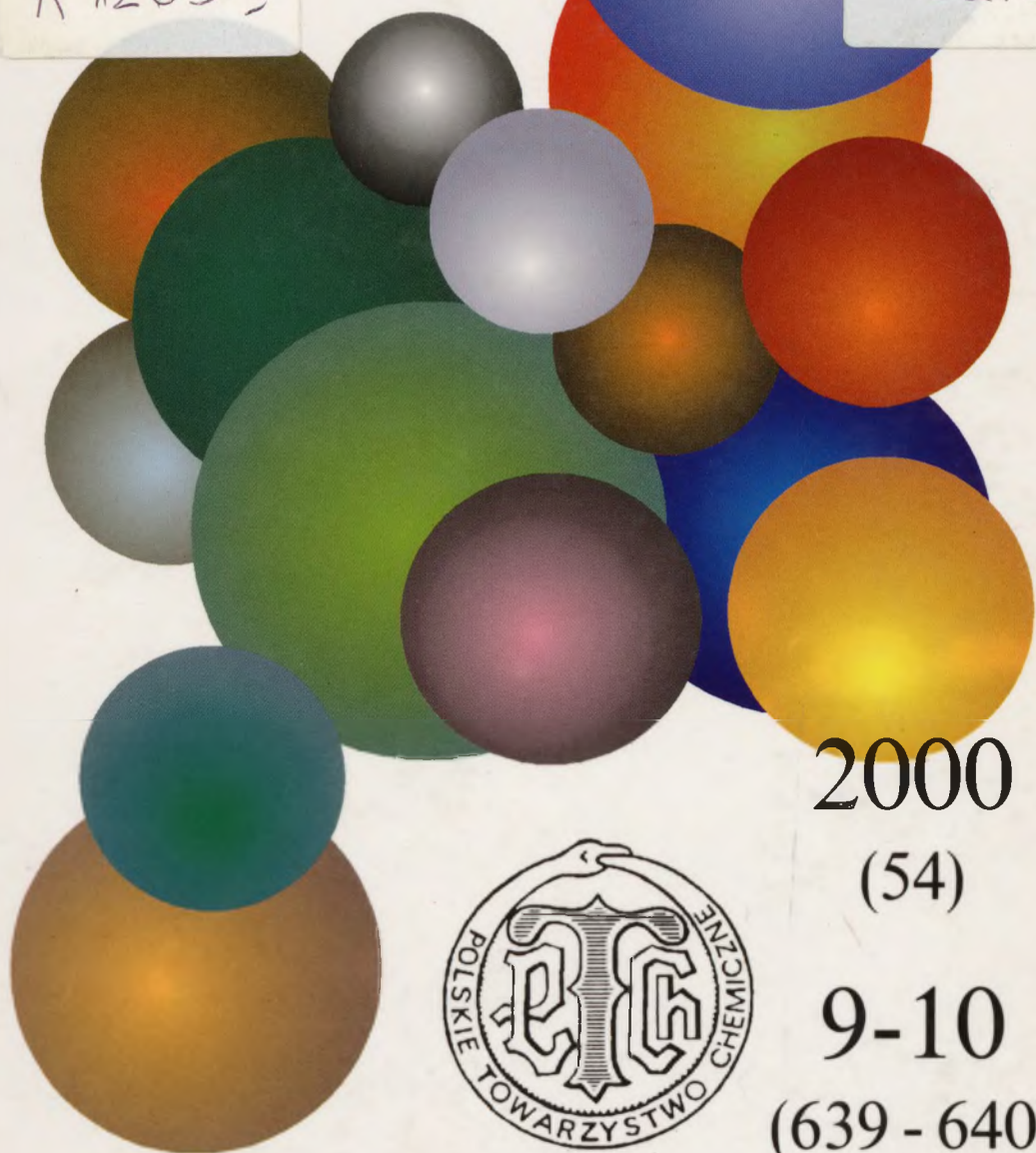


# WIADOMOŚCI *chemiczne*

A 1263 II

DI.3



2000

(54)

9-10

(639 - 640)

# **CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO**

Publikacja dotowana przez KBN

## **RADA REDAKCYJNA**

JERZY BŁAŻEJOWSKI, RYSZARD BODALSKI, HENRYK BUCHOWSKI,  
HENRYK GÓRECKI, ZDZISŁAW HIPPE, ZBIGNIEW HUBICKI, JERZY KONARSKI,  
JANUSZ LIPKOWSKI, MARIA NOWAKOWSKA, STANISŁAW PENCZEK,  
ZOFIA STASICKA, MIROŚLAW SZAFRAN

## **Z REDAKCJĄ STAŁE WSPÓŁPRACUJĄ**

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

## **KOMITET REDAKCYJNY**

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

## **REDAKTOR NACZELNY**

JÓZEF J. ZIÓŁKOWSKI

## **SEKRETARZ REDAKCJI**

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław  
tel. 320 43 89, tel./fax 322 14 06

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

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2000

**REDAKTOR WYDAWNICTWA**  
LUCYNA JACHYM

**REDAKTOR TECHNICZNY**  
BOŻENA SOBOTA

ISSN 0043-5104

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w lipcu 2000

Opracowanie edytorskie i typograficzne: Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego Sp. z o.o.  
Skład, druk i oprawa: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.



**KIERUNKI POSZUKIWANIA PREPARATÓW  
PRZECIWNOWOTWOROWYCH**  
NEW DIRECTIONS IN THE QUEST  
OF ANTI-CANCER AGENTS

**Elżbieta Mikiciuk-Olasik,  
Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz**

*Zakład Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków, Akademia Medyczna w Łodzi  
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

---

Abstract

Wstęp

1. Patologia rozwoju nowotworu
2. Diagnostyka chorób nowotworowych
3. Strategie terapii przeciwnowotworowej
  - 3.1. Poszukiwania preparatów o właściwościach bioredukcyjnych
  - 3.2. Preparaty wpływające na angiogenezę nowotworów
  - 3.3. Telomeraza jako obiecujący punkt uchwytu w terapii przeciwnowotworowej
4. Inhibitory metabolizmu poliamin
5. Poszukiwania nowych substancji pochodzenia naturalnego o aktywności przeciwnowotworowej

Zakończenie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik**, prof. AM, jest kierownikiem Zakładu Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Łodzi. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się na zależnościach między budową a aktywnością biologiczną związków działających w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (oun) oraz poszukiwaniu związków o selektywnym powinowactwie do niedotlenionych komórek nowotworowych jako potencjalnych substancji diagnostycznych i terapeutycznych aktywnych w warunkach hipoksji. Znaczne miejsce wśród tych związków zajmują radiofarmaceutyki do diagnostyki oun. Istotnym narzędziem prowadzonych badań są nowoczesne komputerowe metody modelowania cząsteczkowego. Nieodłącznym elementem towarzyszącym poszukiwaniom nowych substancji biologicznie czynnych są prace analityczne, których celem jest między innymi ustalenie trwałości badanych nowych związków oraz znanych ligandów dla radiofarmaceutyków w warunkach eksperymentów biologicznych.

W czasie pracy zawodowej dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik odbyła kilka staży krajowych i zagranicznych, w tym trzyletni w Zakładzie Chemii Medycznej na Uniwersytecie Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego i Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

**Mgr Katarzyna Błaszczak-Świątkiewicz** jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Łodzi i pracownikiem dydaktyczno-naukowym w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków tejże uczelni. Uczestniczy w badaniach dotyczących poszukiwań substancji biologicznie aktywnych. Prowadzone przez nią doświadczenia skupiają się wokół tematyki walki z chorobą nowotworową. Celem tych badań jest poszukiwanie potencjalnych preparatów przeznaczonych zarówno do diagnostyki (radiofarmaceutyki), jak i leczenia chorób nowotworowych.

## ABSTRACT

Cancer chemotherapy over twenty years has been under extremely intensive investigation. Failure in the treatment of neoplasms is due to characteristic features of cancer cells. Their structure delays and decreases the efficacy of drugs administered orally or intravenously. Therefore, greater emphasis is placed on the development of new molecular studies. The development of particular molecular diagnostic methods is based on new advances in immunology, genetics and nuclear medicine.

Nuclear medicine concentrates on the diagnostics and treatment of various diseases, including neoplasms treated by means of radiopharmaceuticals [5]. The isotope most commonly used as a source of  $\gamma$  radiation for radiopharmaceuticals is technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ). The complexes of this radiotracer (e.g.  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO – Fig. 1,  $^{99m}\text{Tc}$ -CB-PAO – Fig. 2,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD – Fig. 3) are widely used for brain imaging. These compounds indicate areas of normal blood supply in the brain, but do not enter hypoxic tumour cells.

The differences in oxygenation level between normal and cancer cells is key strategy used not only in the diagnostics, but also in the treatment of neoplasms. Some compounds [quinone antibiotics (mitomycin C – Fig. 4), nitroimidazoles (metronidazole – Fig. 5, misonidazole – Fig. 6), tirapazamine – Fig. 8] are known as hypoxia selective agents activated in low oxygen concentrations [8–10]. Another strategy used in anticancer therapy aims at the inhibition of angiogenesis in the tumour [2–3]; the other methods limit the growth of tumour – these include use of inhibitory enzymes such as telomerase inhibitors (phosphorothioate oligonucleotides – Fig. 13, cisplatin – Fig. 14) [15–22] and polyamine metabolism inhibitors (DFMO – Fig. 16, MGBG – Fig. 17) [23].

Valuable antineoplastic drugs originate from natural sources. Currently, the derivatives of acronycine – Fig. 26 and spongistatin – Fig. 27 are being investigated. Natural compounds with a documented anticancer activity include, for example, taxol – Fig. 23, etopozide – Fig. 24A and tenipozide – Fig. 24B [24–25, 27].

New directions in the research of new compounds for use in the diagnostics and treatment of neoplastic diseases are closely related to the development of molecular studies which offer explanation of complex pathophysiology of tumours on molecular level. Also medical chemistry plays an important role in modern investigation methods, such as molecular modelling.

## WSTĘP

Niepowodzenia w leczeniu guzów litych są związane z ich opornością na stosowane leki. Przyczyną tej oporności jest m.in. charakterystyczna struktura nowotworów, która znacznie opóźnia i zmniejsza skuteczność działania preparatów podawanych drogą doustną i dożylną. Do niedawna w walce z chorobami nowotworowymi lekarze stosowali jedynie zabiegi operacyjne lub napromieniowanie. Dziś, mimo iż znajomość patologii chorób nowotworowych ciągle jeszcze jest fragmentaryczna, w wyniku prowadzonych badań molekularnych możliwe jest stosowanie coraz doskonalszych metod diagnostycznych, przez co terapia przeciwnowotworowa staje się z dnia na dzień skuteczniejsza.

### 1. PATOLOGIA ROZWOJU NOWOTWORU

W procesie nowotworzenia dochodzi do uszkodzenia materiału genetycznego pod wpływem działania czynników patogennych (m.in. mutacje genetyczne, wirusy uszkadzające materiał genetyczny komórek, np. wirus SV 40 lub JC, szkodliwe czynniki fizyczne i chemiczne, jak np. zanieczyszczenie środowiska, promieniowanie radioaktywne, palenie tytoniu). Konsekwencją zmiany komórkowej informacji genetycznej, przekazywanej do komórek nowo powstających, jest ich niekontrolowana proliferacja (mnożenie się komórek). W tym patologicznym procesie tworzenia się nowotworów zasadniczą rolę odgrywają tzw. geny regulatorowe [2–3], które na poziomie molekularnym odpowiedzialne są za transformację komórki prawidłowej w komórkę rakową. Dzielą się one na dwie przeciwstawne grupy genów kontrolujących cykl wzrostu komórki. Pierwszą z nich stanowią geny związane z regulacją proliferacji i różnicowania komórek – tzw. protoonkogeny, a ich mutacje mogą powodować wzmożony wzrost komórek. Natomiast mutacje zachodzące w obrębie genów supresorowych (antyonkogenów hamujących nowotworzenie) upośledzają komórkowe mechanizmy hamujące jej nadmierny wzrost. Tak więc skutkiem zaistniałych mutacji są niczym nie ograniczone podziały komórkowe i w efekcie rozwój guza. Początkowo rośnie on w zdrowej tkance, korzystając z jej unaczynienia. W miarę rozrastania wytwarza własne, nierównomiernie rozgałęzione, często porowate naczynia krwionośne, które stanowią zaledwie ok. 10% objętości guza. Pozostałą przestrzeń (więcej niż połowę objętości nowotworu) wypełnia bogata w kolagen tkanka śródmiąższowa, która otacza komórki nowotworowe i może je oddzielać od naczyń zdrowych tkanek [1]. To nierównomierne zaopatrzenie guza w krew powoduje niskie stężenie tlenu w tkankach nowotworowych, przez co są one odporne na działanie leków przeciwnowotworowych i radioterapię. Niedotlenienie komórek nowotworowych oraz mutacje onkogenów i genów supresorowych powodują aktywację m.in. enzymów proteolitycznych (proteazy, enzymy degradujące białka w procesie hydrolizy wiązań pep-

tydowych) i genu kodującego naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF). W obrębie nowotworu rozpoczyna się proces wytwarzania nowych naczyń krwionośnych, które powstają z proliferujących śródbłonek istniejących już naczyń krwionośnych. Proces ten, zwany angiogenezą, powoduje lepsze zaopatrzenie patologicznych komórek w składniki odżywcze i czynniki wzrostowe. W wyniku tych zmian rozpoczyna się wzrost inwazyjny nowotworu, czego konsekwencją są przerzuty [2–3].

## 2. DIAGNOSTYKA CHOROÓB NOWOTWOROWYCH

Ze względu na bariery utrudniające leczenie, a wynikające ze specyficznej budowy guza i jego szybkiej inwazyjności, kładzie się coraz większy nacisk na rozwój nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej, ponieważ wczesne rozpoznanie choroby pozwala na skuteczną terapię. Osiągnięcia w dziedzinie immunologii i genetyki są podłożem rozwoju czułych i specyficznych metod diagnostyki molekularnej, dzięki którym możliwe jest wykrycie pojedynczych komórek nowotworowych wśród komórek zdrowych. Poszukiwania komórek rakowych za pomocą znakowanych przeciwciał (immunoscintygrafia – *badanie rozmieszczenia i koncentracji przeciwciała znakowanego radioizotopem w obrębie organizmu lub określonego narządu za pomocą gammakamery lub scyntygrafu* i immunohistochemia – *badanie czynności, rozwoju i budowy tkanek za pomocą przeciwciał znakowanych radioizotopem*) obarczone są błędem wynikającym z niskiej swoistości tych metod. Stąd też dalsze badania nad udoskonalaniem diagnostyki doprowadziły do opracowania metody RT-PCR (*reverse transcription followed by the polymerase chain reaction*), gdzie badanym materiałem jest mRNA kodujący cząsteczki antygenów lub enzymów charakterystycznych dla danego nowotworu. Natomiast w metodzie MASA (*mutant allele – specific amplification*) możliwe jest wykrycie mutacji DNA charakterystycznych dla danego nowotworu [4].

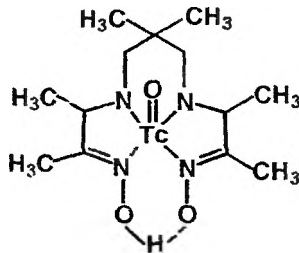
Kolejnym krokiem w rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych są badania nad sposobem wykrywania aktywności telomerazy – enzymu specyficznego dla komórek nowotworowych, który warunkuje im nieśmiertelność. Ostatnie osiągnięcia w tej dziedzinie dotyczą również możliwości wykorzystania inhibitorów telomerazy w terapii przeciwnowotworowej, o czym będzie mowa dalej.

W poszukiwaniu substancji wybiórczo działających na jeden punkt uchwytu (*target*) oraz odznaczających się dużą aktywnością wewnętrzną przysła z pomocą medycyna nuklearna. Jest to młoda specjalność, której dynamiczny rozwój przypadł na ostatnie dwudziestolecie. Jej zadaniem jest diagnostyka i leczenie wielu chorób przy zastosowaniu radiofarmaceutyków. W radiodiagnostyce wykorzystuje się substancje znakowane radioizotopami emitującymi promieniowanie  $\gamma$  ( $^{99m}\text{Tc}$  – technet,  $^{111}\text{In}$  – ind,  $^{131}\text{I}$  – jod). Stosowane

w śladowych ilościach kumulują się w odpowiednich narządach i mogą być wykryte za pomocą gammascyntygrafii [5]. Radioizotopy podawane w bardzo małych dawkach są pozbawione mierzalnego wpływu na ustrój człowieka, przez co w większości nie wywierają własnego działania farmakologicznego. Przykładem wyjątku może być *m*-jodobenzylguanidyna znakowana jodem ( $^{131}\text{I}$ ), która jako analog noradrenaliny może wywierać uboczne działanie adrenergiczne (pobudzające receptory adrenergiczne). Objawia się to tachykardią (częstoskurcz) oraz przejściowym podwyższeniem ciśnienia spowodowanym zbyt szybkim podaniem.

Najbardziej popularnym izotopem, stosowanym w medycynie jako źródło promieniowania dla radiofarmaceutyków, jest technet ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Popularność tego radioizotopu jest spowodowana łatwym sposobem pozyskiwania oraz korzystnymi właściwościami fizycznymi, takimi jak: okres półtrwania, energia promieniowania, a także szybka dystrybucja jego kompleksów. Czas połowicznego rozpadu tego izotopu wynosi 6 godzin, a rozpad następuje do Tc-99 z wydzieleniem promieniowania  $\gamma$ .  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jest otrzymywany w wyniku rozpadu Mo-99 w generatorze jądrowym i izolowany jest w postaci nadtechnecjanu sodowego ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) [5].

Kompleksy tego metalu zostały wykorzystane do obrazowania czynności wielu narządów, np. kości, nerek czy mózgu. Pierwszym preparatem technetowym zastosowanym do badania ukrwienia mózgu był kompleks  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  z dioksymem 1,2,5,8,9-heksametylo-3,7-diazanonano-1,9-dionu, oznaczony symbolem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO. Radiofarmaceutyk ten został zarejestrowany pod nazwą Ceretec (rys. 1).

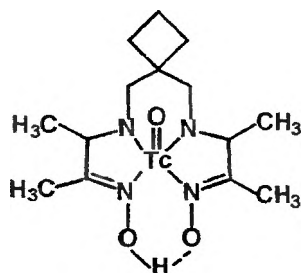


Rys. 1.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO

Kompleks ten jest lipofilny ( $\log P = 1$ ) i obojętny (nie jest obdarzony ładunkiem) [6]. Prawdopodobnie jest on transportowany do komórek mózgowych na zasadzie dyfuzji biernej, gdzie tworzy hydrofilny, niezdolny do powrotu (retencja) kompleks z wewnątrzkomórkowym glutationem i dzięki temu jest zatrzymywany w mózgu [7].

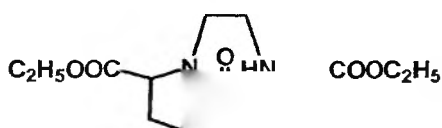
Kolejnym preparatem stosowanym do badań przepływu mózgowego krwi jest  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CB-PAO (rys. 2) — analog strukturalny preparatu Ceretec.



Rys. 2.  $^{99m}\text{Tc}$ -CB-PAO

Trwałości tych kompleksów *in vivo* są porównywalne, a obraz ukrwienia mózgu otrzymany przy zastosowaniu  $^{99m}\text{Tc}$ -CB-PAO jest podobny do obrazu uzyskanego za pomocą  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO [5].

Innym radiofarmaceutykiem wykorzystywanym do badań mózgu jest kompleks technetu z estrem dietylowym 1,1-etylenobiscysteiny —  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (rys. 3).

Rys. 3.  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD

Istnienie w trzech formach stereochemicznych (l, l; d, l; d, d) kompleksu  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD powoduje zróżnicowaną aktywność farmakologiczną tego preparatu. Każda z tych form ma zdolność pokonywania bariery krew-mózg, jednakże stopień retencji w komórkach mózgowych dla formy l, l jest największy, a dla pozostałych diastereoizomerów układu się następująco: d, l > d, d. Przypuszcza się, że różnice te spowodowane są odmienną szybkością hydrolizy grup estrowych *in vivo*. Kompleks  $^{99m}\text{Tc}$ -l,l-ECD dyfunduje do komórek, w których na drodze katalizowanej enzymatycznie, stereospecyficznej i specyficznej tkankowo deestryfikacji jest przekształcany do mono- i dikwasów. Formy te jako mniej lipofilowe zostają zatrzymane wewnątrz komórek mózgowych, a następnie szybko usuwane są przez nerki [5]. Specyfika tych preparatów, stosowanych do oceny ukrwienia mózgu i wykrywania guzów mózgu, polega na tym, że ukazują one miejsca prawidłowego ukrwienia, a nie wnikają do zmienionych patologicznie ognisk. Tak więc w wyniku badania miejsca zmienione chorobowo (niedotlenione komórki nowotworu we wczesnej fazie jego rozwoju) będą pozbawione radioizotopu.

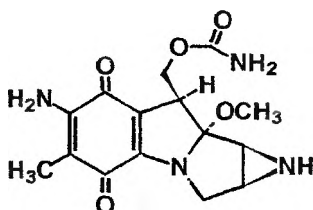
### 3. STRATEGIE TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

#### 3.1. POSZUKIWANIA PREPARATÓW O WŁAŚCIWOŚCIACH BIOREDUKCYJNYCH

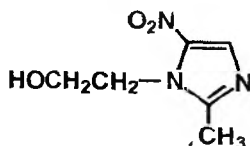
Charakterystyczna dla guzów hipoksja (niedotlenienie) stanowi punkt uchwytu nie tylko w diagnostyce, ale także w terapii przeciwnowotworowej. Stosowanie leków aktywowanych hipoksją wykorzystuje się we wczesnej fazie wzrostu nowotworu. Małe guzy mają bowiem bardziej jednolity układ krążenia i niższe ciśnienie śródmiąższowe, co stwarza warunki do łatwiejszej penetracji lekowej. Celem terapii opierającej się na tego typu preparatach jest zniszczenie zarówno unaczynienia nowotworu, jak i komórek nowotworowych (strategia mieszana).

Hipoteza dotycząca bioredukcyjnego aktywowania związków w niedotlenionych tkankach znalazła potwierdzenie w badaniach, które doprowadziły do wyodrębnienia kilku substancji o aktywności cytotoksycznej i selektywnym powinowactwie do patologicznych komórek nowotworowych. Cechą charakterystyczną tych połączeń są ugrupowania o właściwościach utleniających. Do tego typu związków należą [8–10]:

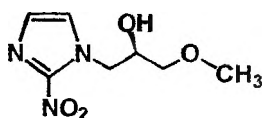
- antybiotyki chinonowe, z których prototypowym lekiem jest mitomycyna C (rys. 4);
- pochodne nitroimidazolu, do których należą m.in.: metronidazol (rys. 5), misonidazol (rys. 6), 1-(3-azirydino-2-hydroksypropylo)-2-nitroimidazol (rys. 7). Związki te oprócz selektywnego działania cytotoksycznego odgrywają rolę substancji uwrażliwiających tkankę nowotworową na radioterapię;



Rys. 4. Mitomycyna C

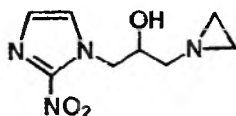


Rys. 5. Metronidazol

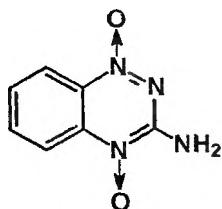


Rys. 6. Misonidazol

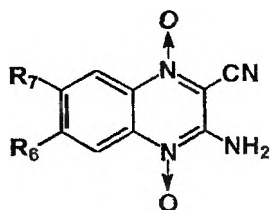
— di-N-tlenki 1,2,4-benzotriazyny, wśród których tirapazamina (rys. 8) jest prototypowym związkiem wprowadzonym do klinik o bioredukcyjnym cytotoksycznym mechanizmie działania. Duża selektywność w działaniu tirapazaminy jest wynikiem jej wysokiej specyficznej toksyczności wobec komórek nowotworowych przy niskiej prężności tlenu. Aktywność farmakologiczna tego związku dała początek poszukiwaniom nowych pochodnych wśród pochodnych chinoksaliny. Pochodne 1,4-di-N-tlenku chinoksaliny (rys. 9) wykazały większą selektywność w warunkach niedotlenienia niż tirapazamina.



Rys. 7. 1-(3-aziridyno-2-hydroksypropylo)-2-nitroimidazol

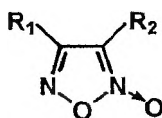


Rys. 8. Tirapazamina



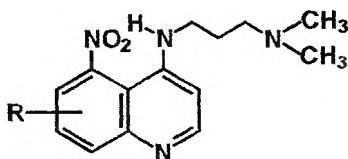
Rys. 9. Pochodne 1,4-di-N-tlenku chinoksaliny

Dalsze poszukiwania selektywnie działających cytotoksycznych związków aktywowanych w warunkach niedotlenienia doprowadziły do zsyntetyzowania i przebadania pod kątem działania przeciwnowotworowego pochodnych N-tlenku 1,2,5-oksadiazolu (rys. 10) [11]. Przeprowadzone testy dowiodły, że związki te są aktywne w warunkach hipoksji, ale w większości ich działanie

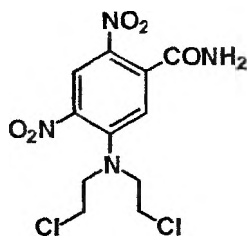


Rys. 10. Pochodne N-tlenku 1,2,5-oksadiazolu

pozbawione jest selektywności. Podobne właściwości mają pochodne 4-(alkiloamino)-5-nitrochinoliny (rys. 11) [12]. Związki te charakteryzują się dużą selektywnością w stosunku do niedotlenionych komórek nowotworowych *in vitro*, ale nie są aktywne jako selektywne, cytotoksyczne preparaty *in vivo*. Natomiast pochodne 5-[N,N-bis-(2-chloroetylo)amino]-2,4-dinitrobenzamid (rys. 12) oraz kompleksy kobaltu (III) z alifatycznym ligandem iperytowym zostały zaproponowane jako nowa grupa cytotoksycznych, aktywowanych w warunkach hipoksji proleków zdolnych do dyfuzji [13–14]. Mechanizm działania tych preparatów zakłada, że będą one penetrowały do jądra hipoksji i tam uwalniały potencjalne cytotoksyny, które z kolei będą dyfundować i zabijać otaczające komórki o obniżonym stężeniu tlenu.



Rys. 11. Pochodne 4-(alkiloamino)-5-nitrochinoliny



Rys. 12. Pochodne 5-[N,N-bis-(2-chloroetylo)amino]-2,4-dinitrobenzamid

Zastosowanie leków o bioredukcyjnym mechanizmie działania stanowi próbę pokonania problemu niedotlenienia w walce z chorobami nowotworowymi. Przez długi czas rozpoznawano tlen jako główny radiouwrażliwiacz, dlatego też udział niedotlenionych komórek guza w odporności na napromieniowywanie ograniczał radioterapię. Dziś wiadomo, że niedotlenienie, jakie panuje w komórkach guza, stanowi problem nie tylko dla radioterapii, ale także dla chemioterapii. Stąd też powstał pomysł zastosowania terapii skojarzonej, gdzie stosuje się połączenie działania leków aktywowanych hipoksją z radioterapią, terapią dynamiczną czy właściwą chemioterapią. Wynika z tego, iż niedotlenienie, jakie panuje w komórkach nowotworowych, stanowi z jednej strony wadę ograniczającą możliwość przeciwdziałania szerzącej się chorobie, a z drugiej strony może być wykorzystane jako podstawa do osiągnięcia wysokiej selektywności preparatów w stosunku do komórek guza.

### 3.2. PREPARATY WPŁYWAJĄCE NA ANGIOGENEZĘ NOWOTWORÓW

Inną drogą kontrolowania wzrostu guza jest działanie ukierunkowane na hamowanie rozwoju jego unaczynienia [2–3]. Działanie takie można uzyskać poprzez:

1) hamowanie angiogenezy (hamowanie aktywacji, proliferacji i ukierunkowanej migracji komórek śródbłonna nowotworu), co opiera się na stosowaniu czynników hamujących rozwój tego procesu, np.:

- angiotensyny, endostatyny;
- inhibitorów migracji komórkowej (m.in.: taksolu, winblastyny, kortykosteroidów, antybiotyków – herbimycyny, bleomycyny, interferonu  $\alpha$ , heparyny);

- czynników hamujących rozkład błony podstawnej (m.in. inhibitorów metaloproteaz: TIMP-1, TIMP-2, steroidów, antybiotyków – pochodnych distamycyny A);

- inhibitorów proliferacji komórek śródbłonkowych (m.in. czynnik płytkowy 4, retinoidy, antagoniści receptora VEGF – tyrozynowych kinaz, antagoniści czynników wzrostowych bFGF i VEGF, antybiotyki: rapamycyna, pochodne antracykliny TAN 1120);

- inhibitorów rekonstrukcji naczyń (m.in. przeciwciało przeciwko integrynie  $\alpha_v\beta_3$ , syntetyczne laminiany);

2) niszczenie naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu, co uzyskuje się poprzez:

- podawanie leków, np. misonidazolu, melfalanu;
- stosowanie hipertermii, terapii fotodynamicznej i genowej oraz stosowanie immunotoksyn;

3) strategię mieszaną powodującą niszczenie naczyń i komórek nowotworowych przez:

- radioterapię;
- łączenie cytostatyków hamujących wzrost nowotworu z czynnikami antyangiogennymi;
- leki aktywowane hipoksją.

Zastosowanie leków hamujących złożony proces angiogenezy nowotworowej pozwoliło na poznanie jeszcze jednego punktu uchwytu w terapii chorób nowotworowych, jakim są komórki śródbłonna. Leki te, mimo iż są pozbawione bezpośredniego wpływu na komórki nowotworowe, mogą stanowić uzupełnienie terapii ukierunkowanej na zahamowanie postępu choroby poprzez przywrócenie równowagi między proliferacją i apoptozą komórek nowotworowych.

Najlepszą terapią, która położyłaby kres zmaganiom w pokonywaniu barier utrudniających wnikanie leków do miejsc patologicznie zmienionych, byłoby całkowite zniszczenie układu naczyniowego guza, co doprowadziłoby do zagłodzenia i ostatecznego zniszczenia komórek nowotworowych. Narazie stosuje się terapie umożliwiające obejście barier utrudniających penetrację lekową.

Jest to możliwe dzięki zastosowaniu leków o niskim ciężarze cząsteczkowym, które szybko dyfundują z układu naczyniowego. Przykładem takich metod leczenia jest terapia abzymowa i liposomowa. Strategia z wykorzystaniem abzymu (cząsteczka przeciwciała specyficznego dla któregoś z białek guza połączona z cząsteczką enzymu aktywującego prolek) pozwala przewyciężyć barierę aktywacji leku w warunkach środowiska panującego w komórkach guza. W przypadku zastosowania tej terapii wprowadza się do krwi najpierw duże dawki nieszkodliwego abzymu w celu jego nagromadzenia się w guzie. Po całkowitym przeniknięciu abzymu z naczyń krwionośnych do komórek guza podaje się prolek, który drogą dyfuzji dostaje się do tkanki śródmiąższowej guza i tam ulega aktywacji i rozprzestrzenia się w całej objętości guza, wywierając działanie cytotoksyczne. Inaczej jest w przypadku terapii liposomowej. Zastosowanie tej metody pozwala na uniknięcie kłopotów związanych z penetracją leków w obrębie miejsc patologicznie zmienionych. Lek wstrzykiwany jest do organizmu w postaci liposomu. Liposom ten przenika z naczyń krwionośnych do tkanki śródmiąższowej guza, gdzie uwalniany z niego lek penetruje całą objętość guza. Niestety wadą tego typu strategii jest fakt, iż związki o małym ciężarze cząsteczkowym równie szybko opuszczają komórki guza, jak szybko do niego przenikały oraz szybko ulegają degradacji, co może zmniejszać czas ich działania cytotoksycznego [1].

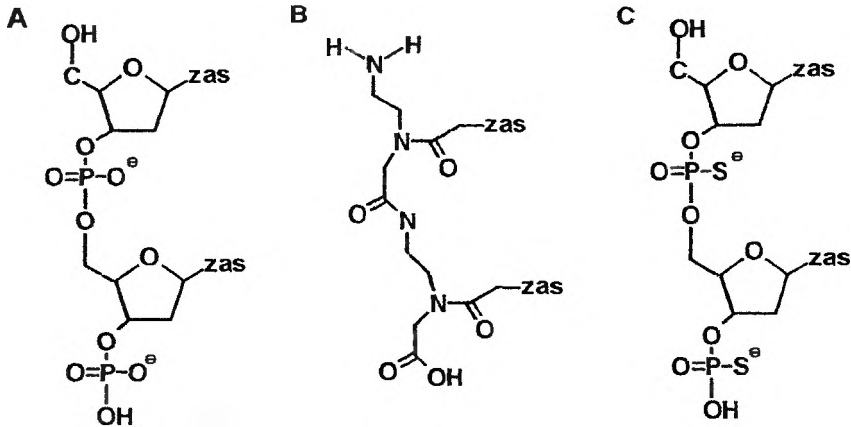
### 3.3. TELOMERAZA JAKO OBIECUJĄCY PUNKT UCHWYTU W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Poznanie złożonej patofizjologii komórek nowotworowych pozwala odkryć nowe punkty uchwytu dla terapii przeciwnowotworowej. Poszukiwania nowych strategii w leczeniu nowotworowym doprowadziły m.in. do rozwoju badań nad zastosowaniem inhibitorów aktywności telomerazy jako potencjalnych czynników hamujących wzrost komórek rakowych. W toku przeprowadzonych badań stwierdzono, iż enzym ten wykazuje istotną aktywność w komórkach nowotworowych w porównaniu z komórkami zdrowymi, gdzie występuje w znacznie mniejszym stężeniu. Można zatem wysunąć koncepcję o specyficzności tego enzymu dla komórek nowotworowych i zaproponować mechanizm hamowania jego aktywności jako nowy cel w terapii przeciwnowotworowej. Telomeraza jest dużym enzymem rybonukleoproteinowym o charakterze odwrotnej transkryptazy z własną matrycą RNA. Enzym ten jest wysoce procesywny – dołącza setki nukleotydów do nici DNA, stabilizując w ten sposób zakończenia chromosomów zwanych telomerami. Telomerowy DNA zawiera tandemowo powtarzane sekwencje heksanukleotydów TTAGGG bogate w guaninę [15–16].

W wyniku fizjologicznych procesów podziału komórek dochodzi do skrócenia długości telomerów do wartości krytycznych, co prowadzi do z góry

zaprogramowanego komórkowego procesu starzenia i w konsekwencji do obumierania komórek. W komórkach transformowanych następuje upośledzenie tego mechanizmu poprzez aktywację telomerazy, która stale odbudowuje utracone fragmenty DNA, przez co zapewnia nieśmiertelność komórkom nowotworowym. Przeciwdziałanie temu procesowi jest możliwe dzięki zastosowaniu odpowiednich inhibitorów telomerazy, jak np. komplementarnych nici peptydowych kwasów nukleinowych (PNA), które rozpoznają RNA ludzkiej telomerazy na zasadzie antysensowej (komplementarnej) strategii [17] i mogą się z nią łączyć poprzez wiązania zasad purynowych i pirymidynowych, hamując w ten sposób jej aktywność. Mechanizm ten charakteryzuje się wysokim powinowactwem i specyficznością w swoim działaniu [17–19].

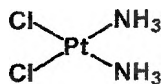
Inhibitorami aktywności telomerazy są także oligomery fosforosiarkowe (oligomery PS) (rys. 13), które w odróżnieniu od peptydowych kwasów nukleinowych mogą wiązać się z RNA, wykorzystując interakcje elektrostatyczne (swoją ujemny ładunek), i w ten sposób blokują aktywność telomerazy. Powiązanie to odbywa się na zasadzie niekomplementarności nici i być może stąd bierze się słabsze działanie fosforosiarkowych oligonukleotydów. Wynika z tego, że peptydowe kwasy nukleinowe charakteryzują się powinowactwem i specyficznością w rozpoznawaniu rybonukleoprotein i mogą wpływać na ich enzymatyczną aktywność [19].



Rys. 13. Chemiczna struktura: (A) DNA, (B) PNA, (C) oligomery PS

Zahamowanie aktywności telomerazy może być także uzyskane poprzez działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy, jak np. 3'-azydo-3'-dezoksytymidyny i inne nukleozydy: 7-deaza-2'-dezoksyguanozyno-5'-trójfosforanowa i 7-deaza-2'-dezoksyadenozyno-5'-trójfosforanowa [20–21].

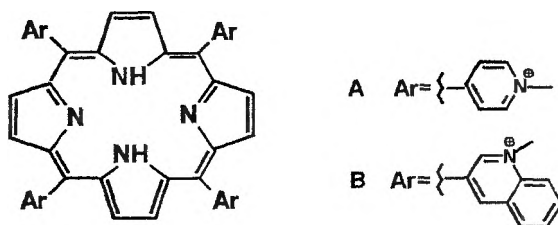
Do inhibitorów aktywności telomerazy należy również cisplatyna (rys. 14). Działa ona poprzez tworzenie trwałych adduktów G-Pt-G w regionie DNA\RNA niezbędnym dla ekspresji telomerazy. Dokładny mechanizm powstawania tych



Rys. 14. Cisplatyna

adduktów nie jest jeszcze znany. Jedną z zaproponowanych hipotez zakłada tworzenie połączeń platynowych w powtarzającej się sekwencji telomerowej TTAGGG, druga – możliwość interakcji cisplatyny z grupami sulfhydrylowymi części białkowej enzymu. Istnieją także przypuszczenia, że związek poprzez swoje addukty może uniemożliwiać transkrypcję RNA telomerazy [22].

Charakterystyczna struktura telomerowego łańcucha DNA stała się ostatnio źródłem poszukiwania nowych inhibitorów aktywności telomerazy. Rezultatem tych rozważań są badania nad zastosowaniem w leczeniu nowotworów nowej klasy związków, tzw. G-kwartetowych interaktywnych czynników, do których należą m.in.: TMPyP4 (chlorek 5,10,15,20-tetra-(N-metylo-4-pirydylo)porfiry (rys. 15A), QP3 (chlorek 5,10,15,20-tetra(N-metylo-3-chinolilo)porfiry (rys. 15B). Te kationowe porfiryny zostały zidentyfikowane jako czynniki, które stabilizują G-kwartetowe telomery DNA i przez to hamują aktywność telomerazy. Związki te we wstępnych badaniach wykazywały działanie biologiczne (hamowały aktywność telomerazy w bardzo małym stężeniu – rzędu  $\mu\text{mol}$ ), ale pozbawione były właściwości cytotoksycznych w stosunku do komórek patologicznych i zdrowych [20].



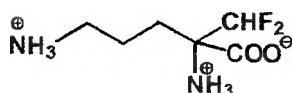
Rys. 15. (A) TMPyP4 – chlorek 5,10,15,20-tetra-(N-metylo-4-pirydylo)porfiry, (B) QP3 – (chlorek 5,10,15,20-tetra(N-metylo-3-chinolilo)porfiry

#### 4. INHIBITORY METABOLIZMU POLIAMIN

Prowadzone przez naukowców kolejne próby podjęcia kontroli wzrostu komórek nowotworowych skłaniają do wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej inhibitorów metabolizmu poliamin. W ostatnim dwudziestoleciu znacznie wzrosło zainteresowanie poznaniem na poziomie molekularnym komórkowej fizjologii poliamin i choć wiedza ta ciągle jeszcze jest fragmentaryczna, to z pewnością można dzisiaj mówić o dużym znaczeniu tych endogennych związków. Obecne we wszystkich komórkach poliaminy: putrescyna, spermidyna



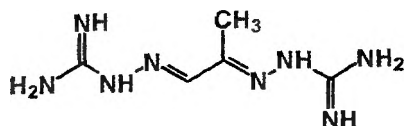
i spermina warunkują wzrost i różnicowanie się komórek zdrowych i patologicznych, a ich stężenia podlegają komórkowej kontroli. Stąd wzrosła świadomość konieczności wykorzystania metabolizmu poliamin jako następnego punktu uchwytu w terapii przeciwnowotworowej. W toku dokonanych doświadczeń ustalono możliwość ograniczenia szybkiej proliferacji komórek patologicznie zmienionych przez zahamowanie aktywności dekarboksylazy ornitynowej (ODC), enzymu katalizującego reakcję przemiany ornityny w putrescynę. Dlatego też synteza specyficznych dla tego enzymu inhibitorów stała się logicznym działaniem przeciwko szerzącej się chorobie nowotworowej. Potencjalnych inhibitorów biosyntezy poliamin poszukiwano wśród syntetycznych analogów ornityny, putrescyny, a także argininy i agamantyny. Jednym z pierwszych nieodwracalnych, enzymatycznie aktywowanych inhibitorów dekarboksylazy ornitynowej, który blokuje biosyntezę poliamin *in vivo*, jest DFMO – difluorometyloornityna (rys. 16). Pod wpływem tego związku, podawanego w odpowiednich



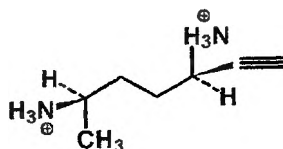
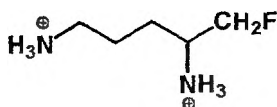
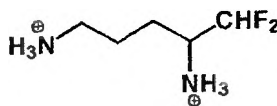
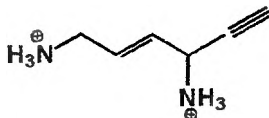
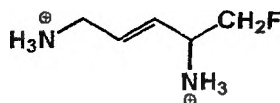
Rys. 16. DFMO – difluorometyloornityna

dawkach i z odpowiednią częstotliwością, zmniejszał się poziom amin, z wyjątkiem stężenia sperminy. Stan taki tłumaczy długi okres półtrwania sperminy i być może niekompletna blokada dekarboksylazy ornitynowej. DFMO wywierał doskonałe efekty terapeutyczne w doświadczeniach prowadzonych na wielu kulturach komórek nowotworowych i na komórkach nowotworów zwierzęcych. Jednak zastosowanie tego preparatu w leczeniu ludzkich nowotworów okazało się mało skuteczne. Wysoka specyficzność działania DFMO, szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej *in vitro*, zdolność przekształcania metabolizmu proliferujących komórek i hamowanie ich wzrostu oraz minimalne właściwości toksyczne spowodowały wykorzystanie tego preparatu w chemioterapii kombinowanej – w połączeniu np. z interferonem (czerniak złośliwy) lub z innym inhibitorem metabolizmu poliamin, tj. metyloglioksalem bis(guanylohydrazonu) MGBG (rys. 17) – w leczeniu guzów mózgu [23].

6-Heptyno-2,5-diamina ( $\delta$ -metyloacetyleno putrescyna – MAP) (rys. 18), analog innej poliaminy – putrescyny, wykazał korzystne właściwości terapeutyczne. Związek ten jest również mało toksyczny dla komórek niezmiennych chorobowo, choć 10-krotnie silniejszy w działaniu niż DFMO. Innymi analogami putrescyny, które nieodwracalnie hamowały ODC *in vitro* i *in vivo*, są  $\alpha$ -monofluorometyloputrescyna (rys. 19) i  $\alpha$ -difluorometyloputrescyna (rys. 20), ale związki te okazały się mniej aktywne niż MAP. Efektywnymi inhibitorami ODC *in vivo* były analogi dehydroputrescyny: *trans*-heks-2-en-5-yn-1,4-diamina (rys. 21) i (E)-2-(fluorometylo)dehydroputrescyna (rys. 22). Związki te nie znalazły uznania ze względu na dużą toksyczność [23].



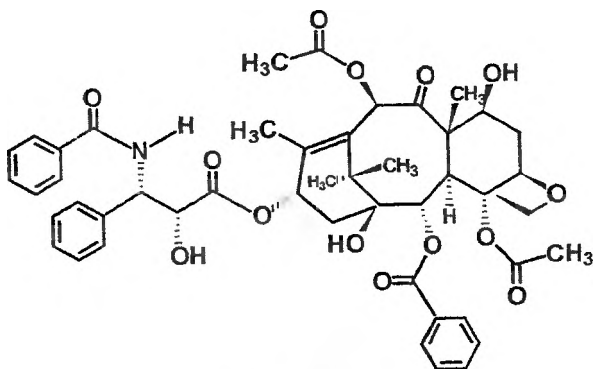
Rys. 17. MGBG – metyloglikosal bis(guanylohydrzonu)

Rys. 18. MAP –  $\delta$ -metyloacetylenoputrescynaRys. 19.  $\alpha$ -monofluorometyloputrescynaRys. 20.  $\alpha$ -difluorometyloputrescynaRys. 21. *trans*-heks-2-en-5-yn-1,4-diamina

Rys. 22. (E)-2-(fluorometylo)dehydroputrescyna

## 5. POSZUKIWANIA NOWYCH SUBSTANCJI POCHODZENIA NATURALNEGO O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Nowe leki o działaniu przeciwnowotworowym są poszukiwane nie tylko wśród substancji syntetycznych, ale także wśród naturalnych substancji pochodzenia roślinnego. Właściwości takie posiada paklitaksel (rys. 23) – pseudoalkaloid diterpenowy, wprowadzony do lecznictwa pod nazwą handlową taxol, pozyskiwany z kory amerykańskiego cisa *Taxus brevifolia* [24–25]. Struktura i mechanizm działania tego leku nie przypomina żadnego innego dostęp-



Rys. 23. Paklitaksel

nego leku przeciwnowotworowego, a jego odkrycie pozwoliło poznać jeszcze jeden mechanizm działania przeciwnowotworowego. Paklitaksel działa na mikrotubule – cylindryczne struktury zbudowane z białka tubuliny. Stanowią one jeden z trzech głównych składników cytoszkieletu komórki, a ich dynamiczna niestabilność (zdolność do szybkiej polimeryzacji jednych mikrotubul i równoczesnej depolimeryzacji innych) jest wykorzystywana podczas formowania wrzeciona mitotycznego i rozdzielania siostrzanych chromosomów podczas mitozy. Taksol promuje tworzenie się mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizuje je przez zapobieganie procesowi depolimeryzacji. Ich stabilizacja powoduje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji układu mikrotubul niezbędnych do pełnienia życiowo ważnych funkcji w trakcie interfazy i mitozy, co prowadzi do apoptozy komórek [24–25].

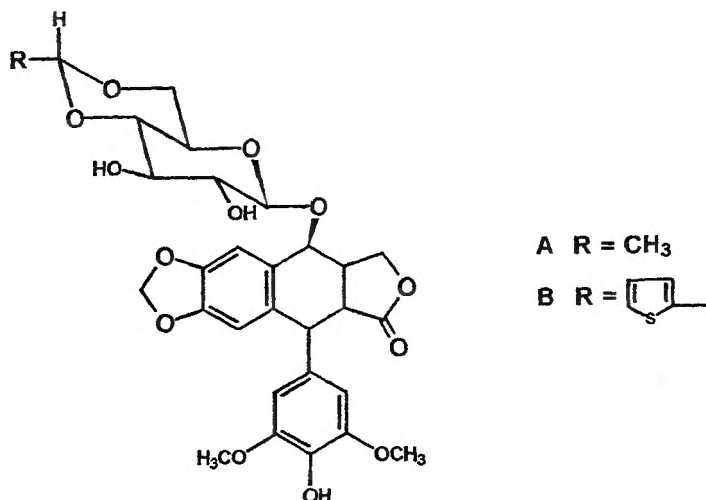
W odróżnieniu od taksolu, winkrystyna i winblastyna [26] oraz winorelbina [29] – alkaloidy *Catharanthus roseus* – hamują polimeryzację tubuliny.

Inny mechanizm działania charakteryzuje podofilotoksynę i jej pochodne – etopozyd (rys. 24A) i tenipozyd (rys. 24B). Leki te zaliczane są do inhibitorów topoizomerazy II [27].

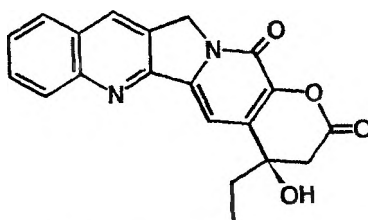
Inhibitorem topoizomerazy I i II jest kamptotecyna (rys. 25) – alkaloid izolowany z chińskiego drzewa *Comptoteca acuminata* [28].

W 1999 roku S. Kolmunzer dokonał przeglądu aktualnego stanu badań nad substancjami naturalnymi o działaniu przeciwnowotworowym [29]. Opisanie przez niego nowe, izolowane z surowców roślinnych związki to:

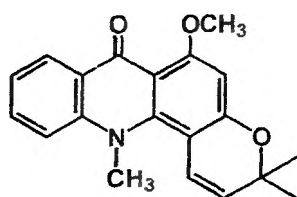
- pochodne akronycyny, alkaloidu akrydynowego, posiadające szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego (rys. 26);
- haringtonina, alkaloid pozyskiwany z wiecznie zielonego drzewa *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea*;
- eliptyna, półsyntetyczna pochodna eliptycyny, która jest pozyskiwana z różnych gatunków *Ochrosia* sp.;
- fillantozyd, glikozyd terpenowy izolowany z drzewa *Phyllanthus acuminatus*;



Rys. 24. (A) Etopozyd, (B) Tenipozyd

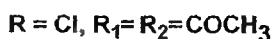
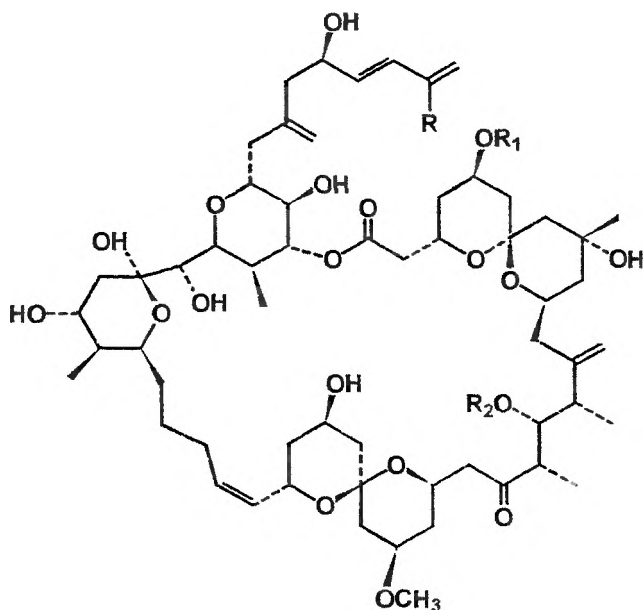


Rys. 25. Kamptotecyna



Rys. 26. Pochodne akronycyny

- ipomeanol, pochodna furanu pozyskiwana z *Ipomea batatas*, tzw. słodkich ziemniaków zakażonych grzybem;
- acetogeniny z rodziny *Annonaceae*, substancje należące do różnych grup chemicznych i różnych źródeł naturalnych. Cechą wspólną tych związków jest długi łańcuch alkilowy i końcowy nienasycony  $\beta$ -metylolakton;
- spongistatyny, makrocykliczne laktony izolowane z jasnych gąbek z rodziny *Hyrtilios* żyjących na wodach Oceanu Indyjskiego w pobliżu archipelagu Malediwy (rys. 27);



Rys. 27. Spongistatyna 1

- dolastatyny, głównie dolastatyna – dekapeptyd izolowany z gąbek *Dolabella* sp. występujących w pobliżu wyspy Mauritius;
- bryostatyny, izolowane w Zatoce Meksykańskiej;
- sesterstatyny, grupa związków rzadko występujących w naturze, pozyskiwanych z różnych gatunków czarnych gąbek [29].

