mgr Sara Helscher – słuchaczka Szkoły Doktorskiej przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, zajmuje się badaniem układów mikroemulsyjnych z wykorzystaniem metod dielektrycznych i spektroskopowych.

https://orcid.org/0009-0005-8028-4422

ABSTRACT

Surfactants play a crucial role in the formulation and stabilization of emulsion and microemulsion systems due to their amphiphilic structure and favorable physicochemical properties. These systems are widely applied in pharmaceutical, cosmetic, food, and chemical industries, as well as in biotechnology and advanced materials research.

This literature review summarizes the current knowledge on the structure and classification of surfactants, mechanisms of emulsion stabilization, and the physicochemical factors governing the formation of emulsions and microemulsions, with particular emphasis on systems stabilized by nonionic surfactants. Special attention is given to the hydrophilic-lipophilic balance (HLB), critical packing parameter (CPP), phase behavior and the formation of reverse micelles. The review also discusses selected methods used for the preparation and characterization of surfactant-based systems, including dynamic light scattering (DLS), polarization microscopy, viscosity measurements, and dielectric spectroscopy.

Understanding the relationships between surfactant structure, aggregation behavior, and microstructure is essential for the rational design of stable and functional colloidal systems.

Keywords: nonionic surfactants, emulsions, microemulsions, reverse micelles
Słowa kluczowe: surfaktanty niejonowe, emulsje, mikroemulsje, micele odwrócone

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Tween	– handlowa nazwa estrów polioksyetylenosorbitanu i kwasów tłuszczowych
Span	– handlowa nazwa estrów sorbitanu i kwasów tłuszczowych
HLB	– współczynnik równowagi hydrofilowo-lipofilowej (ang. *Hydrophilic-Lipophilic Balance*)
HPH	– homogenizacja wysokociśnieniowa (ang. *High-Pressure Homogenization*)
PIT	– temperatura inwersji fazowej (ang. *Phase Inversion Temperature*)
EIP	– punkt inwersji emulsji (ang. *Emulsification Inversion Point*)
SE	– spontaniczna emulgacja (ang. *Spontaneous Emulsification*)
HSP	– parametr rozpuszczalności Hansena (ang. *Hansen Solubility Parameter*)
CPP	– krytyczny parametr upakowania (ang. *Critical Packing Parameter*)
CMC	– krytyczne stężenie micelizacji (ang. *Critical Micelle Concentration*)
SAXS	– niskokątowe rozpraszanie promieni rentgenowskich (ang. *Small-Angle X-Ray Scattering*)
NMR	– jądrowy rezonans magnetyczny (ang. *Nuclear Magnetic Resonance*)
TEM	– transmisyjna mikroskopia elektronowa (ang. *Transmission Electron Microscopy*)
DLS	– dynamiczne rozpraszanie światła (ang. *Dynamic Light Scattering*)
SANS	– niskokątowe rozpraszanie neutronów (ang. *Small-Angle Neutron Scattering*)
MWS	– polaryzacja Maxwella-Wagnera-Sillarsa
NDE	– nieliniowy efekt dielektryczny (ang. *Non-linear Dielectric Effect*)

WPROWADZENIE

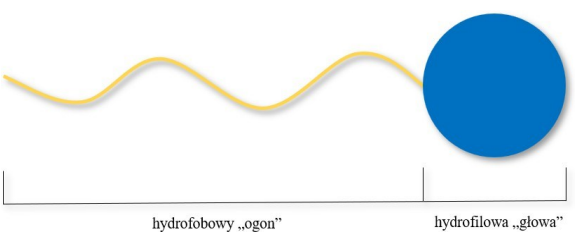
Surfaktanty oraz układy koloidalne, takie jak emulsje i mikroemulsje, stanowią istotny obszar badań współczesnej chemii fizycznej ze względu na ich złożoną mikrostrukturę, dynamiczny charakter oraz szerokie zastosowanie.

W niniejszym przeglądzie omówiono najważniejsze zagadnienia dotyczące charakterystyki układów stabilizowanych przez surfaktanty, ze szczególnym uwzględnieniem surfaktantów niejonowych, a także przedstawiono wybrane metody stosowane do badania ich mikrostruktury.

1. SURFAKTANTY – WPROWADZENIE

1.1. DEFINICJA SURFAKTANTU

Surfaktanty to związki, których cząsteczki składają się z części hydrofilowej (wykazującej powinowactwo do fazy polarnej) oraz hydrofobowej (preferującej środowiska niepolarne). Taka budowa sprawia, że wykazują one tendencję do lokowania się na granicach faz, obniżając tym samym napięcie międzyfazowe. Schematyczną budowę surfaktantu przedstawiono na **Rysunku 1**.



Rysunek 1. Schematyczna struktura surfaktantu z jedną polarną głową i jednym niepolarnym ogonem.
Figure 1. Schematic structure of a surfactant with one polar head and one nonpolar tail.

Surfaktanty określane są również jako "amfifile" lub "związki amfifilowe". W układach biologicznych często zalicza się je do lipidów polarnych, natomiast termin "surfaktant" jest zwykle używany w odniesieniu do związków wykorzystywanych technicznie, często otrzymywanych syntetycznie, choć mogą one mieć również pochodzenie naturalne [1].

1.2. BUDOWA I RODZAJE SURFAKTANTÓW

Hydrofobowy ogon surfaktantu składa się zazwyczaj z jednego lub kilku łańcuchów węglowodorowych o długości od 8 do 18 atomów węgla i może mieć

strukturę liniową, rozgałęzioną lub cykliczną. Część hydrofobowa może być również tworzona przez łańcuchy siloksanowe [1].

Polarna grupa "głowy", najczęściej zlokalizowana na końcu łańcucha alkilowego, może być jonowa lub niejonowa, a jej charakter znacząco wpływa na właściwości fizykochemiczne surfaktantu. W przypadku surfaktantów niejonowych możliwa jest modyfikacja wielkości grupy "głowy" w celu uzyskania pożądanych właściwości użytkowych, natomiast w surfaktantach jonowych wielkość ta jest zasadniczo stała i wynika z natury grupy jonowej. Na właściwości surfaktantów wpływają także długość i stopień rozgałęzienia łańcucha hydrofobowego oraz położenie grupy polarnej, przy czym ich zachowanie w danym układzie zależy przede wszystkim od względnych rozmiarów "głowy" i "ogona".

Podstawowa klasyfikacja środków powierzchniowo czynnych opiera się na ładunku polarnej grupy głowy. Według tego kryterium surfaktanty dzieli się na cztery główne klasy:

- anionowe,
- kationowe,
- niejonowe,
- amfoteryczne (zwitterjonowe).

Surfaktanty należące do tej ostatniej klasy zawierają zarówno fragment anionowy, jak i kationowy.

W surfaktantach niejonowych grupa polarna może być oparta na [1]:

- polieterach – stanowią dominującą grupę surfaktantów niejonowych; zawierają one jednostki oksyetylenowe (OE), powstające w wyniku polimeryzacji tlenku etylenu;
- polihydroksylach (poliolach) – mogą być dodatkowo etoksylowane; typowym przykładem są estry kwasów tłuszczowych sorbitanu (znane pod nazwą handlową *Span*) oraz odpowiadające im etoksylowane produkty (znane jako *Tween*).

1.3. WSPÓŁCZYNNIK RÓWNOWAGI HYDROFILOWO-LIPOFILOWEJ (HLB)

Surfaktanty klasyfikuje się na podstawie współczynnika HLB, który określa ilościowy udział fragmentów hydrofilowych i lipofilowych w cząsteczce. Każdemu surfaktantowi przypisana jest określona wartość HLB [1].

Koncepcja HLB, metody eksperymentalnego wyznaczania wartości HLB emulgatorów oraz tzw. wymaganego HLB dla różnych olejów[1] zostały po raz

[1] wymagane HLB dla oleju – zalecana wartość HLB emulgatora niezbędna do otrzymania stabilnej emulsji typu W/O z udziałem danego oleju

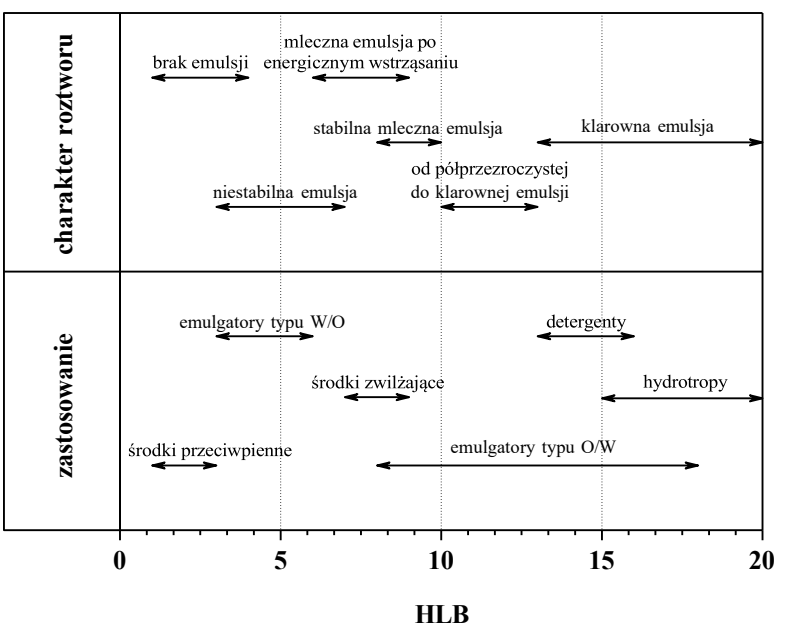
pierwsze zaproponowane przez Griffina [2]. Wykazał on również, że zarówno wartość HLB mieszaniny emulgatorów, jak i wymagane HLB dla mieszaniny olejów można wyznaczać zgodnie z zasadą addytywności.

Najprostsza metoda określania HLB dla surfaktantów niejonowych polega na obliczeniu udziału masowego części hydrofilowej w cząsteczce, a następnie pomnożeniu tej wartości przez dwadzieścia [3]:

$$\mathrm{HLB} = \frac{M_H}{M_H + M_L} \cdot 20 \qquad (1)$$

gdzie M_H to masa molowa części hydrofilowej, M_L – masa molowa części hydrofobowej cząsteczki [4].

Skala HLB obejmuje wartości od 0 (substancje całkowicie hydrofobowe) do 20 (substancje całkowicie hydrofilowe). Surfaktanty o niskich wartościach HLB są zazwyczaj stosowane jako emulgatory w emulsjach typu woda w oleju (W/O), natomiast te o wysokich HLB – w emulsjach typu olej w wodzie (O/W) [5, 6]. Zależność między wartością HLB a charakterem roztworu surfaktantu oraz jego możliwym zastosowaniem przedstawiono na Rysunku 2.



Rysunek 2. Schemat przedstawiający zależność charakteru roztworu surfaktantu oraz jego możliwego zastosowania od wartości HLB [5, 6].

Figure 2. Schematic diagram showing the relationship between the nature of a surfactant solution and its potential applications as a function of HLB value [5, 6].

Podstawowa reguła stosowana w technologii emulsji mówi, że emulgatory wykazują tendencję do stabilizowania emulsji, jeśli lepiej rozpuszczają się w fazie ciągłej. Zasada ta została sformułowana ponad sto lat temu i znana jest jako reguła Bancrofta [1, 7].

2. EMULSJE – PODSTAWY I TYPOLOGIA

2.1. DEFINICJA EMULSJI

Zgodnie z definicją IUPAC emulsja to ciekły układ koloidalny, w którym krople cieczy i/lub ciekłe kryształy są rozproszone w innej cieczy, przy czym rozmiar kropel może przekraczać typowy zakres wielkości przyjmowany dla cząstek koloidalnych [8]. Uściślając, emulsja to stosunkowo trwałe rozproszenie cząstek jednej cieczy (fazy rozproszonej) w drugiej, niemieszającej się z nią cieczy (fazie ciągłej) [9].

Proces rozbicia jednej cieczy na krople i ich dyspersji w drugiej prowadzi do znacznego wzrostu powierzchni międzyfazowej, a tym samym odpowiednio dużego wzrostu swobodnej energii międzyfazowej układu. W rezultacie powstała "emulsja" powinna być mniej stabilna termodynamicznie niż układ dwóch cieczy oddzielonych minimalną powierzchnią międzyfazową. Aby taki układ mógł być trwały, konieczne jest zastosowanie środka emulgującego. Adsorpcja emulgatora, w tym przypadku surfaktantu, w postaci zorientowanej warstwy międzyfazowej na granicy faz ciecz-ciecz prowadzi do obniżenia napięcia międzyfazowego, co umożliwia stabilizację układu przez czas wystarczający do jego praktycznego wykorzystania.

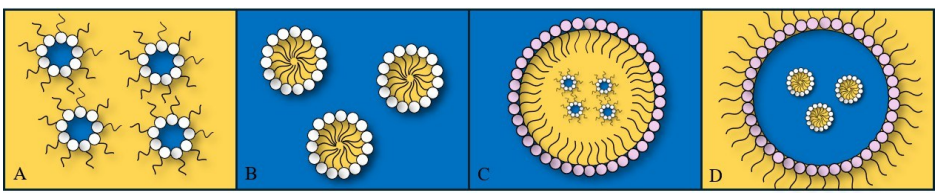
Pomimo obecności emulgatora utworzenie emulsji nadal wymaga dostarczenia energii, co oznacza, że ich niestabilność termodynamiczna zostaje jedynie zmniejszona, a nie całkowicie wyeliminowana. Układy te mogą jednak wykazywać znaczną trwałość kinetyczną – od kilku minut do nawet kilkunastu lat. Wynika ona z obecności warstwy surfaktantu na granicy faz, która tworzy wokół rozproszonych cząstek cieczy bariery mechaniczne, steryczne i/lub elektrostatyczne, spowalniając proces koalescencji [4].

W przypadku zwykłych emulsji obniżenie napięcia międzyfazowego, wynikające z zastosowania emulgatora, zmniejsza ilość pracy mechanicznej niezbędnej do wykonania dla rozdrobienia fazy wewnętrznej na krople. W mikroemulsjach napięcie to może zostać obniżone do wartości tak niskich, że proces emulgowania zachodzi spontanicznie.

2.2. RODZAJE EMULSJI

Najczęstsza metoda klasyfikacji emulsji związana jest z charakterem fazy rozproszonej. W oparciu o to kryterium wyróżnia się trzy podstawowe typy emulsji [4]:

- emulsja typu olej w wodzie (O/W) – dyspersja cieczy niemieszającej się z wodą, określanej jako "olej" (O) bez względu na swoje właściwości, w fazie wodnej (W),
- emulsja typu woda w oleju (W/O) – dyspersja wody lub roztworu wodnego (W) w cieczy niemieszającej się z wodą (O),
- emulsje wielokrotne (W/O/W, O/W/O).



Rysunek 3. Rodzaje emulsji: A – emulsja woda w oleju (W/O), B – emulsja olej w wodzie (O/W), C – emulsja wielokrotna (W/O/W) oraz D – emulsja wielokrotna (O/W/O).
Figure 3. Type of emulsions: A – water-in-oil emulsion (W/O), B – oil-in-water emulsion (O/W), C – multiple water-in-oil-in-water emulsion (W/O/W), and D – multiple oil-in-water-in-oil emulsion (O/W/O).

Dla danego środka emulgującego jeden typ emulsji jest zwykle bardziej stabilny, dlatego emulsje W/O oraz O/W nie pozostają względem siebie w stanie równowagi termodynamicznej. Powstawanie emulsji wielokrotnych uważane jest za mezofazę, która poprzedza całkowitą inwersję emulsji [10]. Rodzaj tworzącej się emulsji można przewidzieć na podstawie teorii jakościowej [7] oraz ilościowej [11].

Inna metoda klasyfikacji dotyczy rozmiaru cząstek fazy rozproszonej. W tym przypadku wyróżnia się trzy główne typy emulsji:

- Makroemulsje – najbardziej powszechne układy emulsyjne. Są nieprzezroczyste, możliwe do zaobserwowania pod mikroskopem optycznym, termodynamicznie niestabilne oraz wykazują ograniczoną stabilność kinetyczną. Ich otrzymanie wymaga dostarczenia energii mechanicznej. Rozmiar kropli fazy rozproszonej przekracza 400 nm [4], a według Gupta [12] może mieścić się w zakresie nawet 1-100 μm,
- Nanoemulsje [13] – znane również jako miniemulsje [14], emulsje drobno zdyspergowane [15] lub ultradrobne emulsje [16]. Są to układy półprzezroczyste, często o niebieskawym zabarwieniu [4, 17, 18]. Stężenie emulgatora stanowi zazwyczaj 1–10% fazy olejowej [4, 17, 19]. Pomimo

termodynamicznej niestabilności wykazują wysoką stabilność kinetyczną, co sprawia, że procesy takie jak śmietankowanie [2] czy sedymentacja zachodzą bardzo powoli [9, 12, 17, 18, 20]. Mogą być otrzymywane zarówno z wykorzystaniem metod wysokoenergetycznych, jak i niskoenergetycznych [12, 18]. Charakteryzują się mniejszym rozmiarem cząstek, w zakresie od 20 do 500 nm [9, 12, 17, 18, 20].

- Mikroemulsje – nazwa "mikroemulsja" została użyta po raz pierwszy przez Schulmana w 1959 r. [21]. W odróżnieniu od makro- i nanoemulsji, mikroemulsje są termodynamicznie stabilne oraz mogą powstawać samorzutnie przy odpowiednim doborze składników. Są to przezroczyste, izotropowe układy, których faza rozproszona cechuje się najmniejszymi rozmiarami cząstek – od 5 do 100 nm [4, 9, 12, 20].

Mikroemulsje w rzeczywistości nie są ani "mikro", ani klasycznymi emulsjami. Typowy rozmiar tych struktur mieści się w zakresie nanometrów. Nie należy ich również utożsamiać z emulsjami o bardzo małych rozmiarach kropli, ponieważ emulsje są termodynamicznie niestabilne, podczas gdy mikroemulsje cechuje stabilność termodynamiczna oraz duża dynamika struktury wewnętrznej. Jako układy stabilne termodynamicznie i powstające w wyniku samoorganizacji surfaktantów, wykazują wiele cech wspólnych z innymi fazami surfaktantowymi, takimi jak roztwory micelarne czy fazy ciekłokrystaliczne [1]. Mogą przyjmować różne formy strukturalne – typu W/O, O/W, lub bardziej złożone, w których obie fazy współistnieją w postaci ciągłych sieci [4]. Różnice między emulsją a mikroemulsją zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyczne różnice między emulsją a mikroemulsją.
Table 1. Characteristic differences between an emulsion and a microemulsion.

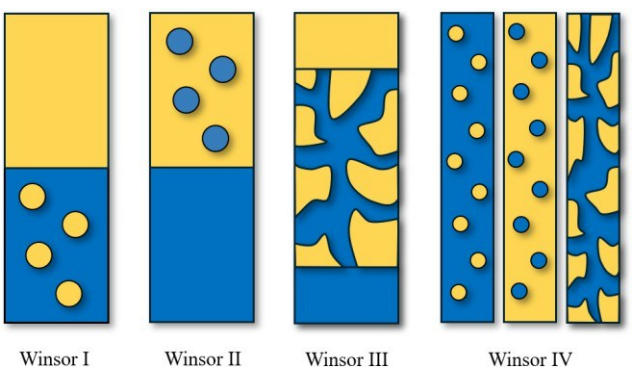
emulsja	**mikroemulsja**
nietrwała – z czasem ulega rozdzieleniu	termodynamicznie stabilna
duże krople (1–10 μm)	bardzo małe agregaty (ok. 10 nm)
układ statyczny	układ wysoce dynamiczny
umiarkowanie duża powierzchnia międzyfazowa – potrzebna umiarkowana ilość surfaktantu	duża powierzchnia międzyfazowa – wymagana duża ilość surfaktantu
niewielka krzywizna granicy faz olej/woda	granica faz olej/woda może być silnie zakrzywiona

[2] śmietankowanie – proces polegający na gromadzeniu się kropli fazy o mniejszej gęstości w górnej części układu

Według klasyfikacji Winsora [19] wyróżnia się cztery typy mikroemulsji (Rysunek 4):

- Winsor I – mikroemulsja typu O/W współistnieje z nadmiarem fazy olejowej,
- Winsor II – mikroemulsja typu W/O współistnieje z nadmiarem fazy wodnej,
- Winsor III – układ trójfazowy, w którym mikroemulsja tworzy fazę środkową, pozostającą w równowadze z nadmiarem zarówno fazy olejowej, jak i wodnej,
- Winsor IV – jednofazowy, izotropowy układ, w którym woda, olej i surfaktant tworzą mikroemulsję typu W/O, O/W lub podwójnie ciągłą.

Klasyfikacja ta ma charakter względny. W praktyce układ typu I może być uznany za układ typu IV w równowadze z nadmiarem fazy olejowej, a układ typu II – za układ typu IV w równowadze z nadmiarem fazy wodnej. Z kolei układ typu III może być traktowany jako układ typu IV z nadmiarem obu faz.



Rysunek 4. Rodzaje emulsji w oparciu o klasyfikację Winsora.
Figure 4. Types of emulsions according to the Winsor classification.

2.3. METODY OTRZYMYWANIA EMULSJI

Metody otrzymywania emulsji można podzielić na dwie główne kategorie: metody niskoenergetyczne [17, 22–24] oraz metody wysokoenergetyczne [17, 22, 25–30].

Metody wysokoenergetyczne polegają na zastosowaniu urządzeń mechanicznych, zwanych homogenizatorami, które generują intensywne siły ścinające oraz rozrywające. Umożliwiają one rozproszenie jednej fazy w drugiej i rozbicie większych kropli na mniejsze. Skuteczność tych metod zależy zarówno

od rodzaju zastosowanego urządzenia, jak i właściwości fizykochemicznych układu emulsyjnego.

Metody niskoenergetyczne nie wymagają dostarczenia znacznej ilości energii mechanicznej do układu. Emulgacja zachodzi w nich na skutek zmiany warunków termodynamicznych lub składu, co prowadzi do obniżenia napięcia międzyfazowego [31–35]. Do głównych metod zalicza się:

- Inwersję faz [17] – w tym łagodną, zazwyczaj odwracalną inwersję (ang. *transitional inversion*), wywołaną przez zmianę czynników wpływających na wartość HLB, takich jak temperatura czy stężenie elektrolitów (metoda PIT [17, 22, 33, 36, 37]), oraz gwałtowną, często nieodwracalną inwersję (ang. *catastrophic inversion*), która zachodzi na skutek zwiększania udziału objętościowego fazy rozproszonej (metoda EIP [17, 22, 31, 38–41]).
- Spontaniczna emulgacja (SE) – polega na samorzutnym tworzeniu drobnych kropli jednej fazy w drugiej bez konieczności dostarczania dużej ilości energii mechanicznej [22]. Może przebiegać na kilka sposobów [17, 42]:
    - stopniowe dodawanie oleju do mieszaniny wody i surfaktantu przy ciągłym mieszaniu (emulsje O/W),
    - stopniowe dodawanie wody do mieszaniny surfaktantu rozpuszczonego w oleju przy ciągłym mieszaniu (emulsje W/O),
    - jednoczesne wymieszanie wszystkich składników w odpowiednich proporcjach i pozostawienie na pewien czas w celu osiągnięcia równowagi.

Efektywność procesu emulgowania zależy od tego, w której fazie początkowo umieszczono surfaktant – wodnej czy olejowej – ponieważ może to wpływać na szybkość jego migracji, a w konsekwencji na zachowanie fazowe układu. Metoda ta jest wykorzystywana przede wszystkim do otrzymywania mikroemulsji [4].

2.4. OKREŚLANIE RODZAJU EMULSJI

Rodzaj emulsji – typu W/O lub O/W – można określić przy użyciu prostych metod makroskopowych [4]. Zestawienie najczęściej stosowanych metod przedstawiono w Tabeli 2.

W sytuacji, gdy konieczna jest dokładniejsza charakterystyka rodzaju emulsji, stosuje się techniki mikroskopowe [4] oraz metody optyczne, takie jak pomiar natężenia światła wstecznie rozproszonego (ang. *backscattered light*) [43].

Jeśli fazy układu różnią się współczynnikiem załamania światła, analiza mikroskopowa umożliwia określenie fazy ciągłej, którą stanowi substancja

o współczynniku załamania światła najbardziej zbliżonym do współczynnika załamania światła badanej emulsji.

Tabela 2. Makroskopowe metody identyfikacji typu emulsji (O/W i W/O).
Table 2. Macroscopic methods for identifying emulsion type (O/W and W/O).

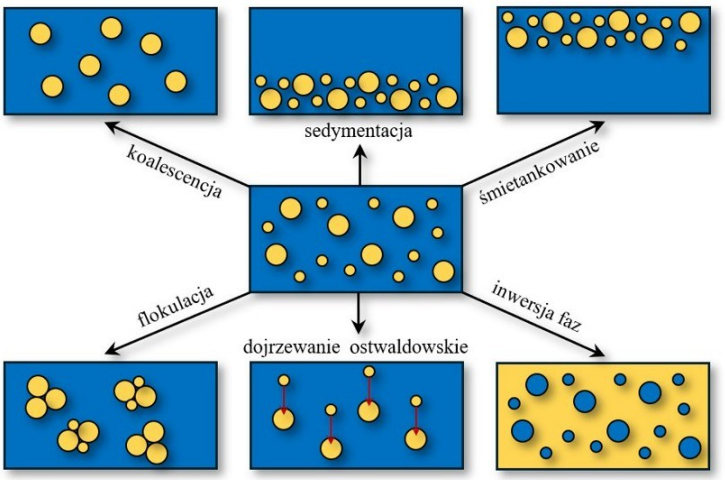
metoda	O/W	W/O
próba rozcieńczania	łatwo miesza się z wodą	łatwo miesza się z olejem
pomiar przewodnictwa	przewodnictwo zbliżone do roztworów wodnych	niskie, często pomijalnie małe przewodnictwo
barwniki selektywne	barwniki rozpuszczalne w wodzie barwią fazę ciągłą	barwniki rozpuszczalne w oleju barwią fazę ciągłą
test bibułowy	rozległy, wilgotny ślad (wyraźna dyfuzja)	zwarta, oleista plama (ograniczona dyfuzja)
HLB	wysokie	niskie

Pomiar natężenia światła wstecznie rozproszonego pozwala na określenie rodzaju emulsji poprzez analizę jej stabilności oraz rozmiaru kropel. Monitorowanie zmian tego parametru w czasie umożliwia śledzenie procesów destabilizacji, takich jak śmietankowanie. Zjawisko to objawia się spadkiem intensywności sygnału w dolnej części próbki (klarowanie) oraz wzrostem intensywności w górnej części (mętnienie związane z akumulacją fazy rozproszonej). Wskaźniki stabilności wyznaczane na podstawie pomiarów rozpraszania światła odzwierciedlają kinetykę procesów destabilizujących emulsję.

2.5. TRWAŁOŚĆ EMULSJI

Mechanizmy wywołujące termodynamiczną niestabilność emulsji obejmują kilka procesów, zilustrowanych na Rysunku 5. *Koalescencja* to zjawisko łączenia się dwóch lub większej liczby kropli emulsji w jedną większą kroplę, co ostatecznie prowadzi do nieodwracalnego rozdziału faz. Do procesów nieodwracalnych zalicza się również *dojrzewanie ostwaldowskie* [9, 44], które polega na wzroście większych kropli kosztem mniejszych na skutek dyfuzji cząsteczek fazy rozproszonej przez fazę ciągłą. *Flokulacja* ma charakter odwracalny i wiąże się z tworzeniem agregatów kropli fazy rozproszonej bez naruszania stabilizujących je warstw. Wśród procesów odwracalnych wyróżnia się także *sedymentację* oraz *śmietankowanie*. Sedymentacja to opadanie kropli fazy rozproszonej (o większej gęstości) pod wpływem siły grawitacji i najczęściej dotyczy emulsji typu W/O. Przeciwieństwem tego zjawiska

jest śmietankowanie [45], w którym krople fazy o mniejszej gęstości przemieszczają się ku górze układu, co jest charakterystyczne dla emulsji typu O/W.



Rysunek 5. Schematyczne przedstawienie procesów destabilizujących emulsję.
Figure 5. Schematic illustration of emulsion destabilization processes.

Inwersja emulsji stanowi przypadek szczególny – w zależności od warunków proces ten może mieć charakter odwracalny lub nieodwracalny.

Emulsję można także zniszczyć, działając na nią silnym polem elektrycznym, stałym lub zmiennym [46]. Pod jego wpływem krople ulegają deformacji, a odpychanie wynikające z obecności warstwy surfaktantu zostaje osłabione. W konsekwencji dochodzi do koalescencji, która ostatecznie prowadzi do rozdzielenia emulsji na odrębne fazy [47].

Dodatkowo, do czynników wpływających na stabilność emulsji zalicza się [4, 48]:

- lepkość fazy ciągłej – szczególne znaczenie mają tutaj fazy ciekłokrystaliczne, które wspomagają stabilizację emulsji,
- rozkład wielkości kropel – podobna wielkość wszystkich kropli sprzyja stabilności emulsji,
- stosunek objętości współistniejących faz,
- temperaturę – emulgatory wykazują najwyższą aktywność powierzchniową w temperaturze odpowiadającej ich minimalnej rozpuszczalności w danym rozpuszczalniku.

3. AGREGATY SURFAKTANTÓW

3.1. DOBÓR EMULGATORÓW I ROZPUSZCZALNIKÓW

Otrzymanie mikroemulsji wymaga spełnienia kilku kluczowych warunków, takich jak równomierny podział surfaktantu pomiędzy fazę wodną i olejową, jego odpowiednio zbalansowane powinowactwo do obu faz oraz wysoka elastyczność warstwy międzyfazowej. Elastyczność ta zapobiega powstawaniu uporządkowanych struktur ciekłokrystalicznych i sprzyja tworzeniu stabilnych emulsji.

Struktura surfaktantu, w szczególności budowa jego hydrofobowej oraz hydrofilowej części, wpływa bezpośrednio na typ tworzonego układu oraz jego stabilność (Tabela 3.) [1, 4]. Idealny emulgator powinien łączyć wysoką hydrofilowość głowy z silnym charakterem hydrofobowym ogona, co minimalizuje straty do faz objętościowych i sprzyja jego lokalizacji na granicy faz. Zwiększanie obu tych właściwości jest jednak ograniczone przez jednoczesny spadek rozpuszczalności oraz szybkości dyfuzji większych cząsteczek.

Tabela 3. Wpływ budowy surfaktantu na właściwości układu [1, 4].
Table 3. Influence of surfactant structure on system properties [1, 4].

wpływ budowy części hydrofobowej		**wpływ budowy części hydrofilowej**	
struktura części hydrofobowej	**konsekwencje dla układu**	**struktura części hydrofilowej**	**konsekwencje dla układu**
umiarkowanie długi, liniowy łańcuch alkilowy	stabilizacja emulsji O/W	-	-
dwa łańcuchy alkilowe	wzrost tendencji do tworzenia faz lamelarnych i struktur odwróconych	-	-
rozbudowana część hydrofobowa (duża objętość)	sprzyjanie powstawaniu mikroemulsji podwójnie ciągłych	-	-
silnie rozgałęziony łańcuch alkilowy	stabilizacja emulsji W/O, bariera steryczna	długi, silnie uwodniony łańcuch OE	stabilizacja emulsji O/W, bariera steryczna
wydłużanie łańcucha alkilowego	wzrost rozpuszczalności w fazie olejowej	zwiększanie części hydrofilowej	wzrost rozpuszczalności w fazie wodnej
nadmierna hydrofobowość	straty surfaktantu do fazy olejowej	nadmierna hydrofilowość	straty surfaktantu do fazy wodnej

Dobór odpowiedniego rozpuszczalnika (fazy olejowej) opiera się na dopasowaniu jego właściwości do charakteru zastosowanego emulgatora. W podejściu klasycznym wykorzystuje się koncepcję HLB, polegającą na dopasowaniu wartości HLB surfaktantu lub ich mieszaniny do wymaganej wartości HLB dla danej fazy olejowej. W przypadku mikroemulsji optymalne zakresy HLB często różnią się od tych typowych dla emulsji [49]. W układach typu W/O stabilizowanych niejonowymi surfaktantami, bez udziału kosurfaktantów oraz cieczy jonowych, najczęściej stosuje się mieszaniny surfaktantów typu *Tween*/*Span* w połączeniu z niepolarnymi rozpuszczalnikami, takimi jak cykloheksan [50] lub dekan [18, 51]. Dla wartości HLB zbliżonych do ok. 12 obserwuje się zmniejszanie obszaru występowania mikroemulsji, co związane jest z konkurencyjnym tworzeniem faz ciekłokrystalicznych [49]. Z tego względu szczególnie interesujące są układy umożliwiające efektywną solubilizację przy relatywnie niskich wartościach HLB [18].

Bardziej zaawansowane metody doboru rozpuszczalników i emulgatorów bazują na parametrach rozpuszczalności, takich jak parametr Hildebranda lub HSP [52].

Po przeprowadzeniu wstępnej selekcji należy uwzględnić czynniki praktyczne, takie jak toksyczność, lotność czy biokompatybilność, w zależności od docelowego zastosowania układu emulsyjnego.

3.2. PARAMETR KRYTYCZNEGO UPAKOWANIA (CPP)

Teoria struktury miceli została opracowana przez Israelachviliego, Mitchella i Ninhama [53, 54], a następnie rozwinięta przez Mitchella i Ninhama [55]. Pozwala ona przewidywać najbardziej prawdopodobne struktury samoorganizacji cząsteczek surfaktantów na podstawie analizy geometrycznej, zilustrowanej na Rysunku 6.

Zgodnie z tą koncepcją zależność między objętością hydrofobowego łańcucha V_H, jego maksymalną efektywną długością l_c oraz optymalną powierzchnią międzyfazową przypadającą na hydrofilową głowę a_0 opisuje tzw. krytyczny parametr upakowania:

$$\mathrm{CPP} = \frac{V_H}{l_c \cdot a_0} \tag{2}$$

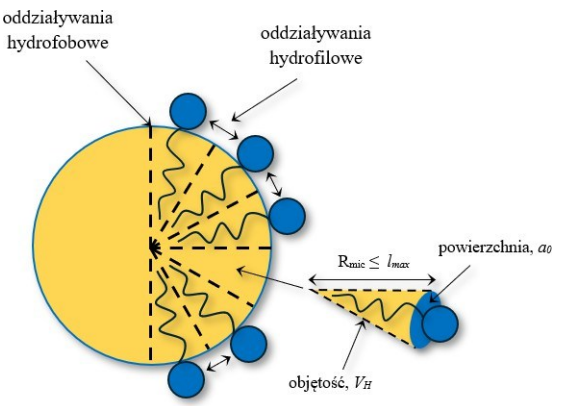
Według Tanforda [56] objętość hydrofobowego łańcucha można oszacować na podstawie zależności:

$$V = (27{,}4 + 26{,}9 \cdot n)\ \text{Å}^3 \tag{3}$$

gdzie n oznacza liczbę atomów węgla w łańcuchu. Dla łańcucha w pełni nasyconego spełniona jest zależność:

$$l_c \leq l_{max} \approx (1{,}54 + 1{,}256 \cdot n)\ \text{Å} \tag{4}$$

przy czym l_{max} odpowiada długości w pełni rozciągniętego łańcucha.



Rysunek 6. Parametr CPP. Schematyczne przedstawienie analizy geometrycznej umożliwiającej przewidywanie preferowanych kształtów agregatów [1].
Figure 6. CPP parameter. Schematic representation of a geometric analysis enabling prediction of preferred aggregate shapes [1].

W zależności od wartości parametru CPP można wyróżnić następujące typy struktur (**Rysunek 7**) [9]:

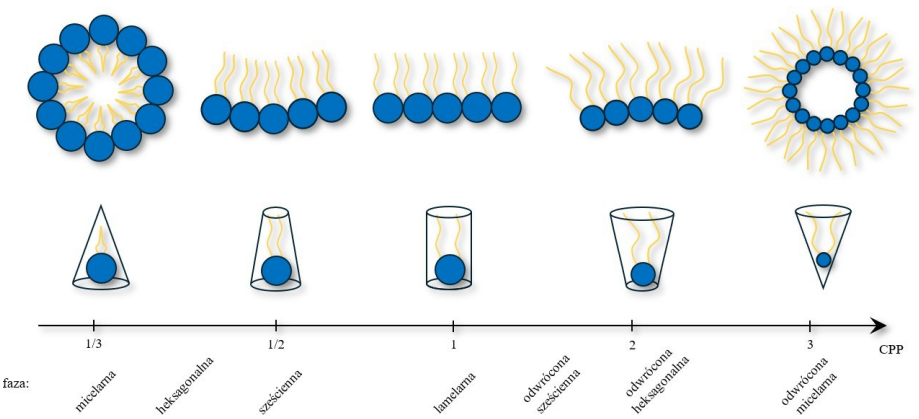
- CPP ≤ 1/3 – micele sferyczne,
- 1/3 < CPP ≤ 1/2 – micele niesferyczne,
- 2/3 ≤ CPP < 1 – pęcherzyki (liposomy), fazy sześcienne,
- CPP ≈ 1 – struktury lamelarne,
- CPP > 1 – fazy odwrócone.

Surfaktanty o niskich wartościach CPP (<1) sprzyjają tworzeniu emulsji typu O/W, natomiast dla wysokich wartości CPP (>1) preferowane są emulsje typu W/O. Należy jednak podkreślić, że przedstawione na Rysunku 7 struktury mają charakter graniczny – cząsteczki mogą przyjmować konfiguracje odpowiadające strukturom położonym po prawej stronie wartości krytycznej (na skutek chwilowego skrócenia efektywnej długości łańcucha), natomiast nie mogą tworzyć struktur odpowiadających wartościom niższym. Dla danej wartości CPP możliwe jest formowanie różnych faz o zbliżonej energii swobodnej, przy czym entropowo korzystniejsze są agregaty złożone z mniejszej liczby cząsteczek.

Model CPP ma jednak swoje ograniczenia [1]. Nie uwzględnia on m.in. oddziaływań między grupami hydrofilowymi, które mogą istotnie wpływać na strukturę agregatów – silne odpychanie sprzyja formowaniu struktur o mniejszym

CPP, natomiast oddziaływania przyciągające przesuwają równowagę w stronę większych wartości tego parametru. Istotne są również oddziaływania między agregatami, szczególnie przy wysokich stężeniach, które mogą powodować przesunięcie równowagi w kierunku struktur o większym CPP.

Pomimo tych ograniczeń koncepcja CPP pozostaje użytecznym narzędziem do przewidywania i opisu struktur powstających w wyniku samoorganizacji surfaktantów.



Rysunek 7. Wartości parametru CPP wraz z odpowiadającymi im geometrycznymi reprezentacjami cząsteczek surfaktantu oraz tworzonych przez nie struktur.
Figure 7. CPP parameter values together with corresponding geometric representations of surfactant molecules and the structures formed by them.

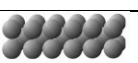
3.3. ZACHOWANIE FAZOWE

Układy amfifilowe można podzielić na jednofazowe oraz wielofazowe [1]. Do pierwszej grupy zalicza się fazy stałe, ciekłokrystaliczne oraz roztwory izotropowe. Fazy stałe charakteryzują się uporządkowaniem zarówno bliskiego, jak i dalekiego zasięgu, którego stopień zależy od ich struktury krystalicznej. Fazy ciekłokrystaliczne (mezofazy) wykazują uporządkowanie dalekiego zasięgu przy jednoczesnym zachowaniu częściowego nieuporządkowania lokalnego, natomiast roztwory izotropowe pozostają całkowicie nieuporządkowane.

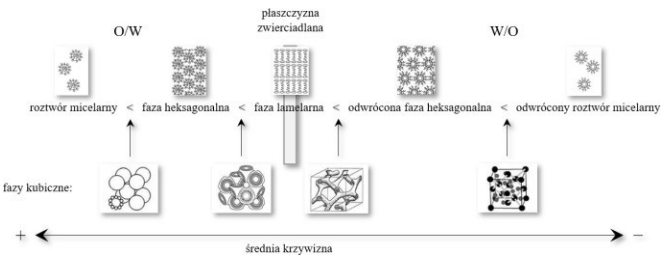
Dla układów jednofazowych charakterystyczny jest mechanizm solubilizacji [4], polegający na włączeniu cząsteczek substancji rozpuszczonej do struktur micelarnych, co prowadzi do powstania jednorodnego i termodynamicznie stabilnego układu. Z kolei proces emulgowania polega na rozproszeniu jednej fazy w drugiej, w wyniku czego powstają układy wielofazowe, które wykazują jedynie stabilność kinetyczną i z czasem ulegają rozdziałowi na odrębne fazy.

Wraz ze wzrostem stężenia surfaktantu w roztworze wodnym obserwuje się przejście od cząsteczek zdyspergowanych (unimerów) do struktur samoorganizujących się. Proces ten rozpoczyna się po osiągnięciu CMC, przy którym powstają micele, najczęściej o kształcie sferycznym, pozostające w dynamicznej równowadze z cząsteczkami surfaktantu zaadsorbowanymi na granicy faz. W tym punkcie obserwuje się charakterystyczne załamanie krzywych przedstawiających zależność od stężenia wielu właściwości fizycznych opisujących zachowanie układów micelarnych [4]. Dalszy wzrost stężenia może prowadzić – w zależności od właściwości surfaktantu – do trzech scenariuszy [1]: (i) braku istotnych zmian strukturalnych w przypadku dobrej rozpuszczalności, (ii) wzrostu i wydłużania miceli, czemu towarzyszy wzrost lepkości oraz duże rozpraszanie światła, związane z fluktuacjami krytycznymi, (iii) rozdziału fazowego wynikającego z ograniczonej rozpuszczalności surfaktantu. Po przekroczeniu tzw. drugiego CMC[3] układ może przechodzić w bardziej uporządkowane struktury [1], co umożliwia minimalizację niekorzystnych oddziaływań wynikających z wysokiego zagęszczenia cząsteczek. Najczęściej obserwuje się powstawanie faz ciekłokrystalicznych, których rodzaje przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Rodzaje faz ciekłokrystalicznych tworzących się w nasyconych roztworach micelarnych [1].
Table 4. Types of liquid crystalline phases formed in saturated micellar solutions [1].

faza ciekłokrystaliczna	**struktura**	
faza micelarna kubiczna	regularnie upakowane sferyczne micele, bardzo wysoka lepkość	
faza heksagonalna	heksagonalnie upakowane cylindryczne micele, duża lepkość	
faza lamelarna	naprzemiennie ułożone dwuwarstwy surfaktantu i warstwy wody, zwiększona lepkość	
faza podwójnie ciągła kubiczna	trójwymiarowa sieć tworzona przez agregaty surfaktantów	
fazy odwrócone	struktury o odwróconym układzie faz, na podstawie schematu Fontella [57]	

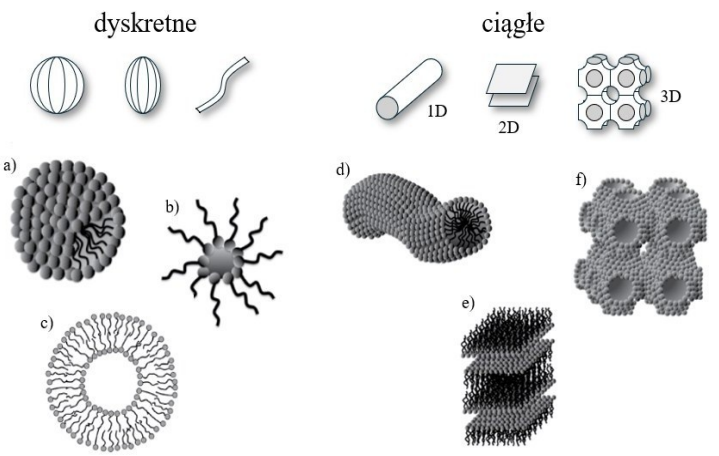
[3] drugie CMC – stężenie, przy którym micele zaczynają silnie ze sobą oddziaływać, co prowadzi do zmian ich kształtu i rozmiaru oraz do ich łączenia się w większe agregaty



Struktury powstające w wyniku samoorganizacji surfaktantów można podzielić na [1]:

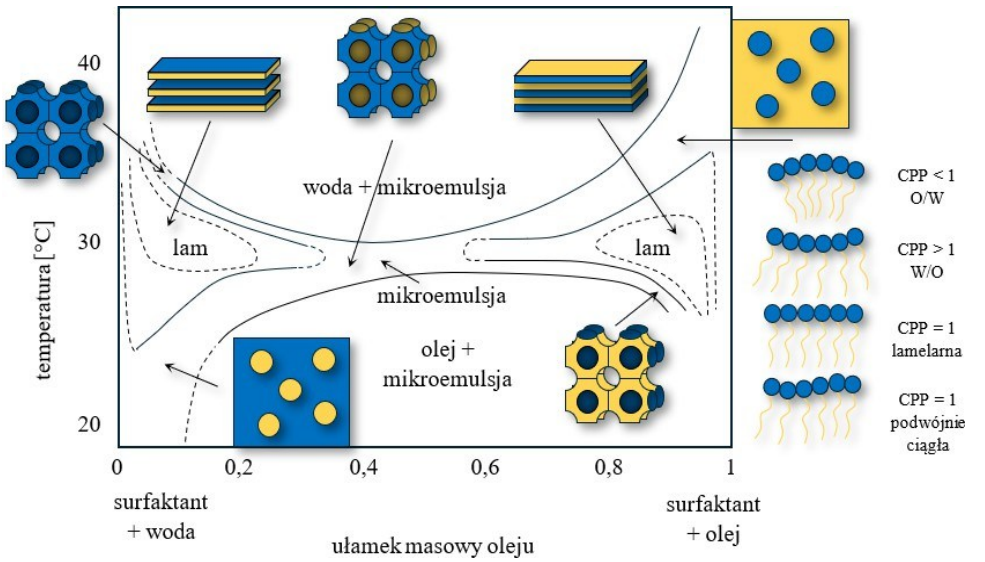
- agregaty ograniczone (dyskretne) – takie jak micele normalne i odwrócone, mikroemulsje typu micelarnego oraz niektóre micelarne fazy kubiczne normalne i odwrócone,
- agregaty nieograniczone (ciągłe) – obejmujące fazy heksagonalne (1D), lamelarne (2D) oraz kubiczne podwójnie ciągłe (3D).

Najważniejsze z tych struktur przedstawiono na Rysunku 8.



Rysunek 8. Struktury powstające w wyniku samoorganizacji surfaktantów: (a) micele sferyczne, (b) micele odwrócone, (c) pęcherzyki (liposomy), (d) micele cylindryczne, (e) dwuwarstwy surfaktantów (lamele), (f) struktura podwójnie ciągła [1].

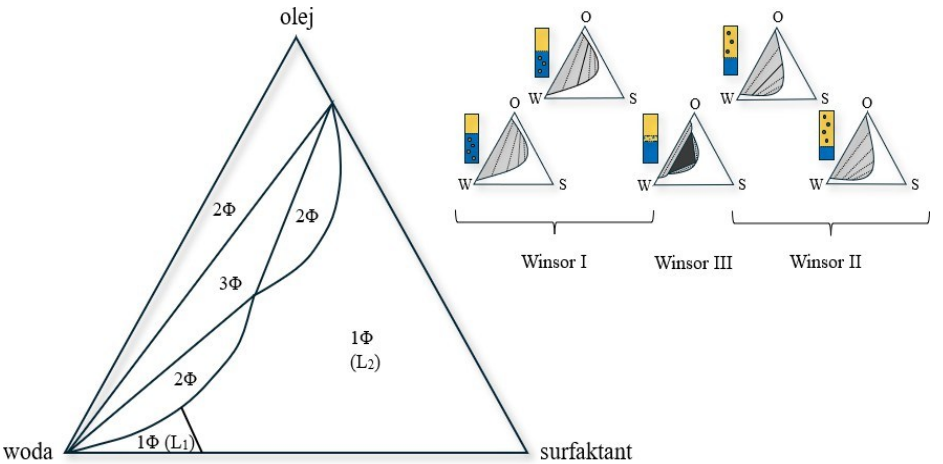
Figure 8**.** Structures formed via surfactant self-assembly: (a) spherical micelles, (b) reverse micelles, (c) vesicles, (d) cylindrical micelles, (e) surfactant bilayers (lamellae), (f) bicontinuous structure [1].



Rysunek 9. Schematyczne przedstawienie mikrostruktury układów niejonowych w zależności od ich składu oraz temperatury [1, 58].
Figure 9. Schematic representation of the microstructure of nonionic systems as a function of their composition and temperature [1, 58].

Ewolucja mikrostruktury układów niejonowych wzdłuż tzw. kanału mikroemulsji, rozciągającego się od lewego dolnego do prawego górnego rogu diagramu przedstawionego na Rysunku 9 [58], obejmuje kolejno: wzrost i wydłużanie kropli, ich łączenie, powstawanie struktury podwójnie ciągłej, inwersję faz oraz ponowną dezintegrację do mniejszych agregatów. Na szczególną uwagę zasługuje bliskie sąsiedztwo struktur podwójnie ciągłych i fazy lamelarnej. W określonej temperaturze dla danego surfaktantu może występować jedynie część z wymienionych faz.

Obszary występowania poszczególnych faz oraz stany równowagi między nimi przedstawia się na diagramach fazowych. Na Rysunku 10 przedstawiono uproszczony diagram trójskładnikowy oraz charakterystyczne zachowanie fazowe układów stabilizowanych surfaktantami niejonowymi w zależności od stopnia powinowactwa cząsteczek amfifilowych do wody.



Rysunek 10. Uproszczony trójskładnikowy diagram fazowy przedstawiający liczbę faz (Φ) w poszczególnych obszarach. L_1 – normalna faza micelarna, L_2 – odwrócona faza micelarna; faza mikroemulsji występuje w sąsiedztwie obszaru trójfazowego (3Φ) [4]. Na mniejszym schemacie przedstawiono charakterystyczne zachowanie układów niejonowych surfaktantów w zależności od ich charakteru: po lewej stronie surfaktant o charakterze bardziej hydrofilowym (Winsor I), po prawej – lipofilowym (Winsor II), natomiast środkowy diagram odpowiada układowi zrównoważonemu (Winsor III) [1].
Figure 10. Simplified ternary phase diagram showing the number of phases (Φ) in individual regions. L_1 – normal micellar phase, L_2 – reverse micellar phase; the microemulsion phase occurs in the vicinity of the three-phase region (3Φ) [4]. The smaller diagram illustrates the characteristic behavior of nonionic surfactant systems depending on their nature: on the left, a more hydrophilic surfactant (Winsor I), on the right, a more lipophilic surfactant (Winsor II), while the central diagram corresponds to a balanced system (Winsor III) [1].

Wyznaczanie diagramów fazowych obejmuje zarówno etap jakościowy (identyfikacja powstających faz), jak i ilościowy (określenie granic ich stabilności na podstawie analizy układów o różnych składach). W układach wielofazowych rozdział faz może być prowadzony metodą wirowania, jednak bywa to utrudnione ze względu na wysoką lepkość oraz niewielkie różnice gęstości między fazami [1]. Alternatywnie stosuje się techniki strukturalne, takie jak SAXS [59] czy spektroskopia w podczerwieni (analiza zmian konformacyjnych) [60].

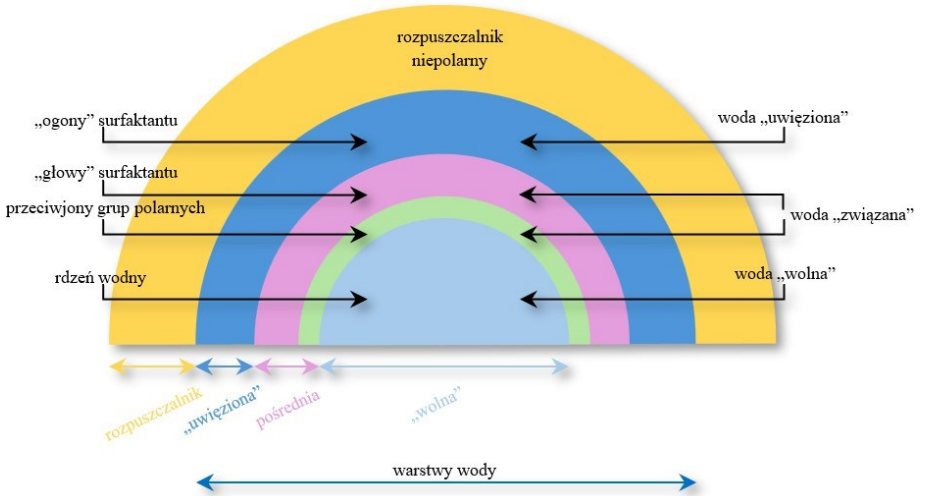
3.4. MICELE ODWRÓCONE

Micele odwrócone tworzą dynamiczne agregaty, w których cząsteczki surfaktantu mogą z dużą szybkością wymieniać się z rozpuszczalnikiem; czas przebywania pojedynczej cząsteczki surfaktantu na powierzchni miceli wynosi ok. 10^{-7} s [61]. Pomimo wysokiej ruchliwości cząsteczek, granica faz miceli jest bardzo dobrze zdefiniowana i nieprzepuszczalna dla otaczających je rozpuszczalników organicznych [62].

Właściwości strukturalne miceli w dużej mierze zależą od stosunku molowego lub objętościowego fazy polarnej do surfaktantu, który – w przypadku gdy fazą polarną jest woda – określa się mianem stopnia uwodnienia miceli, definiowanym jako stosunek molowy wody do surfaktantu w mieszaninie ($W_0 = n_{woda}/n_{surfaktant}$) [63]. Standardowe rozmiary miceli odwróconych mieszczą się w zakresie od 5 do 100 Å [63]. Promień sferycznego agregatu można wyznaczyć m.in. na podstawie pomiarów rozpraszania światła lub badań samodyfuzji miceli [1].

Układy miceli odwróconych często nazywa się mikroemulsjami typu W/O, jednak granica między tymi pojęciami jest płynna [63]. Oba układy składają się z dwóch niemieszających się cieczy oraz surfaktantu tworzącego warstwę międzyfazową, są termodynamicznie stabilne i izotropowe. Kluczowa różnica dotyczy charakteru wody wewnątrz rdzenia: w mikroemulsjach występuje woda o właściwościach zbliżonych do wody "wolnej" (*bulk*), natomiast w micelach odwróconych woda "wolna" może być niemal nieobecna ("suche" micele) lub silnie związana z grupami polarnymi surfaktantu ("spęczniałe" micele). Wraz ze wzrostem stopnia uwodnienia rdzeń miceli powiększa się, a jego właściwości stają się bardziej zbliżone do wody "wolnej".

Struktura wodnego rdzenia miceli, określanego jako *water pool* (termin zaproponowany przez Mengera [64, 65] w 1973 r.), opisywana jest jako układ warstwowy. Klasyczny model wyróżnia dwa składniki [66]: powierzchniowy, czyli wodę "związaną", zlokalizowaną przy granicy faz, oraz rdzeniowy, czyli wodę "wolną". Bardziej zaawansowane modele wskazują na istnienie trzech typów cząsteczek wody [63]: "uwięzionych" w bezpośrednim sąsiedztwie główek surfaktantu, gdzie nie występują wiązania wodorowe między cząsteczkami wody, "związanych" poprzez wiązania wodorowe zarówno z główkami surfaktantu, jak i z innymi cząsteczkami wody, oraz "wolnych", o strukturze zbliżonej – choć nieidentycznej – do wody w stanie ciekłym. Liczba tych warstw jest bezpośrednio zależna od siły oddziaływań na granicy faz oraz odwrotnie proporcjonalna do rozmiaru miceli i stopnia hydratacji. Schematyczna struktura wodnego rdzenia miceli odwróconej została przedstawiona na Rysunku 11.



Rysunek 11. Schemat ilustrujący zależność między ogólną strukturą odwróconych miceli a wielowarstwową organizacją wody w ich wnętrzu [63].
Figure 11. Schematic illustrating the relationship between the overall structure of inverted micelles and the multilayer organization of water within their interior [63].

Micele odwrócone, ze względu na elektrycznie obojętną warstwę zewnętrzną, nie wykazują odpychania kulombowskiego, co umożliwia częste zderzenia między nimi [61]. Wymiana zawartości zachodzi poprzez mechanizm zderzenie-fuzja-rozszczepienie [67]: w wyniku zderzenia dwóch miceli powstaje dimer z jednym wspólnym jądrem wodnym, który następnie ulega rozszczepieniu na dwa nowe agregaty z ponownie rozdzieloną zawartością [68]. W micelach odwróconych tworzonych przez jonowe surfaktanty obserwuje się zjawisko perkolacji elektrycznej, objawiającej się gwałtownym wzrostem przewodnictwa (nawet 1000-krotnym), związane z tworzeniem klastrów kropelek oraz migracją ładunków wewnątrz agregatów [69–71].

Właściwości i strukturę miceli odwróconych można badać na pomocą licznych metod doświadczalnych. Najczęściej stosowane techniki obejmują NMR [1, 51], TEM [51, 72], pomiary lepkości [51, 60], DLS [18, 51], a także SANS [73] i SAXS [59]. Do pełnego, jednoznacznego opisu badanego układu zazwyczaj konieczne jest zastosowanie kilku metod komplementarnych. Choć badania te wskazują na podobieństwa między układami jonowymi i niejonowymi [74], wciąż brakuje kompleksowych analiz dynamiki wody w niejonowych micelach odwróconych w zależności od ich rozmiaru oraz temperatury [75].

3.5. METODY BADAŃ MIKROSTRUKTURY

3.5.1. POMIAR LEPKOŚCI

Lepkość układów stabilizowanych przez surfaktanty stanowi istotny parametr wykorzystywany do charakterystyki struktury powstających agregatów. Lepkość jest często charakterystyczna dla określonej fazy [1], co może stanowić pomocną wskazówkę przy interpretacji wykresu fazowego. Jednocześnie lepkość faz może zmieniać się w szerokim zakresie w zależności od składu i zastosowanego surfaktantu, dlatego konieczne jest stosowanie dodatkowych eksperymentów potwierdzających obecność danej fazy.

W układach micelarnych o dużym nadmiarze fazy ciągłej lepkość jest zbliżona do lepkości rozpuszczalnika, a układy te wykazują zachowanie cieczy newtonowskich. Przejście do faz ciekłokrystalicznych powoduje wyraźny wzrost lepkości. Fazy kubiczne charakteryzują się bardzo wysoką lepkością oraz znaczną sztywnością, a ich przejrzysty, żelowy wygląd umożliwia stosunkowo prostą identyfikację. Fazy heksagonalne, choć mniej lepkie niż kubiczne, również wykazują wysokie wartości lepkości, znacznie przewyższające te obserwowane dla faz lamelarnych.

W Tabeli 5 zestawiono charakterystyczne zakresy lepkości dla poszczególnych faz [6].

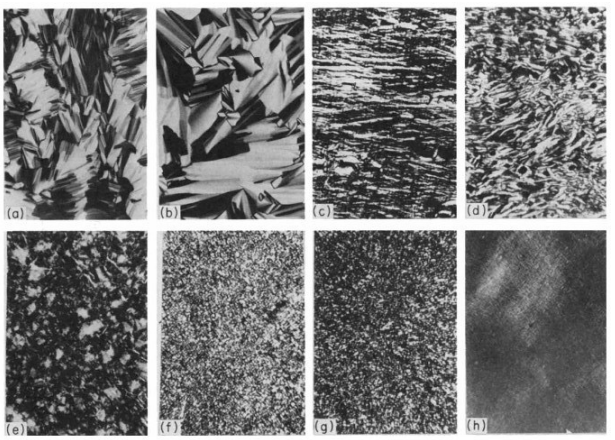
Tabela 5. Charakterystyczne zakresy lepkości układów surfaktantowych w zależności od rodzaju fazy [6].
Table 5. Characteristic viscosity ranges of surfactant systems depending on the type of phase [6].

rodzaj fazy	**lepkość [mPa s]**
roztwór micelarny (micele sferyczne)	0 – 1,000 (ciecz newtonowska)
faza heksagonalna (micele cylindryczne)	1,000 – 100,000 (ciecz reopektyczna/tiksotropowa)
faza lamelarna	1,000 – 50,000 (ciecz tiksotropowa)

3.5.2. MIKROSKOPIA POLARYZACYJNA

Fazy makroskopowo izotropowe, takie jak roztwory micelarne czy kubiczne ciekłe kryształy, są optycznie jednorodne i przejrzyste, natomiast anizotropowe fazy ciekłokrystaliczne rozpraszają światło, przez co wydają się w różnym stopniu mętne. Obserwacja próbek w świetle spolaryzowanym, przy użyciu skrzyżowanych polaryzatorów, pozwala na ich proste rozróżnienie: fazy izotropowe dają obraz ciemny, podczas gdy anizotropowe – jasny [1]. Poszczególne typy faz anizotropowych można identyfikować na podstawie charakterystycznych tekstur

widocznych w mikroskopie polaryzacyjnym [76]. Pozwala to m.in. odróżnić fazy heksagonalne od lamelarnych. Heksagonalne ciekłe kryształy posiadają strukturę wachlarzowatą i nieregularną, podczas gdy lamelarne ciekłe kryształy przypominają krzyże maltańskie lub smugi oleju [4]. Rysunek 12 przedstawia mikrofotografie anizotropowych liotropowych faz ciekłokrystalicznych w układach amfifilowych dwu- oraz trójskładnikowych.



Rysunek 12. Mikrofotografie anizotropowych liotropowych faz ciekłokrystalicznych w układach amfifilowych: (a) faza heksagonalna normalna E, (b) faza heksagonalna odwrócona F, (c) mezofaza C (pośrednia między L_1 a D, tzw. faza "kwadratowa" normalna), (d) mezofaza K (pośrednia między D a L_2, tzw. faza "kwadratowa" odwrócona), (e) mezofaza R (pośrednia między E a D, faza "prostokątna" normalna), (f) faza lamelarna D (dwuwarstwowa), (g) faza lamelarna D_s (jednowarstwowa), (h) mezofaza B (pośrednia między L_1 a D, o zaburzonej strukturze warstwowej) [76].