## ZAKOŃCZENIE

Kierunki poszukiwania nowych preparatów przeznaczonych zarówno dla celów diagnostyki, jak i leczenia chorób nowotworowych są ściśle powiązane z rozwojem badań molekularnych, dzięki którym możliwe jest poznawanie na poziomie molekularnym złożonej patofizjologii guzów. Dużą rolę odgrywa w tych badaniach chemia medyczna w zakresie nowoczesnych metod poszukiwania nowych leków, do których należy modelowanie cząsteczkowe [30, 31].

Poznanie budowy komórek nowotworowych i procesów zachodzących w ich wnętrzu wyjaśnia przyczyny nieprzydatności wielu preparatów w leczeniu *in vivo*, mimo iż w badaniach przeprowadzonych *in vitro* charakteryzowały się one dużą aktywnością. Z drugiej strony dzięki badaniom molekularnym odkrywane są nowe punkty uchwytu w terapii przeciwnowotworowej, przez co walka z chorobą nowotworową może stać się skuteczniejsza.

## PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] K. Jain, *Bariery utrudniające wnikanie leków do guzów litych*, Świat Nauki, 1994, 36.
- [2] Cz. Radzikowski, A. Opolski, J. Wietrzyk, *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1998, **52**, 553.
- [3] M. Wojtukiewicz, E. Matuszewska, L. Zimnoch, *ibid.*, 1998, **52**, 577.
- [4] G. Nawrocki, M. Nowacki, *Nowotwory*, 1999, **49**, 94.
- [5] *Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice*, Ed. Ch. B. Sampson, Addenbrooke's Hospital Cambridge, UK, Gordon and Breach Publishers, 1995.
- [6] R. D. Neirinckx, L. R. Canning, D. P. Nowotnik, *J. Nucl. Med.*, 1987, **28**, 191.
- [7] R. D. Neirinckx, J. F. Burke, R. C. Harrison, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1988, **8**, 4.
- [8] J. M. Brown, *Br. J. Cancer*, 1993, **67**, 1163.
- [9] A. Monge, J. A. Palop, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 1786.
- [10] A. Nunn, K. Linder, H. W. Strauss, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1995, **22**, 265
- [11] A. Monge, A. Lopez de Cerain, *Pharmazie*, 1998, **53**, 758.
- [12] B. G. Siim, G. J. Atwell, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 1381.
- [13] B. D. Palmer, W. R. Wilson, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 2175.
- [14] W. A. Denny, W. R. Wilson, *Reviews*, 1993, **12**, 135.
- [15] J. K. Siwicki, *Nowotwory*, 1997, **47**, 483.
- [16] E. K. Parkinson, *Br. J. Cancer*, 1996, **73**, 1.
- [17] S. E. Hamilton, C. G. Simmons, *Chem. Biol.*, 1999, **6**, 343.
- [18] J. C. Norton, M. A. Piatyszek, *Nat. biotechnol.*, 1996, **14**, 615.
- [19] J. E. Mata, S. S. Joshi, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997, **144**, 189.
- [20] E. Izbicka, R. T. Wheelhouse, *Cancer Res.*, 1999, **59**, 639
- [21] T. M. Fletcher, M. Salazar, *Biochemistry*, 1996, **35**, 15611.
- [22] A. M. Burger, J. A. Double, *Eur. J. Cancer*, 1997, **33**, 638.
- [23] P. P. McCann, A. E. Pegg, A. Sjoerdsma, *Inhibition of Polyamine Metabolism*, Academic Press Inc., Ed. Peter P. Mc Cann, Orlando Floride, 1987.
- [24] P. B. Schiff, J. Font, S. B. Horowitz, *Nature*, 1979, **22**, 655.
- [25] P. B. Schiff, J. Font, S. B. Horowitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1980, **77**, 1561.
- [26] P. Dustin, *Microtubules*, Springer-Verlag, 1984.
- [27] H. Zhang, P. D. Arpa, L. F. Lin, *Cancer Cells*, 1990, **2**, 23.
- [28] Y. Hsiang, L. F. Lin, M. E. Wall, *Cancer Res.*, 1989, **49**, 4385.
- [29] S. Kohlmunzer, *Farmacja Polska*, 1999, **55**, 1, 35.
- [30] *Computer Aided Molecular Design*, Academic Press, NC, San Diego, CA 92101, 1996.
- [31] Ch. Marot, P. H. Chavatte, L. Morion-Allory, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 4453.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 stycznia 2000

## POSTĘPY W STEREOSELEKTYWNYM UTLENIANIU SULFIDÓW

## ADVANCES IN STEREOSELECTIVE SULFOXIDATION

**Jacek Skarżewski, Elżbieta Ostrycharz**

*Institut Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii, Politechnika Wroclawska  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław*

---

Abstract

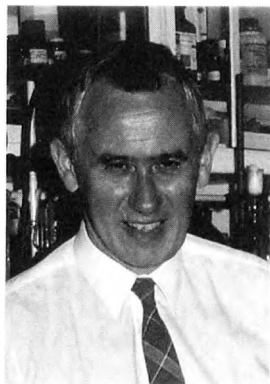
Wstęp

1. Metody otrzymywania nieracemicznych sulfotlenków
2. Utlenianie diastereoselektywne
3. Utlenianie enancjoselektywne
  - 3.1. Utlenianie stechiometryczne
    - 3.1.1. Chiralne oksazirydyny
    - 3.1.2. Utleniacze wykorzystujące chiralne kompleksy Ti(IV) z estrami kwasu winowego
    - 3.1.3. Specjalne efekty wzbogacenia enancjomerycznego
    - 3.1.4. Inne utleniacze wykorzystujące matrycę jonu Ti(IV)
  - 3.2. Utlenianie katalityczne
4. Utlenianie biologiczne
  - 4.1. Procesy mikrobiologiczne
  - 4.2. Reakcje katalizowane enzymami

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Jacek Skarżewski** (dr hab., prof. Politechniki Wrocławskiej) studiował na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej i tam w 1975 r. w Instytucie Chemii Organicznej i Fizycznej doktoryzował się pod kierunkiem Prof. Z. Skrowaczewskiej. Stale związany z tą uczelnią, w latach 1976–1978 odbywał staż postdoktorski w Gunma University (Japonia), a w 1984 r. pracował w Laboratorium Uniwersytetu w Stuttgarcie (Niemcy). W 1986 r. habilitował się, w 1988 został mianowany docentem, a od 1992 jest profesorem nadzwyczajnym w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki, gdzie kieruje

Laboratorium Katalitycznych Metod Syntezy i jest zastępcą dyrektora Instytutu ds. nauki.

Działalność naukowa prof. Skarżewskiego w zakresie chemii organicznej dotyczyła syntezy związków heterocyklicznych, badania kinetyki i mechanizmów reakcji, katalizy micelarnej i międzyfazowej, zastosowania w syntezie katalizowanych reakcji utleniania oraz metod syntezy organicznej i nowych zastosowań znanych już odczynników i reagentów. Obecnie zainteresowania badawcze prof. Skarżewskiego koncentrują się wokół problemów katalizy, a w szczególności katalizowanych metalami przejściowymi reakcji enancjoselektywne.



**Elżbieta Ostrycharz** (mgr inż.) ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, a obecnie jest doktorantką w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki i pracuje nad enancjoselektywną syntezą bis-sulfo-tlenków i ich wykorzystaniem jako chiralnych bloków budulcowych.



## ABSTRACT

The preparation of optically active sulfoxides, useful chiral auxiliaries and synthetic building blocks is reviewed. Beginning with new developments in the non-oxidative synthesis of chiral sulfoxides [6–11], the main part of the survey is devoted to the advances in stereoselective oxidation of the easily available prochiral sulfides.

Firstly, the diastereoselective oxidation of sulfides containing other chiral center is discussed. Remarkable selectivities were obtained in the oxidation with MCPBA [13, 14], *t*-BuOCl [17], and (NaOCl, cat. TEMPO) [19–21]. In the next part the enantioselective oxidation processes are considered. The material is organized according to the character of the oxidant: chiral-stoichiometric methods and chiral catalytic methods. Among stoichiometric chiral oxidants, some of the most important are the Davis oxaziridines. An essential improvement in enantioselectivity was gained by the application of *N*-(phenylsulfonyl)-3,3-dichlorocamphoryloxaziridine [27], [(8,8-dimethoxycamphor)sulfonyl]oxaziridine and ethylene ketal of the respective 8-oxocamphor derivative [29, 30]. Much progress was also observed in oxidations with the Ti(IV)-supported chiral reagents. The Kagan and Modena methods were further elaborated. The highest e.e.s were observed using  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{DET}/\text{H}_2\text{O}$  in 1:2:1 ratio [33] or  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{DET}/i\text{-PrOH}$  (1:4:4) + molecular sieves [34], both with cumyl hydroperoxide. The non-linear enantioselectivity effects (NLE) were found for these systems [36] as a proof for involvement of the chiral dimeric Ti-species. Uemura made an important modification to this oxidant by replacement of diethyl tartrate with Binol [44]. Also chiral 1,2-diols and  $C_3$ -symmetric triols were used as chiral inducers with the Ti-supported system [46–48]. The other approach exploited chiral hydroperoxide obtained *via* biooxidation of hydrocarbon. Thus prepared oxidant gave enantioselective sulfoxidation with ca. 80% e.e. [51].

In the field of catalytic sulfoxidations an important advancement was made by Bolm and Binewald who discovered the system active even at the 0.01% mol level of chiral inducer. The catalyst was *in situ* formed from vanadyl acetylacetonate and (*S*)-(–)-*N*-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)*tert*-leucinol and 30% aqueous hydrogen peroxide was applied as a stoichiometric oxidant. The results attained were within 70–80% e.e. level for simple alkyl aryl sulfoxides [57], and over 91% e.e. for the oxidation of di(*tert*-butyl)disulfide [59]. The catalytic system was further optimized and 75–95% e.e.s were observed for the oxidation of thioanisole, 2-aryl-1,3-dithianes and 1,2-bis(arylthio)ethanes [61]. The other successful catalytic oxidant was the Uemura system ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{Binol}/\text{H}_2\text{O}$ , 5% mol of Binol). In this version the system gave truly enantioselective oxygen transfer (98% e.e.) [64].

Many papers have been published on the application of the biological oxidants and the use of such methods is a feasible alternative to the chemical ones [12, 66, 67]. In particular, the microbiological systems containing fungi *Helmithosporium* were successfully applied for the preparative oxidation of prochiral thioketals and thioacetals, which could not be oxidized by purely chemical means [71]. Also various bacterial strains of *Pseudomonas* sp. were used and, e.g. hexyl methyl and cyclohexyl methyl sulfides were oxidized to the respective sulfoxides with high enantioselectivity [77]. Bacterial cyclohexanone monooxygenase was studied most widely among all the purified enzymes used in sulfoxidations [67, 78–85]. Asymmetric sulfoxidation was also investigated with hydrogen peroxide and vanadium bromoperoxidase and high enantioselectivities were obtained particularly for cyclic sulfides and those having a carboxylic group [88].

## WSTĘP

Poszukiwanie nowych metod syntezy związków nieracemicznych jest jednym z najbardziej aktualnych zadań współczesnej chemii organicznej. Ostatnie lata przyniosły znaczne postępy na tym polu i sukcesy te zaowocowały istotnymi osiągnięciami zarówno w syntezie produktów naturalnych, jak i innych połączeń, często o istotnym znaczeniu biologicznym, a także w zastosowaniach przemysłowych [1]. Synteza asymetryczna, wykorzystując stereoselektywne reakcje stechiometryczne lub katalityczne, prowadzi do otrzymywania związków chiralnych w postaci zawierającej nadmiar jednego stereoisomeru. Stosowane metody pozwalają na przenoszenie chiralności od substratów, reagentów lub katalizatorów do pożądaných produktów. Szczególnie atrakcyjne są procedury wykorzystujące powielanie chiralności, gdzie jedna cząsteczka chiralnego induktora dostarcza znacznie większą liczbę cząsteczek nieracemicznego produktu. Wśród chiralnych katalizatorów wykorzystywanych jako narzędzia syntezy asymetrycznej są również enzymy. Sukcesy odnoszą tu zarówno reakcje katalizowane izolowanymi enzymami, jak i procesy, w których stosuje się całe mikroorganizmy.

W syntezie asymetrycznej często wykorzystuje się efekt diastereoselekcji, tj. fakt, iż reakcja zachodząca w sąsiedztwie jednego centrum stereogenego prowadzi do różnych ilości diastereoizomerycznych produktów. Wprowadzona do cząsteczki grupa stereoróżnicująca (chiralny pomocnik) powinna być łatwo dostępna, powinna silnie polaryzować swoje otoczenie, a także być łatwo usuwalna z cząsteczki diastereoizomerycznego produktu. Z tych właśnie względów chiralne sulfotlenki stanowią dziś najważniejszą pojedynczą grupę połączeń stosowanych w syntezie związków nieracemicznych [2]. Chiralne ugrupowanie sulfinyłowe uaktywnia występujące w sąsiedztwie wiązanie C—H na atak zasady, a generowany w rezultacie karboanion może być np. alkilowany lub acylowany z wysoką diastereoselektywnością. Podobnie, znajdujące się w pobliżu takiego chiralnego pomocnika wiązanie podwójne ulega często stereoselektywnej addycji [2-5]. Liczne możliwości zastosowania w syntezie związków nieracemicznych powodują, że samo otrzymywanie sulfotlenków w postaci enancjomerycznie wzbogaconej cieszy się dużym zainteresowaniem. Związki te uzyskiwane są z prekursorów zawierających w cząsteczce siarkę, ale bezpośredni rozdział mieszanin racemicznych niesfunkcjonalizowanych sulfotlenków nie odgrywa tu istotnej roli

## 1. METODY OTRZYMYWANIA NIERACEMICZNYCH SULFOTLENKÓW

Do stosunkowo łatwo dostępnych, chiralnych związków siarkowych należą estry kwasów sulfinowych,  $R-S^*(O)-OR'$ . Jeśli  $R'$  zawiera przynajmniej jedno centrum stereogenne, to odpowiednią mieszaninę diastereoizomerów można

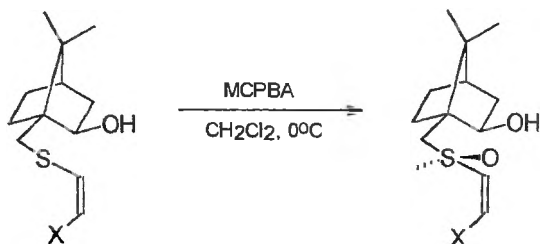
rozdzielić i otrzymać sulfiny o określonej konfiguracji na atomie siarki. Synteza chiralnych sulfotlenków polega wówczas na przebiegającym z inwersją na atomie siarki podstawieniu grupy alkoksylowej karboanionem (generowanym przez związek metaloorganiczny). W klasycznej metodzie Andersena wykorzystuje się reakcje związków Grignarda z wydzielanym na drodze krystalizacji (–)-mentylo(–)-*p*-toluenosulfinianem. Sposób ten pozwala otrzymywać homochiralne pochodne *p*-tolilosulfinylowe o wysokiej czystości enancjomerycznej, a dzięki usprawnieniu polegającemu na użyciu benzenu jako rozpuszczalnika, również z dobrą wydajnością chemiczną [6]. To uzyskiwane właśnie na tej drodze homochiralne sulfotlenki metylo-*p*-tolilowe są jedynymi związkami tego typu dostępnymi handlowo. Jednak cena (ok. 200 DM/1 g, Aldrich 2000) stanowi istotną przeszkodę do zastosowań w praktycznej syntezie. Niestety, inne *O*-mentylosulfiny otrzymane z chlorków sulfinylowych i lewo- lub prawoskrętnego mentolu są cieczami i nie są łatwo dostępne w postaci pojedynczych diastereoizomerów. Aby przezwyciężyć ten problem, zamiast (–)-mentolu stosowano inne, optycznie czynne alkohole. Na przykład przez krystalizację frakcjonowaną udało się otrzymać diastereoizomerycznie czyste (–)-(*S*) i (+)-(*R*)-*O*-cholesterylometanosulfiny [7]. Do otrzymania diastereoizomerycznie czystych estrów sulfinowych używano też łatwo dostępnych pochodnych otrzymanych z cukrów, a najlepsze wyniki uzyskano z diacetylo-*D*-glukozą (DAG) i dicykloheksylideno-*D*-glukozą (DCG) [8]. Alcudia i wsp. [9] przeprowadzili systematyczne badania nad reakcją chlorków sulfinylowych z DAG oraz opracowali ogólną metodę syntezy epimerycznie czystych alkan- i arenosulfinianów, prekursorów chiralnych sulfotlenków. Ostatnio do syntezy diastereoizomerycznych sulfinianów wykorzystano także (*L*)-metyloefedrynę, a wydzielone chromatograficznie estry przekształcono w optycznie czynne sulfotlenki [10].

W innej, rozwijanej obecnie metodzie wykorzystuje się rozdział racemicznego sulfotlenku dzięki stereoselektywnej transformacji zachodzącej w sąsiedztwie chiralnej grupy sulfotlenkowej. Bardzo dobrze służą temu celowi enzymatycznie katalizowane reakcje estryfikacji kwasów karboksylowych podstawionych grupą sulfinylową oraz reakcje hydrolizy estrów tych kwasów [11].

Ponieważ prochiralne sulfidy są związkami ogólnie bardzo łatwo dostępnymi, wiele wysiłków poświęcono opracowaniu sposobów ich utleniania do odpowiednich homochiralnych sulfotlenków. W ostatnich latach uzyskano w tej dziedzinie istotne rezultaty i wiele z nich nie było szerzej omawianych we wcześniejszych pracach przeglądowych [12]. Wymienione w tytule reakcje mogą wykorzystywać obecną już w cząsteczce sulfidu grupę stereoróżnicującą (utlenianie diastereo-selektywne) lub, w przypadku jej nieobecności, dzięki zastosowaniu chiralnego utleniacza mogą prowadzić bezpośrednio do tworzenia sulfotlenku o nadmiarze jednego enancjomeru (utlenianie enancjoselektywne). Bywa też, że indukcja asymetryczna w utlenianiu enancjoselektywnym zwiększana jest dodatkowo dzięki szybszemu utlenianiu następczemu do sulfonu jednego enancjomeru (enancjoróżnicowanie kinetyczne).

## 2. UTLENIANIE DIASTEREOSELEKTYWNE

Do klasycznych przykładów diastereo-selektywnego utleniania sulfidów do sulfotlenków należy opracowana w laboratorium Modeny synteza użytecznych sulfotlenków winylowych w chemoselektywnej reakcji wykorzystującej kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy (MCPBA) [13].

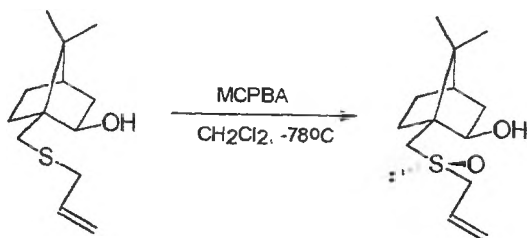


X=PhSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, MeSO<sub>2</sub>

(*R*) (9:1). Wvd 74%, 90% e.e.

Schemat 1. Chemo- i diastereo-selektywne utlenianie sulfidów winylowych [13]

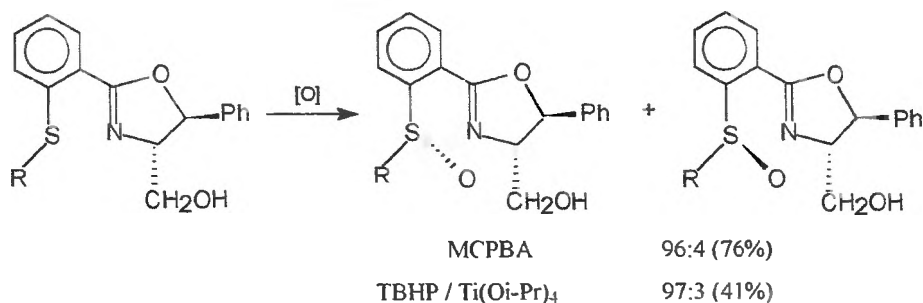
W analogiczny sposób, ale obniżając temperaturę reakcji do  $-78^{\circ}\text{C}$ , Annunziata [14] uzyskała odpowiedni sulfotlenek allilowy z wydajnością 90%, jako praktycznie jeden diastereoizomer [14].



Schemat 2. Diastereo-selektywne utlenianie sulfidu allilowego [14]

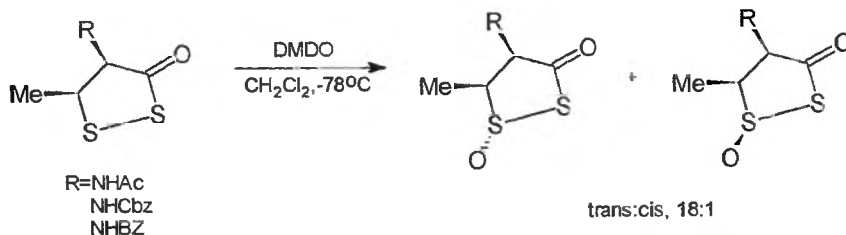
Z wysoką diastereo-selektywnością utleniano sulfidy aryłowe, pochodne enan-cjomerycznie czystych 4-hydroksymetylo-podstawionych oksazolidyn, a rolę utlenia-cza odgrywał MCPBA lub wodoronadtlenek *tert*-butylu (TBHP)/Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> [15]. Warto zauważyć, że podobną selektywność wykazuje tu zarówno utlenia-cz wykorzystujący matrycę jonu metalu (kompleksowanie), jak i utleniacz oddziaływający z substratem poprzez wiązania wodorowe.

Na diastereo-selektywność wpływa nie tylko budowa i charakter utlenia-cza. Równie ważna jest struktura samego substratu. Czasami może ona decy-dować o tym, że z natury mało selektywny utleniacz (bardzo reaktywny) ma dostęp do atomu siarki tylko z jednej strony. Glass [16] opisał diastereo-selek-tywność utleniania 1,2-ditiolan-3-onów zawierających grupę amidową w pozy-



Schemat 3. Diastereoselektywne S-utlenianie enancjomerycznej pochodnej oksazolidyny [15]

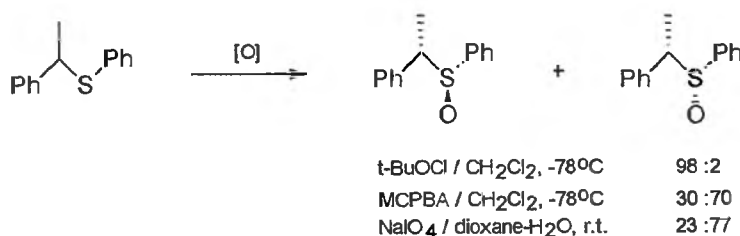
cji 4 za pomocą dimetylodioksiranu (DMDO). Ponieważ w tym przypadku stereoselektywność zależy od właściwej konformacji substratu, to zrozumiałą jest silny wpływ temperatury reakcji oraz fakt, iż najwyższą diastereoselektywność (*trans-cis*, 18:1) obserwowano w temperaturze  $-78^{\circ}\text{C}$ .



Schemat 4. Diastereoselektywne utlenianie 1,2-ditiolan-3-onów [16]

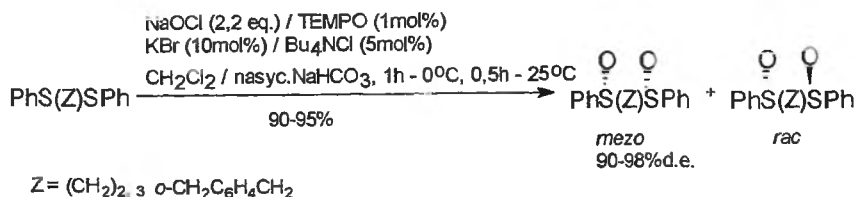
Bardzo interesujące wyniki uzyskali Sato i Otera [17], którzy jako utleniacza użyli podchlorynu *tert*-butylu. W przypadku diastereoselektywnego utleniania sulfidów alkilowo-arylowych *t*-BuOCl okazał się najlepszym utleniaczem, podczas gdy MCPBA i NaIO<sub>4</sub> dawały głównie inny diastereoizomer i niższą selektywność reakcji.

Natomiast *t*-BuOCl i MCPBA wykazały słabą diastereoselektywność w S-utlenianiu N-arylotio- i N-alkilotiopochodnych chiralnych oksazolidyn Evansa [18].



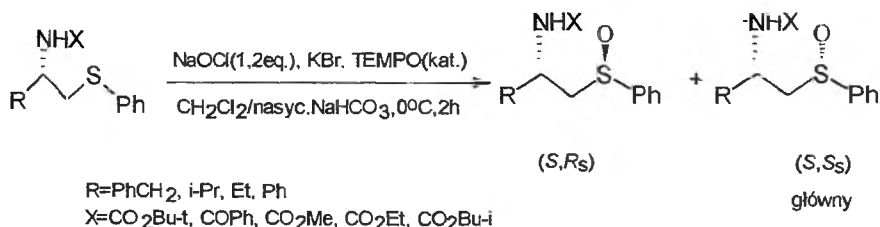
Schemat 5. Utlenianie sulfidu 1-metylobenzylowo-fenylowego do diastereoizomerycznych sulfo-tlenków [17]

W naszym laboratorium, w wyniku katalitycznego utleniania podchlorynem sodowym (kat.: 2,2,6,6-tetrametylopiperdydno-1-oksyl, TEMPO i KBr) bis(fenylotio) pochodnych w chemoselektywnej reakcji, udało się otrzymać odpowiednie mono- lub bissulfotlenki, a w przypadku 1,2-, 1,3-bis(fenylotio)alkanów oraz 1,2-bis(fenylotiometylo)benzenu właściwe *mezo*-bissulfotlenki tworzyły się z 90–98% d.e. [19].



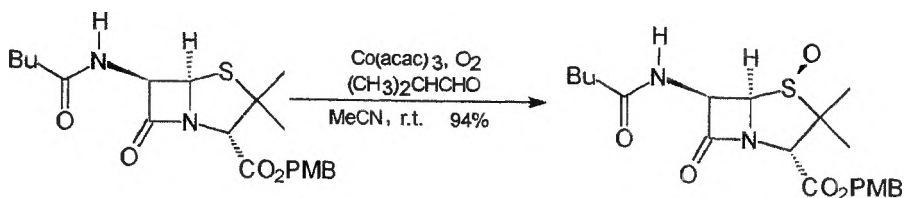
Schemat 6. Utlenianie 1,2-, 1,3-bis(fenylotio)alkanów oraz 1,2-bis(fenylotiometylo)benzenu do *mezo*-bissulfotlenków [19]

Zastosowanie tego samego układu katalitycznego, w którym utleniona postać TEMPO (sól oksoamoniowa) specyficznie oddziałuje z polarną grupą sąsiadującą z prochiralnym atomem siarki, pozwoliło na analogiczne utlenianie optycznie aktywnych N-podstawionych  $\beta$ -aminosulfidów (schemat 7). W rezultacie otrzymano z dobrą wydajnością chemiczną odpowiednie homochiralne  $\beta$ -aminosulfotlenki:  $R,S_s$  i  $R,R_s$ -głównie lub  $S,R_s$  i  $S,S_s$ -głównie, > 88% d.e. [20, 21].



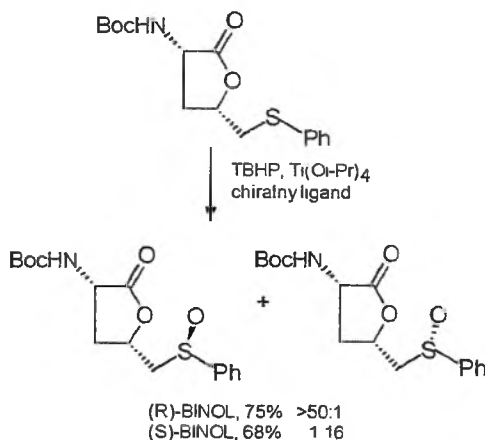
Schemat 7. Utlenianie optycznie aktywnych N-podstawionych  $\beta$ -aminosulfidów [20, 21]

Katalityczne utlenianie penicylin i cefalosporyn przy użyciu kobaltu (III) jako katalizatora, a ditlenu ( $\text{O}_2$ ) i aldehydu izomasłowego jako utleniacza stechiometrycznego, prowadzi do odpowiednich S-tlenków z wysoką wydajnością chemiczną i diastereoselektywnością [22].



Schemat 8. Diastereoselektywne utlenianie penicyliny do S-tlenku [22]

Utlenianie sulfidów zawierających jedno centrum stereogenne w cząsteczce przy użyciu asymetrycznego czynnika utleniającego pozwala na lepszą kontrolę stereochemiczną i podwójną diastereo selekcję. Wtedy często obserwuje się szczególnie dobre dopasowanie jednej formy enancjomerycznego utleniacza do optycznie czynnego substratu, co prowadzi do tworzenia praktycznie czystego diastereoizomerycznie produktu. W przypadku syntezy pochodnych ustilotoksyny (leku wykazującego właściwości antynowotworowe), z użyciem TBHP-Ti(OiPr)<sub>4</sub> z (*R*)-Binolem jako chiralnym ligandem, daje pochodną fenylosulfinylową o bardzo wysokim nadmiarze jednego diastereoizomeru (> 50:1). Natomiast użycie (*S*)-Binolu prowadzi głównie do otrzymania diastereoizomeru o przeciwnej konfiguracji na atomie siarki, ale selektywność procesu jest mniejsza (16:1) [23].



Schemat 9. Podwójna diastereo selekcja w utlenianiu chiralnego substratu za pomocą optycznie aktywnego utleniacza [23]

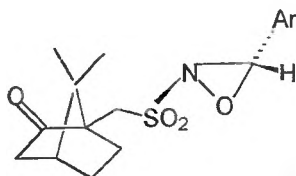
### 3. UTLENIANIE ENANCJOSELEKTYWNE

#### 3.1 UTLENIANIE STECHIOMETRYCZNE

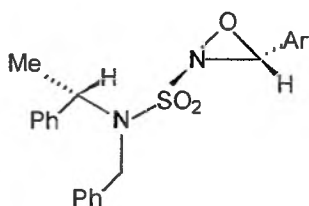
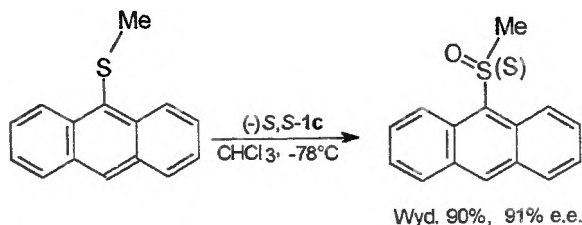
##### 3.1.1. Chiralne oksazirydyny

Enancjoselektywne utlenianie prochiralnych sulfidów jako metoda syntezy optycznie aktywnych sulfotlenków zapoczątkowane zostało przez zastosowanie oksazirydyn, chiralnych utleniaczy wprowadzonych przez Davisa [24]. Jako pierwsze zastosowane były 10-kamforylosulfonyloksazirydyny (schemat 10), jednak osiągnięte nadmiary enancjomeryczne otrzymywanych sulfotlenków nie przekraczały 61% [25].

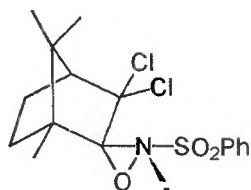
Optymalizacja struktury tego typu związków (schemat 11) szybko pozwoliła na poprawę enancjoselektywności utleniania (53–91% e.e.) [26].



Schemat 10. 10-Kamforylosulfonyloksazirydyna [25]

Schemat 11. Enancjoselektywne utlenianie 9-metylotioantracenu za pomocą oksazirydyny **1c** [26]

Następne lata przyniosły dalsze postępy, a stosunkowo najlepsze wyniki asymetrycznego utleniania w laboratorium Davisa [27] otrzymano z N-(fenylosulfonylo)-3,3-dichlorokamforyloksazirydyną (schemat 12) (od 66 do >95% e.e.). Odczynnik ten zastosowano do enancjoselektywnego utleniania sulfidów alkilowo-arylowych, w tym również funkcjonalizowanych, a także sulfidów *tert*-butyloowo-metylowych i *tert*-butyloowo-benzylowych. Wysokie wartości e.e.

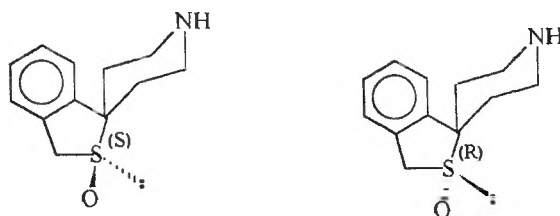


Schemat 12. N-(Fenylosulfonylo)-3,3-dichlorokamforyloksazirydyna [27]



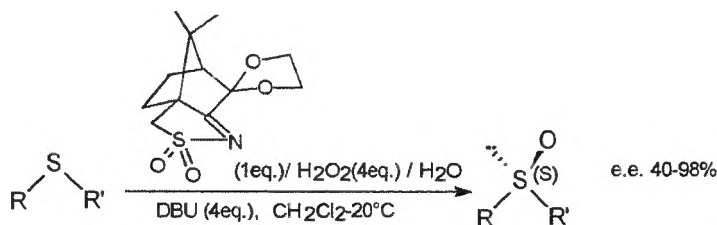
obserwowano, kiedy różnice w rozmiarach grup związanych z atomem siarki były duże. W przypadku podobnych rozmiarów podstawników otrzymywano niską selektywność reakcji.

Jednak w większości przypadków wartości nadmiarów enancjomerycznych były wyższe niż przy zastosowaniu metody Kagana (o której dalej). Na przykład asymetryczne utlenianie za pomocą chiralnych oksazirydyn Davisa stanowi efektywną metodę otrzymywania enancjomerycznie czystych (*S*)-spiro[benzo[*c*]tiofeno-1(3*H*)-4'-piperidync]-(2*S*)-tlenków (schemat 13). Do tego celu wypróbowano inne znane metody, zarówno w procesie kinetycznego wzbogacenia, jak i w różnych reakcjach asymetrycznego utleniania sulfidów, jednak najlepsze efekty uzyskano przy użyciu tego właśnie utleniacza. Pożądane pochodne, które są kluczowymi związkami pośrednimi w syntezie produktów aktywnych biologicznie, otrzymano z 96% czystością optyczną [28].



Schemat 13. (*R*)- i (*S*)-Spiro[benzo[*c*]tiofeno-1(3*H*)-4'-piperidyno]-(2*S*)-tlenki, produkty enancjoselektywnego utleniania sulfidu [28]

Page i wsp. [29] uzyskali dalszą poprawę enancjoselektywności w utlenianiu sulfidów, gdy w miejsce atomów chloru do cząsteczki chiralnego utleniacza wprowadzili dwie grupy metoksyłowe. Ten sam zespół [30] opisał układ do asymetrycznego utleniania sulfidów dialkylowych za pomocą *in situ* tworzonych chiralnych oksazirydyn ( $\text{H}_2\text{O}_2$  i sulfonyloimina). Najwyższą enancjoselektywność dało zastosowanie pochodnej dioksolanowej kamforosulfonyloiminy (schemat 14).



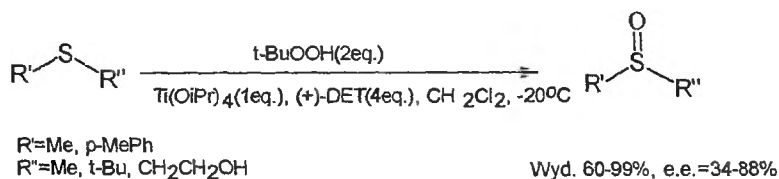
R=alkil, aryl

Schemat 14. Enancjoselektywne utlenianie sulfidów za pomocą pochodnej dioksolanowej kamforosulfonyloiminy [30]

### 3.1.2. Utleniacze wykorzystujące chiralne kompleksy Ti(IV) z estrami kwasu winowego

Pierwszą użyteczną reakcją utleniania prowadzącą do związków nieracemicznych była epoksydacja alkoholi alilowych do optycznie czynnych oksiranów za pomocą wodoronadtlenku *t*-butylu (TBHP) w obecności tertaizopropanolanu tytanu i estrów etylowych optycznie czynnych kwasów winowych (DET) (epoksydacja Katsuki–Sharplessa, 1980). W roku 1984, w laboratoriach H. B. Kagana [31] i G. Modeny [32], na drodze modyfikacji układu Katsuki–Sharplessa, niezależnie opracowano procedury pozwalające na utlenianie sulfidów do odpowiednich sulfotlenków o znacznych nadmiarach enancjomerycznych.

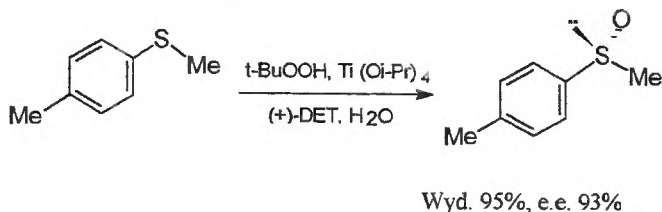
W wersji Modeny, tak jak w reakcjach epoksydowania alkoholi alilowych, zastosowano bezwodne środowisko reakcji i  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{DET}$  w stosunku molowym 1:4, co w wyniku utleniania prochiralnych sulfidów TBHP dało sulfotlenki o dość wysokim stopniu wzbogacenia w jeden enancjomer.



Schemat 15. Enancjoselektywne utlenianie sulfidów metodą Modeny [32]

Natomiast w pierwotnej metodzie Kagana [31] wykorzystywano dodatek stechiometrycznej ilości wody, co powodowało dodatkowy wzrost enancjoselektywności utleniania. Woda jest prawdopodobnie potrzebna do utworzenia mostka tlenowego między dwoma jonami tytanu. W procesie tym, jak wcześniej w metodzie Katsuki–Sharplessa, jako utleniacza używano TBHP w obecności stechiometrycznych ilości estru kwasu winowego, a stosunek składników układu utleniającego wynosił  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{DET}/\text{H}_2\text{O} = 1:2:1$ . Utlenianie sulfidu metylowo-*p*-tolilowego (jako modelowego substratu) zostało również zbadane w warunkach użycia mniejszych niż stechiometryczne ilości chiralnego kompleksu tytanu. Gdy zmniejszono stężenie tego odczynnika, zachowując inne parametry, okazało się, że w obecności 0,5 równoważnika  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  utlenianie daje podobne rezultaty jak w warunkach stechiometrycznych. Zbadano również wpływ struktury nadtlenczków na wynik utleniania, stosując wodoronadtlenek kumylu (CHP), *t*-BuOOH (TBHP), MCPBA i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [33].

W laboratorium Kagana [33] zmodyfikowano dalej sam układ generujący dimeryczne kompleksy tytanowe. Badania przeprowadzono, utleniając sulfidy w obecności kompleksów tytanowych za pomocą różnych wodoronadtlenków. Używano mieszaniny  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/(R,R)\text{-DET}/\text{H}_2\text{O} = 1:2:1$ , która dała 90% nadmiar enancjomeryczny w reakcji utleniania sulfidu metylowo-*p*-tolilowego



Schemat 16. Przykład enancjoselektywnego utleniania sulfidu metodą Kagana [33]

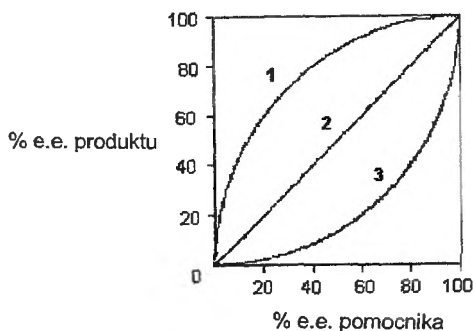
wodoronadtlenkiem *t*-butylu, a > 99% nadmiar enancjomeryczny w reakcji utleniania za pomocą wodoronadtlenku kumylu (CHP). Zbadano także kompleks tytanowy o składzie  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/(\text{R},\text{R})\text{-DET}/i\text{-PrOH} = 1:4:4$  i uzyskano 90% e.e. w obecności CHP jako utleniacza. Dodatek sit molekularnych do ostatniego układu zwiększa indukcję asymetryczną do 95% e.e. nawet w warunkach zastosowania tylko 0,10 równoważnika izopropanolanu tytanu [34].

### 3.1.3. Specjalne efekty wzbogacenia enancjomerycznego

Kagan [35] zauważył również, że w przypadku niektórych sulfotlenków, w wyniku przyspieszonej (*flash*) chromatografii na kolumnie z żelom krzemionkowym, następuje frakcjonowanie ze względu na stopień wzbogacenia enancjomerycznego. Na przykład (*R*)-sulfotlenek metylo-*p*-tolilowy o 86% nadmiarze enancjomerycznym podczas chromatografii w pierwszej frakcji zwiększa e.e. do 99%, a frakcja ostatnia ma tylko 63% e.e. Efekt ten może być skutkiem zachowywania się zaadsorbowanego sulfotlenku jak chiralnej fazy nieruchomej w stosunku do migrujących stereoizomerów: enancjomeru i racematu. Innym powodem chromatograficznego wzbogacenia mogą też być oddziaływania międzycząsteczkowe w obrębie fazy ruchomej. Wędrujący sulfotlenek może tworzyć asocjaty, np. dimery homochiralne (+)-(+) oraz achiralne (+)-(-), i te, jako diastereoizomeryczne, mogą ulegać podziałowi. Niezależnie od przyczyny, jest to prosty sposób, który może prowadzić do otrzymywania wysokich nadmiarów enancjomerycznych sulfotlenków powstałych w wyniku syntezy asymetrycznej z umiarkowaną tylko enancjoselektywnością. Z drugiej strony, należy o takim możliwym wzbogaceniu pamiętać, analizując wyniki enancjoselektywnej reakcji. Zbadania e.e. wymagają wszystkie frakcje chromatograficzne zawierające sulfotlenek. Można się obawiać, że nie wszystkie rezultaty dotyczące enancjoselektywnej syntezy, a opublikowane wcześniej (1994), spełniały ten warunek.

Zazwyczaj enancjomeryczna czystość produktu nie osiąga 100%, a i nośniki chiralności używane często w reakcji bywają też różnej czystości optycznej. W zasadzie enancjoselektywność w asymetrycznej reakcji (e.e.<sub>produktu</sub>) powinna odpowiadać nadmiarowi enancjomerycznemu chiralnego induktora/katalizatora (e.e.<sub>pomocnika</sub>). Taka zależność e.e.<sub>produktu</sub> od e.e.<sub>pomocnika</sub> jest przedstawiona

na rys. 1 (prosta 2). W rzeczywistości jednak zaobserwowano trzy typy korelacji: efekt liniowy (prosta 2), nieliniowy efekt dodatni (krzywa 1), i nieliniowy efekt ujemny (krzywa 3) [36]. Pierwsze przykłady efektów nieliniowych (NLE) w stechiometrycznych reakcjach enancjoselektywnych zostały zauważone przez Kagana i wsp. podczas asymetrycznej epoksydacji [37]. Kagan obserwował również (–)-NLE w reakcji utleniania sulfidów, zarówno swoim układem [37, 38], jak i Modeny [38]. Interpretacja obserwowanych odchyłeń od liniowości nie jest oczywista. Przyczyną efektów dodatnich bywa autokataliza reakcji prowadzącej do głównego enancjomeru. Innym powodem może być tworzenie się *in situ* specjalnie reaktywnych, chiralnych indywiduów katalitycznych, np. kompleksów dwurdzeniowych. Jeśli powstające dimeryczne kompleksy z chiralnymi ligandami przyspieszają reakcję enancjoselektywną, to w sumie jej szybkość powinna być proporcjonalna do kwadratu stężenia chiralnego pomocnika, co również da (+)-NLE. Odwrotny wpływ takich procesów (tj. hamowanie reakcji prowadzącej do głównego enancjomeru) może odpowiadać za efekty ujemne [36].

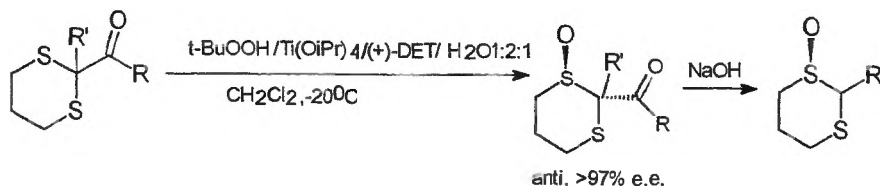


Rys. 1. Wpływ czystości enancjomerycznej pomocnika na enancjoselektywność reakcji, 1 – efekt liniowy, 2 – dodatni efekt nieliniowy, 3 – ujemny efekt nieliniowy [36]

Niedawno NLE został wykorzystany jako nowe narzędzie charakteryzujące rozmaite modyfikacje chiralnych kompleksów tytanowych używanych w ilościach stechiometrycznych lub substechiometrycznych w asymetrycznym utlenianiu sulfidów. Spektakularne zmiany z (+) do (–)-NLE zaobserwowano przy niewielkich modyfikacjach warunków reakcji. Dowodzi to współistnienia w układzie różnych dimerycznych form chiralnych kompleksów tytanu [38]. Mimo badań nad ich równowagą szczegółowa struktura indywiduów odpowiedzialnych za utlenianie pozostaje nieznaną [39].

Podobnie formalnie do (+)-NLE efekty można też uzyskać, wykorzystując symetrię substratu poddawanego enancjoselektywnej transformacji. Gdy reakcji utleniania metodą Modeny poddano  $C_2$ -symetryczne bis-metylotiobenzeny, to przy umiarkowanej enancjoselektywności utleniania jednego atomu siarki odpowiedni bis-sulfotlenek tworzył się z wysoką selektywnością [40]. Podobne efekty obserwowano również podczas utleniania cyklicznych 1,3-ditianów [41].

Page [42], wykorzystując opisane przez Kagana utlenianie prostych 2-alkilo-1,3-ditianów, poddał podobnej reakcji 2-acylo-2-alkilo-1,3-ditiany i otrzymał odpowiednie monosulfotlenki z wysoką enancjoselektywnością. W celu otrzymania pożądanego chiralnego *S*-tlenku 1,3-ditianu, po utlenieniu, grupa acylowa może być usunięta w reakcji z NaOH.

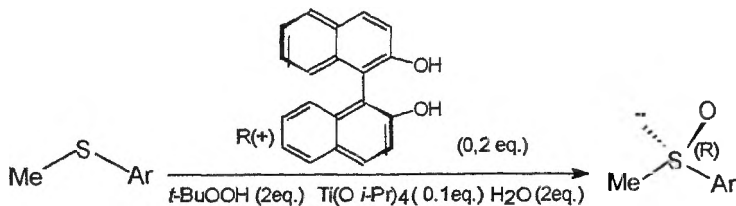


Schemat 17. Metoda otrzymywania nieracemicznych 2-alkilo-1,3-ditianów [42]

Odczynnik Kagana był także używany do asymetrycznego utleniania sulfidów aryloferrocenyłowych z wysoką enancjoselektywnością (>99%) [35] oraz w celu otrzymania na dużą skalę pochodnej imidazoilosulfinylowej – związku o interesującej aktywności biologicznej [43].

### 3.1.4. Inne utleniacze wykorzystujące matrycę jonu Ti(IV)

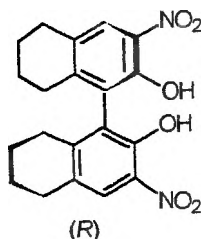
Sukcesy wprowadzonych przez Modenę i Kagana modyfikacji układu Katsuki–Sharplessa wskazały drogę do dalszych poszukiwań asymetrycznych układów utleniających, w których wykorzystuje się matrycę jonu Ti(IV). Dość oczywistą drogą zmian było zastosowanie jako chiralnych ligandów innych, optycznie aktywnych 1,2-dioli. Uemura [44] zmodyfikował procedurę Kagana, używając jako chiralnego liganda (*R*)-(+)-Binolu (0,20 równoważnika) zamiast estru kwasu winowego i stosując jako stechiometryczny utleniacz TBHP uzyskał wysokie nadmiary enancjomeryczne (*R*)-sulfotlenków (schemat 18). Interesujące zmiany w selektywności utleniania zaobserwowano przy zastąpieniu Binolu 3,3'-dinitro-oktahydro-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftylenem (schemat 19). Tu ligand o konfiguracji *R* prowadził do otrzymania tego samego sulfotlenku o konfiguracji *S* (86% e.e., wodoronadtlenek kumylu/toluen) [45].



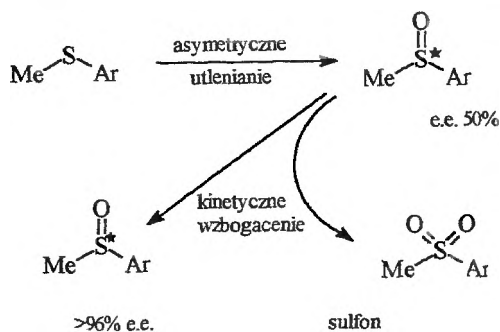
Wyd. 32-88%, e.e. >96%

Schemat 18. Enancjoselektywne utlenianie sulfidów katalityczną metodą Uemury [44]

Kompleks  $Ti(Oi-Pr)_4$ -Binol katalizuje nie tylko asymetryczne utlenianie sulfidów, ale także powoduje kinetyczny rozdział sulfotlenków, gdyż mniejszościowy enancjomer szybciej ulega następczemu utlenieniu do sulfonu (schemat 20) [44].

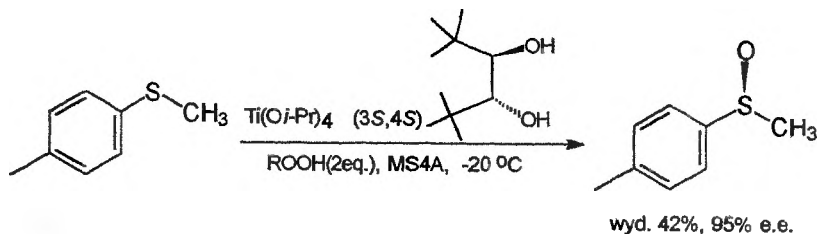


Schemat 19. 3,3'-Dinitro-oktahydro-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyl [45]



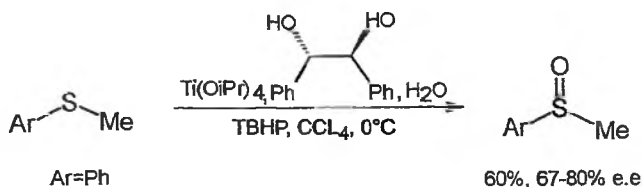
Schemat 20. Przebieg procesu katalitycznego utleniania sulfidów metodą Uemury [44]

Również inne enancjomeryczne 1,2-diole zostały użyte jako chiralne ligandy w enancjoselektywnym utlenianiu sulfidów. Reakcja sulfidu metylo-*p*-tolilowego jako modelowego substratu w obecności chiralnego kompleksu tytanowego tworzonego *in situ* z  $Ti(Oi-Pr)_4$  i (3*S*,4*S*)-2,2,5,5-tetrametylo-3,4-heksanodiolu przy użyciu TBHP prowadziła do uzyskania (*S*)-sulfotlenku z 95% e.e. [46]. W tym przypadku, jak poprzednio, wysoka enancjoselektywność związana jest z następczym utlenianiem powstającego w mniejszej ilości enancjomeru sulfotlenku do sulfonu.



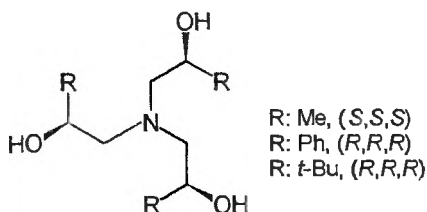
Schemat 21 Enancjoselektywne utlenianie sulfidu metylo-*p*-tolilowego katalizowane kompleksem  $Ti(IV)$ -chiralny 1,2-diol [46]

Ponieważ dzięki enancjoselektywnej dihydroksylacji alkenów  $C_2$ -symetryczne chiralne diole są łatwo dostępne, szereg takich związków wykorzystano w roli chiralnych pomocników w utlenianiu sulfidów. Użycie tylko 5% mol ( $S,S$ )-1,2-difenyloetano-1,2-diolu w obecności  $Ti(Oi-Pr)_4$  i wody pozwala TBHP chemoselektywnie utleniać sulfidy metyloarylowe i daje sulfotlenki o 80% e.e. [47]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż także sulfidy arylobenzyłowe, które w reakcjach z innymi utleniaczami dają sulfotlenki o bardzo niskich wartościach e.e., w tym przypadku są utleniane z prawie całkowitą stereoselektywnością (92–99% e.e.) [47].



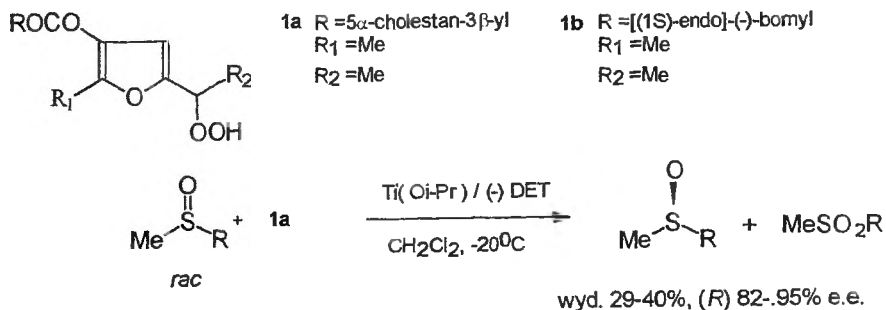
Schemat 22. Enancjoselektywne utlenianie tioanizolu katalizowane kompleksem  $Ti(IV)$ —chiralny 1,2-diol [47]

Kolejny chiralny ligand do modyfikacji kompleksu tytanowego zaproponowali Modena, Nugent i wsp. [48]. Zastosowanie  $C_3$ -symetrycznego aminotriolu (R: Ph, schemat 23) pozwoliło na uzyskanie 45% e.e. w utlenianiu sulfid metylowotolilowego, a 60–84% e.e. w przypadku sulfidów o rozgałęzionych grupach alkilowych [48].



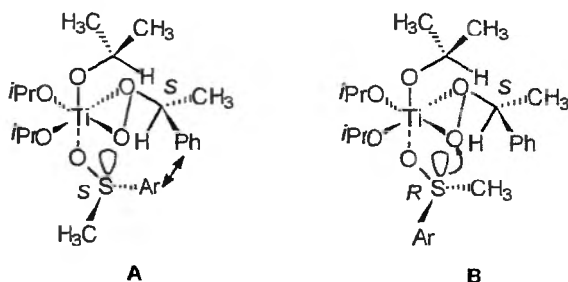
Schemat 23. Chiralne,  $C_3$ -symetryczne pochodne trietanoloaminy [48]

Inni chemicy włoscy [49] zaproponowali odmienny sposób modyfikacji układu utleniającego Modeny. Wykorzystali oni jako utleniacz steroidową pochodną wodoronadtlenku furylowego **1a**, aby w obecności  $Ti(Oi-Pr)_4$  i DET osiągnąć efektywny kinetyczny rozdział racemicznego sulfotlenku. Skutecznym reagentem w reakcji asymetrycznego utleniania oraz w procesie kinetycznego rozdziału sulfotlenków okazał się również przedstawiony na schemacie 24 związek **1b** [49]. Początkowo intencją tej grupy badaczy było użycie w utlenianiu chiralnego wodoronadtlenku, jednak otrzymanych diastereoizomerów **1** nie udało się rozdzielić.



Schemat 24. Kinetyczny rozdział sulfotlenku przy użyciu mieszanin diastereoizomerycznych wodoronadtlenków [49]

Pierwsza udana realizacja takiego zamierzenia była możliwa dopiero dzięki zastosowaniu wodoronadtlenku odpowiedniej pochodnej cukrowej, ale obserwowano tu tylko niską enancjoselektywność utleniania [50]. Ostatnio Adam i wsp. [51] wykorzystali katalizowaną hydroperoksydazami z chrzanu lub grzyba *Coprinus cinereus* enancjoselektywną autoksydację węglowodorów i w ten sposób otrzymali optycznie aktywne wodoronadtlenki (>99% e.e.). Zastosowali je jako chiralne utleniacze w katalizowanym tytanem, asymetrycznym utlenianiu sulfidów alkilowoarylowych do sulfotlenków i uzyskali ok. 80% e.e. Przeprowadzone doświadczenia wykazały, że obserwowane nadmiary enancjomeryczne są rezultatem następczego utleniania sulfotlenku związanego z tą samą matrycą jonu Ti(IV), z którą również związany jest chiralny wodoronadtlenek. Schemat 25 przedstawia postulowane oddziaływanie w obrębie matrycy jonu Ti(IV) podczas utleniania (*S*)-sulfotlenku (**A**) i (*R*)-sulfotlenku (**B**) za pomocą (–)-(*S*)-wodoronadtlenku 1-fenyleoetylowego.



Schemat 25. Postulowane oddziaływanie podczas utleniania za pomocą (–)-(*S*)-wodoronadtlenku 1-fenyleoetylowego: **A** (*S*)-sulfotlenku (niekorzystne) i **B** (*R*)-sulfotlenku (korzystne) [51]

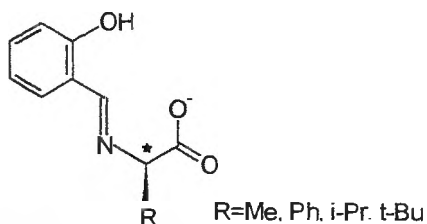
### 3.2. UTLENIANIE KATALITYCZNE

Prawdziwym wyzwaniem ostatniej dekady są metody rzeczywiście katalitycznej syntezy asymetrycznej, w których mała ilość chiralnego induktora może dostarczać znacznych ilości enancjomerycznego produktu. Warto zauważyć, że



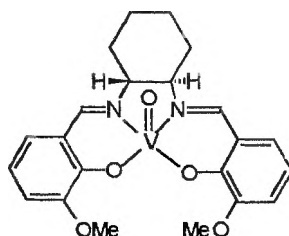
niektóre z omawianych wcześniej reakcji wykorzystujących jon  $Ti(IV)$  przeprowadzane były w obecności chiralnych ligandów w ilościach mniejszych niż stechiometryczne, np. 20% mol [44], 10% mol [34], a nawet 5% mol [47]. Za prawdziwie katalityczne reakcje należy uważać jednak te, w których dodatek chiralnego liganda-katalizatora powoduje istotny wzrost szybkości reakcji [52].

W 1986 r. Fujita i wsp. [53] uczynili w zasadzie pierwszy krok na drodze do katalitycznego asymetrycznego utleniania sulfidów do sulfotlenków. W reakcji utleniania tioanizolu za pomocą TBHP i CHP użyli oni kompleksu wanadylowego z zasadami Schiffa, pochodnymi chiralnych aminokwasów (schemat 26). Najefektywniejszy okazał się kompleks N-salicylideno-L-waliny, a utlenianie z jego użyciem dało 78% sulfotlenku o konfiguracji *S* z 14% e.e.



Schemat 26. N-Salicylidenoaminokwasy, chiralne ligandy dla wanadylowego katalizatora utleniania [53]

Ten sam zespół [53] przeprowadził również inne eksperymenty, w których wyniku zostały ulepszone warunki utleniania, a najbardziej efektywny okazał się kompleks przedstawiony na schemacie 27, pozwalający uzyskać do 53% e.e.

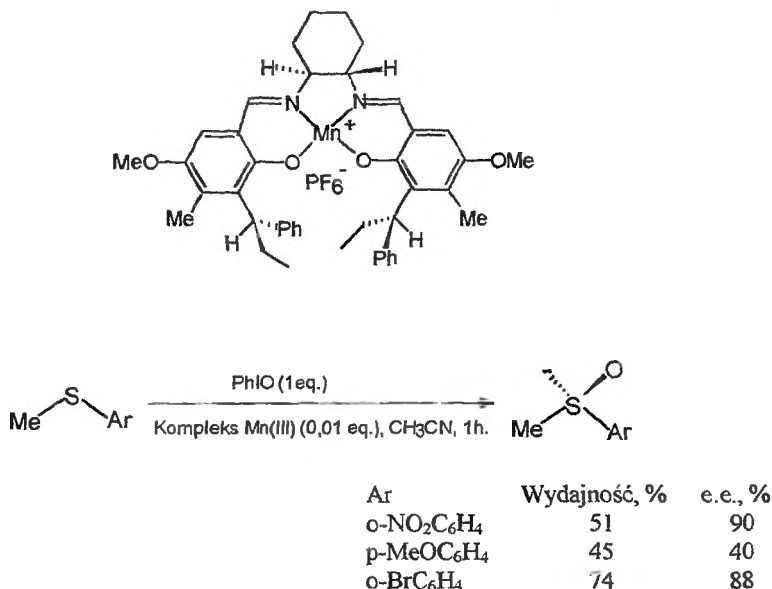


Schemat 27. Chiralny kompleks – katalizator Fujity [53]

W 1994 r., Katsuki [54] opisał asymetryczną syntezę chiralnych sulfotlenków, używając, podobnie jak wcześniej Jacobsen [55], różnych chiralnych kompleksów manganu (III) (schemat 28).

Jako katalizatory enancjoselektywnego utleniania sulfidów próbowano również stosować syntetyczne chiralne porfiryny, jednak nie dawały one zadowalających wyników [56].

W 1995 r. Bolm i Bienewald [57] opisali nowy układ katalityczny aktywny z 30% nadtlenkiem wodoru przy stężeniach chiralnych kompleksów <1% mol.

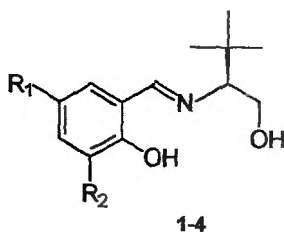


Schemat 28. Enancjoselektywne utlenianie pochodnych tioanizolu katalizowane chiralnym kompleksem manganu (III) [55]

Kompleksy te były otrzymywane *in situ* z acetyloacetonianu wanadyłu (VO(acac)<sub>2</sub>) i chiralnych zasad Schiffa (1-4, schemat 29).

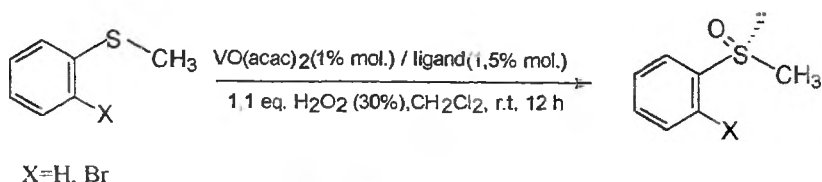
Badano wpływ struktury ligandów na konfigurację i nadmiar enancjomeryczny produktu w utlenianiu tioanizolu i w najlepszym przypadku uzyskano 70% e.e. Jak widać, zastąpienie salicylidenowych pochodnych aminokwasów (zob. wyżej) pochodnymi aminoalkoholi sprawiło, że powstające kompleksy wanadyłowe efektywnie przenoszą tlen w enancjoselektywnym i rzeczywiście katalitycznym procesie.

Maksymalną enancjoselektywność w tej reakcji (schemat 30) uzyskano wykorzystując 3-*tert*-butylo-5-nitrosalicylidenową pochodną *tert*-leucynolu (1, schemat 29) a produkt miał konfigurację (*S*). Natomiast utlenianie w tych samych warunkach 2-fenyl-1,3-ditianu wykazało, że najwyższą enancjoselek-



1: R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=*t*-Bu, 2: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=*t*-Bu, 3: R<sub>1</sub>=*t*-Bu, R<sub>2</sub>=SiPh<sub>2</sub>*t*-Bu, 4: R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=H

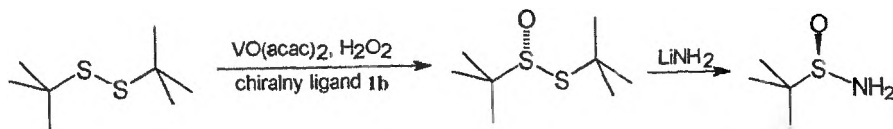
Schemat 29. Podstawione pochodne N-salicylideno-*t*-leucynolu, ligandy Bolma i Bienewalda [57]



Schemat 30. Enancjoselektywne utlenianie tioanizolu i *o*-bromtioanizolu katalizowane kompleksem wanażu z chiralnym ligandem Bolma i Bienewalda [57]

tywność zapewnia użycie liganda **2** (schemat 29) (84% wydajności chemicznej, wyłącznie izomer *anti*, 85% e.e.). Również inne cykliczne tioacetale utleniane były tą metodą z dobrymi rezultatami [58]. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że reakcja nie wymaga specjalnych warunków i szczególnych środków ostrożności, jako utleniacz stechiometryczny używany jest H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), a chiralny kompleks tworzy się *in situ* w chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej. Ponadto, układ katalityczny jest już skuteczny przy stężeniu kompleksu 0,01% mol, a jeżeli użyje się 1 mol % katalizatora, reakcja staje się na tyle szybka, że utleniacz musi być dodawany powoli.

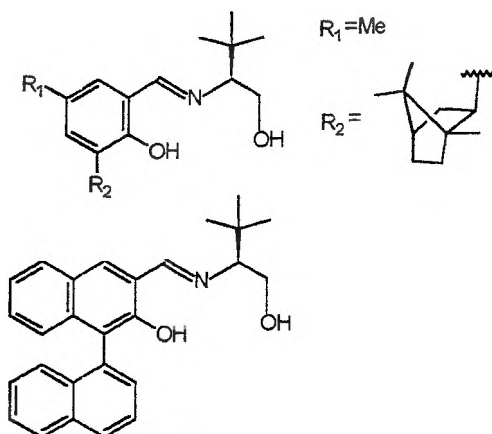
Ellman i wsp. [59] wykorzystali odkryty przez Bolma i Bienewalda katalizator i opracowali prostą i wydajną metodę asymetrycznego utleniania disulfidu di-*tert*-butyowego. Odpowiedni produkt (2,2-dimetylopropanotiosulfonian *S-tert*-butyowy) tworzył się z 91% nadmiarem enancjomerycznym i z >92% wydajnością chemiczną. Otrzymany tiosulfonian okazał się chemicznie i konfiguracyjnie stabilnym związkiem, który z powodzeniem zastosowano w dalszej syntezie. Addycja LiNH<sub>2</sub> w ciekłym amoniaku i w THF prowadziła do uzyskania *tert*-butanosulfinoamidu z 91% wydajnością chemiczną. Enancjomerycznie czyste estry tiosulfinoowe znalazły także zastosowanie w reakcji z odczynnikami Grignarda, związkami litoorganicznymi i pozwoliły na skuteczne otrzymywanie z dobrymi rezultatami stereochemicznymi odpowiednich sulfotlenków *tert*-butyloowych [59].



Schemat 31. Enancjoselektywne utlenianie disulfidu di-*tert*-butyowego do 2,2-dimetylopropanotiosulfonianu *S-tert*-butyowego i jego przemiana w *tert*-butanosulfinoamid [59]

Vetter i Berkessel [60] zmodyfikowali strukturę salicylidenowej części liganda, pochodnej *t*-leucynolu, a najlepszymi okazały się te przedstawione na schemacie 32. Jednak wzrost enancjoselektywności uzyskali nie dzięki tej modyfikacji, ale raczej w wyniku obniżenia temperatury reakcji.

W naszym laboratorium zmieniliśmy całą strukturę chiralnego liganda-katalizatora. Zbadaliśmy zasady Schiffa (**1a-1h**, schemat 33) otrzymane z czys-



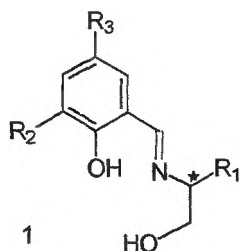
Schemat 32. Podstawione pochodne N-salicylideno-*t*-leucynolu, ligandy Vettera i Berkessela [60]

stych enancjomerycznie  $\beta$ -aminoalkoholi i różnie podstawionych aldehydów salicylowych. Uzyskane wyniki wskazują, że użycie kompleksów wanadyliowych z naszymi zasadami Schiffa poprawia enancjoselektywność utleniania [61]. Zbadaliśmy wpływ struktury liganda najpierw na utlenianie tioanizolu oraz 2-fenyl-1,3-ditianu i na tej podstawie wyłoniliśmy ligandy, dla których uzyskaliśmy najlepsze wyniki, odpowiednio **1c**: 75 i 88% e.e. oraz **1d**: 73 i 71% e.e. Obserwacja Modeny i wsp. [40], iż istotną rolę w enancjoselektywnym utlenianiu sulfidów do sulfotlenków odgrywa symetria substratu, skłoniła nas do zastosowania wybranych ligandów jako katalizatorów utleniania bis(arylotio)alkanów. Otrzymaliśmy odpowiednie  $C_2$ -symetryczne bisulfotlenki z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (79–95% e.e.). Związki te, poddane reakcji eliminacji w obecności metylolitu w temperaturze  $-30^\circ\text{C}$ , prowadzą do uzyskania chiralnych sulfotlenków winylowych z zachowaniem konfiguracji na atomie siarki [61].

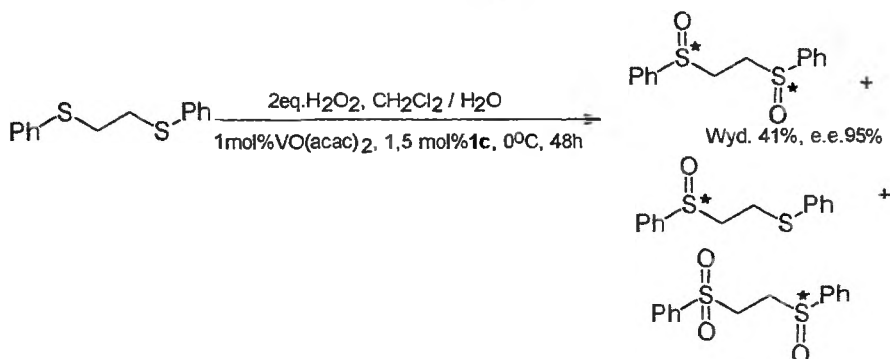
Prowadzono również próby utleniania sulfidów katalizowane kompleksami fosfinowymi renu. Częściowo enancjoselektywne utlenianie (15%) osiągnięto, stosując  $\text{Re}(\text{PPh}_3)_2\text{OCl}_3$  oraz otrzymaną z (+)-kamfory chiralną pochodną kwasu 2-pirazynokarboksylowego [62].

Do utleniania sulfidów za pomocą  $\text{PhIO}_2$  wykorzystano układ katalityczny odwróconych miceli, tworzonych przez kationowy surfaktant z dodatkiem kwasu di(2-metoksy)benzoilo-*L*-winowego, (–)-DBT (schemat 34) i w najlepszym przypadku (Ar: 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) uzyskano (*S*)-sulfotlenek o 72% e.e. [63].

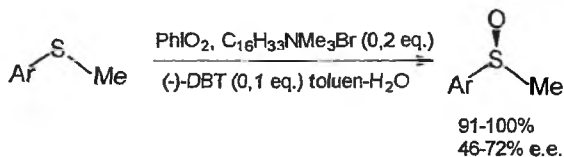
Jak widać z przytoczonych przykładów, jest wiele skutecznych metod enancjoselektywnego otrzymywania sulfotlenków alkilowo-arylowych, natomiast znacznie trudniejszym zadaniem jest synteza takich pochodnych dialkilowych. Tu bardzo pomocna może być metoda wykorzystująca podstawienie innej funkcji, związanej z asymetrycznym atomem siarki. Naso i wsp. [64] opisali katalityczną wersję utleniania układem Uemury ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{Binol}$ ) [44] (alkilo-



- 1a, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=t-Bu, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>  
 1b, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>=t-Bu  
 1c, R<sup>1</sup>=i-Pr, R<sup>2</sup>= Ph, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>  
 1d, R<sup>1</sup>=t-Bu, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>  
 1e, R<sup>1</sup>=i-Pr, R<sup>2</sup>=t-Bu, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>  
 1f, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>  
 1g, R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>=t-Bu  
 1h, R<sup>1</sup>=i-Pr, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>=t-Bu

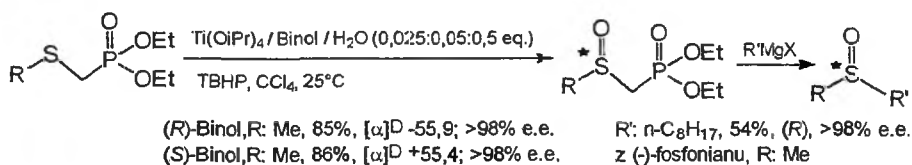


Schemat 33. Podstawione pochodne N-salicylideno- $\beta$ -aminoalkoholi badane jako chiralne ligandy oraz reakcja enancjoselektywnego utleniania 1,2-bis(fenylotio)etanu [61]



Schemat 34. Enancjoselektywne utlenianie pochodnych tioanizolu katalizowane chiralnymi micelami odwróconymi [63]

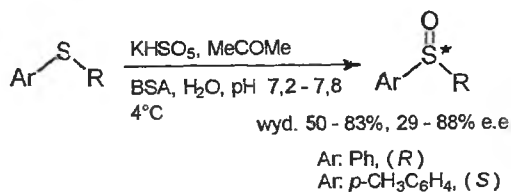
tio)metylofosfonianów, aby w następnej reakcji podstawić nowym karboanionem funkcję metylofosfonową związaną z grupą sulfotlenkową. W katalitycznej reakcji utleniania, inaczej niż poprzednio [44], obserwowano enancjoselektywne przeniesienie tlenu, a nie efekt kinetycznego wzbogacenia na drodze następnego utleniania do sulfonu.



Schemat 35. Metoda syntezy chiralnych sulfotlenków wykorzystująca utlenianie Umury, a następnie nukleofilowe podstawienie anionu metylofosfonowego [63]

#### 4. UTLENIANIE BIOLOGICZNE

Synteza asymetryczna zachodzi w przyrodzie ożywionej dzięki katalizującemu działaniu enzymów. Chiralne środowisko stanowi proteinowy szkielet enzymu, w którym znajdują się grupy katalizujące reakcje. Czasami udaje się wykorzystać samo chiralne otoczenie białkowe, a znajdujący się tam prochiralny sulfid utlenić chemicznie do sulfotlenku. Przykładem takiego rozwiązania jest enancjoselektywna reakcja utleniania przeprowadzona wobec albuminy z surowicy wołowej (BSA) przy zastosowaniu generowanego *in situ* dimetylo-dioksiranu [65].



Schemat 36. Enancjoselektywne utlenianie sulfidów alkilowoarylowych w obecności albuminy z surowicy wołowej [65]

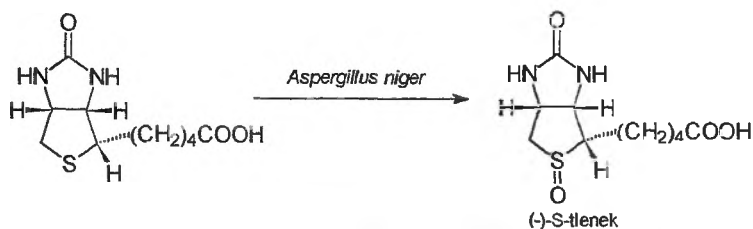
Dużą specyficzność reakcji enzymatycznej wobec substratu wymusza warunek dopasowania między kształtem kieszeni białkowej enzymu a strukturą utlenianego związku. Wynika stąd zarazem istotne ograniczenie dla stosowania metod biologicznych w syntezie. Mimo że biokatalizatory działają wysoce selektywnie, a ich różnorodność umożliwia katalizowanie wielu reakcji, w syntezie chemicznej tylko nieliczne z nich znalazły szersze zastosowanie (głównie oksydoreduktazy, hydrolazy i liazy). Główne enzymy katalizujące reakcje utleniania w układach biologicznych to oksydazy, dioksydazy oraz hydroperoksydazy. Szczególnie interesujące jest działanie peroksydaz, enzymów katalizujących utlenianie za pomocą nadtlenu wodoru i związków pokrewnych, a także oksydaz flawinowych (FAD), wykorzystujących do przeniesienia jednego atomu tlenu ditlen ( $\text{O}_2$ ), a zatem wymagających użycia dodatkowego reduktora, np. NADPH. Często stosowanym obecnie zabiegiem jest użycie do przeprowadzenia określonych reakcji – zamiast wrażliwych enzymów – całych, zawierających je preparatów komórkowych lub nawet żywych kultur mikroorganizmów.

##### 4.1. PROCESY MIKROBIOLOGICZNE

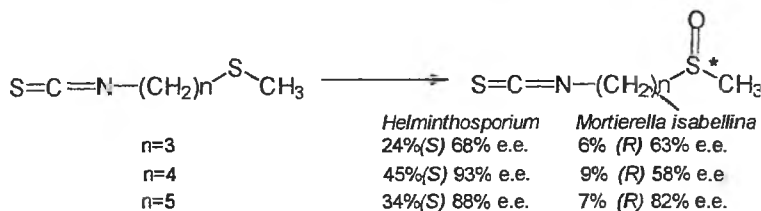
Biologiczne utlenianie wykorzystujące enzymy czy mikroorganizmy do otrzymania chiralnych sulfotlenków jest niewątpliwie jedną z dróg syntezy od dawna cieszącą się dużym zainteresowaniem [12, 66, 67]. Po raz pierwszy stwierdzono, że kultury grzybowe mogą być zdolne do utleniania tioeterów do

sulfotlenków, gdy dodawanie biotyny do namnażającej się hodowli *Aspergillus niger* doprowadziło do powstania S-tlenku biotyny [68].

Holland i wsp. [69] badali asymetryczne utlenianie sulfidów w obecności grzybów z rodzajów *Helminthosporium* i *Mortierella isabellina*. Jednak wydajności chemiczne nie zawsze były wysokie, w niektórych przypadkach głównie otrzymywano sulfon, a e.e. było na ogół ok. 80%. Konfiguracja otrzymywanych w przewodzie produktów była różna (schemat 38). *Helminthosporium* dość skutecznie utlenia sulfidy fenylo- i benzylowoalkilowe, sulfidy *p*-alkilobenzylowometylowe, a także sulfidy zawierające funkcję izotiocyjanianową, dając w rezultacie odpowiednie (*S*)-sulfotlenki.



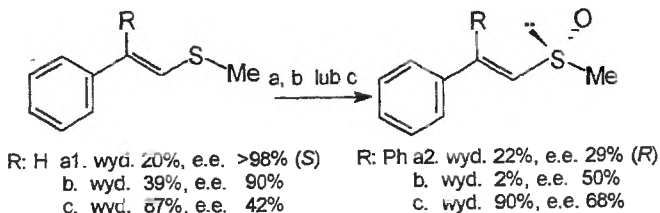
Schemat 37. Mikrobiologiczne utlenianie biotyny [68]



Schemat 38. Mikrobiologiczne utlenianie sulfidów zawierających grupę izotiocyjanianową [69]

Wysoką enancjoselektywność tworzenia sulfotlenków odnotowano natomiast podczas biotransformacji sulfidów typu metylowowinylowego z *Helminthosporium* (a1) i *Fusarium oxysporum* (a2), przy czym różna była konfiguracja głównych enancjomerów. Te same substraty poddano też utlenianiu metodą Kagana (b) oraz chiralną dichlorooksazirydyną Davisa [70] (c) (schemat 39). Uzyskane rezultaty dobrze ilustrują ogólną tendencję: metody mikrobiologiczne dają często, choć nie zawsze, wyższe nadmiary enancjomeryczne niż metody chemiczne, ale ogólna wydajność chemiczna tych procesów bywa niezadowalająca.

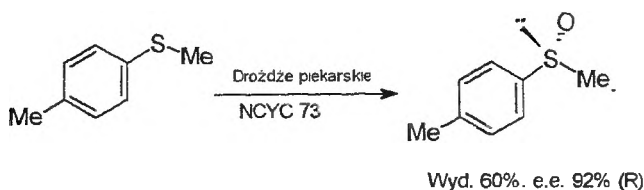
Opracowano jednak także efektywne metody utleniania i są one szczególnie użyteczne tam, gdzie metody chemiczne nie dają dość dobrych wyników. Grupa Colonna [71] wykorzystwała komórki grzyba *Helminthosporium* sp. NRRL-4671 do utleniania na skalę preparatywną prochiralnych tioacetalu i tio-ketalu do odpowiednich chiralnych monosulfotlenków.



Schemat 39. Enancjoselektywne utlenianie sulfidów szczepami grzybów oraz odczynnikami chemicznymi [70]

Otha [72] zastosował *Rhodococcus equi* do utleniania sulfidów 2-alkiloetylo-wofenyłowych, otrzymując sulfotlenki o konfiguracji (R) z wysokim nadmiarem enancjomerycznym.

Zastosowanie drożdży piekarskich w warunkach napowietrzania pozwoliło uzyskać wysoką enancjoselektywność utleniania sulfidu metylo-*p*-tolilowego do sulfotlenku o konfiguracji (R) z 92% e.e. [73]. Jest to dość nietypowe zastosowanie tego najpospolitszego „biologicznego reagenta”, zwykle wykorzystywanego w reakcjach redukcji.



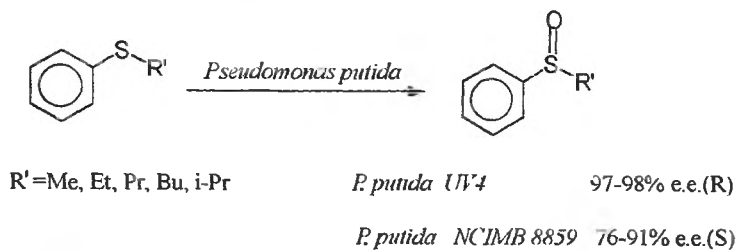
Schemat 40. Wykorzystanie drożdży piekarskich do enancjoselektywnego utleniania sulfidu metylo-*p*-tolilowego [73]

Redukcję całymi komórkami bakterii *Rhodobacter-Sphaeroides F-Sp. denitrificans* zastosowano w celu kinetycznego rozdziału mieszaniny racemicznej sulfotlenków. W przypadku sulfotlenków metyloowoarylowych podstawionych w położeniu *para* wyłącznie *S*-enancjomery ulegały odtlenieniu, a izomery *R* odzyskiwano z dobrymi wydajnościami. W przypadku nieodpowiednich substratów, np. EtS(O)Ph, powtórna inkubacja, po usunięciu powstałych produktów toksycznych, również pozwalała na wzbogacenie odzyskiwanego sulfotlenku w enancjomer *R* [74].

Boyd i wsp. [75] opisali mikrobiologiczne utlenianie sulfidów diarylowych i alkilowoarylowych do optycznie czynnych sulfotlenków przez bakterie *Pseudomonas putida* [75]. Zastosowanie dwóch różnych szczepów bakteryjnych do takiego samego substratu prowadziło do otrzymania przeciwnych enancjomerów.

Podobny efekt zaobserwowali Kelly i wsp. [76], porównując produkty utleniania sulfidów alkilowoarylowych przez bakterie *Pseudomonas* sp. NCIB 9872 oraz *Acinetobacter* sp. 9871. Ostatnio natomiast grupa Hollanda [77]





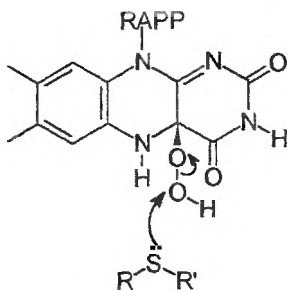
Schemat 41. Utlenianie sulfidów alkilowofenylowych do optycznie czynnych sulfotlenków przez różne szczepy bakterii *Pseudomonas putida* [75]

posłużyła się techniką inżynierii genetycznej, aby w rekombinacyjnych komórkach *Escherichia coli* wyrazić gen dioksygenazy naftalenowej (NDO) z *Pseudomonas* sp. NCIB 9816-4. Komórki te zastosowano do bioutleniania wielu sulfidów alkilowoarylowych, dialkilowych, a także dwupierścieniowych. Sulfidy alkilowoarylowe utleniały się z dobrą wydajnością chemiczną i wysoką enancjoselektywnością ( $S$ , >80% e.e). Zwiększenie rozmiarów łańcucha alkilowego, np. *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, powodowało odwrócenie selektywności i otrzymano wówczas sulfotlenki o konfiguracji *R* (>74% e.e.). Z dobrą wydajnością i enancjoselektywnie do (*S*)-sulfotlenków utleniały się również sulfidy heksylowometylowy i cykloheksylowometylowy. Rezultaty te były zbieżne z wynikami uzyskanymi dla utleniania z zastosowaniem izolowanego enzymu NDO.

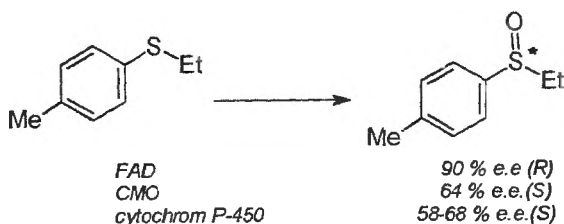
#### 4.2. REAKCJE KATALIZOWANE ENZYMAMI

Jakkolwiek zastosowania enancjoselektywnych reakcji utleniania sulfidów przy użyciu izolowanych i oczyszczanych enzymów mają ciągle dużo mniejsze znaczenie praktyczne niż omawiane wcześniej procesy mikrobiologiczne, jednak z każdym rokiem poszerza się gama oksydaz dostępnych handlowo i dlatego znajomość zakresów ich stosowalności oraz ograniczeń jest rzeczą istotną. Postępom w badaniach nad oksygenazami stosowanymi w przenoszeniu tlenu do sulfidowego atomu siarki poświęcono kilka artykułów przeglądowych [66, 67, 77]. W pierwszym okresie badano głównie utlenianie katalizowane izolowanymi z wątroby ssaków oksygenazami zawierającymi cytochrom P-450, ale w tych przypadkach generalnie enancjoselektywność reakcji była niska [67]. W latach 90. natomiast skoncentrowano się na oksygenazach flawinowych, a ich wysoka enancjoselektywność upoważniła badaczy do określenia wodoronadtlenkowej formy FAD (schemat 42) mianem *chiralnego nadtlenu wodoru* [67].

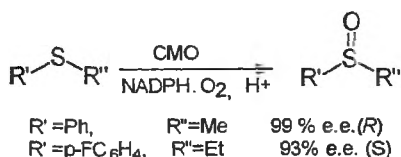
Przykładem ilustrującym tę prawidłowość są rezultaty Walsh'a i wsp. [79], którzy porównali enancjoselektywność otrzymywania sulfotlenku etylowo-*p*-tolilowego przy zastosowaniu różnych utleniaczy enzymatycznych (schemat 43).



Schemat 42. Enancjoselektywne utlenianie sulfidu przez wodoronadtlenkową formę FAD [67]

Schemat 43. Utlenianie sulfidu etylowo-*p*-tolilowego katalizowane przez różne enzymy [79]

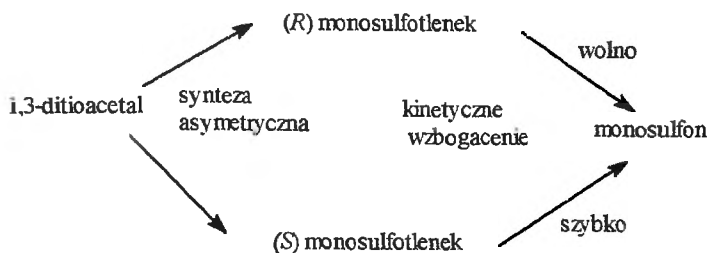
Colonna [80] stosował flawinową monooksygenazę cykloheksanonu (CMO) do utleniania różnych sulfidów [78, 80–84]. Okazało się, że na enancjoselektywność w bardzo dużym stopniu wpływa struktura substratu. Sulfid fenyłowometylowy utleniono z 99% nadmiarem enancjomerycznym, otrzymując sulfotlenek o konfiguracji (*R*), ale kiedy wydłużono łańcuch alkilowy i w grupie fenylowej wstawiono w pozycji *para* podstawnik fluorowy, to otrzymano sulfotlenek o konfiguracji (*S*) z 93% e.e.



Schemat 44. Wpływ struktury sulfidu na wynik enancjoselektywnego utleniania katalizowanego flawinową monooksygenazą cykloheksanonu (CMO) [80]

Ci sami badacze [82] zauważyli, że CMO jest najlepszym katalizatorem dla efektywnego utleniania 1,3-ditioacetali. Otrzymywano (*R*) monosulfotlenki z 81–94% wydajnością chemiczną oraz >98% e.e. i rezultaty były lepsze niż w przypadku enancjoselektywnego utleniania chemicznego czy mikrobiologicznego. Uzyskane wysokie nadmiary enancjomeryczne były wynikiem utleniania asymetrycznego oraz wzbogacenia kinetycznego (schemat 45).

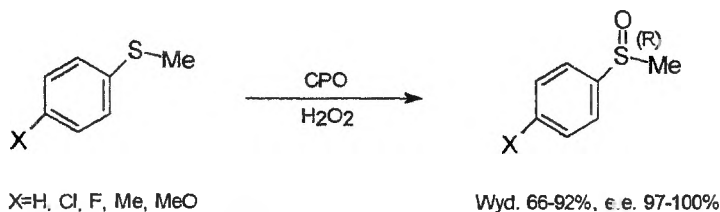
Liczne, nagromadzone dla różnych sulfidów wyniki, dotyczące zarówno szybkości utleniania, jak i enancjoselektywności, pozwoliły stworzyć przestrzenny model flawinowej oksygenazy cykloheksanonu (CMO), uwzględniają-



Schemat 45. Przebieg katalizowanego CMO procesu utleniania 1,3-ditioacetalu [82]

cy wzajemne ułożenie i rozmiary trzech różnych hydrofobowych kieszeni i umożliwiające poprawne przewidywanie konfiguracji powstających sulfotlenków [67, 78, 81, 83, 85].

Do chętnie wykorzystywanych w oksydacyjnych transformacjach enzymów należy łatwo dostępna peroksydaza z chrzantu (HRP). Tu również HRP była stosowana, ale enancjoselektywność reakcji była niewielka [12]. Znacznie lepsze rezultaty przyniosło natomiast zastosowanie chloroperoksydaz. W 1992 r. Wong [86] opisał utlenianie sulfidów aryłowometylowych do sulfotlenków o konfiguracji (*R*), z wysoką wydajnością chemiczną i optyczną, katalizowane oczyszczoną chloroperoksydazą (CPO).



Schemat 46. Enancjoselektywne utlenianie sulfidów arylo-metylowych katalizowane chloroperoksydazą (CPO) [86]

Z wysoką enancjoselektywnością (>95% e.e.) utleniono tioanizol i sulfidy etylowofenyłowe za pomocą mutowanych mioglobiny z nasienia wieloryba (L29H/H64LMb i F43H/H64LMb), enzymów, podobnie jak CPO, zawierających protoporfirynę IX jako grupę prostetyczną. Otrzymano głównie izomery *R*, jednak w przypadku utleniania aromatycznych sulfidów bicyklicznych wśród produktów utlenienia dominowały izomery *S* [87].

Prace Andersson [88] wniosły ważny wkład do badań nad wykorzystaniem bromoperoksydaz wanadowych (VBrPO), enzymów nie zawierających hemu [89]. Badania te, podobnie jak badania nad ich chemicznymi modelami [90], w istotny sposób przyczyniają się do poznania roli kompleksów wanadu w procesach enancjoselektywnego utleniania. VBrPO wyizolowana z czerwonej algi *Corallina officinalis* w asymetrycznym utlenianiu aromatycznych bicyklicznych sulfidów daje *S*-sulfotlenki z 91% e.e. [88]. Ustalono też zależność

między wydajnością a warunkami prowadzenia reakcji. Wysokie nadmiary enancjomeryczne i wydajności chemiczne uzyskiwano przy powolnym dodawaniu utleniacza. W rezultacie zastosowanie bromoperoksydaz jako katalizatorów w reakcji asymetrycznego utleniania prochiralnych sulfidów za pomocą  $H_2O_2$  doprowadziło do uzyskania sulfotlenków z 95% enancjoselektywnością [88]. Natomiast inna bromoperoksydaza, wyizolowana z brązowych wodorostów *Ascophyllum nodosum*, utlenia tioanizol do (*R*)-sulfotlenku metylowofenyloвого z dobrą wydajnością chemiczną i 91% e.e., a selektywność tej reakcji wzrasta jeszcze wraz z wprowadzeniem podstawników elektronodonorowych w położenie *para* grupy fenylowej [91]. Z kolei bromoperoksydazy wyizolowane z czerwonych wodorostów *Corallina pilulifera* dają w utlenianiu tych samych substratów *S*-enancjomery z mniejszą wydajnością chemiczną i tylko 55% e.e. Jeszcze inne, tym razem chloroperoksydazy wanadowe, wyizolowane z grzybów *Curvularia*, prowadzą do otrzymania mieszaniny racemicznej (54% wyd.) [91].

## PODSUMOWANIE

Ze względu na znaczenie samych enancjomerycznych sulfotlenków, a także z uwagi na to, że najprostszą ich syntezę stanowi utlenianie prochiralnych sulfidów, doskonalenie obecnych i poszukiwanie nowych sposobów przeprowadzania takich reakcji jest polem bardzo intensywnych badań. Wśród chemicznych metod do najważniejszych należą utlenianie z użyciem chiralnych oksazirydyn (synteza nowych utleniaczy), utlenianie na matrycy jonu Ti(IV) (nowe, chiralne ligandy, poznanie struktury tworzonych kompleksów) oraz, być może najbardziej obiecujące, poszukiwanie nowych katalitycznych metod, wykorzystujących chiralne kompleksy tytanu, wanadu, a także innych metali. Jak dotąd, główne ograniczenie stosowalności chemicznych utleniaczy stanowią reakcje sulfidów dialkilowych i na tym polu można oczekiwać dalszych postępów w enancjoselektywnym utlenianiu, zwłaszcza dzięki zastosowaniu bardzo aktywnie badanych i coraz lepiej poznawanych układów biologicznych.

## Podziękowanie

Autorzy są wdzięczni Komitetowi Badań Naukowych za finansowanie ich własnych prac, których wyniki są przedstawione w niniejszym opracowaniu (Grant 3 T09A 028 12).

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. Kotha, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 3639; *Advanced Asymmetric Synthesis*, G. R. Stephenson (ed.), Chapman & Hall, London 1996.
- [2] M. Mikołajczyk, J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, *Chiral Sulfur Reagents, Applications in Asymmetric and Stereoselective Synthesis*, CRC Press, Boca Raton 1997.

- [3] G. Solladie, *Synthesis*, 1981, 185.
- [4] P. C. B. Page, *Organosulfur Chemistry: Synthetic Aspects*, Academic Press, London, 1995; S. G. Pyne, *Asymmetric synthesis of chiral alkaloids using chiral sulfur reagents*, [w:] *Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 10: Stereoselective Synthesis*, Part F, Atta-ur-Rahman (ed.), Elsevier, Amsterdam 1992, 671.
- [5] M. C. Carreno, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 1717.
- [6] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, 1962, 93; ulepszona procedura, zob: J. Drabowicz, B. Bujnicki, M. Mikołajczyk, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 3325.
- [7] K. K. Andersen, B. Bujnicki, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, J. B. O'Brien, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4070.
- [8] D. D. Ridley, M. A. Small, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 505; D. D. Ridley, M. A. Small, *Aust. J. Chem.*, 1982, **35**, 496.
- [9] I. Fernandez, N. Khair, J. M. Llera, F. Alcudia, *J. Org. Chem.*, 1992; **57**, 6789; N. Khair, I. Fernandez, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5719.
- [10] J. Drabowicz, B. Bujnicki, P. Biscarini, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 3177.
- [11] P. Kiełbasiński, *Rev. Het. Chem.*, 1999, **19**, 143.
- [12] D. J. Procter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2000, **1**, 835; C. Bolm, K. Muniz, J. P. Hildebrand, *Oxidation of Sulfides*, [w:] *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 2*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (eds.), Springer, Berlin 1999, 697; D. J. Procter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1999, **1**, 641; C. P. Baird, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1998, **1**, 1973; H. B. Kagan, P. Diter, *Asymmetric Sulfoxidation – Chemical and Enzymatic*, [w:] *Organosulfur Chemistry, Synthetic and Stereochemical Aspects*, P. Page (ed.), Academic Press, London 1997; E. G. Mata, *Phosphorus Sulphur and Silicon*, 1996, **117**, 231; H. B. Kagan, *Asymmetric Oxidation: Asymmetric Oxidation of Sulfides*, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), VCH, New York 1993, s. 203.
- [13] O. De Lucchi, V. Lucchini, C. Marchioro, G. Valle, G. Modena, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1457.
- [14] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, S. Farina, V. Montanari, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1013.
- [15] J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7111.
- [16] R. S. Glass, Y. Liu, *ibid.*, 1994, **35**, 3887.
- [17] T. Sato, J. Otera, *Synlett*, 1995, 365.
- [18] D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5977.
- [19] R. Siedlecka, J. Skarżewski, *Synthesis*, 1994, 401.
- [20] R. Siedlecka, J. Skarżewski, *Synlett*, 1996, 757.
- [21] A. Lewanowicz, J. Lipiński, R. Siedlecka, J. Skarżewski, F. Baert, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 6571.
- [22] H. Tanaka, R. Kikuchi, S. Torii, *ibid.*, 1996, **52**, 2343.
- [23] C. A. Hutton, J. M. White, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1643.
- [24] F. A. Davis, A. C. Sheppard, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 5703.
- [25] F. A. Davis, R. H. Jenkins, S. B. Awad, O. D. Stringer, W. Watson, J. Galloy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 5412; F. A. Davis, J. P. McCauley, M. E. Harakal, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 1465.
- [26] F. A. Davis, J. P. McCauley, S. Chattopadhyay, M. E. Harakal, J. C. Towson, W. H. Watson, I. Tavanaiepour, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 3370; F. A. Davis, J. C. Towson, M. C. Weismiller, S. G. Lal, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 8477; J. C. Towson, M. C. Weismiller, A. C. Sheppard, F. A. Davis, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 158.
- [27] F. A. Davis, R. T. Reddy, M. C. Weismiller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 5964; F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carroll, *ibid.*, 1992, **114**, 1428.