Figure 12. Micrographs of anisotropic lyotropic liquid crystalline phases in amphiphilic systems: (a) normal hexagonal phase E, (b) inverted hexagonal phase F, (c) mesophase C (intermediate between L_1 and D, the so-called normal "square" phase), (d) mesophase K (intermediate between D and L_2, the so-called inverted "square" phase), (e) mesophase R (intermediate between E and D, normal "rectangular" phase), (f) lamellar phase D (bilayer), (g) lamellar phase D_s (monolayer), (h) mesophase B (intermediate between L_1 and D, with a disordered layered structure) [76].

3.5.3. DYNAMICZNE ROZPRASZANIE ŚWIATŁA (DLS)

DLS jest techniką pomiarową opartą na analizie czasowych fluktuacji intensywności światła rozproszonego przez cząstki znajdujące się w zawiesinie [77]. W momencie, w którym wiązka laserowa przechodzi przez badaną próbkę, cząstki rozpraszają światło w różnych kierunkach, a intensywność tego rozproszenia ulega charakterystycznym zmianom w czasie.

Fluktuacje intensywności analizowane są za pomocą funkcji autokorelacji, która pozwala określić skalę czasową tych zmian. Na tej podstawie wyznaczany jest współczynnik dyfuzji cząstek, a następnie – w oparciu o równanie Stokesa-Einsteina – ich promień hydrodynamiczny [78]:

$$R_h = \frac{kT}{6\pi\eta D} \tag{5}$$

gdzie R_h – promień hydrodynamiczny cząstki, k – stała Boltzmanna, T – temperatura bezwzględna, η – lepkość ośrodka, D – współczynnik dyfuzji.

Technika DLS znajduje szerokie zastosowanie w charakterystyce układów koloidalnych, m.in. do określania rozkładu wielkości kropel w emulsjach [79]. Monitorowanie zmian średniego rozmiaru cząstek w czasie umożliwia również ocenę stabilności układu [43].

W przypadku niektórych układów micelarnych wzrost zawartości wody prowadzi początkowo do zmniejszania rozmiarów agregatów [80], co wynika z niedopasowania rzeczywistej krzywizny kropli do krzywizny spontanicznej warstwy międzyfazowej. W takiej sytuacji układ dąży do minimalizacji energii poprzez redukcję powierzchni międzyfazowej, co prowadzi do kurczenia się kropli i osiągnięcia granicy solubilizacji. Dalsze zwiększanie zawartości wody może prowadzić do konkurujących efektów. Z jednej strony, zmiana właściwości warstwy międzyfazowej może umożliwiać dostosowanie jej krzywizny do wartości preferowanej, co sprzyja reorganizacji mikrostruktury oraz powstawaniu większych i bardziej złożonych agregatów, w tym struktur niesferycznych (typ II równowagi fazowej). Z drugiej strony, w przypadku przekroczenia zdolności solubilizacyjnej układu, nadmiar wody ulega wydzieleniu jako odrębna faza, co prowadzi do zmętnienia i przejścia w układ dwufazowy (typ I równowagi fazowej). Ostateczny przebieg zmian zależy od równowagi między krzywizną spontaniczną, elastycznością warstwy międzyfazowej oraz oddziaływaniem między agregatami. Rozważania termodynamiczne dotyczące tego mechanizmu przedstawiono w pracy [81].

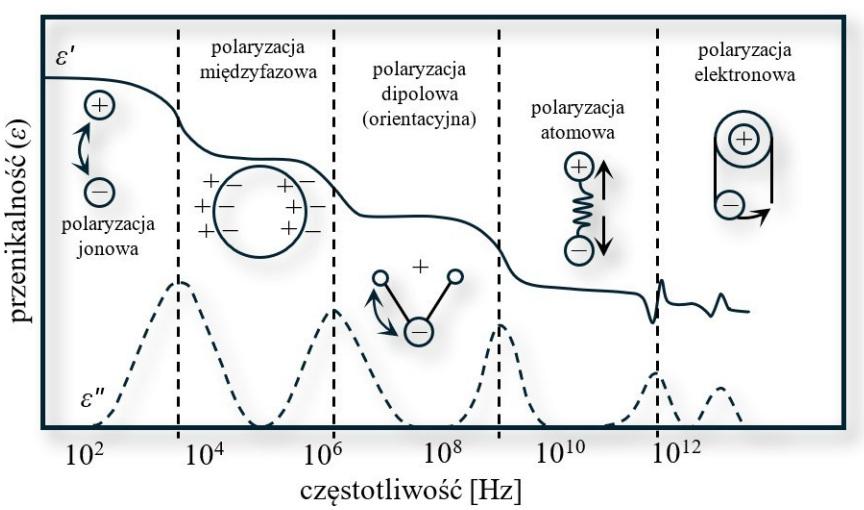
3.5.4. SPEKTROSKOPIA DIELEKTRYCZNA

Spektroskopia dielektryczna jest metodą badawczą umożliwiającą analizę oddziaływania promieniowania elektromagnetycznego z materią w szerokim zakresie częstotliwości – od ok. 10^{-3} do nawet 10^{12} Hz [82]. Podstawy tej metody zostały sformułowane przez Debye'a w 1929 r. [83].

Odpowiedź materiału na działanie zewnętrznego pola elektrycznego opisuje zespolona przenikalność elektryczna $\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega)$, która odzwierciedla trzy główne mechanizmy [82]: (i) reorientację dipoli molekularnych, (ii) transport nośników ładunku (dyfuzja translacyjna elektronów, jonów lub dziur), (iii) polaryzację międzyfazową Maxwella-Wagnera-Sillarsa [84-86] w skali mezoskopowej oraz polaryzację elektrodową w skali makroskopowej. Każdy z tych procesów wykazuje specyficzne cechy [82].

Tabela 6. Rodzaje polaryzacji w materiałach dielektrycznych [82, 87, 88].
Table 6. Types of polarization in dielectric materials [82, 87, 88].

rodzaj polaryzacji	mechanizm	skala czasowa	zakres częstotliwości
elektronowa	przesunięcie chmury elektronowej względem jądra	10^{-12} s	10^{13}–10^{16} Hz zakres światła widzialnego i nadfioletu
atomowa/jonowa	przesunięcie jonów lub deformacja wiązań chemicznych	wolniejsza od elektronowej	10^{10}–10^{14} Hz światło podczerwone
orientacyjna	uporządkowanie trwałych dipoli w zewnętrznym polu elektrycznym	zależy od temperatury i lepkości	10^{2}–10^{11} Hz mikrofale
MWS	gromadzenie ładunku na wewnętrznych granicach faz	wolna	10^{2}–10^{8} Hz; fale radiowe
elektrodowa i jonowa	gromadzenie ładunku na granicy próbka/elektroda	dosyć wolna, zależna od geometrii układu pomiarowego	$<10^{3}$ Hz



Rysunek 13. Mechanizmy polaryzacji dielektrycznej w funkcji częstotliwości pola elektrycznego [89].
Figure 13. Dielectric polarization mechanisms as a function of the electric field frequency [89].

Podstawowym mechanizmem odpowiedzi dielektryków na działanie zewnętrznego pola elektrycznego jest polaryzacja elektryczna. Polega ona na przesunięciu ładunków elektrycznych w obrębie atomów, cząsteczek lub faz materiału oraz reorientacji trwałych momentów dipolowych. Wszystkie rodzaje

polaryzacji prowadzą do powstania makroskopowego momentu dipolowego [87]. W zależności od natury tych procesów wyróżnia się kilka rodzajów polaryzacji zestawionych w Tabeli 6. Zakresy częstotliwości odpowiadające poszczególnym mechanizmom polaryzacji przedstawiono schematycznie na Rysunku 13.

W układach mikroemulsji obserwuje się szereg procesów relaksacyjnych, których charakter zależy od ich struktury oraz dynamiki (Tabela 7). Badania te, choć rzadziej wykonywane, pozwalają na wyciągnięcie ważnych wniosków na temat rodzaju tworzących się struktur. Relaksacje w zakresie niskich częstotliwości (kHz–MHz) przypisywane są zwykle polaryzacji międzyfazowej. W zakresie pośrednim (MHz–GHz) dominują zjawiska wynikające z obecności wody "związanej" oraz ruchów grup polarnych surfaktantów, natomiast przy wysokich częstotliwościach (ok. 20 GHz) widoczna jest charakterystyczna relaksacja wody "wolnej".

Tabela 7. Procesy relaksacyjne w wybranych układach – dane literaturowe.
Table 7. Relaxation processes in selected systems – literature data.

układ	**zakres częstotliwości**	**przypisany proces**
TX-100/ciecz jonowa/cykloheksan [90]	100 MHz	MWS
	1 GHz	-
	10 GHz	-
Igepal/woda/cykloheksan [91]	<10 GHz	woda "związana"
mikroemulsje W/O stabilizowane AOT [69]	1 MHz (LF)	woda "związana"
	60 MHz (HF)	ruch grupy głowy względem hydrofobowego ogona (polaryzacja surfaktantu)
	20 GHz (MW)	woda "wolna"
materiały wilgotne (żywność) [92]	0,1 MHz	MWS
	100 MHz	woda "związana"
	20 GHz	woda "wolna"
TX-100/toluen/woda [70]	700 kHz–25 MHz	MWS

Wraz ze wzrostem temperatury lub zawartości wody w układach mikroemulsji może wystąpić zjawisko perkolacji dielektrycznej, objawiające się gwałtownym wzrostem przewodnictwa i przenikalności dielektrycznej [69].

Zjawisko to opisuje się za pomocą dwóch modeli: statycznego oraz dynamicznego [71].

W modelu statycznym perkolacja polega na tworzeniu ciągłych struktur (kanałów) fazy wodnej i olejowej. Dzieje się tak jeśli ułamek objętościowy wody jest większy od pewnej wartości krytycznej φ_c. W pobliżu progu perkolacji przewodnictwo mierzone dla niskich częstotliwości podlega uniwersalnym prawom skalowania [71]:

$$\sigma \approx (\phi_c - \phi)^{-s}, \phi < \phi_c \quad (6)$$

$$\sigma \approx (\phi - \phi_c)^{\mu}, \phi > \phi_c \quad (7)$$

gdzie wartości wykładników krytycznych wynoszą odpowiednio s = 0,7 i μ = 1,9.

W modelu dynamicznym zakłada się, że przewodnictwo wynika z przejściowego tworzenia klastrów oraz wymiany ładunku miedzy micelami, bez konieczności powstawania ciągłej sieci. W tym przypadku suma wykładników krytycznych wynosi μ (=1,9) + s (=1,2) = 3,10 [71].

3.5.5. NIELINIOWY EFEKT DIELEKTRYCZNY (NDE)

Jeszcze rzadziej niż konwencjonalne badania dielektryczne w emulsjach wykonywane są pomiary nieliniowego efektu dielektrycznego. Metoda ta okazuje się niezwykle czuła na mikroniejednorodność i dostarcza informacji często trudnych do uzyskania innymi technikami badawczymi.

Nieliniowy efekt dielektryczny opisuje zmianę przenikalności elektrycznej materiału pod wpływem silnego pola elektrycznego. Jego miarą jest inkrement NDE [93]:

$$\Delta\varepsilon_{\mathrm{NDE}} = \varepsilon_{\mathrm{E}} - \varepsilon_{\mathrm{E}\to 0} \quad (8)$$

gdzie ε_{E} – przenikalność dielektryczna badanego układu zmierzona w obecności silnego pola elektrycznego o natężeniu E, $\varepsilon_{\mathrm{E}\to 0}$ – przenikalność dielektryczna badanego układu zmierzona w obecności słabego pola elektrycznego (E→0). Wartość tej wielkości może być ujemna lub dodatnia (anomalny inkrement NDE), w zależności od charakteru oddziaływań międzycząsteczkowych. W prostych cieczach dipolowych inkrement NDE powinien być ujemny i proporcjonalny do kwadratu natężenia pola elektrycznego [93]. Pojawienie się dodatniego inkrementu NDE może wynikać z różnych mechanizmów, których wspólną cechą jest zwiększenie się momentu dipolowego (cząsteczek, kompleksów, makroskopowych struktur) pod wpływem silnego pola elektrycznego. Zwykle rozważanych jest kilka mechanizmów:

- zmiany równowagi asocjacyjnej (przejście struktur cyklicznych w łańcuchowe) [94],
- zmiany konformacyjne cząsteczek [95],

- zjawiska krytyczne w cieczach i mieszaninach cieczy [96],
- przejścia fazowe typu izotropowego-mezofazowego w ciekłych kryształach [97].

W prostych cieczach dipolowych NDE ma wartość ujemną, rzędu 10^{-18}–10^{-16} [98]. Dla wody efekt też jest ujemny i wynosi około 10^{-15} m^2/V^2 [99], natomiast dla węglowodorów jest dodatni i osiąga wartości rzędu 10^{-20} m^2/V^2 [100].

W układach micelarnych tworzonych przez surfaktanty jonowe, takich jak mieszanina AOT/izooktan/woda, obserwuje się bardzo duże efekty, sięgające nawet $5 \cdot 10^{-13}$ m^2/V^2 [101]. Zaproponowany mechanizm zakłada migrację kationów sodu wewnątrz rdzenia miceli pod wpływem zewnętrznego pola elektrycznego [101, 102]. Powstające w ten sposób makrodipole tłumaczą duży dodatni efekt NDE w mikroemulsjach typu W/O stabilizowanych przez jonowy surfaktant. W interpretacji zaobserwowanych efektów NDE rozważa się również udział migracji miceli w polu elektrycznym, prowadzącej do silnej polaryzacji elektrod, a tym samym do pozornego wzrostu efektu NDE [103].

W oparciu o badania NDE dosyć łatwo jest odróżnić fazy micelarne od ciekłokrystalicznych. NDE w materiałach ciekłokrystalicznych stanowi wyjątkowo czuły wskaźnik zmian orientacyjnego uporządkowania cząsteczek, szczególnie w pobliżu przejścia fazowego między fazą izotropową a nematyczną [102]. W fazie izotropowej, jeszcze przed pojawieniem się uporządkowania nematycznego, można obserwować symptomy tworzenia się nowej fazy w postaci fluktuacji prenematycznych, czyli lokalnego, chwilowego uporządkowania cząsteczek. Pomiary NDE stanowią zatem przydatne narzędzie do badania dynamiki oraz mechanizmu przejść fazowych w ciekłych kryształach [93, 104].

PODSUMOWANIE

Surfaktanty – jako związki amfifilowe – wykazują zdolność do adsorpcji na granicach faz i obniżania napięcia międzyfazowego. Ich właściwości fizykochemiczne i tendencja do stabilizowania określonego typu emulsji (O/W lub W/O) można przewidywać przy wykorzystaniu klasycznych koncepcji, takich jak współczynnik równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB) oraz parametr krytycznego upakowania (CPP). Parametry te pozwalają określić preferowaną krzywiznę warstwy międzyfazowej oraz przewidzieć rodzaj agregatów powstających w wyniku samoorganizacji cząsteczek surfaktantu.

W zależności od składu, temperatury oraz warunków przygotowania mieszaniny olej/woda/surfaktant mogą tworzyć się różne rodzaje dyspersji:

- makroemulsje i nanoemulsje – układy termodynamicznie niestabilne, różniące się przede wszystkim rozmiarem kropel oraz stopniem stabilności kinetycznej,
- mikroemulsje – układy termodynamicznie stabilne, przezroczyste i wysoce dynamiczne.

Po przekroczeniu krytycznego stężenia micelizacji (CMC) cząsteczki surfaktantu ulegają samoorganizacji, prowadzącej do powstawania różnorodnych agregatów. Wśród nich wyróżnia się agregaty ograniczone, takie jak micele normalne, liposomy i micele odwrócone, oraz struktury nieograniczone, do których należą fazy ciekłokrystaliczne – heksagonalne, lamelarne i kubiczne. Szczególną grupę stanowią micele odwrócone, dla których istotnym parametrem strukturalnym jest stopień uwodnienia miceli W_0, determinujący wielkość agregatów oraz organizację cząsteczek wody wewnątrz ich rdzenia. W zależności od stopnia uwodnienia woda może występować w postaci związanej lub wykazywać właściwości zbliżone do wody "wolnej", co wpływa na dynamikę i właściwości całego układu.

Pełna charakterystyka tak złożonych struktur wymaga zastosowania komplementarnych metod badawczych:

- pomiary lepkości – dostarczają wstępnych informacji o rodzaju występujących faz oraz stopniu ich uporządkowania,
- mikroskopia polaryzacyjna – umożliwia identyfikację anizotropowych faz ciekłokrystalicznych na podstawie charakterystycznych struktur optycznych,
- dynamiczne rozpraszanie światła (DLS) – pozwala wyznaczać promień hydrodynamiczny agregatów oraz monitorować zmiany ich rozmiaru i procesy destabilizacji układu,
- metody dielektryczne – spektroskopia dielektryczna umożliwia analizę procesów relaksacyjnych związanych z ruchem grup polarnych surfaktantów oraz dynamiką wody "wolnej" i "związanej", a także badanie zjawiska perkolacji. Z kolei pomiary nieliniowego efektu dielektrycznego (NDE) stanowią wyjątkowo czułe narzędzie do wykrywania mikroniejednorodności, badania procesów samoorganizacji oraz obserwacji fluktuacji prenematycznych poprzedzających przejścia fazowe w ciekłych kryształach.

Zrozumienie zależności pomiędzy budową surfaktantów, zachowaniem fazowym oraz mikrostrukturą układów stanowi podstawę racjonalnego projektowania nowoczesnych układów koloidalnych o pożądanych właściwościach fizykochemicznych i użytkowych. Wiedza ta ma istotne znaczenie zarówno dla

badań podstawowych nad procesami samoorganizacji surfaktantów, jak i dla praktycznych zastosowań emulsji oraz mikroemulsji w chemii, farmacji, kosmetologii i inżynierii materiałowej.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną serdecznie podziękować Profesorowi Zbigniewowi Galewskiemu za życzliwość, cenne rady oraz wsparcie merytoryczne.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] Kronberg, B., Holmberg, K., Lindman, B. *Surface Chemistry Of Surfactants And Polymers*. John Wiley & Sons, 2014.
[2] Griffin, W. C. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **1** (1949): 311.
[3] Griffin, W. C. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **5** (1954): 249.
[4] Rosen, M. J., Kunjappu, J. T. *Surfactants And Interfacial Phenomena*. John Wiley & Sons, 2012.
[5] Cheng, K. C., et al. *Heliyon* **6.5** (2020).
[6] Fung, H. K., Wibowo, C., Ng, K. M. *Computer Aided Chemical Engineering* **23** (2007): 239–274.
[7] Bancroft, W. D. *The Journal of Physical Chemistry* **17.6** (1913): 501.
[8] Everett, D. H. *Pure and Applied Chemistry* **31.4** (1972): 577.
[9] Tadros, T. F. *Emulsion Science and Technology* **1.1** (2009): 1.
[10] Matsumoto, S., Kitayama, T., Koh, Y. *Journal of Japan Oil Chemists' Society* **34.9** (1985): 688.
[11] Davies, J. T. *Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity* **1** (1957).
[12] Gupta, A., et al. *Soft Matter* **12.11** (2016): 2826.
[13] Calvo, P., Vila-Jato, J. L., Alonso, M. J. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **85.5** (1996): 530.
[14] Ugelstad, J., El-Aasser, M. S., Vanderhoff, J. W. *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition* **11.8** (1973): 503.
[15] Sagitani, H. *Journal of the American Oil Chemists' Society* **58.6** (1981): 738.
[16] Nakajima, H., Tomomasa, S., Okabe, M. *Proceedings of the First World Emulsion Conference* **1** (1993).
[17] Tadros, T., et al. *Advances in Colloid and Interface Science* **108** (2004): 303.
[18] Porras, M., et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **324.1–3** (2008): 181.
[19] Winsor, P. A. *Transactions of the Faraday Society* **44** (1948): 376.
[20] Tartaro, G., et al. *Nanomaterials* **10.9** (2020): 1657.
[21] Schulman, J. H., Stoeckenius, W., Prince, L. M. *The Journal of Physical Chemistry* **63.10** (1959): 1677.
[22] McClements, D. J. *Food Emulsions: Principles, Practices, And Techniques*. CRC Press, 2004.
[23] Solans, C., et al. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **10.3–4** (2005): 102.
[24] Fryd, M. M., Mason, T. G. *Annual Review of Physical Chemistry* **63.1** (2012): 493.
[25] Meleson, K., Graves, S., Mason, T. G. *Soft Materials* **2.2–3** (2004): 109.
[26] Delmas, T., et al. *Langmuir* **27.5** (2011): 1683.
[27] Wooster, T. J., Golding, M., Sanguansri, P. *Langmuir* **24.22** (2008): 12758.
[28] Gothsch, T., et al. *Chemical Engineering & Technology* **34.3** (2011): 335.

[29] Feng, J., et al. *Nature Physics* **10.8** (2014): 606.
[30] Fryd, M. M., Mason, T. G. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **1.23** (2010): 3349.
[31] Forgiarini, A., et al. *Langmuir* **17.7** (2001): 2076.
[32] Davies, J. T. *Chemical Engineering Science* **42.7** (1987): 1671.
[33] Anton, N., Vandamme, T. F. *International Journal of Pharmaceutics* **377.1-2** (2009): 142.
[34] McClements, D. J., Rao, J. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **51.4** (2011): 285.
[35] Solans, C., Solé, I. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **17.5** (2012): 246.
[36] Izquierdo, P., et al. *Langmuir* **18.1** (2002): 26.
[37] Roger, K., Cabane, B., Olsson, U. *Langmuir* **26.6** (2010): 3860.
[38] Forgiarini, A., et al. *Trends in Colloid and Interface Science* **XIV** (2000): 36.
[39] Forgiarini, A., et al. *Trends in Colloid and Interface Science* **XV** (2001): 184.
[40] Ostertag, F., Weiss, J., McClements, D. J. *Journal of Colloid and Interface Science* **388.1** (2012): 95.
[41] Pey, C. M., et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **288.1–3** (2006): 144.
[42] Saberi, A. H., Fang, Y., McClements, D. J. *Journal of Colloid and Interface Science* **411** (2013): 105.
[43] Porras, M., et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **249.1–3** (2004): 115.
[44] Mason, T. G., et al. *Journal of Physics: Condensed Matter* **18.41** (2006): R635.
[45] Mewis, J., Wagner, N. J. *Colloidal Suspension Rheology*. Cambridge University Press, 2012.
[46] Wang, Y., et al. *RSC Advances* **12.47** (2022): 30658.
[47] Srivastava, A., et al. *Langmuir* **34.4** (2018): 1520.
[48] Friberg, S., Mandell, L., Larsson, M. *Journal of Colloid and Interface Science* **29.1** (1969): 155.
[49] Huibers, P. D. T., Shah, D. O. *Langmuir* **13.21** (1997): 5762.
[50] Davies, R., Graham, D. E., Vincent, B. *Journal of Colloid and Interface Science* **116.1** (1987): 88.
[51] Koneva, A. S., et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **518** (2017): 273.
[52] Hansen, C. M. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*. CRC Press, 2007.
[53] Israelachvili, J. N., Mitchell, D. J., Ninham, B. W. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics* **72** (1976): 1525.
[54] Israelachvili, J. N., Mitchell, D. J., Ninham, B. W. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* **470.2** (1977): 185.
[55] Mitchell, D. J., Ninham, B. W. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics* **77.4** (1981): 601.
[56] Tanford, C. *The Hydrophobic Effect: Formation Of Micelles And Biological Membranes*. 2nd ed. Wiley, 1980.
[57] Fontell, K. *Colloid and Polymer Science* **268.3** (1990): 264.
[58] Kabalnov, A., et al. *Colloid and Polymer Science* **274.4** (1996): 297.
[59] Li, H., et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **495** (2016): 221.
[60] Hendrikse, R. L., et al. *The Journal of Physical Chemistry B* **127.20** (2023): 4676.
[61] Fletcher, P. D., Howe, A. M., Robinson, B. H. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **83.4** (1987): 985.
[62] Lindman, B., Stilbs, P., Moseley, M. E. *Journal of Colloid and Interface Science* **83.2** (1981): 569.

[63] Arsene, M. L., et al. *Processes* **9.2** (2021): 345.
[64] Menger, F. M., Donohue, J. A., Williams, R. F. *Journal of the American Chemical Society* **95.1** (1973): 286.
[65] Menger, F. M., Saito, G. *Journal of the American Chemical Society* **100.14** (1978): 4376.
[66] Venables, D. S., Huang, K., Schmuttenmaer, C. A. *The Journal of Physical Chemistry B* **105.38** (2001): 9132.
[67] Gębicki, J. L. *Central European Journal of Chemistry* **2.2** (2004): 371.
[68] Chhaya, U., Ingale, S. *The Open Biotechnology Journal* **10.1** (2016).
[69] Lunev, I. V., et al. *International Journal of Molecular Sciences* **26.15** (2025): 7152.
[70] Chen, K., Zhao, K. *Colloid and Polymer Science* **292.3** (2014): 557.
[71] Ponton, A., Bose, T. K., Delbos, G. *The Journal of Chemical Physics* **94.10** (1991): 6879.
[72] Ren, Y., et al. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **452** (2014): 95.
[73] Chen, S. H. *Annual Review of Physical Chemistry* **37.1** (1986): 351.
[74] Fenn, E. E., Wong, D. B., Fayer, M. D. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106.36** (2009): 15243.
[75] van der Loop, T. H., et al. *The Journal of Chemical Physics* **137.4** (2012).
[76] Ekwall, P. *Advances in Liquid Crystals* **1** (1975): 1.
[77] Shi, X., Qi, D., Lin, C., Li, J. *APL Materials* **12.11** (2024): 110602.
[78] Stetefeld, J., McKenna, S. A., Patel, T. R. *Biophysical Reviews* **8.4** (2016): 409.
[79] Chaikov, L. L., et al. *Physics of Wave Phenomena* **27.2** (2019): 87.
[80] Zhu, D. M., Feng, K. I., Schelly, Z. A. *The Journal of Physical Chemistry* **96.5** (1992): 2382.
[81] Leung, R., Shah, D. O. *Journal of Colloid and Interface Science* **120.2** (1987): 330.
[82] Kremer, F., Schönhals, A. *Broadband Dielectric Spectroscopy*. Springer, 2002.
[83] Debye, P. J. W. *Polare Molekeln*. Verlag von S. Hirzel, 1929.
[84] Maxwell, J. C. A *Treatise on Electricity and Magnetism. Vol. 1.* Cambridge University Press, 1954.
[85] Wagner, K. W. *Archiv für Elektrotechnik* **2.9** (1914): 371.
[86] Sillars, R. W. *Institution of Electrical Engineers-Proceedings of the Wireless Section* **12.35** (1937): 139.
[87] Janik, J. M. *Fizyka Chemiczna*. PWN, 1989.
[88] Smith, G., Duffy, A. P., Shen, J., Olliff, C. J. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **84.9** (1995): 1029.
[89] Tehrani, F. D., O'Toole, M. D., Collins, D. J. *Lab on a Chip* **25.5** (2025): 837.
[90] Lian, Y., Zhao, K. *New Journal of Chemistry* **42.4** (2018): 2605.
[91] Zhang, J., Yan, Y., Liu, L., Zhang, W. *Optics Letters* **22.1** (2024): 013001.
[92] Jiao, Y. *Evaluation Technologies for Food Quality* (2019): 595.
[93] Rzoska, S. J., Drozd-Rzoska, A., Starzonek, S. *Nonlinear Dielectric Spectroscopy* (2018): 187.
[94] Małecki, J., Balanicka, S., Nowak, J. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics* **76** (1980): 42.
[95] Nowak, J., Małecki, J. *Chemical Physics Letters* **116.1** (1985): 55.
[96] Rzoska, S. J., Chrapeć, J., Zioło, J. *International Journal of Thermophysics* **11.6** (1990): 1087.
[97] Drozd-Rzoska, A., Rzoska, S. J., Zioło, J. *Physical Review E* **54.6** (1996): 6452.
[98] Małycha, K., et al. *Proceedings of the 13th International Conference on Electromagnetic Wave Interaction with Water and Moist Substances (ISEMA)* (2021): 1.

[99] Kołodziej, H. A., Jones, G. P., Davies, M. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics* **71** (1975): 269.
[100] Chełkowski, A. *Fizyka Dielektryków*. PWN, 1979.
[101] Małycha, K., Pocheć, M., Orzechowski, K. *Journal of Molecular Liquids* **291** (2019): 111344.
[102] Małycha, K., et al. *Journal of Molecular Liquids* **330** (2021): 115335.
[103] Małycha, K., Burakowski, A., Orzechowski, K., *J. Mol. Structure* **1318** (2024) 139370.
[104] Małecki, J., Zioło, J. *Chemical Physics* **35.1–2** (1978): 187.
[105] Drozd-Rzoska, A., Rzoska, S.J., Czupryński, K., *Phys. Rev. E* **61** (2000) 5355.

Praca wpłynęła do Redakcji 29 maja 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.12

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

SREBROWE KOMPLEKSY ORGANICZNE Z LIGANDAMI CYKLICZNYMI – NOWE PERSPEKTYWY BIOPOTENCJAŁU

SILVER ORGANIC COMPLEXES WITH CYCLIC LIGANDS – NEW BIOPOTENTIAL PERSPECTIVES

Piotr Michałowski[1], Oliwier Rozalik[1], Wiktoria Majewska[1], Katarzyna Bielicka-Daszkiewicz[1,*]

[1]Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej, Politechnika Poznańska, Berdychowo 4, 60-965 Poznań
**e-mail: katarzyna.bielicka-daszkiewicz@put.poznan.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Kompleksy srebrowe związków cyklicznych
1.1. Przegląd symetrycznych kompleksów srebrowych
1.2. Przegląd asymetrycznych kompleksów srebrowych
1.3. Kompleksy srebra z ligandami pochodzenia naturalnego
1.4. Nanomateriały srebrowe
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Piotr Michałowski ukończył Politechnikę Poznańską, uzyskując w 2022 roku tytuł inżyniera w zakresie inżynierii chemicznej, a w 2023 roku tytuł magistra inżyniera w dyscyplinie nauk chemicznych. Od 2023 roku jest doktorantem Politechniki Poznańskiej w tej samej dyscyplinie. Od 2022 roku aktywnie działa naukowo w Pracownii Chemii Medycznej Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN obecnie w roli specjalisty ds. rozwoju produktów. Brał udział w licznych krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, a także współorganizował trzy edycje Ogólnopolskej Konferencji Naukowej PUTChemikon. Jest autorem dwóch publikacji naukowych z zakresu chemii organicznej i medycznej oraz uczestnikiem programu mentorskiego ACS MEDI YMCC 2024–2025. Obecnie realizuje czynną współpracę naukową z ośrodkami z Włoch, Indii, Hiszpanii oraz Stanów Zjednoczonych. Za swoje osiągnięcia został uhonorowany tytułem Wybitnego Absolwenta Politechniki Poznańskiej w 2023 roku.

ORCID: 0009-0004-3187-9174

Oliwier Rozalik jest studentem trzeciego roku Wydziału Technologii Chemicznej na Politechnice Poznańskiej. Jego zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej, a w szczególności na tematyce farmakologicznej. Aktywnie udziela się w ramach rozwijania aktywności biologicznej aromatycznych kompleksów srebrowych.

ORCID: 0009-0009-3365-1698

Wiktoria Majewska jest studentką trzeciego roku Wydziału Technologii Chemicznej na Politechnice Poznańskiej. Swoje zainteresowania naukowe rozwijała na kierunku Chemical Technology oraz w ramach projektu, pracując nad analizą aromatycznych kompleksów i nanocząstek srebra. Chętnie angażuje się w uczelnianych inicjatywach naukowych.

ORCID: 0009-0009-0557-4031

Dr hab. inż. Katarzyna Bielicka-Daszkiewicz jest absolwentką Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, gdzie w 1995 roku uzyskała tytuł magistra inżyniera. W 2001 roku obroniła doktorat na tej samej uczelni, przedstawiając rozprawę dotyczącą zastosowania ekstrakcji do fazy stałej i chromatografii gazowej w badaniach produktów biodegradacji. W 2013 roku na Politechnice Gdańskiej uzyskała stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych. Od 1995 roku jest związana zawodowo z Politechniką Poznańską, gdzie prowadzi działalność dydaktyczną i naukową. Jest autorką artykułów naukowych oraz licznych wystąpień konferencyjnych, jest współautorką dwóch patentów z zakresu technik ekstrakcyjnych. Otrzymała wielokrotnie nagrody Rektora Politechniki Poznańskiej za osiągnięcia naukowe.

ORCID: 0000-0002-8280-3311

ABSTRACT

Srebro od wieków znane jest ze swoich właściwości antyseptycznych i znalazło szerokie zastosowanie w medycynie, przemyśle i technologii. Współcześnie szczególne znaczenie zyskały nanocząstki srebra (AgNPs) oraz kompleksy tego metalu, których unikalne właściwości fizykochemiczne przekładają się na wyjątkową aktywność biologiczną. AgNPs charakteryzują się dużą powierzchnią właściwą, zdolnością do generowania reaktywnych form tlenu oraz interakcji z błonami komórkowymi, co skutkuje silnym działaniem przeciwdrobnoustrojowym, przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym. Syntezę nanocząstek prowadzi się metodami chemicznymi, fizycznymi i biologicznymi, przy czym szczególne zainteresowanie budzą strategie zielonej chemii wykorzystujące ekstrakty roślinne lub mikroorganizmy, zapewniające biokompatybilność i kontrolę nad kształtem cząstek. Kompleksy srebra, zwłaszcza z ligandami heterocyklicznymi i siarkowymi, wykazują często wyższą aktywność niż sole tego metalu, a ich strukturalna modyfikacja umożliwia dostosowanie rozpuszczalności, biodostępności i selektywności działania. Liczne badania wskazują na synergizm AgNPs z antybiotykami wobec szczepów wieloopornych, co otwiera nowe możliwości w walce z narastającą opornością mikroorganizmów. Zastosowania srebra obejmują m.in. opatrunki i implanty medyczne, systemy dostarczania leków, kosmetyki, konserwację żywności oraz oczyszczanie środowiska. Mimo szerokiego potencjału konieczne są dalsze badania nad toksycznością, bioakumulacją i wpływem na organizmy wyższe. Rozwój metod syntezy zgodnych z zasadami zrównoważonego rozwoju oraz lepsze poznanie mechanizmów działania mogą pozwolić na pełne wykorzystanie potencjału srebra i jego nanostruktur w medycynie i technologii przyszłości.

Keywords: silver complex, cyclic ligands, natural products, nanomedicine, bacteriacidal activity

Słowa kluczowe: kompleks srebrowy, cykliczne ligandy, produkty naturalne, nanomedycyna, bakteriobójczość

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AgNPs	– nanocząstki srebra
ATP	– adenozynotrifosforan
EC_{50}	– połowa maksymalnego stężenia efektywnego
EDX/EDS	– spektroskopia dyspersji energii promieniowania rentgenowskiego
ESKAPE	– grupa wieloopornych patogenów klinicznych
FTIR	– spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera
IC_{50}	– dawka powodująca zahamowanie procesów życiowych 50% badanej populacji
LD_{50}	– dawka śmiertelna dla 50% badanych organizmów
MBC	– minimalne stężenie bakteriobójcze
MIC	– minimalne stężenie hamujące
MTT	– test cytotoksyczności oparty na soli tetrazoliowej
OMC	– metoksycynamonian etyloheksylu
PVP	– poliwinylopirolidon
ROS	– reaktywne formy tlenu
SBT	– test bakteriobójczy surowicy
SEM	– skaningowa mikroskopia elektronowa
TEM	– transmisyjna mikroskopia elektronowa
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia
XRD	– dyfrakcja promieni rentgenowskich

WPROWADZENIE

Srebro (ang. *silver*) jest metalem przejściowym naturalnie występującym na powierzchni Ziemi. Jest miękkim, ciągliwym i kowalnym ciałem stałym, które charakteryzuje się silnym metalicznym połyskiem oraz wykazuje wysokie przewodnictwo cieplne. Jony srebra mogą przyjmować różny stopień utlenienia w przedziale od +1 do +3, jednak najczęściej występuje w postaci Ag^+. Jest to spowodowane rozbudowanym systemem podpowłokowym. W szczególności rozkład elektronów walencyjnych na podpowłoki 5s oraz 4d bezpośrednio przekłada się na wysoki potencjał do komplekowania [1]. Ponadto srebro ze względu na swoje właściwości bakteriobójcze znajduje zastosowanie w produkcji nanoantybiotyków i szerokiego przekroju leków antybakteryjnych, bazujących na strukturze nanocząstek srebra.

Od tysięcy lat ludzkość używa srebra ze względu na jego różnorodne właściwości i potencjał aplikacyjny. Już 3000 lat p.n.e. potrafiono oddzielać i ekstrahować srebro z rud metalicznych. Z początku srebro używane było do wyrabiania monet, wytwarzania biżuterii i naczyń oraz oczyszczania wody [2], a zapiski Hipokratesa mówią o jego zastosowaniu w medycynie już w IV wieku p.n.e. [3]. W latach 60-tych XX wieku srebro w postaci roztworu azotanu(V) srebra(I) ($AgNO_3$) zaczęto używać do tworzenia opatrunków ran po oparzeniach. Azotan(V) srebra(I) mieszano z sulfadiazyną sodu, by wytworzyć krem antybakteryjny, który do teraz pozostaje w powszechnym użyciu [4]. Ponadto, dzięki światłoczułym właściwościom związków srebra, pierwiastek ten znalazł szerokie zastosowanie w fotografii analogowej, gdzie halogenki srebra stanowiły podstawowy składnik materiałów światłoczułych wykorzystywanych do rejestracji obrazu [3].

Srebro, jak i jego związki, są powszechnie używane jako katalizatory w wielu reakcjach chemicznych. Głównym przeznaczeniem jest produkcja tlenku etylenu. Katalizator stosowany jest w procesie utleniania etenu do tlenku etylenu i metanolu w fazie gazowej w 250°C [5]. Przykładem przemysłowego wykorzystania srebra jako katalizatora jest synteza metoksycynamonianu etyloheksylu (ang. *octyl methoxycinnamate*, OMC), związku powszechnie stosowanego jako składnik filtrów przeciwsłonecznych. Dzięki zdolności srebra do katalizowania wybranych reakcji organicznych możliwe jest efektywne otrzymywanie tego związku, który znajduje szerokie zastosowanie w produktach kosmetycznych przeznaczonych do ochrony skóry przed promieniowaniem UV [6]. Wraz z rozwojem nanotechnologii, nanocząsteczki srebra (AgNPs) znalazły swoje zastosowanie w przeciwbakteryjnych żelach leczniczych, opatrunkach, implantach, a także jako powłoki zewnętrzne w soczewkach [4]. Nanocząsteczki, ze względu na swoją budowę, mogą wnikać do ciała ludzkiego drogą kropelkową, przez skórę, przez układ trawienny lub nawet przez łożysko, przez co łatwo się wchłaniają i są coraz częściej stosowane w medycynie, a przez to system celowanego dostarczania związków srebra jest łatwiejszy i skuteczniejszy [7].

Według dostępnych badań nanocząstki srebra (AgNPs) wykazują potencjał zastosowania w terapii nowotworów. Ich aktywność biologiczna związana jest między innymi ze zdolnością do indukowania stresu oksydacyjnego, zaburzania funkcji mitochondriów oraz inicjowania procesów prowadzących do śmierci komórek nowotworowych. Ponadto wskazuje się, że AgNPs mogą stanowić obiecujący element terapii wspomagającej, jednak ich skuteczność i bezpieczeństwo wymagają dalszych badań przed wdrożeniem do rutynowej praktyki klinicznej [9].

Do syntezy nanocząstek srebra (AgNPs) wykorzystuje się szereg metod fizycznych, chemicznych oraz biologicznych, które różnią się stopniem skomplikowania, wydajnością procesu oraz właściwościami otrzymywanych nanocząstek (Tab. 1). Wśród najczęściej stosowanych technik znajdują się metody chemiczne, umożliwiające uzyskanie nanocząstek o kontrolowanym rozmiarze i kształcie. Jedną z najpopularniejszych metod jest redukcja chemiczna, w której jony srebra (Ag^+), pochodzące zazwyczaj z azotanu srebra ($AgNO_3$), ulegają redukcji do srebra metalicznego (Ag^0) pod wpływem odpowiednich czynników redukujących, takich jak borowodorek sodu, cytrynian sodu czy kwas askorbinowy. Powstałe atomy srebra tworzą zarodki krystalizacji, które następnie ulegają wzrostowi i agregacji, prowadząc do powstania nanocząstek koloidalnych. W celu zapobiegania nadmiernej aglomeracji stosuje się dodatkowo związki stabilizujące, takie jak polimer poliwinylopirolidon (PVP) czy surfaktanty, które zwiększają stabilność układu koloidalnego.

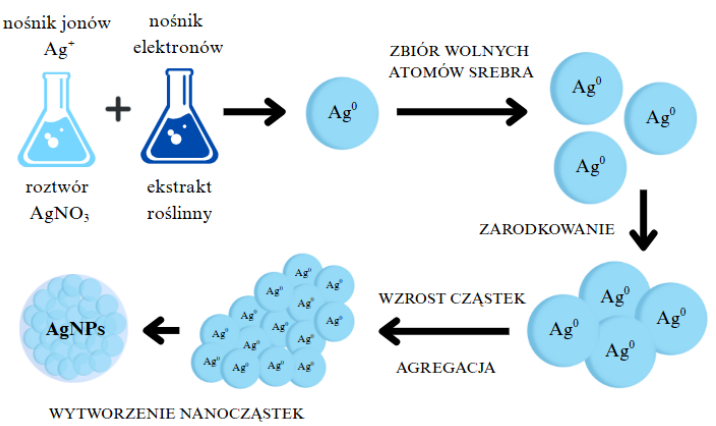
Tabela 1. Zestawienie metod wytwarzania nanocząstek [8]
Table 1. Summary of producing nanoparticles methods [8]

Nazwa metody	Rodzaj prekursora srebra	Rozmiar cząsteczek [nm]
Redukcja chemiczna	$AgNO_3$	2-650 (w zależności od użytych środków stabilizujących i redukujących)
Metoda elektrochemiczna	$AgNO_3$	~11
Synteza fizyczna	Przewody srebrowe	~10
Synteza fizyczna	$AgNO_3$	14-27

Inną szeroko stosowaną metodą jest synteza elektrochemiczna, oparta na procesach zachodzących na elektrodach zanurzonych w roztworze elektrolitu zawierającym jony srebra. W trakcie elektrolizy dochodzi do utleniania srebra na anodzie i jego redukcji na katodzie, co prowadzi do powstawania nanocząstek w środowisku reakcyjnym. Istotną zaletą tej metody jest możliwość precyzyjnej kontroli parametrów procesu, takich jak natężenie prądu, napięcie, czas elektrolizy, temperatura oraz skład elektrolitu. Parametry te wpływają bezpośrednio na wielkość, morfologię oraz stopień dyspersji otrzymywanych nanocząstek.

Dzięki temu możliwe jest uzyskanie AgNPs o wysokiej jednorodności i powtarzalnych właściwościach fizykochemicznych, co ma szczególne znaczenie w zastosowaniach biomedycznych i farmaceutycznych.

Metody fizyczne syntezy nanocząstek srebra obejmują między innymi odparowanie i kondensację, ablację laserową, pirolizę oraz techniki wykorzystujące ceramiczne elementy grzejne. W porównaniu z metodami chemicznymi pozwalają one na otrzymywanie nanocząstek o wysokiej czystości, ponieważ nie wymagają stosowania chemicznych czynników redukujących ani stabilizatorów, które mogłyby pozostawać jako zanieczyszczenia produktu końcowego. Ich wadą jest jednak zwykle większe zapotrzebowanie energetyczne oraz konieczność stosowania specjalistycznej aparatury. W trakcie procesu syntezy powstające atomy srebra ulegają zderzeniom i agregacji, inicjując proces zarodkowania (nukleacji), prowadzący do tworzenia stabilnych jąder krystalizacji. W kolejnych etapach do utworzonych zarodków przyłączają się następne atomy oraz klastry srebra, co skutkuje wzrostem nanocząstek i kształtowaniem ich końcowych właściwości fizykochemicznych.



Rysunek 1. Mechanizm zielonej syntezy nanocząstek
Figure 1. Mechanism of green nanoparticles synthesis

Odrębną grupę stanowią metody biologiczne, określane jako zielona synteza (ang. *green synthesis,* Rys. 1), wykorzystujące ekstrakty roślinne, mikroorganizmy lub biomolekuły jako naturalne czynniki redukujące i stabilizujące. Metoda ta jest uznawana za bardziej przyjazną środowisku i ekonomiczną ze względu na ograniczenie stosowania toksycznych odczynników chemicznych oraz niższe zapotrzebowanie energetyczne. W przypadku syntezy z wykorzystaniem ekstraktów roślinnych proces rozpoczyna się od przygotowania roztworu azotanu srebra ($AgNO_3$) oraz ekstraktu zawierającego związki biologicznie czynne. Po zmieszaniu reagentów związki obecne w ekstrakcie, takie jak polifenole, flawonoidy, terpenoidy, białka czy cukry redukują jony Ag^+ do srebra metalicznego (Ag^0).

Powstałe atomy srebra tworzą zarodki krystalizacji, które następnie ulegają wzrostowi, prowadząc do formowania nanocząstek. Jednocześnie obecne w ekstrakcie grupy funkcyjne, zwłaszcza hydroksylowe, karbonylowe i aminowe, adsorbują się na powierzchni nanocząstek, zapobiegając ich nadmiernej agregacji i zwiększając stabilność koloidalną układu. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie stabilnych AgNPs o pożądanych właściwościach fizykochemicznych [9].

Bakteriobójczość polega na bezpośredniej terminacji bakterii przy użyciu czynnika chemicznego, fizycznego i/lub biologicznego. Proces ten zachodzi m.in. poprzez uszkodzenie błony komórkowej, destabilizację struktur wewnętrznych komórki i/lub degradację materiału genetycznego [10]. W efekcie dochodzi do utraty integralności komórki, zaburzeń metabolicznych i ostatecznie śmierci bakteryjnej. W niektórych przypadkach środki bakteriobójcze mogą również hamować tworzenie biofilmu, co dodatkowo osłabia odporność bakterii na leczenie [11]. Warto zauważyć, że wszystkie te degradujące czy inhibujące rozrost mechanizmy mogą występować jednocześnie, intensyfikując biobójczość wobec mikroorganizmów. Istnieje również sposób hamowania rozwoju bakterii, zwany bakteriostatycznością. Polega on na zatrzymywaniu rozmnażania się bakterii przy użyciu wybranego, selektywnego czynnika. W przypadku działania bakteriostatycznego bakterie pozostają żywe, ale nie mogą się dzielić, co pozwala na ostateczną eliminację drobnoustrojów z poziomu układu odpornościowego gospodarza.

Badania bakteriobójczości można realizować różnymi metodami. Jedną z nich jest określanie minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost danego szczepu bakterii [12]. W badaniu przygotowywana jest seria rozcieńczeń badanego środka, kolejno podaje się standardową liczbę komórek bakteryjnych. Następnie przeprowadza się inkubację szczepów przy jednoczesnej kontroli najniższego stężenie przy jakim zauważalne jest zatrzymanie lub spadek wzrostu [13]. Istnieje również podobna technika działająca w analogiczny sposób, czyli analiza minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC).

Różni się ona jedynie końcowym etapem, gdzie szukany jest skuteczny zakres dawek powodujących bakteriobójczość.

Ponadto wyróżnia się także test bakteriobójczy surowicy (SBT), który służy do monitorowania skuteczności leczenia antybiotykami podczas terapii. W odróżnieniu od wcześniej opisanych metod laboratoryjnych, SBT uwzględnia stężenie leku osiągane w organizmie pacjenta oraz aktywność składników surowicy. Test ten opiera się na badaniu funkcjonalnym, oceniającym zdolność surowicy do eliminacji bakterii, z udziałem zarówno antybiotyków, jak i układu odpornościowego (uwzględniając przeciwciała oraz dopełniacze) [14].

Bakteriobójczość może zależeć od kilku czynników. Jednym z nich jest czas kontaktu substancji/preparatu z bakterią. Zbyt krótki czas działania czynnika może jedynie spowolnić rozmnażanie bakterii, nie prowadząc do ich eliminacji [15]. Dlatego kluczowe jest dobranie odpowiedniego czasu ekspozycji. Kolejnym istotnym czynnikiem jest zmiana wartości pH.

Dla niektórych bakterii zmiana kwasowości lub zasadowości środowiska, jak również stężenie badanej substancji, może zwiększać skuteczność działania substancji bakteriobójczych. Zbyt duże rozcieńczenie może sprawić, że środek nie będzie w stanie skutecznie eliminować bakterii.

1. KOMPLEKSY SREBROWE ZWIĄZKÓW CYKLICZNYCH

Jony srebra(I) charakteryzują się znaczną zdolnością do tworzenia kompleksów koordynacyjnych z ligandami o zróżnicowanej budowie chemicznej, co umożliwia otrzymywanie związków o odmiennych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych. Kompleksy przedstawione na rysunku 2 ilustrują różnorodność architektur molekularnych osiąganą poprzez modyfikację liczby oraz rozmieszczenia aromatycznych fragmentów ligandów, a także zmianę liczby atomów donorowych uczestniczących w koordynacji jonu Ag(I). Większość zaprezentowanych struktur zawiera liczne układy aromatyczne i heteroaromatyczne, jednak różnią się one zarówno stopniem sprzężenia elektronowego, jak i położeniem względem centrum metalicznego. W konsekwencji kompleksy te wykazują zróżnicowaną geometrię koordynacyjną oraz odmienną stabilność termodynamiczną i kinetyczną.

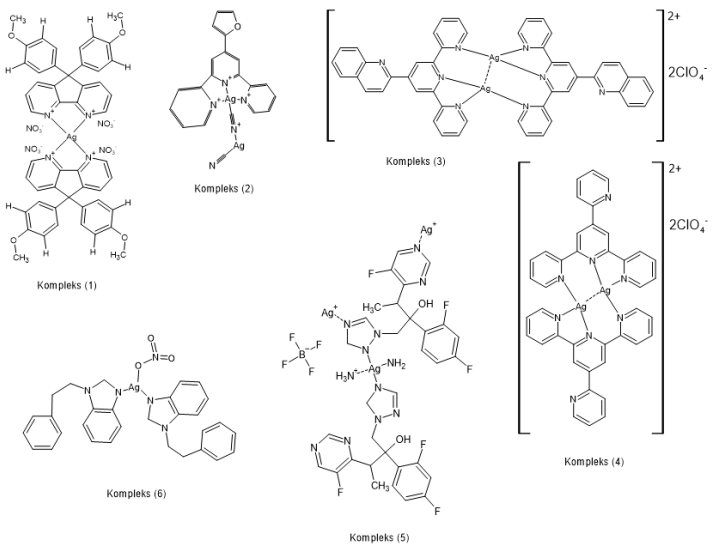
Na uwagę zasługuje również zróżnicowanie liczby segmentów ligandowych otaczających jon srebra. W niektórych strukturach centrum Ag(I) koordynowane jest przez pojedynczy ligand wielodentny, podczas gdy w innych występują rozbudowane układy zawierające kilka aromatycznych fragmentów zdolnych do jednoczesnego oddziaływania z jonem metalu. Takie modyfikacje strukturalne wpływają na lipofilowość, rozpuszczalność oraz zdolność kompleksów do oddziaływań z biomolekułami, w tym białkami, błonami komórkowymi i kwasami nukleinowymi.

Przedstawione na rysunku związki zostały wybrane jako reprezentatywne przykłady ukazujące zależność pomiędzy budową chemiczną a aktywnością biologiczną kompleksów srebra. Dotychczasowe badania wskazują, że zarówno liczba i rozmieszczenie układów aromatycznych, jak i charakter ligandów koordynujących mogą istotnie wpływać na aktywność przeciwdrobnoustrojową, przeciwwirusową oraz cytotoksyczną tych związków. Zależność struktura–aktywność stanowi obecnie jeden z głównych kierunków badań nad projektowaniem nowych kompleksów srebra o potencjalnych zastosowaniach biomedycznych.

1.1. PRZEGLĄD SYMETRYCZNYCH KOMPLEKSÓW SREBROWYCH

Kompleks srebrowy $[Ag(9,9\text{-di-}(4\text{-metoksyfenylo})\text{-}4,5\text{-diazafluoren})_2]NO_3$ ((1); Rys. 2) składa się z centralnie usytuowanego jonu srebra otoczonego 8 pierścieniami aromatycznymi, z czego cztery najbliżej mu sąsiadujące, to stabilizujące strukturę odmiany pierścieni pirydynowych. Cząsteczka jest osiowo symetryczna, a otaczające atom srebra pierścienie aromatyczne zawierają podstawione grupy alkoksylowe.

Obecność tych ugrupowań wpływa na właściwości fizykochemiczne kompleksu, w szczególności jego lipofilowość, rozpuszczalność oraz zdolność do oddziaływania z układami biologicznymi. Zmiany te mogą przekładać się na korzystniejsze parametry farmakokinetyczne, w tym zwiększoną biodostępność i efektywniejszy transport przez bariery biologiczne. Ponadto grupy alkoksylowe mogą wzmacniać oddziaływania kompleksu z błonami komórkowymi mikroorganizmów, co może przyczyniać się do zwiększenia jego aktywności przeciwdrobnoustrojowej. W literaturze opisano również związki zawierające tego typu ugrupowania jako wykazujące podwyższoną aktywność cytotoksyczną wobec wybranych linii komórkowych [1,2].



Rysunek 2. Przykłady bioaktywnych komplesów srebra (I) reprezentujących różne typy ligandów i architektur koordynacyjnych [1-6]

Figure 2. Representative bioactive silver(I) complexes illustrating diverse ligand classes and coordination architectures [1-6]

Otrzymywanie kompleksu (1) zachodzi wieloetapowo, zaczynając od zasadowej dekarboksylacji fendionu (1,10-fenantroliny-5,6-dionu) do uzyskania 4,5-diazafluoren-9-onu, który poddawany jest substytucji elektrofilowej w obecności kwasu siarkowego (VI) (Rys. 3). W temperaturze 65°C przyłączany jest anizol z podłączonymi grupami alkoksylowymi, co stanowi podstawę do kontaktowania z azotanem(V) srebra(I) w stosunku molowym 2:1 [3].

Kompleks (1) należy do szerokiej grupy związków srebra(I) zawierających ligandy diazafluorenowe, które są uznawane za strukturalne analogi układów fenantrolinowych i bipirydynowych. W porównaniu z klasycznymi ligandami azotowymi pochodne 4,5-diazafluorenu charakteryzują się większą sztywnością konformacyjną wynikającą z obecności mostka w pozycji 9, co sprzyja tworzeniu stabilnych układów koordynacyjnych.

Szczególne znaczenie ma możliwość funkcjonalizacji tej pozycji różnymi podstawnikami aromatycznymi, umożliwiająca precyzyjne kształtowanie właściwości elektronowych i sterycznych ligandów. W przypadku kompleksu [Ag(9,9-di-(4-metoksyfenylo)-4,5-diazafluoren)$_2$]NO_3 obecność grup metoksyfenylowych prowadzi do rozszerzenia układu sprzężonych elektronów π oraz zwiększenia możliwości występowania oddziaływań π-π. Analogiczne kompleksy diazafluorenowe wykazują często wysoką trwałość termodynamiczną i korzystne właściwości fotofizyczne, a ich aktywność biologiczna jest związana zarówno z obecnością jonu srebra(I), jak i specyficzną architekturą liganda [3].

W obrębie rodziny ligandów 4,5-diazafluorenowych najczęściej modyfikowanym elementem struktury jest atom węgla w pozycji 9, który umożliwia wprowadzanie podstawników alkilowych, arylowych oraz heteroaromatycznych. Szczególną popularnością cieszą się pochodne 9,9-dimetylo-4,5-diazafluorenu, 9-fenylo-4,5-diazafluorenu oraz układy zawierające podstawione pierścienie metoksyfenylowe, fluorofenylowe lub pirydylowe. Oprócz modyfikacji pozycji 9 stosowane są również zmiany w obrębie samych pierścieni diazafluorenowych poprzez wprowadzanie grup elektronodonorowych lub elektronoakceptorowych. Modyfikacje te wpływają na gęstość elektronową liganda, siłę wiązania z jonem metalu, geometrię kompleksu oraz jego stabilność. W przypadku kompleksów srebra(I) rozbudowane układy aromatyczne sprzyjają oddziaływaniom z biomolekułami i mogą zwiększać zdolność kompleksów do penetracji środowiska komórkowego. Dzięki dużej podatności na modyfikacje strukturalne ligandy diazafluorenowe pozostają jedną z najbardziej perspektywicznych platform do projektowania nowych kompleksów srebra o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych i przeciwnowotworowych [3,4].

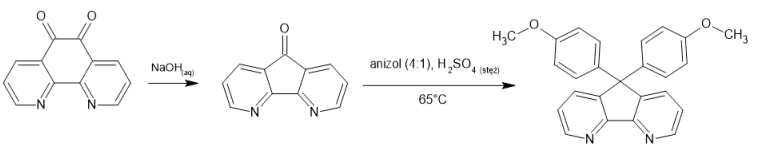
Bioaktywność kompleksu (1) (Rys. 2) została przetestowana na liniach komórkowych ludzkiego raka nabłonka pęcherzykowego (A-549), czerniaka (HBT70) i raka szyjki macicy (HeLa). Dodatkowo został wykazany wpływ substancji aktywnych na normalne ludzkie fibroblasty (HDFn) oraz niezłośliwe fibroplasty płuc (MRC-5). Została zauważona aktywność przeciwnowotworowa oraz duża aktywność antyproliferacyjna dla komórek A549 oraz HeLa. Kompleks wykazuje także wyższą selektywność wiązania w stosunku do komórek raka płuc. Wobec degradacji nowotworowej glikoproteiny P, znajdującej się głównie w przewodach żółciowych i trzustkowych, a także kanalikach nerkowych, związek może zostać zastosowany w chemioterapii. Ponadto sugeruje się rozpoczęcie badań w kierunku wykorzystania kompleksu w terapiach nowotworów lekoopornych [4]. Otrzymane wyniki sugerują, że badane kompleksy mogą stanowić obiecującą grupę związków do dalszych badań nad terapią raka szyjki macicy, ze względu na obserwowaną aktywność przeciwnowotworową porównywalną z aktywnością wykazaną wobec komórek raka płuc. Jednocześnie analiza współczynnika selektywności wskazuje na mniej korzystny profil działania w przypadku czerniaka.

Wartości SI poniżej 1 (Tab. 2) świadczą o większej wrażliwości prawidłowych fibroblastów skóry właściwej na działanie badanych kompleksów niż komórek czerniaka, co może wskazywać na podwyższone ryzyko działań niepożądanych i ograniczoną przydatność terapeutyczną w tym przypadku.

Tabela 2. Porównanie działanie kompleksu (1) na zahamowanie żywotności komórki na 50% na różnych liniach komórkowych i wskaźnikach selektywności (SI_L- wskaźnik selektywności dla raka płuc, SI_M- wskaźnik selektywności dla czerniaka)

Table 2. A comparison of the effect of complex (1) on the 50% inhibition of cell viability in different cell lines, alongside selectivity indices (SI_L for lung cancer and SIM for melanoma)

Wartości IC50 [μM] wobec wybranych linii komórkowych					**SI_L**	**SI_M**
A549	***MRC-5***	***HeLa***	***HTB70***	***HDFn***		
1,43	23,04	1,44	19,78	12,14	16,1	0,6



Rysunek 3. Etapowy schemat syntezy składowych kompleksu diazafluorenowego [1]

Figure 3. Stepwise synthesis scheme of diazafluorene complex components [1]

Kompleksy (3) i (4) (Rys. 1) należą do grupy dinuklearnych układów koordynacyjnych opartych na ligandach terpirydynowych modyfikowanych ugrupowaniami heteroaromatycznymi (chinoliną lub pirydyną). Cechą wspólną tych związków jest wykorzystanie trójskładnikowych ligandów, które umożliwiają utworzenie stabilnych struktur z dwoma centrami srebra(I), dzięki zdolności do koordynacji przez trzy atomy azotu, z czego dwa należą do jednego ligandu, a trzeci pochodzi z sąsiedniej cząsteczki. W przypadku kompleksu (3), ligandem jest 4′-(izochinolilo)-2,2′:6′,2″-terpirydyna, natomiast w kompleksie (4) zastosowano analogiczną strukturę, w której zamiast grupy izochinolilowej obecna jest grupa pirydylowa przyłączona w pozycji 2.

Oba kompleksy otrzymano w dwóch etapach. Pierwszym było utworzenie ligandu przez reakcję 2-acetylopirydyny z izochinolino-3-karboaldehydem (dla kompleksu (3)) lub pirydyno-2-karboaldehydem (dla kompleksu (4)) w środowisku zasadowym. Reakcja ta prowadzi do kondensacji trzech jednostek pirydynowych w układ terpirydynowy z podstawieniem aromatycznym. Taka struktura umożliwia silną, wielocentrową koordynację jonów metalu, co ma kluczowe znaczenie dla formowania się struktur supramolekularnych i właściwości biologicznych.

Drugim etapem była reakcja ligandów z $AgClO_4$ w stosunku molowym 1:1 w środowisku obojętnym. Powstające kompleksy są kationami dwudodatnimi, których ładunek neutralizowany jest przez jedną (kompleks (3)) lub dwie (kompleks (4)) anionowe reszty nadchloranowe [7,8].

Kompleksy (3) i (4) należą do szerokiej grupy układów koordynacyjnych opartych na ligandach terpirydynowych, które stanowią jedną z najważniejszych klas ligandów polipirydynowych wykorzystywanych w chemii koordynacyjnej. Kompleksy te można uznać za reprezentatywnych przedstawicieli funkcjonalizowanych pochodnych terpirydyny, stanowiących modelowe układy do badania zależności pomiędzy budową liganda a właściwościami koordynacyjnymi i biologicznymi kompleksów srebra(I). Ich popularność wynika z obecności trzech atomów azotu zdolnych do jednoczesnej koordynacji centrum metalicznego, co umożliwia tworzenie trwałych kompleksów jedno- i wielojądrowych. Szczególne znaczenie ma możliwość łatwej funkcjonalizacji pozycji 4′ centralnego pierścienia pirydynowego, która pozwala na wprowadzanie różnorodnych ugrupowań aromatycznych i heteroaromatycznych bez zaburzania podstawowego układu koordynacyjnego.