- [28] T. Nishi, K. Nakajima, I. Iio, K. Ishibashi, T. Fukazawa, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 2567.
- [29] P. C. B. Page, J. P. Heer, D. Bethell, W. Collington, D. M. Andrews, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 9629.
- [30] P. C. B. Page, J. P. Heer, D. Bethell, W. Collington, D. M. Andrews, *Synlett*, 1995, 773; P. C. B. Page, J. P. Heer, D. Bethell, A. Lund, E. W. Collington, D. M. Andrews, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 6093.
- [31] P. Pitchen, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 1049; P. Pitchen, E. Dunach, N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 8188.
- [32] F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis*, 1984, 325.
- [33] J. M. Brunel, P. Diter, M. Duetsch, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 8086.
- [34] J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Synlett*, 1996, 404; J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1996, **133**, 1109.
- [35] P. Diter, S. Taudien, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 370.
- [36] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 2997; C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1998, **37**, 2923.
- [37] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 2353.
- [38] J. M. Brunel, T. O. Luukas, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 1941.
- [39] P. G. Potvin, B. G. Fieldhouse, *ibid.*, 1999, **10**, 1661.
- [40] P. Bendazzoli, F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 2975.
- [41] V. K. Aggarwal, N. B. Esquivel-Zamora, G. R. Evans, E. Jones, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 7306.
- [42] P. C. B. Page, E. S. Namwindwa, S. S. Klair, D. Westwood, *Synlett*, 1990, 457; P. C. B. Page, E. S. Namwindwa, *ibid.*, 1991, 80; P. C. B. Page, R. D. Wilkes, J. Barkley, M. J. Witty, *ibid.*, 1994, 547; P. C. B. Page, R. D. Wilkes, M. J. Witty, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1994, **26**, 702; P. C. B. Page, R. D. Wilkes, E. S. Namwindwa, M. J. Witty, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 2125.
- [43] P. Pitchen, C. J. France, I. M. McFarlane, C. G. Newton, D. M. Thompson, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 485.
- [44] N. Komatsu, J. Nishibayashi, T. Sugita, S. Uemura, *ibid.*, 1992, **33**, 5391; N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 4529.
- [45] M. T. Reetz, C. Merk, G. Naberfeld, J. Rudolph, N. Griebenow, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5273.
- [46] Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8560.
- [47] S. Superchi, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 349; M. I. Donnoli, S. Superchi, C. Rosini, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 9392.
- [48] F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, R. Motterle, W. A. Nugent, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 5175.
- [49] A. Lattanzi, F. Bonadies, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 2141; A. Lattanzi, F. Bonadies, A. Senatore, A. Soriente, A. Scettri, *ibid.*, 1997, **8**, 2473; L. Palombi, F. Bonadies, A. Paziienza, A. Scettri, *ibid.*, 1998, **9**, 1817.
- [50] H.-J. Hamann, E. Hoft, D. Mostowicz, A. Mishnev, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 185.
- [51] W. Adam, M. N. Korb, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Moller, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 3423; W. Adam, C. Mock-Knoblauch, C. R. Saha-Moller, *ibid.*, 1999, **64**, 4834.
- [52] K. B. Sharpless, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 4235; D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 1059.
- [53] K. Nakajima, M. Kojima, J. Fujita, *Chem. Lett.*, 1986, 1483; K. Nakajima, C. Sasaki, M. Kojima, T. Aoyama, S. Ohba, Y. Saito, J. Fujita, *ibid.*, 1987, 2189; K. Nakajima, K. Kojima, M. Kojima, J. Fujita, *Bull. Chem. Soc.*, 1990, **63**, 2620.

- [54] K. Noda, N. Hosoya, R. Irie, I. Yamashita, T. Katsuki, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 9609; T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.*, 1995, **140**, 189.
- [55] M. Palucki, P. Hanson, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7111.
- [56] T. Numata, Y. Watanabe, S. Oae, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1411; S. Oae, Y. Watanabe, K. Fujimori, *ibid.*, 1982, 1189; T. Takata, W. Ando, *ibid.*, 1983, 3631; O. Zhou, K. Chen, Z. Zhu, *J. Mol. Catal.*, 1991, **64**, 19; J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3628; Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1378; Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 533; L. Chiang, K. Konishi, T. Aida, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 254; S. Inoue, T. Aida, K. Konishi, *J. Mol. Catal.*, 1992, **74**, 121; R. L. Halterman, S.-T. Jan, H. L. Nimmons, *Synlett*, 1991, 791.
- [57] C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 2640.
- [58] C. Bolm, F. Bienewald, *Synlett*, 1998, 1327.
- [59] D. A. Cogan, G. Liu, K. K. Kim, B. J. Backes, J. A. Eilman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 8011.
- [60] A. H. Vetter, A. Berkessel, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1741.
- [61] J. Skarzewski, E. Ostrycharz, R. Siedlecka, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 3457.
- [62] H. Q. N. Gunaratne, M. A. McKervey, S. Feutren, J. Finlay, J. Boyd, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 5655.
- [63] H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, Y. Fukuoka, T. Maegawa, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 3519.
- [64] M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, G. Fracchiolla, F. Naso, P. Tortorella, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 4708.
- [65] S. Colonna, N. Gaggero, M. Leone, P. Pasta, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 8385.
- [66] H. L. Holland, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 473.
- [67] D. R. Kelly, P. W. H. Wan, J. Tang, [w:] *Biotechnology, A Multi-volume Comprehensive Treatise*, Vol. 8a, Biotransformations I, D. R. Kelly (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 1998, 535.
- [68] L. D. Wright, E. L. Cresson, J. Valiant, D. E. Wolf, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4163.
- [69] H. L. Holland, F. M. Brown, B. G. Larsen, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994; **5**, 1129, 1241; H. L. Holland, F. M. Brown, B. G. Larsen, *Bioorg. Med. Chem.*, 1994, **2**, 647; H. L. Holland, F. M. Brown, B. G. Larsen, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 1561; H. L. Holland, F. M. Brown, B. G. Larsen, M. Zabic, *ibid.*, 1995, **6**, 1569.
- [70] C. Rossi, A. Fauve, M. Madesclaire, D. Roche, F. A. Davis, R. T. Reddy, *ibid.*, 1992, **3**, 629.
- [71] V. Alphand, N. Gaggero, S. Collona, P. Pasta, R. Furstoss, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 9695.
- [72] H. Ohta, S. Matsumoto, Y. Okamoto, T. Sugai, *Chem. Lett.*, 1989, 625.
- [73] J. Tang, I. Brackenridge, S. M. Roberts, J. Beecher, A. J. Willetts, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 13217.
- [74] M. Abo, A. Okubo, S. Yamazaki, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 345.
- [75] C. C. R. Allen, D. R. Boyd, H. Dalton, N. D. Sharma, S. A. Haughey, R. A. S. McMor-die, B. T. McMurray, G. N. Sheldrake, K. Sproule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 119.
- [76] D. R. Kelly, C. J. Knowles, J. G. Mahdi, I. N. Taylor, M. A. Wright, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 365.
- [77] A. Kerridge, A. Willetts, H. Holland, *J. Mol. Catal. B*, 1999, **6**, 59.
- [78] S. Colonna, N. Gaggero, P. Pasta, G. Ottolina, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996, 2303.
- [79] D. R. Light, D. J. Waxman, C. T. Walsh, *Biochemistry*, 1982, **21**, 2490.
- [80] G. Carrea, B. Redigolo, S. Riva, S. Colonna, N. Gaggero, E. Battistel, D. Bianchi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **3**, 1063.

- [81] G. Ottolina, P. Pasta, G. Carrea, S. Colonna, S. Dallavalle, H. L. Holland, *ibid.*, 1995, **6**, 1375.
- [82] S. Colonna, N. Gaggero, A. Bertinotti, G. Carrea, P. Pasta, A. Bernardi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1123.
- [83] G. Ottolina, G. Carrea, S. Colonna, A. Rückemann, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 1123.
- [84] S. Colonna, N. Gaggero, G. Carrea, P. Pasta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997, 439.
- [85] H. L. Holland, *Adv. Appl. Microbiol.*, 1997, **44**, 125.
- [86] H. Fu, H. Kondo, Y. Ichikawa, G. C. Look, C. H. Wong, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7265.
- [87] S. Ozaki, H.-J. Yang, T. Matsui, Y. Goto, Y. Watanabe, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 183.
- [88] M. Andersson, A. Willetts, S. Allenmark, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8455; M. A. Andersson, S. G. Allenmark, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 15293.
- [89] A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1937.
- [90] M. Bashirpoor, H. Schmidt, C. Schulzke, D. Rehder, *Chem. Ber.-Recueil*, 1997, **130**, 651.
- [91] H. B. Ten Brink, A. Tuynman, H. L. Dekker, W. Hemrika, Y. Izumi, T. Oshiro, H. E. Schoemaker, R. Wever, *Inorg. Chem.*, 1998, **37**, 6780; H. B. Ten Brink, H. L. Holland, H. E. Schoemaker, H. van Lingen, R. Wever, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 4563.

Praca wpłynęła do Redakcji 28 stycznia 2000



**WYBRANE ZASTOSOWANIA  
BORNAN-10,2-SULTAMU  
(SULTAMU OPPOLZERA)  
W ASYMETRYCZNEJ SYNTEZIE  
ORGANICZNEJ**

**SELECTED APPLICATIONS  
OF BORNANE-10,2-SULTAM  
(OPPOLZER'S SULTAM)  
IN ASYMMETRIC ORGANIC SYNTHESIS**

**Aneta Szymańska\*, Ewa Wieczerek, Leszek Łankiewicz**

*Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański  
ul. J. Sobieskiego 18, 80-952 Gdańsk*

---

Abstract

Wstęp

1. Reakcje kondensacji aldolowej
2. Reakcje alkiłowania węgla  $\alpha$ 
  - 2.1. Synteza kwasów karboksylowych, aldehydów, ketonów i alkoholi
  - 2.2. Synteza  $\alpha$ -aminokwasów
3. Reakcje substytucji nukleofilowej
4. Reakcje aminowania elektrofilowego
5. Reakcje Dielsa–Aldera
6. Addycja związków metaloorganicznych
  - 6.1. Addycja związków Grignarda
  - 6.2. Addycja związków Gilmana (związków miedzioorganicznych)
7. Addycja anionu wodorkowego
8. Redukcja heterogeniczna
9. Utlenianie wiązań podwójnych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

\* Korespondencja: tel. (58) 345 03 54, fax (58) 341 03 57, e-mail: aneta@chemik.chem.univ.gda.pl

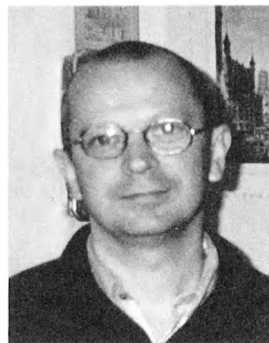
---



**Mgr Aneta Szymańska** doktorantka w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Główne zainteresowania naukowe to: synteza asymetryczna aminokwasów (w szczególności aminokwasów aromatycznych), związków heterocyklicznych o właściwościach fluorescencyjnych (pochodne akrydyny) oraz synteza peptydów.



**Mgr Ewa Wieczerzak** doktorantka w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Główne zainteresowania naukowe to: projektowanie i synteza inhibitorów enzymów (proteazy cysteinowe, metaloproteazy), synteza peptydów i peptydomimetyków (w szczególności azapeptydów).



**Dr hab. inż. Leszek Łankiewicz**, zatrudniony w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego od roku 1984, obecnie na stanowisku profesora nadzwyczajnego. W latach 1988–1990, po doktoracie, przebywał na stażu w University of Louisville, w laboratorium prof. A. Spatoli. Habilitował się w roku 1998. Główne zainteresowania naukowe to: synteza asymetryczna, badania konformacyjne biopolimerów (peptydy, białka), synteza i badania inhibitorów enzymów oraz projektowanie i synteza peptydomimetyków.

## ABSTRACT

Among many methods of asymmetric synthesis, the second-generation reactions, i.e. the ones applying chiral auxiliary to generate new chiral centers, are the most popular and widely used. In the last two decades many new and highly effective chiral auxiliaries were described. Bornane-10,2-sultam, introduced by Oppolzer and co-workers [1], is one of the most popular and most effective in generating new chiral centers.

Utility of bornane-10,2-sultam is due to:

- simplicity of a method of its synthesis from the natural, cheap source – camphore (Scheme 1) [2–9],
- high yield of connecting to prochiral substrates (Scheme 2),
- almost quantitative asymmetric induction,
- straightforward removal of the formed product from bornane-sultam, which does not cause the loss of chirality at a new chiral center,
- its high recovery after removal of a product and possibility of multiple applications.

One of the most popular reactions studied in asymmetric synthesis is aldol condensation. This reaction was also studied with application of bornane-10,2-sultam (Schemes 4 and 5, Tables 1 and 2) [18–21]. Depending on the type of the used base and Lewis acid either pure *cis* or *trans* isomer can be obtained. The chemical yields of the reactions were also high (50–90%).

N-acylated derivatives of bornane-10,2-sultam have been revealed also as facile precursors of chiral alkylated carboxylic acids, ketones, aldehydes and alcohols (Schemes 6 and 7, Tables 3 and 4) [10, 15, 22, 23]. Diastereoisomeric excesses were in many cases above 99% and chemical yields were also very good (in most cases above 80%). Alkylation step can be also applied for asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids (building blocks of peptides) but it is necessary to use N-[bis(methylthio)methylidene]glycine methyl ester for acylation of the sultam. Quite nice selection of amino acids in optically pure form can be obtained by this method (Scheme 8, Table 5) [24–31].

Other possibilities of the sultam usage arise from nucleophilic and electrophilic amination reactions (Schemes 9–11, Tables 6–8) [32–43]. These methods were applied to obtain amino, azido, hydrazino and N-hydroxyamino acids with high chemical yield and optical purity.

Applications of bornane-10,2-sultam derivatives with  $\alpha,\beta$ -unsaturated side chain are also very wide in asymmetric organic synthesis. One of the most popular reactions involving unsaturated compounds is Diels–Alder's cycloaddition (Schemes 11–13) [6, 44–48]. Cyclic compounds formed during this addition are mostly *endo*-structures. Stereoselectivity is very high (higher than 90%) and depends on a type of Lewis acid used (Table 9). Another interesting precursor in this kind of addition reaction seems to be the sultam derivative obtained by the modification with glyoxalic acid [49–53]. Its application can lead to piran derivatives and substrates of sugar moieties (Scheme 14).

N-acylated with  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids sultam derivatives are also good substrates for carbonyl compounds stereoselectively substituted on  $\alpha$ - or/and  $\beta$ -carbons (aldehydes, ketones, carboxylic acids) as well as alcohols. For preparation of optically active  $\alpha,\beta$ -disubstituted compounds either Grignard's reagents (Schemes 15 and 16, and Table 10) [60–62] or Gilman's reagents (Schemes 17 and 18, and Table 11) [62–65] can be applied with diastereoselectivity in range 70–95%.

Other possibilities of the "unsaturated" sultam derivatives usage arise from reactions with "hydrogen sources" or oxidation agents. Asymmetric hydride addition (Scheme 19 and Table 12) [66, 67] or catalytic hydrogenation (Scheme 20 and Table 13) [68] leads to  $\alpha,\beta$ -disubstituted chiral compounds with good yield and stereoselectivity. Oxidation of double bond, on the other hand, is facile method for obtaining 1,2-diols – superior substrates for ketones, acetals and sugars (Schemes 21 and 22) [69–73].

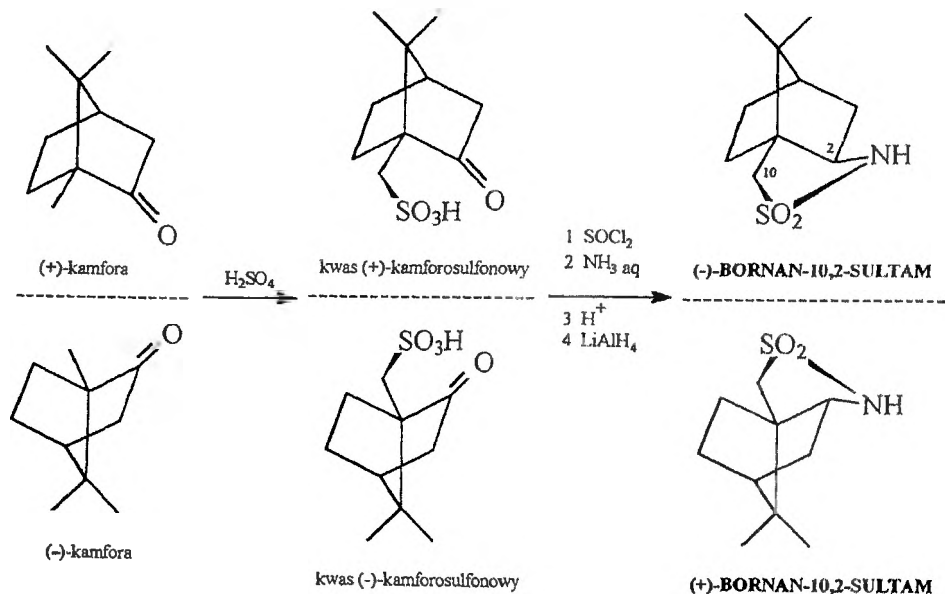
## WSTĘP

Wśród wielu typów reakcji organicznej syntezy asymetrycznej metody II generacji, czyli z wykorzystaniem tzw. chiralnego pomocnika (*chiral auxiliary*), są najbardziej wszechstronne i popularne. W ostatnich latach opisano zastosowanie wielu znakomitych chiralnych grup pomocniczych. Jedną z bardziej efektywnych i popularnych grup tego typu jest bornan-10,2-sultam. Został on wprowadzony przez Opolzera i wsp. w 1984 r. [1] i od tego czasu cieszy się dużym zainteresowaniem, ponieważ doskonale spełnia wymagania stawiane chiralnej grupie pomocniczej, tzn.:

- łatwo łączy się z prochiralnymi substratami,
- powoduje wysoki stopień indukcji asymetrycznej,
- łatwo odszczepia się od otrzymanego produktu.

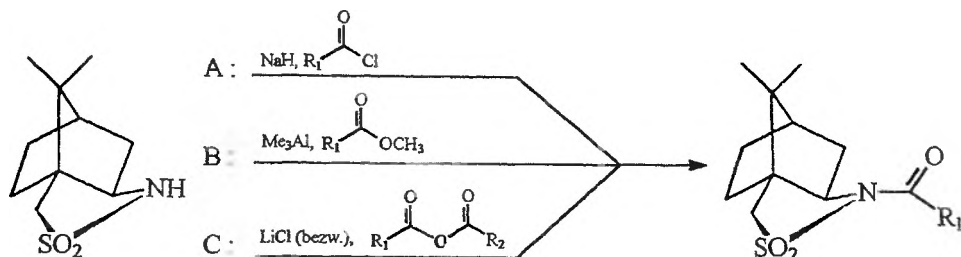
Dodatkową zaletą sultamu Opolzera jako chiralnej grupy pomocniczej jest to, że po usunięciu z produktu można go odzyskać niemal z ilościową wydajnością i użyć ponownie.

Bornan-10,2-sultam jest pochodną kamfory. Oba jego enancjomery otrzymuje się z kwasu kamforosulfonowego w kilkuetapowej reakcji obejmującej przekształcenie kwasu w chlorek (za pomocą pentachloru fosforu [2] lub chlorku tionylu [3]), a następnie w amid [4–6]. Amid poddaje się reakcji cyklizacji do iminy [5, 6], którą w ostatnim etapie redukuje się za pomocą wodoru sodowego [7], glinowodoru litowego [6, 8] lub borowodoru sodowego [9] do sulfonamidu (schemat 1).



Schemat 1

Sulfonamidowa grupa funkcyjna ( $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ) umożliwia przyłączenie odczynnika Oppolzera do substratu na drodze N-acylowania. Reakcji tej ulega on stosunkowo łatwo, reagując zarówno z chlorkami kwasowymi, bezwodnikami, jak i estrami [10–13] (schemat 2).



Schemat 2

N-acylowe pochodne sultamu są trwałe i mogą być łatwo oczyszczane przez krystalizację. Związki te są substratami do wielu reakcji syntez asymetrycznych. Reakcje te podzielić można na dwie główne grupy (schemat 3):

A. Reakcje enolanów – pochodnych N-acylosultamów z nasyconym łańcuchem węglowodorowym (kondensacja aldolowa, alkilowanie, aminowanie nukleo- i elektrofilowe).

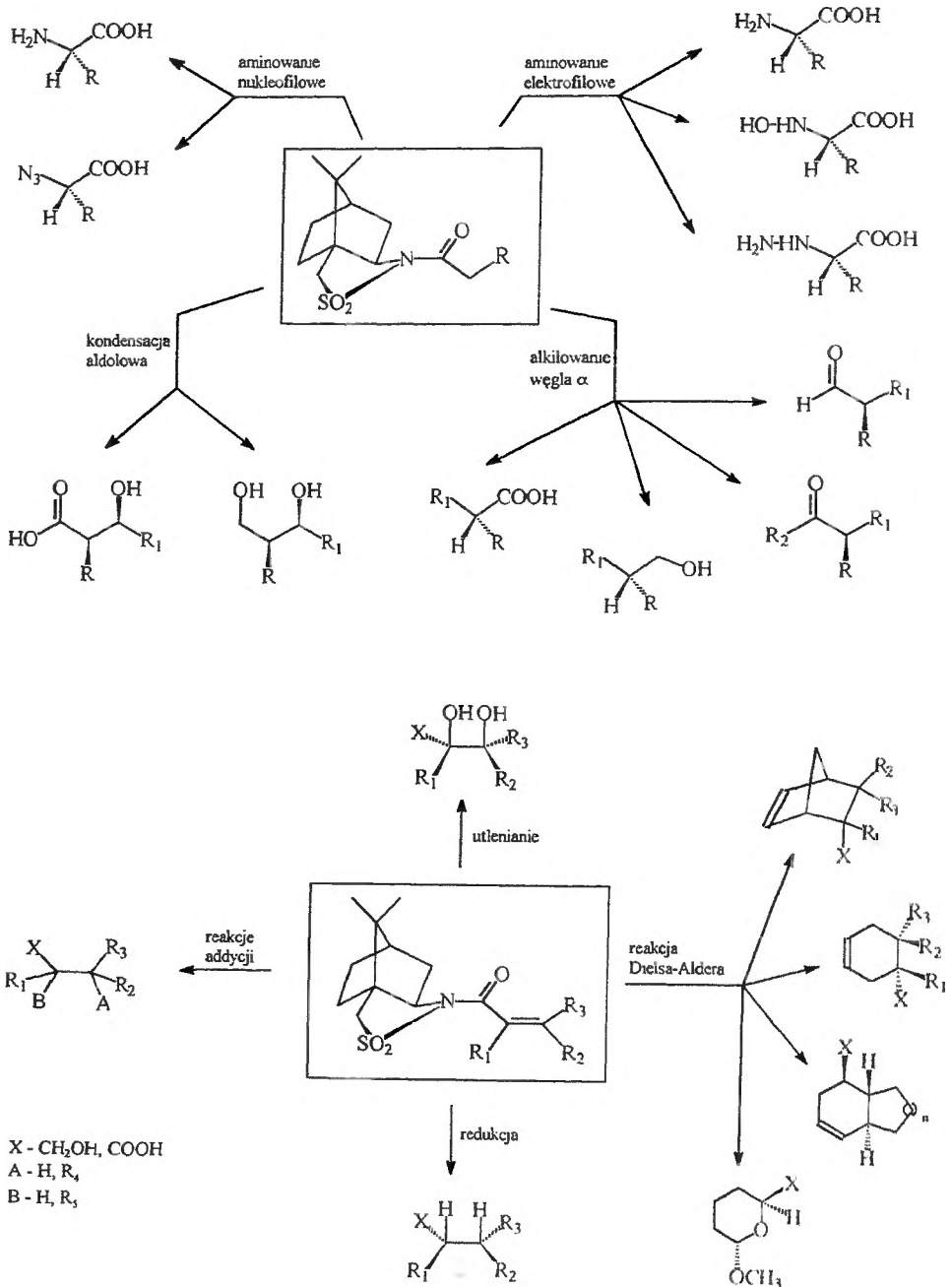
B. Reakcje  $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych N-acylosultamu (reakcja Dielsa–Aldera, reakcje addycji i cykloaddykcji, reakcje utleniania i redukcji wiązania podwójnego).

Ponieważ nie ma nowszych opracowań przeglądowych zarówno w języku polskim, jak i angielskim (ostatnie opracowanie w języku angielskim pochodzi z 1993 r. [14–17]), postanowiliśmy przygotować przegląd wybranych zastosowań bornan-10,2-sultamu, jako chiralnej grupy pomocniczej, w syntezie kilku podstawowych grup związków organicznych (kwasy karboksylowe, alkohole, diole, aldehydy, ketony,  $\alpha$ -aminokwasy, związki policykliczne). Dalej mogą one być wykorzystywane jako optycznie czynne substraty do otrzymywania bardziej złożonych substancji o zdefiniowanych właściwościach, zarówno chemicznych, jak i biologicznych.

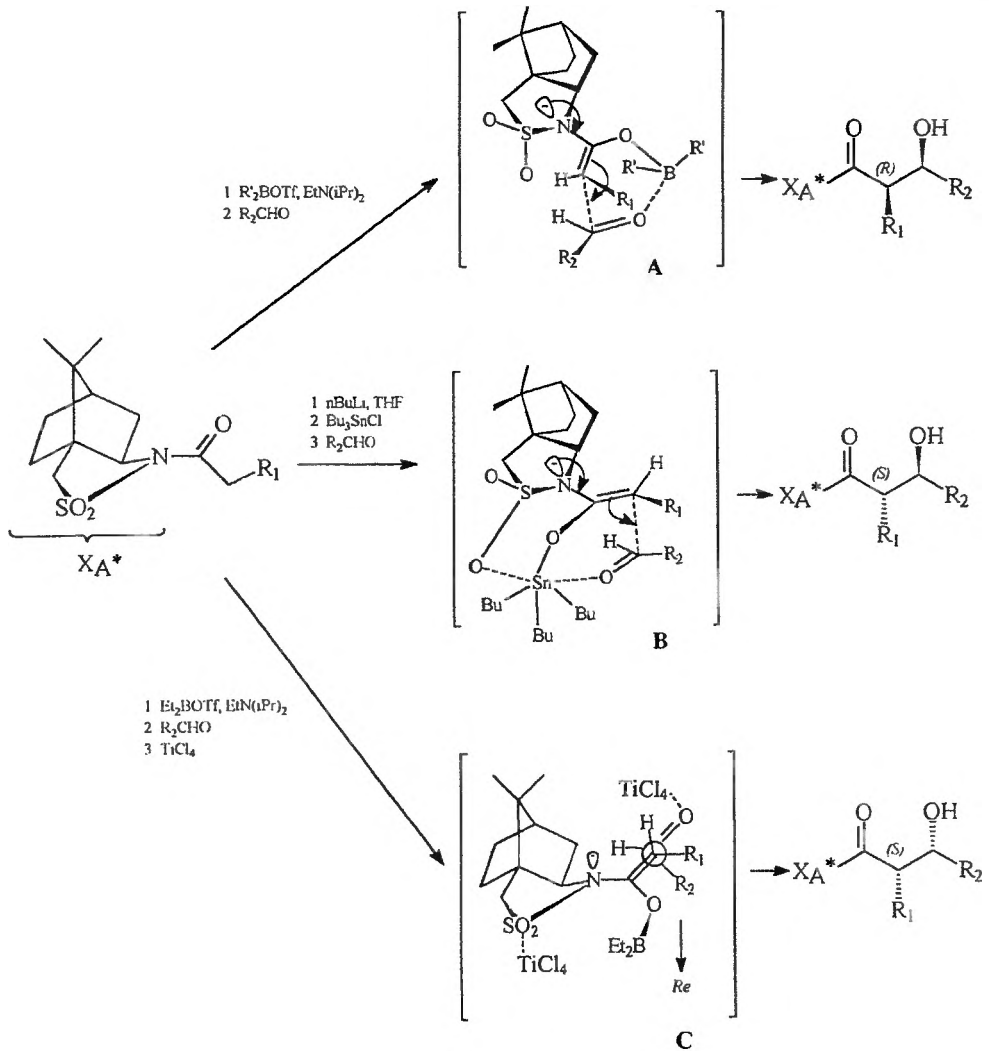
## 1. REAKCJE KONDENSACJI ALDOLOWEJ

Kondensacja aldolowa enolanów N-acylowanego sultamu z aldehydami prowadzi do otrzymania diastereoizomerycznie czystych, krystalicznych związków  $\beta$ -hydroksykarbonylowych [18–21] (schemat 4).

Interesujący jest fakt, że na diastereoselektywność tej reakcji wpływa przede wszystkim rodzaj zastosowanego kwasu Lewisa [18, 19]. Użycie pochodnych boru: di-*n*-butylotrifluorometylosulfonyloksyboranu ( $((n\text{-Bu})_2\text{BOTf})$ ) lub dietylotrifluorometylosulfonyloksyboranu ( $(\text{Et}_2\text{BOTf})$ ) indukuje na węglu  $\alpha$  kon-



Schemat 3



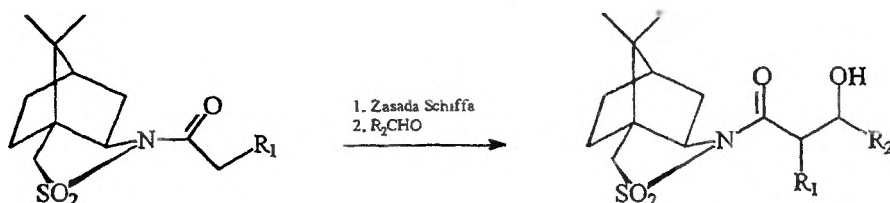
Schemat 4

figurację *R*, natomiast związki cyny(IV) (chlorek tributylowy ( $Bu_3SnCl$ )) i litu (*n*-butylolit) w reakcji z analogicznymi aldehydami indukują konfigurację *S*, przy czym produkt w obu przypadkach ma konformację *cis* [18]. Związane jest to z właściwościami koordynacyjnymi metali i wynikającą z tego budową produktu przejściowego. We wszystkich przypadkach enolan o konfiguracji *Z*, chelatowany przez metal, oddziałuje jednocześnie z aldehydem. Dla związków boru o liczbie koordynacyjnej równej 4 niemożliwe jest jednoczesne związanie trzech atomów tlenu ( $SO_2$ , enolan i aldehyd), w związku z czym produktowi pośredniemu można przypisać budowę A (schemat 4). Ograniczenie to nie występuje dla enolanów litowych czy cynkowych, gdzie produkt przejściowy ma

budowę oznaczoną jako **B** (schemat 4). W obu przypadkach atak elektrofila następuje od dolnej, mniej sterycznie zatłoczonej strony, przeciwnej do wolnej pary elektronowej na atomie azotu. Zastosowanie w analogicznych reakcjach soli tytanu ( $\text{TiCl}_4$ ), cynku ( $\text{ZnCl}_2$ ) lub krzemu ( $t\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$ ) daje dostęp do optycznie czystych produktów o konformacji *trans* [19–21]. W tych przypadkach enolan ma budowę „otwartą” (**C** – schemat 4), w której atomy tlenu: grupy sulfonowej, enolanowy oraz aldehydowy kompleksowane są przez oddzielne cząsteczki kwasu Lewisa. Atak elektrofilowy następuje na sposób  $\text{C}^\alpha\text{-Re}$  (*anti*) od strony przeciwnej do grupy  $\text{SO}_2$ .

Reakcje kondensacji zachodzą z bardzo wysoką diastereoselektywnością ( $de > 99\%$ ), a czystość optyczna produktu może zostać podniesiona do 100% przez oczyszczanie chromatograficzne i krystalizację. Wydajności są umiarkowane (20–89%), daje się jednak zauważyć, że dla enolanów boranowych i tytanowych wydajności reakcji są wyższe niż dla cynowych, a także litowych i krzemowych (tab. 1).

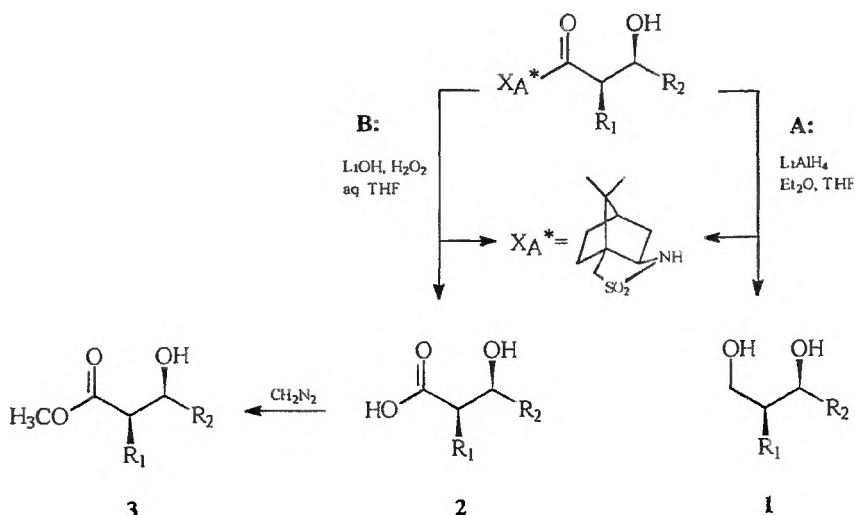
Tabela 1. Reakcje kondensacji aldolowej:



Lp.	Zasada Schiffa	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	Wydajność [%]	de [%]	Lit.
1	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	Me	Me	69	>99	[18]
2	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	Me	Ph	80	>99	[18]
3	$n\text{BuLi}$	Me	Ph	55	98	[18]
4	$\text{Bu}_3\text{SnCl}$	Me	Ph	67	>99	[18]
5	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	Me	<i>i</i> Pr	71	>99	[18]
6	$\text{Et}_2\text{BOTf}$	Me	<i>i</i> Pr	76	>99	[18]
7	$\text{Bu}_3\text{SnCl}$	Me	<i>i</i> Pr	44	>99	[18]
8	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	Me	$\text{MeCH}=\text{CH}$	54	>99	[18]
9	$\text{Bu}_3\text{SnCl}$	Me	$\text{MeCH}=\text{CH}$	44	>99	[18]
10	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	Et	Ph	70	>99	[18]
11	$n\text{BuLi}$	Et	Ph	59	>99	[18]
12	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	Et	Ph	64	>99	[18]
13	$t\text{Bu}(\text{Me})_2\text{SiOTf}$	Me	Ph	89	>99	[19]
14	$t\text{Bu}(\text{Me})_2\text{SiOTf}$	Me	Et	<30	–	[19]
15	$t\text{Bu}(\text{Me})_2\text{SiOTf}$	Me	<i>p</i> $\text{NO}_2\text{Ph}$	<20	–	[19]
16	$\text{ZnCl}_2$	Me	<i>p</i> $\text{NO}_2\text{Ph}$	80	>99	[19]
17	$\text{ZnCl}_2$	Me	<i>t</i> Bu	78	>99	[19]
18	$\text{TiCl}_4$	Me	Ph	70	>99	[19]
19	$\text{TiCl}_4$	Me	Me	72	>99	[19]
20	$\text{TiCl}_4$	Me	<i>i</i> Pr	76	>99	[19]



Odszczepienie chiralnej grupy pomocniczej z produktu może być realizowane dwiema drogami (schemat 5). We wszystkich przypadkach odpowiednio 1,3-diole oraz kwasy  $\beta$ -hydroksykarboksylowe lub ich estry o konfiguracji zarówno *cis*, jak i *trans* otrzymywane są z wysoką wydajnością (tab. 2). Chiralną grupę pomocniczą można odzyskać przez ekstrakcję chlorkiem metylenu.



Schemat 5

Tabela 2. Odszczepienie sultamu od produktów kondensacji aldoowej (schemat 5)

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Metoda odszczępienia sultamu	Produkt	Konfiguracja	Wydajność [%]	Lit.
1	Me	Ph	A	1a	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	75	[18]
2	Me	Me	A	1b	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	79	[18]
3	Me	<i>i</i> Pr	A	1c	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	91	[18]
4	Me	Ph	B	3a	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	83	[18]
5	Me	Me	B	3b	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	71	[18]
6	Me	<i>i</i> Pr	B	3c	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	84	[18]
7	Me	MeCH=CH	B	3d	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	86	[18]
8	Et	Ph	B	3e	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	83	[18]
9	Me	Ph	B	3f	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>	82	[19]
10	Me	Et	B	3g	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	88	[19]
11	Me	<i>i</i> Pr	B	3h	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	79	[19]
12	Me	<i>i</i> Bu	B	3i	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	63	[19]

2. REAKCJE ALKILOWANIA WĘGLA  $\alpha$ 

## 2.1. SYNTEZA KWASÓW KARBOKSYLOWYCH, ALDEHYDÓW, KETONÓW I ALKOHOLI

Deprotonowanie pochodnej acylowej sultamu za pomocą *n*-butylolitu lub heksametylodisilazanu litu lub sodu (MHMDS: M = Li lub Na), a następnie działanie na tak otrzymany enolan fluorowcopochodnymi allilu, benzyłu, propargilu,  $\alpha$ -alkoksykarbonylu, a także nieaktywowanymi pierwszorzędowymi jodkami alkilowymi w obecności heksametylofosfortriamidu (HMPA) (schemat 6) powoduje powstanie z wysoką wydajnością produktu  $\alpha$ -alkilowania o dużej czystości optycznej [10, 16] (tab. 3).

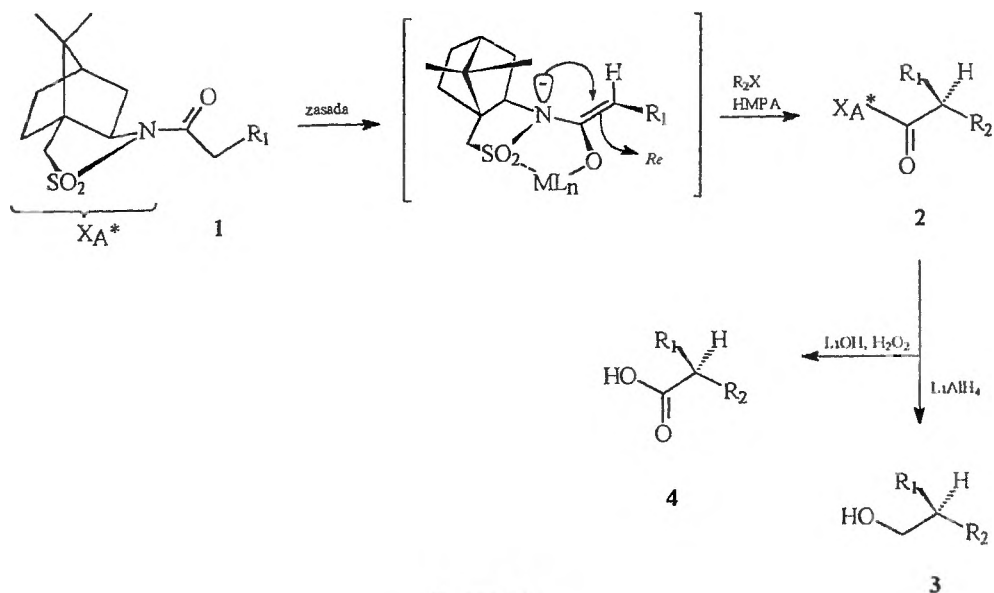


Tabela 3. Reakcje alkilowania enolanów — pochodnych N-acylosultamu (1 → 2) (schemat 6)

Lp.	Zasada	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Wydajność [%]	de [%]	Konfiguracja produktu	Lit.
1	NaHMDS	I	Me	PhCH <sub>2</sub>	89	> 98	S	[10]
2	<i>n</i> BuLi	I	Me	PhCH <sub>2</sub>	89	> 98	S	[10]
3	NaHMDS	I	Me	CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub>	94	> 94	S	[10]
4	<i>n</i> BuLi	I	Me	HC≡CH—CH <sub>2</sub>	78	> 99	S	[16]
5	NaHMDS	Br <sup>a</sup>	Me	<i>t</i> BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	77	> 99	S	[10]
6	NaHMDS	Br <sup>a</sup>	Me	MeOCH <sub>2</sub>	67	> 99	S	[10]
7	<i>n</i> BuLi	I	Me	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	81	98	S	[10]
8	<i>n</i> BuLi	I	PhCH <sub>2</sub>	Me	88	> 99	R	[10]
9	LiHMDS	I	PhCH <sub>2</sub> O	PhCH <sub>2</sub>	68	> 98	S	[10]
10	<i>n</i> BuLi	I	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Me	88	> 98	R	[16]

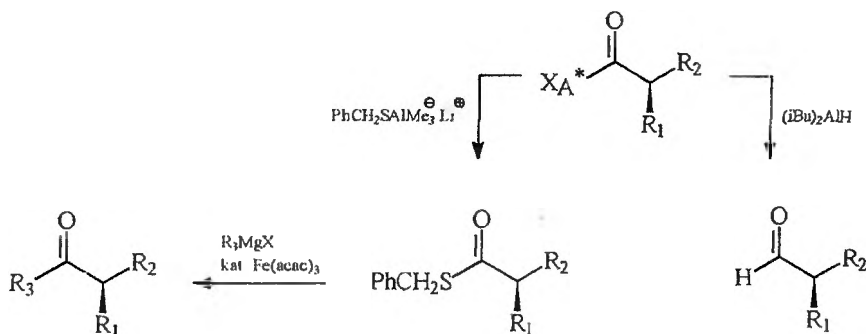
<sup>a</sup> W obecności *n*Bu<sub>2</sub>NLi.

Wysoką diastereoselektywność reakcji odnotowuje się szczególnie w przypadku jodków. Bromki i chlorki reagują mniej selektywnie, nawet w obecności jodku tetrabutylamoniowego. Kierunek indukcji asymetrycznej w reakcji alkilowania związany jest z preferencyjnym atakiem czynnika elektrofilowego od sterycznie mniej zatłoczonej strony chelatowanego Z-enolanu, przeciwnej do wolnej pary elektronowej atomu azotu.

Niedestrukcyjne odszczepienie chiralnej grupy pomocniczej może być przeprowadzone kilkoma metodami, a wybór odpowiedniej metody uzależniony jest od rodzaju pożądanego produktu końcowego. Hydroliza zasadowa w warunkach utleniających [10] ( $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ ) generuje enancjomerycznie czyste kwasy karboksylowe, natomiast redukcja [10] za pomocą  $\text{LiAlH}_4$  – odpowiednie alkohole. Enancjomerycznie czyste ketony [22] mogą być otrzymywane w dwuetapowej reakcji obejmującej:

a) estryfikację za pomocą kompleksu trimetyloglinu i benzyliotiolanu litowego tworzonego *in situ* [23] (w reakcji tej powstają odpowiednie tioestry S-benzylowe z wydajnością rzędu 85–99% oraz odzyskiwana jest chiralna grupa pomocnicza);

b) reakcję tioestrów ze związkami Grignarda w obecności katalitycznych ilości organicznych kompleksów żelaza(III) (kompleksy żelaza(III) z acetyloacetonem) (schemat 7); ketony otrzymywane są z wysoką wydajnością (68–99%)



Schemat 7

i enancjoselektywnością ( $ee = 94\text{--}99\%$ ) (tab. 4). W reakcji stosowane mogą być pierwszo- i drugorzędowe alkilowe oraz aromatyczne związki Grignarda. Odczynniki bardziej reaktywne, takie jak  $\text{MeMgBr}$ , reagenty allilowe i winylowe, powodują powstanie przede wszystkim alkoholi trzeciorzędowych w miejsce pożądanego ketonu. Należy również dodać, że w reakcjach tych nie obserwuje się migracji izolowanego wiązania podwójnego ani transtioestryfikacji w łańcuchach bocznych zawierających ugrupowanie estrowe.

Redukcyjne odszczepienie sultamu w związkach typu N-acylosultamu za pomocą diizobutyloglinowodoru litu (DIBAL) prowadzi do otrzymania enancjomerycznie czystych aldehydów [22]. Jest to jedna z nielicznych reakcji,

Tabela 4. Reakcje otrzymywania ketonów [22] (schemat 7)

Lp.	Związek Grignarda	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Wydajność [%]	ee [%]
1	EtMgBr	Me	PhCH <sub>2</sub>	Et	94	>98
2	<i>i</i> PrMgCl	Me	PhCH <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr	92	>99
3	HexMgBr	Me	PhCH <sub>2</sub>	Hex	75	>99
4	PhMgBr	Me	PhCH <sub>2</sub>	Ph	87	—
5	PhMgBr	Me	Et	Ph	77	>99
6	PhMgBr	Me	Ph	Ph	84	60
7	EtMgBr	Me	CH <sub>3</sub> —CH=C(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub>	Et	69	94

w których po rozszczepieniu wiązania amidowego możliwe jest uzyskanie aldehydu. Rozszczepienie N-acylosultamu za pomocą DIBAL (schemat 7) jest bardzo efektywne. Aldehydy o czystości optycznej wyższej od 92% uzyskiwane są z wydajnościami rzędu 79–95%. Znaczącą racemizację aldehydów (ok. 10%) notuje się wyłącznie w przypadku obecności przy węglu α grupy fenylowej.

## 2.2. SYNTEZA α-AMINOKWASÓW

Jednym z prekursorów służących do syntezy α-aminokwasów drogą alkirowania węgla α jest zasada Schiffa otrzymywana z pochodnych glicyny – esteru metylowego N-(difenylometylideno)- lub N-[bis(metylotio)metylideno]glicyny [24], które przyłącza się do sultamu Opolzera w reakcji N-acylowania w obecności Me<sub>3</sub>Al.

Alkilowanie enolanu [11, 25–31] (schemat 8), otrzymywanego z zasady Schiffa w reakcji z *n*-butylolitem, w obecności HMPA lub DMPU (3,4,5,6-tetrahydro-1,3-dimetylopirymidyn-2(1H)-on), zachodzi wydajnie i z wysoką stereoselektywnością, nawet dla nieaktywowanych pierwszo- i drugorzędowych jodków alkilowych (tab. 5). W przypadku bardziej sterycznie rozbudowanych czynników alkilujących, takich jak difenylbromometan czy 9-bromofluorenyl, reakcja alkilowania zachodzi powoli i w celu osiągnięcia zadowalającej wydajności należy ją prowadzić przez kilka (od 3 do 5) dni wobec dużego nadmiaru odczynnika alkilującego [27].

Analogiczne reakcje można prowadzić również w warunkach katalizy przeniesienia fazowego (PTC), z zastosowaniem wodnego roztworu LiOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego jako katalizatora. Osiągana diastereoselektywność, jak i wydajność, jest jednak niższa. Konieczne jest również zastosowanie ultradźwięków [25].

α-Aminokwasy są otrzymywane na drodze prowadzonych kolejno reakcji hydrolizy kwaśnej, powodującej usunięcie grupy ochronnej z atomu azotu, a następnie zasadowej. Jednocześnie odzyskiwany jest sultam z wydajnością 84–99%. Czystości optyczne otrzymanych aminokwasów są wyższe od 99% [11, 25].

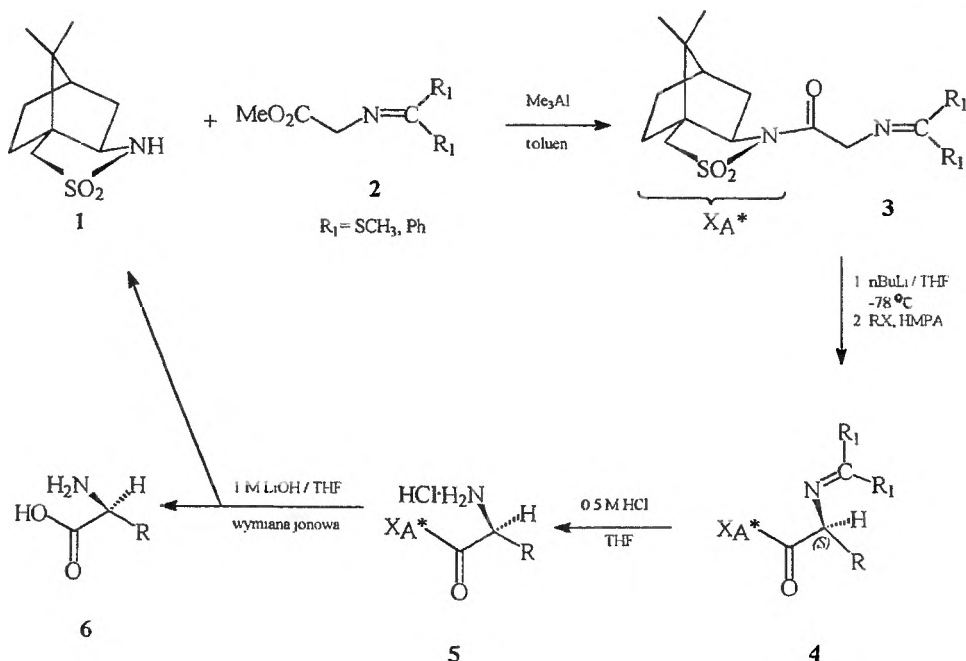
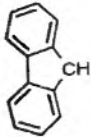


Tabela 5. Alkylowanie prochiralnej zasady Schiffa 3 za pomocą różnych odczynników elektrofilowych (schemat 8)

Lp.	R <sub>1</sub>	R	X	Wydajność [%]	de [%]	Lit.
1	SMe	Me	I	87	>99	[25]
2	SMe	Bu	I	86	>99	[25]
3	SMe	<i>i</i> Bu	I	85	>99	[25]
4	SMe	<i>i</i> Pr	I	95	>99	[25]
5	SMe	PhCH <sub>2</sub>	I	93	>99	[25]
6	SMe	<i>t</i> BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	Br <sup>a</sup>	96	>99	[25]
7	SMe	ClCH <sub>2</sub> <sup>b</sup>	I	65	98	[25]
8	SMe	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>b</sup>	I	72	>99	[25]
9	SMe	I(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	I	78	>93	[25]
10	Ph	PhCH <sub>2</sub>	Br	88	>95	[28]
11	Ph	Ph <sub>2</sub> CH	Br	68	>95	[28]
12	Ph		Br	92	>95	[28]
13	Ph	<i>p</i> -[( <i>t</i> Bu) <sub>2</sub> O <sub>3</sub> PCH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> PhCH <sub>2</sub>	Br	75	—	[30]

<sup>a</sup> W obecności *n*Bu<sub>4</sub>Nl.<sup>b</sup> W obecności DMPU.