Najczęściej spotykane modyfikacje obejmują przyłączanie grup fenylowych, pirydylowych, chinolinowych, izochinolinowych oraz innych układów heteroaromatycznych rozszerzających sprzężenie elektronowe liganda. Wprowadzenie takich podstawników wpływa na właściwości elektronowe i steryczne kompleksów, a także na ich zdolność do tworzenia oddziaływań π-π oraz struktur supramolekularnych. W przypadku kompleksów (3) i (4) różnice wynikają z obecności ugrupowania izochinolinowego lub pirydylowego, które modyfikują zarówno powierzchnię aromatyczną cząsteczki, jak i jej polarność. Zmiany te mogą wpływać na stabilność kompleksów, ich rozpuszczalność oraz charakter oddziaływań z biomolekułami. Dzięki dużej podatności na modyfikacje strukturalne ligandy terpirydynowe są obecnie wykorzystywane jako uniwersalna platforma do projektowania nowych kompleksów srebra o kontrolowanych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych.

Kompleksy te zostały poddane testom biologicznym w celu oceny ich działania przeciwdrobnoustrojowego wobec wybranych ludzkich patogenów, w tym bakterii Gram-ujemnych (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*), Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*, w tym szczep MRSA) oraz grzybów (*Candida albicans*). Kompleks (3), zawierający grupę izochinoliny, wykazał umiarkowaną aktywność wobec *E. coli* oraz *S. typhi*, a także wobec drożdżaka *C. albicans*. Brak aktywności zaobserwowano wobec szczepu MRSA, co może sugerować ograniczoną zdolność kompleksu do interakcji z błoną komórkową bakterii Gram-dodatnich lub działanie mechanizmów oporności typowych dla tego szczepu. Z kolei kompleks (4), zawierający jako podstawnik pierścień pirydylowy, wykazywał szersze spektrum działania. Wyniki badań *in vitro* wykazały skuteczność wobec wszystkich badanych mikroorganizmów, w tym zarówno bakterii Gram-ujemnych jak i MRSA oraz *C. albicans*. Największą wrażliwość obserwowano w przypadku *E. coli*, co może wynikać z lepszej penetracji błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych przez bardziej hydrofilowy kompleks.

Działanie wobec *C. albicans* jest również istotne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań w terapii infekcji grzybiczych, szczególnie w kontekście narastającej oporności na standardowe leki przeciwgrzybiczne [9].

Zaobserwowana różnica w aktywności biologicznej między kompleksami może wynikać z obecności różnych ugrupowań przyłączonych do pierścienia centralnego terpirydyny [10]. Grupa pirydylowa w kompleksie (4) jest bardziej hydrofilowa niż izochinolina obecna w kompleksie (3), co może sprzyjać lepszej rozpuszczalności kompleksu oraz efektywniejszej dyfuzji przez błony komórkowe mikroorganizmów. Ponadto, różnice w liczbie reszt anionowych (ClO_4^-) wpływają na ogólny ładunek i stabilność układu w środowisku biologicznym. Wspólną cechą obu kompleksów jest to, że aktywność przeciwdrobnoustrojowa ligandów wolnych (niezwiązanych z jonem srebra) była znacznie niższa niż kompleksów srebra (I). Wynika to z synergistycznego efektu połączenia układu aromatycznego ligandu z właściwościami biobójczymi jonów srebra(I), co jest zgodne z literaturą wskazującą na większą skuteczność związków kompleksowych niż składników indywidualnych [7-11].

Kompleks (6) to mononuklearny układ koordynacyjny zawierający jeden atom srebra(I), dwa ligandy N-(2-fenyloetylo)benzimidazolowe oraz anion azotanowy stabilizujący ładunek. Ligandy benzimidazolowe stanowią kluczowy element warunkujący właściwości biologiczne kompleksu. Syntezę kompleksu przeprowadzono w środowisku etanolowym poprzez reakcję N-alkilowanych benzimidazoli z azotanem srebra(I), z zachowaniem warunków ochronnych przed światłem przez 4 godziny. Obecność ugrupowań benzimidazolowych oraz styrylowych zwiększa rozpuszczalność i lipofilowość kompleksu, co przekłada się na efektywną penetrację błon komórkowych. Koordynacja przez atomy azotu benzimidazolu zapewnia stabilność kompleksu, a styrylowe fragmenty przyczyniają się do wzmocnienia oddziaływań hydrofobowych z lipidowymi komponentami błon biologicznych, co ułatwia transport jonów srebra do wnętrza komórek patogenów.

Testy biologiczne kompleksu obejmowały szerokie spektrum drobnoustrojów: bakterie Gram-dodatnie (*Enterococcus faecalis*, MRSA), Gram-ujemne (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) oraz grzyb *Candida albicans* [18]. Kompleks wykazał silną aktywność przeciwdrobnoustrojową, szczególnie wobec szczepów Gram-ujemnych oraz grzybiczych. Działanie to wynika z synergii mechanizmów: benzimidazol oddziałuje z materiałem genetycznym i białkami patogenów, powodując zahamowanie ich funkcji metabolicznych, podczas gdy jony srebra(I) indukują niszczenie struktur błonowych oraz generację ROS, co prowadzi do depolaryzacji błony i śmierci komórki. Badania nad hamowaniem wzrostu biofilmów wykazały, że kompleks (6) skutecznie redukuje tworzenie się biofilmów oraz kolonii opornych na antybiotyki, co jest kluczowe w zwalczaniu infekcji przewlekłych i odpornych na leczenie [19]. Jego potencjał w walce z drobnoustrojami wieloopornymi sprawia, że jest obiecującym kandydatem do dalszych badań preklinicznych.

1.2. PRZEGLĄD ASYMETRYCZNYCH KOMPLEKSÓW SREBROWYCH

Kompleks (2), o wzorze sumarycznym $[Ag_2(CN)_2(C_{19}H_{13}N_3O)]$, został otrzymany jako trwały w temperaturze pokojowej, stały kompleks o masie molowej 567,10 g/mol. Struktura zawiera dwa atomy srebra(I), pięć atomów azotu, jeden atom tlenu oraz trójpierścieniowy ligand aromatyczny - 4′-furanylo-2,2′:6′,2″-terpirydynę. W cząsteczce występują trzy skondensowane pierścienie aromatyczne, z których dwa zawierają atomy azotu zdolne do koordynacji z jonem metalu. Ligand ten pełni rolę trójpodzielnego chelatora, tworząc stabilne wiązania koordynacyjne z jonem srebra(I), przy czym dodatkowa koordynacja zachodzi poprzez grupę cyjankową, tworząc mostek między centrami metalicznymi. Zgodnie z wynikami analizy rentgenostrukturalnej kompleks tworzy układ dinuklearny, w którym dwa jony srebra(I) są połączone za pośrednictwem mostka cyjankowego. Otoczenie koordynacyjne atomów srebra wykazuje geometrię zasadniczo liniową, charakterystyczną dla jonów Ag(I), jednak obecność dodatkowych oddziaływań koordynacyjnych powoduje odchylenia od idealnej geometrii i prowadzi do powstania zniekształconego układu tetraedrycznego.

Syntezę kompleksu rozpoczęto od przygotowania ligandu terpirydynowego. Proces ten oparto na zmodyfikowanej procedurze Kröhnkego, w której rozpuszczano wodorotlenek sodu w wodzie, a następnie dodawano absolutny etanol. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do 0 °C wprowadzano 2-acetylopirydynę oraz odpowiedni aldehyd (pochodną furanu). Mieszaninę utrzymywano w tej temperaturze przez 2-4 godziny, a następnie doprowadzano do temperatury pokojowej i dodawano 25% roztwór amoniaku. Otrzymany ligand został oczyszczany przez krystalizację z acetonitrylu i acetonu. Ligand rozpuszczano w wysuszonym acetonitrylu i mieszano ze stechiometryczną ilością cyjanku srebra(I) (AgCN) w stosunku molowym 1:1, uzyskując końcową strukturę kompleksu.

Kompleks (2) został poddany ocenie aktywności biologicznej wobec wybranych szczepów bakteryjnych, obejmujących zarówno bakterie Gram-dodatnie (*Staphylococcus aureus, MRSA*), jak i Gram-ujemne (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium*). Testy przeprowadzono metodą oznaczania minimalnego stężenia hamującego (MIC), w zakresie 0.006–1000 µg/ml, z zastosowaniem agarów Mueller-Hinton i inokulacją zawiesin bakteryjnych skalibrowanych do 0.5 skali McFarlanda. Sam ligand, zawierający ugrupowanie furanylowe, wykazywał niską aktywność przeciwdrobnoustrojową, ograniczoną głównie do pojedynczych szczepów (*MRSA, E. coli*), co potwierdza hipotezę, że kompleksowanie z jonem metalu zwiększa skuteczność biologiczną. W przypadku kompleksu (2) zaobserwowano znaczną poprawę aktywności przeciwbakteryjnej, zwłaszcza wobec *E. coli* oraz *P. aeruginosa*, dla których wartość MIC wynosiła odpowiednio 0.2 i 0.4 µg/ml, co stanowi porównywalną lub lepszą skuteczność niż referencyjnej ciprofloksacyny. Prawdopodobną przyczyną podwyższonej aktywności kompleksu jest obecność furanu, który wykazuje właściwości lipofilowe oraz zdolność do oddawania elektronów. Może to zwiększać powinowactwo kompleksu do błon komórkowych bakterii, ułatwiając jego penetrację.

Chelatacja jonów srebra(I) przez terpirydynowy ligand powoduje częściową delokalizację ładunku i zmniejszenie polarności centrum metalicznego, co z kolei sprzyja interakcji z błoną lipidową mikroorganizmów, zgodnie z teorią chelatacji według Tweedy'ego. Aktywność wobec szczepu *Salmonella typhimurium* była znikoma, co można tłumaczyć charakterystyką ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych oraz ich zdolnością do wydajnego usuwania związków ksenobiotycznych. Wskazuje to, że skuteczność terapeutyczna kompleksów srebra(I) może być szczepozależna i wymaga dalszych badań z wykorzystaniem szerokiego panelu bakterii i metod komplementarnych [5,6].

Tabela 3. Porównanie minimalnego stężenia hamującego kompleksów srebrowych (2) – (4) [2-4]
Table 3. A comparison of the minimum inhibitory concentrations of silver complexes (2) – (4) [2-4]

Numer kompleksu srebrowego	**Wartości MIC [µg/ml] wobec wybranych szczepów bakterii**					
	E. coli	*S. typhi*	*C. albicans*	*P.aeruginosa*	*Gronkowiec złocisty*	*MRSA*
(2)	3,1	brak	nie badano	12,5	25	25
(3)	30	35	55	nie badano	nie badano	nie badano
(4)	25	30	55	nie badano	nie badano	nie badano

Kompleks (5) (Rys. 2), [Ag(5-fluoro-4-[2-hydroksy-3-metylo-2-(2,4-difluorofenylo)propylo]-1,3-diazyna)]$^+$, to kationowy system koordynacyjny oparty na strukturze pochodnej worykonazolu zawierającym trzy atomy srebra(I), z anionem tetrafluoroboranowym jako przeciwwagą ładunku. Koordynacja srebra zachodzi głównie przez atomy azotu w układzie triazolowym i diazynowym, co umożliwia tworzenie trwałych, polikoordynacyjnych struktur. Proces syntezy kompleksu obejmował reakcję worykonazolu z solą srebra(I) w środowisku etanolowym, prowadzoną przez 3 godziny w temperaturze pokojowej i przy ograniczonym dostępie światła. Struktura worykonazolu zawiera liczne fragmenty fluoroaromatyczne, które po włączeniu do kompleksu determinują jego geometrię koordynacyjną oraz właściwości fizykochemiczne. Obecność fluorowanych pierścieni aromatycznych nadaje związkowi bardziej lipofilowy charakter, co może ułatwiać oddziaływania z błonami biologicznymi. Jednocześnie rozbudowany układ sprzężonych elektronów sprzyja stabilizacji całej struktury kompleksu. Dodatkowo heterocykliczne ugrupowania triazolowe i diazynowe, zawierające donorowe atomy azotu, zapewniają efektywną koordynację jonu srebra(I), zwiększając trwałość kompleksu. Obecność tych fragmentów może również wpływać na interakcje z lipidowymi składnikami błon komórkowych, potencjalnie ułatwiając transport związku przez bariery biologiczne. Właściwości te mogą odgrywać istotną rolę w obserwowanej aktywności biologicznej badanego kompleksu [12-14].

Testy biologiczne wskazały na wyróżniającą aktywność przeciwgrzybiczą kompleksu (5) wobec klinicznych szczepów *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* oraz *C. glabrata* (kolekcja ATCC).

Minimalne stężenia hamujące (MIC) wynosiły odpowiednio 0.18; 0.02; 0.13 oraz 0.06 μg/ml, co przewyższa efektywność samego worykonazolu. Badania oparte na metodach mikrodyfuzji i oznaczaniu MIC wykazały, że kompleks wykazuje silniejszy efekt fungistatyczny, co jest powiązane z synergistycznym działaniem jonów srebra(I), które indukują stres oksydacyjny w komórkach grzybów, zaburzając integralność błon i hamując funkcje mitochondrialne. Ponadto, obecność fluoru w ligandzie zwiększa oddziaływanie na enzymy biosyntezy ergosterolu, co prowadzi do zaburzeń metabolizmu lipidów w patogenach. Analizy cytotoksyczności kompleksu przeprowadzono także na ludzkiej linii fibroblastów płucnych (MRC-5). Zaobserwowano, że kompleks wywołuje cytotoksyczne efekty przy stężeniach niższych niż wolny worykonazol, co wskazuje na zwiększoną aktywność biologiczną, ale jednocześnie podkreśla konieczność precyzyjnego określenia okna terapeutycznego. Badania mechanistyczne sugerują, że toksyczność ta jest związana z indukcją apoptozy poprzez generację reaktywnych form tlenu (ROS) i zaburzenia homeostazy jonowej w komórkach ssaków (Tab. 4) [15-16].

Tabela 4. Porównanie aktywności biologicznej komplesów (5) i (6) [12-15,18]
Table 4. A comparison of complexes (5) and (6) biological activity [12-15,18]

Patogen/Szczep	**Kompleks (5) (MIC μg/ml)**	**Kompleks (6) (aktywność)**
Candida albicans	0,18	aktywny (wysoki potencjał fungistatyczny)
Candida parapsilosis	0,02	brak danych
Candida krusei	0,13	brak danych
Candida glabrata	0,06	brak danych
Escherichia coli	brak danych	wysoka aktywność
Pseudomonas aeruginosa	brak danych	wysoka aktywność
MRSA (*Staphylococcus aureus*oporny)	brak danych	potwierdzona aktywność
Enterococcus faecalis	brak danych	potwierdzona aktywność
MRC-5 (linia komórkowa człowieka)	cytotoksyczny	nie oceniano

1.3. KOMPLEKSY SREBRA Z LIGANDAMI POCHODZENIA NATURALNEGO

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zainteresowania kompleksami srebra(I) zawierającymi ligandy pochodzenia naturalnego. Kierunek ten stanowi połączenie chemii koordynacyjnej z chemią produktów naturalnych i wpisuje się w trend poszukiwania nowych związków biologicznie aktywnych o ograniczonej toksyczności względem zdrowych komórek. W przeciwieństwie do klasycznych ligandów syntetycznych związki pochodzenia naturalnego charakteryzują się dużą różnorodnością strukturalną oraz obecnością licznych grup funkcyjnych zdolnych do koordynacji jonów metali. Szczególne znaczenie mają grupy hydroksylowe, karbonylowe, aminowe i karboksylowe, które umożliwiają tworzenie trwałych układów chelatowych z jonami srebra(I) [20-22].

Wśród naturalnych ligandów najczęściej wykorzystywanych do syntezy kompleksów srebra znajdują się flawonoidy (Tab. 5). Związki te należą do grupy polifenoli szeroko występujących w roślinach i wykazujących właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. Szczególnie intensywnie badane są pochodne kwercetyny, chryzyny, luteoliny oraz kemferolu. Struktury te zawierają układy hydroksylowo-karbonylowe zdolne do tworzenia stabilnych kompleksów z jonami metali. Badania wykazały, że proces kompleksowania prowadzi do modyfikacji rozkładu gęstości elektronowej w obrębie cząsteczki oraz zwiększenia stabilności chemicznej liganda. W wielu przypadkach obserwowano również wzrost aktywności przeciwdrobnoustrojowej i przeciwnowotworowej w porównaniu z wolnymi flawonoidami, co tłumaczone jest efektem synergistycznym pomiędzy ligandem, a centrum metalicznym [21-25].

Z punktu widzenia chemii koordynacyjnej szczególnie istotna jest możliwość modyfikacji strukturalnej flawonoidów. Zmiana liczby i położenia grup hydroksylowych wpływa bezpośrednio na siłę koordynacji oraz geometrię powstających kompleksów. Wprowadzenie grup metoksylowych zwiększa natomiast lipofilowość cząsteczki i może wpływać na jej zdolność do przenikania przez błony biologiczne. Dzięki temu flawonoidy stanowią uniwersalną platformę do projektowania nowych ligandów o regulowanych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych [21,23].

Drugą ważną grupą naturalnych ligandów są kurkuminoidy (Tab. 5), których najbardziej znanym przedstawicielem jest kurkumina. Związek ten zawiera charakterystyczny układ β-diketonowy zdolny do efektywnej chelatacji jonów metali. Kompleksowanie kurkuminy prowadzi do zwiększenia jej stabilności chemicznej, ponieważ wolna kurkumina ulega stosunkowo łatwej degradacji w środowisku fizjologicznym. Wykazano ponadto, że kompleksy metali zawierające kurkuminę wykazują zwiększoną aktywność przeciwdrobnoustrojową, przeciwzapalną oraz przeciwnowotworową. Istotnym elementem projektowania takich układów jest możliwość modyfikowania pierścieni aromatycznych przez wprowadzanie podstawników elektronodonorowych lub elektronoakceptorowych, co pozwala regulować właściwości elektronowe i reaktywność całego kompleksu [20,24].

Coraz większą uwagę poświęca się również alkaloidom jako potencjalnym ligandom dla jonów srebra. Szczególnie interesujące są pochodne berberyny, sangwinaryny oraz innych alkaloidów heterocyklicznych zawierających atomy azotu uczestniczące w procesie koordynacji. W przeciwieństwie do flawonoidów, które koordynują metale głównie poprzez atomy tlenu, alkaloidy wykorzystują donorowe atomy azotu, prowadząc do powstawania odmiennych środowisk koordynacyjnych. Rozbudowane układy aromatyczne tych związków sprzyjają oddziaływaniom z kwasami nukleinowymi oraz białkami komórkowymi, co może zwiększać ich aktywność biologiczną [20,26].

Z punktu widzenia chemii koordynacyjnej istotne znaczenie ma sposób wiązania naturalnych ligandów z jonem srebra(I). W przypadku flawonoidów koordynacja zachodzi najczęściej poprzez układy hydroksylowo-karbonylowe, prowadząc do powsta-

nia pięcio- lub sześcioczłonowych pierścieni chelatowych. Powstanie takich struktur zwiększa stabilność termodynamiczną kompleksów oraz modyfikuje rozkład gęstości elektronowej w obrębie liganda. W rezultacie obserwuje się zmniejszenie polarności wybranych fragmentów cząsteczki i wzrost jej charakteru lipofilowego, co może sprzyjać łatwiejszemu przenikaniu przez błony biologiczne. Efekt ten jest szczególnie widoczny w przypadku flawonoidów zawierających większą liczbę pierścieni aromatycznych oraz grup metoksylowych, które dodatkowo zwiększają powierzchnię oddziaływań hydrofobowych [21,22,25].

Analiza porównawcza poszczególnych klas naturalnych ligandów wskazuje, że ich właściwości koordynacyjne są silnie uzależnione od rodzaju atomów donorowych. Flawonoidy i kurkuminoidy koordynują jony srebra głównie poprzez atomy tlenu, natomiast alkaloidy wykorzystują przede wszystkim donorowe atomy azotu. Powoduje to powstawanie odmiennych środowisk koordynacyjnych wokół centrum metalicznego, co przekłada się na różnice w stabilności i reaktywności otrzymywanych kompleksów. Kompleksy zawierające ligandy azotowe często wykazują większą trwałość w roztworach wodnych, podczas gdy układy oparte na ligandach tlenowych charakteryzują się większą labilnością, ułatwiającą stopniowe uwalnianie jonów Ag(I) odpowiedzialnych za aktywność biologiczną [20,22,26].

Tabela 5. Charakterystyka strukturalna, właściwości koordynacyjne oraz aktywność biologiczna naturalnych ligandów wykorzystywanych do syntezy kompleksów srebra(I) [20-26]

Table 5. Structural characteristics, coordination properties, and biological activities of natural ligands employed in the synthesis of silver(I) complexes [20-26]

Klasa liganda	**Główne atomy donorowe**	**Typ koordynacji**	**Najczęstsze modyfikacje**	**Główne efekty biologiczne**
Flawonoidy	O,O	chelatowe 5- i 6-członowe	-OH, $-OCH_3$	antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe
Kurkuminoidy	O,O	β-diketon	podstawienie pierścieni aromatycznych	przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe
Alkaloidy	N,N lub N,O	koordynacja przez N heterocykliczny	modyfikacje układów aromatycznych	interakcje z DNA, cytotoksyczność

Istotną rolę odgrywa również stopień aromatyczności liganda. Rozbudowane układy π-elektronowe obecne we flawonoidach, alkaloidach i kurkuminoidach sprzyjają oddziaływaniom π-π z biomolekułami, w szczególności z zasadami azotowymi DNA oraz aromatycznymi fragmentami białek. Zwiększenie liczby sprzężonych pierścieni aromatycznych prowadzi zwykle do wzrostu stabilności kompleksów oraz ich zdolności do tworzenia struktur supramolekularnych. Jednocześnie nadmierne zwiększenie hydrofobowości może ograniczać rozpuszczalność w środowisku wodnym, dlatego projektowanie nowych kompleksów opiera się na zachowaniu równowagi pomiędzy stabilnością koordynacyjną, lipofilowością oraz biodostępnością [21,23,24].

Wspólną cechą większości kompleksów srebra z ligandami pochodzenia naturalnego jest obserwowany efekt synergistyczny wynikający z połączenia aktywności biologicznej liganda z właściwościami biobójczymi jonu Ag(I). Kompleksowanie wpływa na rozpuszczalność, stabilność oraz zdolność transportu związków przez bariery biologiczne, a także może modyfikować ich oddziaływania z biomolekułami. Dzięki dużej różnorodności strukturalnej naturalnych metabolitów oraz możliwości ich dalszej funkcjonalizacji, związki te stanowią obecnie jedną z najbardziej perspektywicznych grup badanych w chemii medycznej srebra. W literaturze podkreśla się, że dalszy rozwój tej dziedziny może doprowadzić do opracowania nowych kompleksów o wysokiej selektywności działania, zdolnych do zwalczania drobnoustrojów wieloopornych oraz wspomagania terapii przeciwnowotworowych [20-26].

1.4. NANOMATERIAŁY SREBROWE

Nanocząstki srebra biosyntetyzowane przy użyciu ekstraktów roślinnych stanowią nowoczesne rozwiązanie, które łączy efektywność działania z minimalnym wpływem na środowisko naturalne. Proces ten jest nie tylko ekonomiczny, ale również eliminuje potrzebę stosowania niebezpiecznych substancji chemicznych, co ma istotne znaczenie w kontekście produkcji przemysłowej oraz szerokiego zastosowania w medycynie. Wykorzystanie ekstraktów roślinnych takich jak *Salvia sclarea* umożliwia kontrolę nad wielkością, kształtem i morfologią nanocząstek, co z kolei wpływa na ich właściwości fizykochemiczne i biologiczne.

Z punktu widzenia właściwości fizycznych, nanocząstki srebra charakteryzują się wysokim stosunkiem powierzchni do objętości, co sprawia, że ich powierzchnia aktywna jest znacznie większa niż w przypadku konwencjonalnych cząstek o większych rozmiarach. Dzięki temu nanocząstki wykazują zwiększoną reaktywność i zdolność do interakcji z komórkami mikroorganizmów. Ponadto, dzięki charakterystycznym właściwościom optycznym wynikającym z powierzchniowego rezonansu plazmonowego oraz korzystnym właściwościom elektrycznym, AgNPs znajdują zastosowanie w zaawansowanych systemach biosensorycznych, gdzie służą jako elementy wzmacniające sygnał detekcyjny. Nanocząstki te wykazują również aktywność katalityczną, przyspieszając przebieg wybranych reakcji chemicznych i procesów degradacji zanieczyszczeń. Dodatkowo są powszechnie stosowane jako składnik materiałów tekstylnych i opakowań aktywnych, którym nadają właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybicze, zwiększając bezpieczeństwo użytkowania oraz trwałość produktów.

Z biologicznego punktu widzenia, mechanizmy działania nanocząstek srebra wobec drobnoustrojów są wieloaspektowe i wciąż stanowią przedmiot intensywnych badań. Uważa się, że AgNPs mogą przenikać przez błony komórkowe bakterii, powodując zakłócenia w strukturze błony, co prowadzi do jej uszkodzenia i w konsekwencji do śmierci komórki.

Dodatkowo, nanocząstki srebra mogą generować reaktywne formy tlenu (ROS), które wywołują stres oksydacyjny w komórkach drobnoustrojów, prowadząc do uszkodzenia DNA, białek oraz lipidów błonowych. Tego rodzaju mechanizmy łączą się tworząc silne

działanie przeciwdrobnoustrojowe, które jest trudne do pokonania przez rozwijające się mechanizmy oporności.

Kolejnym istotnym aspektem, który wyróżnia biosyntetyzowane nanocząstki srebra, jest ich biokompatybilność i niska toksyczność względem komórek ludzkich. W przeciwieństwie do nanomateriałów produkowanych metodami chemicznymi, zielona synteza pozwala na uzyskanie nanocząstek pokrytych naturalnymi związkami pochodzącymi z ekstraktów roślinnych, które działają stabilizująco i mogą zmniejszać potencjalne skutki uboczne. To sprawia, że takie nanomateriały są bardziej perspektywiczne w zastosowaniach klinicznych, zwłaszcza w terapii miejscowej infekcji, powłok antybakteryjnych implantów czy w produkcji opatrunków medycznych.

W odniesieniu do aktywności przeciwgrzybiczej, nanocząstki srebra wykazują unikalną zdolność do oddziaływania na ścianę komórkową i błonę cytoplazmatyczną grzybów, a także do zakłócania funkcji enzymatycznych, co prowadzi do zahamowania wzrostu i rozwoju patogenów grzybiczych. Jest to szczególnie istotne w przypadku drożdżaków z rodzaju *Candida*, które są głównymi czynnikami infekcji oportunistycznych u pacjentów z osłabioną odpornością. W obliczu narastającej oporności na klasyczne leki przeciwgrzybicze, biosyntetyzowane AgNPs oferują alternatywę o szerokim spektrum działania i potencjale synergii z istniejącymi terapiami.

W kontekście przyszłych zastosowań, biosyntetyzowane nanocząstki srebra mogą znaleźć miejsce nie tylko w medycynie, ale również w ochronie środowiska, np. jako środki dezynfekujące w wodzie użytkowej, a także w rolnictwie, gdzie mogą być wykorzystywane do zwalczania fitopatogenów bez szkodliwego wpływu na ekosystem. Ponadto, dzięki możliwości modyfikacji powierzchni nanocząstek poprzez adsorpcję różnych biomolekuł, możliwe jest dostosowanie ich właściwości do specyficznych potrzeb aplikacyjnych, co otwiera szerokie pole do dalszych badań i innowacji.

Zielona synteza nanocząstek srebra z wykorzystaniem ekstraktów roślinnych stanowi obiecującą i zrównoważoną strategię produkcji nanomateriałów o szerokim spektrum zastosowań. Wysoka aktywność przeciwdrobnoustrojowa, niska toksyczność i ekologiczny charakter procesu produkcji czynią te nanocząstki atrakcyjnym materiałem w dobie rosnących wyzwań związanych z opornością drobnoustrojów i potrzebą zrównoważonego rozwoju technologii. Dalsze badania nad mechanizmami działania, optymalizacją procesu syntezy oraz testami aplikacyjnymi pozwolą na pełne wykorzystanie potencjału tych innowacyjnych nanomateriałów [27-31].

UWAGI KOŃCOWE

Kompleksy srebra z ligandami aromatycznymi wykazują znaczący potencjał jako środki przeciwdrobnoustrojowe oraz przeciwnowotworowe, co czyni je obiecującymi kandydatami w medycynie nowoczesnej. Obecność pierścieni aromatycznych i heteroatomów w strukturze ligandów sprzyja stabilizacji jonów srebra, a różnorodność chemiczna ligandów, obejmująca m.in. ugrupowania pirydynowe, benzimidazolowe oraz furany; wpływa korzystnie na selektywność i zakres aktywności biologicznej badanych związków. Kompleksowe badania obejmujące syntezę,

charakterystykę strukturalną oraz ocenę aktywności biologicznej na różnych modelach komórkowych i mikroorganizmach stanowią mocny fundament dla dalszego rozwoju tych związków. Szczególnie obiecujące są doniesienia dotyczące kompleksów zawierających 9,9-di-(4-metoksyfenylo)-4,5-diazafluoren, które wykazują selektywność wobec komórek raka płuc, wskazując na potencjał terapii ukierunkowanej.

Niemniej jednak obecne badania cechuje kilka istotnych ograniczeń. Przeważająca część analiz opiera się na modelach *in vitro*, co podkreśla pilną potrzebę przeprowadzenia badań *in vivo* w celu weryfikacji toksyczności, biodostępności oraz skuteczności terapeutycznej w warunkach organizmu żywego. Ponadto, ograniczony zakres testowanych patogenów sugeruje konieczność rozszerzenia badań mikrobiologicznych w celu lepszego określenia spektrum działania kompleksów.

Na szczególną uwagę zasługują również kompleksy srebra zawierające ligandy pochodzenia naturalnego, które stanowią obiecujące połączenie właściwości biologicznych naturalnych metabolitów z aktywnością charakterystyczną dla jonów srebra(I). Flawonoidy, kurkuminoidy oraz alkaloidy wykazują dużą różnorodność strukturalną i obecność licznych grup donorowych umożliwiających efektywną koordynację centrum metalicznego. Dotychczasowe badania wskazują, że kompleksowanie tych związków może prowadzić do zwiększenia stabilności chemicznej, poprawy biodostępności oraz nasilenia aktywności przeciwdrobnoustrojowej i przeciwnowotworowej względem wolnych ligandów. Jednocześnie szerokie możliwości modyfikacji strukturalnych tych ligandów stwarzają perspektywy racjonalnego projektowania nowych kompleksów srebra o kontrolowanych właściwościach fizykochemicznych, zwiększonej selektywności działania i ograniczonej toksyczności.

W kontekście nanocząstek srebra, biosynteza przy użyciu ekstraktów roślinnych stanowi istotną zaletę ze względu na zredukowanie stosowania toksycznych substancji i zmniejszenie negatywnego wpływu na środowisko. Jednakże brak standaryzacji w kontrolowaniu wielkości, kształtu oraz właściwości fizykochemicznych tych nanocząstek utrudnia ocenę ich potencjału terapeutycznego oraz bezpieczeństwa, co wymaga dalszych, szczegółowych badań farmakokinetycznych i toksykologicznych.

Dodatkowo, obecność atomów fluoru w kompleksach worykonazolu znacząco zwiększa ich aktywność przeciwgrzybiczą, ale jednocześnie wiąże się z podwyższoną toksycznością, co wymaga dokładnej optymalizacji dawkowania i ustalenia profilu bezpieczeństwa. Taka korelacja pomiędzy wzrostem efektywności biologicznej a ryzykiem cytotoksyczności jest charakterystyczna dla leków metalicznych i stanowi jedno z głównych wyzwań w ich rozwoju.

Podsumowując, kompleksy srebra z ligandami aromatycznymi oraz nanocząstki srebra stanowią obiecującą grupę związków do dalszych badań, jednak niezbędne są rozbudowane badania *in vivo*, optymalizacja stabilności i selektywności działania oraz szczegółowa analiza toksyczności. Kluczowe jest pogłębienie zrozumienia mechanizmów działania tych kompleksów oraz interakcji z organizmem, aby umożliwić bezpieczne i skuteczne wykorzystanie tych związków w terapii.

Praca finansowana z subwencji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] Wesołowska, O., Duda-Madej, A., Błaszczyk, M., Środa-Pomianek, K., Kozłowska, J., & Anioł, M. (2024). Interaction of selected alkoxy naringenin oximes with model and bacterial membranes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *174*, 116581.

[2] Yang, Z.-Y., Zhao, S.-D., Wu, Y.-R., Zhou, Q., Wang, W., Zhou, Y.-B., & Liu, K. (2025). Comparison of hydroxylated flavonoids and their interaction with protein-based carriers. *Food Chemistry*, *487*, 144716.

[3] Njogu, E. M., Martincigh, B. S., Omondi, B., & Nyamori, V. O. (2018). Synthesis, characterization, antimicrobial screening and DNA binding of novel silver(I)–thienylterpyridine and silver(I)–furylterpyridine complexes. *Applied Organometallic Chemistry*, *32*(12).

[4] Sandin-Mazzondo, L., Trejo, A., Mammone, M., Perrone, M. G., Contino, M., Rico-Martínez, S., Alonso, C., & Bartolomé, C. (2025). 4,5-Diazafluorene derivatives and their silver(I) complexes: Synthesis and biological evaluation as antiproliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *292*, 117680.

[5] Gil-Moles, M., Olmos, M. E., Monge, M., Beltrán-Visiedo, M., Marzo, I., López-de-Luzuriaga, J. M., & Concepción Gimeno, M. (2023). Silver-Based Terpyridine Complexes as Antitumor Agents. *Chemistry – A European Journal*, *29*(37).

[6] Pillay, M. L., Omondi, B., Adeleke, A. A., Jonnalaggada, S., & Mocktar, C. (2024). Synthesis, characterization, and antibacterial activity of functionalized terpyridine silver(I) complexes. *Results in Chemistry*, *10*, 101735.

[7] Njogu, E. M., Zamisa, S. J., Nyamori, V. O., & Omondi, B. (2025). Silver(I) complexes with quinolyl and pyridyl terpyridines: Synthesis, structural evaluation and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure*, *1338*, 142341.

[8] Smith, C. B., Raston, C. L., & Sobolev, A. N. (2005). Poly(ethyleneglycol)(PEG): a versatile reaction medium in gaining access to 4′-(pyridyl)-terpyridines. *Green Chemistry*, *7*(9), 650.

[9] Njogu, E. M., Zamisa, S. J., Nyamori, V. O., & Omondi, B. (2025). Silver(I) complexes with quinolyl and pyridyl terpyridines: Synthesis, structural evaluation and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure*, *1338*, 142341.

[10] Constable, E. C., & Thompson, A. M. W. C. (1992). Ligand reactivity in iron(II) complexes of 4′-(4‴-pyridyl)-2,2′ : 6′,2″-terpyridine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, *20*, 2947–2950.

[11] Creaven, B. S., Egan, D. A., Kavanagh, K., McCann, M., Noble, A., Thati, B., & Walsh, M. (2006). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series of substituted coumarin-3-carboxylatosilver(I) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, *359*(12), 3976–3984.

[12] Stanković, M., Skaro Bogojevic, S., Kljun, J., Milanović, Ž., Stevanović, N. Lj., Lazic, J., Vojnovic, S., Turel, I., Djuran, M. I., & Glišić, B. Đ. (2024). Silver(I) complexes with voriconazole as promising anti-Candida agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *256*, 112572.

[13] Ou, Y.-H., Du, R.-K., Zhang, S.-P., Ling, Y., Li, S., Zhao, C.-J., Zhang, W.-Z., & Zhang, L. (2020). Synthesis, crystal structure and in vitro antifungal activity of two-dimensional silver(I)-voriconazole coordination complexes. *Journal of Molecular Structure*, *1215*, 128229.

[14] Stanković, M., Kljun, J., Stevanović, N. Lj., Lazic, J., Skaro Bogojevic, S., Vojnovic, S., Zlatar, M., Nikodinovic-Runic, J., Turel, I., Djuran, M. I., & Glišić, B. Đ. (2024). Silver(I) complexes containing antifungal azoles: significant improvement of the anti- *Candida* potential of the azole drug after its coordination to the silver(I) ion. *Dalton Transactions*, *53*(5), 2218–2230.

[15] Şahin, N., Mosrati, M. A., Merghni, A., Özdemir, İ., Sellami, H., Bedchiche, K., Krayiem, S., Aifa, S., Abdelmalek, D., & Sémeril, D. (2025). Synthesis, antimicrobial and antibiofilm activities of silver(I) complexes with N-alkylbenzimidazole derivatives and their protein interaction modelling study. *Journal of Molecular Structure*, *1322*, 140440.

[16] Afhami, S., Borumand, M. A., Esmailpour Bazzaz, N., Saffar, H., Hadadi, A., Jafary Nezhad, M., & Mirzaei Tirabadi, N. (2020). Antimicrobial resistance pattern of *Acinetobacter* ; a multicenter study, comparing European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); evaluation of susceptibility testing methods for polymyxin. *Immunopathologia Persa*, *7*(1), e04–e04.

[17] Üstün, E., Şahin, N., Özdemir, İ., Günal, S., Gürbüz, N., Özdemir, İ., & Séméril, D. (2023). Design, synthesis, antimicrobial activity and molecular docking study of cationic bis-benzimidazole-silver(I) complexes. *Archiv Der Pharmazie*, *356*(10).

[18] Horta-Piñeres, S., Cortez-Valadez, M., Avila, D. A., Leal-Perez, J. E., Hurtado-Macías, A., Flores-Acosta, M., & Torres, C. O. (2022). Green synthesis of silver nanoparticles via Bougainvillea Spectabilis (leaves and stem) for pyridoxine SERS sensing. *Applied Physics A*, *128*(12), 1090.

[19] Oves, M., Rauf, M. A., & Qari, H. A. (2023). Therapeutic Applications of Biogenic Silver Nanomaterial Synthesized from the Paper Flower of Bougainvillea glabra (Miami, Pink). *Nanomaterials*, *13*(3), 615.

[20] Las Heras, B., Amesty, A., Estevez-Braun, A., Hortelano, S. (2019). Metal Complexes of Natural Product Like-compounds with Antitumor Activity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *19*(1), 48.

[21] Walencik, P., Choińska, R., Gołębiewska, E., Kalinowska, M. (2024). Metal-Flavonoid Interactions – From Simple Complexes to Advanced Systems. *Molecules*, *29*(11), 2573.

[22] Kasprzak, M., Erxleben, A., Ochocki, J. (2015). Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Advances*, *5*(1), 45853.

[23] Symonowicz, M., Kolanek, M. (2012). Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnology and Food Science*, *76*(1), 35.

[24] Uivarosi, V., Munteanu, A. (2017). Flavonoid Complexes as Promising Anticancer Metallodrugs. In Flavonoids – From Biosynthesis to Human Health. IntechOpen.

[25] Zangade, S., Dhulshette, B., Patil, P. (2024). Flavonoid-metal ion Complexes as Potent Anticancer Metallodrugs: A Comprehensive Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *24*(10), 1046.

[26] Raju, S., Karunakaran, A., Kumar, S., Sekar, P., Murugesan, M., Karthikeyan, M. (2022). Silver Complexes as Anticancer Agents: A Perspective Review. *German Journal of Pharmaceuticals and Biomaterials*, *1*(1), 6.

[27] Zarei, Z., Razmjoue, D., Moazeni, M., Azarnivand, H., & Oroojalian, F. (2024). Salvia sclarea L. (Clary Sage) flower extract-mediated green synthesis of silver nanoparticles and their characterization, antibacterial, antifungal, and scolicidal activities against Echinococcus granulosus. *The Microbe*, *5*, 100216.

[28] Salam, Md. A., Al-Amin, Md. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*, *11*(13), 1946.

[29] Alharbi, N. S., Alsubhi, N. S., & Felimban, A. I. (2022). Green synthesis of silver nanoparticles using medicinal plants: Characterization and application. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, *15*(3), 109–124.

[30] Mohammadi, M., Shahisaraee, S. A., Tavajjohi, A., Pournoori, N., Muhammadnejad, S., Mohammadi, S. R., Poursalehi, R., & Delavari H, H. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using *Zingiber officinale* and *Thymus vulgaris* extracts: characterisation, cell cytotoxicity, and its antifungal activity against *Candida albicans* in comparison to fluconazole. *IET Nanobiotechnology*, *13*(2), 114–119.

[31] Zarei, Z., Razmjoue, D., & Karimi, J. (2020). Green Synthesis of Silver Nanoparticles from Caralluma tuberculata Extract and its Antibacterial Activity. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, *30*(11), 4606–4614.

[32] Rajeshkumar, S., Bharath, L. V., & Geetha, R. (2019). Broad spectrum antibacterial silver nanoparticle green synthesis: Characterization, and mechanism of action. In *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles* (pp. 429–444). Elsevier.

Praca wpłynęła do Redakcji 6 maja 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.13

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

STEREOKOMPLEKSOWANIE JAKO UNIKATOWA METODA MODYFIKACJI WŁAŚCIWOŚCI MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH

(Krótki przekrój badań prowadzonych w zespole Polimerów Reaktywnych i Supramolekularnych w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, Polskiej Akademii Nauk)

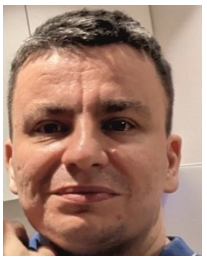
STEREOCOMPLEXATION: A UNIQUE TOOL FOR TAILORING POLYMER MATERIALS PROPERTIES

(A brief overview of recent studies by the Reactive and Supramolecular Polymers Group at the Centre of Molecular and Macromolecular Studies, PAS)

Marek Brzeziński,* Przemysław Kubisa, Bartłomiej Kost, Melania Bednarek, Tadeusz Biela

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, Polskiej Akademii Nauk
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź
**e-mail: marek.brzeziński@cbmm.lodz.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Stereokompleksowanie
  1.1. Stereokompleksowanie (R)-PLA i (S)-PLA
  1.2. Metody badania stereokompleksowania
2. Badania własne
2.1. Stereokompleksowanie liniowych i gwiaździstych PLA
2.2. Stereokompleksowe cząstki
    2.2.1. Mikrocząstki otrzymane poprzez stereokompleksowanie
    2.2.2. Stereokompleksowe nanocząstki jako systemy dostarczanie leków
2.3. Żele i filmy polimerowe wzmocnione stereokompleksowaniem
Uwagi końcowe
Podziękowanie
Piśmiennictwo cytowane



Dr hab. Marek Brzeziński, prof. CBMiM PAN uzyskał stopień doktora nauk chemicznych w 2014, tytuł rozprawy: „Modyfikowane polilaktydy zdolne do samoorganizacji. Synteza i właściwości". W latach 2015–2017 odbył dwuletni staż w ramach stypendium Humboldta na Wolnym Uniwersytecie w Berlinie (opiekun stażu: prof. Sebastian Seiffert/prof. Marcelo Calderón). W 2021 uzyskał stopień doktora habilitowanego za zbiór osiągnięć naukowych zatytułowany: Mikro- i nano-cząstki polilaktydowe, jako potencjalne nośniki leków w terapiach przeciwnowotworowych. Główne zainteresowania naukowe to polimerowe systemy dostarczania leków i w tej dziedzinie był lub jest kierownikiem grantów NCN (Sonata, Preludium BIS, Sonata BIS). Jest autorem 70 artykułów naukowych, cytowanych łącznie 1570 razy (indeks H = 22). Lubi jeździć na rowerze, spacerować z psem, grać w siatkówkę i czytać fantastykę.

https://orcid.org/0000-0001-7620-4438



Prof. dr hab. Przemysław Kubisa jest emerytowanym profesorem w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych (CBMM PAN) w Łodzi. Jego głównymi zainteresowaniami badawczymi były badania kinetyki i mechanizmów kationowej polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych acetali, eterów i estrów oraz polimeryzacji w cieczach jonowych, w tym polimeryzacji z przeniesieniem atomu (ATRP). Jest autorem 155 oryginalnych artykułów badawczych oraz 22 artykułów przeglądowych lub rozdziałów w książkach, cytowanych łącznie 7530 razy (indeks H = 44). W latach 1996–2011 był członkiem Wydziału Polimerów IUPAC, w tym w latach 2000–2005 jako członek rzeczywisty (Titular Member).

https://orcid.org/0000-0001-9823-3045



Dr Bartłomiej Kost, specjalista w dziedzinie chemii polimerów. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 2021 roku w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi na podstawie rozprawy pt. „Supramolekularne polilaktydy jako potencjalne nośniki substancji biologicznie aktywnych. Od początku swojej kariery zawodowej związany jest z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi. Jego zainteresowania badawcze koncentrują się na syntezie i modyfikacji polimerów biodegradowalnych, chemii supramolekularnej, materiałach funkcjonalnych oraz opracowywaniu nowoczesnych nośników substancji biologicznie aktywnych. Szczególne miejsce w jego działalności naukowej zajmuje projektowanie polimerów o przyspieszonej degradowalności.

https://orcid.org/0000-0002-7654-3162



Dr hab. Melania Bednarek w latach 2000-2007 odbyła krótkoterminowe staże na Uniwersytecie w Lyngby (Dania), zaś w latach 2008-2015 realizowała wspólne projekty z grupą polimerów na Uniwersytecie w Gandawie (Belgia). Zajmuje się polimeryzacją z otwarciem pierścienia cyklicznych eterów i estrów, prowadzącą do dobrze zdefiniowanych produktów. Ostatnio jej badania koncentrują się na (bio)degradowalnych poliestrach i ich wykorzystaniu do syntezy inteligentnych materiałów, takich jak dynamiczne sieci polimerowe. Lubi podróże i teatr.

https://orcid.org/0000-0003-1445-9878



Dr hab. Tadeusz Biela prof. CBMM PAN w latach 1995–96 odbył staż podoktorski na University of Southern California, USA w grupie prof. Hogen-Escha. W latach 2001–2004 odbył miesięczne pobyty w Deutsches Kunststoff-Institut w Darmstadcie, w Niemczech, w grupie prof. Haralda Pasch (realizacja wspólnych projektów badawczych). Główne zainteresowania naukowe: polimeryzacja cyklicznych estrów alifatycznych, polimery silnie rozgałęzione i supramolekularne, polimery biozgodne i biodegradowalne, materiały polimerowe do zastosowań biomedycznych, zastosowanie metody SEC-MALLS w analizie polimerów. Zainteresowania: kolekcjonowanie sztuki.

https://orcid.org/0000-0003-3898-5098

ABSTRACT

Stereocomplexation between enantiomeric counterparts is a versatile tool for tailoring the properties of polymer-based materials. The Reactive and Supramolecular Polymers (RSP) group has developed an approach to control polylactide self-assembly by leveraging various supramolecular interactions. In this work, the stereocomplexation between enantiomeric PLLA and PDLA was enhanced via end-group interactions, yielding novel material morphologies and properties. Our primary focus was the preparation of micro- and nano-particles for targeted drug delivery.

We elucidated the conditions under which PLLA and PDLA spontaneously form microparticles in various solvents, including THF, 1,4-dioxane, or their mixtures. These particles were subsequently loaded with vitamins or anticancer drugs as biologically active ingredients. Alternatively, a microfluidic method was employed to prepare stereocomplexed microparticles with stimuli-responsive properties. In parallel, we investigated the therapeutic efficacy of stereocomplexed nanoparticles—obtained via nanoprecipitation or spray-drying—against cancer cells and HIV-infected cells. Finally, the thermal stability of the resulting stereocomplexes was enhanced by incorporating star-shaped polylactides or polylactides grafted onto the surface of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs). Additionally, reversible gels in N-methylpyrrolidone were achieved by mixing enantiomeric star-shaped PLLA and PDLA.

Building on these principles, we design micro- and nanoparticles with enhanced stability and stimuli-responsive properties for on-demand cargo release. This approach serves as a robust platform for engineering a new class of polymeric materials for versatile biomedical applications.

Keywords: stereocomplex, polylactide, microparticles, nanoparticles, polymeric materials

Słowa kluczowe: stereokompleks, polilaktyd, mikrocząstki, nanocząstki, materiały polimerowe

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

PLA – polilaktyd
ROP – ang. ring opening polymerization, polimeryzacja z otwarciem pierścienia
FTIR – spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera
WAXD – szerokokątowa dyfrakcja rentgenowska
DSC – skaningowa kalorymetria różnicowa
AP – 2-aminopirydyna
IC – izocysteina
U – urydyna
UPy – 2-ureido-4[1H]-pirymidynon
UPy-OH – 2-ureido-4[1H]-pirymidynon
PTMC – poli(węglan trimetylenu)
PCL – poli(ε-kaprolakton)
TMC –węglan trimetylenu
CL – ε-kaprolakton
GA- kwas glikolowy (kwas 2-hydroksyoctowy)
EG – glikol etylenowy
BHPA – kwas 2,2-bis(hydroksymetylo)propionowy
DIOX- 1,4-dioksan
NPs – nanocząstki
NBD – nitrobenzoksadiazol
PBS – bufor fosforanowy
EDS – spektroskopia rentgenowska z dyspersją energii
THF – tetrahydrofuran
XPS – rentgenowska spektroskopia fotoelektronów
AT – atropina
β-CD – β-cyklodekstryna
Mβ-CD – metylowana - β-cyklodekstryna
PC3 – komórki raka prostaty
HeLa – komórki raka szyjki macicy
Q – kwercetyna
SEM – skaningowa mikroskopia elektronowa
AFM – mikroskopia sił atomowych
TBARS – wskaźnik poziomu substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym
A459 – komórki raka płuc
K562 – rak przewlekłej białaczki szpikowej
TAF – fumaran alafenamidu tenofowiru
AGS – komórki raka żołądka
CHI – chitozan
Jurkat E6 – komórki ludzkich limfocytów typu T
sc-PLA – streokompleks PLA
^{1}H ROESY NMR – spektroskopia NOE w rotującym układzie współrzędnych (*z ang.* Rotation Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
DOX – doksorubicyna
(S)-PLA/(R)-PLA/CHI – nanocząstki złożone z sc-PLA oraz CHI

NMP – N-metylopirolidon
PLA-OH – PLA zakończony grupami hydroksylowymi
PLA-COOH – PLA zakończony grupami karboksylowymi
MWCNTs – wielościenne nanorurki węglowe
MWCNT-*g*-PLA – PLA zaszczepiony na MWCNT
RAFT – polimeryzacji z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha

WPROWADZENIE

Zespół Polimerów Reaktywnych i Supramolekularnych powstał w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w 2014 roku. W zespole realizowane są projekty badawcze ukierunkowane na modyfikację właściwości materiałów polimerowych: (1) poprzez wprowadzanie do łańcucha makrocząsteczek ugrupowań zdolnych do oddziaływań supramolekularnych, (2) poprzez otrzymanie sieci polimerowych zawierających zarówno odwracalne, jak i nieodwracalne wiązania chemiczne. Ma to na celu kontrolę uwalniania substancji aktywnych, sterowanie szybkością ich degradacji czy też otrzymanie materiałów samonaprawiających. Najdłużej rozwijaną tematyką badawczą w zespole jest synteza poliestrów z ukierunkowaniem na otrzymywanie polilaktydu (PLA). Nowatorskim podejściem w modyfikacji PLA było połączenie dwóch lub więcej oddziaływań supramolekularnych w jednym materiale polimerowym. Wśród tych oddziaływań stereokompleksowanie stanowi rodzaj klamry tematycznej, która – przynajmniej w dużej mierze – spaja większość realizowanych projektów badawczych. W początkowym etapie badań skupiono się na zrozumieniu wpływu tych oddziaływań na finalne właściwości materiałów, jednakże z czasem skupiono się na ich wykorzystaniu w kontrolowanym uwalnianiu różnego rodzaju substancji aktywnych z zaprojektowanych mikro- i nano-cząstek polimerowych. Tego typu materiały supramolekularne znajdują się w centrum zainteresowania wielu grup badawczych na całym świecie. Zastosowanie stereokompleksowania PLA oraz wprowadzenie dodatkowych oddziaływań supramolekularnych doprowadziło do możliwości kontrolowanej degradacji i hydrolizy takich materiałów, co pozwala na kontrolowane uwalnianie substancji aktywnych. Można przypuszczać, że materiały te mogą stanowić uniwersalne nośniki leków.

W ramach niniejszego artykułu przedstawione zostały metody syntezy enancjomerycznych PLA o różnej architekturze i dodatkowo wyposażonych w odpowiednie ugrupowania supramolekularne, które pozwalają na sterowanie morfologią i właściwościami otrzymanych z nich materiałów.

1. STEREOKOMPLEKSOWANIE

Stereokompleksy polimerowe są wynikiem stereoselektywnych oddziaływań pomiędzy dwoma komplementarnymi stereoregularnymi łańcuchami polimerowymi. Wytworzone w ten sposób kompleksy wykazują właściwości fizyczne różniące się od właściwości wyjściowych stereoregularnych polimerów. Siłą napędową tworzenia polimerowych kompleksów są słabe oddziaływania pomiędzy jednostkami powtarzalnymi występującymi w obu typach makro-

cząsteczek. Jakkolwiek indywidualne oddziaływania są słabe, ich zwielokrotnienie sprawia, że składniki polimerowych kompleksów mogą być stosunkowo silnie ze sobą związane. Stereokompleksy powstają w wyniku oddziaływań pomiędzy makrocząsteczkami o przeciwnej chiralności (S- i R-) lub makrocząsteczkami izo- i syndiotaktycznymi.

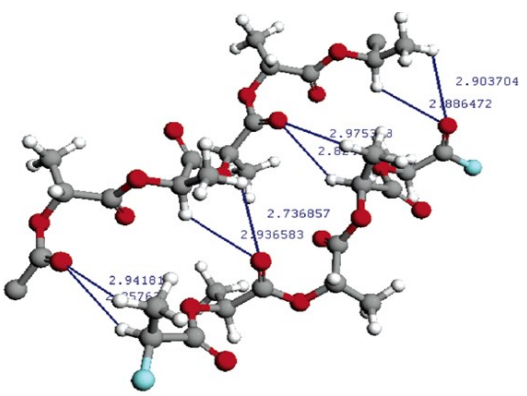
Typowymi przypadkami układów stereokompleksowych są stereokompleksy izotaktycznego i syndiotaktycznego poli(metakrylanu metylu) oraz poli(S-laktydu)((S)-PLA) i poli(R-laktydu)((R)-PLA). Warunkiem koniecznym wystąpienia zjawiska taktyczności jest istnienie centrum stereogenicznego w każdym merze polimeru. W polimerze izotaktycznym podstawniki są ułożone we wszystkich merach jednakowo, tzn. występują zawsze po jednej stronie głównego łańcucha, natomiast w polimerze syndiotaktycznym podstawniki są ułożone ściśle naprzemiennie. W sytuacji, gdy nie ma tego rodzaju regularności, polimer jest ataktyczny.

Stereokompleksy izotaktycznego i syndiotaktycznego poli(metakrylanu metylu) zostały odkryte w 1958 r. przez Foxa i współpracowników [1] z kolei Hideto Tsuji w 1987 r. odkrył powstawanie stereokompleksów pomiędzy enancjomerycznymi łańcuchami polimerów (R)-PLA i (S)-PLA [2]. Jakkolwiek istnieje stosunkowo duża grupa polimerów mogących tworzyć stereokompleksy, np. niektóre poliestry, poliwęglany czy poliimidy [3], nie mają one większego praktycznego zastosowania ze względu na to, że trudno jest otrzymać enancjomerycznie czyste makrocząsteczki. Obecnie największe zainteresowanie budzą stereokompleksy polilaktydu ze względu na dobrą dostępność obu enancjomerycznych monomerów oraz ich biozgodność.

1.1. STEREOKOMPLEKSOWANIE (R)-PLA i (S)-PLA

Laktyd, cykliczny monomer stosowany w polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) prowadzącej do polilaktydu, zawiera w cząsteczce dwa asymetryczne atomy węgla. Istnieją zatem trzy różne diastereoizomery tego monomeru: (R,R) – laktyd, (S,S) – laktyd oraz izomer mezo (R,S) – laktyd. Polimeryzacja poszczególnych diastereoizomerów prowadzi w dwóch pierwszych przypadkach do izotaktycznych, optycznie czynnych częściowo krystalicznych polilaktydów, odpowiednio do (R)-PLA (PDLA) i (S)-PLA (PLLA), zaś w trzecim przypadku do ataktycznego, racemicznego polilaktydu amorficznego. Wykazano, że równomolowa mieszanina izotaktycznych, enancjomerycznych polilaktydów o przeciwnych konfiguracjach prowadzi do stereokompleksu, który charakteryzuje się wyższą o ~50 °C temperaturą topnienia (T_m = 230 °C), w porównaniu z T_m tworzących go składników (T_m = 180 °C)[4]. Początkowo sądzono, że za tworzenie stereokompleksów odpowiedzialne są oddziaływania van der Waalsa między

dipolami grup karbonylowych [5]. Wykazano jednak, że rzeczywistą siłą napędową powstawania stereokompleksów PLA jest tworzenie słabych wielocentrowych wiązań wodorowych C–H···O–C pomiędzy grupami metylowymi i metinowymi a grupami karbonylowymi. Energia tych wiązań jest niższa niż w przypadku typowych wiązań wodorowych np. N–H···O–C lub O–H···O i wynosi 1–2 kcal/mol (~4–8 kJ/mol) [6]. Oddziaływania pomiędzy grupami metylowymi (oraz metinowymi) a karbonylowymi są silniejsze w przypadku makrocząsteczek o przeciwnej chiralności niż w przypadku tych o identycznej konfiguracji. Ta różnica w energii oddziaływania sprawia, że termodynamicznie uprzywilejowane jest powstawanie stereokompleksów (tworzonych przez enancjomery S- i R-), a nie homokompleksów składających się z łańcuchów o tej samej chiralności. W swoim wyczerpującym artykule przeglądowym H. Tsuji [7], powołując się na pracę nad widmami spektroskopii w podczerwieni (FTIR), potwierdza, że oddziaływanie pomiędzy łańcuchami w stereokompleksach polilaktydu jest wynikiem wiązania wodorowego CH_3···O i to stanowi siłę napędową tworzenia stereokompleksu. Niezwykle istotny jest fakt, że tworzenie stereokompleksów korzystnie wpływa na właściwości termiczne i mechaniczne otrzymanych materiałów, a także zwiększa odporność na hydrolizę. Stymuluje to ich biomedyczne zastosowania, np. rusztowania w inżynierii tkankowej i w konstrukcji nośników leków o kontrolowanej szybkości dozowania [8]. Duże zainteresowanie materiałami opartymi na stereokompleksie PLA zaowocowało również intensywnymi badaniami nad układami o bardziej złożonej architekturze makrocząsteczek. W literaturze szeroko opisano m.in. stereokompleksy polilaktydów gwiaździstych o różnej liczbie ramion, a także kopolimerów szczepionych, cyklicznych czy szczotkowych [9].



Rysunek 1. Oddziaływania pomiędzy enancjomerycznymi (R)-PLA (PDLA) i (S)-PLA (PLLA) (grafika z pracy: Macromolecules 38 (2005) 8362–8371).

Figure 1. The interactions between (R)-PLA (PDLA) and (S)-PLA (PLLA) enantiomeric chains (image from: Macromolecules 38 (2005) 8362–8371).

1.2. METODY BADANIA STEREOKOMPLEKSOWANIA

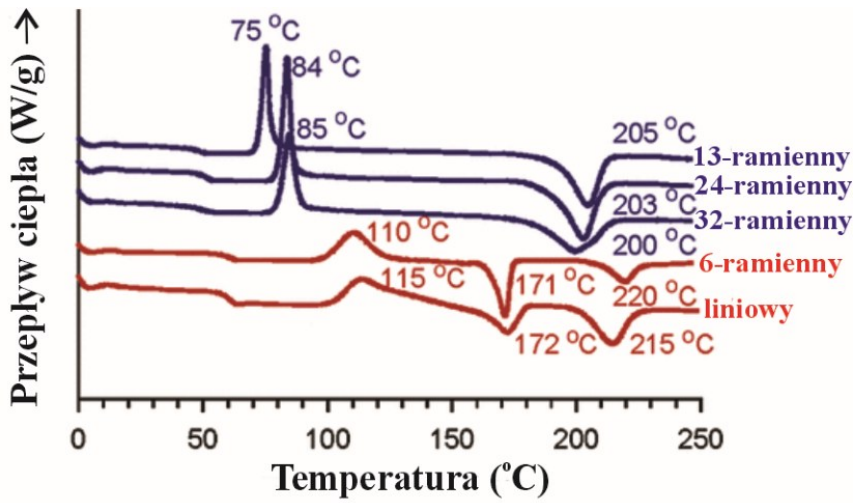
W celu potwierdzenia utworzenia stereokompleksu PLA metodą pierwszego wyboru jest spektroskopia w podczerwieni, w której po otrzymaniu stereokompleksu pojawia się charakterystyczne pasmo przy 908–909 cm^{-1} pochodzące od β-helisy stereokompleksu. Drugą najczęściej stosowaną metodą jest skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC), ze względu na fakt, że temperatura topnienia stereokompleksu jest o około 50 °C wyższa niż temperatura topnienia enancjomerycznych (R)-PLA i (S)-PLA. Dodatkowo stosuje się szerokokątową dyfrakcję rentgenowską (WAXD), ponieważ stereokompleks PLA charakteryzuje się pikami dyfrakcyjnymi przy 2θ = 12, 21 oraz 24°, co odróżnia go od enancjomerycznych PLA, które wykazują piki dyfrakcji przy 2θ = 15, 17, 19 oraz 22,5° [6]. Metody te pozwalają również stwierdzić obecność homokrystalitów w badanym stereokompleksie, czyli jednorodność otrzymanego materiału. Rzadziej stosuje się spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (^{13}C NMR) w ciele stałym, w której obserwuje się przesunięcie piku grupy karbonylowej od 169,7 ppm do 173,3 ppm (krystality stereokompleksu PLA (sc-PLA))[10].

2. BADANIA WŁASNE

2.1. STEREOKOMPLEKSOWANIE LINIOWYCH i GWIAŹDZISTYCH PLA

Opracowanie metod otrzymywania polilaktydów o strukturze gwiaździstej z wykorzystaniem wielofunkcyjnych inicjatorów polimeryzacji LA, takich jak np. dipentaerytrytol czy dendrymerów, pozwoliło wykorzystać je do syntezy stereokompleksów o nieliniowej strukturze. W badaniach nad stereokompleksami polilaktydów gwiaździstych wykorzystano oddzielnie zsyntetyzowane poli(S)- i poli(R)-laktydy gwiaździste o liczbie ramion 6, 13, 24 i 32. Zsyntetyzowano również stereokompleksy mieszane polilaktydów gwiaździstych i liniowych, zbudowane z 6-ramiennego (S)-PLA i liniowego (R)-PLA oraz 13-ramiennego (S)-PLA i liniowego (R)-PLA. Stereokompleksy otrzymywano przez zmieszanie równomolowych roztworów enancjomerycznych polilaktydów w dichlorometanie, a następnie powolne wytrącenie uzyskanej mieszaniny do metanolu lub przez bezpośrednie zmieszanie stopionych komponentów. Stereokompleksy analizowano metodą DSC. Jak pokazano na Rys. 2, trwałość termiczna uzyskanych stereokompleksów zależy od struktury PLA, z którego są zbudowane. Na termogramach DSC większości badanych próbek zarejestrowano wyłącznie dwa efekty termiczne: pik egzotermiczny zimnej krystalizacji (w zakresie 75–85 °C) oraz pik topnienia stereokompleksu (w temperaturze 200–205 °C). Wyjątek stanowiły makrocząsteczki liniowe i 6-ramienne, dla których na krzywej DSC pojawił się

dodatkowy pik topnienia krystalitów homochiralnych w temperaturze 171 i 172 °C. Również, w przypadku stereokompleksów otrzymanych przez bezpośrednie mieszanie w stopie w temperaturze 220 °C (tj. o 50 °C powyżej T_m wyjściowych składników (R)-PLA i (S)-PLA), układy o liczbie ramion równej lub większej niż 13 wykazywały już tylko jeden pik topnienia [11].



Rysunek 2. Termogramy DSC stereokompleksów gwiaździstych PLA o różnej liczbie ramion. Opis wykorzystanych enancjomerycznych PLA bezpośrednio na rysunku. Drugi przebieg w DSC po stopieniu próbek i wygrzewaniu ich przez 2 min w temp. 250 °C, a następnie szybkim schłodzeniu do temperatury pokojowej w celu zachowania struktury amorficznej. Szybkość ogrzewania wynosiła 10 °C min^{-1}, szybkość chłodzenia 20 °C min^{-1} (grafika z pracy: Macromolecules 39 (2006) 3710–3713).

Figure 2. DSC thermograms of star-shaped PLA stereocomplexes with different numbers of arms. The characteristics of the enantiomeric PLA samples used are provided directly in the figure. Thermograms were recorded during the second DSC heating run after melting the samples, annealing them at 250 °C for 2 min, and subsequently quenching them to room temperature to preserve the amorphous structure. The heating rate was 10 °C·min^{-1}, while the cooling rate exceeded 20 °C·min^{-1} (image from: Macromolecules 39 (2006) 3710–3713).

Powód zwiększonej stabilności stereokompleksów może wynikać z istnienia szczególnej geometrii oddziaływań pomiędzy ramionami w makrocząsteczkach gwiaździstych. W makrocząsteczkach gwiaździstych ramiona tworzące stereokompleksy mogą oddziaływać głównie w sposób antyrównoległy, ze względu na architekturę polimerów. Natomiast równoległe oddziaływanie ramion struktur gwiaździstych jest trudniejsze z powodu przeszkód sterycznych. Jeśli liczba ramion jest dostateczna (>6), obserwujemy wzrost ich stabilności termicznej. Cantow i współpracownicy obliczyli energie oddziaływań (E_{int}) pomiędzy liniowymi łańcuchami PLA (helisami) w komórce elementarnej. Wyniki tych obliczeń wyniosły: dla helis ułożonych równolegle $E_{int} = -119$ kcal·mol^{-1}, a dla antyrównoległych $E_{int} = -111$ kcal·mol^{-1} [5]. Dane te wskazują, że dla obu sposobów

upakowania energia oddziaływań jest większa niż w przypadku kryształów enancjomerycznych (złożonych z homochiralnych makrocząsteczek), dla których $E_{int} = -96$ kcal·mol^{-1}. Według tych obliczeń helisy równoległe oddziałują nieco silniej niż antyrównoległe. To nie zgadza się z hipotezą wyjaśniającą przyczynę większej stabilności struktur gwiaździstych. Warto zauważyć, że obliczenia te, wskazujące jedynie kilkuprocentową różnicę między dwoma strukturami liniowymi, mogą jednak nie w pełni odnosić się do struktur gwiaździstych. Aby upewnić się, że obliczenia energii odziaływań w stereokompleksach równoległych i antyrównoległych są poprawne, przeprowadzono badania na liniowych modelowych układach, w których łańcuchy oligomerycznych (S)-PLA i (R)-PLA były wyposażone w sondy fluorescencyjne, odpowiednio w pozycjach „głowa" i „ogon" [12].

Obserwowano wzrost fluorescencji w obu wypadkach tworzenia się stereokompleksów. Oznacza to, że sondy w tworzących się stereokompleksach są po tej samej stronie łańcuchów (tworzą ekscimery). Zatem stereokompleksy PLA równoległe i antyrównoległe tworzą się z takim samym prawdopodobieństwem, co w zasadzie potwierdza wyniki otrzymane przez Cantova [5]. Niestety powtórzenie takiego eksperymentu z sondami fluoroscencyjnymi dla PLA gwiaździstych, jest niemożliwe ze względów sterycznych. Można natomiast przypuścić, że stopienie stereokompleksu gwiaździstego o liczbie ramion większej niż 6 nie prowadzi do pełnej izotropizacji składników stopu. Na skutek kooperatywnych oddziaływań wielu ramion gwiazd polilaktydowych, tworzą one w stanie stopionym nie w pełni zdysocjowane agregaty („prekursory" krystalizacji) złożone z kilku makrocząsteczek. Duża liczba ramion uczestniczących w tworzeniu takiego stereokompleksowego agregatu sprawia, że nawet przy dynamicznym zrywaniu się i ponownym tworzeniu wiązań wodorowych w stanie stopionym, zawsze jakaś liczba makrocząsteczek utrzymywana jest w stanie zagregowanym. Stereokompleksy liniowych polilaktydów wykazują większą odporność na hydrolityczną degradację w porównaniu ze strukturami homochiralnymi [13]. Zwiększenie tej odporności jest spodziewane również w stereokompleksach polilaktydów gwiaździstych. Możliwość kontrolowania szybkości degradacji poprzez użycie stereokompleksów sc-PLA o odpowiedniej strukturze jest bardzo pożądana wszędzie tam, gdzie polilaktyd stanowi materiał, np. na implanty lub "rusztowania" (ang. scaffolds), które mają bioresorbować się w organizmie po zadanym czasie. Skład materiału może decydować o czasie resorpcji.

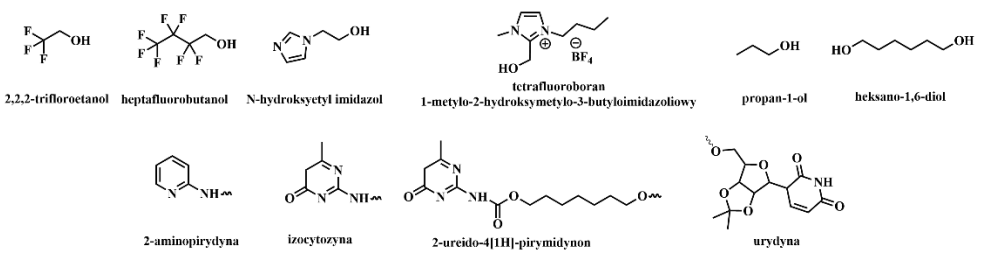
2.2. STEREOKOMPLEKSOWE CZĄSTKI

2.2.1. Mikrocząstki otrzymane poprzez stereokompleksowanie

Po raz pierwszy mikrocząstki z sc-PLA otrzymał H. Tsuji [14] poprzez zmieszanie roztworów (R)-PLA i (S)-PLA w acetonitrylu. W naszym zespole skupiono się na wpływie grup końcowych makrocząsteczek na samoorganizację enancjomerycznych PLA podczas tworzenia mikrocząstek w różnych rozpuszczalnikach organicznych. Na Rys. 3 przedstawiono grupy końcowe wprowadzone do struktury PLA i w tym rozdziale omówiony zostanie ich wpływ na morfologię i właściwości mikrocząstek sc-PLA. W pierwszej pracy wykazano, że morfologia cząstek różni się znacząco w zależności od rodzaju grupy końcowej (hydroksylowej, butoksylowej, trifluorometoksylowej, heptafluorobutoksylowej, oksyetyloimidazolowej, oraz pochodzącej od imidazoliowej cieczy jonowej) oraz zastosowanego rozpuszczalnika i stężenia [15]. Regularne sferyczne mikrocząstki otrzymano w 1,4-dioksanie (DIOX) z enancjomerycznych PLA funkcjonalizowanych pochodną cieczy jonowej, co sugeruje, że oddziaływania jonowe sprzyjają utworzeniu tego typu morfologii cząstek. W kolejnym etapie postanowiono zbadać wpływ architektury makrocząsteczki na samoorganizację stereokompleksowych mikrocząstek. W tym celu wykorzystano sześcioramienny (S-)-PLA i liniowy (R)-PLA wyposażony w grupy pochodzące od cieczy jonowej. Poprzez prostą zmianę jednego ze składników mieszaniny stereokompleksującej, udało się po raz pierwszy otrzymać kryształy koloidalne mikrocząstek [16], czyli mikrocząstki ułożone w regularną, periodyczną strukturę, jak przedstawiono na Rys. 4. Dodatkowo, niewielka zmiana grup końcowych gwiaździstego polilaktydu, z hydroksylowych na karboksylowe, skutkowała zmianą wielkości cząstek sc-PLA z kilku mikrometrów na 400 nm [17], jednakże cząstki te, pomimo uporządkowanej struktury, nie utworzyły kryształów koloidalnych. Za pomocą techniki AFM wykazano, że składnikami budulcowymi mikrosfer sc-PLA są nanoziarna o wielkości około 30 nm, które następnie agregują do odpowiedniej wielkości i podlegają sedymentacji. Postulowano, że mechanizm nukleacji i wzrostu jest odpowiedni do opisu obserwowanego zjawiska.

W kolejnym etapie badania makrocząsteczki PLA sfunkcjonalizowano ugrupowaniami zdolnymi do tworzenia wiązań wodorowych: 2-aminopirydyną (AP), izocytozyną (IC), urydyną (U) oraz 2-ureido-4[1H]-pirymidynonem (UPy) [18]. Szczególnie istotna była modyfikacja grupami UPy zdolnymi do tworzenia czterokrotnych wiązań wodorowych i szeroko stosowanych do poprawy właściwości materiałów polimerowych [19–21]. Po raz pierwszy wbudowano to ugrupowanie do struktury PLA poprzez zastosowanie odpowiedniego inicjatora (UPy-OH) na jedną

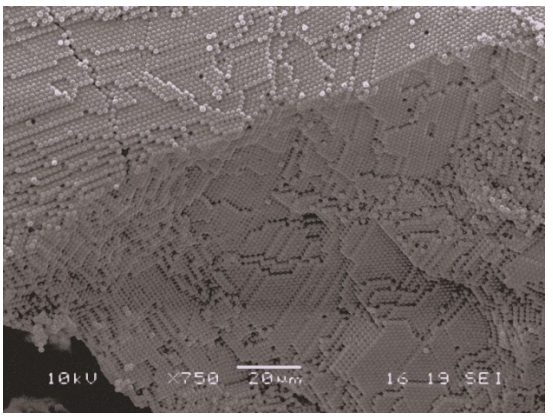
stronę łańcucha oraz poprzez sprzęganie odpowiednim diizocyjanianem na oba końce łańcucha. Makrocząsteczki (S)-PLA i (R)-PLA z ugrupowaniem UPy na jednym końcu łańcucha spontanicznie tworzyły stereokompleksowe mikrosfery w 1,4-dioksanie, ale poprzez ich wytrącenie z roztworu *N*-metylo-2-pirolidonu do metanolu otrzymano najbardziej jednorodne mikrocząstki. Z kolei wkraplanie (S)-PLA i (R)-PLA z grupami UPy na obu końcach łańcuchów rozpuszczonych w chloroformie do metanolu prowadziło do otrzymania materiału o morfologii fibrylarnej [18].



Rysunek 3. Rodzaje grup końcowych zastosowanych do modyfikacji struktury PLA.
Figure 3. The type of end groups used for the modification of the PLA structure.

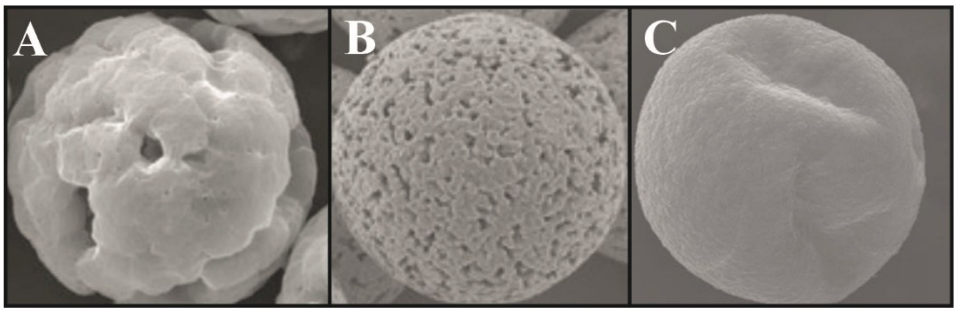
Kontynuacją tych badań była synteza kopolimerów laktydu z węglanem trimetylenu (TMC) oraz ε-kaprolaktonem (CL) z ugrupowaniami UPy na obu końcach łańcucha. Otrzymano je poprzez reakcję hydroksylowych grup końcowych poli(węglanu trimetylenu) (PTMC) oraz poli(ε-kaprolaktonu) (PCL) z wcześniej otrzymanym PLA z grupą UPy na jednym końcu łańcucha i izocyjanianową na drugim końcu łańcucha, która umożliwia sprzęganie z PTMC i PCL. W przypadku makrocząsteczek z TMC zarówno kopolimery z grupami UPy, jak i ich stereokompleksy tworzyły mikrocząstki po zastosowaniu odwrotnego nanowytrącania (do roztworu (S)-PLA i (R)-PLA w 1,4-dioksanie dodawano powoli metanol). Sytuacja zmieniała się jednak diametralnie, gdy w kopolimerze blok TMC zastąpiono CL; ze względu na ich krystalizację i separację fazową nie utworzyły się cząstki sferyczne, tylko cząstki o morfologii płatkowej.

Do modyfikacji morfologii cząstek sc-PLA zastosowano również metodę polimeryzacji matrycowej (templatowej). Polegała ona na polimeryzacji (R)-LA w obecności (S)-PLA z zablokowanymi grupami końcowymi, co miało na celu zapobieganie powstawaniu polimerów stereoblokowych [22]. Polimeryzację prowadzono w tetrahydrofuranie w 80 °C w próżni przez 24 h. Stosując te warunki, udało się otrzymać mikrocząstki o strukturze płatka w płatku, w których grubość jednego płatka wynosiła około 900 nm, a średnica cząstek wynosiła około 5 μm.



Rysunek 4. Zdjęcie SEM kryształów koloidalnych sc-PLA (opisane w pracy: Macromol. Chem. Phys. 215 (2014) 27–31).
Figure 4. SEM microphotographs of sc-PLA colloidal crystals (described in: Macromol. Chem. Phys. 215 (2014) 27–31).

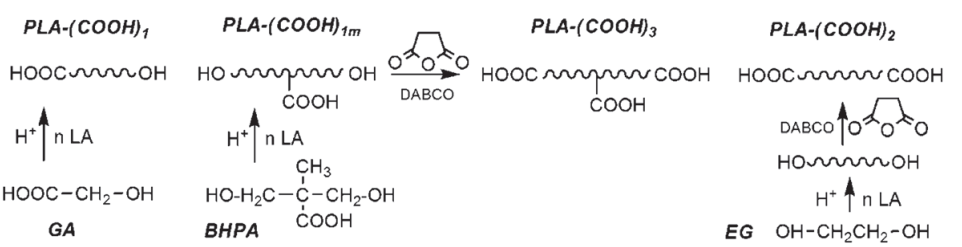
Metodę mikroprzepływów wykorzystano do otrzymania kropli emulsji pojedynczej oraz podwójnej z polilaktydów funkcjonalizowanych ugrupowaniami zdolnymi do tworzenia oddziaływań supramolekularnych, z których następnie usunięto rozpuszczalnik organiczny w celu otrzymania mikrocząstek o średnicy między 40 a 160 µm. Za pomocą tej metody otrzymano mikrocząstki stereokompleksowe o relatywnie regularnej strukturze [23] oraz puste w środku [24] zbudowane z polilaktydów funkcjonalizowanych ugrupowaniem UPy (Rys. 5). Z kolei zastosowanie polilaktydów z ugrupowaniami terpirydynowymi i kompleksowanie ich odpowiednimi jonami metali (Ni^{2+}, Co^{2+} oraz Fe^{2+}) prowadziło do otrzymania porowatych mikrosfer [25], jak pokazano na Rys. 5. W otrzymanych mikrosferach zamknięto modelowy związek fluorescencyjny nitrobenzoksadiazol (NBD), a jego uwalnianie w PBS nie różniło się znacząco pomiędzy regularnymi a porowatymi strukturami i wynosiło około 10 % w ciągu kilku lub kilkunastu dni. Nieznacznie szybciej związek ten uwalniał się w kwasowym pH ze względu na czułość ugrupowań UPy na zmiany pH. Najciekawszy efekt zaobserwowano dla mikrosfer pustych w środku, które kurczyły się w silnie zasadowym środowisku, powodując uwalnianie modelowego związku w ciągu 10 minut, podczas gdy cząstki te były stabilne w środowisku kwasowym. Postulowano, że jest to związane z deprotonacją grup końcowych UPy lub ewentualną degradacją matrycy polimerowej.



Rysunek 5. Mikrosfery sc-PLA otrzymane metodą mikroprzepływów: (A) o regularnej strukturze, (B) porowate, (C) puste w środku. (grafika na podstawie: Mater. Lett. 161 (2015) 471-475; Macromol. Chem. Phys. 218 (2017) 1700018, Macromol. Rapid Commun. 38 (2017) 1600790)

Figure 5. Microspheres of sc-PLA prepared via microfluidic technique (A) with regular structure, (B) porous, (C) hollow. (image based on: Mater. Lett. 161 (2015) 471-475; Macromol. Chem. Phys. 218 (2017) 1700018, Macromol. Rapid Commun. 38 (2017) 1600790)

Tworzenie mikrocząstek sc-PLA w obecności jonów metali wykorzystano dodatkowo do enkapsulacji wybranych witamin, co wskazuje na możliwość ich zastosowania w jednoczesnej suplementacji witaminami i mikroelementami. W tym celu zsyntetyzowano polilaktydy zawierające różną liczbę grup karboksylowych rozmieszczonych wzdłuż łańcucha. W wyniku kationowej polimeryzacji S-LA i R-LA inicjowanej hydroksykwasami takimi jak kwas glikolowy (GA) i kwas 2,2-bis-(hydroksyetylo)propionowy (BHPA), a także glikolem etylenowym (EG) i późniejszej funkcjonalizacji bezwodnikiem kwasu bursztynowego otrzymano polilaktydy ((S)-PLA i (R)-PLA) o niewielkich ciężarach cząsteczkowych (M_n = 2000 – 4300), w różny sposób podstawione grupami karboksylowymi [26] jak to przedstawiono na Rys. 6.

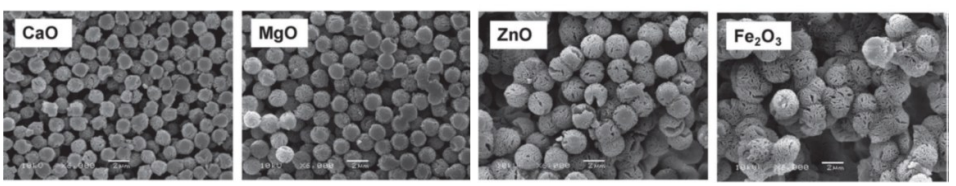


Rysunek 6. Schemat syntezy PLAs zawierających różną liczbę grup karboksylowych w wyniku kationowej polimeryzacji z otwarciem pierścienia oraz dalszej funkcjonalizacji (grafika z pracy: Polym. Int. 66 (2017) 108–118).

Figure 6. Schematic representation of the synthesis of PLAs containing carboxyl end groups by cationic ROP and post-polymerization functionalization (image from: Polym. Int. 66 (2017) 108–118).

Otrzymane (S)-PLA i (R)-PLA użyto do stereokompleksowania poprzez zmieszanie roztworów obu stereoizomerów o analogicznej budowie w obecności tlenków metali (CaO, MgO, ZnO, Fe_2O_3); mieszanie zawiesin przez pewien czas umożliwiło jonizację tlenków i związanie jonów metali z grupami karboksylowymi

obecnymi w łańcuchu PLA (na końcu lub w środku). Wprowadzanie jonów metali w celu uzyskania lepszej stabilności nano(mikro)cząstek wykorzystanych do enkapsulacji jest często stosowane w przypadku metod emulsyjnych ich wytwarzania z PLA [27]. Po określonym czasie ze zmieszanych roztworów wypadały osady stereokompleksów składające się ze sferycznych mikrocząstek o średnicy 0,7–3 μm, jak pokazano na Rys. 7. Średnica i postać mikrocząstek były zróżnicowane w zależności od użytego tlenku metalu, a także zależały od liczby grup karboksylowych związanych z PLA, nadmiaru jonów metali w stosunku do tych grup, a także od użytego rozpuszczalnika. Tak jak można by się spodziewać, PLA zawierający większą liczbę grup karboksylowych oddziaływał silniej z jonami metali, skutkując zmniejszeniem średnicy mikrocząstek (od 1,5 μm dla PLA-(COOH) 1 do 0,7 μm dla PLA-$(COOH)_3$) otrzymanych wobec CaO z roztworu tetrahydrofuranu (THF). Rozmiar cząstek wzrastał również ze wzrostem promienia jonu metalu użytego do stereokompleksowania. Obecność jonów metali wewnątrz mikrocząstek potwierdzono metodą EDS, która również umożliwiła oszacowanie ich zawartości na 2,5–6 % wag. oraz równomierne rozproszenie wewnątrz cząstki.



Rysunek 7. Zdjęcia SEM mikrocząstek otrzymanych w wyniku stereokompleksowania PLA-$(COOH)_1$ (M_n~2000) z roztworu THF w obecności tlenków metali; [MtO]/[−COOH]=1 (grafika z pracy: Polym. Int. 67 (2018) 1523–1534).
Figure 7. SEM pictures of PLA-$(COOH)_1$ (M_n ~2000) stereocomplex microparticles prepared from THF solutions in the presence of metal oxides: [MtO]/[−COOH]=1 (image from: Polym. Int. 67 (2018) 1523–1534).

Regularne sferyczne mikrocząstki zawierające wewnątrz jony metali wykorzystano dalej do enkapsulacji hydrofobowych witamin D_3, A i E [28]. Przeprowadzono enkapsulację wymienionych witamin w obecności modelowego CaO jako źródła jonów wapnia. W badaniach enkapsulacji do stereokompleksowania zastosowano PLA z jedną grupą karboksylową oraz równomolowy stosunek [CaO]/[-COOH]. Uzyskano załadowanie 5,6–22% w przypadku witaminy D_3, 8–9% w przypadku witaminy E i 12% załadunku witaminą A (na podstawie widm ^{1}H NMR). Analiza załadowanych cząstek metodą XPS pozwoliła stwierdzić, że witaminy ulokowane są głównie na ich powierzchni. Stabilność cząstek z załadowanymi witaminami D_3 i A można przypisać oddziaływaniom jonów wapnia z podwójnymi wiązaniami obecnymi w cząsteczkach tych witamin, które to oddziaływania potwierdzono metodą spektroskopii UV. Badanie uwalniania witamin w 37 °C,

w środowisku buforu o pH = 7.4 pokazało, że w ciągu 4 tygodni eksperymentu uwolniło się 60% początkowej ilości witaminy D_3 oraz 35% początkowej ilości witaminy E. Uwalnianie zachodziło bez początkowego wyrzutu, co jest istotne dla dozowania środków farmaceutycznych i następowało raczej na skutek degradacji matrycy PLA [28], a nie dyfuzji witaminy do środowiska wodnego.

Mikrocząstki sc-PLA zostały opracowane jako nośnik ekstraktów z *Salvia cadmica*. Cząstki załadowane ekstraktem o wielkości 1-2 μm charakteryzowały się dobrą stabilnością w szerokim zakresie pH (5.5, 7.4 i 8.0) oraz biozgonością *in vivo* na modelu kawii domowej. Ekstrakty z *Salvia cadmica* uwalniane z mikrocząstek zwiększały aktywność fagocytarną makrofagów osłabioną przez *Helicobacter pylori*, a także neutralizowały indukowaną przez ten patogen nadmierną produkcję cytokiny prozapalnej TNF-α oraz interleukiny 10 (IL-10). Ze względu na obiecujące właściwości immunomodulujące, mikrocząstki sc-PLA z ekstraktami z *S. cadmica* są rekomendowane do dalszych badań *in vivo* na modelu świnek morskich zakażonych *Helicobacter pylori* [29].

Mikrocząstki sc-PLA o rozmiarze 2 μm wykorzystano również do enkapsulacji atropiny (AT), czyli związku stosowanego do spowolnienia progresji krótkowzroczności u dzieci [30]. W celu silnego związania atropiny otrzymano gwiaździste PLA z rdzeniem z dipentaerytrytyolu oraz z β-cyklodekstryny (β-CD). Zdolność β-CD do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z AT została potwierdzona metodą ^{1}H ROESY NMR. Po otrzymaniu mikrocząstek sc-PLA zbadano uwalnianie AT w buforze o fizjologicznym pH. Wykazano, że obecność β-CD w strukturze PLA znacząco obniżyła szybkość uwalniania AT z otrzymanych cząstek w porównaniu z cząstkami zbudowanymi z PLA z rdzeniem z dipentaerytrytyolu (13 % versus 8 % po 20 dniach, przy jednoczesnym obniżeniu wyrzutu leku po pierwszym dniu). Ponadto zbadano również cytotoksyczność względem komórek PC3 oraz HeLa i zaobserwowano, że w zależności od stężenia niektóre formulacje były cytotoksyczne dla komórek, jednakże przeżywalność komórek dla cząstek z PLA z rdzeniem z β-CD z zamkniętą atropiną w znakomitej większości przekraczała 70 %, co spełnia normę ISO dla systemów dostarczania leków.

Z kolei kwercetyna (Q) posiada nie tylko właściwości przeciwutleniające, ale również wspomaga wzrost roślin. Postanowiono wykorzystać tę cechę, zamykając ją w mikrocząstkach sc-PLA. Miało to na celu zapewnienie jej równomiernego uwalniania do gleby, co pozwala na obniżenie stresu biotycznego i abiotycznego u roślin [31]. Rośliną modelową w badaniach był zielony groszek, a matrycą do otrzymania cząstek stanowiły PLA zainicjowane na heksano-1,6-diolu, a otrzymane mikrocząstki różniły się zawartością Q. Rozmiar mikrocząstek był największy dla tych z największą zawartością Q, a ponadto dodatek tej substancji aktywnej powodował zmianę morfologii cząstek z jednorodnej z małą ilością porów na wysoce porowatą. Z tak otrzymanych mikrosfer uwalniało się między 28 a 31%

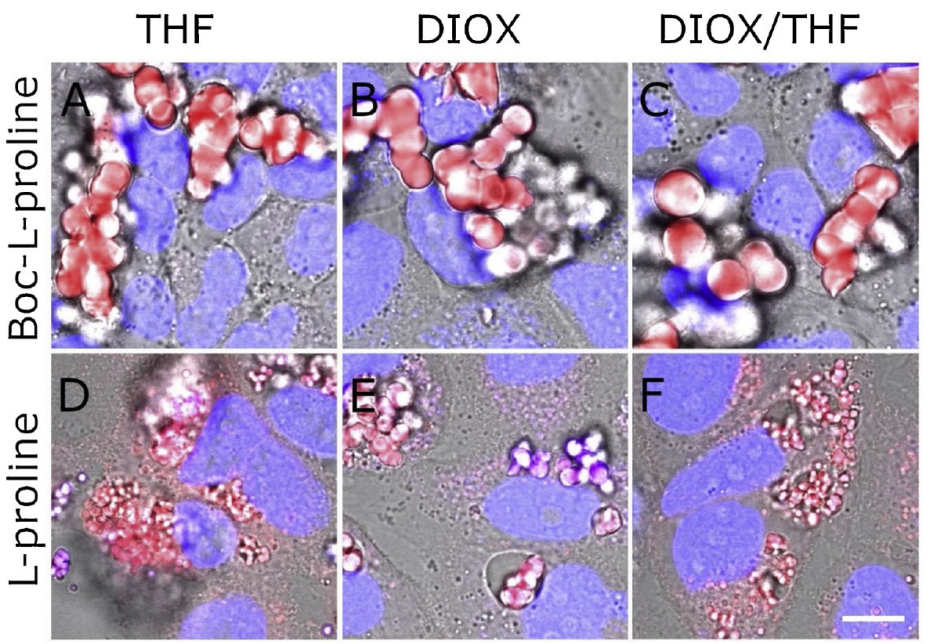
Q przez 18 dni, co było spowodowane ich porowatą strukturą. Dzięki zastosowaniu otrzymanych mikrocząstek sc-PLA w trakcie wzrostu modelowej rośliny poddanej stresowi solnemu udało się stymulować jej rozwój. Efektywność zastosowanych mikrocząstek została potwierdzona obniżeniem wartości wskaźnika TBARS, który pokazuje zawartość produktów wtórnego utleniania lipidów.

Ze względu na rosnące zachorowania na raka płuc poszukuje się nowych rozwiązań, aby dostarczać leki przeciwnowotworowe bezpośrednio w okolice nowotworu. Stosuje się w tym celu mikrocząstki o wielkości kilku μm, ale najbardziej efektywne są cząstki o wielkości w granicach 0,5 do 1 μm ponieważ są w stanie dotrzeć do pęcherzyków płucnych albo dodatkowo może zachodzić ich fagocytoza przez makrofagi pęcherzykowe [32]. W celu uzyskania kontroli nad wielkością mikrocząstek sc-PLA oraz zwiększenia wydajności enkapsulacji doksorubicyny (DOX) zastosowano dwa rodzaje grup końcowych z zablokowaną i odblokowaną L-proliną oraz proces tworzenia cząstek przeprowadzono w THF, 1,4-dioksanie oraz w ich mieszaninie [33]. W rezultacie zmiany tych wszystkich parametrów udało się otrzymać mikrocząstki załadowane DOX o wielkości od 0.5 do 3 μm dla mikrocząstek z odblokowaną grupą L-proliny (dla tych z zablokowaną grupą L-proliny wielkość mieściła się w granicach od 5 do 10 μm). Wielkość uzyskanych mikrocząstek znacząco wpłynęła na szybkość uwalniania DOX, a wartości te wahały się od 41 do 81% dla mikrocząstek sc-PLA zbudowanych z PLA z odblokowaną grupą L-proliny, podczas gdy od 5 do 10% uwalniało się dla tych z zablokowaną grupą L-proliny. Z kolei procent uwolnionej DOX miał znaczący wpływ na efektywność względem komórek raka płuc (A459) i największe obniżenie ich żywotności obserwowano dla najmniejszych cząstek otrzymanych w THF lub jego mieszaninie z DIOX. Dodatkowo mikrocząstki o wielkości zbliżonej do 1 μm oddziaływały z błoną komórkową i wnikały do cytoplazmy, podczas gdy większe mikrocząstki praktycznie nie oddziaływały na komórki raka płuc, jak pokazano na Rys. 8.

2.2.2. Stereokompleksowe nanocząstki jako systemy dostarczania leków

W tym rozdziale omówione zostaną stereokompleksowe nanocząstki jako systemy kontrolowanego dostarczania leków, ich synteza oraz charakterystyka. W pracach naszego zespołu skupiono się na wpływie sterokompleksowania na szybkość uwalniania substancji biologicznie aktywnych, takich jak doksorubicyna czy fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF), oraz na poprawę ich enkapsulacji wewnątrz polimerowych nanocząstek. W pierwszych pracach opracowano wydajny sposób enkapsulacji doksorubicyny wewnątrz polilaktydowych nanoczastek zawierających rdzeń β-CD lub wewnątrz kopolimerów polilaktydu z blokowaną bądź odblokowaną poliproliną. W pierwszym przypadku w wyniku zastosowania częściowo metylo-

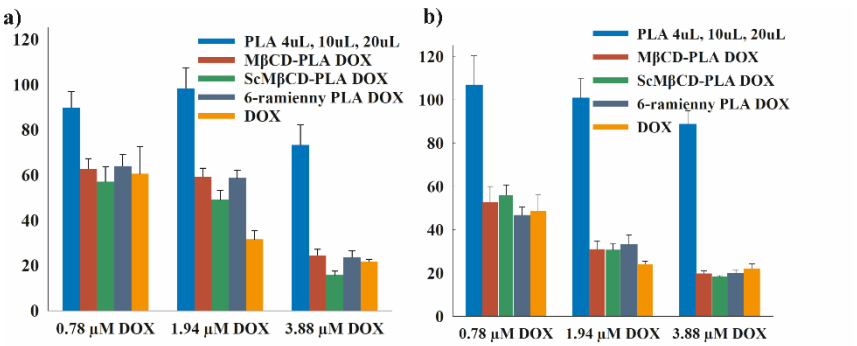
wanej β-cyklodekstryny (Mβ-CD) otrzymano serie gwiaździstych (S) - i (R) - PLA, które w dalszym etapie zostały wykorzystane jako matryce do otrzymywania polimerowych nanocząstek. Obecność rdzenia cyklodektryny korzystnie wpłynęła na stopień enkapsulacji DOX wewnątrz nanocząstek, a dodatkowo synergiczny efekt stereokompleksowania spowodował jej bardziej kontrolowane uwalnianie. Wykazano, że zastosowanie tych dwóch słabych interakcji – tworzenie kompleksu inkluzyjnego między Mβ-CD a stereokompleksowanie – zwiększyło skuteczność terapii przeciwnowotworowej, powodując 80% redukcję żywotności komórek raka jajnika oraz komórek raka przewlekłej białaczki szpikowej w ciągu 48 godzin [34], jak pokazano na Rys. 9.



Rysunek 8. Obrazy uzyskane za pomocą konfokalnego mikroskopu skaningowego żywych komórek A549 po 24 godzinach inkubacji z mikrosferami o różnych rozmiarach zawierającymi DOX (grafika z pracy: Colloids Surf. B Biointerfaces 184 (2019) 110544).

Figure 8. Confocal laser scanning microscopy images of live A549 cells after 24 h of incubation with the differently formulated DOX-loaded microspheres (image from: Colloids Surf. B Biointerfaces 184 (2019) 110544).

Enkapsulacja doksorubicyny wewnątrz kopolimerów blokowych laktydu i proliny doprowadziła do otrzymania nanocząstek pH-czułych. Wprowadzenie proliny do makrocząsteczek polilaktydu miało na celu spowodowanie dezorganizacji nanocząstek w obrębie lekko kwasowego pH komórki nowotworowej i selektywne uwalnianie leku. W tym celu zsyntetyzowano kopolimer S - lub R -LA oraz L-proliny poprzez połączenie polimeryzacji z otwarciem pierścienia i polimeryzacji z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT).



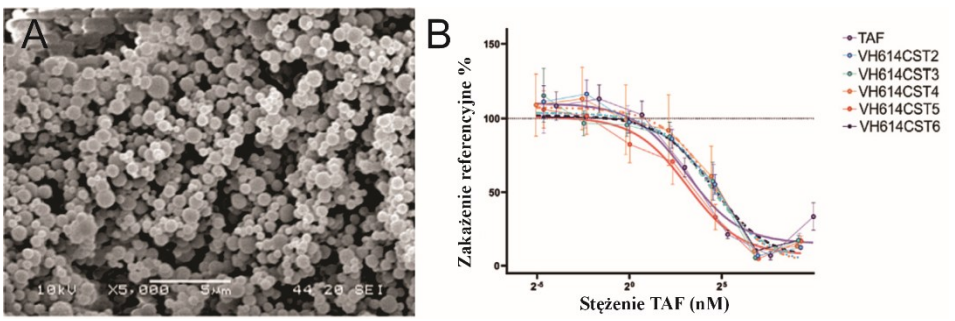
Rysunek 9. Żywotność komórek po 48 godzinach inkubacji w obecności nanocząstek załadowanych doksorubicyną (DOX-loaded NPs) z komórkami HeLa (po lewej) oraz K562 (po prawej) (grafika z pracy: Eur. Polym. J. 120 (2019) 109271).

Figure 9. Cell viability after incubation of DOX-loaded NPs with HeLa (left) and K562 (right) cells after 48 h (image from: Eur. Polym. J. 120 (2019) 109271).

Kopolimery te wykorzystano do przygotowania enancjomerycznych i stereokompleksowanych nanocząstek, które charakteryzowały się średnią wielkością około 160–210 nm. Wyniki badań uwalniania leku wykazały, że dzięki obecności bloku poli(L-proliny) nanocząstki charakteryzowały się wrażliwością na pH w kwasowym środowisku guza, jednakże zjawisko to było mniej wyraźne w przypadku nanocząstek stabilizowanych stereokompleksowaniem. Ponadto, nanocząstki zawierające DOX wykazały skuteczne działanie przeciwko komórkom raka żołądka (HeLa) oraz raka nabłonka jelita grubego (Lovo), niemniej jednak ich cytotoksyczność silnie zależy od składu nanonośnika. Wysoka stabilność nanocząstek, wynikająca z supramolekularnego usieciowania makrocząsteczek PLA, sprawiła, że stereokompleksowe nanonośniki lepiej wnikały do wnętrza komórek nowotworowych. Połączenie czułości na zmiany pH oraz stereokompleksowania wskazuje, że nanocząstki przygotowane z kopolimerów laktydu oraz proliny mogą być zastosowane w leczeniu różnych typów nowotworów [35].

Terapia antyretrowirusowa stanowi podstawową metodę leczenia zakażenia wirusem HIV i zespołu AIDS, jednak wiąże się z wieloma ograniczeniami, takimi jak niska biodostępność leków, cytotoksyczność oraz szybkie usuwanie nanocząstek przez nerki. W celu ograniczenia wyżej wymienionych wad leki mogą być enkapsulowane wewnątrz biokompatybilnych polimerowych nanonośników. W tej pracy skupiono się na przygotowaniu nanocząstek zbudowanych z mieszaniny enancjomerycznych (S)-PLA i (R)-PLA oraz chitozanu (CHI) metodą suszenia rozpyłowego (spray-drying). Tak otrzymane nanocząstki załadowano lekiem antyretrowirusowym – TAF. Proces suszenia rozpyłowego został zoptymalizowany tak, aby uzyskać sferyczne nanocząstki o gładkiej powierzchni, co zostało

potwierdzone za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej, jak pokazano na Rys. 10. Ostatecznie wykazano, że otrzymane formulacje nie wykazują toksyczności, a ich skuteczność przeciwwirusową oceniono z wykorzystaniem linii komórkowej ludzkich limfocytów typu T (Jurkat E6) zakażonych wirusem HIV [36]. W celu wydłużenia uwalniania TAF, otrzymane polilaktydowo-chitozanowe nanocząstki o średnicy około 91 nm wprowadzone do oleożeli złożonych z oleju sezamowego oraz etylocelulozy.



Rysunek 10. Zdjęcia z mikroskopu elektronowego nanocząstek PLLA/PDLA/CHI (A), Aktywność przeciwretrowirusowa nanocząstek PLLA/PDLA/CHI w hodowli komórek T (B) (grafika z pracy: Advanced Powder Technology 34 (2023) 104205)
Figure 10. Scanning electron microscopic pictures of PLLA/PDLA/CHI (A) NPs, Antiretroviral activity of PLLA/PDLA/CHI NPs in T cell culture (B) (image from: Advanced Powder Technology 34 (2023) 104205).

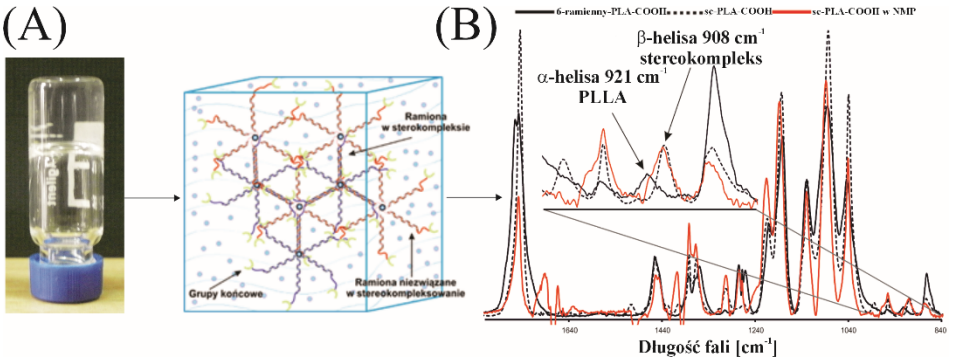
Dodatkowo układ wzbogacono o komercyjnie dostępne nanocząstki tlenku glinu o rozmiarze 78 nm w celu poprawy właściwości iniekcyjnych formulacji. Zaproponowany stereokompleksowy system dostarczania TAF wykazał przedłużone i kontrolowane uwalnianie leku przez okres do 12 dni w buforze fosforanowym o pH 7,4. Co istotne, oleożele zawierające nanocząstki załadowane przeciwwirusowym lekiem wykazywały lepsze przenikanie ex vivo przez tkankę. Uzyskane wyniki potwierdzają, że nanonośniki (S)-PLA/(R)-PLA/CHI oraz nanonośniki (S)-PLA/(R)-PLA/CHI załadowane wewnątrz oleożeli mają duży potencjał jako systemy dostarczania leków i dlatego też formulacje te mogą stanowić odpowiednie systemy dostarczania leków przeciw wirusowi HIV o przedłużonym uwalnianiu [37].

2.3. ŻELE i FILMY POLIMEROWE WZMOCNIONE STEREOKOMPLEKSOWANIEM

Badając samoorganizację gwiaździstych (S)-PLA w rozpuszczalnikach organicznych, opracowano warunki, w których otrzymano żele w N-metylopirolidonie (NMP) [38]. NMP nie był wcześniej wykorzystywany jako medium stereokompleksujące, a wszystkie wcześniejsze prace pokazywały, że sc-PLA są nierozpuszczalne w większości rozpuszczalników i spontanicznie wytrącają

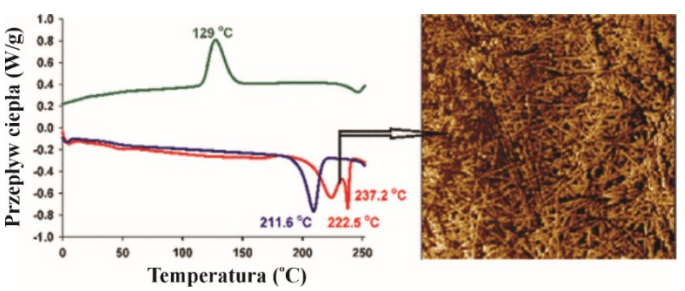
się w postaci mikrocząstek. Do badań wykorzystano polimery gwiaździste o sześciu ramionach wyposażone w grupy końcowe –OH (6-ramienny-PLA-OH) oraz w grupy końcowe –COOH (6-ramienny-PLA-COOH). W postaci enancjomerycznej wykazywały one umiarkowane zdolności do żelowania, a żele pojawiały się przy stężeniach roztworów około 12 % dla próbek 6-ramiennego PLA-OH. Po zmieszaniu roztworów enancjomerów (S)-PLA i (R)-PLA nie pojawiało się zmętnienie, a po około 4 godzinach próbka całkowicie żelowała. W celu potwierdzenia, że otrzymany materiał żelowy jest stereokompleksem, próbkę żelu osuszono i przeanalizowano jego właściwości termiczne w DSC oraz wykonano widma FTIR. Obydwie analizy potwierdziły powstanie stereokompleksu, a analiza SEM potwierdziła powstanie mikrocząstek sc-PLA, które w zależności od grup końcowych enancjomerycznych PLA tworzyły regularne lub zagregowane cząstki. Zbadano również żele w trakcie ich tworzenia. Widma FTIR wykazały absorpcję promieniowania IR w pasmie 908 cm^{-1}, które jest pasmem absorpcyjnym dla drgań szkieletowych β-helisy sc-PLA (Rys. 11 (B)), co wykazuje, że stereokompleks obecny jest już w otrzymanym żelu. Ponadto, zmierzone lepkości żeli były prawie dwukrotnie większe dla polimeru z grupami –COOH, osiągając wartość około 35 Pa/s, w porównaniu z żelami z polimeru z grupami –OH, około 20 Pa/s. Temperatura przejścia zolu w żel stereokompleksowego oscylowała w przedziale 100 – 103 °C dla układu, w którym makrocząsteczki PLA sfunkcjonalizowane były grupami karboksylowymi. Żele stereokompleksowe wyposażone w grupy –OH zaczynały płynąć w przedziale temperatur 79 – 83 °C. Co ważne, układ żelujący zapewniał całkowitą odwracalność, zachowując postać stereokompleksu po ponownym zżelowaniu [39].

W żelu stereokompleksowym wszystkie rodzaje oddziaływań międzycząsteczkowych muszą brać udział w jego formowaniu, jak pokazano na Rys. 11 (A) ważny jest zarówno wpływ grup końcowych, jak i oddziaływania pomiędzy łańcuchami (S)-PLA i (R)-PLA. W celu poprawy stabilności termicznej sc-PLA zaproponowano zastosowanie wielościennych nanorurek węglowych (MWCNTs). W przeciwieństwie do standardowych nanokompozytów, do których dodaje się nanonapełniacze, MWCNTs modyfikowane związkami zakończonymi pierwszorzędowymi grupami −OH zastosowano jako inicjatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) enancjomerycznych S- i R-laktydów w masie w temperaturze 130 °C. Zawartość procentowa MWCNT w końcowych stereokompleksach wynosiła około 1% wag.



Rysunek 11. (A) Schematyczne przedstawienie żelu sterokompleksowego w NMP , widma FT-IR enancjomeru PLA; ksero-żelu stereokompleksu PLA oraz (B) widmo IR żelu stereokompleksowego w NMP (grafika z pracy: Macromol. Chem. Phys. 219 (2018) 1700607).
Figure 11. (A) Schematic representation of the stereocomplex gel in NMP, FT-IR spectra of the PLA enantiomer, PLA stereocomplex xerogel and (B) the IR spectrum of the stereocomplex gel in NMP (images from: Macromol. Chem. Phys. 219 (2018) 1700607).

Stereokompleksy PLA przygotowano z równomolowych mieszanin (S)-PLA i (R)-PLA zaszczepionych na MWCNTs (MWCNT-*g*-PLA), zarówno poprzez wytrącanie z roztworu, jak i, po raz pierwszy, w postaci folii poprzez powolne odparowywanie rozpuszczalnika. Otrzymane stereokompleksy wykazywały niezwykle wysokie temperatury topnienia w okolicach 230°C, a także entalpie topnienia zbliżone do wartości szacowanych dla stereokrystalitów o 100-procentowej krystaliczności. Krystalizacja stereokompleksów po stopieniu była, co nietypowe, całkowicie odwracalna i przebiegała bez tworzenia homochiralnych krystalitów, a to potwierdziło ich wysoką stabilność termiczną. W przypadku prostego dodania MWCNTs do równomolowej mieszaniny wielkocząsteczkowych (S)-PLA i (R)-PLA obserwowaliśmy powstanie homokrystalitów. Interesująca była obserwacja za pomocą mikroskopii sił atomowych (AFM) w foliach stereokompleksowych otrzymanych z MWCNT-*g*-PLA, w których zaobserwowano struktury typu shish-kebab (szaszłyk), jak pokazano na Rys.12 [40].



Rysunek 12.Termogramy DSC oraz zdjęcie AFM pokazujące strukturę shish-kebabu w otrzymanych foliach sc-PLA (grafika z pracy: Macromolecules 45 (2012) 8714–8721).
Figure 12. DSC thermograms and AFM pictures of shish-kebab morphology of sc-PLA thin films (images from: Macromolecules 45 (2012) 8714–8721).

UWAGI KOŃCOWE

W tym krótkim przeglądzie omówione są prace badawcze prowadzone w zespole Polimerów Reaktywnych i Supramolekularnych. Nasze prace skupiały się głównie wokół tematyki poprawy stabilności otrzymanych materiałów oraz ich zastosowania jako nośników leków. Jednakże, ze względu na rosnące zainteresowanie materiałami opartymi na biodegradowalnym PLA, badania naukowe skupiają się również na poprawie właściwości materiałów codziennego użytku „wzmocnionych" stereokompleksowaniem [41,42]. W 2018 roku firma Total Corbion PLA ogłosiła, że posiada technologie wytwarzania stereokompleksu PLA, a otrzymany materiał nosi nazwę Luminy® PLA. Pojawiają się też doniesienia o produktach firm chińskich czy niemieckich. Naszym zdaniem, otworzy to w przyszłości możliwość komercyjnego zastosowania materiałów opartych na sc-PLA. Jednocześnie rosnące zainteresowanie tematyką stereokompleksów PLA potwierdziło właściwy wybór tematyki badawczej przez nasz Zespół oraz nasz zauważalny wkład w jej rozwój.

PODZIĘKOWANIE

Uzyskanie opisanych wyżej osiągnięć naukowych Zespołu Polimerów Reaktywnych i Supramolekularnych byłoby niemożliwe bez wsparcia finansowego projektów ze środków zewnętrznych: „Supramolekularne struktury liniowych i gwiaździstych polilaktydów oraz ich stereokompleksy poprzez oddziaływania funkcjonalizowanych grup końcowych ("lepkich końców"). Synteza i relacje między strukturą i właściwościami", grant NCN, OPUS, DEC-2013/09/B/ST5/03616; „Mikrocząstki stereokompleksów polilaktydu zawierające jony metali i ich wykorzystanie do uwalniania substancji czynnych farmakologicznie", grant NCN, OPUS 6, UMO-2013/11/B/ST5/01618; „Inteligentne nanocząstki na bazie kopolimerów i stereokompleksów polilaktydu jako potencjalne nośniki związków biologicznie aktywnych", grant NCN, SONATA 12, DEC-016/23/D/ST5/02458, „Polymer microgel capsules from supramolecular polylactide networks", stypendium i grant badawczy fundacji Alexandra Humboldta, POL 1159727 STP, „Anti-HIV drug-laden Chitosan-Polylactide composite nanoparticle as Long-acting injectable drug delivery system: In-vitro and in-vivo evaluation", ULAM, NAWA, PPN/ULM/2020/1/00161/U/00001. Dziękujemy również wszystkim pracownikom, którzy mieli swój wkład w powstanie tych wyników badań.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] T. G. Fox, B. S. Garrett, W. E. Goode, Serge Gratch, J. F. KIncaid, Aldenlee Spell, J. D. Stroupe, Crystalline polymers of methyl methacrylate, J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 1768–1769. https://pubs.acs.org/sharingguidelines.

[2] Y. Ikada, K. Jamshidi, H. Tsuji, S.H. Hyon, Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactides), Macromolecules 20 (1987) 904–906. https://doi.org/doi.org/10.1021/ma00170a034.

[3] G. Tutoni, M.L. Becker, Underexplored Stereocomplex Polymeric Scaffolds with Improved Thermal and Mechanical Properties, Macromolecules 53 (2020) 10303–10314. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01468.

[4] H. Tsuji, S.H. Hyon, Y. Ikada, Stereocomplex Formation between Enantiomeric Poly(lactic acid)s. 5. Calorimetric and Morphological Studies on the Stereocomplex Formed in Acetonitrile Solution, Macromolecules 25 (1992) 2940–2946. https://doi.org/10.1021/ma00037a024.
[5] D. Brizzolara, H.J. Cantow, K. Diederichs, E. Keller, A.J. Domb, Mechanism of the stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactide)s, Macromolecules 29 (1996) 191–197. https://doi.org/10.1021/ma951144e.
[6] J.R. Sarasua, N.L. Rodriguez, A.L. Arraiza, E. Meaurio, Stereoselective crystallization and specific interactions in polylactides, Macromolecules 38 (2005) 8362–8371. https://doi.org/10.1021/ma051266z.
[7] H. Tsuji, Poly(lactide) stereocomplexes: Formation, structure, properties, degradation, and applications, Macromol. Biosci. 5 (2005) 569–597. https://doi.org/10.1002/mabi.200500062.
[8] M. Brzeziński, T. Biela, Micro- and nanostructures of polylactide stereocomplexes and their biomedical applications, Polym. Int. 64 (2015) 1667-1675. https://doi.org/10.1002/pi.4961.
[9] R.M. Michell, V. Ladelta, E. Da Silva, A.J. Müller, N. Hadjichristidis, Poly(lactic acid) stereocomplexes based molecular architectures: Synthesis and crystallization, Prog. Polym. Sci. 146 (2023) 101742. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2023.101742.
[10] H. Tsuji, F. Horii, M. Nakagawa, Y. Ikada, H. Odani, R. Kitamaru, Stereocomplex Formation between Enantiomeric Poly(lactic acid)s. 7. Phase Structure of the Stereocomplex Crystallized from a Dilute Acetonitrile Solution As Studied by High-Resolution Solid-State 13C NMR Spectroscopy, Macromolecules (1992) 25 (16) 4114–4118. https://doi.org/10.1021/ma00042a011.
[11] T. Biela, A. Duda, S. Penczek, Enhanced Melt Stability of Star-Shaped Stereocomplexes As Compared with Linear Stereocomplexes, Macromolecules 39 (2006) 3710–3713. https://doi.org/10.1021/ma060264r.
[12] M. Danko, P. Hrdlovič, M. Brzezinski, A. Duda, T. Biela, Real-time monitoring of stereocomplex formation of poly(L-lactide) and poly(D-lactide) decorated with a pyrene derivative as a fluorescence probe, Polymer (Guildf). 156 (2018) 76–84. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2018.09.041.
[13] S.R. Andersson, M. Hakkarainen, S. Inkinen, A. Södergård, A.C. Albertsson, Customizing the hydrolytic degradation rate of stereocomplex PLA through different PDLA architectures, Biomacromolecules 13 (2012) 1212–1222. https://doi.org/10.1021/bm300196h.
[14] H. Tsuji, S.H. Hyon, Y. Ikada, Stereocomplex Formation between Enantiomeric Poly(lactic acid)s. 5. Calorimetric and Morphological Studies on the Stereocomplex Formed in Acetonitrile Solution, Macromolecules 25 (1992) 2940–2946. https://doi.org/10.1021/ma00037a024.
[15] T. Biedroń, M. Brzeziński, T. Biela, P. Kubisa, Microspheres from stereocomplexes of polylactides containing ionic liquid end-groups, J. Polym. Sci. A Polym. Chem. 50 (2012) 4538–4547. https://doi.org/10.1002/pola.26266.
[16] M. Brzeziński, T. Biedroń, A. Tracz, P. Kubisa, T. Biela, Spontaneous formation of colloidal crystals of PLA stereocomplex microspheres and their hierarchical structure, Macromol. Chem. Phys. 215 (2014) 27–31. https://doi.org/10.1002/macp.201300491.
[17] A. Michalski, T. Makowski, T. Biedroń, M. Brzeziński, T. Biela, Controlling polylactide stereocomplex (sc-PLA) self-assembly: From microspheres to nanoparticles, Polymer (United Kingdom) 90 (2016) 242–248. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.03.049.
[18] M. Brzeziński, T. Biela, Supramolecular polylactides by the cooperative interaction of the end groups and stereocomplexation, Macromolecules 48 (2015) 2994–3004. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b00208.

[19] L. Yang, X. Tan, Z. Wang, X. Zhang, Supramolecular Polymers: Historical Development, Preparation, Characterization, and Functions, Chem. Rev. 115 (2015) 7196–7239. https://doi.org/10.1021/cr500633b. [20] D. Wang, G. Tong, R. Dong, Y. Zhou, J. Shen, X. Zhu, Self-assembly of supramolecularly engineered polymers and their biomedical applications, Chem. Commun. 50 (2014) 11994–12017. https://doi.org/10.1039/C4CC03155E.
[21] J. Li, Z. Wang, Z. Hua, C. Tang, Supramolecular nucleobase-functionalized polymers: Synthesis and potential biological applications, J. Mater. Chem. B 8 (2020) 1576–1588. https://doi.org/10.1039/c9tb02393c.
[22] M. Brzeziński, A. Michalski, B. Kost, M. Socka, M. Florczak, G. Łapienis, T. Biela, Simultaneous Stereocomplexation of Polylactides during Polymerization of d-LA in the Presence of a PLLA Template, Macromol. Chem. Phys. (2020) 1900571. https://doi.org/10.1002/macp.201900571.
[23] M. Brzeziński, S. Seiffert, Monodisperse microspheres from supramolecular complexing polylactides, Mater. Lett. 161 (2015) 471-475. https://doi.org/10.1016/j.matlet.2015.09.008.
[24] M. Brzeziński, Hollow Microcapsules with Enhanced Stability via Stereocomplex Assemblies, Macromol. Chem. Phys. 218 (2017) 1700018. https://doi.org/10.1002/macp.201700018.
[25] M. Brzeziński, A. Kacprzak, M. Calderón, S. Seiffert, Metallo-Polymer Chain Extension Controls the Morphology and Release Kinetics of Microparticles Composed of Terpyridine-Capped Polylactides and their Stereocomplexes, Macromol. Rapid Commun. 38 (2017) 1600790. https://doi.org/10.1002/marc.201600790.
[26] M. Bednarek, E. Wojtczak, M. Pluta, Spontaneous formation of polylactide stereocomplex microspheres containing metal ions, Polym. Int. 66 (2017) 108–118. https://doi.org/10.1002/pi.5251.
[27] T. Ishihara, M. Takahashi, M. Higaki, M. Takenaga, T. Mizushima, Y. Mizushima, Prolonging the in vivo residence time of prostaglandin E1 with biodegradable nanoparticles, Pharm. Res. 25 (2008) 1686–1695. https://doi.org/10.1007/s11095-008-9549-8.
[28] E. Wojtczak, M. Gadzinowski, T. Makowski, K. Maresz, P. Kubisa, M. Bednarek, M. Pluta, Encapsulation of hydrophobic vitamins by polylactide stereocomplexation and their release study, Polym. Int. 67 (2018) 1523–1534. https://doi.org/10.1002/pi.5674.
[29] W. Gonciarz, M. Chmiela, B. Kost, E. Piątczak, M. Brzeziński, Stereocomplexed microparticles loaded with Salvia cadmica Boiss. extracts for enhancement of immune response towards Helicobacter pylori, Sci. Rep. 13 (2023) 7039. https://doi.org/10.1038/s41598-023-34321-6.
[30] B. Kost, M. Brzeziński, M. Zimnicka, M. Socka, E. Wielgus, M. Słowianek, T. Biela, PLA Stereocomplexed Microspheres Modified with Methyl-β-Cyclodextrin as an Atropine Delivery System. Synthesis and Characterization, Mater. Today Commun. 25 (2020) 101605. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101605.
[31] A. Kobylińska, B. Kost, K. Cichoń, I.I. Bąk-Sypień, M. Brzeziński, Stereocomplexed Microparticles as Quercetin Carriers for Improving Plant Growth During Salinity Stress, J. Polym. Environ. 31 (2023) 1209–1220. https://doi.org/10.1007/s10924-022-02678-w.
[32] A. Costa, M. Pinheiro, J. Magalhães, R. Ribeiro, V. Seabra, S. Reis, B. Sarmento, The formulation of nanomedicines for treating tuberculosis, Adv. Drug Deliv. Rev. 102 (2016) 102–115. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.012.
[33] M. Brzeziński, B. Kost, S. Wedepohl, M. Socka, T. Biela, M. Calderón, Stereocomplexed PLA microspheres: Control over morphology, drug encapsulation and anticancer activity, Colloids Surf. B Biointerfaces 184 (2019) 110544. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110544.