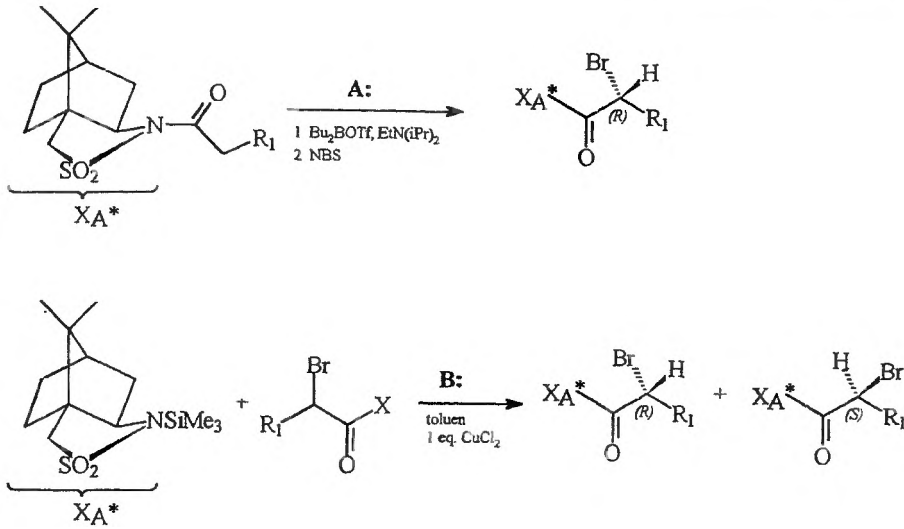
Dzięki zastosowaniu  $\alpha,\omega$ -difluorowcoalkanów jako związków elektrofilowych [25] można otrzymywać  $\alpha,\omega$ -diaminokwasy lub kwasy  $\alpha$ -amino- $\omega$ -hydroksyaminokarboksyłowe. Po reakcji alkilowania (ale przed hydrolizą)  $\omega$ -fluorowiec można bowiem podstawić za pomocą grupy azydkowej ( $\text{NaN}_3$  w obecności 1,3-dimetyloimidazolidyn-2-onu), która może być następnie zredukowana do grupy aminowej, dając  $\alpha,\omega$ -diaminopochodną. Równie efektywne jest zastąpienie  $\omega$ -fluorowca za pomocą O-benzylo-N-tosylohydroksyloaminy w obecności heksametylodisilazanu potasowego, co prowadzi do otrzymania  $\omega$ -hydroksyaminopochodnych.

Możliwe jest również otrzymanie N-chronionych  $\alpha$ -aminokwasów, szczególnie przydatnych z syntetycznego punktu widzenia (np. w syntezie peptydów). W tym celu przed reakcją odszczepienia sultamu należy przeprowadzić N-acylowanie. Jedną z bardziej użytecznych w syntezie peptydów na nośniku stałym osłon grupy  $\alpha$ -aminowej aminokwasów jest ugrupowanie fluorenylometoksykarbonyłowe (Fmoc). N-Fmoc- $\alpha$ -aminokwasy mogą być otrzymywane przy zastosowaniu opisaney metody [29]. Grupę bis(metylotio)metylidenową można zamienić na grupę Fmoc- (FmocCl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) bez konieczności izolacji wolnej aminy. W dalszym etapie usuwana jest chiralna grupa pomocnicza. Jednak zastosowanie w tej reakcji standardowych warunków, tzn. hydrolizy zasadowej za pomocą wodnego roztworu LiOH, powodowałoby jednoczesne usuwanie ugrupowania Fmoc-. Aby tego uniknąć, do odszczepienia sultamu wykorzystuje się reakcję estryfikacji za pomocą alkoholu allilowego w obecności  $\text{TiCl}_4$  lub  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ . Ester allilowy usuwa się następnie przez redukcję katalizowaną związkami rodu  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2]$ . Na drodze tej otrzymano m.in.: Fmoc-(S)-leucynę (ee >99%, wyd. = 92%), Fmoc-(S)-alliloglicynę (ee = 98,8%, wyd. = 97%) i Fmoc-(S)-fenyloalaninę (ee = 98,1%, wyd. = 86%).

### 3. REAKCJE SUBSTYTUCJI NUKLEOFILOWEJ

$\text{C}^\alpha$ -fluorowcopodstawione pochodne N-acylosultamu mogą stanowić dogodne substraty do syntezy wielu optycznie czynnych pochodnych kwasów karboksylowych. Substraty te mogą być otrzymywane przez podstawienie heteroatomem (bromem)  $\alpha$ -protonu w N-acylosultamie [16, 32], jak i w wyniku acylowania chiralnej grupy pomocniczej przy użyciu  $\alpha$ -bromopochodnych kwasów karboksylowych [33, 34] (schemat 9). Substytucja bromu za pomocą różnych odczynników nukleofilowych jest prostym sposobem otrzymania kwasów  $\alpha$ -amino-,  $\alpha$ -azydo-,  $\alpha$ -hydroksy- i  $\alpha$ -tiokarboksylowych.

Reakcje, w których pierwszym etapem jest podstawienie bromem  $\alpha$ -protonu w N-acylosultamie [16, 32], zachodzą wysoce stereoselektywnie, na co znaczący wpływ ma kompleksowanie enolanu o konfiguracji Z za pomocą odpowiednich związków boru (kwas Lewisa), stwarzające znaczną zawadę steryczną. Dzięki temu kompleksowaniu atak elektrofila ( $\text{Br}^+$ ) następuje od strony *Re*

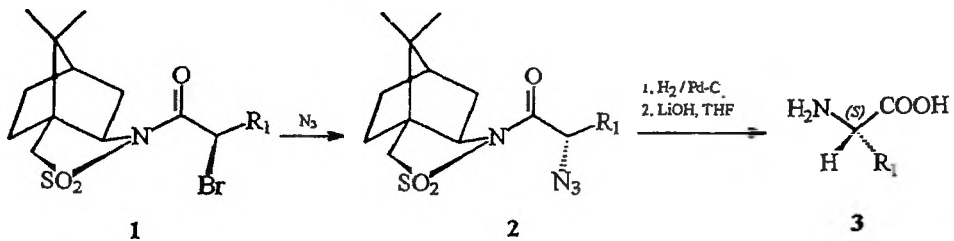


Schemat 9

węgla C $\alpha$ . Następnie, w reakcji substytucji nukleofilowej, brom może zostać zastąpiony grupą azydkową. Po wodorolizie tej grupy i odszczepieniu sultamu otrzymujemy (S)- $\alpha$ -aminokwasy z wydajnością całkowitą 69–85% i ee = 90–99,8% (tab. 6).

Niższe wartości wydajności chemicznej i stereoselektywności obserwuje się w przypadku substratów otrzymywanych w wyniku N-acylowania sultamu za

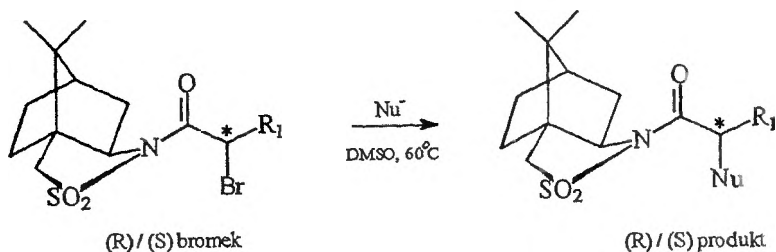
Tabela 6. Synteza aminokwasów 3 na drodze aminowania nukleofilowego [16]:



Lp.	R <sub>1</sub>	Wydajność [%]	ee [%]
1	Me	80	96
2	Et	84	95
3	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	78	91
4	iPr	69	>99
5	Ph	85	90
6	PhCH <sub>2</sub>	84	93

pomocą kwasów  $\alpha$ -fluorowocarboksyłowych [33, 34]. Tworzenie produktu jest tu kontrolowane kinetycznie (jako pierwszy powstaje izomer R), a przedłużanie czasu reakcji prowadzi do mieszaniny racemicznej. Dodatkowym ograniczeniem jest występowanie reakcji ubocznych w łańcuchu bocznym kwasu, gdy zawiera on grupę  $\beta$ -alkoksyłową czy acylową. Optycznie czynne produkty reakcji podstawienia fluorowca mogą być otrzymywane zarówno z enancjomerycznie czystych substratów, jak i z mieszanin diastereoizomerów. W tym drugim przypadku dobre wyniki osiągnąć były jedynie dla sterycznie rozbudowanych związków nukleofilowych, jak dibenzylamina (tab. 7). W innych przypadkach obserwowana była znacząca epimeryzacja. W reakcji substytucji zastosowano również tlenowe i siarkowe czynniki nukleofilowe. W tab. 7 przedstawione zostały proporcje otrzymanych stereoizomerów i wartości wydajności reakcji.

Tabela 7. Reakcje substytucji nukleofilowej [34]:

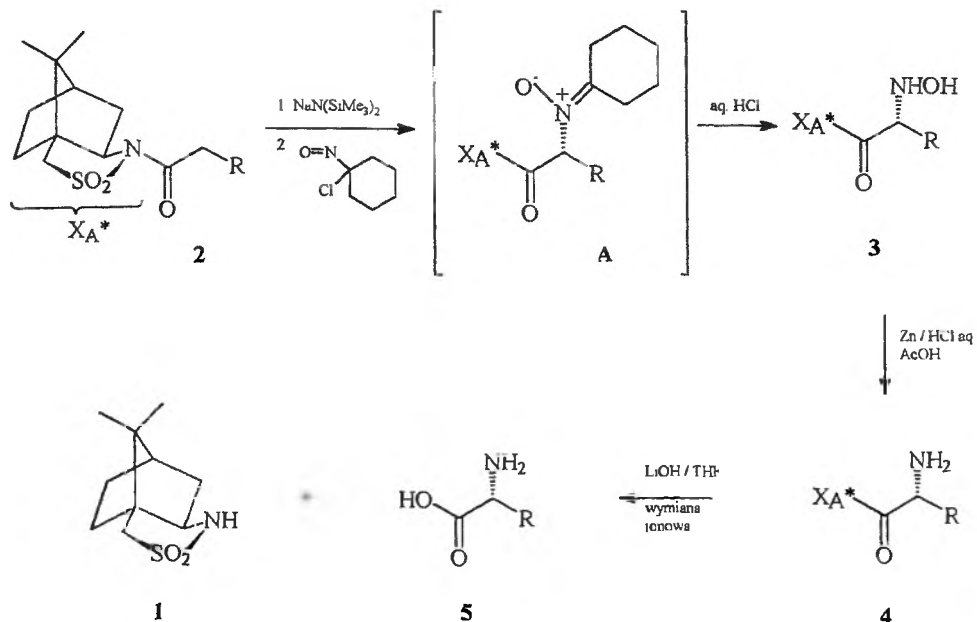


Lp.	R <sub>1</sub>	Nu	Proporcja stereoizomerów w substracie (R)/(S)	Proporcja stereoizomerów w produkcie (R)/(S)	Wydajność [%]
1	Me	(PhCH) <sub>2</sub> NH	60/40	100/0	—
2	Me	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	100/0	0/100	91
3	Et	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	100/0	0/100	94
4	Ph	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	50/50	50/50	92
5	Me	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	100/0	6/94	87
6	Me	HCOO <sup>-</sup>	100/0	17/83	91
7	Me	PhCOO <sup>-</sup>	68/32	40/60	88
8	Me	PhO <sup>-</sup>	100/0	0/100	75
9	Me	MeCOS <sup>-</sup>	79/21	50/50	81
10	Me	PhS <sup>-</sup>	100/0	0/100	98

#### 4. REAKCJE AMINOWANIA ELEKTROFILOWEGO

Reakcje te są kolejną metodą otrzymywania enancjomerycznie czystych  $\alpha$ -amino-,  $\alpha$ -hydrazyno- i  $\alpha$ -hydroksyaminokwasów, wykorzystywaną jednak rzadziej ze względu na niewielką dostępność czynników aminujących o charakterze elektrofilowym. Dotychczas w tego typu reakcjach jako synton gru-





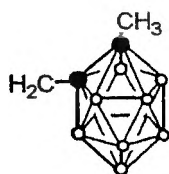
Schemat 10

Tabela 8. Synteza aminokwasów **5** w reakcji aminowania elektrofilowego (schemat 10)

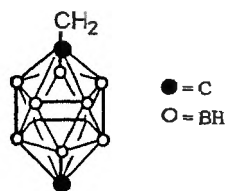
Lp.	R	Wydajność [%]	ee [%]	Lit.
1	Me	~100 <sup>a</sup> (66) <sup>b</sup>	>99	[39]
2	<i>i</i> Pr	~100 (84)	>99	[39]
3	<i>i</i> Bu	~100 (84)	99	[39]
4	Ph	97 (73)	>99	[39]
5	PhCH <sub>2</sub>	94 (72)	>99	[39]
6	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	~100 (52)	>99	[39]
7	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	~100 (53)	>99	[39]
8	A	71	>99	[41]
9	B	75	>99	[41]

<sup>a</sup> W odniesieniu do amino-N-acylosultamu **4**.<sup>b</sup> W odniesieniu do N-acylosultamu **2**.

A:



B:

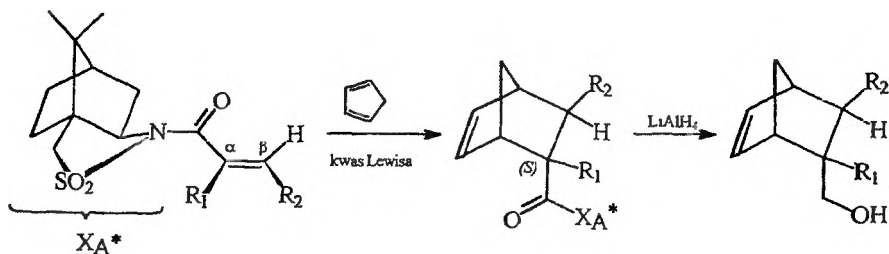


py aminowej najczęściej stosowano diester kwasu azadikarboksyłowego (D. A. Evans i wsp. [35], W. Opolzer i wsp. [36]) lub azydek 2,4,6-triizopropylbenzenosulfonowy („azydek trisyłu”) – D. A. Evans i wsp. [37]. Opolzer i wsp. rozszerzyli tę grupę związków przez wprowadzenie 1-chloro-1-nitrozocykloheksanu jako ekwiwalentu grupy  $[\text{NH}_2^+]$  [38–43]. Związek ten atakuje stereoselektywnie otrzymany uprzednio enolan o konfiguracji *Z* od strony *Re* wiązania podwójnego, co prowadzi do pochodnej hydroksyloaminy o konfiguracji *R* (schemat 10). Reakcja biegnie przez niezolowany produkt pośredni – nitron (struktura A, schemat 10).

Chiralna grupa pomocnicza usuwana jest w warunkach hydrolizy zasadowej. Jeżeli przed etapem hydrolizy przeprowadzona zostanie redukcja wodorem ( $\text{Zn}$  pył,  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ ), produktem końcowym będzie aminokwas, w przeciwnym razie – hydroksyaminokwas. Redukcja nie wpływa na czystość optyczną i nie narusza wiązań podwójnych istniejących w cząsteczce produktu (tab. 8).

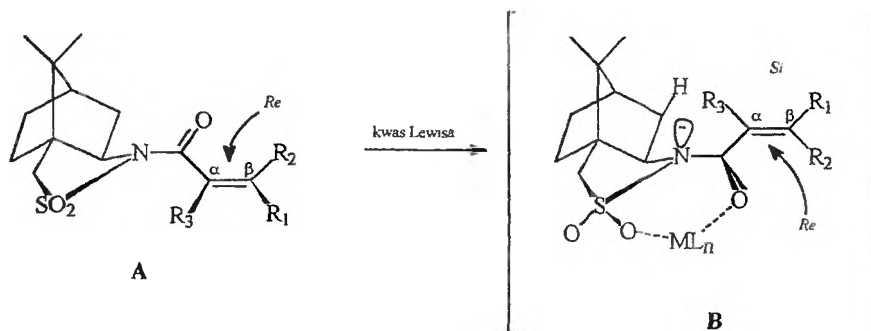
## 5. REAKCJE DIELSA–ALDERA

Szczególnie interesującym przypadkiem są reakcje Dielsa–Aldera prowadzące do związków optycznie czynnych. W tego typu reakcjach sultam Opolzera wykorzystywany jest jako bardzo efektywna chiralna grupa pomocnicza. Jego *N*-acylowe  $\alpha,\beta$ -nienasycone pochodne odgrywają rolę aktywowanych dienofili, reagujących z wysoką stereoselektywnością nawet z mało aktywnymi dienami, jak 1,3-butadien i cyklopentadien [1, 6, 44–46] (schemat 11).



Schemat 11

Addukty tworzą się z wysoką *endo* stereoselektywnością, zarówno dla związków niepodstawionych (pochodne kwasu akrylowego),  $\text{C}^\beta$ -podstawionych (pochodne kwasu krotonowego), jak i  $\text{C}^\alpha$ -podstawionych (pochodne kwasu metakrylowego). Dla wydajności i stopnia indukcji asymetrycznej kluczowy jest rodzaj stosowanego kwasu Lewisa, a dokładniej jego właściwości koordynacyjne [1, 44]. W nieobecności kationu metalu chelatującego substrat przyjmuje konformację A (schemat 12), w której grupy  $-\text{SO}_2\text{N}-$  oraz  $-\text{CO}-$  mają konfigurację *s-trans*, a  $-\text{CO}-$  i wiązanie podwójne – *s-cis*. Po dodaniu kwasu Lewisa konformacja ulega zmianie (B – schemat 12): grupy



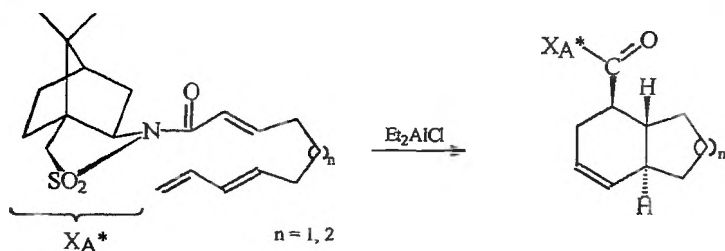
Schemat 12

—SO<sub>2</sub>N— i —CO— przyjmują konfigurację *s-cis*. Kwasy Lewisa, takie jak TiCl<sub>4</sub> i Et<sub>2</sub>AlCl, mogące jednocześnie koordynować atomy tlenu grup —SO<sub>2</sub>— i —CO—, stwarzają dodatkową zawadę steryczną, przez co atak dienu następuje od mniej zatłoczonej strony dienofila, na sposób *Re*. Strona *Si* jest dodatkowo osłaniana przez H<sub>exo</sub>—C<sup>β</sup> i wolną parę elektronową na atomie azotu [44]. Dla porównania inny kwas Lewisa — BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O — może koordynować tylko jeden atom tlenu (—CO—), przez co nie stabilizuje odpowiednio produktu przejściowego, tak więc osiągnięte wydajności i stopień indukcji asymetrycznej są niższe (tab. 9).

Sultam może być również z powodzeniem stosowany w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa–Aldera [47, 48] (schemat 13). Krystaliczne trienoilowe pochodne N-acylosultamu cyklizują w obecności Et<sub>2</sub>AlCl z wysoką *endo* selektywnością (*de* = 93–99%) i zadowalającą wydajnością chemiczną (53–75%). Możliwości tej reakcji można zilustrować na przykładzie syntezy, w której w jednym etapie tworzone są cztery nowe centra asymetrii [48].

Tabela 9. Reakcja Dielsa–Aldera  $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych N-acylosultamu z 1,3-dienami

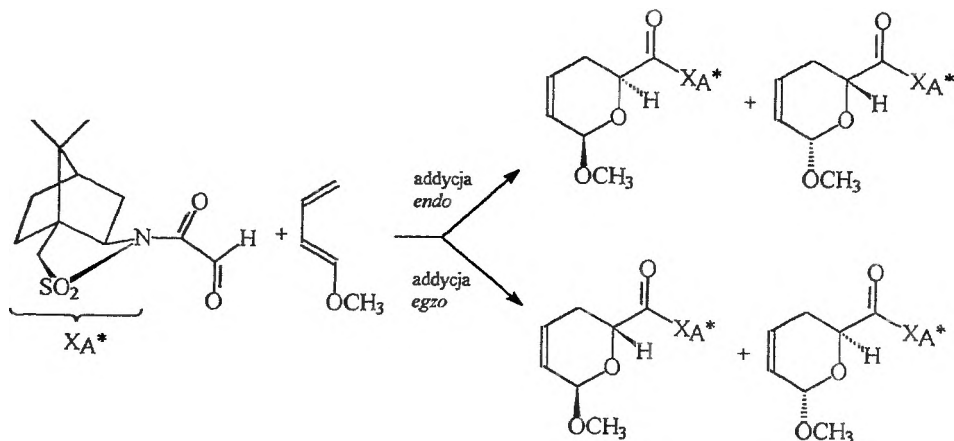
Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Kwas Lewisa	1,3-dien	<i>endo</i> [%]	<i>de</i> [%]	Wydajność [%]	Lit.
1	H	H	—	cyklopentadien	89	66	80	[44]
2	H	H	TiCl <sub>4</sub>	cyklopentadien	97	94	89	[1]
3	H	H	SnCl <sub>4</sub>	cyklopentadien	98	91	93	[1]
4	H	H	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	cyklopentadien	89	51	58	[1]
5	H	H	Et <sub>2</sub> AlCl	cyklopentadien	99,5	93	93	[1]
6	H	H	Et <sub>2</sub> AlCl	butadien	—	97	93	[1]
7	H	Me	—	cyklopentadien	79	52	51	[44]
8	H	Me	TiCl <sub>4</sub>	cyklopentadien	99	93	98	[1]
9	H	Me	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	cyklopentadien	—	—	0	[1]
10	H	Me	Et <sub>2</sub> AlCl	cyklopentadien	96	98	91	[1]
11	Me	H	Et <sub>2</sub> AlCl	cyklopentadien	90	—	74	[46]
12	Me	H	Et <sub>2</sub> AlCl	izopren	91	—	63	[46]



Główny diastereoizomer otrzymuje się z wydajnością ok. 71% i diastereoselektywnością de  $\sim 93\%$ . Czystość optyczna produktu może zostać podniesiona do ok. 100% przez krystalizację.

We wszystkich przypadkach chiralna grupa pomocnicza może być odszczępiana w warunkach hydrolizy zasadowej (produktem jest kwas karboksylowy) lub redukcyjnie (otrzymuje się alkohol).

Innymi interesującymi prochiralnymi dienofilami są pochodne kwasu glioksalowego [49–53]. Ulegają one reakcjom cykloaddycji m.in. z pochodnymi butadienu [49, 52, 53] i furanu [50], w wyniku czego powstają związki heterocykliczne — pochodne 5,6-dihydro-2H-piranu i furanu (schemat 14). Szereg



doświadczeń przeprowadzonych przez T. Bauera i wsp. pozwolił opracować optymalne warunki do wydajnego i stereoselektywnego przeprowadzenia tej syntezy [52]. Najlepsze wyniki daje prowadzenie reakcji w obecności związków europu jako katalizatorów.

Aby wyjaśnić stereoselektywność reakcji addycji, należy wziąć pod uwagę możliwe konformacje dienofila:

A — stabilniejszą termodynamicznie, w której grupy  $-\text{SO}_2-$  i  $-\text{CO}-$  są antyperiplanarne, natomiast  $-\text{CO}-$  i  $-\text{CHO}-$  mają konfigurację *s-cis*;

**B** — mniej stabilną, lecz bardziej reaktywną, w której grupy  $-\text{SO}_2-$  i  $-\text{CO}-$  są synperiplanarne.

Konformacja **A** powinna być preferowana w stosunku do **B** ze względu na oddziaływania elektrostatyczne i dipolowe między atomami tlenu sultamu i grupy karbonylowej kwasu glioksalowego. W związku z tym należy oczekiwać ataku dienu na sposób *Si* od górnej strony szkieletu bornanowego. Ze względu jednak na wysoką reaktywność konformacji **B** nie można całkowicie wykluczyć jej udziału w reakcji [52].

W reakcji cykloaddycji monoalkoksyloowanych 1,3-dienów z *N*-glioksylo-(2*R*)-bornan-10,2-sultamem otrzymuje się mieszaninę diastereoizomerycznych pochodnych 2-alkoksy-5,6-dihydro-2*H*-piranu z wysoką *endo* selektywnością (*endo:egzo* — od 89–11 do 96–4) [49, 52]. Dieny dodatkowo podstawione grupami trialkilosililowymi są dobrymi substratami do otrzymania także innych pochodnych piranu, gdyż w zależności od stabilności grupy trialkilosililowej można otrzymywać produkty mono- i dialkoksyloowane oraz pochodne piranonu i alkoksypiranonu [53]. Cykloaddukty te mogą być substratami do syntezy monosacharydów [54] oraz innych produktów naturalnych [55].

Innym przykładem stereoselektywnej cykloaddycji jest reakcja *N*-akryloilowych [56–58], metakroilowych i krotonoilowych [59] pochodnych sultamu z tlenkami nitryli, prowadząca do optycznie czynnych związków heterocyklicznych — pochodnych izoksazoliny. Najlepsze wyniki (de  $\sim 90\%$  i wydajność w granicach 59–85%) uzyskiwano dla pochodnych niepodstawionych (akryloilowych) [56]. Pozostałe dienofile ulegały reakcji mniej selektywnie i wydajnie.

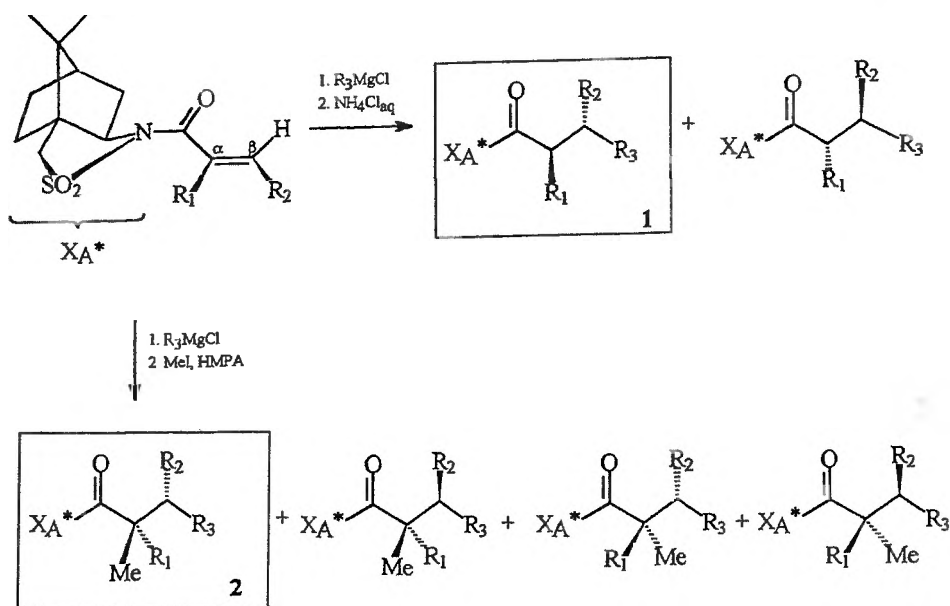
## 6. ADDYCJA ZWIĄZKÓW METALOORGANICZNYCH

Reakcja addycji związków metaloorganicznych do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych *N*-acylosultamu jest dogodną drogą do otrzymywania enancjomerycznie czystych  $\beta$ -podstawionych związków karbonylowych. Dzięki tej reakcji możliwe jest również tworzenie dwóch centrów asymetrii (na węglu  $\alpha$  i  $\beta$ ).

### 6.1. ADDYCJA ZWIĄZKÓW GRIGNARDA

Działanie odczynnikami Grignarda [60–62] na  $\beta$ -podstawione enoilowe pochodne sultamu ( $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ , schemat 15) prowadzi do imidów o konfiguracji *R* na węglu  $\beta$  z wydajnością 70–91% i diastereoselektywnością 77–99% (tab. 10). Istotne jest również, że dla większości związków magnezooorganicznych (poza chlorkiem metylomagnezowym) nie obserwuje się konkurencyjnej 1,2-addycji.

Zastosowanie w analogicznych reakcjach związków  $\alpha$ -podstawionych (pochodnych kwasu metakrylowego:  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ , schemat 15) [60] pozwala



utworzyć centrum asymetrii na węglu  $\alpha$ . Reakcje z alkiłowymi związkami Grignarda (oprócz  $\text{CH}_3\text{MgCl}$ ) zachodzą wydajnie i stereoselektywnie (tab. 10), a główny izomer o konfiguracji *R* daje się łatwo oddzielić chromatograficznie lub przez krystalizację.

Reakcje związków magnezoorganicznych z  $\alpha,\beta$ -dipodstawionymi pochodnymi enoilsulfonamidu dają możliwość tworzenia dwóch centrów asymetrii w reakcji jednoetapowej. Pomimo że w reakcji mogą powstawać cztery diastereoizomeryczne produkty, w rzeczywistości izoluje się jedynie od dwóch do trzech, z których główny daje się łatwo oddzielić przez krystalizację lub chromatograficznie. Wartości wydajności chemicznej i stereoselektywności omawianej reakcji przedstawiono w tab. 10.

Dwa centra asymetrii można otrzymać także inną metodą, stosując enoilsulfonamidy niepodstawione na węglu  $\alpha$  [60]. Na substrat działa się w pierwszym etapie roztworem odczynnika Grignarda, a następnie utworzony w tej reakcji enolan jest metylowany za pomocą  $\text{CH}_3\text{I}$  w obecności HMPA (schemat 15). Osiągane przy zastosowaniu tej metody proporcje diastereoizomerów są jednak nieco gorsze, podobnie jak wydajność (tab. 10).

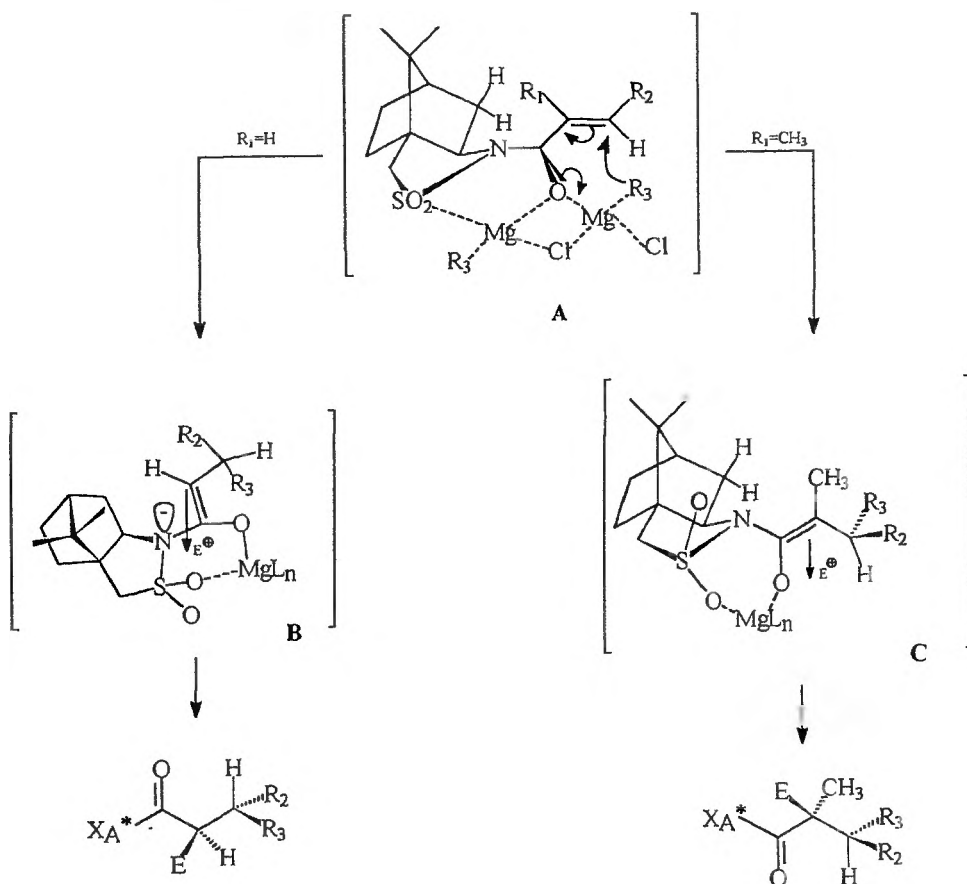
Kierunek indukcji asymetrycznej w omawianej reakcji można wyjaśnić na podstawie budowy produktów pośrednich [60, 61] (schemat 16). W przypadku addycji do  $\text{C}^\alpha$ -niepodstawionych substratów, produkt pośredni przyjmuje konformację, w której atom tlenu grupy karbonylowej oraz „dolny” atom tlenu grupy sulfonamidowej są kompleksowane przez odczynnik Grignarda (struktura A — schemat 16). Addycja grupy alkiłowej następuje od dolnej strony

Tabela 10. Addycja związków Grignarda do nienasyconych pochodnych N-acylosultamu (schemat 15)

Lp	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Produkt	de [%]	Konfiguracja	Wydajność [%]	Lit.
1	H	Me	Et	1a	90	3R	85	[14]
2	H	Me	nPr	1b	84	3R	90	[14]
3	H	Me	iPr	1c	77	3R	91	[14]
4	H	Me	nBu	1d	82	3R	89	[14]
5	Me	H	Et	1e	> 97 <sup>a</sup>	2R	70 <sup>a</sup>	[60]
6	Me	H	nPr	1f	> 99 <sup>a</sup>	2R	70 <sup>a</sup>	[60]
7	Me	H	iPr	1g	> 98 <sup>a</sup>	2R	84 <sup>a</sup>	[60]
8	Me	Me	Et	1h	> 99 <sup>b</sup>	2R,3R	81 <sup>b</sup>	[60]
9	Me	Me	nBu	1i	100 <sup>b</sup>	2R,3R	66 <sup>b</sup>	[60]
10	Me	Et	PhCH <sub>2</sub>	1j	> 99 <sup>b</sup>	2R,3S	48 <sup>b</sup>	[60]
11	H	Me	nBu	2a	> 97 <sup>a</sup>	2R,3R	48 <sup>b</sup>	[60]
12	H	Et	nBu	2b	> 98 <sup>a</sup>	2R,3R	36 <sup>c</sup>	[60]

<sup>a</sup> Po oczyszczeniu chromatograficznym.

<sup>b</sup> Po krystalizacji



Schemat 16

układu, przeciwnie do wolnej pary elektronowej na atomie azotu (atak od strony *Re*). W wyniku tej reakcji powstaje enolan o konfiguracji *Z* (struktura **B** na schemacie 16). W następnym etapie zachodzi kontrolowany sterycznie atak elektrofila od dolnej strony enolanu, w efekcie czego powstaje produkt o konfiguracji *R* na węglu  $\alpha$ . Dla związków podstawionych na węglu  $\alpha$  mechanizm drugiego etapu jest nieco inny. *Z*-enolan **C** jest atakowany przez elektrofil od strony *Si*, dając jednak produkt o identycznej konfiguracji. Konformacja **C** dla enolanu  $C^\alpha$ -podstawionego jest korzystniejsza energetycznie, gdyż pozwala zminimalizować oddziaływania steryczne między podstawnikiem  $R_3$  a szkieletem bornanowym chiralnej grupy pomocniczej. Oddziaływania te występują na etapie alkilowania, tu jednak konformacja wymuszana jest przez cykliczny produkt pośredni (**A**).

## 6.2. ADDYCJA ZWIĄZKÓW GILMANA (ZWIĄZKÓW MIEDZIOORGANICZNYCH)

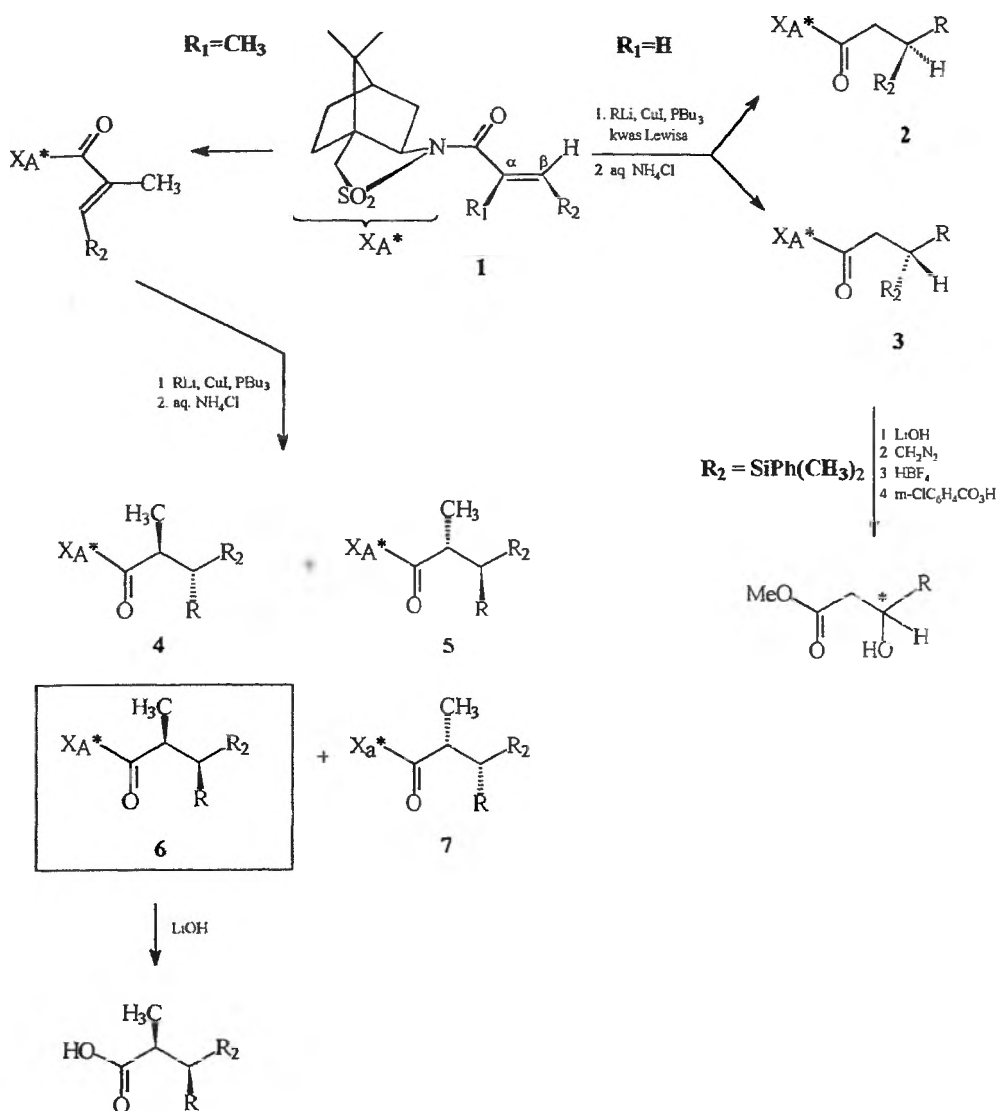
Addycja związków miedziorganicznych do  $\beta$ -podstawionych- $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych *N*-acylosultamu jest nie tylko dogodną metodą tworzenia nowych wiązań węgiel – węgiel, ale również pozwala na otrzymanie enancjomerycznie czystych związków  $\beta$ -hydroksykarbonylowych z jednym lub dwoma dodatkowymi centrami asymetrii w cząsteczce [62–64] (schemat 17).

Niezależnie od rodzaju podstawnika na węglu  $\beta$  do osiągnięcia wysokiej wydajności i stereoselektywności reakcji addycji konieczne jest zastosowanie związków miedziorganicznych w postaci kompleksów z tributylfosfiną. W przypadku związków  $\beta$ -silylowanych istotny jest również rodzaj stosowanego kwasu Lewisa [63]. W reakcji katalizowanej za pomocą związków boroorganicznych ( $BF_3 \cdot Et_2O$  – kompleks trifluoroboranu z eterem etylowym) obserwuje się niską diastereoselektywność ( $de = 46\%$  dla  $R = \text{winył}$ ) z jednoczesnym preferencyjnym atakiem nukleofila na grupę alkenylową od strony *Si* węgla  $\beta$ . Zastosowanie w analogicznej reakcji katalizatora glinowego ( $EtAlCl_2$  – chlorek etyloglinu) podwyższa zarówno diastereoselektywność, jak i wydajność reakcji addycji (tab. 11), zmieniając jednocześnie kierunek indukcji asymetrycznej na  $C^\beta$ -*Re*.

W przypadku związków  $\alpha,\beta$ -dipodstawionych [62] stereoselektywne przeprowadzenie reakcji addycji nie wymaga obecności kwasu Lewisa, a produkty o konformacji *cis* otrzymuje się z wysoką wydajnością (tab. 11) również w przypadku  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków cyklicznych [62].

Chiralna grupa pomocnicza we wszystkich przypadkach może być odszczępiana w warunkach łagodnej hydrolizy zasadowej ( $LiOH/THF$  w temp. pokojowej), dostarczając enancjomerycznie czystych kwasów karboksylowych. Związki  $\beta$ -hydroksykarbonylowe są otrzymywane z  $C^\beta$ -dimetylofenylosilylowych pochodnych poprzez prowadzone kolejno: reakcję desilylacji za pomocą  $HBF_4$  (kwas tetrafluoroborowy), a następnie utleniania za pomocą kwasu





Schemat 17

*m*-chloronadbenzoesowego [63]. Przeprowadzenie reakcji alkilowania węgla  $\alpha$  przed reakcją desililacji daje możliwość otrzymania diastereoizomerycznie czystych  $\text{C}^\alpha$ -podstawionych związków  $\beta$ -hydroksykarbonylowych o konformacji *trans* z bardzo wysoką stereoselektywnością ( $ee = 98\%$ ).

Porównanie konfiguracji absolutnej analogicznych produktów addycji związków Grignarda i związków Gilmana pozwala zauważyć, że są one diastereoizomerami. Przeciwny kierunek indukcji asymetrycznej spowodowany jest różnicami w budowie produktów pośrednich, związanymi z właściwościami koordynacyjnymi metali występujących w obu reakcjach [62]. W przypad-

Tabela 11. Addycja związków Gilmana do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych N-acylosultamu (schemat 17)

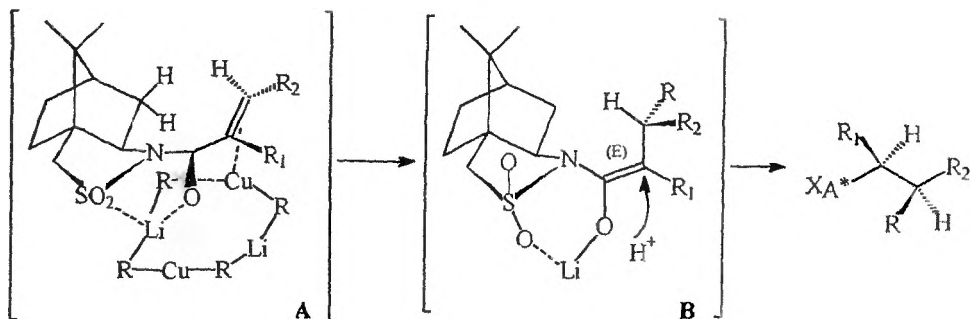
Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Kwas Lewisa	Wydajność <sup>a</sup> [%]	de <sup>a</sup> [%]	Konfiguracja (produkt)	Lit
1	H	SiPhMe <sub>2</sub>	winył	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	60 <sup>b</sup>	94	3R (3a)	[63]
2	H	SiPhMe <sub>2</sub>	winył	EtAlCl <sub>2</sub>	57 <sup>b</sup>	96	3S (2a)	[63]
3	H	SiPhMe <sub>2</sub>	Me	EtAlCl <sub>2</sub>	61 <sup>b</sup>	93	*3R (2b)	[63]
4	H	SiPhMe <sub>2</sub>	Et	EtAlCl <sub>2</sub>	62 <sup>b</sup>	92	3R (2c)	[63]
5	H	SiPhMe <sub>2</sub>	nPr	EtAlCl <sub>2</sub>	57 <sup>b</sup>	96	3R (2d)	[63]
6	H	SiPhMe <sub>2</sub>	iPr	EtAlCl <sub>2</sub>	64 <sup>b</sup>	94	3S (2e)	[63]
7	H	SiPhMe <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	EtAlCl <sub>2</sub>	86 <sup>b</sup>	100	3S (2f)	[63]
8	Me	Et	Me	—	85	≥98	2S, 3R (6a)	[62]
9	Me	nBu	Me	—	63	≥98	2S, 3R (6b)	[62]
10	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	—	54	≥98	2S, 3S (6c)	[62]
11	Me	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	42	>98	2S, 3R (6d)	[62]
12	Me	Me	winył	—	53	>98	2S, 3S (6e)	[62]

<sup>a</sup> Dla produktów po krystalizacji.

<sup>b</sup> Sumaryczna wydajność produktów 2+3.

ku związków miedziorganicznych w stanie przejściowym grupa karbonylowa i wiązanie podwójne występują w konfiguracji *s-trans*, co pozwala uniknąć oddziaływań sterycznych podstawnika C<sup>α</sup> ze szkieletem bornanowym. Jednocześnie grupy —SO<sub>2</sub>— i —CO— chelatuja atom litu, natomiast wiązanie podwójne atom miedzi od dolnej strony cząsteczki, przeciwnej do wolnej pary elektronowej na atomie azotu (struktura **A** na schemacie 18). Addycja do wiązania podwójnego następuje od tej samej strony cząsteczki, w wyniku czego tworzy się enolan o konfiguracji *E* (struktura **B** — schemat 18). Atak elektrofila na węgiel  $\alpha$  następuje na sposób *Re*, od przedniej strony cząsteczki.

Interesujący jest fakt, że przeprowadzenie reakcji addycji związków Grignarda w obecności katalitycznych ilości soli miedzi(I) prowadzi do związków o przeciwnej konfiguracji na obu centrach asymetrii (w porównaniu z addycją niekatalizowaną) [64]. Osiągane wartości stereoselektywności są jednak nieco niższe niż w przypadku „czystych” reakcji addycji zarówno związków miedzi-



Schemat 18

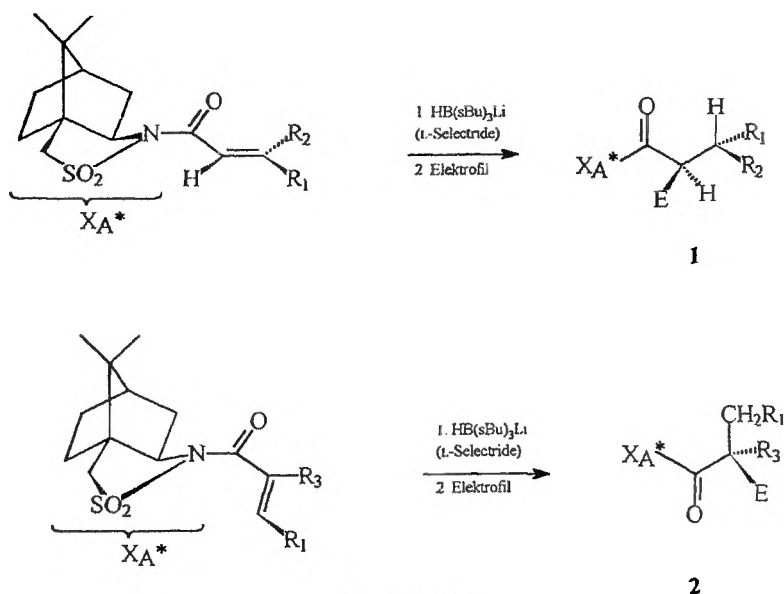
jak i magnezoorganicznych. Warto jednak podkreślić fakt, że wybierając odpowiednią strategię addycji, można przeprowadzić selektywną syntezę wybranego diastereoizomeru z jednego prochiralnego substratu.

Związki miedziorganiczne mogą również służyć jako substraty w reakcjach substytucji alilowej [65].  $\gamma$ -Bromo- $\alpha,\beta$ -nienasycone pochodne sultamu reagują ze związkami miedziorganicznymi typu  $R_2Cu(CN)Li_2$  w obecności kwasów Lewisa ( $BF_3 \cdot Et_2O$  lub  $EtAlCl_2$ ), dając produkt addycji z wysoką wydajnością (72–96%). Redukcyjne odszczepienie chiralnej grupy pomocniczej dostarcza  $\beta,\gamma$ -nienasyconych alkoholi z wysoką enancjoselektywnością ( $ee = 95$ –98%) i wydajnością rzędu 73–85%.

## 7. ADDYCJA ANIONU WODORKOWEGO

Optycznie czynne kwasy karboksylowe o jednym lub dwóch centrach asymetrii można otrzymywać również przez reakcje  $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych N-acylosultamu z borowodorkiem *tris(sec-butyl)litowym* (*L-Selectride*), a następnie działaniem na tak otrzymane enolany różnymi odczynnikami elektrofilowymi [66, 67] (schemat 19).

Addycja anionu wodorkowego następuje od strony *Si* wiązania podwójnego zarówno w przypadku pochodnych niepodstawionych, jak i podstawionych na węglu  $\alpha$ . Dalsze stereoróżnicowanie zgodne jest z założeniem, że w przypadku związków  $C^\alpha$ -niepodstawionych powstający enolan przyjmuje



Schemat 19

konfigurację *Z*, natomiast dla C<sup>α</sup>-podstawionych pochodnych akryloilowych sultamu — głównie konfigurację *E*. W obu przypadkach atak elektrofila na węgiel α następuje od strony *Re*.

Podobnie jak w przypadku addycji związków metaloorganicznych, tak również w tej reakcji poprzez dobór odpowiedniej strategii możliwe jest otrzymanie związków zarówno mono-, jak i dipodstawionych o pożądanej konfiguracji (tab. 12). Dodać należy, że podstawienie na węglu β wpływa umiarkowanie na kierunek indukcji asymetrycznej na węglu α. Istotniejszy jest tutaj wpływ chiralnej grupy pomocniczej, dzięki której diastereoselektywność reakcji modyfikacji węgla α może być wyższa niż węgla β [66]. Na konfigurację absolutną produktu znacząco wpływa również proporcja izomerów *E/Z*.

Odszczepienia chiralnej grupy pomocniczej można dokonać przez hydroлизę zasadową.

Tabela 12. Addycja anionu wodorkowego i elektrofila do α,β-nienasyconych pochodnych N-acylosultamu [14] (schemat 19)

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Elektrofil	de [%]	Konfiguracja	Wyd. [%]	Produkt
1	Et	Me	H	NH <sub>4</sub> Cl	94(C <sup>β</sup> )	3 <i>S</i>	72	1a
2	<i>n</i> Pr	Me	H	NH <sub>4</sub> Cl	90(C <sup>β</sup> )	3 <i>S</i>	75	1b
3	<i>n</i> Bu	Me	H	NH <sub>4</sub> Cl	90(C <sup>β</sup> )	3 <i>S</i>	90	1c
4	Me	<i>n</i> Bu	H	NH <sub>4</sub> Cl	90(C <sup>β</sup> )	3 <i>R</i>	97	1d
5	Me	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	NH <sub>4</sub> Cl	90(C <sup>β</sup> )	3 <i>R</i>	41	1e
6	Me	H	H	CH <sub>3</sub> I <sup>a</sup>	—	2 <i>R</i>	85	1f
7	<i>n</i> Bu	Me	H	CH <sub>3</sub> I <sup>a</sup>	98 <sup>b</sup> (C <sup>β</sup> ), >99 <sup>b</sup> (C <sup>α</sup> )	2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>	64 <sup>b</sup>	1g
8	Me	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub> I <sup>a</sup>	96 <sup>b</sup> (C <sup>β</sup> ), >99 <sup>b</sup> (C <sup>α</sup> )	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>	55 <sup>b</sup>	1h
9	H	H	<i>n</i> Pr	NH <sub>4</sub> Cl	86(C <sup>α</sup> )	2 <i>R</i>	85	2a
10	Me	H	Me	NH <sub>4</sub> Cl	80(C <sup>α</sup> )	2 <i>S</i>	95	2b
11	Et	H	Me	NH <sub>4</sub> Cl	82(C <sup>α</sup> )	2 <i>S</i>	85	2c

<sup>a</sup> W obecności HMPA.

<sup>b</sup> Dla produktów po oczyszczeniu.

## 8. REDUKCJA HETEROGENICZNA

Bornan-10,2-sultam może służyć również jako chiralna grupa pomocnicza w reakcjach redukcji wiązań podwójnych z wykorzystaniem katalizy heterogenicznej [68]. β,β-dipodstawione-α,β-nienasycone pochodne N-acylosultamu ulegają tej reakcji z bardzo wysoką diastereoselektywnością i jednocześnie znakomitą wydajnością (tab. 13).

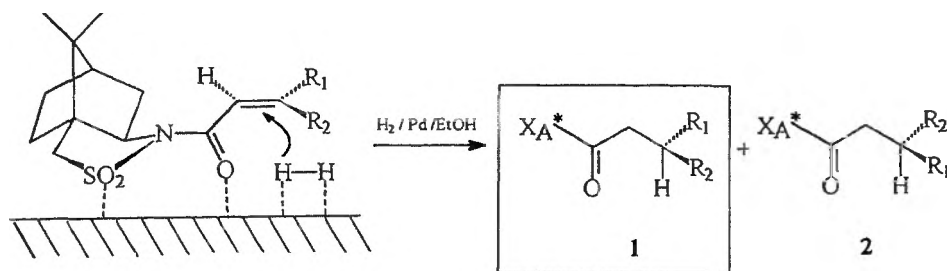
Tak wysoki stopień indukcji asymetrycznej osiągnąć jest dzięki temu, że katalizator koordynuje grupy: —SO<sub>2</sub>—, —CO— i wiązanie podwójne (schemat 20). Addycja wodoru następuje od strony *Re* wiązania nienasyconego, a zatem przeciwnie niż w przypadku addycji anionu wodorkowego. Mecha-

Tabela 13. Redukcja heterogeniczna  $\alpha,\beta$ -nienasyconych pochodnych N-acylosultamu [68] (schemat 20)

Lp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Proporcja produktów 1:b <sup>b</sup>	Konfiguracja	Wyd. [%]
1	Et	Me	>99,5: <0,5	3R	99(88)
2	nPr	Me	98:2	3R	95
3	nBu	Me	95:5	3R	95
4	iPr	Me	95,5:4,5	3R	97
5	nHex	Me	96:4	3R	99
6	nOkt	Me	96,2:3,8	3R	93
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Me	95(>99,5):5(<0,5)	3R	96(69)
8	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,3:95,7	3S	96

<sup>a</sup> Wydajność sumaryczna 1+2.

<sup>b</sup> Wartości podane w nawiasach dotyczą produktów rekrytalizowanych.



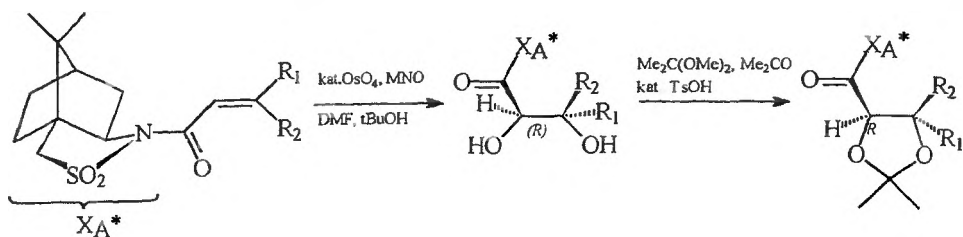
Schemat 20

nizm ten wyjaśnia, dlaczego pochodne C<sup>α</sup>-podstawione reagują mniej selektywnie. Oddziaływania steryczne między podstawnikiem na węglu  $\alpha$  a szkieletem bornanowym grupy pomocniczej powodują bowiem zakłócenie synplanarności wiązań  $\text{—CO—}$  i  $\text{—C=C—}$ .

## 9. UTLENIANIE WIĄZAŃ PODWÓJNYCH

Utlenianie prochiralnych olefin za pomocą N-tlenku N-metylomorfoliny (MNO) w obecności katalitycznych ilości OsO<sub>4</sub> jest dogodną drogą do otrzymywania optycznie czynnych wycyalnych alkoholi, które są substratami do syntezy wielu produktów naturalnych. Diole otrzymywane w takiej reakcji przeprowadzane są najczęściej w bardziej stabilne pochodne krystaliczne – acetale [69–70] (schemat 21).

Kierunek indukcji asymetrycznej uwarunkowany jest konformacją  $\alpha,\beta$ -nienasyconego substratu, w której grupy  $\text{—CO—}$  i  $\text{—SO}_2\text{—}$  są periplanarne, a  $\text{—CO—}$  i  $\text{—C=C—}$  występują w konfiguracji *s-cis*. OsO<sub>4</sub> atakuje ten układ od mniej zatłoczonej sterycznie strony C<sup>α</sup>-Re, dając głównie produkt o kon-

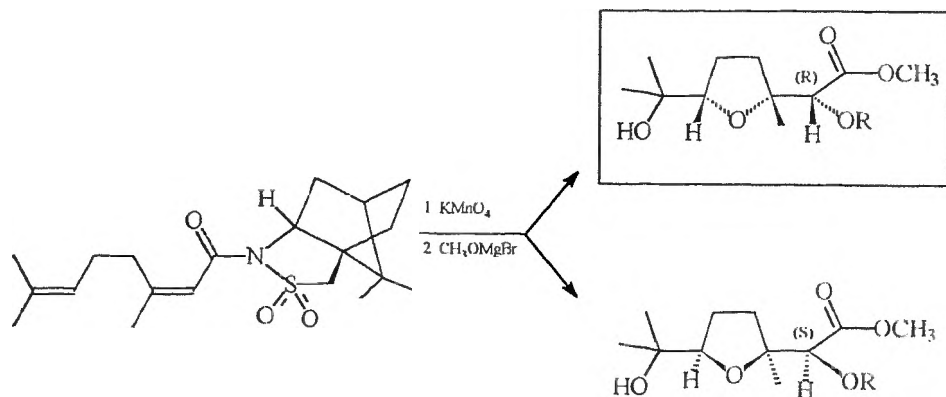


Schemat 21

figuracji R. Konfiguracja ta jest zachowana również w acetalu. Po hydrolizie i oczyszczaniu chromatograficznym lub przez krystalizację można uzyskać produkty o czystości optycznej powyżej 99% z wydajnością całkowitą 63–80%. Podobnie jak w przypadku redukcji heterogenicznej, również w tej reakcji podstawniki na węglu  $\alpha$  obniżają znacząco diastereoselektywność reakcji bis-hydroksylowania (de  $\sim 20\%$ ). Otrzymane acetale mogą służyć jako substraty do syntezy diastereoizomerycznie czystych deoksy- [71] i aminocukrów [72].

Wiązania podwójne mogą być również utleniane za pomocą nadmanganianu potasu [73]. Modyfikowane chiralnymi grupami pomocniczymi (sultam Opolzera, oksazolidynon Evansa) 1,5-dieny w obecności  $\text{KMnO}_4$  ulegają oksydacyjnej cyklizacji z umiarkowaną stereoselektywnością i wydajnością (wyższą jednakże w przypadku odczynnika Opolzera niż Evansa). Produktami tych reakcji są diastereoizomeryczne pochodne tetrahydrofuranu (schemat 22), z których główny epimer o konfiguracji  $\text{C}^\alpha\text{-}(R)$  daje się łatwo wydzielić przez oczyszczanie chromatograficzne.

Podobnie jak w przypadku bis-hydroksylowania, atak czynnika utleniającego następuje od strony *Re* wiązania podwójnego. Mechanizm reakcji cyklizacji nie jest jednak znany, a proporcje diastereoizomerów nie są ilościowe, ponieważ w każdej reakcji utleniania powstają pewne ilości hydroksyketonów jako produktów ubocznych.



Schemat 22

## PODSUMOWANIE

Przedstawiony w niniejszym artykule przegląd zastosowań sultamu Oppolzera jako chiralnej grupy pomocniczej potwierdza jego wszechstronność i użyteczność w asymetrycznej syntezie organicznej. Sultam Oppolzera może być zastosowany do otrzymania m.in.:

- optycznie czynnych związków cyklicznych (w tym bicyklicznych i heterocyklicznych);
- chiralnych kwasów karboksylowych, alkoholi, aldehydów i ketonów;
- optycznie czynnych kwasów  $\alpha$ -amino-,  $\alpha$ -azydo-,  $\alpha$ -hydroksyamino-,  $\alpha$ -hydroksykarboksylowych;
- związków  $\alpha,\beta$ -dihydroksylowych (alkoholi wicynalnych).

Warto podkreślić, że bornan-10,2-sultam powoduje wysoki stopień indukcji asymetrycznej i jest łatwo odszczepialny od produktu (można go użyć ponownie). Ponadto w syntezach z użyciem sultamu Oppolzera można generować więcej niż jedno centrum asymetrii [48, 60–64]. Istotny dla jakości syntezy asymetrycznej jest także fakt, że większość substratów i otrzymywanych produktów zawierających w cząsteczce sultam Oppolzera ma postać krystaliczną, co niewątpliwie ułatwia ich oczyszczanie. Biorąc pod uwagę te argumenty oraz to, że bornan-10,2-sultam jest tanim i łatwym do otrzymania pomocnikiem chiralnym, należy stwierdzić, że związek ten jest znakomitym substratem do wielu syntez związków optycznie czynnych.

## Podziękowanie

Serdecznie dziękujemy Komitetowi Badań Naukowych (grant DS/8244-4-0094-9) za sfinansowanie prac, których wyniki są przedstawione w niniejszym opracowaniu.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Oppolzer, C. Chapis, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, 1984, **67**, 1397.
- [2] P. D. Barlett, L. H. Knox, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, 1973, 196.
- [3] J. Read, R. A. Storey, *J. Chem. Soc.*, 1930, 2761; H. Sutherland, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 62.
- [4] J. C. Towson, M. C. Weismiller, G. Sankar Lal, A. C. Sheppard, F. A. Davis, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 158.
- [5] F. A. Davis, R. H. Jenkins Jr., S. B. Awad, O. D. Stringer, W. H. Watson, J. Galloy, *J. Am. Soc.*, 1982, **104**, 5412.
- [6] M. Vanderwalle, J. Van der Eycken, W. Oppolzer, C. Vulliand, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 4035.
- [7] R. L. Shriner, J. A. Shotton, H. R. Sutherland, *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 2794.
- [8] M. C. Weismiller, J. C. Towson, F. A. Davis, *Org. Synth.*, 1990, **69**, 154.
- [9] M. Capet, F. David, L. Bertin, J. C. Hardy, *Synth. Commun.*, 1995, **25**, 3323; F. A. Davis, P. Zhou, B.-C. Chen, *Phosphorus, Sulphur and Silicon*, 1996, **115**, 85.

- [10] W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5603.  
[11] W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *ibid.*, 1989, **30**, 6009.  
[12] C. Thom, P. Kocieński, *Synthesis*, 1992, 582  
[13] S. Fonquerna, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron: Asymm.*, 1997, **10**, 1685.  
[14] W. Oppolzer, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1969.  
[15] W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.*, 1988, **60**, 39.  
[16] W. Oppolzer, *ibid.*, 1990, **62**, 1241.  
[17] B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 293.  
[18] W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Waitther, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2767.  
[19] W. Oppolzer, C. Starkemann, I. Rodriguez, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 61.  
[20] W. Oppolzer, C. Starkemann, *ibid.*, 1992, **33**, 2439.  
[21] W. Oppolzer, P. Lienard, *ibid.*, 1993, **34**, 4321.  
[22] W. Oppolzer, C. Darcei, P. Rochet, S. Rosset, J. De Brabander, *Helv. Chim. Acta*, 1997, **80**, 1319.  
[23] O. Miyata, Y. Fujiwara, A. Nashiguchi, H. Honda, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, *Synlett.*, 1994, 637.  
[24] D. Hoppe, L. Beckmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1979, 2066.  
[25] W. Oppolzer, R. Moretti, C. Zhou, *Helv. Chim. Acta*, 1994, **77**, 2363.  
[26] L. Łankiewicz, B. Nyasse, B. Fransson, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1994, 2503.  
[27] H. Josien, V. Martin, G. Chassaing, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6547.  
[28] E. Larsson, B. Lüning, *Acta Chem. Scand.*, 1996, **50**, 54.  
[29] W. Oppolzer, P. Lienard, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 2572.  
[30] W.-Q. Liu, B. P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, *Tetrahedron: Asymm.*, 1995, **6**, 647.  
[31] P. Karoyan, S. Sagan, G. Clodic, S. Lavielle, G. Chassaing, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1998, **8**, 1369.  
[32] W. Oppolzer, R. Pedrosa, R. Moretti, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 831.  
[33] R. S. Ward, A. Pelter, D. Goubet, M. C. Pritchard, *Tetrahedron: Asymm.*, 1995, **6**, 93.  
[34] R. S. Ward, A. Pelter, D. Goubet, M. C. Pritchard, *ibid.*, 1995, **6**, 469.  
[35] D. A. Evans, T. C. Britton, L. R. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6395; D. A. Evans, T. C. Britton, L. R. Dorow, J. F. Dellaria, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5525.  
[36] W. Oppolzer, R. Moretti, *Helv. Chim. Acta.*, 1986, **69**, 1923; W. Oppolzer, R. Moretti, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5541.  
[37] D. A. Evans, T. C. Britton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 6681.  
[38] W. Oppolzer, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 991.  
[39] W. Oppolzer, O. Tamura, J. Deerberg, *Helv. Chim. Acta*, 1992, **75**, 1965.  
[40] W. Oppolzer, P. Cintas-Moreno, O. Tamura, F. Cardinaux, *ibid.*, 1993, **75**, 187.  
[41] J. Malmquist, S. Sjöberg, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 9207.  
[42] W. Oppolzer, C. G. Bochet, E. Merrifield, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7015.  
[43] W. Oppolzer, C. B. Bochet, *ibid.*, 1995, **36**, 2959.  
[44] W. Oppolzer, I. Rodrigues, J. Blagg, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 123.  
[45] A. B. Smith III, K. J. Hale, L. M. Laakso, K. Chen, A. Riera, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 6963.  
[46] W. Oppolzer, B. M. Seletsky, G. Bernardinelli, *ibid.*, 1994, **35**, 3509.  
[47] W. Oppolzer, D. Dupuis, *ibid.*, 1985, **26**, 5437.  
[48] W. Oppolzer, D. Dupuis, G. Poli, T. M. Raynham, G. Bernardinelli, *ibid.*, 1988, **29**, 5885.



- [49] T. Bauer, C. Chapuis, J. Kozak, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**, 482.
- [50] T. Bauer, *Tetrahedron: Asymm.*, 1996, **7**, 981.
- [51] T. Bauer, A. Jeżewski, C. Chapuis, J. Jurczak, *ibid.*, 1996, **7**, 1385.
- [52] T. Bauer, C. Chapuis, A. Jeżewski, J. Kozak, J. Jurczak, *ibid.*, 1996, **7**, 1391.
- [53] J. Jurczak, A. Jeżewski, *ibid.*, 1996, **7**, 1413.
- [54] A. Zamojski, A. Banaszek, G. Grynkiewicz, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1982, **40**, 1.
- [55] T. Bauer, J. Kozak, C. Chapuis, J. Jurczak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1178; T. Bauer, A. Jeżewski, J. Jurczak, *Tetrahedron: Asymm.*, 1996, **7**, 1405.
- [56] D. P. Curran, B. H. Kim, J. Daugherty, T. A. Heffner, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 3555.
- [57] B. H. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron: Asymm.*, 1991, **2**, 1359.
- [58] K. S. Kim, B. H. Kim, W. M. Park, S. J. Cho, B. J. Mhin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 7472.
- [59] D. P. Curran, T. A. Heffner, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4585.
- [60] W. Oppolzer, G. Poli, A. J. Kingma, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 2201.
- [61] W. Oppolzer, P. Schneider, *Helv. Chim. Acta*, 1986, **69**, 1817.
- [62] W. Oppolzer, A. J. Kingma, G. Poli, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 479.
- [63] W. Oppolzer, R. J. Mills, W. Pachinger, T. Stevenson, *Helv. Chim. Acta*, 1986, **69**, 1542.
- [64] W. Oppolzer, A. J. Kingma, *ibid.*, 1989, **72**, 1337.
- [65] C. Girard, G. Mandville, R. Bloch, *Tetrahedron: Asymm.*, 1993, **4**, 613.
- [66] W. Oppolzer, G. Poli, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4717.
- [67] W. Oppolzer, G. Poli, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *ibid.*, 1988, **29**, 3559.
- [68] W. Oppolzer, R. J. Mills, M. Réglie, *ibid.*, 1986, **27**, 183.
- [69] W. Oppolzer, J.-P. Barras, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 1666.
- [70] A. W. M. Lee, W. H. Chan, W. H. Yuen, P. F. Xia, W. Y. Wong, *Tetrahedron: Asymm.*, 1999, **10**, 1421.
- [71] S. Servi, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 5865; G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, S. Servi, *ibid.*, 1987, **52**, 2086.
- [72] P. DeShong, C. M. Dicken, J. M. Leginus, R. R. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 5598.
- [73] D. M. Walba, C. A. Przybyła, C. B. Walker Jr., *ibid.*, 1990, **112**, 5624.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 stycznia 2000



**SWOBODNA ENERGIA MIĘDZYFAZOWA  
A SWOBODNA ENERGIA  
ADSORPCJI I MICELIZACJI  
SUBSTANCJI POWIERZCHNIOWO CZYNNYCH**  
**INTERFACIAL FREE ENERGY  
AND FREE ENERGY OF  
ADSORPTION AND MICELLIZATION  
OF SURFACE ACTIVE AGENTS**

**Bronisław Jańczuk, Wiesław Wójcik, Anna Zdziennicka**

*Zakład Zjawisk Międzyfazowych Wydziału Chemii UMCS w Lublinie  
pl. Marii Curie-Skłodowskiej 3, 20-031 Lublin*

**Maria Luisa González-Martín, José Morales Bruque**

*Departamento de Física, Universidad de Extremadura  
Avda. De Elvas s/n, 06071 Badajoz, España*

---

Abstract

Wstęp

1. Swobodna energia powierzchniowa surfaktantów
2. Standardowa swobodna energia adsorpcji a swobodna energia powierzchniowa surfaktantu
  - 2.1. Adsorpcja
  - 2.2. Standardowa swobodna energia adsorpcji
  - 2.3. Rola swobodnej energii międzyfazowej woda-surfaktant w procesie adsorpcji
  - 2.4. Powierzchnia kontaktu grupy hydrofobowej surfaktantu z otaczającymi go cząsteczkami
  - 2.5. Swobodna energia adsorpcji na granicy faz woda-powietrze a swobodna energia powierzchniowa surfaktantu
  - 2.6. Swobodna energia adsorpcji na granicy faz woda-olej a swobodna energia powierzchniowa surfaktantu
3. Standardowa swobodna energia micelizacji a swobodna energia powierzchniowa substancji powierzchniowo czynnej
  - 3.1. Micelizacja i standardowa swobodna energia micelizacji
  - 3.2. Swobodna energia oddziaływania poprzez fazę wodną
  - 3.3. Standardowa swobodna energia micelizacji a swobodna energia oddziaływań

Piśmiennictwo cytowane

---



**Bronisław Jańczuk** ukończył studia chemiczne w 1967 r. na UMCS w Lublinie. Doktorat – 1973 r., dr hab. – 1985. W 1991 r. – profesor nadzwyczajny, w 1995 – profesor zwyczajny w Zakładzie Zjawisk Międzyfazowych w Katedrze Chemii Fizycznej UMCS. Jego zainteresowania badawcze: zjawiska międzyfazowe procesów zwilżania, adhezji i adsorpcji, a ostatnio – głównie układy zawierające substancje powierzchniowo czynne. Autor ponad 200 prac oryginalnych.



**Wiesław Wójcik** ukończył w 1963 r. studia chemiczne na UMCS w Lublinie. Doktorat – 1971, praca habilitacyjna w 1983 r. W 1991 r. – profesor nadzwyczajny, a od 1998 jest profesorem zwyczajnym i kierownikiem Zakładu Zjawisk Międzyfazowych w Katedrze Chemii Fizycznej UMCS. Jego badania naukowe: fizykochemia powierzchni i zjawisk międzyfazowych, ściśle związane z flotacją rud i minerałów. Autor ponad 150 prac oryginalnych.



**Anna Zdziennicka** ukończyła studia chemiczne na UMCS w Lublinie w 1988 r. Doktorat – 1996 r. Od 1999 r. jest adiunktem w Zakładzie Zjawisk Międzyfazowych w Katedrze Chemii Fizycznej UMCS. Jej badania naukowe: fizykochemia powierzchni i zjawisk międzyfazowych na granicach faz minerał powietrze i minerał-roztwór, a szczególnie układy obejmujące substancje powierzchniowo czynne. Autorka ponad 40 prac oryginalnych.



**Maria Luisa González-Martín** ukończyła studia fizyczne w 1981 r. Doktorat — 1989 r., a od 1993 r. jest profesorem nadzwyczajnym (*titular*) w Zakładzie Fizyki na Universidad de Extremadura w Badajoz (Hiszpania). Jej zainteresowania badawcze: zjawiska międzyfazowe na granicach faz minerał-powietrze i minerał-roztwór, a szczególnie układy obejmujące substancje powierzchniowo czynne. Autorka ponad 50 prac oryginalnych.



**José Morales Bruque** ukończył studia fizyczne w 1970 r. Doktorat — 1977 r. na Uniwersytecie w Sewilli (Hiszpania), 1984 r. — profesor nadzwyczajny (*titular*), a od 1987 — profesor zwyczajny (*catedrático*) na Universidad de Extremadura w Badajoz. Jego badania naukowe: zjawiska międzyfazowe zachodzące na granicach faz minerał-powietrze i minerał-roztwór, a w szczególności układy obejmujące substancje powierzchniowo czynne w aspekcie flotacyjnego procesu wzbogacania. Autor ponad 100 prac oryginalnych.

## ABSTRACT

This paper reviews the results of investigations of the surface free energy of surfactants and the correlation between hydrophobic group of surfactant – water and hydrophilic group of surfactant – water interfacial free energy and standard free energy of adsorption at water – air (oil) interface and standard free energy of micellization.

The surface free energy of the hydrophobic and hydrophilic group of the surfactants is considered separately. The van Oss and co-workers' approach to the interfacial liquid – liquid and solid – liquid free energy used for the energy determination has been described. This approach treats the surface free energy of a solid and a liquid as the sum of the Lifshitz–van der Waals and Lewis acid-base components. The acid-base component of the surface free energy depends on the electron-acceptor and electron-donor parameters of this energy.

Different determination ways of the surface free energy components and parameters of the hydrophobic and hydrophilic group of the surfactants are shown. The usefulness of the Young equation and adsorption data of *n*-alkanes on solid surface for determination of the Lifshitz–van der Waals component and electron-acceptor parameters of the acid-base component of the hydrophilic group of the surfactants is presented.

On the basis of the surface free energy components and parameters of the hydrophobic and hydrophilic group of the surfactants and recently modified DLVO theory, the free energy of interaction between molecules or ions of the surfactants through the water phase and the free energy of removing surfactant molecules or ions from the water phase to air or oil phase can be predicted. The modified DLVO theory treats the interaction between molecules or particles through the liquid phase as the sum of Lifshitz–van der Waals, acid-base and electrostatic interaction components, which details are described for the systems including ionic or nonionic surfactants. The free energy of interaction can be used for prediction of the standard free energy of adsorption and micellization of the surfactants if the contactable area of the molecules or ions of the surfactants is known. Different ways of the contactable area between the hydrophobic and hydrophilic group of the surfactants and between groups and water molecules are presented. The calculated values of the free energy of interactions of the surfactants through water phase are compared to the standard free energy of micellization and the standard free energy of the adsorption of surfactants at water – air (oil) interface. For this purpose the determination of the standard free energy of adsorption from isotherms of adsorption of the surfactants and their standard free energy of micellization is also described.

---

---

## WSTĘP

Substancje powierzchniowo czynne obejmują dużą grupę związków chemicznych, które, gromadząc się w obszarze międzyfazowym, mogą w znacznym stopniu zmieniać jego właściwości, nawet przy bardzo niskich stężeniach. Wszystkie te substancje mają cząsteczki o dwubiegunowej budowie, tj. składają się z dwóch części o skrajnie różnych właściwościach: niepolarnej oraz polarnej. Część niepolarną stanowi najczęściej łańcuch węglowodorowy, fluorowęglowy, krzemowodorowy lub fluorowęglowodorowy, a część polarną różne grupy jonotwórcze lub niejonotwórcze organiczne grupy funkcyjne. Część niepolarna (hydrofobowa) jest nierozpuszczalna w wodzie i cieczach silnie polarnych, natomiast łatwo rozpuszczalna w cieczach niepolarnych. Część polarna jest hydrofilowa – łatwo rozpuszczalna w cieczach polarnych.

Gromadzenie się środków powierzchniowo czynnych na granicach faz spowodowane jest właśnie ich dwubiegunową budową. Cząsteczki surfaktantów zachowują się odmiennie w stosunku do różnych faz wchodzących w skład układu. Tworząca się warstwa adsorpcyjna na granicy faz służy jako łącznik między nie mieszającymi się wzajemnie fazami (np. woda – olej). Miarą zdolności substancji powierzchniowo czynnych do adsorpcji na różnych granicach faz jest standardowa swobodna energia adsorpcji.

Drugą właściwością substancji powierzchniowo czynnych o fundamentalnym znaczeniu, podobnie jak adsorpcja, jest zdolność do tworzenia się micel, tj. agregatów o różnych kształtach, składających się z dużej liczby monomerów tych substancji i mających właściwości koloidalne. Proces micelizacji wpływa na napięcie międzyfazowe granic faz, a jest związany, między innymi, ze zmianą swobodnej energii roztworu.

Standardowa swobodna energia micelizacji będąca miarą zdolności substancji powierzchniowo czynnej do tworzenia micel w danym układzie, jak również standardowa swobodna energia adsorpcji są ściśle związane ze swobodną energią powierzchniową grupy hydrofobowej i hydrofilowej substancji powierzchniowo czynnej.

Znajomość relacji pomiędzy swobodną energią międzyfazową woda – grupa hydrofobowa i woda – grupa hydrofilowa substancji powierzchniowo czynnej, będącą funkcją swobodnej energii powierzchniowej tej substancji, a standardową swobodną energią micelizacji i adsorpcji zachodzącej na granicy faz woda – powietrze i woda – olej może pomóc w lepszym zrozumieniu mechanizmu procesów adsorpcji i micelizacji. Dlatego też pragniemy przedstawić te relacje w świetle różnego rodzaju oddziaływań międzycząsteczkowych decydujących o wielkościach składowych swobodnej energii międzyfazowej granic faz, występujących w układzie: wodny roztwór substancji powierzchniowo czynnej – powietrze (olej).

## 1. SWOBODNA ENERGIA POWIERZCHNIOWA SURFAKTANTÓW

W ostatnim dziesięcioleciu podejmowane są próby interpretacji swobodnej energii adsorpcji i micelizacji substancji powierzchniowo czynnych w układach obejmujących fazę wodną na podstawie swobodnej energii oddziaływań między cząsteczkami czy jonami substancji powierzchniowo czynnej poprzez fazę wodną [1–8]. Swobodnej energii oddziaływań nie można bezpośrednio zmierzyć, a jedynie obliczyć na podstawie swobodnej energii międzyfazowej surfaktant--woda.

W literaturze można spotkać dwa zasadnicze podejścia do swobodnej energii międzyfazowej. Jedno z nich jest oparte na założeniu, że swobodna energia międzyfazowa jest funkcją całkowitej swobodnej energii powierzchniowej kontaktujących się faz [9–15], w drugim natomiast zakłada się, że swobodną energię ciała stałego i cieczy można podzielić na składowe wynikające z różnego rodzaju oddziaływań międzycząsteczkowych, a składowe te decydują o swobodnej energii międzyfazowej [16–35]. Spośród wielu podejść do swobodnej energii powierzchniowej i międzyfazowej podejście zaproponowane przez van Ossa i wsp. [30–35] wydaje się najbardziej odpowiednie do opisu oddziaływań między cząsteczkami i jonami surfaktantów w roztworze wodnym [1–8]. Van Oss i wsp. [30–35] dzielą swobodną energię powierzchniową ciała stałego i cieczy ( $\gamma$ ) na dwie składowe: Lifshitza–van der Waalsa ( $\gamma^{LW}$ ) i kwasowo-zasadową ( $\gamma^{AB}$ ). Stąd

$$\gamma = \gamma^{LW} + \gamma^{AB}. \quad (1)$$

Składowa Lifshitza–van der Waalsa wynika z oddziaływań dyspersyjnych typu dipol–dipol indukowany i typu dipol–dipol, natomiast składowa kwasowo-zasadowa wynika z oddziaływań kwasowo-zasadowych Lewisa [36, 37]. Oddziaływania te wymagają, aby jeden składnik chemiczny był eiektronoakceptorowy (kwas), a drugi elektronodonorowy (zasada). Elektronodonor dostarcza parę elektronów, podczas gdy eiektronoakceptor może ją przyjąć [36, 37]. Zgodnie z teorią Lewisa składowa  $\gamma^{AB}$  swobodnej energii powierzchniowej i międzyfazowej musi zawierać dwa parametry – kwasowy ( $\gamma^+$ ) i zasadowy ( $\gamma^-$ ) (odpowiednio eiektronoakceptor i elektronodonor). Van Oss i wsp. [30–35] przyjmują, że

$$\gamma^{AB} = 2\sqrt{\gamma^+ \cdot \gamma^-}. \quad (2)$$

Stąd całkowita swobodna energia powierzchniowa ciała stałego i cieczy spełnia równanie

$$\gamma = \gamma^{LW} + 2\sqrt{\gamma^+ + \gamma^-}. \quad (3)$$

Biorąc następnie pod uwagę równ. (3), zasadę Smalla [38] i Kollmanna [39, 40] oraz hipotezę Berthelota [41], w której zakłada się, że stała przyciągania



$a$  w równaniu van der Waalsa dla dwu różnych substancji 1 i 2 może być wyrażona następująco:

$$a_{12} = \sqrt{a_{11} a_{22}}, \quad (4)$$

van Oss i wsp. [30–35] otrzymali wyrażenie na swobodną energię międzyfazową w postaci:

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2\sqrt{\gamma_1^{LW} \cdot \gamma_2^{LW}} - 2\sqrt{\gamma_1^+ \cdot \gamma_2^-} - 2\sqrt{\gamma_1^- \cdot \gamma_2^+}. \quad (5)$$

Obecnie nie ma uniwersalnej i wiarygodnej metody wyznaczania składowej Lifshitz–van der Waalsa oraz parametru elektronoakceptorowego i elektronodonorowego składowej kwasowo-zasadowej swobodnej energii powierzchniowej surfaktantów. Van Oss i wsp. [1, 2] sugerują, że ze względu na dwubiegunową budowę cząsteczki surfaktantu należy oddzielnie traktować swobodną energię powierzchniową grupy hydrofobowej i hydrofilowej surfaktantu.

Bardzo trudno jest wyznaczyć zarówno swobodną energię powierzchniową grupy hydrofobowej, jak i hydrofilowej. Jeżeli grupą hydrofobową surfaktantu jest rodnik alkilowy, perfluoroalkilowy lub siloksanowy, to swobodna energia powierzchniowa grupy hydrofobowej wynika jedynie z oddziaływań międzycząsteczkowych typu Lifshitz–van der Waalsa, a jej wartość w przybliżeniu równa się napięciu powierzchniowemu danego alkanu, perfluoroalkanu lub siloksanu [2, 6, 7]. Obecność wolnych elektronów  $\pi$  w hydrofobowym łańcuchu powoduje możliwość słabych oddziaływań kwasowo-zasadowych tego łańcucha z przyległym medium. Obecność natomiast grupy —OH lub innej grupy polarnej w części hydrofobowej surfaktantu powoduje, że jej swobodna energia powierzchniowa wynika z oddziaływań międzycząsteczkowych zarówno typu Lifshitz–van der Waalsa, jak i kwasowo-zasadowych.

Swobodna energia powierzchniowa grupy hydrofilowej surfaktantu w każdym przypadku wynika z oddziaływań międzycząsteczkowych typu Lifshitz–van der Waalsa i kwasowo-zasadowych, a dla jonowego surfaktantu również z oddziaływań elektrostatycznych [1–8]. Nie ma jak dotąd uniwersalnej metody wyznaczania swobodnej energii powierzchniowej grupy hydrofilowej surfaktantu i, jak dotąd, jedynie dla grup sulfonowej, siarczanowej, hydroksykarboksylowej, amoniowej, trimetyloamoniowej, hydroksylowej i polioksyetylenowej zostało to zrealizowane [1–8]. W literaturze można spotkać dwa sposoby wyznaczania tej energii [1–8]. Pierwszy, który może być zastosowany jedynie do ciekłych niejonowych substancji powierzchniowo czynnych (np. posiadających grupy hydroksylowe lub polioksyetylenowe), oparty jest na pomiarach napięcia powierzchniowego surfaktantu i napięcia międzyfazowego surfaktant–ciecz nie mieszająca się z surfaktantem [4]. Mierzac napięcie międzyfazowe w układzie ciecz–ciecz, w którym na granicy faz występują jedynie

oddziaływania Lifshitza–van der Waalsa, można łatwo obliczyć  $\gamma_2^{LW}$  z równ. (5), które dla  $\gamma_1 = \gamma_1^{LW}$  ma postać:

$$\gamma_2^{LW} = \frac{(\gamma_1 + \gamma_2 - \gamma_{12})}{2\sqrt{\gamma_1^{LW}}}. \quad (6)$$

Składowa kwasowo-zasadowa (AB) równa jest różnicy pomiędzy napięciem powierzchniowym surfaktantu a jego składową Lifshitza–van der Waalsa ( $\gamma_2^{AB} = \gamma_2 - \gamma_2^{LW}$ ). Z kolei wartości parametrów  $\gamma_2^+$  i  $\gamma_2^-$  można obliczyć z równ. (5) na podstawie pomiarów napięcia międzyfazowego układu surfaktant–ciecz apolarna. Ciecz apolarna powinna być tak dobrana, aby jeden z parametrów napięcia powierzchniowego był równy zeru, a drugi większy od zera [4, 42].

Drugi sposób wyznaczania swobodnej energii powierzchniowej grupy hydrofilowej surfaktantu oparty jest na pomiarach kąta zwilżania w odpowiednio dobranych układach. Stan równowagi trójfazowego układu ciało stałe–kropla cieczy–powietrze opisuje równanie Younga [43]:

$$\gamma_S - \Pi e - \gamma_{SL} = \gamma_L \cos \theta, \quad (7)$$

gdzie  $\theta$  jest to kąt zwilżania mierzony przez fazę ciekłą,  $\Pi e$  – ciśnienie filmu par cieczy zaadsorbowanych na powierzchni ciała stałego, a indeksy S i L odnoszą się odpowiednio do ciała stałego i cieczy. Podstawiając równ. (5) do równ. (7), otrzymamy [34, 35]:

$$(1 + \cos \theta) \gamma_L + \Pi e = 2(\sqrt{\gamma_S^{LW} \cdot \gamma_L^{LW}} + \sqrt{\gamma_S^+ \cdot \gamma_L^-} + \sqrt{\gamma_S^- \cdot \gamma_L^+}). \quad (8)$$

Mierząc kąt zwilżania dla co najmniej trzech różnych cieczy na powierzchni filmu lub sprasowanego do postaci dysku surfaktantu, możemy z równ. (8) obliczyć składową Lifshitza–van der Waalsa oraz parametry elektronoakceptorowy i elektronodonorowy składowej kwasowo-zasadowej swobodnej energii grupy hydrofilowej surfaktantu, pod warunkiem że na granicy faz film–powietrze lub film–ciecz surfaktant zorientowany jest odpowiednio grupą hydrofilową do fazy gazowej i ciekłej [2, 4, 5]. Możliwe jest również obliczenie składowych i parametrów swobodnej energii powierzchniowej grupy hydrofilowej surfaktantu przez pomiar kąta zwilżania na filmach surfaktantu przy jego równoległej orientacji, korzystając dodatkowo z równania Cassiego i Baxtera [44, 45], które dla układu ciało stałe/film surfaktantu–kropla cieczy–powietrze można zapisać w postaci [8]:

$$\cos \theta = x_T \cos \theta_T + (1 - x_T) \cos \theta_H, \quad (9)$$

gdzie  $\theta$  jest to zmierzony kąt zwilżania dla cieczy na powierzchni filmu surfaktantu o jego równoległej orientacji do powierzchni ciała stałego,  $\theta_T$  – kąt zwilżania dla danej cieczy odpowiadający grupie hydrofobowej surfaktantu,  $\theta_H$  – kąt zwilżania dla danej cieczy odpowiadający grupie hydrofilowej surfaktantu, a  $x_T$  – ułamek powierzchni kontaktu cieczy z ciałem stałym pokrytym

filmem przez grupy hydrofobowe surfaktantu. Należy pamiętać, że w obliczeniach składowych przyjmowano ciśnienie filmu par cieczy na powierzchni filmu surfaktantu za równe zero [8, 35].

## 2. STANDARDOWA SWOBODNA ENERGIA ADSORPCJI A SWOBODNA ENERGIA POWIERZCHNIOWA SURFAKTANTU

### 2.1. ADSORPCJA

Wielkości składowych i parametrów swobodnej energii powierzchniowej surfaktantu decydują o jego zdolności do adsorbowania się na różnych granicach faz. Liczne badania procesu adsorpcji mają na celu określenie stężenia surfaktantu i orientacji jego cząsteczek lub jonów w obszarze międzyfazowym oraz zmiany energii układu w tym procesie. Istnieją bezpośrednie metody pomiaru ilości surfaktantu zaadsorbowanego na granicy faz ciecz–gaz i ciecz–ciecz [43, 46–49]. Metody te jednak nie zawsze dają dobre rezultaty z powodu trudności oddzielenia obszaru międzyfazowego od fazy objętościowej. Ilość surfaktantu w obszarze międzyfazowym przypadająca na jednostkę powierzchni granicznej można wyznaczyć pośrednio z równania Gibbsa [43, 47–49] na podstawie pomiarów napięć międzyfazowych. Równanie Gibbsa dla niejonowych surfaktantów ma postać [43, 47, 48]:

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln C} = -\frac{1}{2,303RT} \frac{d\gamma}{d \log C} = -\frac{C d\gamma}{RT dC} \quad (10)$$

gdzie  $\Gamma$  jest to ilość zaadsorbowanego surfaktantu niejonowego na jednostkę powierzchni granicznej,  $\gamma$  – napięcie międzyfazowe roztwór–gaz lub roztwór–ciecz, a  $C$  – stężenie równowagowe surfaktantu w roztworze.

Wykreślając zależność napięcia międzyfazowego w funkcji  $\log C$ , można określić wielkość  $\Gamma$ . W ciągu ostatnich 25 lat prowadzone były liczne badania nad zastosowaniem równania Gibbsa do absorpcji na granicy faz z wodnych roztworów jonowych substancji powierzchniowo czynnych [43, 47–49]. Z badań tych wynika, że dla surfaktantów jonowych równ. (10) jest mniej pewne niż dla niejonowych. W związku z tym pojawiły się próby dostosowania równania Gibbsa do konkretnego układu roztwór surfaktantu–gaz (ciecz). Rozważmy, na przykład, surfaktant typu AB będący mocnym elektrolitem, który dysocjuje w wodzie na jony  $A^+$  i  $B^-$ . Dla takiego surfaktantu otrzymujemy

$$d\gamma = -RT(\Gamma_{A^+} d \ln a_{A^+} + \Gamma_{B^-} d \ln a_{B^-}), \quad (11)$$

gdzie  $a_{A^+}$  i  $a_{B^-}$  oznaczają aktywność odpowiednio jonów  $A^+$  i  $B^-$  w roztworze. Można przyjąć, nie popełniając wielkiego błędu, że  $a_{A^+} = a_{B^-} = C \times f_{AB}$  i  $\Gamma_{A^+} = \Gamma_{B^-} = \Gamma$ . Stąd

$$d\gamma = -4,606RT\Gamma d \log(C \times f_{AB}), \quad (12)$$

gdzie  $f_{AB}$  jest to średni współczynnik aktywności surfaktantu w roztworze. Współczynnik ten w przybliżeniu spełnia warunek:

$$\log f_{AB} = \frac{\log f_{A+} + \log f_{B-}}{2} \quad (13)$$

i może być obliczony z równania Debye'a-Hückla [43]:

$$\log f_{AB} = -\beta |Z_+ Z_-| \frac{\sqrt{I}}{1 + 0,33\alpha\sqrt{I}}, \quad (14)$$

gdzie  $I$  jest to siła jonowa,  $\alpha$  – średnia odległość jonu Debye'a (w obliczeniach przyjmuje się, że odległość ta dla jonu surfaktantu jest równa 0,6, natomiast dla przeciwjonu 0,3 nm), a  $\beta$  – stała w danej temperaturze ( $\beta$  dla 293 K wynosi 0,505). Dla rozcieńczonych wodnych roztworów surfaktantu typu AB ( $\leq 10^{-2}$  M) równ. (14) przyjmuje postać:

$$\Gamma = -\frac{1}{2RT} \frac{dy}{d \ln C} = -\frac{C dy}{2RT dC} \quad (15)$$

lub

$$\Gamma = -\frac{1}{4,606RT} \frac{dy}{d \log C}. \quad (16)$$

Wyznaczając  $\Gamma$  z równ. (16), możemy następnie obliczyć powierzchnię przypadającą na cząsteczkę surfaktantu ( $A$ ) w obszarze międzyfazowym, korzystając z zależności

$$A = 1/N\Gamma, \quad (17)$$

gdzie  $N$  jest to liczba Avogadra.

## 2.2. STANDARDOWA SWOBODNA ENERGIA ADSORPCJI

Znając ciśnienie filmu surfaktantu,  $\pi$ , na granicy faz roztwór–gaz lub roztwór–ciecz apolarna, powierzchnię przypadającą na cząsteczkę surfaktantu i odpowiadające jej stężenie równowagowe surfaktantu w fazie objętościowej, możemy obliczyć standardową swobodną energię adsorpcji surfaktantu będącą miarą samorzutności procesu adsorpcji na danej granicy faz. Ciśnienie filmu surfaktantu na granicy faz ciecz–gaz czy ciecz–ciecz jest różnicą pomiędzy napięciem powierzchniowym rozpuszczalnika a napięciem powierzchniowym roztworu lub różnicą pomiędzy napięciem międzyfazowym rozpuszczalnik–ciecz apolarna i roztwór–ciecz apolarna.

Do obliczenia swobodnej energii adsorpcji,  $\Delta G_{ad}^0$ , na granicy faz woda–powietrze czy też woda–ciecz apolarna stosowane są różne metody w zależ-

ności od przyjętego układu odniesienia [47–51]. Jeżeli przyjmiemy koncepcję adsorpcji Langmuira, w której zakłada się, że cząsteczki surfaktantu w monowarstwowym filmie powierzchniowym są nieruchome, to powierzchnia przypadająca na jedną cząsteczkę surfaktantu jest funkcją stężenia surfaktantu w fazie objętościowej roztworu, a  $\Delta G_{ad}^0$  spełnia równanie [48]:

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{C}{\omega} \exp\left(\frac{-\Delta G_{ad}^0}{RT}\right), \quad (18)$$

gdzie  $A_0$  jest to powierzchnia niedostępna dla danej cząsteczki na granicy faz w obecności innej cząsteczki, a  $\omega$  – liczba moli wody w jednym  $\text{dm}^3$ . Brak oddziaływań pomiędzy zaadsorbowanymi cząsteczkami surfaktantu w filmie powoduje, że są one mobilne, a zwolnione miejsce przez jedną cząsteczkę jest zajmowane przez inną. Biorąc pod uwagę ten fakt, Boer [50] wprowadził statystyczną poprawkę do równ. (18). Zmodyfikowane równanie Langmuira ma postać:

$$\frac{A_0}{A - A_0} \exp\left(\frac{A_0}{A - A_0}\right) = \frac{C}{\omega} \exp\left(\frac{-\Delta G_{ad}^0}{RT}\right). \quad (19)$$

Znaczenie  $A_0$  w równ. (18) i (19) jest analogiczne jak stałej  $b$  w trójwymiarowym równaniu stanu van der Waalsa dla gazu rzeczywistego. Jest rzeczą oczywistą, że środki dwu cząsteczek nie mogą zbliżyć się do siebie na odległość mniejszą od  $2r$ , gdzie  $r$  jest promieniem cząsteczki. Stąd

$$A_0 = \frac{\pi(2r)^2}{2} = 2\pi r^2. \quad (20)$$

Z równ. (20) wynika, że  $A_0$  jest dwukrotnie większa od powierzchni poprzecznego przekroju jednej cząsteczki [47]. W praktyce dla niektórych substancji powierzchniowo czynnych wielkość  $A_0$  wyznacza się z prostoliniowej zależności pomiędzy  $1/\Gamma$  i  $1/C$  [7]. Z zależności tej wynika, że ze wzrostem  $C$  do nieskończoności  $\Gamma$  dąży do pewnej minimalnej granicznej wartości. Ekstrapolując zatem prostoliniową zależność  $1/\Gamma$  od  $1/C$  do  $1/C$  równego zero, możemy wyznaczyć graniczną wartość  $\Gamma$ . Podstawiając następnie tę wartość do równ. (17), obliczymy  $A_0$ . Z równ. (19) otrzymuje się stałe wartości standardowej swobodnej energii adsorpcji jedynie w przedziale niskich stężeń surfaktantu w wodzie, przy których rzeczywiście brak oddziaływań bocznych (lub są one słabe) pomiędzy cząsteczkami (jonami) surfaktantu w powstałym filmie adsorpcyjnym o małej gęstości. Natomiast w przedziale stężeń surfaktantu w wodzie odpowiadającym wysyczonej monowarstwie adsorpcyjnej pojawiają się silne oddziaływania boczne, które prowadzą do znacznego wzrostu wartości  $\Delta G_{ad}^0$ .

Dla bardzo rozcieńczonych wodnych roztworów surfaktantów ( $\pi = \gamma - \gamma_0 = 0 - 0,3 \text{ nN/m}$ ), dla których obserwuje się prostoliniową zależność  $\pi$  od  $C$ , tzn. gdy

$$\left(\frac{\partial \pi}{\partial C}\right)_{C \rightarrow 0} = \alpha, \quad (21)$$

gdzie  $\alpha$  jest stałą Traubego, standardową swobodną energię adsorpcji można obliczyć z następującego równania [43, 48]:

$$\Delta G_{\text{ad}}^0 = -2,303RT \log \left( \frac{\partial \pi}{\partial C} \right)_{C \rightarrow 0} \quad (22)$$

Wyniki uzyskane z równ. (22) są dla wielu surfaktantów zbliżone do wyznaczonych ze zmodyfikowanego równania Langmuira (równ. (19)) na podstawie danych adsorpcyjnych dla niskich stężeń surfaktantu w wodzie [4, 48, 52–54].

Rosen i Aronson [51] zaproponowali nową metodę obliczania standardowej swobodnej energii adsorpcji na granicy faz roztwór–powietrze i roztwór–ciecz apolarna na podstawie danych napięcia powierzchniowego w pobliżu krytycznego stężenia micelizacji. Metoda ta dla niejonowych substancji powierzchniowo czynnych o stężeniu niższym od  $10^{-2}$  M prowadzi do zależności

$$\Delta G_{\text{ad}}^0 = RT \ln(C/\omega) - 6,023 \pi A_m, \quad (23)$$

gdzie  $A_m$  jest to minimalna powierzchnia przypadająca na cząsteczkę surfaktantu na granicy faz roztwór–powietrze lub roztwór–ciecz apolarna, odpowiadająca maksymalnemu  $\Gamma$  ( $\Gamma_m$ ). Dla jonowego surfaktantu typu AB równanie Rosena i Aronsona [51] ma postać:

$$\Delta G_{\text{ad}}^0 = 2,303 RT [\log(C_A/\omega) + \log f_A + \log(C_B/\omega) + \log f_B] - 6,023 \pi A_m. \quad (24)$$

Jeżeli badania adsorpcji prowadzone są w nieobecności soli neutralnej ( $C_A = C_B = C$ ) i  $C \leq 10^{-2}$  M ( $f_A \approx f_B \approx 1$ ), to z równ. (24) wynika, że

$$\Delta G_{\text{ad}}^0 = 4,606 RT \log(C/\omega) - 6,023 \pi A_m. \quad (25)$$

Postać równań (23), (24) i (25) wynika ze specyficznego doboru jednostek dla  $N$ ,  $\pi$  i  $A_m$ . Biorąc  $N = 6,023 \cdot 10^{23}$  oraz wyrażając  $\pi$  w  $10^{-3}$  J/m<sup>2</sup> i  $A_m$  w  $10^{-20}$  m<sup>2</sup>, otrzymamy  $6,023 \pi A_m$ . Obliczenia standardowej swobodnej energii adsorpcji dla surfaktantów jonowych typu AB metodą Rosena i Aronsona dają w przybliżeniu dwukrotnie niższe wartości od obliczonych innymi metodami [52].