[34] B. Kost, M. Brzeziński, M. Cieślak, K. Królewska-Golińska, T. Makowski, M. Socka, T. Biela, Stereocomplexed micelles based on polylactides with β-cyclodextrin core as anti-cancer drug carriers, Eur. Polym. J. 120 (2019) 109271. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109271.
[35] M. Brzeziński, B. Kost, W. Gonciarz, A. Krupa, M. Socka, M. Rogala, Nanocarriers based on block copolymers of L-proline and lactide: The effect of core crosslinking versus its pH-sensitivity on their cellular uptake, Eur. Polym. J. 156 (2021) 110572. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110572.
[36] V.H. Narayanan, B. Kost, A. Lewandowski, R.D. Durai, P. Wawrzyniak, T. Biela, R. Wingenfeld, H.S. Sperber, R. Schwarzer, M. Brzezinski, PLA stereocomplex-chitosan nanoparticles loaded with tenofovir alafenamide as a long-acting antiretrovirals, Advanced Powder Technology 34 (2023) 104205. https://doi.org/doi.org/10.1016/j.apt.2023.104205.
[37] V. H. B. Narayanan, R. Durai, W. Gonciarz, M. Brzezinski, Effect of aluminium oxide nanoparticles on long-acting oleogels laden with Sc-PLA-chitosan nanoparticles for anti-HIV therapy, Int. J. Biol. Macromol. 273 (2024) 132829. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132829.
[38] A. Michalski, M. Brzeziński, P. Kubisa, T. Biela, Supramolecular aggregates of linear and star-shaped polylactides with different number of hydroxyl or carboxyl end-groups, React. Funct. Polym. 128 (2018) 67–73. https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2018.05.001.
[39] A. Michalski, M. Socka, M. Brzeziński, T. Biela, Reversible Supramolecular Polylactides Gels Obtained via Stereocomplexation, Macromol. Chem. Phys. 219 (2018) 1700607. https://doi.org/10.1002/macp.201700607.
[40] M. Brzeziński, M. Bogusławska, M. Ilčíková, J. Mosnáček, T. Biela, Unusual thermal properties of polylactides and polylactide stereocomplexes containing polylactide-functionalized multi-walled carbon nanotubes, Macromolecules 45 (2012) 8714–8721. https://doi.org/10.1021/ma301554q.
[41] M. Guo, W. Wu, W. Wu, R. Wang, L. Huang, Q. Gao, Recent advances in enhancing stereocomplexation between poly(lactide) enantiomeric chains, Physical Chemistry Chemical Physics 25 (2023) 17737–17758. https://doi.org/10.1039/d3cp01003a.
[42] M. Raef, J.R. Sarasua, A. Etxeberria, J.M. Ugartemendia, Stereocomplexation: From molecular structure to functionality of advanced polylactide systems, Polymer (Guildf). 280 (2023) 126066. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.126066.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 lipca 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.14

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

FUNKCJONALNE ZWIĄZKI METALI F-ELEKTRONOWYCH: STRUKTURA, LUMINESCENCJA, MAGNETYZM — OD UKŁADÓW MOLEKULARNYCH PO NANOMATERIAŁY

FUNCTIONAL F-ELECTRON METAL COMPOUNDS: STRUCTURE, LUMINESCENCE, AND MAGNETISM - FROM MOLECULAR SYSTEMS TO NANOMATERIALS

Paula Gawryszewska[1], Ewa Kasprzycka[1], Aneta Lipa[1], Justyna Nasalska[1], Maria Korabik[1], Marcin Sobczyk[1], Mirosław Karbowiak[1,*]

[1]Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
**e-mail: miroslaw.karbowiak@uwr.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Związki koordynacyjne lantanowców
2. Nanofluorki
3. Spektroskopia jonów dwuwartościowych Ln^{2+} i struktura elektronowa konfiguracji $4f^n5d^1$
4. Funkcjonalne nanomateriały i układy hybrydowe
5. Magnetyzm molekularny i relaksacja magnetyczna w związkach koordynacyjnych lantanowców
6. Szkła i szkło-ceramiki tellurowe: zależności struktura - właściwości i parametry luminescencyjne
7. Podsumowanie i perspektywy
Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. inż. Paula Gawryszewska – uzyskała stopień doktora na Wydziale Chemii UWr pod kierunkiem prof. dr hab. Janiny Legendziewicz. Staż podoktorski odbyła w grupie prof. James P. Riehla na Michigan Technological University, USA, gdzie zajmowała się kołowo spolaryzowaną luminescencją układów racemicznych generowaną przez wzbudzenie kołowo spolaryzowane. Jej badania koncentrują się na procesach transferu energii wzbudzenia w związkach koordynacyjnych lantanowców w fazie stałej, roztworach i polimerach, multifunkcjonalnych materiałach luminescencyjnych oraz na emisji lantanowców wzmacnianej poprzez sprzężnie plazmonowe z nanocząstkami srebra i złota. Ostatnio rozwija technikę fs i ns absorpcji przejściowej na Wydziale Chemii UWr.

https://orcid.org/0000-0002-4514-6877

Dr Ewa Kasprzycka – uzyskała stopień doktora z wyróżnieniem na Wydziale Chemii UWr pod kierunkiem prof. dr hab. Pauli Gawryszewskiej. Staż podoktorski odbyła w Fachhochschule Münster w zespole prof. Ulricha Kynasta, gdzie zajmowała się syntezą związków koordynacyjnych terbu, ich inkorporacją do polimerów oraz funkcjonalizacją i biokoniugacją materiałów z przeciwciałami rozpoznającymi CRP i neopterynę. Jej zainteresowania naukowe obejmują syntezę i charakterystykę spektroskopową związków koordynacyjnych lantanowców w materiałach polimerowych i nanocząstkach.

https://orcid.org/0000-0002-6887-1078

Mgr Aneta Lipa – doktorantka ostatniego roku studiów doktoranckich realizująca pracę doktorską pod kierunkiem prof. P. Gawryszewskiej. Zajmuje się silnie emitującymi materiałami na bazie jonów lantanowców w fazie stałej (monokryształy i polimery) o właściwościach jednojonowych magnesów molekularnych (SIM).

https://orcid.org/0000-0002-0036-3261

Mgr Justyna Nasalska - doktorantka ostatniego roku studiów doktoranckich realizująca pracę doktorską pod kierunkiem prof. P. Gawryszewskiej. Zajmuje się multifunkcjonalnymi materiałami na bazie jonów lantanowców wykazującymi luminescencję stymulowaną temperaturą i ciśnieniem oraz właściwości SIM.

https://orcid.org/0000-0001-8712-9058

Dr hab. Maria Korabik, prof. UWr., absolwentka Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Stopień doktora otrzymała w 1993 r., stopień doktora habilitowanego w 2012 r. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół tematyki magnetyków i magnesów molekularnych, w oparciu o badania w stałym i zmiennym polu magnetycznym związków koordynacyjnych metali d- i f-elektronowych. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Od 2012 r. pełni funkcję Kierownika Zakładu Dydaktyki Chemii a od 2020 r. funkcję Prodziekana ds. nauczania Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

https://orcid.org/0000-0002-9970-9743

Dr hab. Marcin Sobczyk, prof. UWr, absolwent Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Stopień doktora uzyskał w 2006 r., a stopień doktora habilitowanego w 2016 r. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na chemii materiałowej, w szczególności na materiałach luminescencyjnych. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego. Od roku 2021 jest kierownikiem Zakładu Analityki Instrumentalnej. W latach 2023–2024 pełnił funkcję Prodziekana ds. innowacji i rozwoju Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, a od 2024 r. jest Dziekanem Wydziału Chemii i Przewodniczącym Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne na Uniwersytecie Wrocławskim.

https://orcid.org/0000-0002-4024-2624

Prof. dr hab. Mirosław Karbowiak jest chemikiem nieorganikiem, którego zainteresowania naukowe obejmują spektroskopię, modelowanie właściwości związków pierwiastków f-elektronowych oraz nanomateriały luminescencyjne. Jako stypendysta Fulbrighta odbył staż naukowy w Lawrence Berkeley National Laboratory w USA, ponadto przebywał kilkakrotnie w Instytucie Fizyki Jądrowej CNRS w Orsay we Francji oraz na Uniwersytecie Kolońskim w Niemczech. Obecnie kieruje Zespołem Nanochemii i Dynamiki Stanów Wzbudzonych na Wydziale Chemii UWr.

https://orcid.org/0000-0001-7077-8481

ABSTRACT

This article provides a concise review of research on functional f-electron metal compounds developed at the interface of coordination chemistry, spectroscopy, magnetochemistry and materials chemistry. It discusses molecular systems, nanomaterials, heterostructures and glassy matrices, with particular emphasis on lanthanide coordination compounds, nanofluorides, divalent lanthanide ions, hybrid materials, molecular magnets, and tellurite glasses and glass-ceramics. The central theme is the relationship between chemical structure, local symmetry of the metal centre, ligand-field interactions, coordination geometry, distribution of optically active ions, energy transfer and excited-state dynamics, and the resulting luminescent, magnetic and multifunctional properties. Special attention is given to the mechanisms of Ln^{3+} emission sensitization, the role of singlet, triplet and ligand-to-metal charge-transfer states, upconversion and downconversion processes, thermometric behaviour, and magnetic relaxation in single-ion and single-molecule systems. The examples discussed demonstrate that even subtle changes in the first and second coordination spheres, crystal packing, matrix composition or nanoparticle surface chemistry may substantially modify emission quantum yields, lifetimes, magnetic anisotropy, optical sensitivity and the functional stability of the materials. Systems based on lanthanide ions and other f-electron elements show considerable potential as efficient radiation converters, luminescent labels and probes, temperature, pressure and chemical-environment sensors, materials for bioimaging, optoelectronic components, and molecular magnetic systems. The review emphasizes that rational design of f-electron materials requires the integration of synthesis, crystal and nanostructural engineering with quantitative analysis of photophysics and magnetic relaxation. This approach not only enables interpretation of structure-property relationships, but also supports the deliberate development of a new generation of multifunctional materials for optics, sensing, bioanalysis and molecular magnetism.

Keywords: lanthanides, coordination compounds, luminescence, nanomaterials, molecular magnetism

Słowa kluczowe: lantanowce, związki koordynacyjne, luminescencja, nanomateriały, magnetyzm molekularny

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A_{nr}	– szybkość przejść nieradiacyjnych
A_r	– szybkość przejść radiacyjnych
acac	– acetyloacetonian
bpy	– 2,2'-bipirydyna
DMF	– N,N-dimetyloformamid
fen	– 1,10-fenantrolina
hfa	– heksafluoroacetyloacetonian
η_{ef}	– efektywność sensybilizacji emisji
ICT	– wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku
ISC	– przejście międzysystemowe
LMCT	– przeniesienie ładunku od liganda do jonu metalu
Ln^{2+}	– jony lantanowców na drugim stopniu utlenienia
Ln^{3+}	– jony lantanowców na trzecim stopniu utlenienia
OTf	– anion triflanowy (anion kwasu trifluorometanosulfonowego) $[CF_3SO_3]^-$
PK	– pole krystaliczne
PMAO	– ko-polimer bezwodnika maleinowego i 1-oktadecenu
PMMA	– polimetakrylan metylu
PVP	– poliwinylopirolidon
R_L	– odległość donor-akceptor
S_1	– stan singletowy liganda
T_1	– stan trypletowy liganda
SIM	– magnesy jednocentrowe
SMM	– magnesy jednocząsteczkowe
TEMPO	– 2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
UCNP	– nanocząstki upkonwertujące
W_{ET}	– szybkość wewnątrzmolekularnego niepromienistego transferu energii
W_{ETS1}	– szybkość wewnątrzmolekularnego niepromienistego transferu energii ze stanu S_1
W_{ETT1}	– szybkość wewnątrzmolekularnego niepromienistego transferu energii ze stanu T_1
Q_{Ln}^{L}	– całkowita wydajność kwantowa emisji
Q_{Ln}^{Ln}	– wewnętrzna wydajność kwantowa emisji
QTM	– tłumienie kwantowego tunelowania magnetyzacji
τ_{rad}	– promienisty czas życia
τ	– czas życia emisji
β	– współczynnik rozgałęzienia luminescencji
Ω_λ	– parametry Judda-Ofelta

WPROWADZENIE

Niniejszy artykuł podsumowuje wyniki uzyskane mniej więcej w ciągu ostatniej dekady przez badaczy tworzących obecnie Zespół Nanochemii i Dynamiki Stanów Wzbudzonych, powołany w 2024 roku. Choć formalnie nowa, grupa kontynuuje dorobek zespołów wcześniej aktywnych w dziedzinach fizykochemii pierwiastków d- i f-elektronowych, spektroskopii molekularnej oraz magnetochemii, i skupia wiedzę oraz doświadczenie w zakresie fotofizyki lantanowców, struktury elektronowej metali przejściowych oraz zjawisk relaksacji magnetycznej. Wspólny program badawczy koncentruje się na spektroskopii i magnetyzmie pierwiastków f- i d-elektronowych na wielu poziomach strukturalnych, obejmując związki koordynacyjne, szkła i szkło-ceramiki, materiały krystaliczne i nanokrystaliczne, heterostruktury oraz wielofunkcyjne materiały hybrydowe. Szczególny nacisk kładzie się na zrozumienie dynamiki stanów wzbudzonych w układach przetwarzających promieniowanie elektromagnetyczne w tym konwersję w górę i w dół (*upconversion*, *downconversion*), migrację energii oraz procesy fototermiczne znajdujących zastosowanie w wysokosprawnych konwerterach promieniowania, sondach luminescencyjnych i wielofunkcyjnych czujnikach optycznych służących do detekcji temperatury, ciśnienia oraz gazów. Równolegle prowadzone są badania nad racjonalnym projektowaniem i charakterystyką magnesów jednocentrowych (SIM) oraz magnesów jednocząsteczkowych (SMM), w których właściwości magnetyczne są determinowane przez współdziałanie pola krystalicznego, oddziaływań wymiennych oraz mechanizmów relaksacji. Dodatkowe kierunki badań obejmują plazmonowo wzmacnianą emisję lantanowców, polimerowe znaczniki luminescencyjne, szkła tellurowe zawierające nanofazy, materiały do magazynowania energii cieplnej oparte na przemianach fazowych, nanociecze do konwersji energii słonecznej i mikrofal na ciepło, materiały do magazynowania wodoru w stanie stałym, absorbenty promieniowania jonizującego oraz fotoaktywne klastry Cu(I). Wspólnie obszary te tworzą szeroką i spójną przestrzeń badawczą, w której struktura, symetria, transfer energii i dynamika stanów wzbudzonych stanowią wspólny element, z którego wynikają właściwości optyczne i magnetyczne różnych rodzin materiałów nieorganicznych i hybrydowych.

Chociaż prowadzone badania obejmują różnorodne kierunki, oś prac zespołu wyznaczają układy *f*-elektronowe. Jony lantanowców zajmują wciąż kluczową pozycję we współczesnej chemii nieorganicznej, materiałowej i koordynacyjnej ze względu na zróżnicowaną strukturę elektronową wynikającą z częściowo ekranowanych orbitali 4*f*. Ich właściwości optyczne i magnetyczne charakteryzujące się przejściami typu f–f, długimi czasami życia stanów wzbudzonych, dużymi momentami magnetycznymi oraz silnym sprzężeniem spin–orbita stanowią wszechstronną podstawę zastosowań obejmujących oświetlenie, wyświetlacze, znaczniki biologiczne, przetwarzanie informacji kwantowej, czujniki oraz magnetyzm jednocentrowy. Zdolność lantanowców do przyjmowania różnych stopni utlenienia, tworzenia związków koordynacyjnych z ligandami o różnym charakterze oraz wbudowywania w matryce krystaliczne,

amorficzne i nanostrukturalne istotnie poszerza spektrum dostępnych właściwości fotofizycznych i magnetycznych.

Charakterystyczną cechą chemii lantanowców jest wrażliwość konfiguracji elektronowych 4*f* i 5*d* na lokalne otoczenie koordynacyjne. Ponieważ elektrony 4*f* są skutecznie ekranowane przez zapełnione orbitale 5*s* i 5*p*, oddziaływanie pola ligandów jest subtelne, lecz wywołuje istotne efekty: niewielkie zmiany symetrii, siły donorowej ligandów lub stopnia kowalencyjności wiązania prowadzą do mierzalnych różnic w rozszczepieniu multipletów, prawdopodobieństwach przejść promienistych, ścieżkach transferu energii oraz anizotropii magnetycznej. Jednocześnie elektrony na bardziej zewnętrznych orbitalach 5*d* silnie reagują na pole ligandów, szczególnie w przypadku lantanowców dwuwartościowych, co umożliwia sterowanie strukturą energetyczną przejść f–d, rozkładem intensywności między składowymi wibronowymi oraz dynamiką relaksacji na drodze modyfikacji struktury koordynacyjnej. Współwystępowanie tych zróżnicowanych zachowań elektronowych sprawia, że jony lantanowców stanowią znakomite sondy symetrii lokalnej w szerokim zakresie środowisk chemicznych.

W ostatnich dekadach obserwuje się dynamiczny rozwój projektowania materiałów opartych na lantanowcach, napędzany postępem w syntezie, inżynierii materiałów krystalicznych, nanotechnologii oraz technikach spektroskopowych. W związkach koordynacyjnych lantanowców stosuje się obecnie ligandy projektowane tak, aby optymalizować dopasowanie energetyczne ich stanów singletowych i trypletowych w celu efektywnej sensybilizacji emisji, ograniczać procesy bezpromieniste, indukować anizotropię magnetyczną lub łączyć wiele funkcji w jednej sferze koordynacyjnej. Nanokrystaliczne matryce obejmujące fluorki, tlenosiarczki oraz hybrydowe materiały typu półprzewodnik-lantanowiec umożliwiają precyzyjne sterowanie rozmieszczeniem domieszek, środowiskiem fononowym i chemią powierzchni, co prowadzi do kontrolowanej konwersji energii wzbudzenia w górę lub dół, właściwości termometrycznych oraz zdolności do bioobrazowania.

Pojawienie się magnesów jednocentrowych opartych na lantanowcach istotnie zmieniło rozumienie relaksacji magnetycznej w układach molekularnych, ukazując możliwości tworzenia wysokoanizotropowych układów z powolną relaksacją poprzez racjonalne kształtowanie pola krystalicznego i oddziaływań wymiennych. Równolegle postęp w badaniu szkieł, zwłaszcza układów opartych na tlenkach telluru, uwydatnił znaczenie nieuporządkowanych lub częściowo krystalicznych matryc w stabilizowaniu emisji lantanowców oraz w uzyskiwaniu funkcjonalnych odpowiedzi na zmiany temperatury lub ciśnienia. Wreszcie, rosnące zainteresowanie lantanowcami dwuwartościowymi stabilizowanymi w halogenkowych matrycach dzięki precyzyjnie kontrolowanej chemii ciała stałego przyniosło układy o referencyjnej jakości struktur elektronowych, w których efekty pola krystalicznego, sprzężenie wibronowe oraz oddziaływania spin–orbita można odwzorować z wysoką dokładnością.

Te różnorodne kierunki badań spaja kilka wspólnych wątków naukowych. Procesy przekazywania energii zarówno wewnątrzcząsteczkowe, międzyjonowe, jak i zależne od matrycy kontrolują obsadzenie stanów wzbudzonych i decydują o wydajności

luminescencji, czystości barwy oraz czułości termometrycznej. Oddziaływania pola krystalicznego określają strukturę elektronową, z której wynikają właściwości optyczne i magnetyczne, stanowiąc podstawę interpretacji rozszczepień Starkowskich, struktury energetycznej poziomów 5*d* oraz ścieżek relaksacji zarówno w lantanowcach trój-, jak i dwuwartościowych. Korelacje struktura–właściwości łączą projektowanie molekularne, architekturę sieci krystalicznej, chemię powierzchni oraz modyfikację składu z efektami funkcjonalnymi obserwowanymi w odpowiedziach optycznych, magnetycznych lub wielofunkcyjnych. Postępy w metodach spektroskopowych i magnetometrycznych umożliwiają ilościową analizę tych zjawisk, dostarczając szczegółowych informacji o współzależnościach między strukturą elektronową a zachowaniem materiałów.

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest umiejscowienie szerokiego spektrum układów zawierających jony lantanowców obejmujących zarówno związki koordynacyjne, nanostruktury, jak i materiały o strukturze sieciowej w ramach jednolitego podejścia koncepcyjnego. Analizując w jaki sposób struktura, symetria, transfer energii oraz cechy spektroskopowe zmieniają się w różnych klasach tych materiałów, praca podkreśla fundamentalne zasady determinujące fotofizykę i magnetyzm lantanowców. Uzyskane wnioski pogłębiają nie tylko wiedzę dotyczącą struktury elektronowej lantanowców na różnych stopniach utlenienia i w różnego rodzaju materiałach, lecz także stanowią podstawę do projektowania kolejnej generacji materiałów funkcjonalnych przeznaczonych do zastosowań optycznych, magnetycznych i hybrydowych.

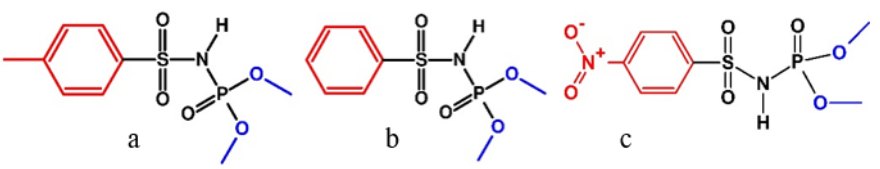
1. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE LANTANOWCÓW

Emisja trójwartościowych jonów lantanowców (Ln^{3+}) charakteryzuje się małą jasnością (*ang. brightness*) ze względu na zabroniony charakter ich przejść absorpcyjnych typu dipola elektrycznego i wymaga sensybilizacji. Jednym ze sposobów jest generowanie emisji Ln^{3+} poprzez wzbudzenie ligandów organicznych i wewnątrzmolekularny niepromienisty transfer energii ligand-Ln^{3+} (tzw. efekt anteny), co jest motywem przewodnim serii prac poświęconych związkom koordynacyjnym Ln^{3+}. Badania nad związkami koordynacyjnymi lantanowców obejmują kilka rodzin ligandów projektowanych tak, aby zapewniały efektywny transfer energii do Ln^{3+} oraz modyfikowały właściwości fotofizyczne poprzez kontrolowane środowisko koordynacyjne. W tych pracach szczególną uwagę poświęca się czynnikom odpowiedzialnym za efektywny transfer energii wzbudzenia ligand-Ln^{3+}, identyfikacji cech ligandów sprzyjających wydajnej sensybilizacji, analizie promienistych i bezpromienistych dróg relaksacji na podstawie ilościowych parametrów fotofizycznych, a także wykazaniu, w jaki sposób specyficzne oddziaływania ligand–metal prowadzą do powstania układów o bardzo dużej wydajności kwantowej emisji lub o charakterze wielofunkcyjnym. Zebrane wyniki tworzą spójne podstawy do rozumienia i projektowania molekularnych układów o precyzyjnie regulowanych właściwościach luminescencyjnych.

Analizując właściwości fotofizyczne związków koordynacyjnych Ln^{3+} należy rozróżnić wewnętrzną wydajność kwantową emisji (*ang. intrinsic emission quantum yield*), Q_{Ln}^{Ln}, od całkowitej wydajności kwantowej emisji (*ang. overall emission quantum yield*) Q_{Ln}^{L}. Q_{Ln}^{Ln} dotyczy emisji w wyniku bezpośredniego wzbudzenia Ln^{3+}, a Q_{Ln}^{L} emisji poprzez pośrednie wzbudzenie liganda organicznego. Każdy z tych parametrów może być dostrajany, co przejawia się w efektywności sensybilizacji (η_{ef}) definiowanej jako stosunek Q_{Ln}^{L} do Q_{Ln}^{Ln}. Związki zawierające *N*-fosforylowane ligandy sulfonamidowe i karboksyamidowe wykazują luminescencję jonów Ln^{3+} o bardzo dużej wewnętrznej wydajności kwantowej. Struktura tych ligandów została zaprojektowana tak, żeby zastąpić drgania o wysokiej energii, typowe dla klasycznych układów koordynacyjnych z β-diketonami [1], wiązaniami P=O i S=O (sulfonamidy) oraz wyeliminować z tworzonego pierścienia chelatowego ugrupowania C-H, co ogranicza wygaszanie multifononowe i prowadzi do istotnego zwiększenia intensywności emisji. Przeprowadzona charakterystyka fotofizyczna pokazała, że ligandy te mogą być efektywnymi sensybilizatorami emisji Ln^{3+}. Badania wykazały ponadto, że subtelne modyfikacje: podstawników w szkielecie ligandu; upakowania w strukturze krystalicznej; drugiej sfery koordynacyjnej w istotny sposób wpływają na wydajność emisji, poprzez zmianę położenia stanów energetycznych ligandu oraz oddziaływań metal–ligand. Należy podkreślić, że związki koordynacyjne należące do tych dwóch rodzin są bardzo trwałe i nie ulegają degradacji pod wpływem promieniowania UV.

Dla związków koordynacyjnych Eu^{3+}, Gd^{3+} i Tb^{3+} z *N*-fosforylowanymi sulfonamidami [2 , 3 , 4], wyniki eksperymentalne zostały z powodzeniem zracjonalizowne przez teoretyczny model zaproponowany przez Maltę i współautorów [5, 6, 7], uzyskano bardzo dobrą korelację wydajności kwantowej emisji i parametrów intensywności przejść Ω_λ (tzw. parametry Judda-Ofelta). Analiza danych eksperymentalnych (parametrów Ω_λ [8 , 9], czasów życia luminescencji (τ), szybkości przejść radiacyjnych (A_r) i nieradiacyjnych (A_{nr}) oraz Q_{Ln}^{Ln}, Q_{Ln}^{L} i η_{ef}) w połączeniu z wartościami szybkości wewnątrzmolekularnego, niepromienistego transferu energii W_{ETS1} (szybkość transferu energii ze stanu singletowego $S_1 \rightarrow ff^*$) i W_{ETT1} (szybkość transferu energii ze stanu trypletowego $T_1 \rightarrow ff^*$) pozwoliła na nowy wgląd w zjawisko efektu anteny. Osiągnięcia badań nad związkami koordynacyjnymi Ln^{3+} z *N*-fosforylowanymi sulfonamidami typu $X[LnL_4]$ (gdzie X – jednododatni kation, HL – *N*-fosforylowany sulfonamid) dotyczą wykazania i wyjaśnienia ważnych zjawisk fotofizycznych zachodzących w nowej klasie związków lantanowców. Zjawiska te mają charakter ogólny, a umiejętność ich rozpoznania i wyjaśnienia jest kluczowa dla prawidłowej interpretacji właściwości fotofizycznych chelatów lantanowców. Jest również przydatna w projektowaniu i optymalizacji wydajnych konwerterów promieniowania elektromagnetycznego innych grup związków Ln^{3+}.

Kilka lat temu większość artykułów dotyczących efektu antenowego zakładała transfer energii poprzez metastabilny stan trypletowy liganda. Nasze badania nad związkami Eu^{3+} i Tb^{3+} z ligandami sulfonamidofosforylowymi jako pierwsze wykazały, w oparciu o dane eksperymentalne i teoretyczne, że transfer energii zachodzi głównie poprzez stan singletowy liganda, w którym pośredniczy głównie mechanizm multipolowy. Wybrane dane dla związków koordynacyjnych Eu^{3+} (1Eu) i Tb^{3+} (1Tb) z dimetylo[(4-metylo)fenylosulfonylo]amidofosforanem pokazane są w Tabeli 1, a wzory wybranych ligandów z grupy *N*-fosforylowanych sulfonamidów na Rysunku 1. Wykorzystując dane eksperymentalne i teoretyczne, przedstawiono metodę analizy wyników pozwalającą na badanie udziału stanu singletowego liganda w niepromienistym transferze energii ligand-metal [2, 3]. Po raz pierwszy wykazano również ważną rolę udziału poziomów wzbudzonych o wyższej energii w procesie transferu energii dla jonu Eu^{3+} (^5D_J, ^5L_J, ^5G_J) i Tb^{3+} (^5D_J, ^5G_J, ^5L_J, ^5H_J, ^5F_J, ^5I_J) oraz istotną rolę populowania stanu $^7F_5$ jonu Tb^{3+} [2]. Badania udowadniają, że ze względu na długi czas życia poziomu $^7F_5$ [10, 11] ma on kluczowy udział w kanale akceptorowym, co zademonstrowano w [4, 12]. Uwzględnienie populowania tego poziomu w obliczeniach teoretycznych pozwala na wyjaśnienie wielu właściwości związanych z wydajnością kwantową emisji związków Tb^{3+}.



Rysunek 1. Wzory ligandów z grupy *N*-fosforylowanych sulfonamidów a) dimetylo[(4-metylo)fenylosulfonylo]amidofosforan, b) dimetylo(fenylosulfonylo)amidofosforan, c) dimetylo[(4-nitro)fenylosulfonylo]amidofosforan (współpraca z prof. V.M. Amirkhanovem).

Figure 1. Formulas of ligands from the group of *N*-phosphorylated sulfonamides a) dimethyl[(4-methyl)phenylsulfonyl]amidophosphate, b) dimethyl(phenylsulfonyl)amidophosphate, c) dimethyl[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amidophosphate (collaboration with prof. V.M. Amirkhanov.

Badania wyjaśniają również, jak niewielka modyfikacja struktury krystalicznej związków koordynacyjnych Ln^{3+} może skutkować dużymi zmianami w ich właściwościach fotofizycznych [4], takich jak Q_{Ln}^{L}, widmach emisji i wzbudzenia emisji czy mechanizmie transferu energii. Takie zmiany właściwości luminescencyjnych osiągnięto stosując inżynierię krystaliczną. Pozwoliła ona na otrzymanie monokryształów związków Ln^{3+} z dimetylo[(4-metylo)fenylosulfonylo]amidofosforanem o identycznej pierwszej sferze koordynacyjnej, które w przeciwieństwie do tych omawianych powyżej, nie zawierały cząsteczek rozpuszczalnika w przestrzeni międzycząsteczkowej (2Eu oraz 2Tb). Niewielka zmiana symetrii punktowej Ln^{3+} i upakowania w krysztale

Tabela 1. Obliczone wartości sumarycznej szybkości transferu energii ze stanu singletowego (W_{ETS1}) i trypletowego (W_{ETT1}) liganda, wybrane szybkości transferu energii i % udziału każdej z nich w sumarycznym transferze energii dla 1Eu i 1Tb, różnica energii pomiędzy barycentrami stanów ligandów i stanami lantanowców (Δ) [2].

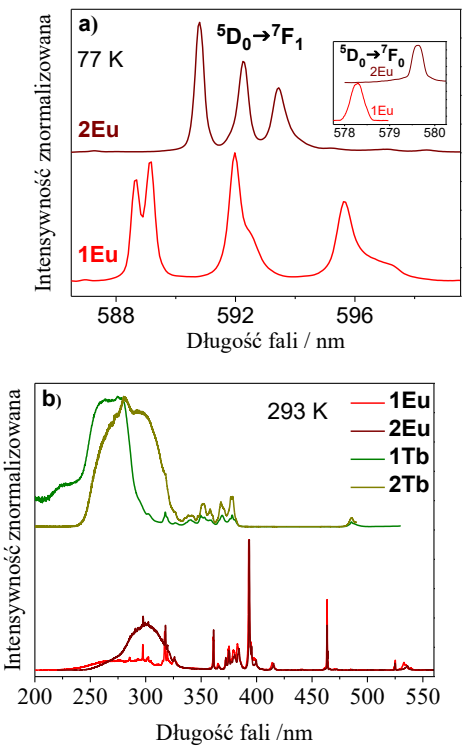
Table 1. Calculated values of total energy transfer rate from ligand singlet (W_{ETS1}) and triplet (W_{ETT1}) states, selected energy transfer rates and % contribution of each in overall energy transfer for 1Eu and 1Tb, the energy difference between barycenter of ligands states and lanthanide states (Δ) [2].

1Eu	Δ /cm^{-1}	W /s^{-1}	Mechanizm	%
W_{ETS1}	-	1.28x10^{6}	-	
$S_1 \rightarrow {}^5L_6$	975	3.81x10^{5}	Multipolowy	30
$S_1 \rightarrow {}^5G_3$	8834	2.21x10^{5}	Multipolowy	17
$S_1 \rightarrow {}^5D_3$	11045	2.09x10^{5}	Multipolowy	16
$S_1 \rightarrow {}^5G_6$	8235	1.61x10^{5}	Multipolowy	13
W_{ETT1}	-	4.06x10^{2}	-	0.03
$T_1 \rightarrow {}^5D_1$	4216	2.47x10^{2}	Wymienny	0.02
1Tb	Δ /cm^{-1}	W/s^{-1}	Mechanizm	%
W_{ETS1}	-	7.53x10^{6}	-	
$S_1 \rightarrow {}^5G_6$	8420	2.93x10^{6}	Obydwa	39
$S_1 \rightarrow {}^5G_5$	7132	1.36 x10^{6}	Obydwa	18
$S_1 \rightarrow {}^5L_7$	5556	1.15x10^{6}	Obydwa	15
W_{ETT1}	-	2.11x10^{3}	-	0.03
$T_1 \rightarrow {}^5D_4$	2642	7.98 x10^{2}	Obydwa	0.01
${}^5G_6 \rightarrow T_1$	3412	7.20 x10^{2}	Obydwa	0.01

spowodowała znaczący wzrost Q_{Ln}^{L}, dla związku Tb^{3+} i obniżenie dla związku Eu^{3+}, a także nietypowe zmiany w zakresie spektralnym i kształcie pasm w widmach emisji i wzbudzenia emisji, co pokazuje Rysunek 2. Na podstawie danych eksperymentalnych i teoretycznych wykazano większy udział mechanizmu wymiennego i kluczową rolę $^7F_5$ jako stanu akceptorowego dla związku 2Tb oraz istotne znaczenie depopulacji stanu singletowego ligandu przez stan LMCT (przeniesienie ładunku od ligandu do jonu metalu) dla związku 2Eu, co okazało się kluczowe również dla innych związków europu z ligandami sulfonamidofosforylowymi [13]. Należy również podkreślić, że nieuwzględnienie w obliczeniach teoretycznych populowania poziomu $^7F_5$, który aktywuje dodatkowe

ścieżki transferu energii, pokazało brak zgodności wyników teoretycznych z eksperymentalnymi [4].

Analiza wyników [2-4, 13] doprowadziła do wniosku, że oprócz odpowiedniego doboru chromoforów, właściwości luminescencyjne związków można znacząco modyfikować poprzez niewielkie zmiany strukturalne z wykorzystaniem inżynierii krystalicznej. Wykazano również, że związki koordynacyjne Ln^{3+}, w których dominuje transfer energii ze stanu singletowego, mogą charakteryzować się dużą całkowitą wydajnością kwantową emisji. Ponadto analiza właściwości luminescencyjnych związków Eu^{3+} pozwoliła na wykazanie pewnych ograniczeń dotyczących stosowania Eu^{3+} jako sondy strukturalnej dla związków, w których jon ten jest dobrze izolowany przez cząsteczki ligandów. Udowodniono, że ograniczenie stosowania Eu^{3+} jako sondy strukturalnej wynika z obecności efektu rezonansowego, który powoduje dodatkowe rozszczepienie poziomu $^7F_1$ (Rysunek 2a) [4].



Rysunek 2. a) Pasma emisyjne 1Eu i 2Eu (λ_{exc} = 394,5 nm), odpowiadające przejściom $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$ (J = 0, 1) w 77 K. b) Widma wzbudzenia emisji 1Eu, 2Eu, 1Tb i 2Tb w 293 K. 1Ln i 2Ln są związkami koordynacyjnymi z taką sama sferą koordynacyjną, dodatkowo 2Ln posiada cząsteczki rozpuszczalnika, CH_3CN, w drugiej sferze koordynacyjnej [4].

Figure 2. a) Emission bands of 1Eu and 2Eu (λ_{exc} = 394.5 nm), corresponding to the $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$ (J = 0, 1) transitions at 77K. b) The emission excitation spectra of 1Eu, 2Eu, 1Tb and 2Tb at 293 K. 1Ln and 2Ln are coordination compounds with the same coordination sphere, additionally 2Ln has solvent molecules, CH_3CN, in the second coordination sphere [4].

Korzystając z danych eksperymentalnych i teoretycznych [2-4, 13], wykazano, że wielkością, która wpływa na szybkość i mechanizm wewnątrzcząsteczkowego transferu energii, poza regułami wyboru, jest odległość donor-akceptor (R_L), która może eliminować udział mechanizmu wymiennego. Te dwa aspekty wraz ze współczynnikiem nakładania widmowego donor-akceptor określają ścieżki wewnątrzcząsteczkowego transferu energii. Należy podkreślić, że takie czynniki jak odległość donor-akceptor oraz reguły wyboru są bardzo często pomijane przez autorów analizujących proces sensybilizacji emisji Ln^{3+} przez cząsteczki organiczne. Autorzy odwołują się do pracy Latva i współpracowników [14], którzy na podstawie analizy roztworów wodnych 41 luminescencyjnych aminokarboksylanów Eu^{3+} i Tb^{3+} wykazali, że wydajności kwantowe emisji są największe, gdy różnica energii między stanem trypletowym liganda a emisyjnym poziomem Tb^{3+} ($^5D_4$) wynosi około 2000 cm^{-1}. Wielu autorów traktuje te wyniki jako regułę przy analizie czy projektowaniu luminescencyjnych związków koordynacyjnych lantanowców.

Uzupełnieniem badań jest praca dotycząca związków koordynacyjnych Eu^{3+} i Tb^{3+} z ligandem dimetylo(fenylosulfonylo)amidofosforanowym wykazujących wzmocnienie emisji w obecności zasad Lewisa jako koligandów (1,10-fenantrolina – fen i 2,2'-bipirydyna – bpy), które modyfikują otoczenie koordynacyjne oraz zmieniają mechanizmy i dostępne ścieżki transferu energii [15]. Powszechnie wiadomo, że bpy i fen uwrażliwiają emisję Eu^{3+} i Tb^{3+}. Dotychczasowe dostępne dane literaturowe postulowały transfer energii poprzez stan trypletowy liganda. Jednak na podstawie korelacji danych eksperymentalnych i teoretycznych wykazaliśmy dominującą rolę stanu singletowego z kluczową rolą populowanego stanu $^7F_5$ Tb^{3+}. Różnice w szybkościach transferu energii oraz wydajnościach kwantowych emisji odzwierciedlają wpływ nawet niewielkich zmian strukturalnych na efektywność sensybilizacji i wydajność kwantową luminescencji. Wyniki te podkreślają kluczowe znaczenie struktury ligandów oraz oddziaływań koligandów w kontrolowaniu wewnątrzcząsteczkowego transferu energii.

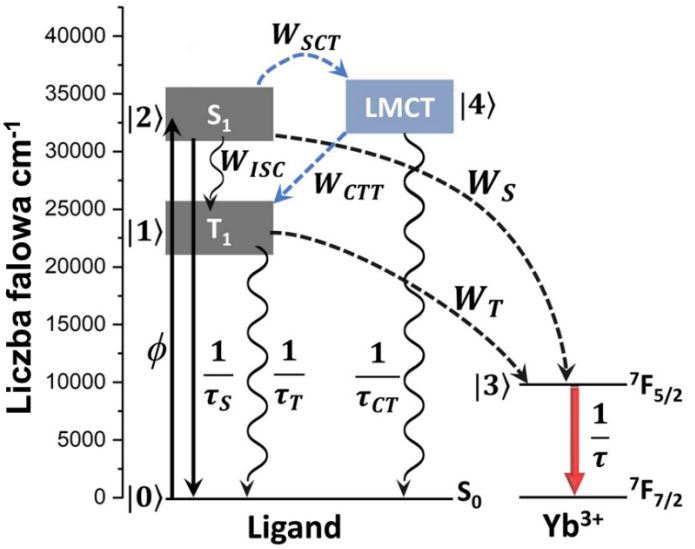
N-fosforylowane sulfonamidy są również doskonałymi sensybilizatorami Ln^{3+} emitujących w zakresie NIR. W przypadku związków Nd^{3+} obliczone parametry Ω_λ posłużyły do obliczenia współczynników Einsteina dla emisji spontanicznej, promienistego czasu życia (τ_{rad}), a następnie współczynników rozgałęzienia luminescencji β ($^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{J'}$), które dla jonów Nd^{3+} są funkcją stosunku Ω_4/Ω_6. Określono główne drogi transferu i zaproponowano dominujący mechanizm transferu energii ligand-metal [16].

Interesujące wyniki uzyskano również w badaniach związków koordynacyjnych jonów Yb^{3+}, typu $Na[YbL_4]$, koordynowanych przez metylo- i nitro-podstawione ligandy sulfonyloamidofosforanowe (dimetylo[(4-metylofenylo)sulfonylo]amidofosforan - HL^1, dimetylo[(4-nitrofenylo)sulfonylo]amidofosforan – HL^2), które wykazują dobrze zdefiniowaną

i stabilną strukturę krystaliczną [17, 18]. W tych układach pole ligandów sprzyja efektywnej promienistej dezaktywacji wzbudzonego stanu Yb^{3+}, prowadząc do wąskopasmowej i stabilnej emisji w zakresie NIR odpowiedniej dla zastosowań w telekomunikacji optycznej oraz bioobrazowaniu. Badania relaksacji magnetycznej wskazują ponadto, że związki te mogą wykazywać jednocześnie właściwości optyczne i magnetyczne, zależnie od geometrii koordynacyjnej.

Badania związku $Na[Yb(L^1)_4]$ miały na celu zrozumienie i zaproponowanie mechanizmu niepromienistego transferu energii ligand-metal w związkach Yb^{3+} o dużej przerwie energetycznej między wzbudzonymi stanami ligandu a stanem emitującym lantanowca [17]. Jest to pierwszy w literaturze przykład zastosowania modelu teoretycznego dla związku koordynacyjnego Yb^{3+}, który jednocześnie wykazuje znaczącą, jak na związki Yb^{3+} z niefluorowanymi i niedeuterowanymi ligandami, wewnętrzną i całkowitą wydajność kwantową emisji. Analiza danych eksperymentalnych i teoretycznych wykazała, że przejście międzysystemowe $S_1 \rightarrow T_1$ (ISC) nie jest zbyt wydajne dla $Na[Yb(L^1)_4]$, i że konkurencja między ISC a szybkościami luminescencji odgrywa znaczącą rolę w wydajności wewnątrzcząsteczkowego, nieradiacyjnego transferu energii ligand-Yb^{3+}. Udowodniono, że LMCT działa jako dodatkowy kanał wspomagający ISC w zasilaniu T_1, co demonstruje Rysunek 3. Efektywność sensybilizacji jest wysoka (40 %), a W_{ETT} jest duża (W_{ETT} = 6.28x10^6 s^{-1}) pomimo znacznej przerwy energetycznej między T_1 a poziomem emitującym Yb^{3+} $^7F_{5/2}$. Wynika to z dużej wartości kwadratów elementów macierzowych operatora spinowego $\langle \psi' J' \| S \| \psi J \rangle^2$ w oddziaływaniu wymiennym. Wiedza na temat mechanizmu transferu energii jest istotna nie tylko z punktu widzenia wyjaśnienia tego zjawiska, ale także projektowania nowych związków koordynacyjnych Yb^{3+} – efektywnych konwerterów promieniowania UV/Vis-NIR.

Zastąpienie w pozycji para grupy $–CH_3$ ($Na[Yb(L^1)_4]$) grupą $–NO_2$ ($Na[Yb(L^2)_4]$) ma konsekwencje strukturalne, spektroskopowe i magnetyczne [18]. Największe implikacje dotyczą jednak tworzenia stanów wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia ładunku (ICT) w wyniku przeniesienia ładunku z pierścienia aromatycznego do grupy $–NO_2$, które w $Na[Yb(L^2)_4]$ depopulują się niepromieniście do stanu podstawowego. Obecność ciężkiego jonu w związku koordynacyjnym Ln^{3+} $Na[La(L^2)_4]$ nie zmienia niepromienistego charakteru procesu relaksacji stanów wzbudzonych ligandu, a powstałe stany ICT odpowiadają za brak sensybilizacji emisji Yb^{3+} przez ligand $[L^2]^-$, natomiast nie przyczyniają się do wygaszania emisji Yb^{3+} podczas bezpośredniego wzbudzenia. Zmiana podstawnika/podstawników w pierścieniach aromatycznych to jedna ze strategii modyfikacji właściwości strukturalnych, spektroskopowych i magnetycznych układów. Poznanie kierunków tych zmian i zależności między strukturą a właściwościami pozwala na kontrolę luminescencji i właściwości magnetycznych.

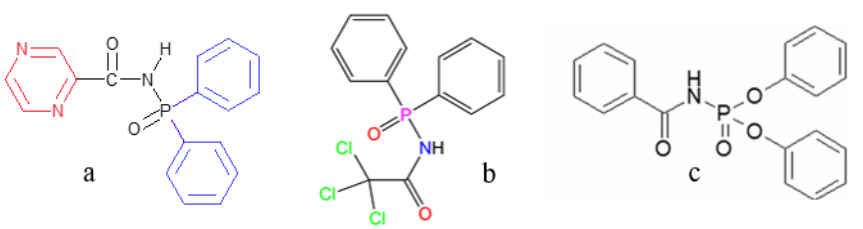


Rysunek 3. Schematyczny diagram poziomów energetycznych typu diagramu Jabłońskiego dla związku koordynacyjnego $Na[Yb(L^1)_4]$. Układ równań szybkości został oparty na powyższym diagramie, gdzie każdy stan $|i\rangle$ ma odpowiadającą mu populację reprezentowaną przez η_i. W_{ISC}, W_S, W_T, W_{SCT}, and W_{CTT} to odpowiednio szybkości nieradiacyjnego transferu energii $S_1 \dashrightarrow T_1$ (przejście międzysystemowe), $S_1 \dashrightarrow Yb^{3+}$, $T_1 \dashrightarrow Yb^{3+}$, $S_1 \dashrightarrow$ LMCT i LMCT $\dashrightarrow T_1$. Czasy życia τ_S, τ_T, τ_{CT}, i τ odpowiadają stanom S_1, T_1, LMCT, i $^7F_{5/2}$. ϕ to szybkość pompowania. Dla zachowania przejrzystości na wykresie nie uwzględniono szybkości powrotnego transferu energii [17].

Figure 3. Schematic Jablonski-type energy levels diagram for the $Na[Yb(L^1)_4]$ coordination compound. The system of rate equations was based on the diagram above, where each state $|i\rangle$ has a corresponding population represented by η_i. W_{ISC}, W_S, W_T, W_{SCT}, and W_{CTT} are the $S_1 \dashrightarrow T_1$ (intersystem crossing), $S_1 \dashrightarrow Yb^{3+}$, $T_1 \dashrightarrow Yb^{3+}$, $S_1 \dashrightarrow$ LMCT, and LMCT $\dashrightarrow T_1$ non-radiative energy transfer rates, respectively. The decay lifetimes τ_S, τ_T, τ_{CT}, and τ correspond to the S_1, T_1, LMCT, and $^7F_{5/2}$ states. ϕ is the pumping rate. The backward rates are not exhibited in the diagram for the sake of clarity [17].

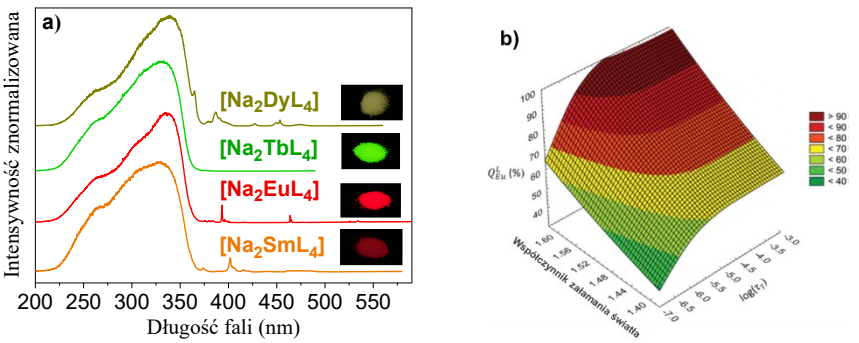
Z kolei, do osiągnięć badań nad związkami koordynacyjnymi Ln^{3+} z *N*-fosforylowanymi karboksyamidami (wzory ligandów – Rysunek 4) należy wykazanie, że zaprojektowanie sensybilizatora (*N*-(difenylofosforylo)pirazyno-2-karboksyamid) o odpowiednich właściwościach energetycznych i strukturalnych, jak również wprowadzenie nadmiaru jonów Na do struktury związków koordynacyjnych Ln^{3+} pozwala na otrzymanie niezwykle wydajnych molekularnych konwerterów promieniowania elektromagnetycznego typu $[Na_2Ln(L)_4(OTf)(DMF)]$, gdzie OTf = $[CF_3SO_3]^-$, DMF = *N*,*N*-dimetyloformamid (oznaczane dalej jako $[Na_2LnL_4]$) [19, 20]. Budowa ligandu oraz silne usztywnienie struktury krystalicznej związków dzięki licznym mostkom *Ln*-O-Na i Na1-O-Na2, oddziaływaniom π…π i C-H…π stakingowym oraz wiązaniom wodorowym są odpowiedzialne za istotną redukcję multifononowego wygaszania emisji. Wprowadzenie pierścienia pirazynowego jako chromoforu powoduje znaczne zmniejszenie przerwy energetycznej między stanem

singletowym i trypletowym liganda. Skutkuje to zwiększoną efektywnością przejścia ISC, co w połączeniu z dobrze spełnionym warunkiem rezonansu pomiędzy stanem trypletowym liganda a wzbudzonymi poziomami lantanowców przełożyło się na bardzo dużą wartość η_{ef} oraz ekstremalnie wysoką Q_{Ln}^{L}, która dla Eu^{3+} i Tb^{3+} jest rzędu 98%. Znakomita efektywność sensybilizacji emisji Ln^{3+} odzwierciedlają widma wzbudzenia emisji widoczne na Rysunku 5a. Należy podkreślić, że jest to pierwszy przykład związków koordynacyjnych, w których dla tego samego sensybilizatora i takiej samej długości fali promieniowania wzbudzającego uzyskano tak ekstremalne wartości całkowitej wydajności kwantowej emisji dla różnych jonów lantanowców. Ponadto, po raz pierwszy pokazano jak, dla danej odległości donor – akceptor, wygląda zależność całkowitej wydajności kwantowej emisji związków z efektem antenowym w funkcji czasu zaniku stanu trypletowego liganda i współczynnika załamania światła (Rysunek 5b) i jak kluczowe są to parametry. Pokazano również, że materiały te wykazują powolną relaksację magnetyczną dla wybranych jonów (Nd, Gd, Tb, Dy, Er, Yb) (zobacz podrozdział 6) [19, 20], co dowodzi możliwości łączenia właściwości luminescencyjnych i magnetycznych w związkach uzyskanych na bazie tych samych ligandów. Dobrze zdefiniowane układy molekularne typu $[Na_2LnL_4]$ w połączeniu z analizą właściwości spektroskopowych i magnetycznych wpisują się w poszukiwanie układów dwufunkcyjnych, które są w stanie skutecznie sensybilizować emisję lantanowców w połączeniu z maksymalizacją anizotropii magnetycznej. Wyniki te wskazują, że ligandy o odpowiednio zaprojektowanej budowie umożliwiają precyzyjne sterowanie luminescencją, pozwalając na otrzymywanie emiterów o wysokiej wydajności oraz wielofunkcyjnych układów molekularnych w obrębie szeregu lantanowców.



Rysunek 4. Wzory ligandów z grupy *N*-fosforylowanych karboksyamidów a) *N*-(difenylofosforylo)pirazyno-2-karboksyamid, b) 2,2,2-trichloro-*N*-(difenylofosforylo)acetamid, c) difenylo-*N*-benzoiloamidofosforan (współpraca z prof. V.M. Amirkhanovem).

Figure 4. Formulas of ligands from the group of *N*-phosphorylated carboxamides a) *N*-(diphenylphosphoryl)pyrazine-2-carboxamide, b) 2,2,2-trichloro-*N*-(diphenylphosphoryl)acetamide, c) diphenyl-*N*-benzoylamidophosphate (collaboration with prof. V.M. Amirkhanov).



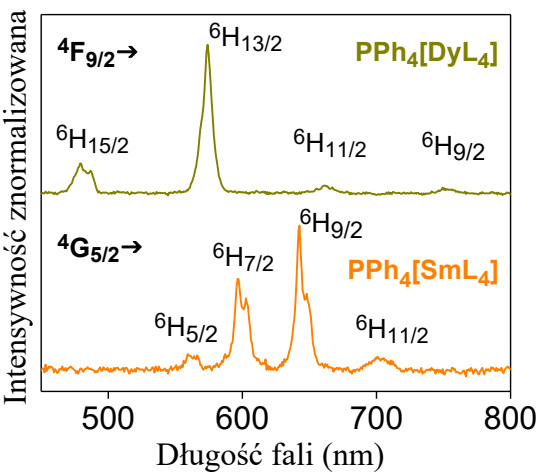
Rysunek 5. a) Widma wzbudzenia emisji [Na_2LnL_4] w 295 K; b) Q_{Eu}^{L} (%); jako funkcja zmian współczynnika załamania światła i czasu zaniku stanu trypletowego ligandu τ_T (w s) [19].

Figure 5. a) The emission excitation spectra of [Na_2LnL_4] at 295 K; b) Q_{Eu}^{L} (%) as a function of the variations on the refractive index and the ligand triplet state decay time τ_T (in s) [19].

Kolejnym cennym wynikiem było pokazanie, że związki koordynacyjne należące do tej samej grupy ligandów, karboksyamidofosforanów, ujawniają różnice w luminescencji wynikające z rodzaju podstawników oraz obecności różnych przeciwjonów [21, 22]. W badanych układach zmiany w budowie ligandów oraz rodzaju przeciwjonów prowadzą do mierzalnych różnic w kształcie widm emisji i wzbudzenia emisji, względnych intensywnościach pasm i wydajnościach kwantowych emisji, co odzwierciedla wrażliwość właściwości luminescencyjnych na geometrię koordynacyjną oraz siłę pola ligandów.

Interesującym przypadkiem są związki koordynacyjne Ln^{3+} z 2,2,2-trichloro-*N*-(difenylofosforylo)acetamidem, gdzie zmiana przeciwjonu z Na^+ na $[PPh_4]^+$, pomimo zachowania wewnętrznej sfery koordynacyjnej, bardzo silnie wpływa na ich właściwości fotofizyczne [21]. Drastyczne obniżenie efektywności sensybilizacji emisji Eu^{3+} i Tb^{3+} dla związków z kationem $[PPh_4]^+$ znajduje odzwierciedlenie w widmach wzbudzenia emisji oraz wartościach szybkości transferu energii ze stanów singletowych i trypletowych ligandu. Obliczenia teoretyczne wskazują, że zarówno S_1, jak i T_1 wykazują podobne właściwości, z przesunięciem gęstości elektronowej z obszarów ligandu do organicznego przeciwjonu. Wykazano, że przyczyną redukcji η_{ET} jest wpływ kationu w zewnętrznej sferze koordynacyjnej, który przyczynia się do zwiększenia odległości donor - akceptor w porównaniu do układów z kationem Na^+. Przypisuje się to gęstości elektronowej $[PPh_4]^+$, która bezpośrednio uczestniczy w tworzeniu stanów wzbudzonych S_1 i T_1. Wykazano, że przeciwjon w drugiej sferze koordynacyjnej może odgrywać kluczową rolę w efektywności niepromienistego transferu energii ligand-jon lantanowca i modyfikować właściwości fotofizyczne związków. Wyniki pokazały, że można dostroić właściwości fotofizyczne związków Ln^{3+} również poprzez odpowiednie zaprojektowanie II sfery koordynacyjnej.

Natomiast związki koordynacyjne $PPh_4[LnL_4]$, gdzie HL = difenylo-*N*-benzoiloamidofosforan, są efektywnymi konwerterami promieniowania elektromagnetycznego w serii lantanowców, a związki Sm^{3+}, Dy^{3+} i Tm^{3+} charakteryzują się podwójną emisją Vis i NIR w zakresie pierwszego, drugiego i trzeciego okna telekomunikacyjnego, a także pierwszego i drugiego okna biologicznego, co czyni je interesującymi z punktu widzenia aplikacyjnego [22]. Ponadto wykazują one intensywną mechanoluminescencję w zakresie Vis widoczną „gołym okiem" (Rysunek 6), a związki Nd^{3+}, Dy^{3+} i Tm^{3+} powolną relaksację magnetyczną indukowaną polem magnetycznym. Według naszej wiedzy było to pierwsze doniesienie o mechanoluminescencji związku koordynacyjnego Tm^{3+}. Te związki koordynacyjne oprócz interesujących właściwości aplikacyjnych są też dobrymi układami modelowymi do badań zależności parametrów ilościowych mechanoluminescencji i zachowania SIM od właściwości strukturalnych związków, w tym obejmującymi również zmianę przeciwjonu, jak również układami do badań korelacji właściwości magnesów molekularnych z właściwościami optycznymi.



Rysunek 6. Widma mechanoluminescencji $PPh_4[LnL_4]$ [22].
Figure 6. Mechanoluminescence spectra of $PPh_4[LnL_4]$ [22].

Zebrane wyniki badań wyraźnie obrazują zależności między budową a właściwościami spektroskopowymi i magnetycznymi związków koordynacyjnych lantanowców oraz pozwalają zweryfikować i udoskonalać funkcjonujące modele teoretyczne. Uzyskane wnioski stanowią podstawę racjonalnego projektowania wysoko wydajnych konwerterów promieniowania elektromagnetycznego, układów w których transfer energii wzbudzenia konkuruje z wieloma promienistymi i niepromienistymi procesami oraz otoczenia koordynacyjnego pozwalającego na uzyskanie zarówno funkcjonalności optycznej, jak i magnetycznej.

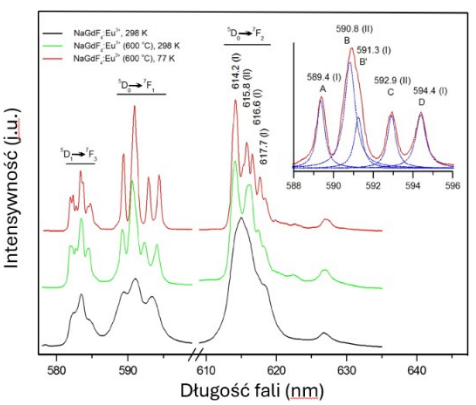
2. NANOFLUORKI

Materiały fluorkowe zapewniają środowisko o niskiej energii fononów i precyzyjnie zdefiniowanej strukturze krystalicznej, co czyni je wyjątkowo wartościowymi w badaniach efektów pola krystalicznego, symetrii miejscowej, procesów upkonwersji oraz emisji zależnej od temperatury. Zestawienie wyników uzyskanych dla nanokrystalicznych fluorytów BaF-YF_3, krystalicznych faz $NaLnF_4$ oraz nanoplatform termometrycznych opartych na lantanowcach dostarcza pełnego obrazu zależności między mikrostrukturą a odpowiedzią optyczną jonów lantanowców w matrycach fluorkowych. Szczególnie istotną rolę odgrywają układy $NaYF_4$ współdomieszkowane jonami Yb^{3+} i Er^{3+}, w których obserwuje się najbardziej efektywny proces upkonwersji NIR→VIS wśród konwencjonalnych materiałów nieorganicznych. Wysoka wydajność konwersji wynika z dużego przekroju czynnego na absorbcję oraz korzystnego położenia poziomów energetycznych Yb^{3+} jako sensybilizatora oraz dobrze zdefiniowanych ścieżek populacji stanów $^4S_{3/2}$ i $^2H_{11/2}$ jonu Er^{3+} odpowiedzialnych za emisję w obszarze zielonym i czerwonym. W rezultacie materiały te znajdują szerokie zastosowanie jako sondy luminescencyjne, a także jako komponenty luminescencyjnych termometrów optycznych, gdzie stosunek intensywności termicznie sprzężonych poziomów Er^{3+} dostarcza precyzyjnej i nieniszczącej informacji o temperaturze.

Z drugiej strony, układy współdomieszkowane parą jonów Yb^{3+}-Nd^{3+} wykorzystują silną absorpcję jonów Yb^{3+} w bliskiej podczerwieni oraz efektywny transfer energii do jonów Nd^{3+}, prowadząc do wydajnej konwersji energii promieniowania NIR na ciepło. Zjawisko to umożliwia projektowanie nanoplatform o właściwościach fototermicznych, potencjalnie przydatnych w termoterapii i kontrolowanym podgrzewaniu na poziomie nano- i mikroskopowym. W połączeniu z wysoką stabilnością chemiczną i niską energią fononów matryc fluorkowych, systemy te stanowią silną podstawę do tworzenia wielofunkcyjnych materiałów integrujących emisję luminescencyjną, odczyt temperatury oraz generację ciepła w jednej nanostrukturze.

Przeprowadzona analiza spektroskopowa nanokryształów β-$NaLnF_4$ pozwoliła rozstrzygnąć długo dyskutowaną kwestię strukturalną dotyczącą symetrii tej technologicznie istotnej klasy matryc fluorkowych [23]. We wcześniejszych pracach proponowano dwie niekompatybilne pod względem symetrii grupy przestrzenne, P6 oraz $P6_3/m$, co prowadziło do odmiennych interpretacji wzorów rozszczepienia Starka oraz lokalnego otoczenia koordynacyjnego domieszkowych jonów Ln^{3+}. Na podstawie wysokiej jakości widm wzbudzenia i emisji (Rysunek 7), wykazano, że jony domieszkowe w β-$NaGdF_4$ i β-$NaYF_4$ zajmują dwie krystalograficznie nieekwiwalentne pozycje sieciowe, co jest w pełni zgodne z grupą przestrzenną *P*6 i niezgodne z $P6_3/m$. Badania wyjaśniają również źródło rozbieżności obecnych

w literaturze. Próbki otrzymywane w wyniku reakcji w fazie stałej lub poddawane wygrzewaniu charakteryzują się niskim stopniem nieuporządkowania strukturalnego, co pozwala jednoznacznie rozdzielić sygnały odpowiadające dwóm pozycjom sieciowym i prowadzi do widm zgodnych z symetrią *P*6. Natomiast materiały wytrącane z roztworów wykazują większe rozmycie i nakładanie się pasm emisyjnych, co maskuje obecność dwóch pozycji i może skutkować błędnym przypisaniem wyższej symetrii $P6_3/m$. Wyniki uzyskane dla układu β-Na*Ln*F_4 w sposób modelowy pokazują możliwości wysokorozdzielczej spektroskopii lantanowców połączonej z analizą pola krystalicznego w pozyskiwaniu informacji strukturalnych, które mogą pozostać niedostępne lub niejednoznaczne na podstawie samej dyfrakcji rentgenowskiej. Zdolność do precyzyjnego powiązania starkowskiego rozszczepienia multipletów z pozycjami krystalograficznymi oraz do odtworzenia tych przypisań poprzez modelowanie pola krystalicznego pokazuje, że sygnatury spektroskopowe jonów 4f mogą pełnić funkcję bardzo czułych sond symetrii lokalnej, deformacji sieci oraz liczby pozycji miejscowych. Praca ta ilustruje, że świadome połączenie eksperymentalnych danych fotoluminescencyjnych z teoretycznym opisem pola krystalicznego prowadzi do strukturalnie spójnego opisu złożonych matryc fluorkowych, a jednocześnie podkreśla szerokie zastosowanie spektroskopii lantanowców jako narzędzia diagnostycznego do ujawniania subtelnych cech strukturalnych w materiałach nieorganicznych.



Rysunek 7. Widma fotoluminescencji (PL; λ_{ex} = 394 nm) zarejestrowane w temperaturze 298 K oraz 77 K dla próbek $NaGdF_4:Eu^{3+}$: świeżo wytrąconej z roztworu oraz wygrzewanej w 600°C. Oznaczenia (I) i (II) wskazują pasma przypisane do jonów Eu^{3+} obsadzających dwie krystalograficznie nierównoważne pozycje sieciowe [23].

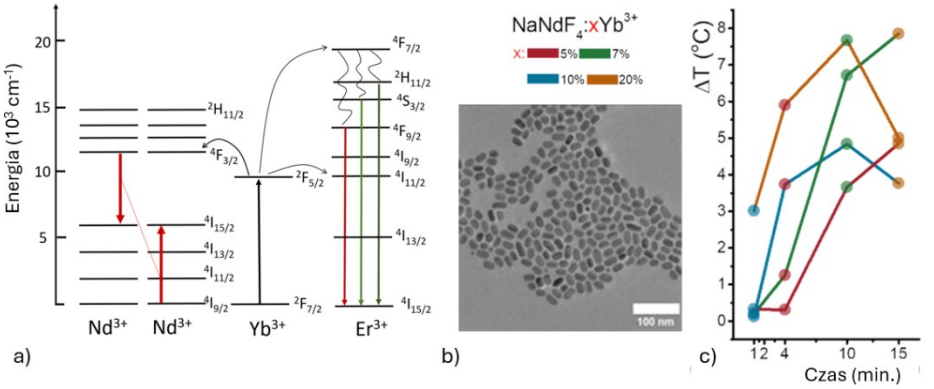
Figure 7. Photoluminescence spectra (PL; λ_{ex} = 394 nm) recorded at temperature 298 K and 77 K for $NaGdF_4:Eu^{3+}$ samples: freshly precipitated from solution and annealed at 600°C. Markings (I) and (II) indicate the bands assigned to Eu^{3+} ions occupying two crystallographically inequivalent lattice positions [23].

Kontynuacją prac nad zastosowaniem metod modelowania pola krystalicznego była reanaliza parametrów PK jonu Eu^{3+} w α- i β-$NaYF_4$, która podkreśliła znaczenie

doboru parametrów początkowych zgodnych z rzeczywistym otoczeniem koordynacyjnym jonów Eu^{3+} w tej matrycy [24]. Analiza wykazuje, że parametryzacje oparte na niepełnych przypisaniach poziomów Starka lub na początkowych zestawach parametrów niezgodnych ze strukturalnym otoczeniem Eu^{3+} prowadzą do niespójnych wartości parametrów pola krystalicznego. W pracy zaproponowano także kryteria oceny wiarygodności modeli pola krystalicznego. Opracowanie to dostarcza metodologicznych wskazówek dotyczących wyznaczania parametrów CF w matrycach fluorkowych o niskiej symetrii oraz wskazuje ograniczenia wynikające ze stosowania niepełnych zbiorów danych.

Spektroskopia fluorescencyjna pozwoliła również wykazać, że materiały nanokrystaliczne powszechnie opisywane jako „$BaYF_5$" są w rzeczywistości roztworami stałymi typu fluorytu $Ba_{1-x}Y_xF_{2+x}$, a nie związkami stechiometrycznymi [25]. W badaniu wyróżniono dwa zakresy składu odpowiadające dwóm różnym fazom o strukturze fluorytu. Intensywności emisji Eu^{3+}, kształt widm oraz czasy zaniku zmieniają się w sposób regularny w szeregu próbek o różnym stosunku BaF_2–YF_3, co odzwierciedla zmiany w rozmieszczeniu kationów i strukturze defektów w sieci fluorytowej. W nanokryształach domieszkowanych Yb^{3+}/Er^{3+} względne intensywności zielonych i czerwonych pasm upkonwersji zależą silnie od składu, co pokazuje, że procesy wielofotonowe oraz migracja energii są wysoce wrażliwe na strukturę fazową. Wyniki te podkreślają konieczność precyzyjnej identyfikacji fazy przy interpretacji luminescencji w układach BaF_2-YF_3.

Właściwości funkcjonalne nanomateriałów fluorkowych wykazano na przykładzie nanokryształów $NaREF_4$ domieszkowanych Er^{3+}/Yb^{3+} i Nd^{3+}/Yb^{3+}, projektowanych do jednoczesnych zastosowań w termometrii luminescencyjnej i zastosowań fototermicznych (Rysunek 8) [26]. Zmiany stosunku intensywności termicznie sprzężonych poziomów Er^{3+} umożliwiają ratiometryczny pomiar temperatury przy wzbudzeniu 980 nm. Analogiczne układy domieszkowane parą jonów Nd^{3+}/Yb^{3+} wykazują wydajną konwersję promieniowania NIR na ciepło, pozwalając na kontrolowane, lokalne nagrzewanie nanocząstek. Odpowiedź termiczna silnie zależy od powłok powierzchniowych (SiO_2, PEG, CTAB), które wpływają na przekazywanie ciepła do otoczenia. Wyniki te pokazują, że możliwe jest wykorzystanie jednej nanoplatformy o podwójnej funkcjonalności, w której ogrzewanie i odczyt temperatury uzyskuje się przy użyciu pojedynczej długości fali wzbudzenia.



Rysunek 8. a) Schematyczny diagram procesów transferu energii prowadzących do upkonwersji NIR→VIS oraz generowania ciepła pod wpływem wzbudzenia wiązką o długości fali 980 nm; b) obraz TEM nanocząstek NaNdF4:Yb^{3+}(20%); c) wzrost temperatury (ΔT) zarejestrowany dla nanocząstek $NaNdF_4$:x%Yb^{3+}@ SiO_2 po różnym czasie naświetlania [26].

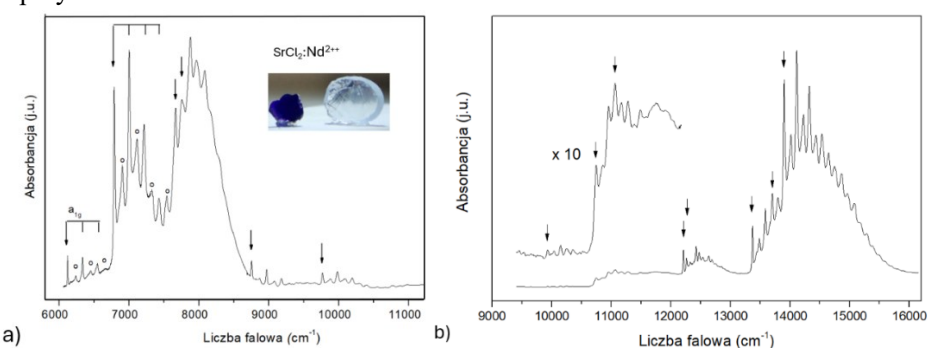
Figure 8. a) Schematic diagram of the energy transfer processes leading to NIR→VIS upconversion and heat generation under the influence of 980 nm excitation; b) TEM image of NaNdF4:Yb^{3+}(20%) nanoparticles; c) temperature increase (ΔT) recorded for $NaNdF_4$:x%Yb^{3+}@ SiO_2 nanoparticles after different exposure times [26].

Przedstawione wyniki badań nad materiałami fluorkowymi dostarczają pełnego obrazu zależności między strukturą, symetrią i składem a fotofizyką lantanowców. Do najważniejszych osiągnięć należą: identyfikacja roztworów stałych typu fluorytu w układzie BaF_2-YF_3, ilościowe wyznaczenie parametrów pola krystalicznego w fazach $NaLnF_4$, udoskonalenie metod modelowania CF oraz wykazanie, że nanokryształy fluorkowe mogą pełnić jednocześnie funkcje czujników temperatury i materiałów fototermicznych.

3. SPEKTROSKOPIA JONÓW DWUWARTOŚCIOWYCH Ln^{2+} I STRUKTURA ELEKTRONOWA KONFIGURACJI $4f^n5d^1$

Badania jonów lantanowców na stopniu utlenienia +2 stanowią unikatowy obszar spektroskopii jonów *f*-elektronowych, ponieważ konfiguracja $4f^n5d^1$ jest znacznie bardziej podatna na oddziaływania pola krystalicznego niż konfiguracje $4f^n$ typowe dla jonów trójwartościowych. Elektron 5*d*, charakteryzujący się dużym zasięgiem przestrzennym i stosunkowo słabym ekranowaniem, reaguje bezpośrednio na zmiany geometrii koordynacyjnej. W rezultacie widma jonów Ln^{2+} stanowią doskonałe narzędzie do analizy strukturalnej i energetycznej materiałów fluorkowych, halogenkowych i tlenkowych. Natomiast elektrony powłoki 4*f* zachowują swoją typową słabą podatność na oddziaływania z otoczeniem, co sprawia, że konfiguracje $4f^{n-1}5d^1$ ujawniają złożoną wzajemną zależność oddziaływań elektrostatycznych, spinowo–orbitalnych oraz pola krystalicznego.

Istotny postęp w ostatnich latach w badaniach jonów lantanowców Ln^{2+} nastąpił dzięki uzyskaniu wysokorozdzielczych widm absorpcyjnych w 4K dla układów, w których jony Ln^{2+} w matrycach halogenkowych stabilizowano bezpośrednio podczas wzrostu kryształów. Kluczowy wkład w rozwój tej dziedziny stanowi praca dotycząca Nd^{2+} w $SrCl_2$, w której po raz pierwszy opisano wysokiej jakości widma absorpcyjne kryształów zawierających neodym wprowadzony od razu w postaci jonu dwuwartościowego [27]. W widmach tych obserwuje się wyraźne linie zero-fononowe oraz dobrze rozdzielone progresje wibronowe odpowiadające modowi $\nu_1(a_{1g})$ kompleksu $NdCl_8^{6-}$ (Rysunek 9a), co umożliwiło jednoznaczne wyznaczenie energii pierwszego przejścia f–d, pełną rekonstrukcję poziomów $4f^3 5d^1$ oraz szczegółową parametryzację hamiltonianu obejmującego oddziaływania elektron–elektron, sprzężenie spin-orbita i udział pola krystalicznego. Uzyskanie tak szczegółowego widma absorpcyjnego Nd^{2+} umożliwia zastosowanie metody „odcisku palca" w celu identyfikacji obecności jonów Nd^{2+} zarówno w widmach już istniejących, lecz nie w pełni zinterpretowanych, jak i tych które będą zarejestrowane w przyszłości.



Rysunek 9. a) Widmo absorpcyjne o wysokiej rozdzielczości zarejestrowane w temperaturze 4,2 K dla $SrCl_2:Nd^{2+}$ (0,15%) w zakresie przejścia $4f^4(^5I_4) \rightarrow 4f^3 5d(e_g)^1$. Wstawka pokazuje zdjęcia monokryształów $SrCl_2$ domieszkowanych jonami Nd^{2+} (lewy) i Nd^{3+} (prawy); b) Widmo absorpcyjne o wysokiej rozdzielczości zarejestrowane w temperaturze 4,2 K dla $SrCl_2:Dy^{2+}$ (0,2%), przedstawiające przejścia z podstawowego multipletu $4f^{10}(^5I_8)$ do stanów o najniższej energii konfiguracji $4f^9 5d^1$ [27].

Figure 9. a) High-resolution absorption spectrum recorded at 4,2 K for $SrCl_2:Nd^{2+}$ (0,15%) in the $4f^4(^5I_4) \rightarrow 4f^3 5d(e_g)^1$ transition range. The inset shows images of $SrCl_2$ single crystals doped with Nd^{2+} (left) and Nd^{3+} (right); b) High-resolution absorption spectrum recorded at temperature 4,2 K for $SrCl_2:Dy^{2+}$ (0,2%), showing transitions from the ground multiplet $4f^{10}(^5I_8)$ to the lowest-energy configuration states $4f^9 5d^1$ [27].

Porównywalny poziom szczegółowości osiągnięto w badaniach jonu Dy^{2+} w $SrCl_2$, gdzie dysproz na drugim stopniu utlenienia został również wprowadzony bezpośrednio podczas wzrostu kryształu, co wyeliminowało konieczność redukcji Dy^{3+} po syntezie [28]. Widma absorpcyjne w niskich temperaturach ujawniają bogatą strukturę pasm f–d, liczne linie zero-fononowe oraz charakterystyczną progresję wibronową przypisaną do modów $\nu_1(a_1g) \sim 212\ cm^{-1}$ kompleksu $DyCl_8^{6-}$ (Rysunek

9b). Połączenie danych eksperymentalnych z półempirycznymi obliczeniami przeprowadzonymi w ramach teorii pola krystalicznego umożliwiło identyfikację przejść spinowo dozwolonych oraz formalnie spinowo wzbronionych, a także wykazanie, że silne mieszanie stanów wysokospinowych i niskospinowych prowadzi do znaczącego wzmocnienia przejść normalnie słabych. Praca ta stanowi jak dotąd najdokładniejszą charakterystykę spektroskopową Dy^{2+} w matrycy halogenkowej.

Dodatkowe informacje o właściwościach neodymu na drugim stopniu utlenienia uzyskano w badaniach jonów Nd^{2+} w monokryształach $SrCl_2$, $SrBr_2$ oraz SrI_2, które pozwoliły powiązać charakter otoczenia anionowego i lokalną symetrię z kształtem widm f–d [29]. Choć energia najniższego przejścia f–d zmienia się wzdłuż szeregu jedynie w umiarkowanym stopniu, struktura widmowa ulega istotnym modyfikacjom wskutek obniżenia symetrii (od O_h w $SrCl_2$ do C_4 oraz C_1/C_2 w $SrBr_2$ i SrI_2) i wzrostu polaryzowalności anionów. Podczas gdy $SrCl_2$:Nd^{2+} wykazuje wyraźne linie zero-fononowe i dobrze rozdzielone progresje wibronowe, w $SrBr_2$ i SrI_2 cechy te stają się mniej widoczne, a niższa symetria umożliwia większą liczbę przejść elektronowych, prowadząc do poszerzonych i nałożonych pasm. Zastosowanie jednolitego hamiltonianu parametrycznego dla całej serii wykazało, że różnice widm wynikają przede wszystkim ze zmian siły i symetrii pola krystalicznego, przy relatywnie niewielkich zmianach parametrów jonu swobodnego.

Sm(II) domieszkowany do monokryształów $SrCl_2$, $SrBr_2$ i SrI_2 wykazuje wyraźnie odmienne zachowanie spektroskopowe, odzwierciedlające zarówno symetrię miejscową, jak i naturę ligandów w sieci krystalicznej [30]. We wszystkich matrycach obserwuje się w temperaturze pokojowej szerokie pasmo emisji pochodzące od dozwolonych przejść międzykonfiguracyjnych $4f^5 5d^1 \rightarrow 4f^6$ Sm(II). Charakter widm w niskich temperaturach zależy jednak silnie od anionu otaczającego jon metalu. W $SrCl_2$:Sm^{2+} obniżenie temperatury do 5 K prowadzi do całkowitego zaniku szerokiego pasma $4f^5 5d^1 \rightarrow 4f^6$. Widmo składa się wówczas z szeregu wąskich linii odpowiadających przejściom wewnątrzkonfiguracyjnym $4f^6$- $4f^6$, pochodzących od centrów Sm(II) zajmujących niemal centrosymetryczne pozycje sieciowe. Dobrze rozdzielona struktura subtelna wskazuje na niewielkie mieszanie konfiguracji oraz stosunkowo sztywne lokalne otoczenie jonów Sm(II). W $SrBr_2$:Sm^{2+} widma niskotemperaturowe również ujawniają dominujące przejścia wewnątrzkonfiguracyjne. Poniżej ok. 25 K pojawia się wiele wąskich linii odpowiadających przejściom $^5D_0 \rightarrow {}^7F_j$ (J = 0–4). Analiza czasów zaniku emisji wskazuje, że Sm(II) obsadza co najmniej dwie nieekwiwalentne pozycje sieciowe o symetrii C_4 i C_1, co tłumaczy większą liczbę składowych widmowych w porównaniu z $SrCl_2$. W SrI_2:Sm(II) obserwuje się zasadniczo odmienny przebieg zjawiska: nawet w 4,2 K nie występuje długotrwała emisja $^5D_0$ ($4f^6$). Wynika to z niższego położenia energetycznego konfiguracji $4f^5 5d^1$, która skutecznie wygasza

stan $^5D_0$. W efekcie widmo $SrI_2:Sm^{2+}$ składa się wyłącznie z przejść $4f^5 5d^1 \rightarrow 4f^6$ o krótkich czasach zaniku, bez udziału przejść wewnątrzkonfiguracyjnych.

Zgodność między strukturą widm a temperaturową zależnością czasów życia pokazuje, że w $SrCl_2$ i $SrBr_2$ różnica energetyczna między najniższymi poziomami $4f^5 5d^1$ a metastabilnym stanem $^5D_0$ ($4f^6$) jest porównywalna, co umożliwia regulowaną temperaturą konkurencję między kanałami emisji międzykonfiguracyjnej i wewnątrzkonfiguracyjnej. W SrI_2 natomiast stabilizacja poziomu 5d całkowicie wygasza emisję $^5D_0$. Różnice te dowodzą wysokiej wrażliwości Sm(II) na symetrię lokalną i siłę pola ligandów oraz pokazują, że rodzaj halogenku jednoznacznie determinuje równowagę między konfiguracjami $4f^6$ i $4f^5 5d^1$.

W SrB_4O_7:Sm(II) szczegółowe pomiary absorpcyjne i emisyjne w niskich temperaturach, wsparte analizą czasów zaniku emisji zarejestrowanych w funkcji temperatury, umożliwiły wyznaczenie wiarygodnych parametrów Hamiltonianu opisującego oddziaływania jonu swobodnego i pola krystalicznego dla konfiguracji $4f^6$ [31]. Widma wskazują, że cechy strukturalne matrycy tlenkowej silnie wpływają na położenie poziomów elektronowych Sm(II), co potwierdza wysoką wrażliwość tego jonu na lokalne otoczenie oraz jego przydatność jako czułej sondy strukturalnej w matrycach tlenkowych

Wyjątkowo interesujący przykład stanowi Tm^{2+} w $CsCaI_3$, gdzie zaobserwowano zarówno luminescencję w bliskiej podczerwieni, jak i wydajne procesy up-konwersji obejmujące konfigurację $4f^{12}5d^1$ [32]. Widma wzbudzenia jednofotonowego ujawniają szerokie pasma odpowiadające przejściom z poziomu $^2F_{7/2}(4f^{13})$ do stanów $4f^{12}5d^1$. Struktura konfiguracji $4f^{12}5d^1$ jest określana przez rozszczepienie orbitali $5d$ na poziomy t_{2g} i e_g w polu oktaedrycznym oraz dodatkowego sprzężenia z multipletami zrębu $4f^{12}$. Dwukolorowa spektroskopia wzbudzenia pozwoliła zaobserwować przejścia między różnymi stanami $4f^{12}5d^1$ oraz zidentyfikować ścieżki absorpcji dwufotonowej odpowiedzialne za zieloną luminescencję anty-Stokesowską (~550 nm). Zależność czasów życia od temperatury umożliwiła określenie energii aktywacji procesów wygaszania przejścia $4f^{12}5d^1 \rightarrow 4f^{13}$ oraz wyznaczenie przekrojów czynnych emisji w zakresie NIR, co dało pierwszy pełny opis eksperymentalno-teoretyczny procesów konwersji energii w układzie z Tm^{2+}.

Uzupełnienie badań stanowią prace, w których opracowano ujednolicony formalizm analizy widm f–d dla jonów Ln^{2+} w matrycach halogenkowych. W pierwszej z nich zastosowano parametryzowany Hamiltonian do sześciu jonów (Sm^{2+}, Eu^{2+}, Tm^{2+}, Yb^{2+}, Nd^{2+}, Dy^{2+}) wprowadzonych jako domieszki do monokryształów do $SrCl_2$, umożliwiając systematyczne porównanie parametrów jonu swobodnego i pola krystalicznego oraz wyznaczenie energii stanów $4f^5 5d^1$ jonów Nd^{2+} [33]. Kolejna praca rozszerzyła tę metodologię na szereg $CaCl_2:Ln^{2+}$,

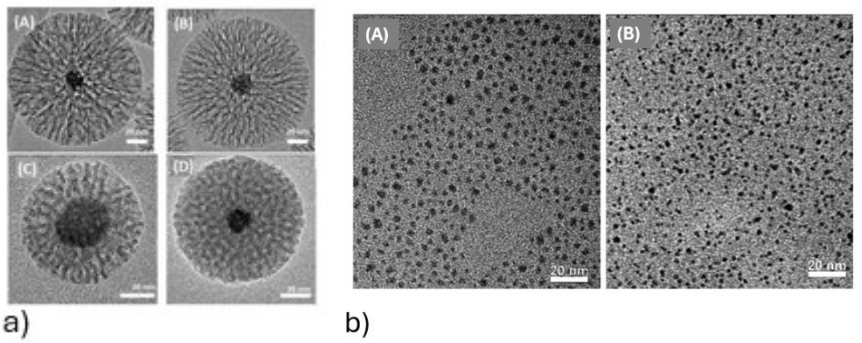
pokazując, że zestawy parametrów Hamiltonianu uzyskane dla $SrCl_2$ mogą służyć jako wiarygodne wartości początkowe do modelowania widm w chemicznie pokrewnych matrycach [34]. Wreszcie, szersza analiza trendów parametrów Hamiltonianu wzdłuż szeregu Ln^{2+} wykazała, że dane eksperymentalne dla jednego jonu w matrycy o danej strukturze pozwalają z dużą dokładnością przewidywać położenie pasm f–d dla innych jonów Ln^{2+} w tej samej matrycy [35].

Podjęte systematyczne badania pozwoliły na rozwój współczesnej spektroskopii jonów Ln^{2+} i przejście od badań pojedynczych, słabo rozdzielonych widm do spójnego, ilościowego opisu opartego na wysokorozdzielczych pomiarach i zunifikowanych modelach Hamiltonianu. Szczególnie pouczające okazały się układy z Nd^{2+}, Dy^{2+}, Sm^{2+} i Tm^{2+}, które pozwoliły przetestować modele teoretyczne i opracować ogólne zależności wiążące siłę pola krystalicznego, polaryzowalność anionów i symetrię lokalną ze strukturą energetyczną stanów $4f^{n-1}5d^1$. Rezultaty te umożliwiają nie tylko zrozumienie mechanizmów przejść f–d w znanych materiałach, lecz także przewidywanie na podstawie modeli parametrycznych właściwości optycznych nowych układów zawierających jony Ln^{2+}.

4. FUNKCJONALNE NANOMATERIAŁY I UKŁADY HYBRYDOWE

Nanomateriały oparte na lantanowcach wykazują zróżnicowane właściwości optyczne kontrolowane przez chemię powierzchni na poziomie nanometrowym, oddziaływania matryca–gość oraz skład matrycy. Badania dotyczące upkonwertujących nanocząstek powleczonych mezoporowatą krzemionką, kropek kwantowych stabilizowanych polimerami, oddziaływań kompleks–polimer oraz polimerowych znaczników luminescencyjnych na bazie Eu^{3+} pokazują, że luminescencję lantanowców można modulować, stabilizować lub wzmacniać poprzez odpowiednie zaprojektowanie struktury nanomateriałów.

Pokrycie upkonwertujących nanocząstek $NaYF_4$ (UCNP) powłoką mezoporowatej krzemionki umożliwia przeniesienie hydrofobowych UCNP do środowisk wodnych przy zachowaniu ich aktywności optycznej i stabilności koloidalnej [36]. Morfologia i porowatość uzyskiwanej powłoki krzemionkowej zależą od rodzaju surfaktantu, długości łańcucha alkilowego, rozpuszczalnika oraz katalizatora (Rysunek 10a). Surfaktanty kationowe są niezbędne do otrzymywania jednorodnych struktur typu $UCNP@SiO_2$ z pojedynczym rdzeniem, natomiast krótsze łańcuchy alkilowe sprzyjają agregacji. Rozkład rozmiarów porów (zwykle 2–5,5 nm) oraz powierzchnię właściwą można regulować, co pozwala na efektywne wprowadzenie barwników organicznych, takich jak rodamina B, do mezoporowatej powłoki. Otrzymane nanostruktury zachowują wydajną upkonwertowaną emisję i stanowią wszechstronną platformę do enkapsulacji barwników czy leków, obrazowania lub dalszej funkcjonalizacji powierzchni.



Rysunek 10. a) Obrazy TEM nanocząstek UCNP@SiO_2 otrzymanych przy użyciu: (A) cykloheksanu, (B) heptanu, (C) eteru dietylowego, lub (D) octanu etylu jako rozcieńczalnika TEOS [36]; b) Obrazy TEM nanocząstek Ag_2S w chloroformie (A) oraz po przeniesieniu do wody z użyciem PMAO (B) [37].

Figure 10. a) TEM images of UCNP@SiO_2 nanoparticles prepared using: (A) cyclohexane, (B) heptane, (C) diethyl ether, or (D) ethyl acetate as a TEOS diluent [36]; b) TEM images of Ag_2S nanoparticles in chloroform (A) and after transfer to water using PMAO (B) [37].

Alternatywne podejście polega na stabilizacji kropek kwantowych Ag_2S w środowisku wodnym z wykorzystaniem polimerów amfifilowych, np. długołańcuchowego ko-polimeru bezwodnika maleinowego i 1-oktadecenu (PMAO) (Rysunek 10b) [37]. Powłoka polimerowa PMAO wnika w hydrofobową warstwę ligandów, a następnie ulega hydrolizie, wytwarzając ujemnie naładowane grupy na powierzchni, co umożliwia przeniesienie kropek do wody bez konieczności wymiany pierwotnych ligandów, która odsłania powierzchnię nanokryształu i generuje pułapki powierzchniowe powodujące silne wygaszanie emisji. Otrzymane koloidy Ag_2S–PMAO zachowują około 60% pierwotnej wydajności kwantowej, co stanowi wartość istotnie wyższą niż w układach otrzymywanych metodą wymiany ligandów, i pozostają stabilne koloidalnie przez długi czas, wykazując potencjały zeta niższe niż -30 mV. Badania cytotoksyczności potwierdzają ich przydatność do obrazowania biologicznego w zakresie bliskiej podczerwieni.

Hybrydowe nanostruktury półprzewodnik–lantanowiec ukazują współzależność między procesami ekscytonowymi w matrycy a emisją jonów lantanowców. W kropkach kwantowych ZnSe oraz w strukturach rdzeń–powłoka ZnSe/ZnS domieszkowanych jonami Tb^{3+} badania fotoluminescencyjne wykazują współistnienie rekombinacji ekscytonów w półprzewodniku oraz transferu energii do Tb^{3+} [38]. Wprowadzenie powłoki ZnS istotnie wzmacnia emisję Tb^{3+} poprzez pasywację powierzchniowych pułapek, które w przeciwnym razie konkurowałyby z procesem sensybilizacji. Pomiary emisji czasoworozdzielczej ujawniają, że luminescencja jonów Tb^{3+} jest opóźniona względem emisji matrycy, co potwierdza, że jony lantanowca są wzbudzane wskutek transferu energii ze stanów ekscytonowych półprzewodnika. Wyniki podkreślają, że pasywacja powierzchni oraz projektowanie struktur rdzeń-powłoka są kluczowe dla uzyskania efektywnego

sprzężenia ekscytonów z jonami Tb^{3+}. Takie układy hybrydowe stanowią podstawę opracowywania nanomateriałów umożliwiających kontrolę transferu energii ze stanów ekscytonowych półprzewodnika do jonów lantanowców poprzez modyfikację warunków powierzchniowych i obecność powłoki pasywującej, prowadząc do wzmocnienia emisji Ln^{3+}.

Dodatkowych informacji na temat zachowania lantanowców w nanokrystalicznych matrycach nieorganicznych dostarczają badania fosforów $Gd_2O_2S:Eu^{3+}$, w których właściwości emisyjne są silnie determinowane przez warunki syntezy oraz stężenia domieszki [39]. Widmo emisji jest zdominowane przez przejście $^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$, którego intensywność odzwierciedla zmiany symetrii lokalnego otoczenia jonów Eu^{3+} zastępujących Gd^{3+}. Zmiany atmosfery wypalania, wielkości cząstek i efektywności wprowadzania domieszki prowadzą do mierzalnych różnic w uporządkowaniu strukturalnym, co bezpośrednio koreluje z intensywnością luminescencji i czasami życia stanów emisyjnych. Pomiary czasów życia wskazują, że poprawa krystaliczności sprzyja efektywności procesów promienistych jonu Eu^{3+}, co jest zgodne ze wzrostem uporządkowania lokalnego ograniczającym bezpromieniste ścieżki wygaszania. Wyniki te identyfikują Gd_2O_2S jako wydajną i strukturalnie stabilną nanokrystaliczną matrycę dla jonów Eu^{3+} oraz ukazują, że właściwości optyczne oksysiarczków są kształtowane przez współdziałanie stężenia domieszki, warunków syntezy i stopnia uporządkowania sieci.

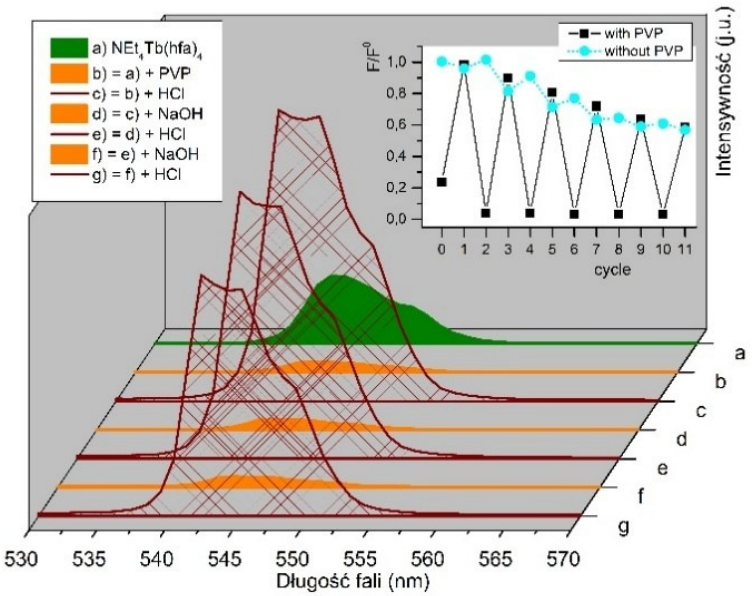
Silnie luminescencyjne sferyczne nanocząstki polimerowe zawierające β-diketonianowe związki koordynacyjne Eu^{3+} stanowią wysoce wydajne znaczniki luminescencyjne wykorzystywane w diagnostyce immunologicznej, testach immunochromatograficznych przepływu bocznego oraz mikroskopii luminescencyjnej z rozdzielczością czasową. Wśród badanych związków najkorzystniejsze właściwości do inkorporacji w polimerowe matryce wykazuje $Eu(ttfa)_3(TOPO)_2$ (ttfa – tenoilotrifluoroacetonian, TOPO - tlenek trioktylofosfiny), gdzie mechanizm luminescencji opiera się na efekcie anteny z wzbudzeniem ligandu w nadfiolecie i transferem energii do jonów Eu^{3+}, prowadząc do charakterystycznej czerwonej emisji [40]. Po immobilizacji związków koordynacyjnych w nanocząstkach polistyrenowych typu rdzeń-płaszcz z funkcjonalizowaną powierzchnią, ich wydajności kwantowe osiągają powyżej 80% przy długich czasach życia emisji rzędu setek mikrosekund. Sfunkcjonalizowany płaszcz chroni związki koordynacyjne przed kontaktem z wodą, zwiększa stabilność dyspersji oraz umożliwia kowalencyjne sprzęganie z biomolekułami z wysoką wydajnością przy niskiej adsorpcji niespecyficznej.

Testy czułości w płytkach mikrotitracyjnych z pomiarami luminescencji z rozdzielczością czasową wykazują granice detekcji rzędu 10^{-18} mol, podczas gdy w testach immunochromatograficznych przepływu bocznego nanocząstki wykazują wyraźny sygnał porównywalny lub przewyższający komercyjne rozwiązania przy

minimalnym osadzaniu niespecyficznym. Kluczowe zalety obejmują efekt amplifikacji sygnału wynikający z dużej liczby cząsteczek luminoforu w pojedynczej nanocząstce, eliminację autofluorescencji poprzez długie czasy życia emisji oraz wysoką jasność z wydajnością kwantową i absorpcją przekraczającymi 90%. Opracowane nanocząstki łączą doskonałe parametry optyczne ze stabilnością w środowisku biologicznym i możliwością efektywnego sprzęgania z biomolekułami, stanowiąc obiecujące narzędzie w nowoczesnej diagnostyce bioanalitycznej.

Dobrym przykładem hybrydowego układu kompleks–polimer są β-diketonianowe kompleksy lantanowców oddziałujące z poliwinylopirolidonem (PVP). W takim środowisku pojawiają się silne efekty matrycowe, które mogą zarówno wygaszać, jak i wzmacniać luminescencję, w zależności od rodzaju ligandu i stopnia protonacji [41]. Kompleksy Tb^{3+} z ligandami hfa (heksafluoroacetyloacetonian) ulegają niemal całkowitemu wygaszeniu w roztworach PVP obojętnych lub zasadowych, natomiast wzrost stężenia jonów H^+ powoduje ponad trzydziestokrotne zwiększenie intensywności emisji (Rysunek 11). Odwrotne zachowanie obserwuje się dla kompleksów opartych na acac (acetyloacetonian), które w obecności H^+ wykazują zwiększone wygaszanie. Efekty te wynikają z oddziaływań jon-dipol oraz wiązań wodorowych między grupami karbonylowymi ligandów a PVP, z dodatkową stabilizacją związaną z podstawnikami CF_3 lub CH_3. Odpowiedź luminescencyjna jest całkowicie odwracalna, co umożliwia przełączanie OFF-ON wyzwalane poprzez zmianę pH i wskazuje na możliwość wykorzystania takich układów jako elementów molekularnych urządzeń optycznych.

Oddziaływanie jonów lantanowców z matrycami polimerowymi dobrze ilustruje zachowanie Tb^{3+} w roztworach poliwinylopirolidonu (PVP) [42]. Pomiary spektroskopowe pokazują, że PVP nie pełni funkcji obojętnego ośrodka, lecz tworzy dobrze zdefiniowane struktury koordynacyjne z Tb^{3+} poprzez wiązania wodorowe oraz oddziaływania kowalencyjne, w których kluczową rolę odgrywa grupa karbonylowa polimeru. Siła tych oddziaływań zależy od stężenia polimeru, rodzaju rozpuszczalnika i temperatury, prowadząc do mierzalnych zmian w widmach emisji Tb^{3+}. Luminescencja Tb^{3+} jest wyraźnie modyfikowana wskutek tworzenia różnych form Tb^{3+} związanych z PVP: zmiany intensywności i względnego udziału pasm $^5D_4 \rightarrow {}^7F_J$ wskazują, że polimer wpływa na lokalne pole wytwarzane przez ligandy otaczające jon. Wyniki te pokazują, że PVP może modulować fotofizykę lantanowców w roztworach poprzez modyfikowanie lokalnego otoczenia koordynacyjnego jonów Tb^{3+}. Badanie to podkreśla, że oddziaływania polimer–lantanowiec stanowią istotny czynnik determinujący właściwości emisyjne jonów Ln^{3+} w środowiskach solwatujących i powinny być uwzględniane podczas projektowania luminescencyjnych materiałów polimerowych.



Rysunek 11. Zmiany widm emisji etanolowego roztworu $NEt_4Tb(hfa)_4$ (1×10^{-2} mM) (a), tego samego roztworu w obecności PVP (0,55 mM) (b) oraz podczas naprzemiennego dodawania HCl (c, e, g) lub NaOH (d, f). Wstawka przedstawia porównanie zmian względnej intensywności emisji $NEt_4Tb(hfa)_4$ w obecności (■) oraz w nieobecności (○) PVP. Cykl 0 — roztwór początkowy; cykle 1, 3, 5, 7, 9, 11 — dodatek HCl; cykle 2, 4, 6, 8, 10 — dodatek NaOH [41].

Figure 11. Changes in the emission spectra of an ethanolic solution of $NEt_4Tb(hfa)_4$ (1×10^{-2} mM) (a), the same solution in the presence of PVP (0,55 mM) (b), and during alternate addition of HCl (c, e, g) or NaOH (d, f). The inset shows a comparison of changes in the relative emission intensity of $NEt_4Tb(hfa)_4$ in the presence (■) and in the absence (○) of PVP. Cycle 0 — initial solution; cycles 1, 3, 5, 7, 9, 11 — addition of HCl; cycles 2, 4, 6, 8, 10 — addition of NaOH [41].

Potwierdzeniem oddziaływania matrycy polimerowej z wprowadzonymi związkami koordynacyjnymi Ln^{3+} są właściwości fotofizyczne cienkich warstw PMMA zawierające $[Na_2Ln(L)_4(OTf)(DMF)]$ (patrz rozdział 1) [43]. Wykazano zróżnicowanie wpływu PMMA w zależności od rodzaju Ln^{3+}, dotyczy ono jonów o małej (Sm^{3+}, Dy^{3+}) i dużej (Eu^{3+}, Tb^{3+}) przerwie energetycznej pomiędzy poziomami emitującym a kolejnym o mniejszej energii. Badania pokazują, że modyfikacja wartości Q_{Ln}^{L} i Q_{Ln}^{Ln} (redukcja) oraz długości czasów zaniku emisji (wzrost) dla PMMA-Eu i PMMA-Tb w stosunku do monokryształów wynika głównie ze zmiany współczynnika załamania światła (1,49 dla PMMA i 1,6 dla monokryształów). To pozwoliło na opracowanie nowego modelu do teoretycznego oszacowania całkowitej wydajności kwantowej emisji dla cienkich warstw PMMA z wprowadzonymi związkami koordynacyjnymi Eu^{3+} lub Tb^{3+}, którego użyteczność zweryfikowano poprzez porównanie z danymi eksperymentalnymi. Należy podkreślić, że model ten nie może być stosowany dla Sm^{3+} i Dy^{3+} ze względu na interakcję wygaszającą PMMA. Pomimo zmniejszenia całkowitej wydajności kwantowej emisji w PMMA

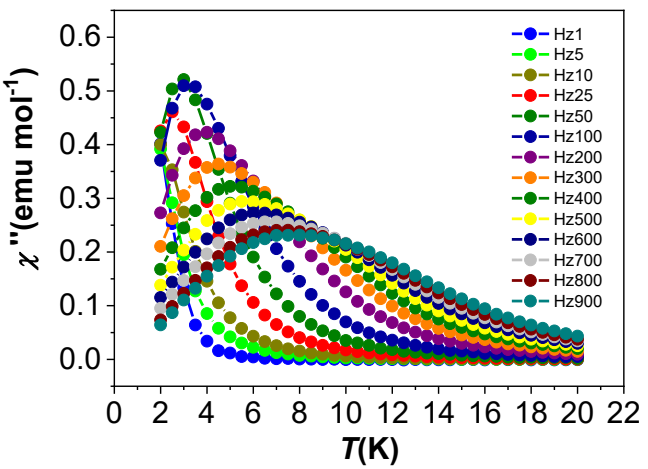
w porównaniu z monokryształami, cienkie warstwy zawierające mieszaninę związków Ln^{3+} mają potencjał do wykorzystania jako zabezpieczenia luminescencyjne w tym kolorowe kody kreskowe.

5. MAGNETYZM MOLEKULARNY I RELAKSACJA MAGNETYCZNA W ZWIĄZKACH KOORDYNACYJNYCH LANTANOWCÓW

Badania relaksacji magnetycznej w związkach koordynacyjnych lantanowców obejmują różnorodne układy o zróżnicowanej budowie i strukturze elektronowej, ukazując, w jaki sposób architektura cząsteczkowa, pole ligandów oraz oddziaływania wymienne prowadzą do powstawania układów wykazujących właściwości magnesów jednocentrowych (SIM) lub magnesów molekularnych (SMMs). Szczególną uwagę poświęca się identyfikacji źródeł powolnej relaksacji magnetycznej w monojądrowych centrach lantanowców, ilościowemu określaniu barier i mechanizmów relaksacji oraz analizie cech strukturalnych odpowiedzialnych za silną anizotropię magnetyczną i tłumienie kwantowego tunelowania magnetyzacji (QTM). Uzyskane wyniki prowadzą do spójnego zbioru zasad projektowych, które łączą geometrię koordynacyjną, właściwości elektronowe ligandów oraz sprzężenia z rodnikami z wydajnością układów typu SIM.

Najwcześniejsze z tych badań dotyczy właściwości magnetycznych związku koordynacyjnego Er^{3+} z nitroksylowymi ligandami rodnikowymi o wzorze $Er(hfac)_3(TEMPO)_2$, który wykazuje charakterystyczne cechy magnesu molekularnego (SMM) mimo monojądrowej budowy [44]. Pomiary podatności w polu magnetycznym przemiennym AC ujawniają temperaturowo- i częstotliwościowo zależne sygnały składowej poza-fazowej podatności magnetycznej χ'', przy zerowym polu stałym, co potwierdza powolną relaksację magnetyzacji. Jon Er^{3+} wykazuje szczególną predyspozycję do generowania cech SMM, gdyż jako jon Kramersa o wysokim $m_J = \pm 15/2$ w polu ligandów o silnej anizotropii posiada dobrze rozdzielone, dwukrotnie zdegenerowane podpoziomy, co hamuje tunelowanie kwantowe magnetyzacji i sprzyja stabilizacji bistabilności magnetycznej. Analiza pokazuje, że obecność rodników nitroksylowych silnie wpływa na anizotropię magnetyczną poprzez oddziaływania wymienne pomiędzy centrum Er^{3+} a skoordynowanymi ligandami rodnikowymi. Dynamika relaksacji jest kształtowana zarówno przez rozszczepienie pola krystalicznego, jak i przez ścieżkę sprzężenia wymiennego obecną dzięki koordynowanym rodnikom, zgodnie z mechanizmem obejmującym współudział procesów Orbacha i Ramana. Wyniki te pokazują, że koordynacja rodników stanowi skuteczną strategię indukowania zachowania typu magnesów molekularnych SMM w monojądrowych układach $4f$ poprzez wzmacnianie anizotropii i modyfikację kanałów relaksacji.

Bardziej złożone otoczenie koordynacyjne występuje w związkach kooordynacyjnych [$Na_2LnL_4(OTf)(DMF)$] z *Ln* = Dy^{3+}, Gd^{3+}, Tb^{3+} (oznaczane jako [Na_2LnL_4]), zawierających cztery ligandy *N*-fosforylowane amidokarboksylowe, łączących wysoką efektywność luminescencji z właściwościami magnesów jednocentrowych (SIM) [19]. Pomiary dynamicznej podatności AC pokazują, że w zerowym polu magnetycznym tunelowanie kwantowe magnetyzacji dominuje dla wszystkich badanych kompleksów i nie obserwuje się powolnej relaksacji dla Dy^{3+}, Gd^{3+} ani Tb^{3+}. Po nałożeniu stałego pola magnetycznego w badaniach w polu przemiennym AC związki [Na_2DyL_4] i [Na_2GdL_4] (Rysunek 12) wykazują częstotliwościowo i temperaturowo zależne składowe podatności magnetycznej poza fazą χ'', charakterystyczne dla indukowanej polem powolnej relaksacji, natomiast [Na_2TbL_4] nie wykazuje tej zależności mierzalnego sygnału χ'' [19].



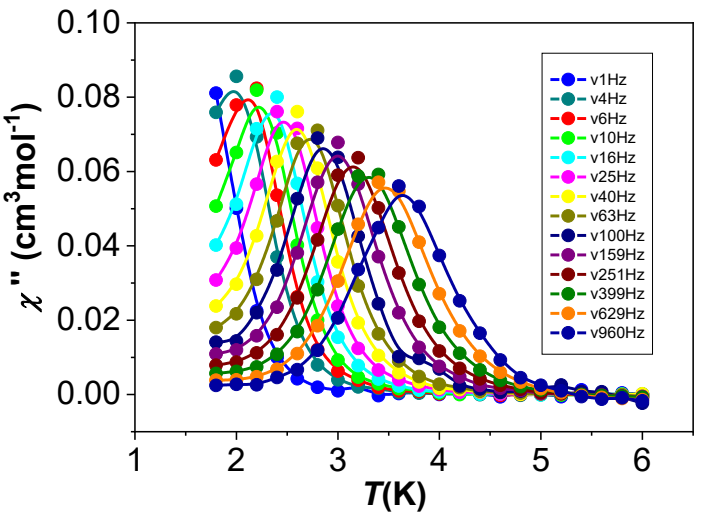
Rysunek 12. Temperaturowa zależność składowej podatności magnetycznej poza fazą χ'' dla związku [Na_2GdL_4] [19].

Figure 12. Temperature dependence of the out-of-phase component of magnetic susceptibility χ'' for the compound [Na_2GdL_4] [19].

Czasy relaksacji wyznaczone dla związków z jonami Dy^{3+} i Gd^{3+} dopasowano modelem obejmującym relaksację Ramanowską i mechanizm Orbacha. Dla Dy^{3+} analiza daje $U_{eff}/k \approx 48{,}4$ K, $\tau_0 \approx 3{,}3 \times 10^{-10}$ s oraz wykładnik Ramanowski $n \approx 2{,}1$. Dla związku z Gd^{3+} zależność $\tau(T)$ jest zgodna z mechanizmem relaksacji Orbacha w badanym zakresie temperatury. Wyniki te pokazują, że nieznacznie zaburzone otoczenie koordynacyjne zbliżone do antypryzmatu kwadratowego, dodatkowo stabilizowane przez dwa kationy Na^+ w strukturze związku, wystarcza do indukowania zależnych od pola właściwości magnesów molekularnych jednocentrowych w przypadku Dy^{3+}, a nawet nominalnie izotropowego Gd^{3+},

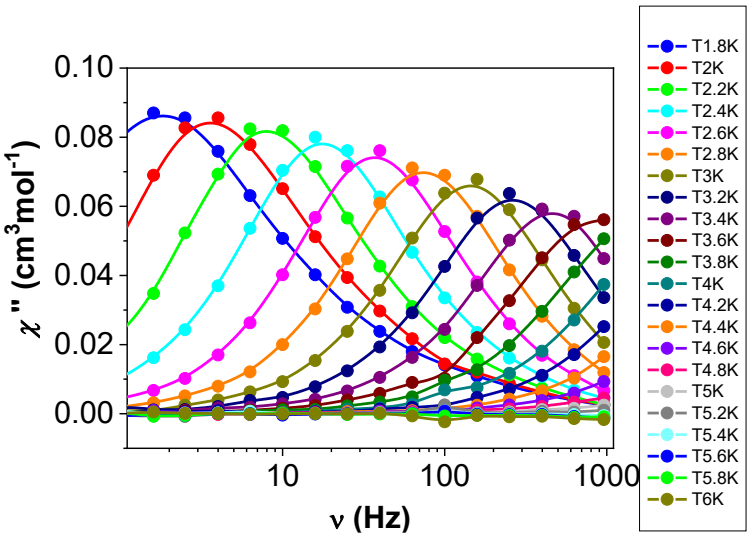
podczas gdy jon Tb^{3+} nie wykazuje obserwowalnej powolnej relaksacji w badanych warunkach.

Kontynuacją tych prac były badania związków koordynacyjnych Nd^{3+} i Yb^{3+}, które wykazują indukowane polem, podobne właściwości magnesów jednocentrowych (SIM) pomimo różnic w charakterze samych jonów (jon Yb^{3+} jest jonem wydłużonym a jon Nd^{3+} jonem spłaszczonym), a jednocześnie posiadają bardzo korzystne właściwości spektroskopowe [20]. Indukowana polem składowa podatności magnetycznej poza fazą χ'' wykazuje zależność od temperatury (Rysunek 13) i od częstotliwości (Rysunek 14) zmian pola. Analiza Cole'a–Cole'a podatności zmiennoprądowej AC ujawniła wąskie rozkłady czasów relaksacji, co umożliwiło precyzyjne wyznaczenie parametrów relaksacyjnych dla obu jonów.



Rysunek 13. Temperaturowa zależność składowej podatności magnetycznej poza fazą χ'' dla związku $[Na_2NdL_4]$ [20].

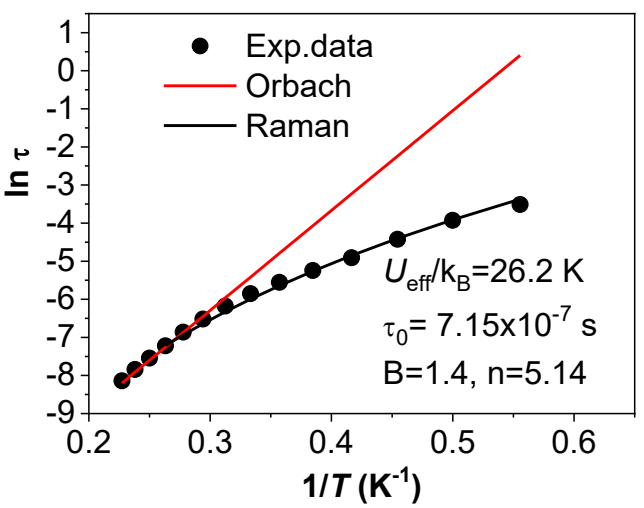
Figure 13. Temperature dependence of the out-of-phase component of magnetic susceptibility χ'' for the compound $[Na_2NdL_4]$ [20].



Rysunek 14. Zależność składowej podatności magnetycznej poza fazą χ″ od częstości zmian pola dla związku [Na_2NdL_4] [20].

Figure 14. Dependence of the out-of-phase component of magnetic susceptibility χ″ on the field change frequency for the compound [Na_2NdL_4] [20].

W przypadku Yb^{3+} silne sprzężenie spin–orbita, w połączeniu z polem ligandów, prowadzi do temperaturowej zależności relaksacji zgodnej z mechanizmem głownie Ramanowskim, z tłumieniem tunelowania kwantowego magnetyzacji (QTM) przy zastosowaniu niewielkiego pola magnetycznego stałego o wartości 0,1 T (Rysunek 15).



Rysunek 15. Dopasowanie parametrów relaksacji magnetyzacji zgodnie z mechanizmem Ramana dla związku [Na_2YbL_4] [20].

Figure 15. Fitting the magnetization relaxation parameters according to the Raman mechanism for the compound [Na2YbL4] [20].

Nd^{3+} również wykazuje stabilizowaną polem powolną relaksację, a dopasowane parametry Cole'a–Cole'a, parametr α około 0,2 w temperaturze 3K, potwierdzają jednocentrową dynamikę zdominowaną przez relaksację poniżej temperatury 5 K. Wyniki te pokazują, że odpowiednie zaprojektowanie ligandu oraz wprowadzenie dwóch kationów Na^+ do struktury krystalicznej kompleksów Ln^{3+} pozwala otrzymać bifunkcyjne materiały magnetyczno-luminescencyjne. Ligand pełni rolę sensybilizatora emisji, a jednocześnie zapewnia magnetyczną izolację jonów Ln^{3+}, a wybrany układ ligandów indukuje anizotropię magnetyczną nie tylko w przypadku jonu Dy^{3+}, ale także w jonach Kramersa takich jak Nd^{3+} i Yb^{3+}, rozszerzając zakres stosowalność zasad określonych dla układów opartych na Dy^{3+} przy projektowani SIM.

Postęp w projektowaniu magnesów jednocentrowych (SIM) lantanowców ilustrują strukturalnie pokrewne związki kompleksowe, w których można jednocześnie analizować właściwości luminescencyjne i magnetyczne, co umożliwia bezpośrednie powiązanie budowy elektronowej z dynamiką spinową [21]. Pomiary podatności AC ujawniają powolną relaksację magnetyczną dla wybranych jonów, charakterystyczną dla układów typu SIM. Czasy relaksacji wyznaczone na podstawie zależności częstotliwościowych i temperaturowych odpowiadają mechanizmom Orbacha lub relaksacji Ramanowskiej, zależnie od jonu, a nałożenie w badaniach dodatkowego pola magnetycznego stałego skutecznie tłumi tunelowanie kwantowe magnetyzacji (QTM). Analiza strukturalna wskazuje, że środowisko koordynacyjne narzuca silne osiowe oddziaływania pola ligandów, stabilizujące podpoziomy m_J odpowiedzialne za bistabilność magnetyczną. Badania te pokazują, że luminescencyjne związki koordynacyjne lantanowców mogą jednocześnie wykazywać powolną relaksację magnetyczną, tworząc materiały wielofunkcyjne, w których odczyt optyczny i własności magnetyczne wynikają z tej samej konfiguracji elektronowej.

Podsumowując, przedstawione wyniki badań pokazują, że powolna relaksacja magnetyczna w mononuklearnych związkach koordynacyjnych lantanowców wynika z połączenia silnego sprzężenia spin-orbita, anizotropii wywołanej polem ligandów oraz, w niektórych przypadkach, oddziaływań wymiennych ze skoordynowanymi rodnikami. Układy mostkowane rodnikami, pole ligandów generowane przez ligandy fosforylokarboksamidowe oraz zaburzenie struktury i obniżenie symetrii otoczenia koordynacyjnego reprezentują odmienne sposoby modulowania anizotropii magnetycznej i kontrolowania dróg relaksacji. Wyniki te dowodzą, że efektywne zachowanie typu SIM i SMM może być osiągane dla różnych lantanowców - w tym Er^{3+}, Dy^{3+}, Nd^{3+} i Yb^{3+} a nawet Gd^{3+}- poprzez kontrolowane kształtowanie siły i charakteru (symetria, osiowość) pola ligandów, geometrii koordynacyjnej oraz ścieżek sprzężenia magnetycznego. Ustalenia te są przydatne przy formułowaniu zasad projektowania molekularnych magnesów jednojonowych

opartych na lantanowcach i stanowią podstawę do dalszego rozwoju układów wielofunkcyjnych, łączących powolną relaksację magnetyczną z właściwościami luminescencyjnymi lub elektronowymi.

6. SZKŁA I SZKŁO-CERAMIKI TELLUROWE: ZALEŻNOŚCI STRUKTURA-WŁAŚCIWOŚCI I PARAMETRY LUMINESCENCYJNE

Szkła tellurowe stanowią ważną grupę niskofononowych materiałów optycznych, zapewniającą korzystne warunki dla przejść promienistych trójwartościowych jonów lantanowców. Wysoki współczynnik załamania, szerokie okno transmisji, dobra stabilność mechaniczna oraz stosunkowo niskie stałe szybkości dezaktywacji bezpromienistej czynią je doskonałymi matrycami dla emiterów w zakresie widzialnym i bliskiej podczerwieni. W badanych układach tellurowych szczególną uwagę poświęcono analizie wpływu składu szkła, stężenia domieszki, procesów krystalizacji oraz czynników zewnętrznych - takich jak temperatura czy ciśnienie - na mechanizmy i właściwości luminescencyjne. Zestawione wyniki pokazują, że modyfikacja składu i struktury szkła umożliwia kontrolę intensywności emisji, dynamiki zaniku oraz parametrów spektroskopowych istotnych z punktu widzenia zastosowań optycznych.

Badania szkła La_2O_3-Na_2O-ZnO-TeO_2 domieszkowanego jonami Dy^{3+} dostarczają szczegółowych informacji o zależnych od stężenia właściwościach optycznych oraz o zjawisku wygaszania termicznego [45]. Systematyczne pomiary widm absorpcji, emisji oraz kinetyki zaniku pokazują, że wzrost stężenia Dy_2O_3 prowadzi do pojawienia się nieeksponencjalnych krzywych zaniku, które z powodzeniem opisano przy użyciu modelu Inokuti-Hirayamy. Analiza ta wskazuje, że oddziaływania dipol-dipol odgrywają kluczową rolę w procesie wygaszania stężeniowego stanu wzbudzonego $^4F_{9/2}$. Parametry intensywności Judda-Ofelta (Ω_2, Ω_4, Ω_6), wyznaczone na podstawie widm absorpcji, posłużyły do obliczenia prawdopodobieństw przejść promienistych, stosunków rozgałęzień oraz promienistych czasów życia stanów jonu Dy^{3+}, co umożliwiło określenie przekrojów czynnych emisji dla charakterystycznych przejść w zakresie niebieskim i żółtym. Pomiary zależności czasów zaniku od temperatury (291-653 K) ujawniły postępujące wygaszanie termiczne, a uzyskane dane potwierdzają termicznie aktywowany mechanizm dezaktywacji bezpromienistej. Wyniki te jednoznacznie określają zależności pomiędzy stężeniem Dy^{3+}, strukturą lokalną a procesami dezaktywacji w szkłach bogatych w TeO_2, dostarczając ilościowych parametrów spektroskopowych niezbędnych do projektowania materiałów optycznych opartych na jonach Dy^{3+}

Przekształcenie szkieł tellurowych domieszkowanych jonami Sm^{3+} w przezroczyste szkło-ceramiki pokazuje, w jaki sposób kontrolowana krystalizacja wpływa jednocześnie na cechy strukturalne i optyczne materiału [46]. Obróbka cieplna prowadzi do jednorodnego wytrącania nanokryształów $ZnTeO_3$ i $La_2Te_4O_{11}$

w matrycy szklanej, co potwierdzono metodami dyfrakcji rentgenowskiej i transmisyjnej mikroskopii elektronowej. Wzbudzenie do poziomu $^6P_{3/2}$ jonów Sm^{3+} powoduje silną emisję pomarańczową i czerwoną pochodzącą z poziomu $^4G_{5/2}$, przy czym wyraźne różnice obserwuje się pomiędzy szkłem prekursorowym, fazami krystalicznymi oraz nanokrystalicznymi centrami Sm^{3+}:$La_2Te_4O_{11}$. Widma luminescencji i wydajności emisji odzwierciedlają zmiany w symetrii lokalnej i środowisku fononowym związane z formowaniem nanokryształów. Wyniki te pokazują, że szkło-ceramiki tellurowe stanowią wszechstronną platformę do kształtowania odpowiedzi optycznej jonów lantanowców poprzez wprowadzanie do przezroczystej matrycy faz krystalicznych o kontrolowanych cechach strukturalnych.

Wpływ zewnętrznego ciśnienia na właściwości luminescencyjne szkieł tellurowych uwidacznia się w układach TeO_2-ZnO-Na_2O-Y_2O_3 domieszkowanych jonami Tm^{3+} [47]. Pomiary prowadzone pod zmiennym ciśnieniem wykazują systematyczne zmiany stosunku intensywności przejść pochodzących z poziomów $^3P_0$ i $^1D_2$ jonów Tm^{3+}. Zmiany te umożliwiają ilościowe określenie czułości luminescencji na ciśnienie i stanowią podstawę do potencjalnego wykorzystania tych materiałów jako optycznych czujników ciśnienia. Obserwowane zmiany intensywności indukowane ciśnieniem przypisuje się modyfikacjom lokalnego otoczenia jonów Tm^{3+}, wpływającym zarówno na ścieżki populacji poziomów wzbudzonych, jak i na prawdopodobieństwa przejść promienistych. Wyniki te pokazują, że wieloskładnikowe szkła tellurowe mogą pełnić rolę funkcjonalnych materiałów, których właściwości emisyjne reagują w przewidywalny sposób na bodźce mechaniczne, co poszerza zakres ich zastosowań poza typowe układy luminescencyjne.

Podsumowując, przeprowadzone badania szkieł tellurowych domieszkowanych jonami Dy^{3+}, Sm^{3+} i Tm^{3+} pokazują, w jaki sposób projektowanie składu, kontrolowana krystalizacja oraz zewnętrzne oddziaływania determinują zachowanie luminescencyjne matryc opartych na TeO_2. Połączenie systematycznej analizy spektroskopowej z charakterystyką strukturalną pozwala jednoznacznie powiązać chemię szkła, strukturę lokalną i funkcjonalność optyczną, ukazując potencjał układów tellurowych w zastosowaniach do wyświetlaczy, laserów, czujników ciśnienia oraz zaawansowanych technologii fotonicznych.

7. PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY

Opisane badania dotyczą szerokiego spektrum analizowanych materiałów zawierających jony lantanowców - obejmujące związki koordynacyjne, fluorki krystaliczne, materiały nanostrukturalne, hybrydowe nanostruktury, halogenkowe matryce stabilizujące lantanowce dwuwartościowe, szkła tellurowe oraz magnesy jednocentrowe - które jednak łączy kilka wspólnych wątków. Pomimo różnic w wymiarowości, składzie chemicznym i przeznaczeniu funkcjonalnym, we

wszystkich tych układach wyłaniają się wspólne zasady dotyczące mechanizmów transferu energii, struktury pola krystalicznego, zależności struktura-właściwości oraz metodologii opartej na spektroskopii elektronowej oraz pomiarach magnetycznych. Zgromadzony dorobek badawczy tworzy spójne i całościowe ramy opisu zależności między lokalnym otoczeniem chemiczno-strukturalnym a właściwościami optycznymi i magnetycznymi jonów lantanowców, umożliwiając przewidywanie ich zachowania i formułowanie ogólnych wniosków dotyczących projektowania i interpretacji materiałów zawierających lantanowce.

Migracja energii i drogi obsadzania stanów wzbudzonych stanowią kluczowy czynnik decydujący o właściwościach fotofizycznych zarówno w molekularnych układach lantanowców, jak i w stałych materiałach zawierających jony lantanowców, a wyniki pokazują, że ścieżki transferu energii można w szerokim zakresie kontrolować niezależnie od tego, czy zachodzą one poprzez stan trypletowy liganda, stany ekscytonowe w półprzewodnikach, migrację z udziałem fononów w materiałach krystalicznych, czy relaksację krzyżową zależną od stężenia domieszki w szkle. W związkach koordynacyjnych jonów Eu^{3+}, Tb^{3+}, Sm^{3+} i Dy^{3+} wzbudzenie jest zazwyczaj przekazywane poprzez singletowe i trypletowe stany ligandów (efekt anteny), a ich położenie energetyczne względem poziomów jonów Ln^{3+} oraz czasy życia determinują efektywność sensybilizacji emisji. Systematyczne badania pokazują, że ligandy zawierające grupy fosforylowe i sulfonylowe, a także sztywne układy karboksyamido–fosforylowe, dostarczają korzystnie położonych energetycznie stanów singletowych i trypletowych, ograniczając dezaktywację bezpromienistą i umożliwiając uzyskanie wysokich wydajności kwantowych; precyzyjna modyfikacja podstawników pozwala regulować efektywność ISC i energie stanów trypletowych, odległość donor-akceptor oraz modulować wewnątrz- i międzycząsteczkowe szlaki transferu energii. W materiałach fluorkowych oraz nanokrystalicznych procesy transferu energii przebiegają według mechanizmów odmiennych niż w układach molekularnych, a dominującą rolę odgrywają oddziaływania matryca–domieszka, migracja z asystą fononów oraz wzbudzenie wielofotonowe; sprawność tych procesów jest silnie uzależniona od rozmieszczenia kationów, struktury defektów, chemii powierzchni oraz budowy sieci krystalicznej. W materiałach o strukturze fluorytu domieszkowanych układem Yb^{3+}/Er^{3+} efektywność upkonwersji zależy w sposób krytyczny od lokalnego uporządkowania, natomiast w nanokryształach β-$NaLnF_4$ jony Yb^{3+} pełnią funkcję wydajnych sensybilizatorów NIR dla Er^{3+} i Nd^{3+}, co pozwala na wykorzystanie tych układów jako luminescencyjnych termometrów oraz do konwersji promieniowania w ciepło. W materiałach hybrydowych pojawiają się dodatkowe mechanizmy kontroli fotofizyki lantanowców: w półprzewodnikowych kropkach kwantowych sensybilizacja jonów Tb^{3+} zachodzi poprzez stany ekscytonowe, w związkach koordynacyjnych Tb^{3+} w obecności PVP przełączanie OFF-ON emisji jest sterowane

oddziaływaniami polimer-ligand, natomiast w nanocząstkach upkonwertujących odpowiednio zaprojektowane powłoki powierzchniowe chronią centra emisyjne przed wygaszaniem, co pokazuje, że poprzez odpowiednie kształtowanie nanostruktury można selektywnie kierować lub wzmacniać przepływ energii pomiędzy różnymi składowymi układów hybrydowych. Chociaż emisja obserwowana dla badanych dwuwartościowych jonów lantanowców nie była efektem sensybilizacji przez ligandy, ich zachowanie spektroskopowe również odzwierciedla szlaki transferu energii kontrolowane przez rozszczepienie pola krystalicznego, stopień kowalencyjności wiązań oraz sprzężenie z drganiami sieci. Wzajemna zależność między konfiguracjami $4f^n$ i $4f^{n-1}5d^1$ oraz wysoka wrażliwość przejść f–d na otoczenie lokalne pokazują, że nawet bez udziału mechanizmu antenowego migracja energii pozostaje zjawiskiem determinowanym przez strukturę materiału.