### 2.3. ROLA SWOBODNEJ ENERGII MIĘDZYFAZOWEJ WODA–SURFAKTANT W PROCESIE ADSORPCJI

W procesie adsorpcji cząsteczki surfaktantu przechodzą z fazy objętościowej do obszaru powierzchniowego wskutek zmiany swobodnej energii międzyfazowej grupa hydrofobowa surfaktantu–woda i grupa hydrofilowa surfaktantu–woda. Jeżeli przyjmiemy, że po ustaleniu się równowagi adsorpcji na granicy faz woda–powietrze grupa hydrofobowa surfaktantu znajduje się w fazie gazowej, natomiast grupa hydrofilowa w fazie ciekłej, to przeniesienie cząsteczek surfaktantu z fazy objętościowej do obszaru międzyfazowego zwią-

zane jest ze zmianą swobodnej energii międzyfazowej woda – grupa hydrofobowa ( $\gamma_{WT}$ ) do swobodnej energii powierzchniowej grupy hydrofobowej ( $\gamma_T$ ) i swobodnej energii międzyfazowej woda – grupa hydrofilowa ( $\gamma_{WH}$ ) do swobodnej energii międzyfazowej woda – zdehydratyzowana grupa hydrofilowa surfaktantu ( $\gamma_{WH1}$ ) [6–8]. Stąd standardowa swobodna energia adsorpcji powinna spełniać warunek [6–8]:

$$\Delta G_{ad}^0 = A_T(\gamma_T - \gamma_{WT}) + A_H(\gamma_{WH1} - \gamma_{WH}), \quad (26)$$

gdzie  $A_T$  i  $A_H$  są to powierzchnie kontaktu odpowiednio grupy hydrofobowej i hydrofilowej surfaktantu z otaczającymi cząsteczkami.

Analogiczne wyrażenie na standardową swobodną energię adsorpcji można napisać dla układu roztwór – olej (ciecz apolarna) [6–8]:

$$\Delta G_{ad}^0 = A_T(\gamma_{TO} - \gamma_{WT}) + A_H(\gamma_{WH1} - \gamma_{WH}), \quad (27)$$

gdzie  $\gamma_{TO}$  jest to swobodna energia międzyfazowa grupa hydrofobowa surfaktantu – olej. Oczywiście przyjęto, że po osiągnięciu równowagi adsorpcyjnej na granicy faz woda – olej grupa hydrofobowa surfaktantu znajduje się w fazie olejowej, a grupa hydrofilowa w fazie wodnej.

Przyjmując z kolei, że dehydratacja grupy hydrofilowej surfaktantu w procesie adsorpcji nie wpływa znacznie na swobodną energię międzyfazową grupa hydrofilowa – woda ( $\gamma_{WH1} \approx \gamma_{WH}$ ), możemy równ. (26) i (27) przedstawić następująco [6–8]:

$$\Delta G_{ad}^0 = A_T(\gamma_T - \gamma_{WT}) \quad (28)$$

oraz

$$\Delta G_{ad}^0 = A_T(\gamma_{TO} - \gamma_{WT}). \quad (29)$$

Wartości swobodnej energii międzyfazowej grupa hydrofobowa – olej można obliczyć z równ. (5), które dla układu grupa hydrofobowa – olej ma postać [35]:

$$\gamma_{TO} = \gamma_T + \gamma_O - 2\sqrt{\gamma_T^{LW} \cdot \gamma_O^{LW}}. \quad (30)$$

Należy przy tym pamiętać, że  $\gamma_T = \gamma_T^{LW}$  i  $\gamma_O = \gamma_O^{LW}$  [18].

#### 2.4. POWIERZCHNIA KONTAKTU GRUPY HYDROFOBOWEJ SURFAKTANTU Z OTACZAJĄCYMI GO CZĄSTECZKAMI

Analiza objętości cząsteczek alkanów czy perfluoroalkanów metodą najmniejszych kwadratów w różnych temperaturach wykazała, że można ją wyrazić za pomocą prostej zależności [6]:

$$V = (l+d)(w+d)^2, \quad (31)$$

gdzie  $V$  jest to objętość cząsteczki,  $l$  – długość cząsteczki,  $w$  – szerokość cząsteczki, a  $d$  jest to pewna stała w danej temperaturze, związana z odległością międzycząsteczkową. Istnieje bardzo dobra zgodność pomiędzy objętością cząsteczek alkanów i perfluoroalkanów obliczoną z równ. (31) a wyznaczoną na podstawie gęstości tych substancji. Na przykład, dla stałej  $d$  (w temperaturze 293 K) równej 0,2 i 0,2256 nm dla alkanów i perfluoroalkanów, odpowiednio, różnica w wartościach  $V$  obliczonych z równ. (31) i z gęstości nie przekracza 0,3% [6].

Z równ. (31) wynika, że całkowita powierzchnia kontaktu,  $A$ , cząsteczki alkanu i perfluoroalkanu z sąsiadującymi cząsteczkami wynosi

$$A = 4(l+d)(w+d) + 2(w+d)^2. \quad (32)$$

W przypadku węglowodorowej lub perfluorowęglowej grupy hydrofobowej surfaktantu jej powierzchnia kontaktu,  $A_T$ , na przykład z cząsteczkami wody, jest mniejsza od  $A$ , ponieważ część powierzchni przypada na kontakt grupy hydrofobowej z hydrofilową. Wielkość  $A_T$  dla rodnika alkilowego lub perfluoroalkilowego można obliczyć z następującej prostej zależności [6–8]:

$$A_T = 4(l+d/2)(w+d) + (w+d)^2, \quad (33)$$

gdzie  $l = 0,0932 + (n-1) \cdot 0,127 + 0,127/2$  ( $n$  jest to liczba atomów węgla w łańcuchu węglowodorowym) dla rodnika alkilowego i  $l = 0,1126 + (n-1) \cdot 0,127 + 0,127/2$  dla rodnika perfluoroalkilowego [6]. Dla rodnika alkilowego  $w = 0,26$  nm [2], a dla perfluoroalkilowego  $w = 0,311$  nm [6]. Stała  $d$ , jak już wspomniano, wynosi 0,2 i 0,2256 nm odpowiednio dla alkanu i perfluoroalkanu w temperaturze 293 K. Niestety dla grupy hydrofobowej, którą jest łańcuch węglowodorowy rozgałęziony lub gdy w łańcuch węglowodorowy wbudowane są grupy funkcyjne, nie ma literaturowych danych dotyczących ich powierzchni kontaktu z otaczającymi cząsteczkami.

## 2.5. SWOBODNA ENERGIA ADSORPCJI NA GRANICY FAZ WODA–POWIETRZE A SWOBODNA ENERGIA POWIERZCHNIOWA SURFAKTANTU

Wielkość swobodnej energii adsorpcji na granicy faz woda – powietrze dla niejonowych substancji powierzchniowo czynnych obliczona różnymi metodami jest podobna [53], w przypadku jonowych surfaktantów natomiast, metoda Rosena i Aronsona [51] daje niższe wartości standardowej swobodnej energii adsorpcji od obliczonych innymi metodami [52, 54].

W przypadku jonowych surfaktantów typu AB, zarówno anionowych, jak i kationowych, standardowa energia adsorpcji na granicy faz woda – powietrze obliczona z równ. (25) jest w przybliżeniu dwukrotnie niższa od wartości obliczonych z równ. (19) i (23). Dla tych surfaktantów istnieje natomiast zado-



walająca zgodność pomiędzy wartościami swobodnej energii adsorpcji obliczonymi metodą Rosena i Aronsona [51] a obliczonymi z równ. (28) [6–8]. Należy podkreślić, że w obliczeniach swobodnej energii adsorpcji na podstawie równ. (28) brano pod uwagę napięcie powierzchniowe alkanu lub perfluoroalkanu odpowiadającego danemu rodnikowi w łańcuchu hydrofobowym surfaktantu [6–8]. Z porównania wartości standardowej swobodnej energii adsorpcji obliczonej metodą Rosena i Aronsona [51] a obliczonej na podstawie swobodnej energii powierzchniowej grupy hydrofobowej surfaktantu i międzyfazowej grupa hydrofobowa–woda wynika zasadniczy wniosek, że na granicy faz woda–powietrze jedna lub dwie grupy  $-\text{CH}_2-$  albo  $-\text{CF}_2-$  znajdują się w wodzie, pozostałe natomiast w powietrzu [6–8]. Dehydratacja grupy hydrofilowej surfaktantu odgrywa pewną rolę w procesie adsorpcji, jednak jej wkład w swobodną energię adsorpcji jest znikomy w porównaniu z grupą metylenową lub  $-\text{CF}_2-$  [6–8].

## 2.6. SWOBODNA ENERGIA ADSORPCJI NA GRANICY FAZ WODA–OLEJ A SWOBODNA ENERGIA POWIERZCHNIOWA SURFAKTANTU

W przypadku adsorpcji surfaktantów jonowych typu AB na granicy faz woda–olej swobodna energia adsorpcji dla danego układu obliczona metodą Rosena i Aronsona [51], w przeciwieństwie do adsorpcji na granicy faz woda–powietrze, różni się od obliczonej z równ. (29) na podstawie swobodnej energii międzyfazowej grupa hydrofobowa–olej i grupa hydrofobowa–woda, przy założeniu pionowej orientacji surfaktantu na granicy faz woda–olej [6–8]. Takie różnice obserwuje się między innymi dla heksadecylosulfonianu sodowego [8], chlorowodoru decyloaminy [6], bromowodoru heksadecylotrimetyloaminy [7] i perfluorooktanianu cezowego (soli cezowej kwasu perfluorooktanowego) [6]. Możliwe jest, że surfaktanty jonowe typu AB o prostym łańcuchu węglowodorowym lub perfluorowęglowym na granicy faz woda–olej zorientowane są w inny sposób aniżeli na granicy faz woda–powietrze [6–8].

Badania adsorpcji jonowych surfaktantów na granicy faz ciało stałe–woda wykazują, że w nasyconej monowarstwie adsorpcyjnej część łańcucha hydrofobowego może być zorientowana równoległe do powierzchni ciała stałego [55]. Fowkes [56] w rozważaniach teoretycznych dotyczących pracy adhezji brał pod uwagę równoległą orientację węglowodorów alifatycznych na granicy faz alkan–woda. Fakty te skłoniły autorów prac [6–8] do wniosku, że część łańcucha hydrofobowego surfaktantów jonowych typu AB może być zorientowana równoległe do granicy faz woda–olej. Taka orientacja wymusza zmianę modelu obliczania powierzchni kontaktu grupy hydrofobowej surfaktantu z otaczającymi go cząsteczkami na granicy faz woda–olej. Ponieważ jedna powierzchnia grupy hydrofobowej w monowarstwie adsorpcyjnej kontaktuje

się z cząsteczkami wody, to całkowita powierzchnia jego kontaktu z cząsteczkami oleju spełnia następujące proste wyrażenie [6–8]:

$$A_T = 3(l + d/2)(w + d) + (w + d)^2. \quad (34)$$

Podstawiając równ. (34) do równ. (29), obliczono swobodną energię adsorpcji dla wielu rodników alkilowych i perfluoroalkilowych [6]. Obliczenia te wykazują, że zmiana swobodnej energii układu wodny roztwór surfaktantu – olej w procesie adsorpcji, związana ze zmianą swobodnej energii międzyfazowej grupa hydrofobowa – woda na swobodną energię międzyfazową grupa hydrofobowa – olej przy równoległej orientacji części łańcucha hydrofobowego na granicy faz woda – olej, jest zbliżona do standardowej swobodnej energii adsorpcji surfaktantów jonowych typu AB określonej metodą Rosena i Aronsona [51]. Oczywiście to, jaka część łańcucha hydrofobowego zorientowana jest równoległe do granicy faz woda – olej, zależy od rodzaju surfaktantu [6–8].

### 3. STANDARDOWA SWOBODNA ENERGIA MICELIZACJI A SWOBODNA ENERGIA POWIERZCHNIOWA SUBSTANCJI POWIERZCHNIOWO CZYNNEJ

#### 3.1. MICELIZACJA I STANDARDOWA SWOBODNA ENERGIA MICELIZACJI

Niemal w pierwszych badaniach nad właściwościami wodnych roztworów substancji powierzchniowo czynnej zauważono, że powyżej pewnego stężenia pojawiają się w roztworze cząstki koloidalnych rozmiarów zwane micelami. Tworzenie się micel jest ważnym zjawiskiem, odgrywającym dużą rolę m.in. w procesie czyszczenia i rozpuszczania oraz wpływającym pośrednio na zmianę napięcia powierzchniowego czy międzyfazowego. Liczne badania prowadzone nad tym zjawiskiem dostarczyły informacji o mechanizmie tworzenia się micel i ich strukturze. Dodatek do wody rozpuszczalnych substancji powierzchniowo czynnych zawierających grupę hydrofobową powoduje wzrost swobodnej energii układu. Wzrost ten wynika ze zmniejszenia się entropii, przede wszystkim wskutek wzrostu uporządkowania cząsteczek wody wokół grupy hydrofobowej przy niewielkich zmianach entalpii. Adsorpcja cząsteczek lub jonów powierzchniowo aktywnych na granicy faz i ich odpowiednia orientacja w powstałym filmie adsorpcyjnym przeciwdziała temu wzrostowi swobodnej energii. Wzrost uporządkowania cząsteczek wody wokół grupy hydrofobowej może być ograniczony również w wyniku agregacji cząsteczek substancji powierzchniowo czynnej powodującej powstawanie micel, w których hydrofobowe grupy skierowane są do ich wnętrza, a grupy hydrofilowe w kierunku rozpuszczalnika. Micelizacja zatem jest alternatywnym zjawiskiem wobec adsorpcji na granicach faz, powodującym zmniejszenie powierzchni kontaktu hydrofobowych grup z cząsteczkami wody, przez co obniża się swobodna energia układu. To,

czy w danym przypadku zajdzie micelizacja i przy jakim stężeniu monomeru, zależy od bilansu energetycznego czynników promujących i przeciwdziałających micelizacji.

Miarą tendencji substancji powierzchniowo czynnej do tworzenia micel jest swobodna energia micelizacji,  $\Delta G_{mic}^0$ . W literaturze można spotkać kilka różnych sposobów obliczania standardowej swobodnej energii micelizacji w zależności od układu odniesienia [2, 43, 47–49, 51]. Często do obliczania  $\Delta G_{mic}^0$  stosowane jest następujące wyrażenie [2, 47, 57]:

$$\Delta G_{mic}^0 = RT \ln CMC, \quad (35)$$

gdzie  $CMC$  jest to krytyczne stężenie micelizacji. Dla jonowego surfaktantu typu AB, który w wodzie dysocjuje na jony  $A^+$  i  $B^+$ , niektórzy badacze [58–61] do określania swobodnej energii micelizacji stosują tzw. model oddzielnej fazy. Model ten traktuje micelę wraz z przeciwjonami jako oddzielną fazę w stosunku do monomeru. Zgodnie z tym modelem standardowa swobodna energia micelizacji spełnia równanie

$$\Delta G_{mic}^0 = 2RT \ln CMC. \quad (36)$$

### 3.2. SWOBODNA ENERGIA ODDZIAŁYWANIA POPRZEZ FAZĘ WODNĄ

Swobodna energia micelizacji związana jest ze swobodną energią oddziaływań pomiędzy cząsteczkami surfaktantu poprzez fazę wodną, wynikających z sił van der Waalsa, kwasowo-zasadowych i elektrostatycznych. Zgodnie z rozszerzoną teorią DLVO [43, 62] całkowita swobodna energia oddziaływań pomiędzy dwiema cząstkami lub cząsteczkami przez fazę wodną dana jest równaniem

$$\Delta G_{1W2}^{Tot} = \Delta G_{1W2}^{EL} + \Delta G_{1W2}^{LW} + \Delta G_{1W2}^{AB}, \quad (37)$$

gdzie  $\Delta G_{1W2}^{LW}$ ,  $\Delta G_{1W2}^{AB}$  i  $\Delta G_{1W2}^{EL}$  są to składowe swobodnej energii oddziaływań pomiędzy cząsteczkami lub cząstkami przez fazę wodną, wynikające odpowiednio z sił Lifshitz–van der Waalsa, kwasowo-zasadowych i elektrostatycznych. Wskaźniki 1, 2 i W odnoszą się do cząstki 1 i 2 oraz do wody.

Udział składowych Lifshitz–van der Waalsa i kwasowo-zasadowych w swobodnej energii oddziaływań pomiędzy dwiema cząstkami lub cząsteczkami przez fazę wodną można ocenić na podstawie podejścia van Ossa i wsp. [30–35] do swobodnej energii międzyfazowej. Składowe te można przedstawić następująco:

$$\Delta G_{1W2}^{LW} = (\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_2^{LW}})^2 - (\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_W^{LW}})^2 - (\sqrt{\gamma_2^{LW}} - \sqrt{\gamma_W^{LW}})^2, \quad (38)$$

$$\Delta G_{1W2}^{AB} = 2 \left[ \sqrt{\gamma_W^+} (\sqrt{\gamma_1^-} + \sqrt{\gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_W^-}) + \sqrt{\gamma_W^-} (\sqrt{\gamma_1^+} + \sqrt{\gamma_2^+} - \sqrt{\gamma_W^+}) - \sqrt{\gamma_1^+ \cdot \gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_1^- \cdot \gamma_2^+} \right]. \quad (39)$$

Równ. (38) i (39) dotyczą przypadku, w którym cząstki lub cząsteczki są oddalone od siebie o minimalną równowagową odległość  $d_0$  [62]. Przyjmując, że cząstki lub cząsteczki są płaskie i oddalone od siebie na odległość  $d$ , zależność składowej Lifshitz–van der Waalsa i kwasowo-zasadowej w funkcji odległości możemy przedstawić za pomocą następujących równań [43, 63, 64]:

$$\Delta G_{1W2}^{LW}(d) = \frac{A}{12\pi d^2}, \quad (40)$$

$$\Delta G_{1W2}^{AB}(d) = \Delta G_{1W2}^{AB} \exp\left(\frac{d_0 - d}{\lambda}\right), \quad (41)$$

gdzie  $A$  jest to stała Hamakera, a  $\lambda$  – odległość, przy której zanikają siły pochodzące od wody (*decay length*) (1 nm) [61]. Jeżeli rozważymy, że cząstki lub cząsteczki mają kształt sferyczny, to wówczas  $\Delta G_{1W2}^{AB}$  spełnia zależność [2]

$$\Delta G_{1W2}^{AB}(d) = \pi R \lambda \Delta G_{1W2}^{AB} \exp\left(\frac{d_0 - d}{\lambda}\right), \quad (42)$$

gdzie  $R$  jest to promień kuli lub cylindra.

Składowa elektrostatyczna swobodnej energii oddziaływań pomiędzy dwiema cząstkami lub cząsteczkami przez fazę wodną może być wyznaczona na podstawie teorii DLVO [43, 65]. Udział sił elektrostatycznych w swobodnej energii oddziaływań między dwiema płaskimi powierzchniami o różnych podwójnych warstwach elektrycznych, które są oddalone od siebie o  $d$ , może być określony z równ. [65]

$$\Delta G_{1W2}^{EL} = \frac{\varepsilon \kappa}{8\pi} [2\psi_1 \psi_2 \operatorname{cosech} \kappa d + (\psi_1^2 + \psi_2^2)(1 - \coth \kappa d)], \quad (43)$$

gdzie  $\varepsilon$  jest to stała dielektryczna wody równa 80,  $\kappa$  – odwrotność długości Debye'a [42], a  $\psi_1$  oraz  $\psi_2$  są powierzchniowymi potencjałami odpowiednio cząstki 1 i 2.  $\kappa$  spełnia zależność, która może być zapisana w postaci [42]

$$\kappa = \sqrt{4\pi e^2 \sum v_i^2 n_i / \varepsilon \kappa T}, \quad (44)$$

gdzie  $e$  jest to ładunek elektronu,  $v_i$  – wartościowość każdego jonu, a  $n_i$  – całkowita liczba jonów w jednostce objętości. Dla  $\psi_1 = \psi_2 = \psi_0$  i dla dużych wartości  $\kappa d$  (słabe oddziaływania) z równ. (44) otrzymujemy [65]:

$$\Delta G_{1W2}^{EL} = \frac{64nkT}{\kappa} Y_0^2 \exp(-\kappa d), \quad (45)$$

gdzie  $n$  jest liczbą przeciwjonów w jednostce objętości.  $Y_0$  jest definiowane następująco:

$$Y_0 = \exp\left(\frac{ve\psi_0}{2kT}\right) - 1 \Big/ \exp\left(\frac{ve\psi_0}{2kT}\right) + 1. \quad (46)$$

W przypadku dwu kulistych lub cylindrycznych cząstek lub cząsteczek o jednakowych promieniach i powierzchniowych potencjałach ( $\psi_1 = \psi_2 = \psi_0$ ) swobodna energia oddziaływań wynikających z obecności podwójnej warstwy elektrycznej może być wyznaczona z równania [2]

$$\Delta G_{1W2}^{EL} = 0,5\epsilon R\psi_0^2 \ln [1 + \exp(-\kappa d)]. \quad (47)$$

Powierzchniowy potencjał  $\psi_0$  można określić m.in. na podstawie pomiarów potencjału dzeta,  $\xi$ , korzystając z następującej zależności [66]:

$$\psi_0 = \xi (1 + z/a) \exp(\kappa z), \quad (48)$$

gdzie  $z$  jest to odległość pomiędzy cząstkami zawierającymi na swojej powierzchni jony a płaszczyzną poślizgu,  $a$  — promień cząstki. Zgodnie z badaniami Daviesa dla jonowych surfaktantów typu AB,  $\psi_0$  w temperaturze 293 K spełnia warunek [67]

$$\psi_0 = 50,4 \sinh^{-1}(134/A\sqrt{C}), \quad (49)$$

jeżeli  $A$  wyrazimy w  $\text{Å}^2$ , a  $C$  w M.

### 3.3. STANDARDOWA SWOBODNA ENERGIA MICELIZACJI A SWOBODNA ENERGIA ODDZIAŁYWAŃ

Zgodnie z van Ossem i wsp. [1, 2], jak wspomniano wcześniej, substancja powierzchniowo czynna charakteryzuje się inną swobodną energią powierzchniową, gdy jest zorientowana grupą hydrofobową do powietrza, a inną w przypadku orientacji grupą hydrofilową w kierunku powietrza. Innymi słowy swobodna energia powierzchniowa grupy hydrofobowej różni się od swobodnej energii powierzchniowej grupy hydrofilowej surfaktantu. Biorąc to pod uwagę, swobodną energię oddziaływań pomiędzy dwoma jonami lub cząsteczkami surfaktantu w wodzie można określić na podstawie równ. (37). Równanie to dla rozpatrywanego przypadku ma postać [58]

$$\Delta G_{1W1}^{Tot} = \Delta G_{1W1}^{LW}(T) + \Delta G_{1W1}^{AB}(T) + \Delta G_{1W1}^{LW}(H) + \Delta G_{1W1}^{AB}(H) + \Delta G_{1W1}^{EL}(H), \quad (50)$$

gdzie wskaźnik 1 odnosi się do surfaktantu, a W do wody. W przypadku surfaktantu niejonowego  $\Delta G_{1W1}^{EL}(H) = 0$ . Pierwsze dwa człony po prawej stronie równ. (50) dotyczą swobodnej energii oddziaływań pomiędzy grupami hydrofobowymi, a trzy pozostałe — swobodnej energii oddziaływań pomiędzy grupami hydrofilowymi surfaktantu w wodzie. Swobodna energia oddziaływań pomiędzy grupami hydrofobowymi i hydrofilowymi surfaktantu w wodzie spełnia odpowiednio równania [5]:

$$\Delta G_{1W1}^{LW}(T) + \Delta G_{1W1}^{AB}(T) = -2\gamma_{WT} \quad (51)$$

oraz

$$\Delta G_{1W1}^{LW}(H) + \Delta G_{1W1}^{AB}(H) = -2\gamma_{WH}, \quad (52)$$

gdzie  $\gamma_{WT}$  i  $\gamma_{WH}$  jest to swobodna energia międzyfazowa odpowiednio woda-grupa hydrofobowa surfaktantu i woda-grupa hydrofilowa surfaktantu. Znając wielkość powierzchni kontaktu grupy hydrofobowej,  $A_T$ , i grupy hydrofilowej surfaktantu,  $A_H$  pomiędzy dwiema cząsteczkami lub jonami surfaktantu w procesie micelizacji, na podstawie swobodnej energii oddziaływań międzyfazowych można obliczyć standardową swobodną energię micelizacji, korzystając z następującego równania [5, 7, 8]:

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT} A_T - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H. \quad (53)$$

Dla surfaktantów, których prostoliniowe grupy hydrofobowe składają się z grupy  $-\text{CH}_3$  i grup  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_3$  i  $-\text{CF}_2-$  równ. (53) przyjmuje postać [5]

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT} A_T^a - 2\gamma_{WT} m A_T^b - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H, \quad (54)$$

gdzie  $A_T^a$  jest to płaszczyzna kontaktu grupy  $-\text{CH}_3$  lub  $-\text{CF}_3$ ,  $A_T^b$  — płaszczyzna kontaktu grupy  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$ , a  $m$  oznacza liczbę grup  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$  w grupie hydrofobowej surfaktantu.

Na podstawie badań adsorpcji par długołańcuchowych parafin na graficie Groszek [68] wykazał, że powierzchnia zajmowana przez grupę  $-\text{CH}_2-$  wynosi  $0,0524 \text{ nm}^2$ , natomiast powierzchnia zajmowana przez grupę  $-\text{CH}_3$  jest w przybliżeniu dwukrotnie większa od powierzchni grupy  $-\text{CH}_2-$ .

Obliczenia przeprowadzone przez Jańczuka i wsp. [5] na podstawie długości wiązań i geometrycznego kształtu łańcucha perfluoroalkilowego wykazały, że stosunek powierzchni kontaktu grup  $-\text{CF}_3$  do grupy  $-\text{CF}_2-$  również wynosi w przybliżeniu dwa do jednego. Stąd wynika, że

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT}(n+1) A_T^b - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H, \quad (55)$$

gdzie  $n+1 = m+2$  ( $n$  jest liczbą atomów węgla w grupie hydrofobowej surfaktantu). Równ. (55) nie oddaje jednak rzeczywistych oddziaływań pomiędzy cząsteczkami czy jonami surfaktantu w wodzie, ponieważ, jak się powszechnie uważa [47–49], grupa hydrofilowa surfaktantu obejmuje również jedną lub dwie grupy  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$ . Na przykład dla chlorowodoru decyloaminy (DACl) i perfluorooktanianu cezowego (CsPFO) standardowa swobodna energia micelizacji obliczona z równ. (55) jest zbliżona do obliczonej z następującego równania [5]:

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT}(n-1) A_T^b - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H. \quad (56)$$

Równ. (56) od równ. (55) różni się tym, że dwie grupy  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$  przypisane zostały do grupy hydrofilowej DACl lub CsPFO.

W literaturze można spotkać rozbieżne poglądy dotyczące powierzchni kontaktu prostołańcuchowych surfaktantów w procesie micelizacji [2-8]. Dotyczy to zarówno grupy hydrofilowej, jak i hydrofobowej surfaktantu [2-8]. Van Oss i Constanzo [2] powierzchnię grupy hydrofobowej dodecylosiarczanu sodu porównują z powierzchnią dekanu, nie uwzględniając stałej  $d$  charakteryzującej odległość pomiędzy cząsteczkami w danej temperaturze. Zgodnie z tym porównaniem  $A_T^b = 0,26 \times 0,127 = 0,033 \text{ nm}^2$  i jest znacznie mniejsza od wartości wyznaczonej przez Groszka [68] z pomiarów adsorpcyjnych. Jańczuk i wsp. [3-4] we wcześniejszych badaniach przyjmują powierzchnię kontaktu pomiędzy grupami hydrofobowymi prostołańcuchowego surfaktantu w procesie micelizacji taką samą jak powierzchnia kontaktu grupy hydrofobowej z cząsteczkami wody w procesie adsorpcji ( $0,085 \text{ nm}^2$ ) [5-8].

Nakagaki [69], badając zależność pomiędzy  $\log CMC$  a liczbą atomów węgla w cząsteczce zarówno jonowych, jak i niejonowych surfaktantów, wyznaczył swobodną energię przeniesienia jednego mola grup  $-\text{CH}_2-$  z fazy wodnej do miceli. Wyznaczona przez niego swobodna energia mieści się w przedziale od 2,8 do 3,4 kJ/mol. Zgodnie z równ. (56) swobodna energia przeniesienia jednego mola grup  $-\text{CH}_2-$  z wody do miceli powinna spełniać zależność:

$$\Delta G_{\text{mic}}^0(-\text{CH}_2-) = -2\gamma_{\text{WT}} A_T^b N \text{ [kJ/mol]}. \quad (57)$$

Podstawiając do równ. (57) wymienione wcześniej wartości  $A_T^b$ , otrzymamy odpowiednio 3,3, 2,0 i 5,2 kJ/mol. Zatem wartość  $\Delta G_{\text{mic}}^0(-\text{CH}_2-)$  obliczona z równ. (57) na podstawie powierzchni grupy  $-\text{CH}_2-$  wyznaczonej z danych adsorpcyjnych przez Groszka [68] jest najbardziej zbliżona do wartości swobodnej energii przeniesienia jednego mola grup  $-\text{CH}_2-$  z wody do miceli wyznaczonej eksperymentalnie przez Nakagaki [69].

Powierzchnia kontaktu grupy hydrofilowej z grupą hydrofilową surfaktantu określana jest też w różny sposób. Jak dotąd, istnieją dwa zasadnicze sposoby obliczenia powierzchni kontaktu. W jednym ze sposobów przyjmuje się, że powierzchnia kontaktu grupy hydrofilowej z grupą hydrofilową surfaktantu w miceli jest w przybliżeniu równa  $A_0$ , tj. minimalnej powierzchni przypadającej na jedną cząsteczkę danego surfaktantu na granicy faz woda-powietrze [4, 7]. Według drugiego sposobu oblicza się powierzchnię kontaktu z wymiarów geometrycznych grupy hydrofilowej, biorąc również pod uwagę liczbę hydratacyjną danego powierzchniowo aktywnego jonu [5].

Niestety, jak dotąd za mało jest literaturowych doniesień dotyczących porównania swobodnej energii adsorpcji czy micelizacji ze swobodną energią oddziaływań międzyfazowych, aby można było wyciągnąć daleko idące wnioski. W zasadzie większość badań dotyczy prostołańcuchowych surfaktantów jonowych typu AB i nielicznych surfaktantów niejonowych [2-8]. Niemniej jednak wydaje się, że na podstawie swobodnej energii powierzchniowej surfaktantów można z powodzeniem przewidywać ich zdolność do adsorpcji i micelizacji.

oraz

$$\Delta G_{1W1}^{LW}(H) + \Delta G_{1W1}^{AB}(H) = -2\gamma_{WH}, \quad (52)$$

gdzie  $\gamma_{WT}$  i  $\gamma_{WH}$  jest to swobodna energia międzyfazowa odpowiednio woda-grupa hydrofobowa surfaktantu i woda-grupa hydrofilowa surfaktantu. Znając wielkość powierzchni kontaktu grupy hydrofobowej,  $A_T$ , i grupy hydrofilowej surfaktantu,  $A_H$  pomiędzy dwiema cząsteczkami lub jonami surfaktantu w procesie micelizacji, na podstawie swobodnej energii oddziaływań międzyfazowych można obliczyć standardową swobodną energię micelizacji, korzystając z następującego równania [5, 7, 8]:

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT} A_T - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H \quad (53)$$

Dla surfaktantów, których prostoliniowe grupy hydrofobowe składają się z grupy  $-\text{CH}_3$  i grup  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_3$  i  $-\text{CF}_2-$  równ. (53) przyjmuje postać [5]

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT} A_T^a - 2\gamma_{WT} m A_T^b - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H, \quad (54)$$

gdzie  $A_T^a$  jest to płaszczyzna kontaktu grupy  $-\text{CH}_3$  lub  $-\text{CF}_3$ ,  $A_T^b$  – płaszczyzna kontaktu grupy  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$ , a  $m$  oznacza liczbę grup  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$  w grupie hydrofobowej surfaktantu.

Na podstawie badań adsorpcji par długołańcuchowych parafin na graficie Groszek [68] wykazał, że powierzchnia zajmowana przez grupę  $-\text{CH}_2-$  wynosi  $0,0524 \text{ nm}^2$ , natomiast powierzchnia zajmowana przez grupę  $-\text{CH}_3$  jest w przybliżeniu dwukrotnie większa od powierzchni grupy  $-\text{CH}_2-$ .

Obliczenia przeprowadzone przez Jańczuka i wsp. [5] na podstawie długości wiązań i geometrycznego kształtu łańcucha perfluoroalkilowego wykazały, że stosunek powierzchni kontaktu grup  $-\text{CF}_3$  do grupy  $-\text{CF}_2-$  również wynosi w przybliżeniu dwa do jednego. Stąd wynika, że

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT}(n+1) A_T^b - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H, \quad (55)$$

gdzie  $n+1 = m+2$  ( $n$  jest liczbą atomów węgla w grupie hydrofobowej surfaktantu). Równ. (55) nie oddaje jednak rzeczywistych oddziaływań pomiędzy cząsteczkami czy jonami surfaktantu w wodzie, ponieważ, jak się powszechnie uważa [47–49], grupa hydrofilowa surfaktantu obejmuje również jedną lub dwie grupy  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$ . Na przykład dla chlorowodoru decyloaminy (DACl) i perfluorooktanianu cezowego (CsPFO) standardowa swobodna energia micelizacji obliczona z równ. (35) jest zbliżona do obliczonej z następującego równania [5]:

$$\Delta G_{mic}^0 = -2\gamma_{WT}(n-1) A_T^b - 2\gamma_{WH} A_H + \Delta G_{1W1}^{EL} A_H. \quad (56)$$

Równ. (56) od równ. (55) różni się tym, że dwie grupy  $-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CF}_2-$  przypisane zostały do grupy hydrofilowej DACl lub CsPFO.



W literaturze można spotkać rozbieżne poglądy dotyczące powierzchni kontaktu prostolańcuchowych surfaktantów w procesie micelizacji [2–8]. Dotyczy to zarówno grupy hydrofilowej, jak i hydrofobowej surfaktantu [2–8]. Van Oss i Constanzo [2] powierzchnię grupy hydrofobowej dodecylosiarczanu sodu porównują z powierzchnią dekanu, nie uwzględniając stałej  $d$  charakteryzującej odległość pomiędzy cząsteczkami w danej temperaturze. Zgodnie z tym porównaniem  $A_T^b = 0,26 \times 0,127 = 0,033 \text{ nm}^2$  i jest znacznie mniejsza od wartości wyznaczonej przez Groszka [68] z pomiarów adsorpcyjnych. Jańczuk i wsp. [3–4] we wcześniejszych badaniach przyjmują powierzchnię kontaktu pomiędzy grupami hydrofobowymi prostolańcuchowego surfaktantu w procesie micelizacji taką samą jak powierzchnia kontaktu grupy hydrofobowej z cząsteczkami wody w procesie adsorpcji ( $0,085 \text{ nm}^2$ ) [5–8].

Nakagaki [69], badając zależność pomiędzy  $\log CMC$  a liczbą atomów węgla w cząsteczce zarówno jonowych, jak i niejonowych surfaktantów, wyznaczył swobodną energię przeniesienia jednego mola grup  $-\text{CH}_2-$  z fazy wodnej do miceli. Wyznaczona przez niego swobodna energia mieści się w przedziale od 2,8 do 3,4 kJ/mol. Zgodnie z równ. (56) swobodna energia przeniesienia jednego mola grup  $-\text{CH}_2-$  z wody do miceli powinna spełniać zależność:

$$\Delta G_{\text{mic}}^0(-\text{CH}_2-) = -2\gamma_{\text{WT}} A_T^b N \text{ [kJ/mol]}. \quad (57)$$

Podstawiając do równ. (57) wymienione wcześniej wartości  $A_T^b$ , otrzymamy odpowiednio 3,3, 2,0 i 5,2 kJ/mol. Zatem wartość  $\Delta G_{\text{mic}}^0(-\text{CH}_2-)$  obliczona z równ. (57) na podstawie powierzchni grupy  $-\text{CH}_2-$  wyznaczonej z danych adsorpcyjnych przez Groszka [68] jest najbardziej zbliżona do wartości swobodnej energii przeniesienia jednego mola grup  $-\text{CH}_2-$  z wody do miceli wyznaczonej eksperymentalnie przez Nakagaki [69].

Powierzchnia kontaktu grupy hydrofilowej z grupą hydrofilową surfaktantu określana jest też w różny sposób. Jak dotąd, istnieją dwa zasadnicze sposoby obliczenia powierzchni kontaktu. W jednym ze sposobów przyjmuje się, że powierzchnia kontaktu grupy hydrofilowej z grupą hydrofilową surfaktantu w miceli jest w przybliżeniu równa  $A_0$ , tj. minimalnej powierzchni przypadającej na jedną cząsteczkę danego surfaktantu na granicy faz woda–powietrze [4, 7]. Według drugiego sposobu oblicza się powierzchnię kontaktu z wymiarów geometrycznych grupy hydrofilowej, biorąc również pod uwagę liczbę hydratacyjną danego powierzchniowo aktywnego jonu [5].

Niestety, jak dotąd za mało jest literaturowych doniesień dotyczących porównania swobodnej energii adsorpcji czy micelizacji ze swobodną energią oddziaływań międzyfazowych, aby można było wyciągnąć daleko idące wnioski. W zasadzie większość badań dotyczy prostolańcuchowych surfaktantów jonowych typu AB i nielicznych surfaktantów niejonowych [2–8]. Niemniej jednak wydaje się, że na podstawie swobodnej energii powierzchniowej surfaktantów można z powodzeniem przewidywać ich zdolność do adsorpcji i micelizacji.

## PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] C. J. van Oss, R. J. Good, *J. Dispersion Sci. Technol.*, 1991, **12**, 95.
- [2] C. J. van Oss, P. M. Constanzo, *J. Adhesion Sci. Technol.*, 1992, **6**, 477.
- [3] B. Jańczuk, J. M. Bruque, M. L. González-Martín, E. Román-Galán, *Colloids Surf.*, 1995, **100**, 93.
- [4] B. Jańczuk, M. L. González-Martín, J. M. Bruque, C. Dorado-Calasanz, J. Moreno del Pozo, *J. Colloid Interface Sci.*, 1995, **176**, 352.
- [5] B. Jańczuk, J. A. Méndez-Sierra, M. L. González-Martín, J. M. Bruque, W. Wójcik, *ibid.*, 1996, **184**, 607.
- [6] B. Jańczuk, J. A. Méndez-Sierra, M. L. González-Martín, J. M. Bruque, W. Wójcik, *ibid.*, 1997, **192**, 408.
- [7] B. Jańczuk, A. Zdziennicka, K. Jurkiewicz, W. Wojcik, *Tenside Surf. Deter.*, 1998, **35**, 213.
- [8] B. Jańczuk, A. Zdziennicka, W. Wójcik, w druku.
- [9] A. W. Neumann, *Z. Phys. Chem (Leipzig)*, 1964, **187**, 227.
- [10] C. A. Ward, A. W. Neumann, *J. Colloid Interface Sci.*, 1974, **49**, 286.
- [11] O. Driedger, A. W. Neumann, P. J. Seel, *Colloid-Z. Z. Polym.*, 1965, **201**, 52.
- [12] A. W. Neumann, R. J. Good, C. J. Hope, M. Sejpol, *J. Colloid Interface Sci.*, 1974, **49**, 291.
- [13] A. W. Neumann, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 1974, **4**, 105.
- [14] D. Li, A. W. Neumann, *ibid.*, 1992, **39**, 299.
- [15] D. Li, A. W. Neumann, *J. Colloid Interface Sci.*, 1990, **137**, 304.
- [16] F. M. Fowkes, *J. Phys. Chem.*, 1962, **66**, 382.
- [17] F. M. Fowkes, *Ind. Eng. Chem.*, 1964, **56/12**, 40.
- [18] F. M. Fowkes, *J. Phys. Chem.*, 1968, **72**, 3700.
- [19] F. M. Fowkes, *J. Adhesion*, 1972, **4**, 153.
- [20] D. K. Owens, R. C. Wendt, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1969, **13**, 1741.
- [21] D. H. Kaelble, C. Uy, *J. Adhesion*, 1970, **2**, 50.
- [22] D. H. Kaelble, E. H. Cirlin, *J. Polymer Sci.*, 1971, **9**, 363.
- [23] D. H. Kaelble, *J. Adhesion*, 1970, **2**, 68.
- [24] Y. Kitazaki, T. Hata, *ibid.*, 1972, **4**, 123.
- [25] S. Wu, *J. Phys. Chem.*, 1970, **74**, 632.
- [26] S. Wu, *ibid.*, 1968, **72**, 3332.
- [27] S. Wu, [w:] *Polymer Blends*, Vol. 1, D. R. Paul, S. Neumann, (eds.), Academic Press, New York 1978, 243-293.
- [28] J. Kloubek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1991, **56**, 227.
- [29] J. Kloubek, *Langmuir*, 1989, **5**, 1121.
- [30] C. J. van Oss, R. J. Good, *J. Macromol. Sci.-Chem.*, 1989, **A26**, 1183.
- [31] M. K. Chaudhury, *Short-Range and Long-Range Forces in Colloid and Macroscopic Systems*, Ph. D. Thesis, State University of New York at Buffalo, New York 1984.
- [32] C. J. van Oss, R. J. Good, M. K. Chaudhury, *J. Colloid Interface Sci.*, 1986, **111**, 378.
- [33] C. J. van Oss, M. K. Chaudhury, R. J. Good, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 927.
- [34] R. J. Good, C. J. van Oss, [w:] *Modern Approach to Wettability: Theory and Applications*, M. E. Schrader, G. Loeb (eds.), Plenum Press, New York 1991, 1.
- [35] C. J. van Oss, *Interfacial Forces in Aqueous Media*, Dekker, New York 1994.
- [36] W. B. Jensen, *The Lewis Acid-Base Concept*, Wiley-Interscience, New York 1980.
- [37] W. B. Jensen, *The Relevance of Lewis Acid-Base Chemistry to Surface Interactions*, [w:] *Surface and Colloid Science in Computer Technology*, K. L. Mittal (ed.) Plenum Press, New York 1987.
- [38] P. A. Small, *J. Appl. Chem.*, 1953, **3**, 71.

- [39] P. Kollmann, J. McKelvey, A. Johannson, S. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **5**, 955.
- [40] P. Kollmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4875.
- [41] D. Berthelot, *Compt. Rend.* 1898, **126**, 1703, 1857.
- [42] B. Jańczuk, W. Wójcik, A. Zdziennicka, *J. Colloid Interface Sci.*, 1993, **157**, 384.
- [43] A. W. Adamson, *Physical Chemistry of Surface*, 5<sup>th</sup> Ed., Wiley-Interscience, New York 1991.
- [44] A. B. D. Cassie, S. Baxter, *Trans. Faraday Soc.*, 1944, **40**, 546.
- [45] A. B. D. Cassie, *Disc. Faraday Soc.*, 1948, **3**, 11.
- [46] K. Tajima, M. Muramatsu, T. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1970, **43**, 1991.
- [47] D. K. Chataraj, K. S. Birdi, *Adsorption and Gibbs Surface Excess*. Plenum Press, New York 1984.
- [48] M. J. Rosen, *Surfactants and Interfaces Phenomena*, 2<sup>nd</sup> Ed., Wiley-Interscience, 1989.
- [49] M. J. Jaycock, G. G. Parffit, *Chemistry of Interfaces*, Ellis Horwood, Chichester 1981.
- [50] J. H. De Boer, *The Dynamic Character of Adsorption*, Oxford University Press, Oxford 1953.
- [51] M. J. Rosen, S. Aronson, *Colloids Surf.*, 1981, **3**, 201.
- [52] B. Jańczuk, M. L. González-Martín, J. M. Bruque, C. Dorado-Calasanz, *Tenside Surf. Deter.*, 1996, **33**, 379.
- [53] B. Jańczuk, J. M. Bruque, M. L. González-Martín, C. Dorado-Calasanz, *Langmuir*, 1995, **11**, 4515.
- [54] B. Jańczuk, M. L. González-Martín, J. M. Bruque, C. Dorado-Calasanz, *Colloids Surf.*, 1998, **137**, 15.
- [55] M. J. Hey, J. W. MacTaggart, C. H. Rochester, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, 1984, **699**, 80.
- [56] F. M. Fowkes, [w:] *Hydrophobic Surfaces*, F. M. Fowkes (ed.), Academic Press, New York/London 1969, 151.
- [57] P. Murkejee, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 1967, **1**, 241.
- [58] G. Stainsby, A. E. Alexander, *Trans. Faraday Soc.*, 1950, **46**, 587.
- [59] E. Matijevic, B. A. Pethica *ibid.*, 1958, **54**, 587.
- [60] B. W. Barry, G. F. J. Russel, *J. Colloid Interface Sci.*, 1972, **40**, 174.
- [61] N. M. van Os, G. J. Daane, T. A. B. M. Bolsman, *ibid.*, 1987, **115**, 402.
- [62] C. J. van Oss, R. E. Giese, P. M. Constanzo, *Clays Clay Miner.*, 1990, **38**, 151.
- [63] C. J. van Oss, R. J. Good, M. K. Chaudhury, *J. Chromatogr.*, 1987, **391**, 53.
- [64] C. J. van Oss, R. J. Good, H. J. Busscher, *J. Dispersion Sci. Technol.*, 1990, **11**, 75.
- [65] A. Kitahara, A. Watanabe, *Electrical Phenomena at Interfaces*, [w:] *Surfactant Science Series*, Vol. 15, A. Kitahara, A. Watande (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York 1984.
- [66] R. S. Snyder, M. Bier, R. N. Griffin, A. J. Johnson, H. Leidheiser, Jr., F. J. Micale, J. W. Vanderhoff, S. Ross, C. J. van Oss, *Sep. Purif. Methods*, 1973, **2**, 259.
- [67] J. T. Davies, *J. Colloid Sci.*, 1956, **11**, 377.
- [68] A. J. Groszek, *Proc. R. Soc. London Ser. A*, 1970, **314**, 473.
- [69] A. Nakagaki, T. Masayuki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1983, **56**, 2548.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 grudnia 1999



**MEZOPOROWATE SITA MOLEKULARNE,  
OTRZYMYWANIE I WŁAŚCIWOŚCI**  
**MESOPOROUS MOLECULAR SIEVES,  
SYNTHESIS AND PROPERTIES**

**Stanisław Kowalak, Krystian Stawiński**

*Wydział Chemii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza  
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

---

Abstract

Wstęp

Rodzaje materiałów mezoporowatych

Mechanizmy powstawania materiałów mezoporowatych

Dotychczasowe osiągnięcia w syntezie i modyfikacji mezoporowatych sit molekularnych

Zastosowanie materiałów mezoporowatych

Piśmiennictwo cytowane



**Prof. dr hab. Stanisław Kowalak** ukończył studia chemiczne na Wydziale Mat.-Fiz.-Chem. Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu w roku 1968. W tej samej uczelni uzyskał doktorat (1973) i habilitację (1989). Jest profesorem UAM. Zajmuje się głównie syntezą, modyfikacją i zastosowaniami (przede wszystkim katalitycznymi) zeolitów oraz innych sit molekularnych. Odbył wiele staży naukowych w uczelniach amerykańskich, kanadyjskich i niemieckich. Jest autorem blisko stu publikacji oryginalnych. Pełni funkcję wiceprezesa Polskiego Towarzystwa Zeolitowego.



**Mgr Krystian Stawiński** ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu (1996). Obecnie przygotowuje się do obrony dysertacji doktorskiej dotyczącej syntezy i modyfikacji mezo-porowatych sit molekularnych zawierających cynk. Głównym obszarem jego zainteresowań jest szeroko pojęta chemia ciała stałego oraz kataliza heterogeniczna. Członek Polskiego Towarzystwa Zeolitowego od roku 1998. Jest autorem lub współautorem 5 publikacji, około 20 komunikatów prezentowanych zarówno na konferencjach krajowych, jak i międzynarodowych oraz współautorem 3 zgłoszeń patentowych.

## ABSTRACT

The crystalline molecular sieves comprised almost exclusively microporous materials (zeolites and zeolite-like materials). The pore diameter of these materials was mostly in the range 0.3–0.8 nm. Despite a very narrow range of this diameter, which limits the number of molecules to be applied, the crystalline molecular sieves have attained a great commercial importance for many industrial processes (selective adsorption, ion-exchange, catalysis). The attention of many research groups was focused on syntheses of larger pore structures accessible for bulkier molecules. It was not sure, however, whether such structures could be achieved and if so, whether they would be satisfactorily stable to be applied for practical purposes. The successful syntheses of crystalline structures of VPI-5, JDF-20, Cloverite, and UTD-1 indicated that extra-large diameters above 1 nm could be obtained. The structures, on the other hand, appeared not very stable and not easy to be synthesized and modified. Therefore, they have not been commercially applied. The important milestone in modern history of the molecular sieves was discovery of novel family of mesoporous, well organized materials in early nineties. This new family of the molecular sieves has been presented independently by Mobil and Toyota at the 9<sup>th</sup> International Zeolite Conference in Montreal. The first examples of the materials consisted exclusively of silica. Soon the aluminosilicate mesoporous molecular sieves have been presented and then many other chemical compositions have been employed for synthesis of mesoporous molecular sieves. The materials of this kind are generally called M41S. The principle of synthesis of these materials shows some similarity with the preparation of zeolites and zeolite-like materials in respect to employing of the organic compounds as structure directing agents. The role of template agents play usually surfactants such as long alkyl chain amines, which form micelles in a solution. The micelle aggregates are then surrounded by inorganic precursors and the well organized array of voids (e.g. tubes) filled with surfactant molecules are formed due to condensation of an inorganic phase. The organic compounds are removed from the pores mostly by means of thermal treatment. A variety of surfactants applied allows to prepare various structures of different pore sizes (2–10 nm). The growing family of mesoporous molecular sieves contains many unique structures. The most common are: the hexagonal unit cell MCM-41, cubic MCM-48, lamellar structure MCM-50, although the number of defined structures is to date many times higher. Contrary to zeolites and other microporous molecular sieves the M41S are not crystalline materials. The XRD indicates usually only one or few reflections at very low range of 2-theta angle. The mesoporous molecular sieves show very high surface areas (usually above 1000 m<sup>2</sup>/g) and their adsorption/desorption isotherms of type IV often indicate a hysteresis loop. The transmission electron micrographs indicate a pore array in the lattice image. It has been hoped that the novel materials would show a similar catalytic activity as zeolites. These expectations have not been proven satisfactory so far. The catalytic activity of aluminosilicate mesoporous materials resembles rather the activity of the amorphous aluminosilicates. The always growing variety of mesoporous structures and of their chemical compositions provides a chance of finding the materials of high and stable catalytic activity. The pore system of these materials is widely studied as a support accommodating the introduced catalytically active compounds. The mesoporous molecular sieves can be used for many other applications such as adsorption (storage of gases), matrices for microelectronic and optical devices, active fillers for polymers, etc.