Przeprowadzone badania pokazały, że dopasowanie poziomów energetycznych donorów i akceptorów, między stanami liganda i poziomami 4*f* w związkach molekularnych lub między jonami sensybilizującymi i optycznie aktywnymi w materiałach stałych, jest bardzo ważne, ale w przypadku związków koordynacyjnych nie gwarantuje efektywnej sensybilizacji. Wpływ drugiej sfery koordynacyjnej jest istotny i może generować duże zmiany w efektywności sensybilizacji emisji poprzez zmianę rozkładu gęstości elektronowej i odległości donor-akceptor, energii stanu LMCT (związki Eu^{3+}) oraz poprzez udział stanu $^7F_5$ jako stanu akceptorowego (związki Tb^{3+}) przy zachowaniu wartości wewnętrznej wydajności kwantowej. Niezależnie od typu materiału, wyniki te pokazują, że transfer energii można regulować przez kontrolę składu chemicznego, uporządkowania strukturalnego i symetrii otoczenia, właściwości elektronowych oraz wpływ czynników zewnętrznych, co pozwala świadomie kształtować procesy emisji i dostosowywać je do określonych zastosowań.

Oddziaływania pola krystalicznego oraz lokalna symetria koordynacyjna jawią się jako kluczowe czynniki wspólne dla optycznych i magnetycznych właściwości jonów lantanowców we wszystkich analizowanych układach. Zgromadzone wyniki pokazują, że niewielkie różnice w rodzaju ligandów, w budowie sieci krystalicznej lub w typie anionów halogenkowych przekładają się na systematyczne i obserwowalne zmiany schematów rozszczepienia stanów 4*f* i 5*d*, uporządkowania poziomów pola krystalicznego, prawdopodobieństwo przejść promienistych oraz dynamiki relaksacji stanów wzbudzonych, determinując szybkości procesów promienistych, kształt widm, rozszczepienie multipletów oraz odpowiedź magnetyczną materiałów zawierających lantanowce. We fluorkach krystalicznych wysokorozdzielcze widma emisji Eu^{3+} jednoznacznie potwierdzają symetrię $P\bar{6}$ fazy β-Na*Ln*F_4 oraz ujawniają obecność jonów Ln^{3+} w dwóch krystalograficznie odrębnych pozycjach, co znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w podwojonej

liczbie przejść emisyjnych i dwóch zestawach poziomów dla każdego multipletu ^7F_J. Prawidłowe przyporządkowanie symetrii okazuje się kluczowe dla uzyskania spójnych parametrów pola krystalicznego oraz dla interpretacji widm elektronowych, które przez długi czas pozostawały błędnie interpretowane w przypadku próbek nanokrystalicznych. Podobny obraz wyłania się w układach molekularnych, w których pole ligandów wywierane przez ligandy fosforylowane sulfon- i karboksyamidy oraz o charakterze rodnikowym określa względne energie podpoziomów 4*f*, intensywność przejść nadczułych, stosunki rozgałęzień przejść promienistych i – w niektórych przypadkach – anizotropię prowadzącą do powolnej relaksacji magnetycznej. W związkach koordynacyjnych erbu(III) z ligandami rodnikowymi rozszczepienie pola krystalicznego stanu podstawowego współdziała ze sprzężeniem wymiennym, stabilizując anizotropię osiową i tłumiąc kwantowe tunelowanie magnetyzacji, co pokazuje, że odpowiednie projektowanie cząsteczek bezpośrednio przekłada się na charakter relaksacji magnetycznej.

Halogenkowe matryce stabilizujące jony lantanowców na drugim stopniu utlenienia pokazują w bardzo przejrzysty sposób zależności pomiędzy symetrią, polaryzowalnością ligandów a strukturą elektronową jonów. W sieciach $SrCl_2$, $CaCl_2$ i $CsSrBr_3$ domieszkowanych jonami Ln^{2+} położenie i rozszczepienie najniższych stanów 5*d* bardzo wiernie odzwierciedlają symetrię węzła sieci, prowadząc do dobrze rozdzielonych składowych progresji wibronowych i umożliwiając jednoznaczną identyfikację przejść elektronowych. Systematyczne zmiany siły pola krystalicznego w szeregu halogenkowym ($Cl^- \rightarrow Br^- \rightarrow I^-$) skutkują przesunięciem ku podczerwieni pasm $4f^n \rightarrow 4f^{n-1}5d^1$ oraz zmianami parametrów pola krystalicznego i stałych sprzężenia spin–orbita. Wysokorozdzielcze badania jonów Sm^{2+}, Dy^{2+} i Nd^{2+} ujawniają regularne, periodyczne trendy w parametrach Hamiltonianu, pokazując, że strukturę elektronową jonów Ln^{2+} można opisać spójnym modelem pola krystalicznego, opartym na jednolitych parametrach w całej serii jonów, w sposób porównywalny pod względem dokładności z dobrze ugruntowanym opisem lantanowców trójwartościowych.

Wyniki prowadzonych prac pokazują, że znaczenie symetrii wykracza poza poszczególne klasy materiałów: zarówno w związkach molekularnych, kryształach fluorkowych, matrycach halogenkowych, jak i w amorficznych szkłach tellurowych to pole krystaliczne decyduje o dostępności podpoziomów odpowiedzialnych za emisję lub odpowiedź magnetyczną, o charakterze stanów wykazujących emisję i o udziale konkurujących mechanizmów relaksacji magnetycznej, a w konsekwencji – o właściwościach funkcjonalnych materiału. Regularne trendy w parametrach Hamiltonianu w obrębie serii lantanowców potwierdzają, że niewielkie różnice strukturalne prowadzą do przewidywalnych, ilościowych zmian w strukturze elektronowej, tym samym podkreślając uniwersalność i wiarygodność teorii pola

krystalicznego jako narzędzia interpretacji właściwości optycznych i magnetycznych materiałów na bazie lantanowców.

Uzyskane wyniki jednoznacznie ujawniają zależności między strukturą a właściwościami: zmiany strukturalne - na poziomie molekularnym, nanometrycznym lub krystalicznym - przekładają się bezpośrednio na obserwowalne modyfikacje właściwości optycznych i magnetycznych. W związkach molekularnych rodzaj, konfiguracja i sztywność grup koordynujących określają siłę i symetrię pola ligandów, energie stanów trypletowych, szybkości procesów bezpromienistych, barwę emisji oraz, w niektórych układach, anizotropię magnetyczną. Modyfikacje elektronowego charakteru ligandów fosforylowanych sulfon- i karboksyamidów poprzez wprowadzenie podstawników oraz poprzez zmiany w drugiej sferze koordynacyjnej, prowadzą do zmian efektywności sensybilizacji i kształtu widm emisji, natomiast koordynacja ligandów rodnikowych wprowadza drogi sprzężenia wymiennego, istotne zarówno dla dynamiki relaksacji, jak i dla zachowania magnesów jednocentrowych. W materiałach krystalicznych i nanostrukturalnych wpływ budowy jest równie wyraźny: rozkład kationów, stopień nieuporządkowania sieci, rozmieszczenie domieszki i pasywacja powierzchni determinują intensywność emisji, sprawność konwersji wielofotonowej, czułość temperaturową oraz odporność termiczną emisji. W matrycach o strukturze typu fluorytu rozmieszczenie jonów Ba^{2+} i Y^{3+} decyduje o stopniu nieuporządkowania lokalnego, a w nanokryształach $NaLnF_4$ kontrolowane warunki syntezy pozwalają systematycznie kształtować rozmiar, morfologię i rozmieszczenie domieszki, z których każdy czynnik wpływa na właściwości optyczne. Chemia powierzchni - w tym powlekanie krzemionką lub enkapsulacja polimerowa - modyfikuje lokalne środowisko fononowe jonów lantanowców, a tym samym wydajność procesów promienistych.

Szkła tellurowe dostarczają dodatkowego przykładu zależności wynikających ze składu i warunków obróbki termicznej: domieszkowanie jonami Dy^{3+}, Sm^{3+} lub Tm^{3+} pokazuje, w jaki sposób skład chemiczny szkła, stopień nieuporządkowania lokalnego, temperatura oraz kontrolowana krystalizacja wpływają na przekroje czynne emisji, kinetykę zaniku i zjawiska wygaszania. Wytrącanie nanokryształów w matrycy tellurowej prowadzi do wzrostu uporządkowania strukturalnego wokół jonów o właściwościach optycznych, różniącego się od rozmytego otoczenia lokalnego amorficznych centrów w szkle macierzystym.

Halogenkowe matryce stabilizujące jony Ln^{2+} stanowią jeden z najczytelniejszych przykładów bezpośredniego przełożenia lokalnej struktury na właściwości elektronowe. Konfiguracja $5d$ jonów Ln^{2+} jest wyjątkowo czuła na lokalne warunki koordynacji, a niewielkie różnice w symetrii węzła sieci oraz w polaryzowalności anionów prowadzą do zupełnie odmiennych schematów rozszczepienia poziomów w polu krystalicznym, zmian w rozkładzie intensywności poszczególnych członów progresji wibronowych i wyraźnie różniących się widm

elektronowych. Tym samym, zarówno w klasycznych układach Ln^{3+}, jak i w matrycach Ln^{2+}, lokalna symetria i charakter wiązań jednoznacznie określają strukturę elektronową stanów $4f^n$ oraz $4f^{n-1}5d^1$, decydując o ich właściwościach optycznych i magnetycznych. Co ciekawe, jon Yb^{2+}, ze względu na znacznie większą wrażliwość elektronów 5*d* na wpływ najbliższego otoczenia niż w przypadku ekranowanych stanów 4*f*, może być jeszcze lepszą sondą strukturalną, wskazującą symetrię lokalnego otoczenia, niż powszechnie stosowany Eu^{3+}.

Całość przedstawionych wyników podkreśla znaczenie metod badawczych spektroskopowych i magnetometrycznych w analizie właściwości jonów lantanowców. Techniki takie jak: niskotemperaturowa wysokorozdzielcza spektroskopia elektronowa, czasowo-rozdzielcza spektroskopia emisyjna, pomiary kinetyki luminescencji czy pomiary podatności AC, w połączeniu z odpowiednią analizą oraz teoretycznym modelowaniem wyników dostarczają precyzyjnych, ilościowych informacji o procesach promienistych i bezpromienistych, sprzężeniu elektron–fonon, drogach transferu energii oraz dynamice spinowej. Wykorzystanie charakterystycznych cech widm do analizy intensywności Judda-Ofelta, wyznaczania parametrów hamiltonianu pola krystalicznego, identyfikacji symetrii lokalnego otoczenia czy mechanizmów relaksacji i transferu energii pokazuje, że obecne metody spektroskopii lantanowców stanowią wiarygodne narzędzie do projektowania materiałów o określonych właściwościach optycznych i magnetycznych.

Podsumowując, wyniki przedstawionych badań pokazują, że optyczne i magnetyczne właściwości materiałów na bazie lantanowców wynikają bezpośrednio z określonych cech strukturalnych, a świadome kształtowanie geometrii koordynacyjnej, struktury sieci krystalicznej lub symetrii lokalnego otoczenia stanowi racjonalną drogę do projektowania materiałów o wymaganych właściwościach. Całość badań ukazuje spójny obraz, w którym transfer energii i struktura pola krystalicznego wspólnie definiują zachowanie jonów lantanowców - zarówno w związkach molekularnych, materiałach nanorozmiarowych, monokryształach czy szkłach, a zaawansowane metody spektroskopowe pozwalają te zależności ilościowo opisać i stanowią podstawę racjonalnego projektowania układów molekularnych oraz układów krystalicznych.

Perspektywicznie, uzyskane wyniki wskazują na kilka obiecujących kierunków rozwoju. Ustalone zależności między strukturą lokalnego otoczenia a strukturą elektronową jonów Ln^{3+} i Ln^{2+} stanowią podstawę racjonalnego projektowania materiałów wielofunkcyjnych, w których sygnały optyczne, odpowiedź termiczna oraz charakterystyki relaksacji magnetycznej mogą być jednocześnie optymalizowane w jednej platformie molekularnej lub w matrycy stałej. Przewidywalne systematyczne zmiany parametrów pola krystalicznego wzdłuż szeregu lantanowców stwarzają możliwości projektowania ich właściwości

wspomaganego obliczeniami. Postęp w syntezie nanomateriałów i w kontrolowaniu chemii powierzchni umożliwia tworzenie układów hybrydowych, w których transfer energii można regulować poprzez odpowiedni dobór składowych układu, co pozwala precyzyjnie sterować konwersją emisji (w górę lub w dół) oraz funkcjami sensorycznymi. Wysokorozdzielcze spektroskopowe badania dwuwartościowych jonów lantanowców podkreślają potencjał w kierunku eksploracji mniej typowych konfiguracji elektronowych 4*f*, i ich wykorzystania jako źródła sygnałów optycznych szczególnie wrażliwych na symetrię otoczenia, sprzężenie spin–orbita oraz polarowalność ligandów - cech nieosiągalnych w układach trójwartościowych.

Współwystępowanie właściwości luminescencyjnych i magnetycznych w wybranych układach wskazuje na możliwość projektowania materiałów, w których sygnał optyczny odzwierciedla zmiany w strukturze poziomów związanych z relaksacją magnetyczną lub lokalnymi przejściami strukturalnymi, co tworzy perspektywę dla czujników reagujących na bodźce magnetyczne lub mechaniczne.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] N. S. Kariaka, A. Lipa, A. N. Carneiro Neto, O. L. Malta, P. Gawryszewska, V. M. Amirkhanov, Front. Chem., 2023, **11**, 1.
[2] E. Kasprzycka, V. A. Trush, V. M. Amirkhanov, L. Jerzykiewicz, O. L. Malta, J. Legendziewicz, P. Gawryszewska, Chem. - A Eur. J., 2017, **23**, 1318
[3] E. Kasprzycka, V. A. Trush, L. Jerzykiewicz, V. M. Amirkhanov, A. Watras, J. Sokolnicki, O. L. Malta, P. Gawryszewska, Dyes Pigm., 2019, **160**, 439.
[4] E. Kasprzycka, A. N. Carneiro Neto, V. A. Trush, L. Jerzykiewicz, V. M. Amirkhanov, O. L. Malta, J. Legendziewicz, P. Gawryszewska, J. Rare Earths, 2020, **38**, 552.
[5] O. L. Malta, J. Lumin., 1997, **71**, 229.
[6] O. L. Malta, F. R. Gonçalves e Silva, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 1998, **54**, 1593.
[7] O. L. Malta, J. Non. Cryst. Solids, 2008, **354**, 4770.
[8] B. R. Judd, Phys. Rev., 1962, **127**, 750.
[9] G. S. Ofelt, J. Chem. Phys., 1962, **37**, 511.
[10] U. N. Roy, R. H. Hawrami, Y. Cui, S. Morgan, A. Burger, K. C. Mandal, C. C. Noblitt, S. A. Speakman, K. Rademaker, S. A. Payne, Appl. Phys. Lett., 2005, **86**, 151911.
[11] K. Rademaker, W. F. Krupke, R. H. Page, S. A. Payne, K. Petermann, G. Huber, A. P. Yelisseyev, L. I. Isaenko, U. N. Roy, A. Burger, K. C. Mandal, K. Nitsch, J. Opt. Soc. Am. B, 2004, **21**, 2117.
[12] A. N. Carneiro Neto, E. Kasprzycka, A. S. Souza, P. Gawryszewska, M. Suta, L. D. Carlos, O. L. Malta, J. Lumin., 2022, **248**, 118933.
[13] A. N. Carneiro Neto, E. E. S. Teotonio, G. F. de Sá, H. F. Brito, J. Legendziewicz, L. D. Carlos, M. C. F. C. Felinto, P. Gawryszewska, R. T. Moura, R. L. Longo, W. M. Faustino, O. L. Malta, Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Modeling intramolecular energy transfer in lanthanide chelates: A critical review and recent advances, Elsevier, 2019.
[14] M. Latva, H. Takalob, V. M. Mukkala, C. Matachescu, J. C. Rodríguez-Ubis, J. Kankare, J. Lumin., 1997, **75**, 149.
[15] A. N. Carneiro Neto, J. Nasalska, P. Gawryszewska, V. A. Trush, J. Sokolnicki, O. L. Malta, J. Legendziewicz, Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 2025, **324**, 124875.

[16] E. Kasprzycka, V. A. Trush, L. Jerzykiewicz, V. M. Amirkhanov, P. Gawryszewska, J. Lumin., 2015, 170, 348.
[17] E. Kasprzycka, A. N. Carneiro Neto, V. A. Trush, O. L. Malta, L. Jerzykiewicz, V. M. Amirkhanov, J. Legendziewicz, P. Gawryszewska, Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 2022, 274, 121072.
[18] A. Lipa, E. Kasprzycka, V. A. Trush, M. Korabik, L. Jerzykiewicz, V. M. Amirkhanov, P. Gawryszewska, J. Lumin., 2023, 264, 120152.
[19] Y. H. Pham, V. A. Trush, A. N. Carneiro Neto, M. Korabik, J. Sokolnicki, M. Weselski, O. L. Malta, V. M. Amirkhanov, P. Gawryszewska, J. Mater. Chem. C, 2020, 8, 9993.
[20] Y. H. Pham, V. A. Trush, M. Korabik, V. M. Amirkhanov, P. Gawryszewska, Dyes Pigm., 2021, 186, 108986.
[21] Ł. Michnik, A. N. Carneiro Neto, V. A. Trush, M. Korabik, O. L. Malta, V. M. Amirkhanov, P. Gawryszewska, Opt. Mater.:X, 2024, 23, 100332.
[22] N. Kariaka, D. Panasiuk, V. Trush, S. Smola, N. Rusakova, V. Dyakonenko, S. Shishkina, A. Lipa, A. Bienko, J. Nasalska, P. Gawryszewska, V. Amirkhanov, Molecules, 2025, 30, 1.
[23] M. Karbowiak, J. Cichos, C. Rudowicz, Polyhedron, 2016, 105, 42.
[24] M. Karbowiak, J. Cichos, C. Rudowicz, Angew. Chemie - Int. Ed., 2015, 54, 1074.
[25] M. Karbowiak, J. Cichos, J. Alloys Compd., 2016, 673, 258.
[26] K. Maciejewska, M. Krzystek-Korpacka, I. Krauze, M. Karbowiak, J. Alloys Compd., 2025, 1044, 183190.
[27] M. Karbowiak, C. Rudowicz, J. Cichos, Angew. Chemie - Int. Ed., 2017, 56, 10721.
[28] M. Karbowiak, C. Rudowicz, J. Cichos, J. Phys. Chem. A, 2018, 122, 923.
[29] M. Karbowiak, C. Rudowicz, Eur. J. Inorg. Chem., 2018, 2018, 1660.
[30] M. Karbowiak, P. Solarz, R. Lisiecki, W. Ryba-Romanowski, J. Lumin., 2018, 195, 159.
[31] P. Solarz, M. Karbowiak, M. Głowacki, M. Berkowski, R. Diduszko, W. Ryba-Romanowski, J. Alloy. Compd. J., 2016, 661, 419.
[32] M. Karbowiak, R. Lisiecki, P. Solarz, J. Komar, W. Ryba-Romanowski, J. Alloys Compd., 2018, 740, 1165.
[33] M. Karbowiak, C. Rudowicz, J. Lumin., 2018, 199, 116.
[34] M. Karbowiak, C. Rudowicz, J. Lumin., 2018, 197, 66.
[35] M. Karbowiak, K. Maciejewska, C. Rudowicz, J. Lumin., 2019, 215, 116622.
[36] K. Wiercigroch-Walkosz, J. Cichos, M. Karbowiak, Colloids Surf. A, 2019, 572, 1.
[37] G. Rotko, J. Cichos, E. Wysokińska, M. Karbowiak, W. Kałas, Colloids Surf. B, 2019, 181, 119.
[38] J. Cichos, M. Karbowiak, D. Hreniak, W. Stręk, J. Rare Earths, 2016, 34, 828.
[39] J. Cichos, M. Karbowiak, D. Hreniak, W. Stręk, J. Rare Earths, 2016, 34, 850.
[40] D. K. Dinga, E. Kasprzycka, I. P. Assunção, F. Winterstein, A. Alizade, V. Caliskanyürek, D. Blödorn, J. Winkle, U. Kynast, M. Lezhnina, Front. Chem., 2023, 11, 1.
[41] M. Karbowiak, J. Cichos, K. Buczko, J. Phys. Chem. B, 2014, 118, 226.
[42] M. Karbowiak, J. Cichos, K. Buczko, J. Rare Earths, 2014, 32, 282.
[43] . Lipa, Y. H. Pham, A. N. Carneiro Neto, V. A. Trush, H. Li, O. L. Malta, V. M. Amirkhanov, P. Gawryszewska, J. Mater. Chem. C, 2024, 13, 2142.
[44] M. Karbowiak, C. Rudowicz, T. Nakamura, R. Murakami, T. Ishida, Chem. Phys. Lett., 2016, 662, 163.
[45] Ł. Marek, M. Sobczyk, J. Non. Cryst. Solids, 2022, 576, 121238/1.
[46] M. Sobczyk, Ł. Marek, K. Korzeniowski, Mater. Lett., 2018, 221, 175.
[47] Ł. Marek, M. Sobczyk, Mater. Lett., 2021, 290, 3.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 lipca 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.15

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

CARL AUER VON WELSBACH: WIZJONER I RACJONALIZATOR

CARL AUER VON WELSBACH: VISIONARY AND INNOVATOR

Zygmunt Flisak

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

Abstract
Wprowadzenie
1. Odkrycia naukowe Auera von Welsbacha
    1.1. Neodym i prazeodym
    1.2. Iterb i lutet
    1.3 Przeszkody na drodze do lantanowców
2. Auer von Welsbach jako wynalazca i przedsiębiorca
    2.1. Oświetlenie gazowe
    2.2. Elektryczne oświetlenie żarowe
    2.3. Kamienie do zapalniczek
    2.4. Plus Lucis
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. inż. Zygmunt Flisak jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej (1997). Doktorat (2003) uzyskał na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego, a habilitację (2019) na Wydziale Chemii tegoż uniwersytetu. Zajmuje się modelowaniem molekularnym związków metaloorganicznych oraz procesów katalitycznych – głównie koordynacyjnej polimeryzacji olefin – przy użyciu metod funkcjonału gęstości. W latach 2004 – 2006 odbył staż podoktorski w University of Calgary (Kanada) w zespole prof. Toma Zieglera (zm. 2015). Był wykładowcą Szkoły Letniej organizowanej przez prof. Jerzego Leszczyńskiego w Jackson State University w USA (2007). Współpracował również z Instytutem Chemii Chińskiej Akademii Nauk w Pekinie, gdzie w latach 2014 – 2015 zajmował stanowisko profesora wizytującego. Autor i współautor 38 artykułów naukowych.



https://orcid.org/0000-0003-1419-1656

ABSTRACT

This paper aims at highlighting Auer von Welsbach's findings, inventions and industrial implementations. His painstaking research on lanthanides at the end of the nineteenth century led to the discovery of neodymium and praseodymium. Another two elements, ytterbium and lutetium, could have been also attributed to him, but it was his rival Georges Urbain, who won the controversial priority dispute. Not only was Auer von Welsbach a prominent scientist, but also a successful entrepreneur and industrialist. His contrivances include the gas mantle and lighter flints, as well as enhancement of the incandescent lamp, which is now obsolete. However, his inventions still have a strong impact on the up-to-date industry. Auer von Welsbach's life and achievements are commemorated by issuances of both circulation and collector coins in Austria, together with the museum located in the town of Althofen in Carinthia.

Keywords: lanthanides, neodymium, praseodymium, gas mantle, Carl Auer von Welsbach, history of chemistry
Słowa kluczowe: lantanowce, neodym, prazeodym, siatka żarowa, Carl Auer von Welsbach, historia chemii

WPROWADZENIE

Przełom XIX i XX w. obfitował w ważne odkrycia naukowe. To wtedy po raz pierwszy Henri Antoine Becquerel zaobserwował niewidzialne promieniowanie emitowane przez występujące w naturze minerały uranu, a Wilhelm Röntgen wytworzył równie tajemniczą sztuczną radiację. Kilkanaście lat później Niels Bohr opublikował swój model budowy atomu. Wobec tak istotnych odkryć układ okresowy Dymitra Mendelejewa, zawierający w oryginalnej wersji zaledwie 63 pierwiastki, musiał ulec aktualizacji. Postać tytułowa ma znaczący udział w tych przełomowych wydarzeniach.

W 1838 r. szwedzki chemik Carl Gustaf Mosander wyizolował z materiału uznawanego dotąd za tlenek ceru(III) nową substancję – tlenek lantanu(III). Dwa lata później udało mu się z roztworu siarczanu(VI) lantanu(III) otrzymać sól kolejnego nowego pierwiastka, który nazwał dydymem (ang. didymium) [1]. Nazwa ta wywodzi się z greki i oznacza bliźniaka, ze względu na to, że jego odkrycie było ściśle powiązane z odkryciem lantanu. Tożsamość dydymu jako pierwiastka została dość szybko zakwestionowana na podstawie rozbieżności w wyznaczonych masach atomowych i różnic w widmach próbek pochodzących z różnych źródeł [2]. Jednak do wyizolowania z dydymu homogenicznych składników (neodymu i prazeodymu) przez Auera von Welsbacha było jeszcze daleko.

Współczesny przemysł jest uzależniony od wielu strategicznych surowców. Wystarczy wspomnieć tzw. minerały konfliktu, których produkcja i handel mogą być związane z finansowaniem konfliktów zbrojnych i terroryzmu, a także łamaniem praw człowieka. Do grupy tej należą kasyteryt, kolumbit-tantalit, wolframit, a także rudy złotonośne. Surowce te są źródłem odpowiednio: cyny, tantalu, wolframu i złota (ang. 3TG: tin, tantalum, tungsten, gold). Inną grupą pierwiastków o znaczeniu strategicznym są metale ziem rzadkich, czyli skand, itr i wszystkie lantanowce. Podczas gdy niefortunna historyczna nazwa tej grupy pierwiastków sugeruje ich unikatowość, a być może nawet ezoteryczność, rozpowszechnienie odkrytego przez Auera von Welsbacha neodymu w skorupie ziemskiej jest porównywalne z rozpowszechnieniem kobaltu [3], a trudności w rozdzielaniu wynikają z podobieństw właściwości fizycznych i chemicznych.

Neodym ma duże znaczenie w przemyśle i nowoczesnych technologiach, gdzie jest stosowany np. do produkcji magnesów; znaleźć go można w turbinach wiatrowych, samochodach hybrydowych oraz w elektronice użytkowej [4]. Największe złoża metali ziem rzadkich znajdują się w Chinach; stąd coraz częściej pojawiają się obawy o dostępność tego pierwiastka i jego koszt w przyszłości. Obecnie istnieje kilka metod recyklingu neodymu polegających m.in. na rozkładzie wodorku tego metalu, destylacji jego stopu z magnezem, ekstrakcji membranowej, kompleksowaniu i ekstrakcji za pomocą cieczy jonowych [4]. Uzasadnione przemysłowo metody odzyskiwania neodymu jeszcze nie istnieją; na domiar złego niektóre z zastosowań wręcz zwiększają rozproszenie pierwiastka [5].

1. ODKRYCIA NAUKOWE AUERA VON WELSBACHA

1.1. NEODYM I PRAZEODYM

Auer von Welsbach, urodzony 1 września 1858 r., po służbie wojskowej rozpoczął studia na Uniwersytecie Wiedeńskim. W 1880 r. udał się do laboratorium Roberta Bunsena w Heidelbergu celem prowadzenia dalszych badań uhonorowanych po dwóch latach stopniem doktora (bez obowiązku składania dyzertacji). Po powrocie do Wiednia Auer von Welsbach rozpoczął prace nad frakcjonowaną krystalizacją podwójnych azotanów(V) lantanowców(III) i amonu o wzorze $Ln(NO_3)_3 \cdot 2NH_4NO_3 \cdot 4H_2O$, gdzie Ln oznacza lantanowiec [2]. Należy zwrócić uwagę, że proces opiera się na różnicach w rozpuszczalności; stąd dobór konkretnej soli jest istotny dla uzyskania satysfakcjonujących wyników. Sam proces frakcjonowanej krystalizacji określa się jako pracochłonny i żmudny. Pasja Auera von Welsbacha i jego wytrwałość doprowadziły w 1885 r. do rozdzielenia soli dydymu na dwie frakcje: będącą w nadmiarze różową oraz mniej obfitą – zieloną. Pierwiastek wchodzący w skład pierwszej substancji nazwał neodymem, a drugiej – prazeodymem [6]. Stosunek ilości otrzymanych dwóch materiałów odpowiadał jakościowo rozpowszechnieniu Nd i Pr w skorupie ziemskiej.

1.2. ITERB I LUTET

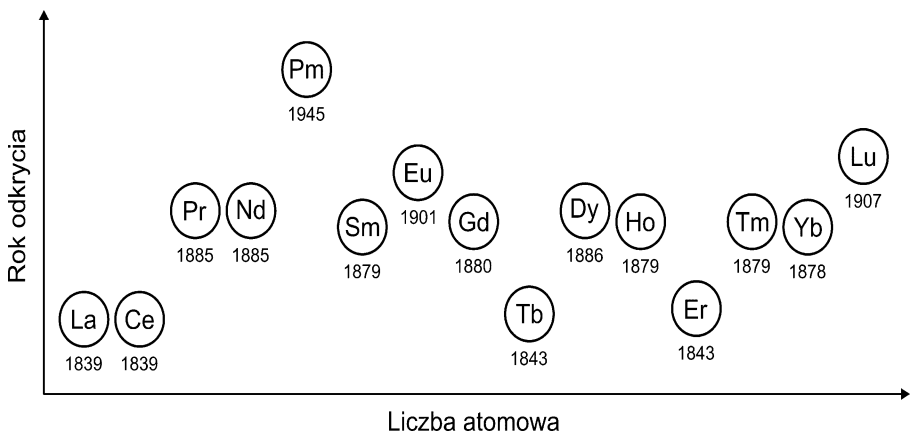
W późniejszym czasie Auer von Welsbach doskonalił technikę frakcjonowanej krystalizacji i eksperymentował z różnymi anionami wchodzącymi w skład soli możliwych do wykorzystania w tym procesie. Jego uwagę przykuły pojawiające się w dyskursie akademickim wątpliwości co do homogeniczności ówczesnego itru. Wkrótce udało mu się rozdzielić związek itru na dwa nieznane dotąd składniki, ale początkowo nie był zadowolony z dokładności swoich pomiarów masy atomowej metali wchodzących w skład tych frakcji, a także z wyników badań spektroskopowych. Dlatego od roku 1905 publikował tylko wstępne raporty na temat tego osiągnięcia. Pełna praca dokumentująca odkrycie została przedstawiona dopiero pod koniec 1907 r., a opublikowana kilka miesięcy później [7]. Wówczas Auer von Welsbach zaproponował, nawiązujące do gwiazd i ich konstelacji, nazwy dwóch nowych pierwiastków: aldebaranium i cassiopeium. Wyniki jego badań zakwestionował francuski chemik Georges Urbain, który przed Auerem von Welsbachem, już w 1905 r., opublikował pracę dotyczącą rozdziału itru na dwa nowe pierwiastki, które nazwał neo-iterbem i lutetem [2]. Mimo że dane liczbowe zgłaszane przez Urbaina były niekompletne i obarczone błędami, wywiązał się wieloletni spór o pierwszeństwo ostatecznie zakończony zwycięstwem francuskiego badacza.

1.3. PRZESZKODY NA DRODZE DO LANTANOWCÓW

Na kanwie podobieństwa właściwości chemicznych lantanowców budowano teorie, które potencjalnie mogły kierować badania na niewłaściwą drogę, tym samym opóźniając dalsze odkrycia. Oto uznany brytyjski fizyk William Crookes, odkrywca talu i konstruktor wyładowczych lamp próżniowych, ukuł pojęcie meta-pierwiastków [8]. Według niego dotychczas znane pierwiastki były grupami meta-pierwiastków, które z kolei charakteryzowały się bardzo podobnymi właściwościami

i znikomymi różnicami w wartościach masy atomowej (czyli kryterium, które wówczas definiowało tożsamość pierwiastka). Oczywiście ta błędna teoria miała swoich zwolenników. Dziewiętnastowieczny naukowiec podpisujący się jedynie inicjałami po wysłuchaniu wykładu Crookesa poszedł o krok dalej i na łamach czasopisma Nature zasugerował, że być może mamy do czynienia z wielką, wręcz nieskończoną liczbą pierwiastków, podobnie jak jest w przypadku liczby izomerycznych węglowodorów [9]. Teorię meta-pierwiastków ostatecznie obalił Georges Urbain [10].

Ambicje poszczególnych naukowców i ich udział w chaotycznym wyścigu o pierwszeństwo w połączeniu z podobieństwem właściwości fizycznych i chemicznych lantanowców oraz ograniczeniami ówczesnych metod laboratoryjnych doprowadziły do tego, że odkrywanie kolejnych pierwiastków z tej grupy zajęło ponad 100 lat, licząc od daty odkrycia lantanu i ceru aż do sztucznie otrzymanego prometu (Rys. 1). Nawet gdy pominiemy ostatni z wymienionych pierwiastków, to wtedy poszukiwania i tak trwały 68 lat. Trudności w rozdzielaniu zazwyczaj rosną wraz ze wzrostem liczby atomowej pierwiastka (i jego malejącym rozpowszechnieniem); stąd lutet jest przedostatnim poznanym lantanowcem.



Rysunek 1. Chronologia odkryć lantanowców; dane zaczerpnięte z pracy [11].
Figure 1. Timeline of lanthanide discovery; data taken from Ref. [11].

Wspomniane przeszkody są odzwierciedlone w mnogości proponowanych nazw lantanowców, powodującej dodatkowe zamieszanie. Nazwy popierane przez różnych naukowców, lecz niezaakceptowane przez społeczność chemików, dziś brzmią egzotycznie i stanowią ciekawostkę (Tab. 1). Z tego też powodu w literaturze pojawiają się rozbieżności co do dat odkryć poszczególnych pierwiastków lub nawet brak danych. Przykładowo, rok odkrycia prometu na Rys. 1 został pobrany z pracy [12].

Tabela 1. Historyczne nazwy lantanowców w języku angielskim na podstawie pracy [8]
Table 1. Historical English names of lanthanides taken from Ref. [8]

Symbol pierwiastka	Nazwy
Ce	ochroite
Pr + Nd	didymium
Pm	florentium, illinium, cyclonium
Yb	neoytterbium, aldebaranium
Lu	cassiopeium, celtium, lutecium

2. AUER von WELSBACH JAKO WYNALAZCA I PRZEDSIĘBIORCA

2.1. OŚWIETLENIE GAZOWE

Auer von Welsbach był nie tylko naukowcem, lecz także wynalazcą, innowatorem i przedsiębiorcą. Jeszcze w czasie pobytu w Heidelbergu u Bunsena Auer von Welsbach zauważył, że tlenki wielu lantanowców umieszczone w płomieniu palnika emitują intensywne, barwne światło. Jego spostrzeżenie mogło być inspiracją do opracowania tzw. siatki (lub koszulki) Auera [2, 11] zwanej również siatką (lub koszulką) żarową. Służyła ona do zwiększenia efektywności powszechnego wówczas w miastach oświetlenia gazowego. Początkowo zawierała mieszaninę tlenku cyrkonu(IV) i tlenku lantanu(III), ale nie do końca spełniała oczekiwania konsumentów, co ostatecznie doprowadziło do czasowego zamknięcia przedsiębiorstwa Auera von Welsbacha w Atzgersdorf [13]. Ulepszona siatka, emitująca światło o neutralnym odcieniu, składała się z fragmentu tkaniny nasączonej roztworem azotanu(V) toru(IV) z niewielkim dodatkiem soli ceru(III). Po umieszczeniu takiej siatki w płomieniu palnika substancje organiczne wchodzące w skład tkaniny ulegały spaleniu, a zawarte w niej azotany(V) metali rozkładały się do odpowiednich tlenków (ThO_2 i CeO_2) tworzących kruchy szkielet emitujący silne światło w płomieniu lampy gazowej.

Od pewnego czasu pojawiają się obawy związane z promieniowaniem jonizującym wynikającym z zawartości związków toru w siatce. Wprawdzie emitowane przez nią promieniowanie zasadniczo nie jest szkodliwe przy zachowaniu odpowiedniej odległości, lecz dostanie się pyłu radioaktywnego pochodzącego ze skruszonego szkieletu tlenku toru(IV) do wnętrza organizmu stanowi zagrożenie dla zdrowia. Ponadto niepokój mogą budzić nuklidy potomne tworzące się w wyniku rozpadu toru, w tym rad i toron, czyli radon-220 (którego ilość jest jednak pomijalnie mała ze względu na krótki okres półtrwania). Powstają one zgodnie z poniższymi równaniami reakcji [14]:

$$^{232}_{90}\mathrm{Th} \longrightarrow {}^{228}_{88}\mathrm{Ra} + {}^{4}_{2}\mathrm{He}$$

$$^{228}_{88}\mathrm{Ra} \longrightarrow {}^{228}_{89}\mathrm{Ac} + \mathrm{e}^{-}$$

$$^{228}_{89}\mathrm{Ac} \longrightarrow {}^{228}_{90}\mathrm{Th} + \mathrm{e}^{-}$$

$$^{228}_{90}\mathrm{Th} \longrightarrow {}^{224}_{88}\mathrm{Ra} + {}^{4}_{2}\mathrm{He}$$

$$^{224}_{88}\mathrm{Ra} \longrightarrow {}^{220}_{86}\mathrm{Rn} + {}^{4}_{2}\mathrm{He}$$

Produkty zawierające substancje promieniotwórcze podlegają ścisłym regulacjom prawnym. W niektórych krajach stosowanie siatek Auera jest niedozwolone; w innych kontrolowana jest ich sprzedaż i utylizacja [15]. Siatki zawierające tor są nadal używane w celach turystycznych (i służą do oświetlenia gazowego na biwakach), a ponadto instaluje się je w lampach służących do oświetlenia stoisk na ulicznych targach nocnych w Malezji [16]. Z uwagi na opisane powyżej potencjalne zagrożenia opracowano siatki o zmodyfikowanym składzie bazujące na związkach itru i cyrkonu, które współcześnie wykorzystywane są w celach turystycznych. W literaturze przedmiotu istnieją dane wskazujące na porównywalną efektywność świetlną siatek zawierających itr zamiast toru [17]. Z drugiej strony wykazano, że deklaracje producentów umieszczane na opakowaniach mogą odbiegać od faktycznego składu i zawartości radionuklidów.

Stwierdzono np., że pewien rodzaj siatek posiadających na opakowaniu przekreślony symbol koniczyny (i dodatkowo przymiotnik „nieradioaktywny" zapisany w kilku językach), zawierał do 259 mg toru w jednej sztuce [15].

2.2. ELEKTRYCZNE OŚWIETLENIE ŻAROWE

Należy w tym miejscu wspomnieć, że Auer von Welsbach miał również istotny wkład w rozwój konkurencyjnej technologii, która – jak się okazało – wkrótce wyeliminowała oświetlenie gazowe. Oto amerykański wynalazca Thomas Alva Edison zaprezentował nową lampę, w której źródłem światła był drucik platynowy rozżarzony wskutek przepływu prądu elektrycznego. Wadą tego rozwiązania było to, że drucik łatwo ulegał stopieniu; zatem aktywnie poszukiwano innych materiałów. Auer von Welsbach zaproponował, aby żarnik wykonać z osmu; myślał bowiem, że jest to metal o najwyższej temperaturze topnienia [13]. Choć w swoich poszukiwaniach przeoczył obiecujący i wykorzystywany szeroko w następnych dekadach wolfram, to i tak jego wynalazek przyniósł znaczne dochody [18]. Historia zmagań odzwierciedlona jest w nazwie niemieckiej firmy do dzisiaj produkującej artykuły oświetleniowe. Niefortunna z punktu widzenia języka polskiego zbitka wyrazowa OSRAM wywodzi się od niemieckich nazw pierwiastków: *osmium* i *wolfram*.

2.3. KAMIENIE DO ZAPALNICZEK

Jako utalentowany wynalazca, Auer von Welsbach poszukiwał zastosowań dla wielu lantanowców, z których cer jest najbardziej rozpowszechnionym w przyrodzie. W trakcie swych eksperymentów zauważył, że stop ceru z żelazem ma właściwości piroforyczne [2] i był w stanie skomercjalizować swoje odkrycie. Opracowany przez niego produkt – kamienie do zapalniczek – jest wykorzystywany do dziś.

2.4. PLUS LUCIS

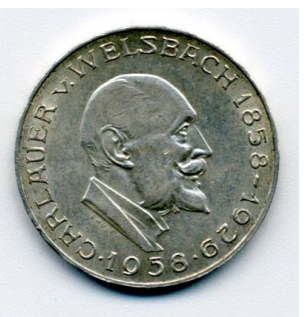
Wymienione powyżej wynalazki związane z oświetleniem zmieniły sposób funkcjonowania ludzi na całym świecie. O ich znaczeniu świadczy fakt, że przed wynalezieniem siatki Auera jedynymi dostępnymi źródłami sztucznego światła były świece i lampy parafinowe [19]. Dlatego motto życiowe Auera von Welsbacha (Plus Lucis – więcej światła) [2, 13, 19] adekwatnie odzwierciedla jego wysiłki i osiągnięcia.

UWAGI KOŃCOWE

O postaci Auera von Welsbacha autor niniejszego artykułu dowiedział się po raz pierwszy jako uczeń szkoły podstawowej. Źródłem informacji była książka Stefana Sękowskiego, znanego polskiego popularyzatora chemii, na łamach której instruował on młodego adepta chemii, w jaki sposób pozyskać preparat promieniotwórczy do eksperymentów [20]. Pozornie trudna misja polegała na zdobyciu nowej lub używanej siatki Auera; ostatecznie udało się ją z powodzeniem zrealizować. Prawdopodobnie te wydarzenia stały się pierwszym przyczynkiem do dalszego zgłębiania tematu (i zapewne genezą niniejszego artykułu).

Warto wiedzieć, że frakcjonowana krystalizacja (technika obecnie już przestarzała) była na przełomie XIX i XX w. kluczową metodą rozdzielania substancji. Maria Skłodowska-Curie, polska laureatka Nagrody Nobla, wykorzystywała ją do wyodrębnienia po raz pierwszy związków radu z minerału uranu – blendy smolistej. Wkrótce potem Auer von Welsbach wyprodukował znaczną ilość pierwszego z tych pierwiastków, a Instytut Radowy Austriackiej Akademii Nauk w Wiedniu stał się drugim do do ważności – po Instytucie Radowym w Paryżu – światowym ośrodkiem specjalizującym się w tej tematyce [13]. Choć Auer von Welsbach, a także jego konkurent Georges Urbain, byli wielokrotnie nominowani do Nagrody Nobla, to nigdy jej nie otrzymali [7].

Postać Auera von Welsbacha została upamiętniona na znaczkach pocztowych, banknotach i monetach. W setną rocznicę jego urodzin wprowadzono do obiegu monetę srebrną o nominale 25 szylingów austriackich z popiersiem uczonego na rewersie (Rys. 2). Z kolei pięćdziesiąt lat później wyemitowano wykonaną ze srebra i niobu monetę kolekcjonerską o nominale 25 euro, na której awersie widoczna jest lampa gazowa, a na rewersie podobizna Auera von Welsbacha i ewolucja źródeł światła (Rys. 3).



Rysunek. 2. Rewers monety 25 szylingów (ze zbiorów autora).
Figure 2. Reverse of the 25 schilling coin (from the author's collection).



Rysunek 3. Rewers monety 25 euro (ze zbiorów autora).
Figure 3. Reverse of the 25 euro coin (from the author's collection).

Czytelnik pragnący poszerzyć swoją wiedzę może odwiedzić muzeum Auera von Welsbacha, które znajduje się w miejscowości Althofen położonej w Karyntii, kraju związkowym Austrii. Muzeum prezentuje oryginalny sprzęt z jego laboratorium, a także wynalazki, w tym imponującą kolekcję zapalniczek [21, 22]. Niezwykle intrygujące są kolorowe zdjęcia wykonane własnoręcznie przez Auera von Welsbacha w pierwszej dekadzie XX w., które jakością dorównują współczesnym fotografiom.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

1. L. Tansjö, Episodes from the History of the Rare Earth Elements, Carl Gustaf Mosander and his research on rare earths, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996.
2. R. Adunka, M. V. Orna, Carl Auer von Welsbach: Chemist, Inventor, Enterpreneur, Springer, Cham, 2018.
3. W. J. Evans, Inorg. Chem., 2007, **46**, 3435.
4. S. Cotton, Lanthanide and Actinide Chemistry, Wiley, Hoboken NJ, 2024.
5. B. F. Thornton, S. C. Burdette, Nat. Chem., 2017, **9**, 194.
6. C. Auer von Welsbach, Monats. Chem., 1885, **6**, 477.
7. C. Auer von Welsbach, Monats. Chem., 1908, **29**, 181.
8. M. Fontani, M. Costa, V. Orna, The Lost Elements. The Periodic Table's Shadow Side, Oxford University Press, Nowy Jork, 2015.
9. H.E.A., Nature, 1888, **37**, 540.
10. G. Urbain, Compt. Rend. Chim., 1907, **145**, 1335.
11. W. H. Brock, Historia Chemii, Prószyński i S-ka, Warszawa, 1999.
12. J. A. Marinsky, L. E. Glendenin, C. D. Coryell, J. Am. Chem. Soc. 1947, **69**, 2781.
13. V. Gutmann, J. Chem. Educ., 1970, **47**, 209.
14. J. W. Luetzelschwab, S. W. Googins, Health Phys., 1984, **46**, 873.
15. K. Poljanc, G. Steinhauser, J. H. Sterba, K. Buchtela, M. Bichler, Sci. Total Environ., 2007, **374**, 36.
16. H. J. Hassan, S. Hashim, M. S. M. Sanusi, D. A. Bradley, A. Alsubaie, R. G. Tenorio, N. F. Bakri, R. M. Tahar, Appl. Sci., 2021, **11**, 1311.
17. E. Furuta, Y. Yoshizawa, T. Aburai, J. Radiol. Prot., 2020, **20**, 423.
18. S. Katzir, Hist. Technol., 2017, **33**, 109.
19. E. Baumgartner, Episodes from the History of the Rare Earth Elements, Carl Auer von Welsbach: a Pioneer in the Industrial Application of Rare Earths, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996.
20. S. Sękowski, Ciekawe doświadczenia cz. II, WSiP, Warszawa, 1985.
21. R. Adunka, Science History: A Traveller's Guide, The Auer von Welsbach Museum, American Chemical Society, Washington, 2014.
22. Auer von Welsbach Museum. [online], [dostęp 2026-08-20]. Dostępny w Internecie: https://www.auer-von-welsbach-museum.at/en/en-infopoint-mobil

Praca wpłynęła do Redakcji 30 sierpnia 2026 r.

DOI: 10.53584/WIADCHEM.2026.09.16

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

ZWIĄZKI MAKROCYKLICZNE I ICH KOMPLEKSY METALI JAKO INTERKALATORY DNA

MACROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR METAL COMPLEXES AS DNA INTERCALATORS

Martyna Getka, Jarosław Kowalski

Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie,
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Szkoła Nauk Ścisłych,
ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa,
e-mail: martynagetka@gmail.com, jaroslaw.kowalski@uksw.edu.pl

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Makrocykliczne kompleksy metali
2. Makrocykliczne i pseudomakrocykliczne ligandy DNA
   2.1. Porfirynoidy
   2.2. Saleny i ich kompleksy
   2.3. 14-członowe tetraazamakrocykliczne zasady Schiffa
      2.3.1. Dibenzotetraazaannuleny
      2.3.2. Inne pochodne dibenzotetraazaannulenów
      2.3.3. Kompleksy cyklidenowe
   2.4. Makrocykliczne interkalatory dwucentrowe
Podsumowanie
Piśmiennictwo cytowane

Martyna Getka jest absolwentką chemii Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, gdzie w 2023 roku uzyskała tytuł magistra. W ramach pracy magisterskiej prowadziła badania nad aminowymi kompleksami cyklidenowymi jako interkalatorami DNA, natomiast jej wcześniejsza praca dyplomowa dotyczyła modyfikacji tetracyjanowych pochodnych dihydrotetraaza[14]annulenu.

https://orcid.org/0009-0002-4041-5772

Dr Jarosław Kowalski jest adiunktem w Instytucie Nauk Chemicznych na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, gdzie pracuje od 2018 roku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie w 2008 roku. Odbył staż podoktorski w University of Warwick (Wielka Brytania). Jego zainteresowania naukowe obejmują chemię supramolekularną i koordynacyjną, syntezę oraz badanie właściwości kompleksów metali przejściowych, chemię makrocykli, oddziaływania gość-gospodarz, a także projektowanie nowych materiałów i analogów DNA o właściwościach funkcjonalnych. Jest autorem publikacji naukowych w renomowanych czasopismach międzynarodowych i kierownikiem oraz wykonawcą projektów badawczych finansowanych przez krajowe agencje grantowe.

https://orcid.org/0000-0002-6493-9741

ABSTRACT

Interactions of small molecules with DNA remain an important area of research in bioorganic, bioinorganic, medicinal and supramolecular chemistry. Among the various modes of DNA recognition, intercalation is of particular interest because it enables strong and often selective binding to nucleic acids, thereby influencing fundamental biological processes such as replication, transcription and DNA repair. This review summarizes current knowledge on macrocyclic compounds and their metal complexes as DNA intercalators, focusing on the structural factors governing their binding properties and biological activity.

Particular attention is devoted to porphyrinoids, salen-type systems, tetraaza[14]macrocyclic Schiff bases and cyclidene derivatives, as well as to multicentre architectures containing more than one potential intercalating unit. The ability of these compounds to combine aromatic π-surfaces with metal coordination sites enables simultaneous control of charge, geometry, redox behaviour and supramolecular interactions. As a consequence, their association with DNA may range from classical intercalation to more complex binding modes involving groove recognition, G-quadruplex stabilization or catalytic DNA cleavage. The reviewed studies demonstrate that macrocyclic systems constitute versatile platforms for the design of DNA-targeting agents with potential applications in molecular diagnostics, biosensing, photodynamic therapy and anticancer drug development.

Keywords: DNA intercalation, macrocyclic compounds, metal complexes, porphyrinoids, Schiff bases

Słowa kluczowe: interkalacja DNA, związki makrocykliczne, kompleksy metali, porfirynoidy, zasady Schiffa

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

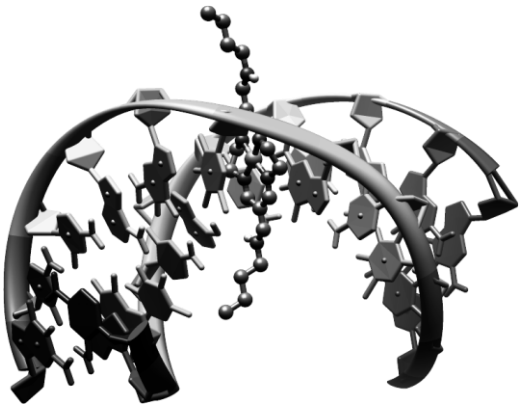
NNEP	– zasada wykluczenia najbliższego sąsiada (ang. *Nearest Neighbour Exclusion Principle)*
PDT	– terapia fotodynamiczna (ang. *Photodynamic Therapy)*
NMR	– magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Nuclear Magnetic Resonance*)
EPR	– spektroskopia elektronowego rezonansu paramagnetycznego (ang. *Electron Paramagnetic Resonance)*
CD	– dichroizm kołowy (ang. *Circular Dichroism)*
LD	– dichroizm liniowy (ang. *Linear Dichroism)*

WPROWADZENIE

Oddziaływania małych cząsteczek z DNA od wielu lat pozostają przedmiotem zainteresowania wielu dziedzin nauki, wśród których można wymienić nie tylko biologię czy chemię medyczną, ale również chemię bioorganiczną i bionieorganiczną, biotechnologię, biofizykę i chemię fizyczną, a nawet chemię supramolekularną i modelowanie molekularne. Szczególną uwagę poświęca się związkom zdolnym do interkalacji, czyli wnikania pomiędzy sąsiadujące pary zasad azotowych stanowiących trzon struktur helikalnych kwasów nukleinowych. Tego rodzaju oddziaływania mogą prowadzić do zmian w strukturze DNA, co w żywych organizmach będzie skutkowało poważną ingerencją w tak fundamentalne procesy, jak replikacja, transkrypcja czy naprawa materiału genetycznego. Z tego względu interkalatory stanowią ważną grupę związków wykorzystywanych zarówno w badaniach nad DNA, jak i w poszukiwaniu nowych substancji o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym[1,2].

Rozwój badań nad interkalacją rozpoczął się w połowie XX wieku wraz z obserwacją zmian właściwości spektroskopowych barwników aromatycznych w obecności DNA[3,4]. Przełomowe znaczenie miały prace Lermana, który w 1961 roku, badając pochodne akrydyny, zaproponował model zakładający wsuwanie się płaskich cząsteczek pomiędzy pary zasad azotowych i wprowadził do literatury termin „interkalacja”[5]. Od tego czasu zidentyfikowano wiele klas związków zdolnych do tego typu oddziaływań, a analiza ich budowy pozwoliła określić cechy sprzyjające wiązaniu z DNA. Najważniejszą cechą strukturalną większości interkalatorów jest obecność płaskiego, aromatycznego układu, który może wykazywać korzystne oddziaływanie typu π–π z zasadami purynowymi i pirymidynowymi (rysunek 1), stanowiące główną siłę stabilizującą powstający kompleks interkalatora z DNA[1,2,6]. W praktyce wiązanie interkalatora zależy jednak nie tylko od samego procesu interkalacji. Istotny udział mają również oddziaływania wodorowe, elektrostatyczne oraz siły van der Waalsa — obecne pomiędzy grupami peryferyjnymi interkalatora a pozostałymi elementami podwójnej helisy[1]. Ostatnie z wymienionych oddziaływań ma największy wkład przy wiązaniu cząsteczek w obrębie bruzdy większej i mniejszej (ang. *major groove* i *minor groove*), podczas gdy oddziaływania wodorowe i elektrostatyczne mogą stanowić czynnik stabilizujący interkalację. Możliwe jest to wówczas, gdy cząsteczka gościa wyposażona jest w peryferyjne ugrupowania zawierające słabo związane protony lub grupy obdarzone ładunkiem dodatnim. Szczególne znaczenie mają tu grupy aminowe, amoniowe czy tetraalkiloamoniowe, które mogą zajmować miejsce w pobliżu ujemnie naładowanych grup fosforanowych DNA.

Jak już wyżej wspomniano, interkalacja polega na wsuwaniu się płaskich, nienasyconych układów pierścieniowych, najczęściej π-akceptorowych, pomiędzy dwie pary zasad DNA. Proces ten nie zachodzi jednak w sposób chaotyczny i przypadkowy. Niemal zawsze interkalacja jest zgodna z modelem opisanym przez McGhee i von Hippla, który podlega zasadzie wyłączenia najbliższego sąsiada (ang. *nearest neighbour exclusion principle*, NNEP), zgodnie z którą jedna cząsteczka interkalatora przypada na dwie kolejne luki pomiędzy parami zasad[7]. Pozwala to ograniczyć niekorzystne zmiany konformacyjne helisy, a tym samym zachować stabilność całego układu.



Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie cząsteczki makrocyklicznej interkalującej w DNA[8].
Figure 1. Schematic representation of macrocyclic molecule intercalating into DNA[8].

Wśród licznych grup interkalatorów szczególnie interesującą klasę reprezentują związki makrocykliczne. Ich podstawą strukturalną są pierścienie o większej liczbie członów (umownie powyżej jedenastu) — nierzadko zawierające heteroatomy — często obejmujące fragmenty nienasycone lub stanowiące struktury aromatyczne. Układy takie mogą być skondensowane lub połączone wiązaniami z innymi pierścieniami, a także zawierać w strukturze dodatkowe centra oddziaływań, takie jak grupy kationowe czy jony metali, stabilizujące kompleks z DNA, o czym wspomniano już wyżej. Możliwość modyfikacji budowy makrocykla, na przykład sposobu przyłączenia tego typu fragmentów oddziałujących, czy też poprzez wprowadzenie lub zmianę rodzaju centrum metalicznego sprawia, że związki te są szczególnie atrakcyjnymi obiektami badań w chemii supramolekularnej, koordynacyjnej i medycznej[9,10].

Do najważniejszych grup związków makrocyklicznych zdolnych do interkalacji można zaliczyć porfirynoidy (w tym porfiryny, ftalocyjaniny, korole, korficeny i inne) oraz tetraazamakrocykliczne zasady Schiffa, zarówno w postaci ligandów, jak i kompleksów metali przejściowych. Wśród interkalatorów można często spotkać również układy o budowie cyklofanowej, zawierające fragmenty aromatyczne zdolne do interkalacji, np. pirydynowe czy akrydynowe[11], a także saleny. Ostatnie z wymienionych układów nie stanowią co prawda klasycznych związków makrocyklicznych, jednak dzięki płaskiej budowie, obecności rozbudowanego układu π-elektronowego oraz zdolności do tworzenia trwałych kompleksów z jonami metali przejściowych wykazują wiele cech wspólnych z tetraazamakrocyklami. Ponadto liczne zależności pomiędzy budową, rodzajem centrum metalicznego a sposobem oddziaływania z DNA obserwowane dla kompleksów salenowych są analogiczne do tych występujących w przypadku wielu ligandów makrocyklicznych. Z tego względu układy salenowe mogą być traktowane jako istotny punkt odniesienia przy analizie oraz projektowaniu makrocyklicznych interkalatorów DNA.

Wspomniane wyżej grupy interkalatorów makrocyklicznych i salenowych, dzięki łatwości modyfikacji oraz zdolności do wiązania jonów metali przejściowych, idealnie łączą właściwości interkalacyjne z dodatkowymi cechami, takimi jak aktywność redoks czy unikalne właściwości fotofizyczne.

Cechy te otwierają szerokie możliwości ich praktycznego wykorzystania – od zaawansowanej diagnostyki molekularnej, przez stabilizację struktur G-kwadrupleksów[12,13] i projektowanie sztucznych nukleaz zdolnych do katalitycznego cięcia DNA, aż po celowaną terapię fotodynamiczną (PDT[14]) oraz nowatorskie leki przeciwnowotworowe[15]. Należy jednak podkreślić, że choć głównym przedmiotem niniejszego opracowania są związki zdolne do interkalacji DNA, wiele z omawianych układów może oddziaływać z kwasami nukleinowymi również na inne sposoby, między innymi poprzez wiązanie w obrębie bruzd, stabilizację struktur G-kwadrupleksowych lub katalityczne uszkadzanie DNA.

1. MAKROCYKLICZNE KOMPLEKSY METALI

Jak już wspomniano, do szczególnie często badanych, ale również bardzo perspektywicznych interkalatorów, należą nienasycone ligandy zdolne do wiązania jonów metali przejściowych. Ich popularność związana jest w dużej mierze z ich wysoką trwałością chemiczną oraz stosunkowo prostą syntezą, co jest z pewnością związane z wyższą symetrią tych układów. Stabilność tego typu układów wiąże się z kolei z możliwością łatwej funkcjonalizacji w sposób nienaruszający rdzenia makrocyklicznego. Modyfikacja może polegać na wprowadzaniu reaktywnych grup do obwodowych fragmentów liganda już na etapie jego syntezy i późniejszą ich funkcjonalizację. Równie ważnym sposobem zmierzającym do modyfikacji właściwości omawianych układów jest kompleksowanie różnych jonów metali przejściowych oraz zmiana ich stopnia utlenienia[16]. Wiele ligandów skutecznie stabilizuje ten sam metal w kilku stanach utlenienia, co znacząco zwiększa możliwości projektowania nowych układów[17].

Zmiana stopnia utlenienia lub rodzaju skoordynowanego jonu może prowadzić do powstania kompleksów o dodatnim lub ujemnym ładunku[18]. W takich przypadkach związki najczęściej izolowane są w postaci soli, a dobór odpowiedniego przeciwjonu pozwala regulować ich rozpuszczalność. W praktyce umożliwia to prowadzenie badań w szerszym zakresie rozpuszczalników, co jest szczególnie korzystne podczas analiz związków o potencjalnej aktywności biologicznej. Warto podkreślić, że odpowiedni ładunek cząsteczki można uzyskać nie tylko poprzez kompleksowanie metalu, ale również dzięki odpowiedniej funkcjonalizacji chemicznej[17].

Zdolność ligandów makrocyklicznych do tworzenia kompleksów z metalami przejściowymi występującymi na różnych stopniach utlenienia otwiera również możliwość zastosowania metod elektrochemicznych w badaniach nad interkalacją. Techniki elektrochemiczne pozwalają nie tylko analizować właściwości redoks takich układów, lecz także projektować receptory i sondy wykorzystujące fragmenty struktur o potwierdzonej aktywności interkalacyjnej. Tego typu rozwiązania mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w urządzeniach diagnostycznych oraz biosensorach[19].

Koordynacja jonu metalu przez ligandy wyraźnie wpływa również na właściwości spektroskopowe otrzymanych kompleksów. Zmianom ulegają zarówno położenie, jak i intensywność pasm absorpcyjnych, a informacje o procesie kompleksowania można uzyskać także na podstawie widm w podczerwieni oraz

ramanowskich, odzwierciedlających zmiany w strukturze elektronowej, polarności i polaryzowalności cząsteczek[20].

Cennych danych dostarczają również techniki magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), a dla kompleksów paramagnetycznych także spektroskopia EPR. Bardzo często do monitorowania procesu koordynacji wykorzystuje się ponadto pomiary fluorescencji, obserwując wygaszenie lub – w zależności od rodzaju kompleksu – zwiększenie intensywności emisji[20].

2. MAKROCYKLICZNE I PSEUDOMAKROCYKLICZNE LIGANDY DNA

2.1. Porfirynoidy

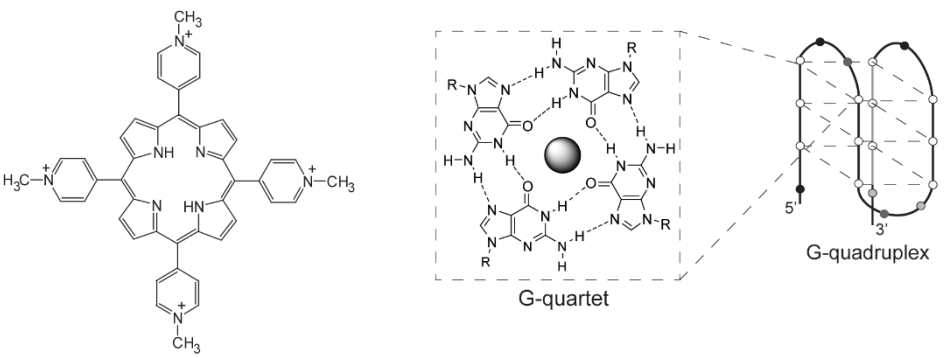
Techniki spektroskopowe — zarówno absorpcyjne, jak i luminescencyjne — stanowią jedną z najważniejszych metod wykorzystywanych do charakterystyki ligandów i kompleksów z grupy porfiryn, ftalocyjanin i innych porfirynoidów. Wynika to z faktu, że związki te pochłaniają promieniowanie w zakresie światła widzialnego oraz wykazują właściwości fluorescencyjne. Cechy te umożliwiają ich zastosowanie zarówno w diagnostyce obrazowej, jak i w fotodynamicznej terapii nowotworów (PDT)[21]. Po podaniu organizmowi fotosensybilizatora i jego aktywacji światłem laserowym dochodzi do powstawania tlenu singletowego, który wywołuje uszkodzenia prowadzące do śmierci komórek nowotworowych.

Istotnym kierunkiem badań nad porfirynami i ftalocyjaninami są, rzecz jasna, także ich oddziaływania z DNA[22,23]. Związki te wykorzystuje się do analizy budowy DNA oraz poznawania mechanizmów wiązania różnych cząsteczek z materiałem genetycznym. Ich aktywność opiera się przede wszystkim na zdolności do interkalacji, jednak rozmiary makrocyklicznego pierścienia uniemożliwiają wsunięcie całej cząsteczki pomiędzy pary zasad. Funkcję interkalującą pełnią zatem najczęściej aromatyczne podstawniki, zwłaszcza *p*-podstawione pierścienie *N*-metylopirydyniowe przyłączone do atomów węgla mostków metinowych, a więc w tzw. pozycjach *mezo*[24,25]. Sam układ tetraazamakrocykliczny wzmacnia stabilność kompleksu z DNA poprzez oddziaływania z resztami fosforanowymi i cukrowymi. Mogą to być wiązania wodorowe, oddziaływania elektrostatyczne, a w przypadku metaloporfiryn i metaloftalocyjanin również wiązania koordynacyjne. Wartości stałych asocjacji takich układów z DNA mieszczą się zazwyczaj w zakresie 10^3–10^6 M^{-1} i są silnie uzależnione od rodzaju zastosowanych podstawników aromatycznych[24].

W szczególnych przypadkach opisano również możliwość bezpośredniego zakotwiczenia pierścienia porfirynowego w strukturze DNA. Zjawisko to zachodzi w miejscach, gdzie w podwójnej helisie występują sztucznie utworzone luki pozbawione par zasad, umożliwiające ulokowanie makrocykla. Kompleksy tego typu, unieruchomione na powierzchni elektrody, po oświetleniu generują sygnał elektryczny w układzie elektrochemicznym, wykazując podobieństwo do procesów zachodzących podczas fotosyntezy. Doniesienia literaturowe wskazują ponadto, że niektóre ftalocyjaniny oddziałują także z potrójną helisą DNA. Mechanizm obejmuje jednocześnie interkalację oraz wiązanie w obrębie bruzd, a odpowiadające mu stałe asocjacji osiągają wartości rzędu 10^3–10^4 M^{-1}[24].

Oprócz oddziaływań z klasyczną dwuniciową helisą DNA znaczące zainteresowanie badaczy koncentruje się również na zdolności porfirynoidów do rozpoznawania i stabilizacji struktur G-kwadrupleksowych. Zarówno porfiryny, jak

i ftalocyjaniny wykazują bardzo wysokie powinowactwo do czteroniciowych fragmentów DNA, czego potwierdzeniem są wartości stałych asocjacji wynoszące zazwyczaj od 10^5 do 10^7 M^{-1}[12,26]. Tak silne wiązanie wynika z możliwości tworzenia rozległych oddziaływań π-π pomiędzy płaskim układem tetraazamakrocyklicznym a zewnętrznymi tetradami guaninowymi G-kwadrupleksu. Duża powierzchnia kontaktu sprzyja efektywnemu stackingowi i prowadzi do znacznego zwiększenia stabilności powstającego kompleksu[12,24] (rysunek 2).



Rysunek 2. Przykład struktury G-kwadrupleksu i G-kwartetu z porfiryną[12].
Figure 2. Example of a G-quadruplex structure and a G-quartet with a porphyrin[12].

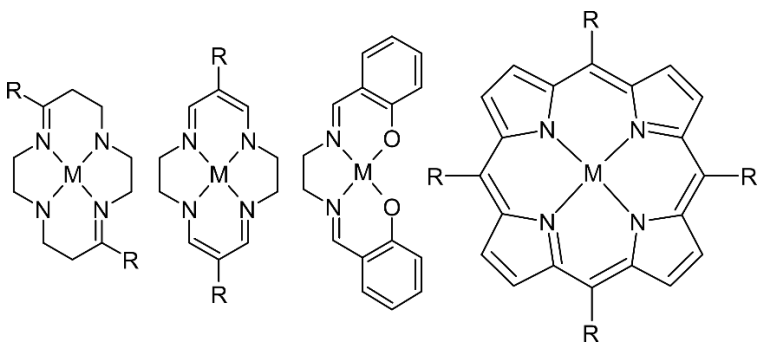
Choć struktury kwadrupleksowe nie należą do najczęściej spotykanych form DNA, odgrywają istotną rolę w procesach biologicznych związanych między innymi z regulacją ekspresji genów, podziałami komórkowymi oraz replikacją materiału genetycznego wirusów[27]. Z tego względu ich selektywna stabilizacja przez odpowiednio dobrane ligandy może wpływać na przebieg wymienionych procesów, a tym samym znaleźć zastosowanie w terapii chorób o podłożu genetycznym, w tym nowotworów[28]. Szczególne zainteresowanie wzbudzają G-kwadrupleksy obecne w telomerach, odpowiadających za ochronę końców chromosomów i zachowanie ich stabilności podczas kolejnych podziałów komórkowych[29]. Stabilizacja tych struktur przez ligandy porfirynowe może ograniczać aktywność telomerazy odpowiedzialnej za odbudowę telomerów w komórkach nowotworowych, a tym samym prowadzić do zahamowania ich niekontrolowanej proliferacji. Należy jednak podkreślić, że większość dostępnych danych dotyczących tego typu układów pochodzi z badań *in vitro*, a ich rzeczywista skuteczność terapeutyczna wymaga dalszej weryfikacji w bardziej złożonych modelach biologicznych.

Zakres zastosowań porfiryn i metaloporfiryn wykracza daleko poza badania oddziaływań z DNA oraz terapię fotodynamiczną[30]. Dzięki korzystnym właściwościom fotofizycznym, elektrochemicznym i zdolności do kompleksowania jonów metali związki te są wykorzystywane między innymi jako środki kontrastowe w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI)[31,32], elementy biosensorów oraz komponenty elektrochemicznych układów diagnostycznych

przeznaczonych do wykrywania określonych sekwencji DNA[33]. Szczególne znaczenie mają tu metaloporfiryny zawierające jony manganu(III), gadolinu(III) lub żelaza(III)[31], a także materiały hybrydowe łączące porfiryny z przewodzącymi nanomateriałami[33,34].

2.2. Saleny i ich kompleksy

Wśród układów często porównywanych z makrocyklicznymi interkalatorami DNA istotne miejsce zajmują saleny i ich kompleksy metali. Mimo że nie są one związkami makrocyklicznymi w ścisłym znaczeniu tego terminu, wykazują szereg cech wspólnych z niektórymi układami tej grupy. Ich właściwości strukturalne i koordynacyjne sprawiają, że saleny często opisuje się jako funkcjonalne analogi tetraazamakrocyklicznych zasad Schiffa. Szczególnie interesujące są kompleksy ligandów salenowych z metalami przejściowymi, które — podobnie do makrocyklicznych zasad Schiffa — charakteryzują się płaską strukturą, rozbudowanym układem sprzężonych wiązań π oraz względnie małym rozmiarem[35] (rysunek 3).



Rysunek 3. Przykładowe wzory kolejno: związek Curtisa, cykliden, salen, porfiryna.
Figure 3. Example structures, in order: Curtis complex, cyclidene, salen, porphyrin.

Właściwości takie sprzyjają oddziaływaniom z DNA, w tym interkalacji fragmentów aromatycznych pomiędzy parami zasad. Warto jednak zauważyć, że swoją popularność saleny zawdzięczają przede wszystkim wyjątkowym właściwościom katalitycznym oraz zdolności do tworzenia trwałych kompleksów metali przejściowych. Dzięki temu znalazły szerokie zastosowanie w chemii koordynacyjnej, materiałowej i medycznej[35–37]. Znaczenie tej grupy związków niewątpliwie związane jest również z właściwościami spektroskopowymi. Wiele pochodnych wykazuje fluorescencję zależną od obecności jonów metali lub środowiska molekularnego, dzięki czemu mogą być wykorzystywane chociażby jako sondy analityczne oraz układy do obrazowania biomedycznego[35].

Z punktu widzenia niniejszego opracowania szczególne znaczenie mają jednak oddziaływania kompleksów salenowych z kwasami nukleinowymi. Dostępne wyniki wskazują, że pochodne salenowe mogą oddziaływać z DNA zarówno poprzez interkalację, jak i wiązanie w obrębie bruzd podwójnej helisy, osiągając zwykle stałe

asocjacji rzędu 10^4–10^5 M^{-1}[35,37]. Wykazano przy tym, że siła wiązania zależy od budowy liganda, rodzaju podstawników oraz obecności odpowiedniego centrum metalicznego[36,37]. Powinowactwo do DNA można dodatkowo zwiększyć poprzez wprowadzenie dodatnio naładowanych grup funkcyjnych wzmacniających oddziaływania elektrostatyczne z ujemnie naładowanym szkieletem fosforanowym kwasu nukleinowego.

Interkalacja i inne odwracalne formy wiązania DNA nie wyczerpują jednak spektrum aktywności pochodnych salenowych wobec kwasów nukleinowych. Opisano liczne przykłady kompleksów zdolnych do katalitycznego uszkadzania materiału genetycznego lub inicjowania jego modyfikacji chemicznych[38–41]. Aktywność taka może obejmować między innymi selektywne rozcinanie nici DNA, reakcje rodnikowe prowadzące do modyfikacji zasad azotowych oraz fotochemicznie indukowaną degradację materiału genetycznego. Przykładowo kompleksy manganu(III) mogą katalizować selektywne rozcinanie nici DNA w obecności utleniaczy[38], podczas gdy wybrane kompleksy miedzi(II) powodują degradację DNA w warunkach redukujących[39]. Z kolei kompleksy niklu(II) zawierające aromatyczne fragmenty trimetyloamoniowe inicjują reakcje rodnikowe prowadzące do kowalencyjnej modyfikacji reszt guaninowych DNA[40], zaś niektóre kompleksy platyny(II) po naświetleniu indukują rozpad podwójnej nici poprzez generowanie reaktywnych form tlenu[41].

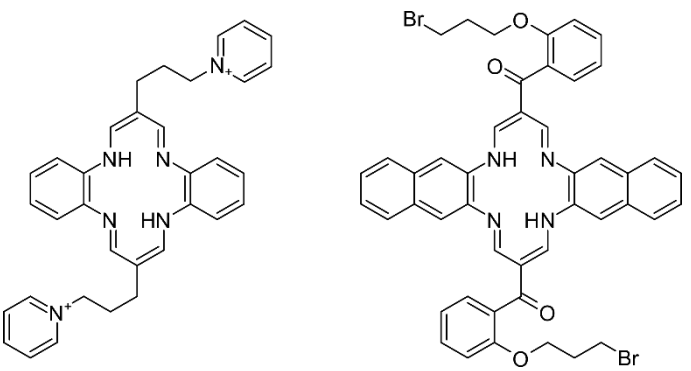
Wysoka aktywność katalityczna, elastyczność działania oraz łatwość syntezy i modyfikacji czynią saleny jedną z kluczowych klas związków zdolnych do oddziaływania z kwasami nukleinowymi. Ich różnorodność strukturalna pozwala na precyzyjne sterowanie powinowactwem do DNA oraz mechanizmem tworzenia kompleksów supramolekularnych[35]. W wybranych zastosowaniach biologicznych lub diagnostycznych silna aktywność katalityczna tradycyjnych salenów może stanowić istotną wadę, prowadząc do niepożądanych reakcji ubocznych. Przejście na bardziej zabudowane szkielety makrocykliczne pozwala skutecznie wygasić tę niechcianą reaktywność poprzez ograniczenie dostępu do centrum metalicznego, przy jednoczesnym zachowaniu kluczowych cech rozpoznania molekularnego[17,42]. Bogata wiedza na temat zależności między strukturą a aktywnością salenów stanowi zatem cenny punkt wyjścia do racjonalnego projektowania makrocykli o ściśle dostosowanym profilu — takich, które przenoszą zalety salenów na bardziej stabilne układy, wyeliminowawszy przy tym ich katalityczne efekty uboczne w terapii celowanej czy biosensoryce.

2.3. 14-członowe tetraazamakrocykliczne zasady Schiffa

Układami o zbliżonej do salenów budowie i podobnych właściwościach koordynacyjnych są 14-członowe tetraazamakrocykliczne zasady Schiffa (rysunek 3). Tworzą one trwałe, często barwne kompleksy z metalami przejściowymi, co umożliwia ich badanie metodami spektroskopowymi i elektrochemicznymi. Wyróżniają się także stabilnością, stosunkowo prostą syntezą oraz łatwością modyfikacji. Szczególnie popularne są układy 14-członowe, charakteryzujące się płaską lub niemal płaską budową i wysoką symetrią, co sprzyja

ich zastosowaniom w chemii supramolekularnej, m.in. w konstrukcji receptorów czy analogów DNA zdolnych do interkalacji[8,17].

Wśród tetraazamakrocyklicznych zasad Schiffa można wyróżnić zarówno układy dość ubogie w wiązania π, takie jak na przykład makrocykle typu Curtisa[43] (z zaledwie dwiema grupami iminowymi), jak również pierścienie wyraźnie bogatsze w atomy węgla sp^2, a nawet w pełni nienasycone. To właśnie związki zawierające układ sprzężonych wiązań podwójnych, a przez to mające przynajmniej częściowo płaską budowę, wykazują w tej grupie największe powinowactwo do par zasad azotowych DNA[8].



Rysunek 4. Przykładowe związki otrzymane przez grupę Eilmes[44].
Figure 4. Example compounds obtained by the group of Eilmes[44].

2.3.1. Dibenzotetraazaannuleny

Badania nad właściwościami tetraaza[14]makrocykli w tym obszarze prowadziła między innymi grupa badawcza skupiona wokół Eilmes[44–46], analizując powinowactwo różnych dibenzotetraazaannulenów (ściślej: dibenzodihydrotetraazaannulenów, DBTAA, rysunek 4) do dwuniciowego DNA. Badania objęły szereg pochodnych wyposażonych w łańcuchy boczne o zróżnicowanej długości, najczęściej zakończone grupami amoniowymi lub pirydyniowymi. Wyznaczone stałe asocjacji mieściły się w zakresie 10^5–10^9 M^{-1}, a mechanizm oddziaływania miał zazwyczaj charakter mieszany, obejmujący zarówno interkalację, jak i oddziaływania w obrębie bruzd DNA. Najsilniejsze powinowactwo do kwasów nukleinowych obserwowano dla pochodnych zawierających kationowe ugrupowania pirydyniowe.

Analiza spektroskopowa wykazała ponadto, że badane związki nie wykazują istotnej tendencji do samoagregacji w środowisku wodnym, co odróżnia je od wielu kationowych porfiryn i sprzyja tworzeniu dobrze zdefiniowanych kompleksów z DNA i RNA. Zaproponowano, że makrocykliczny rdzeń interkaluje pomiędzy parami zasad, natomiast dodatnio naładowane łańcuchy boczne oddziałują jednocześnie z bruzdą mniejszą i grupami fosforanowymi szkieletu cukrowo-fosforanowego. Taki sposób wiązania prowadził do wyraźnej preferencji sekwencji bogatych w pary A-T(U) względem fragmentów G-C oraz skuteczniejszej stabilizacji termicznej dwuniciowego DNA niż analogicznych struktur RNA.

Wszystkie badane związki wykazywały od umiarkowanej do wysokiej aktywności antyproliferacyjnej wobec ludzkich linii komórek nowotworowych. Zaobserwowano przy tym wyraźną zależność pomiędzy budową kationowego łańcucha bocznego a aktywnością biologiczną, co wskazuje, że modyfikacja podstawników peryferyjnych może stanowić prostą i skuteczną metodę precyzyjnego dostrajania zarówno właściwości wiązania z DNA/RNA, jak i potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej pochodnych DBTAA[45].

2.3.2. Inne pochodne dibenzotetraazaannulenów

Interesującą grupę związków stanowią również bardziej podstawione 14-członowe tetraazamakrocykliczne zasady Schiffa. Ligandy te oraz ich kompleksy z jonami metali przejściowych — między innymi Cu^{2+}, Zn^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+} i Mn^{2+} — szeroko badane były przez Ramana[47]. Wykazano między innymi, że związki te są zdolne do oddziaływania z DNA, choć obliczone stałe asocjacji rzędu 10^4 M^{-1} wskazują na wyraźnie niższe powinowactwo do DNA niż wyżej omawianych pochodnych DBTAA. Można to prawdopodobnie przypisać brakowi dodatkowych kationowych podstawników peryferyjnych, które wzmacniałyby oddziaływania elektrostatyczne z ujemnie naładowanym szkieletem fosforanowym DNA. Zastosowanie metod spektroskopowych, elektrochemicznych i lepkościowych pozwoliło jednak wykazać, że dominującym mechanizmem wiązania pozostaje interkalacja, związana z wprowadzaniem płaskich fragmentów makrocykla pomiędzy sąsiednie pary zasad nukleinowych.

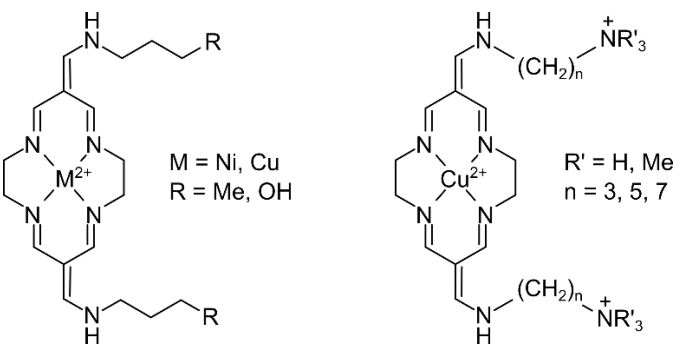
Na uwagę zasługują również właściwości biologiczne tych układów. Kompleksy metali wykazywały z reguły wyższą aktywność przeciwdrobnoustrojową niż odpowiadające im wolne ligandy, co wskazuje na istotny wpływ jonu metalu na aktywność biologiczną całego układu. Ponadto wybrane kompleksy, między innymi miedzi(II) i niklu(II), były zdolne do skutecznej fragmentacji DNA. Aktywność ta wiązana jest z procesami redoks zachodzącymi na centrum metalicznym i prowadzącymi do powstawania reaktywnych form tlenu odpowiedzialnych za uszkodzenia materiału genetycznego. Połączenie właściwości interkalacyjnych z aktywnością nukleazową sprawia, że tetraazamakrocykliczne kompleksy metali pozostają interesującymi obiektami badań zarówno w kontekście projektowania sztucznych nukleaz, jak i nowych związków o potencjalnym zastosowaniu przeciwnowotworowym.

2.3.3. Kompleksy cyklidenowe

Badania nad oddziaływaniami tetraaza[14]makrocykli z DNA obejmują również cyklideny, stanowiące grupę kationowych tetraaza[14]makrocykli, które wcześniej były dość szeroko badane w obszarze chemii supramolekularnej. Dzięki obecności elektronoakceptorowego pierścienia makrocyklicznego oraz możliwości łatwej modyfikacji struktury znalazły one zastosowanie między innymi przy konstrukcji receptorów zdolnych do wiązania anionów, aminokwasów czy niewielkich cząsteczek organicznych, a także jako kluczowe fragmenty strukturalne układów topologicznie związanych, takich jak przełączalne katenany i rotaksany. W trakcie badań z udziałem DNA zauważono, że nawet stosunkowo proste kompleksy cyklidenowe mogą wywoływać istotne zmiany w widmach dichroizmu

kołowego (CD) i liniowego (LD) roztworów DNA, co wskazuje na silne oddziaływanie z podwójną helisą[8]. Stało się to punktem wyjścia do szerszych badań nad możliwością interkalacyjnego wiązania tych związków z kwasami nukleinowymi.

Wykorzystując między innymi wspomniane wyżej techniki oraz ilościowe badania z użyciem spektroskopii UV-Vis wykazano, że kompleksy cyklidenowe (rysunek 5) tworzą z DNA kompleksy zgodne z modelem wyłączenia najbliższego sąsiada (NNEP), charakterystycznym dla większości znanych interkalatorów. Wyznaczone dzięki miareczkowaniom stałe asocjacji pozwoliły określić wpływ poszczególnych elementów strukturalnych na siłę oddziaływań z DNA. Wykazano między innymi, że kompleksy miedzi(II) i niklu(II) wykazują zbliżoną skłonność do interkalacji, natomiast funkcjonalizacja egzocyklicznych atomów azotu prowadzi do niewielkiego osłabienia wiązania. Wykazano również, że istotne znaczenie ma budowa łańcuchów bocznych. Wydłużenie podstawników ułatwiało ich dopasowanie do bruzd DNA, a obecność końcowych grup amoniowych, zarówno protonowanych, jak i alkilowanych, wyraźnie zwiększała powinowactwo badanych układów do kwasu nukleinowego. Efekt ten przypisano dodatkowym oddziaływaniom elektrostatycznym pomiędzy kationowymi podstawnikami a grupami fosforanowymi DNA. Najsilniejsze oddziaływania obserwowano dla kompleksów miedzi(II) zawierających grupy amoniowe, których stałe asocjacji osiągały wartości rzędu 10^5 M^{-1}, a więc o około rząd wielkości większe niż w przypadku analogicznych związków pozbawionych takich ugrupowań.



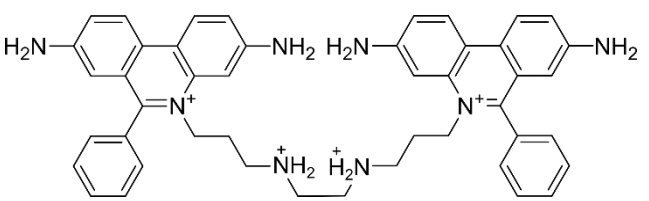
Rysunek 5. Interkalatory cyklidenowe (jako przeciwjony stosowano chlorki lub heksafluorofosforany).
Figure 5. Cyclidene intercalators (chlorides and hexafluorophosphates were used as counterions).

Cyklideny znalazły również zastosowanie w bardziej zaawansowanych badaniach dotyczących modyfikowanych oligonukleotydów. Choć kationowe pochodne okazały się nietrwałe w warunkach stosowanych podczas automatycznej syntezy DNA, ich neutralne kompleksy miedzi(II) i niklu(II) zachowywały wystarczającą stabilność, aby mogły zostać wbudowane w strukturę oligonukleotydów[48]. Otrzymane w ten sposób sondy molekularne zachowywały zdolność do lokalnej interkalacji i wykazywały interesującą selektywność wobec zasad znajdujących się naprzeciwko jednostki makrocyklicznej. Wyniki badań sugerują, że układy te są zdolne do rozpoznawania pojedynczych zmian sekwencji w komplementarnej nici DNA, co stwarza perspektywy ich wykorzystania w konstrukcji sond do wykrywania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) oraz innych zastosowaniach z zakresu diagnostyki molekularnej.

Przedstawione powyżej przykłady pokazują, że makrocykliczne czy pseudomakrocykliczne interkalatory DNA, obejmujące między innymi porfirynoidy, kompleksy salenowe, cyklideny i inne tetraazamakrocykle, tworzą z kwasami nukleinowymi trwałe kompleksy o stałych asocjacji najczęściej mieszczących się w zakresie od około 10^4 do 10^8 M^{-1}. O sile wiązania decyduje nie tylko obecność płaskiego, aromatycznego układu zdolnego do interkalacji, lecz również charakter podstawników peryferyjnych oraz obecność centrum metalicznego, które mogą dostarczać dodatkowych oddziaływań elektrostatycznych czy koordynacyjnych. W większości opisanych przypadków dominującym mechanizmem wiązania pozostaje klasyczna interkalacja pojedynczego fragmentu aromatycznego pomiędzy sąsiednie pary zasad, często wspomagana oddziaływaniami w obrębie bruzd DNA. Zdolność do precyzyjnego dostrajania tych właściwości poprzez modyfikację rdzenia makrocyklicznego, funkcjonalizację podstawników bocznych lub zmianę jonu metalu sprawia, że związki te stanowią niezwykle wszechstronną grupę ligandów DNA.

2.4. Makrocykliczne interkalatory dwucentrowe

Możliwości projektowania interkalatorów nie ograniczają się jednak wyłącznie do modyfikacji pojedynczej jednostki wiążącej. Alternatywną strategią, która okazała się szczególnie skuteczna w zwiększaniu powinowactwa do kwasów nukleinowych, jest zwielokrotnienie liczby fragmentów zdolnych do interkalacji w obrębie jednej cząsteczki. Podejście to doprowadziło do powstania grupy związków określanych mianem bis-interkalatorów i, szerzej, interkalatorów wielocentrowych. W układach tych dwa lub więcej fragmentów interkalujących może oddziaływać jednocześnie z podwójną helisą DNA, co prowadzi do znacznego wzrostu stabilności powstających kompleksów. W konsekwencji stałe asocjacji bis-interkalatorów do podwójnej helisy DNA są od kilkuset do nawet miliona razy wyższe niż w przypadku odpowiadających im klasycznych monointerkalatorów, osiągając wartości rzędu 10^8–10^{11} M^{-1}. Aby obie jednostki mogły równocześnie wsunąć się między pary zasad, łącznik molekularny projektuje się tak, aby zgodnie z regułą wykluczania najbliższego sąsiada pominął dokładnie jedną parę zasad, łącząc optymalnie elastyczność przestrzenną z odpowiednim zasięgiem wzdłuż bruzdy DNA.



Rysunek 6. Przykładowy bis-interkalator oparty strukturalnie na bromku etydyny.
Figure 6. An example of ethidium-based bis-intercalator.

Początki badań nad bis-interkalacją sięgają naturalnych produktów pochodzenia mikrobiologicznego. Za pierwszy dobrze scharakteryzowany bis-interkalator uznaje się echinomycynę, antybiotyk wyizolowany z bakterii

Streptomyces echinatus. Cząsteczka ta zawiera dwie grupy chinoksalinowe połączone sztywnym rdzeniem peptydowym, które mogą jednocześnie interkalować w dwóch odrębnych miejscach podwójnej helisy. Badania kompleksów echinomycyny z DNA odegrały kluczową rolę w zrozumieniu mechanizmu bis-interkalacji i dostarczyły jednych z pierwszych eksperymentalnych dowodów potwierdzających regułę wyłączenia najbliższego sąsiada (NNEP). Odkrycia te zapoczątkowały intensywne poszukiwania syntetycznych odpowiedników o jeszcze większym powinowactwie do DNA i bardziej precyzyjnie kontrolowanych właściwościach wiążących. Przełomowe znaczenie miały prace Le Pecqa i współpracowników, którzy w połowie lat siedemdziesiątych zsyntetyzowali pierwsze układy zawierające dwa fragmenty akrydynowe połączone elastycznym łącznikiem polimetylenowym (rysunek 6)[49,50]. Badania tych układów pozwoliły określić zależność pomiędzy długością i geometrią łącznika a efektywnością bis-interkalacji, tworząc podstawy współczesnego projektowania wielocentrowych ligandów DNA. W kolejnych dekadach opracowano liczne klasy związków wykorzystujących tę koncepcję, obejmujące między innymi pochodne akrydynowe, fenazynowe, antracenowe, naftalenodiimidowe oraz szereg układów metaloorganicznych i makrocyklicznych.

Niezwykle ważnym etapem w rozwoju bis-interkalatorów było wykorzystanie struktur makrocyklicznych, które oprócz zdolności do wiązania DNA mogą wykazywać również właściwości redoks, koordynacyjne oraz interesujące cechy fotofizyczne[51]. Wśród makrocyklicznych bis-interkalatorów stosunkowo dobrze poznaną grupę stanowią dimery porfirynowe. Związki te otrzymuje się najczęściej poprzez połączenie dwóch jednostek porfirynowych za pomocą elastycznych łączników alifatycznych[52] lub glikolowych[53], a także bardziej sztywnych mostków aromatycznych[54]. W celu zwiększenia rozpuszczalności w środowisku wodnym oraz wzmocnienia oddziaływań z ujemnie naładowanym szkieletem fosforanowym DNA do ich struktury często wprowadza się kationowe podstawniki, takie jak grupy *N*-metylopirydyniowe.

Badania spektroskopowe wykazały, że odpowiednio zaprojektowane dimery porfirynowe mogą oddziaływać z DNA w sposób zgodny z modelem bis-interkalacji, osiągając znacznie większe powinowactwo do kwasów nukleinowych niż odpowiadające im monomery. Szczególnie interesujące są układy zawierające dwa centra cynku(II)[54], dla których zaobserwowano powstawanie uporządkowanych kompleksów z DNA. W wyniku związania z helisą ruchliwość obu fragmentów porfirynowych ulega ograniczeniu, co prowadzi do pojawienia się charakterystycznych sygnałów dichroizmu kołowego związanych ze sprzężeniem ekscytonowym pomiędzy chromoforami[55]. Powstawanie silnych sygnałów indukowanego dichroizmu kołowego oraz efektów sprzężenia ekscytonowego sprawia, że niektóre dimery porfirynowe mogą pełnić rolę sond wrażliwych na sposób związania z DNA i lokalnej organizacji przestrzennej helisy, znajdując zastosowanie w badaniach konformacyjnych kwasów nukleinowych[53,54].

Warto również podkreślić, że obecność dwóch sprzężonych chromoforów porfirynowych w jednej cząsteczce umożliwia zwiększenie efektywnego przekroju absorpcji światła oraz modyfikację właściwości fotofizycznych układu. Z tego względu dimery porfirynowe są badane nie tylko jako ligandy DNA, lecz również jako potencjalne fotouczulacze stosowane w terapii fotodynamicznej[21] oraz jako

wielofunkcyjne układy łączące właściwości rozpoznawania DNA z generowaniem reaktywnych form tlenu[56].

Ważną grupę wielocentrowych ligandów DNA stanowią dimeryczne pochodne salenów i salfenów oraz ich kompleksy metali przejściowych. Duża różnorodność strukturalna tych układów wynika zarówno z możliwości modyfikacji mostków łączących poszczególne jednostki ligandowe, jak i ze swobodnego doboru centrum metalicznego. Pozwala to na precyzyjne kształtowanie geometrii cząsteczki, właściwości elektronowych oraz sposobu oddziaływania z kwasami nukleinowymi. W rezultacie związki te stanowią niezwykle wszechstronną grupę ligandów DNA, obejmującą zarówno układy wykazujące właściwości interkalacyjne, jak i kompleksy zdolne do katalitycznego rozszczepiania DNA czy selektywnego rozpoznawania alternatywnych struktur kwasów nukleinowych, takich jak G-kwadrupleksy.

W zależności od budowy liganda i rodzaju zastosowanego metalu związki te mogą wykazywać odmienne właściwości biologiczne. Szczególnie dobrze poznane są dinuklearne kompleksy miedzi(II) oparte na ligandach salenowych i salfenowych[57]. Związki te oddziałują z DNA na drodze interkalacji, a jednocześnie są zdolne do jego rozszczepiania zarówno w warunkach oksydacyjnych, jak i hydrolitycznych. Szczególnie wysoką aktywność obserwowano dla pochodnej salfenowej, której bardziej rozbudowany układ aromatyczny wzmacniał zarówno powinowactwo do DNA, jak i efektywność jego degradacji. Wyniki te wskazują, że odpowiednia modyfikacja szkieletu ligandowego może stanowić skuteczną metodę projektowania wielocentrowych kompleksów metali o właściwościach sztucznych nukleaz.

Nie wszystkie układy salfenowe są jednak projektowane pod kątem rozszczepiania DNA. Odrębny nurt badań koncentruje się na kompleksach bis-salfenowych zawierających między innymi jony niklu(II) i platyny(II), które wykazują wyjątkowo wysokie powinowactwo do struktur G-kwadrupleksowych[58,59]. Oddziałując z zewnętrznymi tetradami guaninowymi, mogą znacząco zwiększać stabilność tych struktur, czego konsekwencją jest między innymi hamowanie aktywności telomerazy oraz wpływ na ekspresję genów związanych z proliferacją komórek nowotworowych. Z tego względu bis-salfeny i ich kompleksy metali są intensywnie badane jako potencjalne związki przeciwnowotworowe oraz narzędzia do selektywnego rozpoznawania alternatywnych struktur DNA[60].

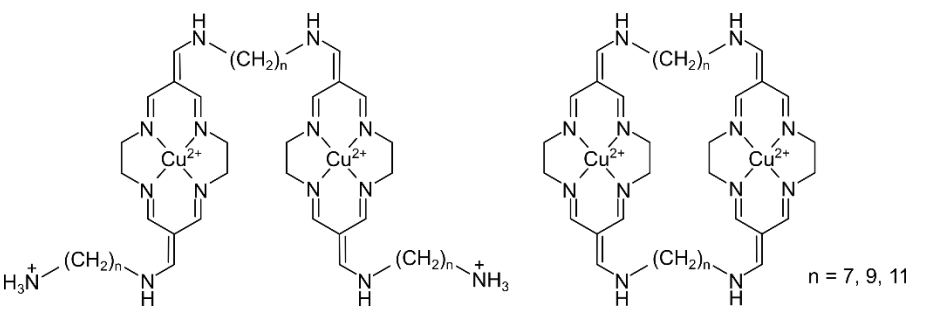
Odrębną grupę wielocentrowych ligandów DNA stanowią bis-cyklofany, w których dwa aromatyczne fragmenty π-elektronowe, najczęściej zawierające jednostki naftalenowe, antracenowe lub akrydynowe, połączone są za pomocą dwóch lub większej liczby mostków kowalencyjnych, tworząc sztywną architekturę makrocykliczną. Do najbardziej znanych przedstawicieli tej klasy należą cyklofany akrydynowe oraz kationowe aza-cyklofany zawierające ugrupowania pirydyniowe. Układy te odegrały istotną rolę w badaniach nad oddziaływaniami małych cząsteczek z DNA, dostarczając cennych informacji na temat wpływu geometrii liganda na przebieg procesu interkalacji oraz zmian konformacyjnych zachodzących w obrębie podwójnej helisy.

W przypadku wielu bis-cyklofanów obserwuje się złożony mechanizm wiązania obejmujący zarówno interkalację fragmentów aromatycznych pomiędzy parami zasad, jak i dodatkowe oddziaływania w obrębie bruzd DNA. Szczególne

znaczenie ma przy tym preorganizacja przestrzenna narzucona przez sztywny szkielet makrocykliczny, która może prowadzić do zwiększenia selektywności oraz stabilności tworzonych kompleksów. W niektórych przypadkach obecność wnęki cyklofanowej stwarza ponadto możliwość jednoczesnego oddziaływania z dodatkowymi cząsteczkami gości lub jonami, co czyni te układy interesującymi obiektami badań w chemii supramolekularnej[17,42].

Podobnie jak inne bis-interkalatory, związki te są przedmiotem zainteresowania chemii medycznej i biologii molekularnej[61]. Wykazano bowiem, że wielopunktowe oddziaływanie z DNA może skuteczniej zaburzać procesy replikacji i transkrypcji niż w przypadku klasycznych monointerkalatorów, co sprawia, że związki tej grupy są rozważane jako potencjalne leki przeciwnowotworowe oraz sondy do badań struktury kwasów nukleinowych[62,63].

Oprócz opisanych wyżej układów porfirynowych, salenowych i cyklofanowych, interesującą klasę potencjalnych bis-interkalatorów stanowią również pochodne cyklidenowe (rysunek 7). Badania nad oddziaływaniami monocyklidenów z DNA wykazały, jak już wyżej wspomniano, że związki te oddziałują z podwójną helisą głównie poprzez interkalację wspomaganą dodatkowymi oddziaływaniami elektrostatycznymi podstawników bocznych. Stosunkowo wysokie wartości stałych asocjacji, osiągające dla niektórych pochodnych wartości rzędu 10^5 M^{-1}[8,64,65], skłoniły badaczy do zaprojektowania bardziej złożonych układów wielocentrowych zawierających dwa fragmenty cyklidenowe[65–67]. Oczekiwano, że obecność dwóch potencjalnych centrów interkalujących doprowadzi do dalszego wzrostu powinowactwa do DNA.



Rysunek 7. Struktura kationów dwucentrowych interkalatorów cyklidenowych.
Figure 7. Structures of bis-cyclidene intercalator cations.

Rzeczywiście, liniowy układ bis-cyklidenowy (rysunek 7, z lewej) wiązał się z DNA znacznie silniej niż jego monocykliczny odpowiednik (rysunek 5, z prawej), osiągając stałą asocjacji o wartości bliskiej 10^6 M^{-1}. Interesujące okazało się jednak to, że również bis-makrocykl (rysunek 7, z prawej) wykazywał wysokie powinowactwo do DNA, mimo iż jego cykliczna budowa wyklucza możliwość przeplatania fragmentów cząsteczki przez podwójną helisę. Doprowadziło to do wniosku, iż kompleksy cyklidenowe mogą jedynie częściowo wsuwać się pomiędzy pary zasad. Badania stechiometryczne wykazały ponadto, że zarówno układy monocyklidenowe, jak i bis-cyklidenowe wiążą się z DNA zgodnie z zasadą NNEP, co sugeruje, że nawet w przypadku związków zawierających dwa pierścienie tylko jeden z nich uczestniczy bezpośrednio w procesie interkalacji. Drugi fragment

makrocykliczny może natomiast dodatkowo stabilizować kompleks poprzez oddziaływania elektrostatyczne lub koordynacyjne z otoczeniem podwójnej helisy.

Wyniki te wskazują, że wzrost powinowactwa obserwowany dla wielocentrowych ligandów DNA nie zawsze jest bezpośrednio związany z klasyczną bis-interkalacją wszystkich obecnych w cząsteczce chromoforów. W niektórych przypadkach równie istotną rolę odgrywa możliwość wielopunktowej stabilizacji kompleksu poprzez oddziaływania zachodzące poza miejscem właściwej interkalacji. Pochodne cyklidenowe stanowią tym samym interesujący przykład układów pośrednich pomiędzy klasycznymi bis-interkalatorami a bardziej złożonymi wielocentrowymi ligandami DNA.

PODSUMOWANIE

Przedstawione w niniejszym opracowaniu przykłady pokazują, że związki makrocykliczne i ich kompleksy metali stanowią niezwykle wszechstronną grupę ligandów DNA, których właściwości można dostrajać poprzez modyfikację struktury makrocykla, charakteru podstawników peryferyjnych oraz rodzaju skoordynowanego jonu metalu. O ile klasyczne porfirynoidy, saleny i tetraazamakrocykliczne zasady Schiffa wykazują zdolność do tworzenia trwałych kompleksów z DNA głównie dzięki interkalacji wspomaganej oddziaływaniami elektrostatycznymi i koordynacyjnymi, o tyle bardziej złożone układy wielocentrowe pozwalają dodatkowo wykorzystać efekt wielopunktowego wiązania do zwiększenia powinowactwa i selektywności względem określonych struktur kwasów nukleinowych. Należy przy tym pamiętać, że część omawianych układów oddziałuje z kwasami nukleinowymi również w sposób odmienny od klasycznej interkalacji, między innymi poprzez rozpoznawanie struktur G-kwadrupleksowych lub katalityczne uszkadzanie DNA.

Szczególne znaczenie mają przy tym kompleksy metali przejściowych, które oprócz oddziaływania z DNA mogą wykazywać aktywność redoks, fotodynamiczną lub nukleazową. Połączenie właściwości interkalacyjnych z możliwością kontrolowanego uszkadzania materiału genetycznego, stabilizacji struktur G-kwadrupleksowych oraz transportu sygnału spektroskopowego lub elektrochemicznego sprawia, że układy te pozostają obiecującymi kandydatami do zastosowań w diagnostyce molekularnej, biosensoryce, terapii fotodynamicznej oraz projektowaniu nowych leków przeciwnowotworowych. Pomimo obiecujących wyników większość omawianych zastosowań przeciwnowotworowych pozostaje obecnie na etapie badań przedklinicznych i wymaga dalszej weryfikacji.

Analiza przedstawionych przykładów wskazuje, że o skuteczności makrocyklicznych ligandów DNA decyduje przede wszystkim obecność rozbudowanego i możliwie płaskiego układu π-elektronowego, odpowiednio dobranych podstawników kationowych wzmacniających oddziaływania elektrostatyczne z DNA oraz możliwość wykorzystania centrum metalicznego do regulacji właściwości elektronowych, koordynacyjnych i redoks. Szczególnie korzystne okazuje się łączenie interkalacji z dodatkowymi oddziaływaniami stabilizującymi kompleks, takimi jak wiązanie w obrębie bruzd lub wielopunktowe rozpoznawanie kwasów nukleinowych. Jednocześnie duża

różnorodność strukturalna omawianych związków oraz możliwość racjonalnego kształtowania ich właściwości poprzez modyfikację makrocykla, podstawników peryferyjnych i centrum metalicznego wskazują, że projektowanie nowych ligandów DNA pozostaje dynamicznie rozwijającym się obszarem chemii bioorganicznej, koordynacyjnej i supramolekularnej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] F.P. Guengerich, in *Molecular Life Sciences*, (Wells, R. D., Bond, J. S., Klinman, J. & Masters, B. S. S.) Springer New York, 2018, 45.
[2] A. Mukherjee, W.D. Sasikala, in *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Elsevier, 2013, **92**, 1.
[3] A.R. Peacocke, J.N.H. Skerrett, *Transactions of the Faraday Society*, 1956, **52**, 261.
[4] G. Oster, *Transactions of the Faraday Society*, 1951, **47**, 660.
[5] L.S. Lerman, *Journal of Molecular Biology*, 1961, **3**, 18.
[6] A.C. Hangan *et al.*, *Molecules*, 2024, **29**, 4361.
[7] J.D. McGhee, P.H. Von Hippel, *Journal of Molecular Biology*, 1974, **86**, 469.
[8] I. Mames, A. Rodger, J. Kowalski, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2015, **2015**, 630.
[9] L.F. Lindoy, K.-M. Park, S.S. Lee, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 1713.
[10] Z. Liu, S.K.M. Nalluri, J.F. Stoddart, *Chemical Society Reviews*, 2017, **46**, 2459.
[11] S. Adhikari, A.K. Mitra, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2023, **20**, 2399.
[12] E.J. Andrew *et al.*, *PLoS ONE*, 2013, **8**, e66242.
[13] H. Arthanari, P.H. Bolton, *Chemistry & Biology*, 2001, **8**, 221.
[14] D.E.J.G.J. Dolmans, D. Fukumura, R.K. Jain, *Nature Reviews Cancer*, 2003, **3**, 380.
[15] S. Amatori *et al.*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2016, **162**, 154.
[16] M. Inclán *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, 2012, **134**, 9644.
[17] B. Korybut-Daszkiewicz, R. Bilewicz, K. Woźniak, *Coordination Chemistry Reviews*, 2010, **254**, 1637.
[18] J. Taraszewska *et al.*, *Electrochimica Acta*, 2007, **52**, 3556.
[19] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, **124**, 1.
[20] V. González-Ruiz *et al.*, in *Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies*, IntechOpen, 2011.
[21] A.E. O'Connor, W.M. Gallagher, A.T. Byrne, *Photochemistry and Photobiology*, 2009, **85**, 1053.
[22] D. Mathew, S. Sujatha, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2021, **219**, 111434.
[23] N.Sh. Lebedeva, E.S. Yurina, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2024, **50**, 2567.
[24] S.Y. Cho *et al.*, *ACS Omega*, 2020, **5**, 10459.
[25] R. Kuroda *et al.*, *FEBS Letters*, 1990, **262**, 293.
[26] M. Cavallari, A. Garbesi, R. Di Felice, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2009, **113**, 13152.
[27] R. Hänsel-Hertsch, M. Di Antonio, S. Balasubramanian, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, **18**, 279.
[28] K. Kawauchi *et al.*, *Genes*, 2020, **11**, 1340.
[29] N. Kosiol *et al.*, *Molecular Cancer*, 2021, **20**, 40.
[30] M. Imran *et al.*, *Biosensors*, 2018, **8**, 95.
[31] R.C. Lyon *et al.*, *Magnetic Resonance in Medicine*, 1987, **4**, 24.
[32] K.D.W. Vollett, D.A. Szulc, H.-L.M. Cheng, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, **24**, 9532.
[33] F. Canonne *et al.*, *Sensor Letters*, 2008, **6**, 570.
[34] D. Duc La *et al.*, *Sustainable Chemistry One World*, 2024, **3**, 100017.

[35] A. Erxleben, *Inorganica Chimica Acta*, 2018, **472**, 40.
[36] T.S. Lange *et al.*, *PLoS ONE*, 2008, **3**, e2303.
[37] K.I. Ansari *et al.*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2009, **103**, 818.
[38] D.J. Gravert, J.H. Griffin, *The Journal of Organic Chemistry*, 1993, **58**, 820.
[39] S. Routier *et al.*, *The Journal of Organic Chemistry*, 1996, **61**, 2326.
[40] J.G. Muller *et al.*, *Coordination Chemistry Reviews*, 1999, **185–186**, 761.
[41] M. Bartlett *et al.*, *Chemistry – A European Journal*, 2024, **30**, e202402465.
[42] I.V. Korendovych, R.A. Roesner, E.V. Rybak-Akimova, in *Advances in Inorganic Chemistry*, Elsevier, 2006, **59**, 109.
[43] N.F. Curtis, D.A. House, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1965, **168**, 5502.
[44] D. Pawlica *et al.*, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3980.
[45] M.R. Stojković *et al.*, *New Journal of Chemistry*, 2010, **34**, 500.
[46] A. Kaźmierska *et al.*, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 4163.
[47] N. Raman, A. Sakthivel, K. Rajasekaran, *Journal of Coordination Chemistry*, 2009, **62**, 1661.
[48] J.-L.H.A. Duprey *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, 2016, **138**, 746.
[49] B. Gaugain *et al.*, *Biochemistry*, 1978, **17**, 5071.
[50] G.P. Moloney, D.P. Kelly, P. Mack, *Molecules*, 2001, **6**, 230.
[51] O. Baudoin *et al.*, *The Journal of Organic Chemistry*, 1997, **62**, 5458.
[52] H. Okada, H. Imai, Y. Uemori, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, **9**, 3301.
[53] C. Lee *et al.*, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2012, **16**, 1159.
[54] Y. Ishikawa, N. Yamakawa, T. Uno, *Molecules*, 2008, **13**, 3117.
[55] P.P. Roy *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, 2022, **144**, 6298.
[56] M. Haeubl *et al.*, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2009, **14**, 1037.
[57] P. Rabindra Reddy, A. Shilpa, *Chemistry & Biodiversity*, 2011, **8**, 1245.
[58] C. Zhou *et al.*, *Chemistry – A European Journal*, 2017, **23**, 4713.
[59] T. Kench *et al.*, *Bioconjugate Chemistry*, 2023, **34**, 911.
[60] N.H. Campbell *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, **55**, 209.
[61] B. Baguley *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 2003, **10**, 2643.
[62] M.F. Brana *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, 2001, **7**, 1745.
[63] Nial J. Wheate *et al.*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2007, **7**, 627.
[64] Martyna Magdalena Getka, praca magisterska, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Warszawa, 2023.
[65] J. Kowalski, Recent Applications of Cyclidene Complexes, w: K. Trojanowski et al., A quarter-century of Faculty of Mathematics and Natural Sciences. School of Exact Sciences, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, 2025, 38.
[66] Julia Zacharczuk, praca licencjacka, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Warszawa, 2023.
[67] Kacper Romatowski, praca licencjacka, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Warszawa, 2026.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 sierpnia 2026 r.

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

INFORMACJE



Z głębokim smutkiem przyjęliśmy wiadomość, że w dniu **4 sierpnia 2026 roku** odeszła

prof. dr hab. Monika Waksmundzka-Hajnos

(1950–2026)

Wybitna specjalistka w dziedzinie chemii analitycznej i chromatografii.

Laureatka Medalu PTChem im. Wiktora Kemuli w roku 2025.

Wielki sukces Olimpijczyków na Międzynarodowej Olimpiadzie Chemicznej w Uzbekistanie! Cztery srebrne medale dla naszej reprezentacji

Z dumą i radością informujemy o historycznym sukcesie reprezentacji Polski na 58. Międzynarodowej Olimpiadzie Chemicznej (IChO 2026), która odbyła się w Uzbekistanie. Cała czwórka naszych młodych reprezentantów wywalczyła srebrne medale, potwierdzając swoją przynależność do światowej czołówki młodych chemików!

Naszą drużynę narodową tworzyli wybitni laureaci krajowej 72. Olimpiady Chemicznej w składzie:
Julia Michniewicz – IX LO im. K. Hoffmanowej w Warszawie
Karolina Pawłowska – Technikum nr 10 w Zespole Szkół nr 3 im. Tadeusza Rylskiego w Rzeszowie
Kacper Furtak – V LO w Bielsku-Białej
Wiktor Gorgoń – I LO im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Ten wielki sukces nie byłby możliwy bez wielomiesięcznej, wytężonej pracy. Po wymagających eliminacjach krajowych, młodzi olimpijczycy przeszli intensywny kurs przygotowawczy zorganizowany przez Komitet Główny Olimpiady Chemicznej.

Za każdym z tych sukcesów stoją konkretni ludzie – wybitni specjaliści, którzy od lat z pełnym oddaniem i pasją przygotowują merytorycznie kolejną edycję zawodów. To zespół naukowców, dydaktyków i organizatorów, którzy wkładają całe swoje serce w rozwój młodych talentów. Przez cały ten czas – a także w trakcie wymagającego pobytu w Uzbekistanie – nasi reprezentanci znajdowali się pod ich troskliwą opieką. Jesteśmy ogromnie wdzięczni za ich wieloletnie zaangażowanie, bez którego polska chemia nie osiągałaby tak spektakularnych sukcesów na arenie międzynarodowej.

Jako Polskie Towarzystwo Chemiczne (PTChem), z dumą pełnimy rolę głównego filaru stojącego za organizacją ruchu olimpijskiego w Polsce. Od lat, czerpiąc z naszej bogatej i długiej historii, nieustannie propagujemy nauki chemiczne. Naszym celem jest tworzenie jak najlepszych warunków oraz możliwości rozwoju dla wszystkich, którzy wybierają tę wyjątkową ścieżkę naukową. Aktywnie współpracujemy z licznymi instytucjami, oferując uczestnikom wsparcie merytoryczne oraz finansowe. Organizujemy konferencje naukowe i umożliwiamy stałe podnoszenie wiedzy poprzez udział w prestiżowych, międzynarodowych przedsięwzięciach.

Pragniemy złożyć serdeczne podziękowania instytucjom, których wsparcie umożliwia realizację tego wyjątkowego turnieju:
Ministerstwo Edukacji Narodowej (MEN) – które stale współfinansuje działania Olimpiady Chemicznej.
Fundacja ORLEN – która w 2026 roku dołożyła swoją finansową cegiełkę, dzięki czemu wszyscy laureaci oraz wyróżnieni uczestnicy 72. edycji turnieju otrzymali dedykowane stypendia. Przekazana darowizna pozwoliła nam również na zakup nowoczesnego sprzętu, odczynników oraz narzędzi niezbędnych do profesjonalnego przeprowadzenia zawodów, a także zapewniła wsparcie finansowe na wynagrodzenia dla osób zaangażowanych w organizację i obsługę turnieju na różnych płaszczyznach.
Uczelnie wyższe i ich wydziały chemii i chemiczne – kluczowym elementem systemu są wyższe uczelnie w całym kraju. To właśnie na ich wydziałach przeprowadzane są wszystkie etapy olimpiady. Uczelnie wspierają nas poprzez udostępnianie swojej infrastruktury.
Naszym Srebrnym Medalistom, ich Nauczycielom, Opiekunom oraz całemu Komitetowi Głównemu i wszystkim osobom, które przyczyniły się do tego sukcesu składamy najszczersze gratulacje i życzymy dalszego rozwoju na ścieżce naukowej!

Prezes PTChem wraz z Prezydium ZG PTChem


HUAWEI
AGENCY


HUAWEI
SCIENCE OLYMPIAD CENTER





3. Konkurs Chemiczny im. Marii Skłodowskiej-Curie

II Liceum Ogólnokształcące im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gorzowie Wielkopolskim oraz Lubuski Kurator Oświaty zapraszają do udziału w 3. Konkursie Chemicznym im. Marii Skłodowskiej-Curie. Wydarzenie to zostało objęte patronatem Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

Konkurs skierowany jest do uczniów szkół ponadpodstawowych wszystkich typów. W rywalizacji mogą wziąć udział również uczniowie szkół podstawowych, którzy wykazują szczególne zainteresowanie chemią.

Terminarz tegorocznej edycji Konkursu przedstawia się następująco:
16 listopada 2026 r. – zakończenie rejestracji zawodników przez szkoły,
30 listopada 2026 r., godz. 11:00 – uroczyste otwarcie Konkursu oraz zawody I Etapu,
7 grudnia 2026 r. – ogłoszenie wyników I Etapu,
5 lutego 2027 r., godz. 10:00 – zawody Etapu Finałowego,
12 lutego 2027 r. – ogłoszenie wyników Etapu Finałowego.
Przypominamy, że na zgłoszenia zawodników przez szkoły organizatorzy czekają do 16 listopada 2026 r.
Regulamin Konkursu, formularz zgłoszeniowy oraz wszystkie najważniejsze informacje dostępne są na stronie: konkurschem-curiegorzow.pl.

Serdecznie zapraszamy młodych pasjonatów chemii do udziału!

ZŁOTY MEDAL CHEMII

Trwa nabór do konkursu Złoty Medal Chemii 2026 pod honorowym patronatem PTChem

Przypominamy, że do 10 października 2026 roku można zgłaszać prace do 16. edycji prestiżowego konkursu „Złoty Medal Chemii 2026”. Wydarzenie jest organizowane przez Instytut Chemii Fizycznej PAN (IChF PAN) w Warszawie we współpracy z firmą DuPont. Inicjatywa ta po raz kolejny została objęta honorowym patronatem Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

Konkurs skierowany jest do młodych naukowców, będących autorami najlepszych prac licencjackich lub inżynierskich w dziedzinie chemii, a także z pogranicza chemii i biologii lub chemii i fizyki. Do rywalizacji mogą zostać zgłoszone prace o znaczeniu poznawczym oraz aplikacyjnym, które zostały zrealizowane i obronione w Polsce w roku akademickim 2025/2026.

Na laureatów czekają nagrody finansowe:

Złoty Medal to nagroda w wysokości 15 000 zł.

Za Srebrny Medal przyznane zostanie 7 500 zł.

Zdobywca Brązowego Medalu otrzyma 3 750 zł.

Przewidziano również trzy wyróżnienia firmy DuPont, każde o wartości 3 000 zł.

Ponadto wszyscy finaliści zyskają cenną możliwość odbycia stażu naukowego w Instytucie Chemii Fizycznej PAN oraz bezpłatnej realizacji badań w tamtejszych laboratoriach.

Zgłoszenia konkursowe przyjmowane są za pośrednictwem strony internetowej www.zlotymedalchemii.pl. Lista finalistów zostanie opublikowana 10 listopada 2026 r., a uroczyste ogłoszenie wyników i wręczenie nagród odbędzie się 15 grudnia 2026 r.

Zachęcamy do poinformowania dyplomantów o możliwości wzięcia udziału w tym wyjątkowym wydarzeniu i zaprezentowania swojego dorobku naukowego na szerszym forum.



Międzynarodowa nagroda IUPAC - „Distinguished Women in Chemistry” – nabór rozpoczęty

Uprzejmie informujemy, że IUPAC ogłosił nabór do międzynarodowej nagrody IUPAC – „Distinguished Women in Chemistry”. Laureatki są wybierane na podstawie wybitnych osiągnięć w dziedzinie badań podstawowych lub stosowanych, wybitnych osiągnięć w zakresie nauczania lub edukacji, a także wykazanej zdolności przywódczej lub doskonałości w zarządzaniu w dziedzinie nauk chemicznych. Komisja ds. nagród zwraca szczególną uwagę na kandydatki, które w trakcie swojej kariery wykazały się zdolnościami przywódczymi i/lub zaangażowaniem społecznym.

WIADOMOŚCI 2026, **80**, 9-10
chemiczne ISSN 0043-5104
Chemical News eISSN 2300-0295

Sabina W. JAROS: Mechanochemia i jej praktyczne wykorzystanie do syntezy funkcjonalnych związków koordynacyjnych 1377
Igor KOCZURKIEWICZ, Wojciech KAMIŃSKI: Teoretyczne badania transportu elektronowego w organicznych złączach molekularnych 1395
Natalia MIKŁUSZKA, Aleksandra REDZICKA, Aneta JEZIERSKA: Synergia badań eksperymentalnych i metod modelowania molekularnego w racjonalnym projektowaniu aktywnych biologicznie bicyklicznych pochodnych pirolu 1423
Kacper CZAJA, Aneta BUCZEK: Modelowanie molekularne jako narzędzie w badaniu aktywności antyoksydacyjnej: analiza mechanizmów reakcji z uwzględnieniem parametrów termodynamicznych i kinetycznych 1449
Tomasz K. OLSZEWSKI: Biomasa z roślin akumulujących metale jako materiał do otrzymywania katalizatorów polimetalicznych i ich zastosowanie w reakcjach chemicznych 1475
Monika JUROWSKA, Jarosław J. PANEK: Acetylocholinergiczne receptory nikotynowe typu α7 i ich aktywatory 1497
Karolina BROŃCZYK, Agata DĄBROWSKA, Małgorzata MAJCHER: Biodegradowalne i zdatne do recyklingu materiały do kontaktu z żywnością – interakcje z żywnością i ich znaczenie dla bezpieczeństwa konsumentów 1515
Anna SZYMCZYK-DROZD, Elżbieta MALINOWSKA, Robert ZIÓŁKOWSKI: Projektowanie narzędzi (bio)analitycznych wykorzystujących kwasy nukleinowe - od oddziaływań molekularnych do zastosowań praktycznych 1539
Klaudia STANDO, Sylwia BAJKACZ: Nowe podejście do monitorowania środowiska: integracja analizy celowanej oraz niecelowanej w oznaczaniu środków bakteriobójczych i ich produktów transformacji z wykorzystaniem LC-MS/MS 1567
Dariusz MATOGA, Juan José SÁENZ DE LA TORRE, Leyre FLAMARIQUE, Fernando GOMOLLON-BEL, Evelina COLACINO: Mechanochemia w Europie: skąd pochodzimy i gdzie jesteśmy teraz 1599
Sara HELSCHER, Kazimierz ORZECHOWSKI: Emulsje i mikroemulsje stabilizowane surfaktantami niejonowymi 1615
Piotr MICHAŁOWSKI, Oliwier ROZALIK, Wiktoria MAJEWSKA, Katarzyna BIELICKA-DASZKIEWICZ: Srebrowe kompleksy organiczne z ligandami cyklicznymi – nowe perspektywy biopotencjału 1651
Marek BRZEZIŃSKI, Przemysław KUBISA, Bartłomiej KOST, Melania BEDNAREK, Tadeusz BIELA: Stereokompleksowanie jako unikatowa metoda modyfikacji właściwości materiałów polimerowych 1677
Paula GAWRYSZEWSKA, Ewa KASPRZYCKA, Aneta LIPA, Justyna NASALSKA, Maria KORABIK, Marcin SOBCZYK, Mirosław KARBOWIAK: Funkcjonalne związki metali f-elektronowych: struktura, luminescencja, magnetyzm — od układów molekularnych po nanomateriały. Functional f-electron metal compounds: structure, luminescence, and magnetism - from molecular systems to nanomaterials 1705
Zygmunt FLISAK: Carl Auer von Welsbach: wizjoner i racjonalizator 1749
Martyna GETKA, Jarosław KOWALSKI: Związki makrocykliczne i ich kompleksy metali jako interkalatory DNA. Macrocyclic compounds and their metal complexes as DNA intercalators 1759
Informacje 1781