---

---

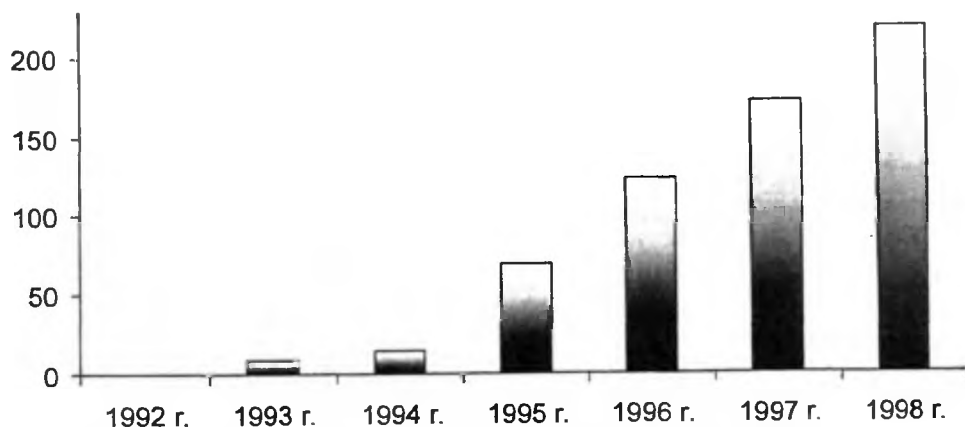
## WSTĘP

Termin *sita molekularne* został wprowadzony w 1932 r. przez McBaina [1] i oznaczał selektywne adsorbenty o jednolitym rozmiarze porów, które pozwalały na adsorpcję substancji o cząsteczkach mniejszych niż średnica porów, natomiast cząsteczki większe pozostawały nie zaadsorbowane. Najdoskonalszym przykładem substancji o właściwościach sitowo-molekularnych są zeolity będące krystalicznymi glinokrzemianami, których kryształy zawierają system wewnętrznych kanałów lub komór o ściśle określonych rozmiarach oraz ściśle określonych średnicach kanałów („okien”) do nich prowadzących. System wewnętrznych porów tworzy się poprzez termiczne usuwanie wody krystalizacyjnej (lub niekiedy innych cząsteczek) z zeolitów. Proces ten nie powoduje rekrytalizacji, a przestrzenie uprzednio zajmowane przez wodę tworzą wewnętrzny system porów. Pory mogą być zajęte przez odpowiednie pod względem rozmiaru cząsteczki adsorbentu (w tym wody). Naturalne zeolity zostały odkryte już w połowie XVIII w. [2], jednak niezwykle dynamiczny rozwój badań zeolitów rozpoczął się w połowie naszego wieku, głównie dzięki pionierskim pracom Richarda Barrera [3]. Na początku lat pięćdziesiątych firma Union Carbide wprowadziła na rynek zeolity syntetyczne (A, X, Y). Szybki postęp prac pozwolił na uzyskanie analogów większości zeolitów naturalnych, a także na uzyskanie zeolitów nie występujących w przyrodzie (np. zeolity A, ZSM-5). Zeolity stały się materiałami o bardzo szerokich i wszechstronnych zastosowaniach, w których wykorzystuje się głównie ich właściwości adsorpcyjne, jonowymienne i katalityczne. Roczna produkcja zeolitów przekracza pół miliona ton. Blisko 100 000 ton zeolitów rocznie stosowanych jest w procesach katalitycznych i stanowią one największą grupę katalizatorów przemysłowych. Wielka różnorodność struktur (ponad 50), obejmująca systemy porowate utworzone przez pierścienie sześć-, ośmio-, dziesięcio- lub dwunastoczłonowe, pozwala uzyskać *sita molekularne* wąskoporowate (0,3–0,4 nm), średnioporowate (0,4–0,6 nm) i szerokoporowate (0,7–0,8 nm). Bardzo istotnym etapem rozwoju syntez było wprowadzanie do substratów związków organicznych (głównie amin i ich soli), które zdecydowanie wpływały na kierunek krystalizacji [3] i często ich rozmiar decydował o średnicy porów końcowego produktu. Po syntezie związki te (tzw. *templating agents*) usuwane są poprzez obróbkę termiczną lub ekstrakcję. Używanie czynników kierujących krystalizację znacznie rozszerzyło możliwości syntezy i w latach siedemdziesiątych uzyskano całą serię fosforanowych sit molekularnych (kloweryt,  $\text{AlPO}_4$  [4], SAPO, MeAPO, MeAPSO, EIAPSO, EIAPSO [5]) o strukturach podobnych lub identycznych do struktur zeolitowych. Rozmiary porów tych materiałów były podobne do zeolitowych i nie przekraczały 0,8 nm. Duże nadzieje wzbudziły prace Davisa i wsp. [6], który uzyskał porowaty fosforan glinu (VPI-5) o otworach kanałów sorpcyjnych 18-członowych i średnicy  $\sim 1,3$  nm. Znacznie większa średnica porów materiału VPI-5 niż w dotychczas uzyskiwanych sitach molekularnych



ożywiła oczekiwania, że możliwe jest uzyskanie sit molekularnych przekraczających zakres mikroporowaty. Wkrótce pojawiły się nowe materiały o bardzo szerokich porach (JDF-20 [7], UTD-1 [8]), które nie osiągnęły jednak zakresu mezoporów. Poza tym materiały o szerokich porach wykazywały na ogół niską trwałość termiczną i ograniczone możliwości modyfikacji. W związku z tym realizacja rozbudzonych nadziei na uzyskanie trwałych krystalicznych sit molekularnych o średnicach przekraczających 2,0 nm nie była całkiem oczywista. Jednak atrakcyjność dotychczas znanych mikroporowatych sit molekularnych, mimo że obejmują one zastosowaniem stosunkowo nieduże cząsteczki, zachęcała do poszukiwań możliwości uzyskania krystalicznych sit mezoporowatych. Uzyskanie takich materiałów pozwoliłoby rozszerzyć zakres stosowania sit molekularnych do większych cząsteczek.

W 1992 r. na konferencji w Montrealu dwie firmy: Mobil Oil oraz Toyota przedstawiły zupełnie nowy rodzaj sit molekularnych [9, 10]. Struktura tych materiałów była amorficzna, a rozmiar porów był większy niż 2 nm, a więc osiągnął zasięg sit mezoporowatych. Zasadniczym elementem syntezy jest organizowanie się prekursora nieorganicznego wokół micel cylindrycznych powstałych w wodnym roztworze użytych surfaktantów. Wykazywały one bardzo wąski zakres dystrybucji porów, co do tej pory obserwowano niemal wyłącznie w krystalicznych sitach molekularnych. Tę nową grupę materiałów nazwano M41S. W ich skład wchodziła wyłącznie krzemionka. Okazało się, że materiały tego typu otrzymał już wcześniej (w 1971 r.) V. Chiola ze wsp. – była to tzw. krzemionka o niskiej gęstości, której jednak nie poddano szczegółowej charakterystyce [11, 12]. Odkrycie materiałów M41S było kolejnym ważnym kamieniem milowym w nowoczesnej fizykochemii sit molekularnych i wzbudziło na całym świecie ogromne zainteresowanie, które z każdym rokiem rośnie. Widać to na rys. 1 przedstawiającym liczbę publikacji dotyczących mezoporowatych sit molekularnych (na podstawie Chemical Abstracts) w ostatnich latach.



Rys. 1. Wykres ilustrujący wzrost liczby publikacji w ostatnich latach, dotyczących mezoporowatych sit molekularnych (wybrane hasła na podstawie Chemical Abstracts)

W 1997 r. zorganizowano pierwsze światowe sympozjum poświęcone wyłącznie tym materiałom, które zgromadziło kilkaset osób, a następne odbędzie się w roku 2000 [13]. Nadzieje związane z mezoporowatymi sitami molekularnymi dotyczyły wykorzystania ich do selektywnej adsorpcji dużych cząsteczek, do procesów katalitycznych, jako bezpośrednich katalizatorów lub nośników fazy aktywnej, do celów mikroelektronicznych lub elektrooptycznych, jako matryce mieszczące odpowiednie komponenty, jako aktywne napełniacze modyfikujące właściwości polimerów.

Pierwsze zaprezentowane testy katalityczne nowych materiałów nie dostarczyły jednak satysfakcjonujących wyników. Mezoporowate glinokrzemiany okazały się zdecydowanie mniej aktywne niż mikroporowate zeolity o podobnym składzie chemicznym. Gwałtownie rozwijające się badania prowadzone są w kierunku uzyskania nowych struktur, różnorodnych składów chemicznych oraz wielorakich metod modyfikacji uzyskanych materiałów.

## RODZAJE MATERIAŁÓW MEZOPOROWATYCH

Jak wspomniano, uporządkowane materiały mezoporowate powstają za pośrednictwem agregatów micelarnych utworzonych przez środki powierzchniowo czynne, które oddziałują z prekursorem nieorganicznym w trakcie syntezy. Po usunięciu surfaktantu z syntetyzowanego materiału uzyskujemy przestrzenie, które wykazują określoną geometrię. Wielkość i kształt tych przestrzeni zależy od substratów i warunków prowadzenia syntezy, a także w dużym stopniu od rozmiarów i kształtu cząsteczek związku powierzchniowo czynnego. Przestrzenie wewnętrzne mogą przybierać kształt cylindryczny, heksagonalny, szczelinowy oraz powyginanej przestrzeni o powierzchni minimalnej [14]. Parametrem określającym wielkość tych przestrzeni wewnętrznych jest tzw. efektywny parametr upakowania agregatu jonowego surfaktantu –  $g$  [15]. Wielkość tę można obliczyć za pomocą wzoru [15]:

$$g = V/a_0 \cdot l, \quad (1)$$

gdzie  $V$  – jest to całkowita objętość łańcucha surfaktantu razem z rozpuszczalnikiem umieszczonym pomiędzy łańcuchami,  $a_0$  – efektywna powierzchnia „głowy” surfaktantu, a  $l$  – kinetyczna długość „ogona” surfaktantu.

Parametr upakowania  $g$  przyjmuje wartości w przedziale od 0 do 1 i dla poszczególnych faz, jak podano w tab 1. Obliczenie parametru upakowania dla danego surfaktantu oraz układu badawczego umożliwi wstępne oszacowanie, jakiego rodzaju struktura może powstać.

Do tej pory zsyntetyzowano i scharakteryzowano ponad 30 struktur mezoporowatych. Zaistniała więc potrzeba ich sklasyfikowania. Kolejnym materiałom nadawano symbol lub nazwę w zależności od ułożenia przestrzeni

Tabela 1. Wpływ parametru  $g$  na rodzaj powstającej struktury mezoporowatej [15]

Parametr $g$	Agregat	Faza mezoporowata
$< 1/3$	micele sferyczne	regularna ( $P6/m$ ) heksagonalna ( $P6_3/mmc$ )
$1/3-1/2$	micele cylindryczne	heksagonalna ( $P6/m$ ) regularna ( $Ia3d$ )
$1/2-1$	warstwy micel cylindrycznych i micele globularne	regularna ( $Ia3d$ ) lub warstwowa

wewnętrznej oraz od mechanizmu powstawania tych materiałów. Podstawowe fazy oznaczono następująco [13, 16]:

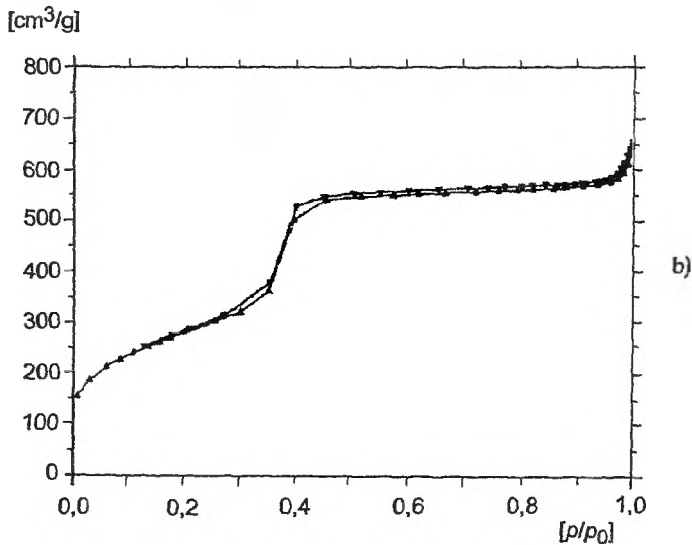
- MCM-41 (ułożenie heksagonalne, jednowymiarowe, symetria  $P6/m$ ),
- FSM-16 (ułożenie heksagonalne, jednowymiarowe, symetria  $P6/m$ ),
- MCM-48 (ułożenie regularne, trójwymiarowe, symetria  $Ia3d$ ),
- MCM-50 (ułożenie warstwowe, jedno i dwuwymiarowe),
- SBA-1 (ułożenie regularne, trójwymiarowe, symetria  $Pm3n$ ),
- SBA-2 (ułożenie heksagonalne, trójwymiarowe, symetria  $P6_3/mmc$ ),
- SBA-3 (ułożenie heksagonalne, jednowymiarowe, symetria  $P6/m$ ),
- SBA-X (gdzie symbol liczbowy X określa odmiany struktur powstających przy zastosowaniu różnych surfaktantów),
- $L_3$  (organizacja typu „gąbki”, podobna do fazy MCM-48),
- MSU-X (ułożenie o niezorganizowanym układzie porów, gdzie symbol liczbowy X określa odmiany struktur powstających przy zastosowaniu różnych surfaktantów polimerycznych),
- MSU-V (ułożenie globularne),
- KIT-1 (ułożenie niezorganizowane, w kształcie koralowca),
- HMS (ułożenie heksagonalne, jednowymiarowe, symetria bliska  $P6/m$ ),
- UHM-X (gdzie symbol liczbowy X zależy od składu mezoporowatych fosforanów),
- TMS (struktury mezoporowatych tlenków metali przejściowych).

Fazy SBA-(4-17) są mało poznane i nie całkiem jeszcze zdefiniowane, jednak można spotkać ich przykłady w literaturze [13, 17]. Szczegółowa charakterystyka najważniejszych struktur została przedstawiona w dalszej części opracowania.

Pierwsze materiały mezoporowate miały pory cylindryczne o najgęstszym, heksagonalnym upakowaniu (rys. 2a). Takie ułożenie jest charakterystyczne dla fazy mezoporowatej typu MCM-41. Podstawowym elementem struktury jest komórka elementarna w kształcie rombu. Parametrem komórkowym  $a_0$  jest w tym przypadku odległość między środkami porów. Heksagonalne ułożenie powoduje istnienie wielu osi i płaszczyzn symetrii, wśród których należy wyróżnić płaszczyznę o wskaźnikach Müllera (1 0 0). Odległość między



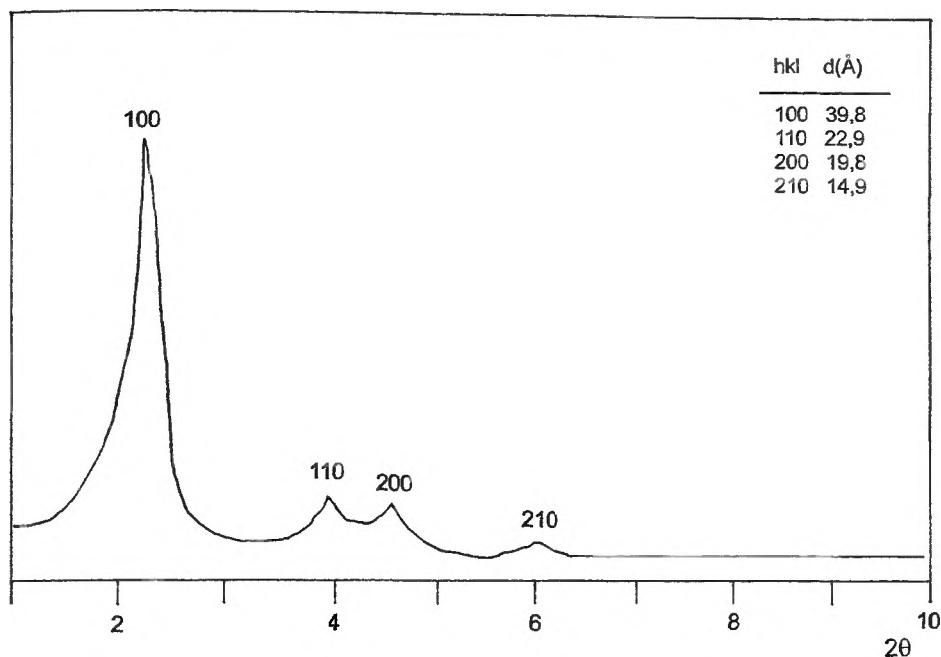
a)



b)

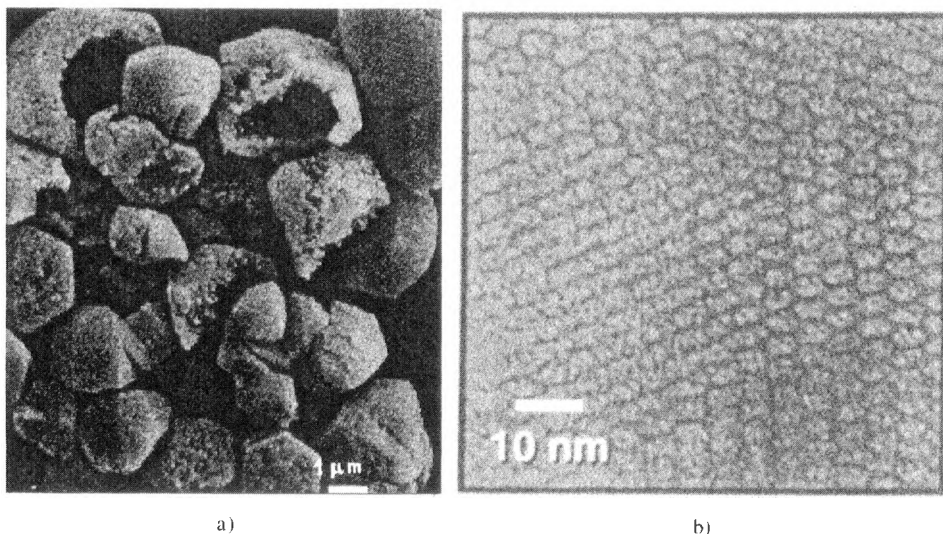
Rys. 2. a) heksagonalne ułożenie porów w mezofazie typu MCM-41; b) izoterma adsorpcji/desorpcji azotu dla materiału typu MCM-41 [13, 30]

środkami porów sąsiadujących warstw stanowi odległość międzysięciową  $d$ . Bardzo ważną techniką charakteryzującą rodzaj i jakość materiałów mezoporowatych jest proszkowa dyfrakcja rentgenowska (XRD). Mimo że omawiane materiały mezoporowate są całkowicie amorficzne, uzyskujemy obraz dyfrakcyjny dzięki istniejącym płaszczynom symetrii. Na dyfraktogramie obserwujemy cztery refleksy pochodzące od poszczególnych rodzajów płaszczyn sieciowych, charakterystycznych dla heksagonalnego ułożenia porów, przy czym najintensywniejszy refleks pochodzi od płaszczyny sieciowej (1 0 0) przy kącie  $2\theta$  wynoszącym ok.  $2^\circ$  (rys. 3). W większości przypadków materiały mezoporowa-



Rys. 3. a) mikrografia SEM materiału typu MCM-41; b) mikrografia TEM materiału typu MCM-41 [13, 29]

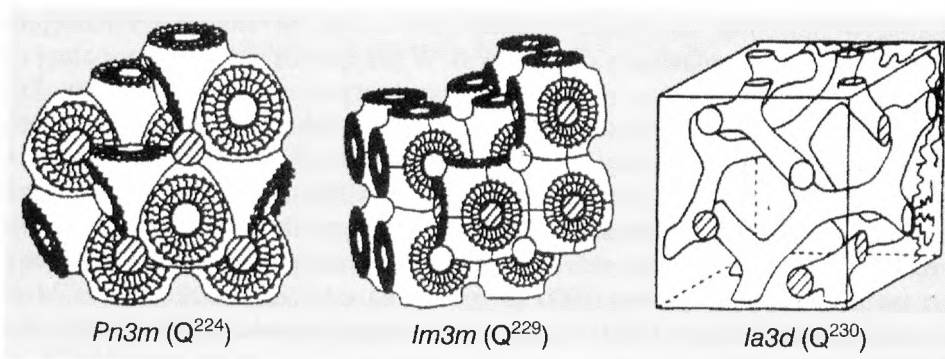
te typu MCM-41 zawierają pseudokrystality w kształcie trójwymiarowych porzbijanych brył heksagonalnych, co jest dobrze widoczne w skaningowym mikroskopie elektronowym [9] (rys. 4a). Ułożenie porów można zobaczyć w transmisyjnym mikroskopie elektronowym (rys. 4b). Bardzo istotną cechą charakterystyczną materiałów mezoporowatych jest kształt izotermy adsorpcji/desorpcji azotu. W przypadku wszystkich materiałów mezoporowatych jest to izoterma typu IV (rys. 2b) z charakterystycznym przegięciem w zakresie ciśnień względnych  $p/p_0$  od 0,2 do 0,3 oraz wąski rozkład średnic porów w zakresie mezoporów [18]. Przegięcie to jest konsekwencją kondensacji kapilarnej (najpierw następuje adsorpcja, później nawarstwia się adsorbat i następuje kondensacja oraz pojawienie się menisku). W przypadku fazy heksagonalnej na krzywej izotermy powinna pojawić się charakterystyczna pętla histerezy. Dla porów cylindrycznych obustronnie otwartych menisk ma kształt cylindryczny przy kondensacji kapilarnej, a zakrzywiony (półkolisty) przy odparowaniu z kapilar. W rezultacie kondensacja i odparowanie zachodzą przy różnych wartościach  $p/p_0$ , co uwidacznia się poprzez wystąpienie pętli histerezy. Powierzchnia właściwa materiału mezoporowatego o fazy heksagonalnej wyznaczona metodą BET przekracza  $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ . Pewną odmianę struktury MCM-41 stanowi mezofaza typu FSM-16 (ang. *folded sheets materials*) [10, 13]. Ma ona wszelkie cechy, które zostały przypisane fazy mezoporowatej typu MCM-41. Powstaje jednak w odmienny sposób. Jako wyjściowy substrat stosuje się



Rys. 4. Typowy dyfraktogram materiału typu MCM-41 [15]

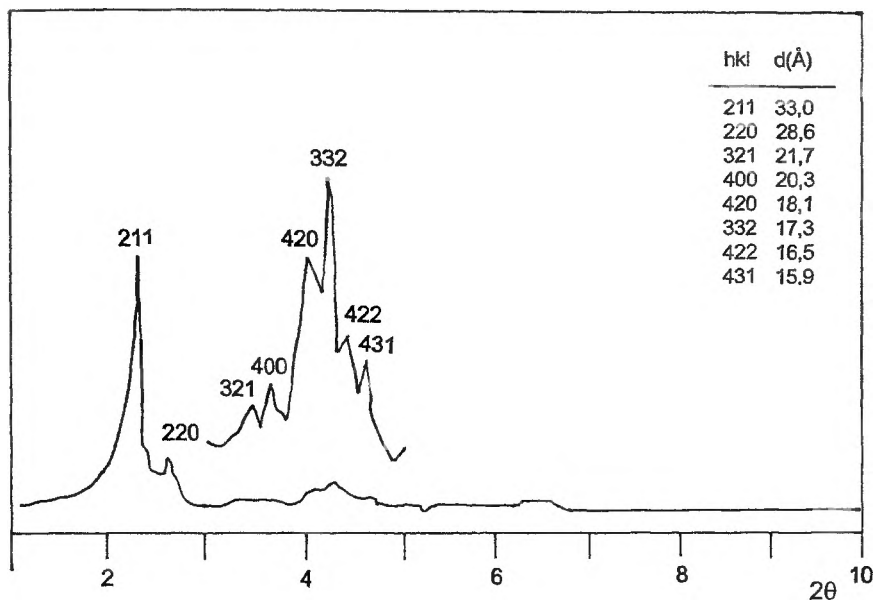
warstwowy, naturalny polikrzemian – kenemit. Pierwszym etapem otrzymania FSM-16 jest wymiana jonowa kationów sodowych w kenemicie na kationy alkylotrimetyloamoniowe. W dalszych etapach proces tworzenia tego rodzaju materiału zachodzi poprzez pośrednie produkty przejściowe o różnym stopniu uformowania [19].

Niezwykłą mezofazą jest materiał typu MCM-48. Ma on kilka rodzajów symetrii. Powstaje poprzez ułożenie podwójnej, ciągłej warstwy surfaktantu (ang. *bicontinuous layer phase*) według schematu opartego na powierzchni minimalnej. Możliwe są trzy odmiany struktury o symetriach oznaczonych kolejno jako  $Q^{224}$ ,  $Q^{229}$  i  $Q^{230}$  (rys. 5) [20]. Powierzchnia właściwa tych materiałów sięga 1600–1800 m<sup>2</sup>/g. Obraz dyfrakcyjny nie jest taki prosty jak w przypadku mezofazy typu MCM-41. Skomplikowana symetria powoduje powstanie szeregu



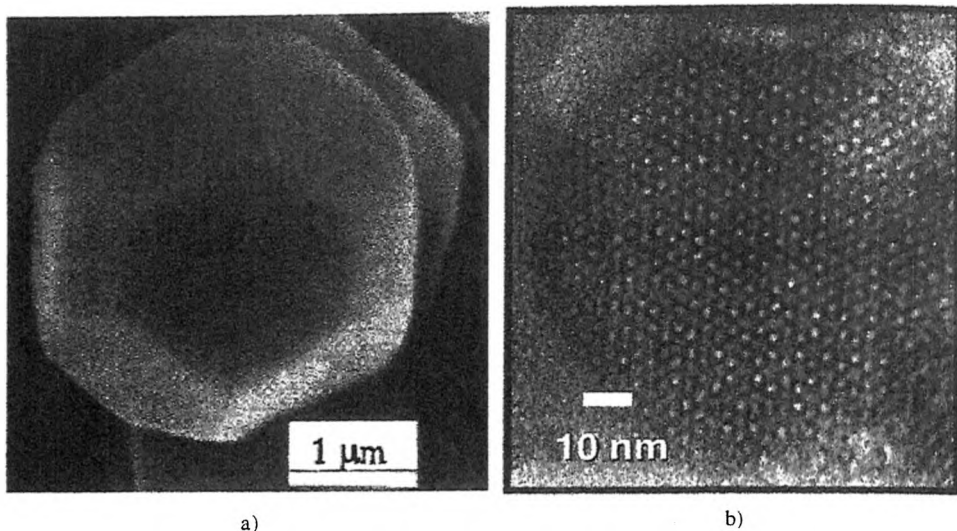
Rys. 5. Schematyczna reprezentacja struktur faz mezoporowatych materiału typu MCM-48 [40]

płaszczyzn i osi symetrii, które znacznie wzbogacają obraz dyfrakcyjny (rys. 6). Najbardziej poznana i reprezentatywna jest symetria typu  $Q^{230}$ , która w większości prac jest traktowana jako podstawowa. Przestrzenie wewnętrzne tworzą tu trójwymiarowy system kanałów, który w uproszczeniu można przedstawić jako trójwymiarowy system rur ułożonych pod kątem  $120^\circ$  względem

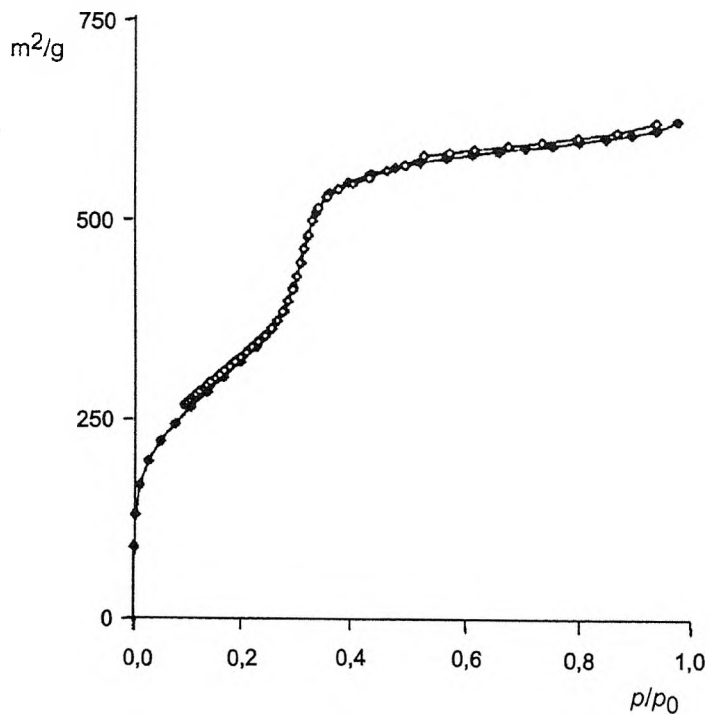


Rys. 6. Typowy dyfraktogram fazy mezoporowatej typu MCM-48 [15]

siebie [21]. Morfologicznie faza MCM-48 wykazuje symetrię kubooktaedru, która jest widoczna na mikrografii SEM (rys. 7a) [22]. W transmisyjnym mikroskopie elektronowym obraz zmienia się w zależności od rodzaju symetrii układu w porównaniu z prostszym obrazem materiałów o ułożeniu heksagonalnym (rys. 7b) [21]. W tym przypadku izoterma adsorpcji/desorpcji azotu wykazuje również kształt typu IV, jednak pętla histerezy jest już mniej widoczna ze względu na inny charakter przestrzeni wewnętrznych, a co za tym idzie – nieco inny przebieg kondensacji kapilarnej niż w przypadku mezofazy typu MCM-41. Przegięcie jest przy niższych wartościach względnych  $p/p_0$  w stosunku do wartości  $p/p_0$  na izotermie adsorpcji/desorpcji azotu dla układu heksagonalnego (rys. 8). Mezofaza MCM-50 prezentuje stosunkowo najprostsze ułożenie porów. Materiał ten powstaje przez nakładanie się warstw zawierających równoległe ułożone pory. Mogą one się układać tak, aby tworzyć system jednowymiarowy lub system dwuwymiarowy porów nie przecinających się (rys. 9a i b). Obraz dyfrakcyjny jest tu bardzo prosty, ponieważ istnieją tylko dwie płaszczyzny symetrii. Ze względu jednak na rodzaj ułożenia oraz rodzaj składnika nieorganicznego można spotkać obraz dyfrakcyjny o różnym położeniu drugiego refleksu pochodzącego od płaszczyzny sieciowej (200) ( $2\theta$  ok.  $3-5^\circ$ )

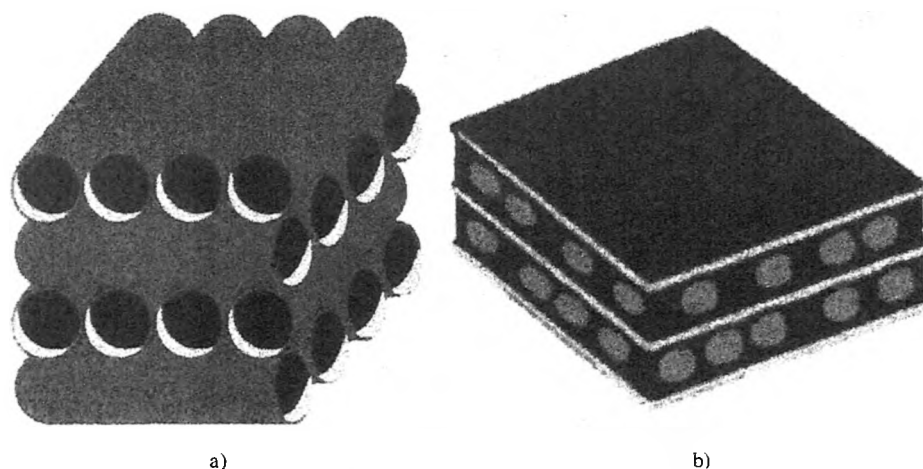


Rys. 7. a) mikrografia SEM materiału typu MCM-48; b) mikrografia TEM materiału typu MCM-48 [41, 42]



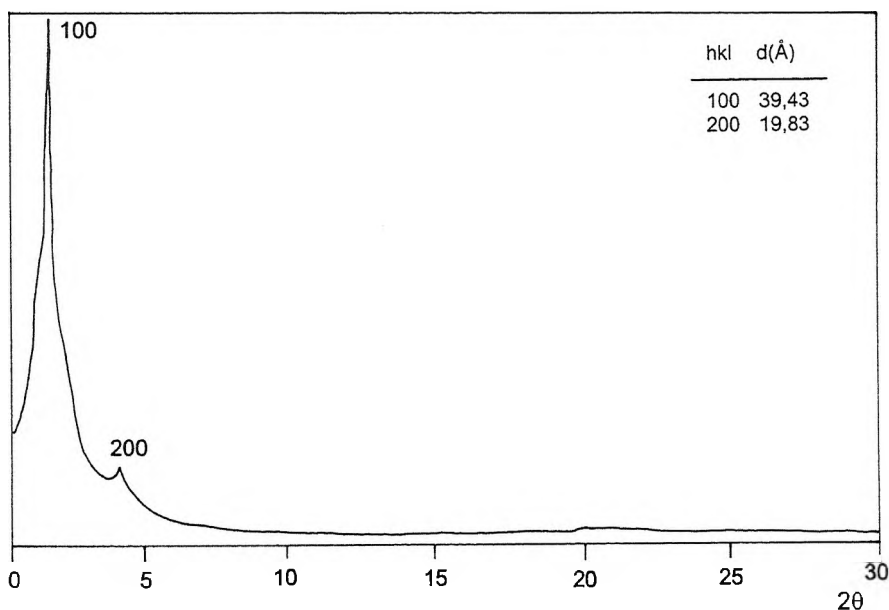
Rys. 8. Izoterma adsorpcji/desorpcji azotu dla mezofazy typu MCM-48 [15]





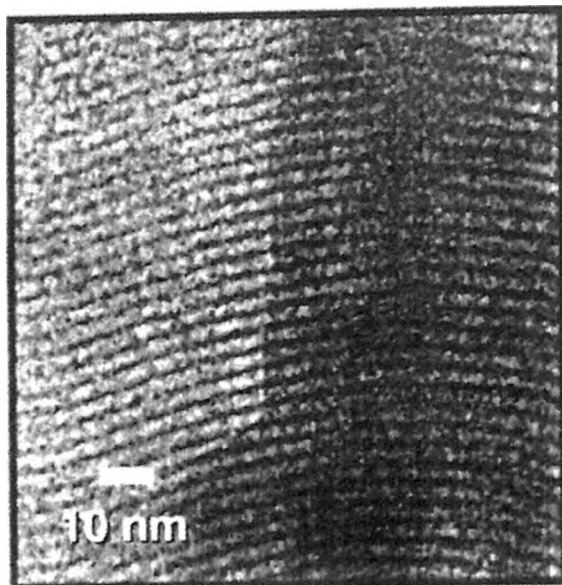
Rys. 9. Reprezentacja mezofazy typu MCM-50: a) system jednowymiarowy, b) system dwuwymiarowy

(rys. 10). Faza ta jest słabiej zbadana niż poprzednio omówione. Pierwszym materiałem typu warstwowego była czysta mezoporowata krzemionka. W przypadku innych układów są to mezoporowate tlenki metali przejściowych. Wiele z tych materiałów jest jednak niestabilnych termicznie i ulega destrukcji w trakcie prób usuwania surfaktantu. Jedynie te, które poddano procesowi stabilizacji po syntezie za pomocą tetraetoksyilanu (TEOS) lub



Rys. 10. Typowy dyfraktogram mezofazy MCM-50 [15]

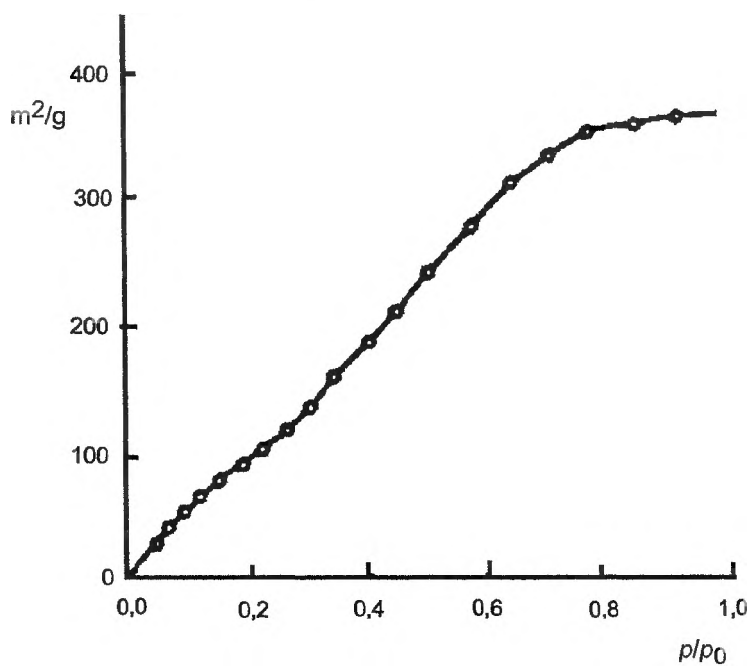
tetrametoksylanu (TMOS) nadawały się do dalszych badań [23]. W transmisyjnym mikroskopie elektronowym dobrze widoczne są warstwy utworzone przez kanały cylindryczne oddzielone ścianami z materiału nieorganicznego (rys. 11). Izoterma adsorpcji/desorpcji azotu jest również typu IV [18]. Przebieg



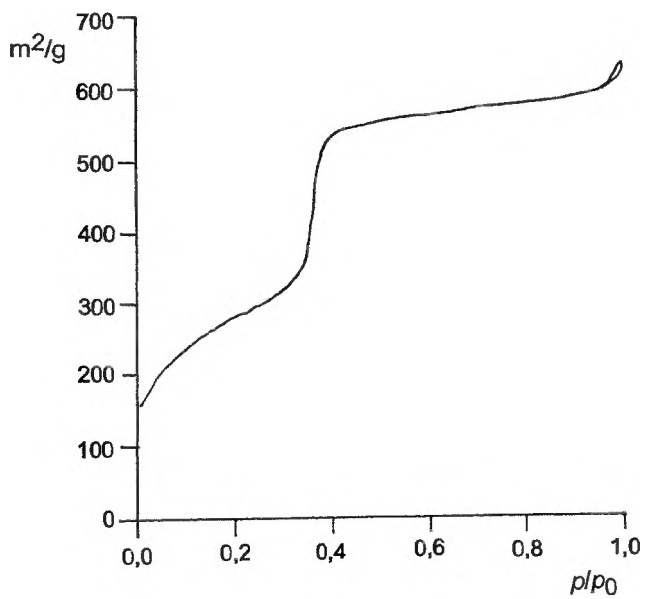
Rys. 11. Mikrografia TEM materiału typu MCM-50 [16]

cie w zakresie ciśnień względnych  $p/p_0$  jest znacznie łagodniejsze niż w przypadku dwóch poprzednio omówionych faz (rys. 12).

Wiele nowych faz mezoporowatych jest jeszcze słabo zbadanych i scharakteryzowanych, jednak warto wspomnieć o nich chociażby ze względu na specyficzną strukturę. Mezoporowate sita molekularne zawierające fazę oznaczoną jako KIT-1 wykazują znacznie większą trwałość hydrotermalną i termiczną w stosunku do wszystkich poprzednio omówionych. Struktura tych materiałów ma trójwymiarowy system kanałów o ułożeniu słabo zorganizowanym. Struktura ta jest podobna do trójwymiarowej postaci dwuwymiarowej powierzchni koralu (nazywanego „korałem mózgowym” – ang. *brain coral*). Izoterma adsorpcji/desorpcji azotu dla materiału KIT-1 ma kształt typu IV, lecz o bardziej stromym przebiegu w zakresie  $p/p_0$  0,3–0,4 (rys. 13). Dyfraktogram wykazuje pierwszy bardzo intensywny refleks charakterystyczny dla fazy mezoporowatej oraz szeroki refleks o kształcie gaussowskim w zakresie kątów  $2\theta$  od 3 do 5° [24]. Struktura SBA-3 powstaje, w przeciwieństwie do już omówionych, w środowisku silnie kwaśnym. Uzyskuje się mniejszą średnicę porów w stosunku do struktury typu MCM-41 przy użyciu tego samego surfaktantu. Struktura ta



Rys. 12. Izoterma adsorpcji/desorpcji azotu dla fazy mezoporowatej typu MCM-50 [15]

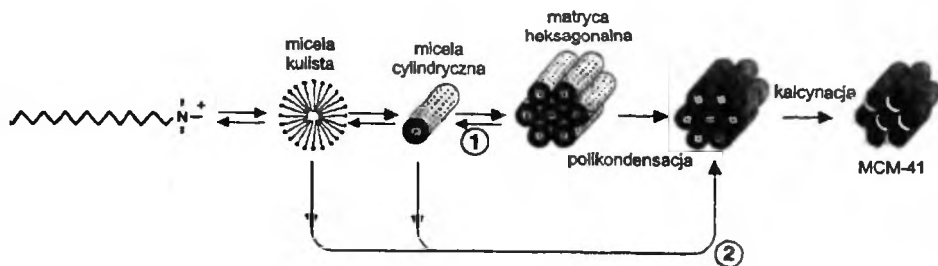


Rys. 13. Izoterma adsorpcji/desorpcji azotu dla materiału typu KIT-1 [13]

ma również heksagonalne ułożenie. Struktura oznaczona jako SBA-1 ma ułożenie porów podobne jak w materiale typu MCM-48 i również powstaje w warunkach silnie kwaśnych. SBA-2 ma ułożenie heksagonalne, jednak zupełnie innego typu niż materiał typu MCM-41. Znajdują się w nim komory połączone pomiędzy sobą, podobnie jak w heksagonalnym fojazyście typu EMT [24]. W warunkach środowiska lekko kwaśnego powstaje mezofaza typu HMS [25]. Jako surfaktantu używa się w tym przypadku amin pierwszorzędowych z długimi łańcuchami węglowodorowymi (np. dodecyloamina), a powstająca struktura jest słabo zorganizowaną strukturą typu heksagonalnego. Powstaje ona jedynie w obecności alkoholi. W przypadku użycia niejonowych polimerów lub bloków kopolimerów powstaje struktura typu MSU [26]. Struktura ta jest jeszcze mniej uporządkowana niż faza HMS ze względu na słabszą organizację samych micel. Pierwszymi materiałami o strukturze MSU były związki glinowe. Inną niezwykle interesującą strukturą jest MCM-36, powstająca w wyniku wspornikowania (ang. *pillaring*) warstwowego mikroporowatego sita molekularnego MCM-22 [27]. W wyniku wspornikowania tego materiału powstają mezopory, przy czym ściany nadal zbudowane są z mikroporowatej fazy krystalicznej.

## MECHANIZMY POWSTAWANIA MATERIAŁÓW MEZOPOROWATYCH

Pierwszy mechanizm powstawania struktur mezoporowatych o nazwie LCT (ang. *liquid crystal templating*) zaproponowali naukowcy z firmy Mobil Oil [28]. Mechanizm ten postuluje uporządkowaną samoorganizację micel podobną jak w przypadku ciekłych kryształów. Jednak dalszy etap został zaproponowany już w dwóch wersjach (rys. 14). Według pierwszej prekursor nieorganiczny osiada na powstałym uporządkowanym agregacie micelarnym i następnie kondensuje się. Droga ta jest zgodna z danymi otrzymanymi eksperymentalnie w obecności surfaktantu o stężeniu powyżej  $CMC_1$  [29]. W drugiej koncepcji zakłada się natomiast samoorganizację poprzez powstanie

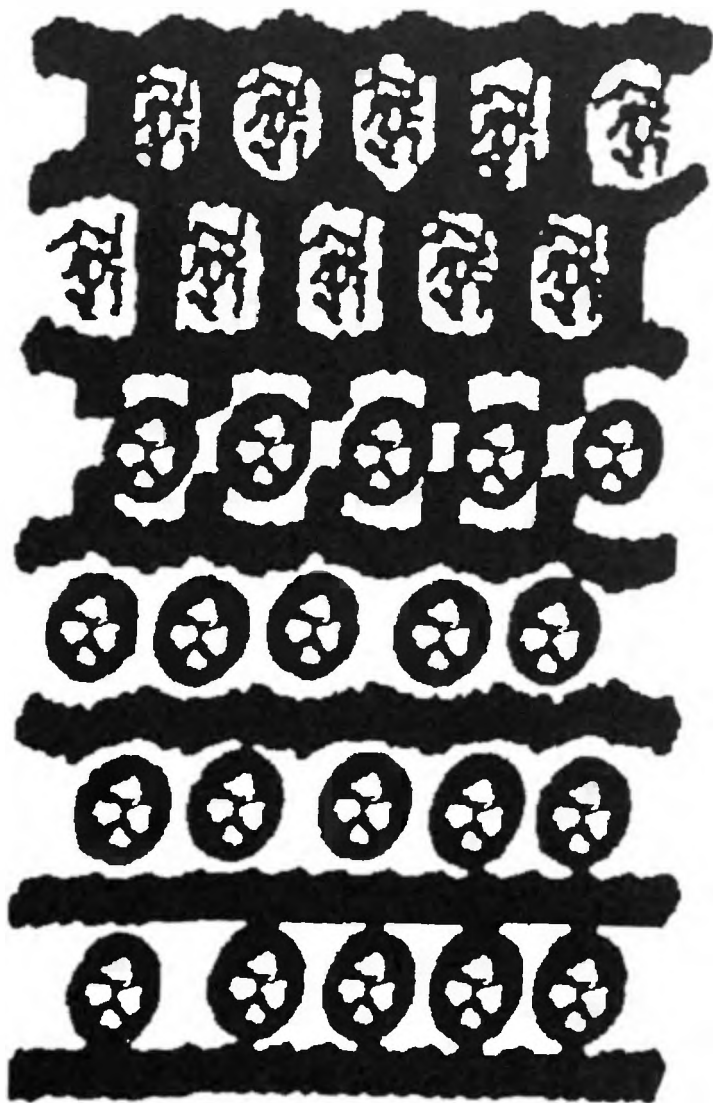


Rys. 14. Mechanizm typu LCT powstawania materiału mezoporowatego typu MCM-41 [38]

wspólnej fazy pośredniej prowadzącej do utworzenia agregatu o określonej morfologii [30]. Zespół badaczy z Mobil Oil za bardziej prawdopodobną dla końcowego etapu mechanizmu LCT uważa drugą koncepcję. Związane jest to z wynikami badań, według których synteza materiałów mezoporowatych jest często możliwa w obecności surfaktantu o stężeniu znacznie niższym niż wymagane do utworzenia fazy ciekłokrystalicznej. Wszystkie trzy fazy ciekłokrystaliczne można uzyskać natomiast, regulując stężenie prekursora nieorganicznego. Na podstawie badań i analiz wykonanych technikami XRD i  $^{14}\text{N}$  NMR Steel i wsp. [31] zaproponowali zmodyfikowany mechanizm typu LCT (ang. MLCT – *modified liquid crystal templating*). Twierdzą oni, że źródło krzemu (prekursor nieorganiczny) najpierw rozpuszcza się w wodnym roztworze surfaktantu i wspomaga powstawanie uporządkowania typu ciekłokrystalicznego. Istotą tego wspomaganie jest tworzenie się najpierw równoległych warstw pomiędzy rzędami cylindrycznych micel. Heksagonalne ułożenie powstaje w wyniku narastania warstwy kompleksu pośredniego typu surfaktant – prekursor nieorganiczny pomiędzy agregatami cylindrycznymi (rys. 15). Jeżeli w tak powstałym układzie wzrasta stężenie prekursora nieorganicznego (np. krzemionki), to powstałe warstwy są grubsze i tworzą fazę lamelarną. Monnier i Stucky [32] opracowali model mechanizmu nieco podobny do opisanego, tzw. mechanizm wyrównywania gęstości ładunku (ang. *charge density matching mechanism*). Głównym elementem tego mechanizmu jest powstawanie heksagonalnej fazy MCM-41 z fazy lamelarniej poprzez oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy anionowym agregatem krzemianowym a kationową głową surfaktantu. W momencie kondensowania się prekursora krzemianowego następuje obniżenie gęstości ładunku, co w rezultacie powoduje zmianę równowagi oddziaływania z głową surfaktantu i przekształcenie się struktury warstwowej w heksagonalną (rys. 16). Jednocześnie autorzy przyjęli hipotezę, według której obecność zorganizowanej fazy ciekłokrystalicznej czy też nawet micel cylindrycznych nie jest konieczna przed dodaniem prekursora do utworzenia materiału mezoporowatego. Wynika ona z następujących obserwacji eksperymentalnych [33]:

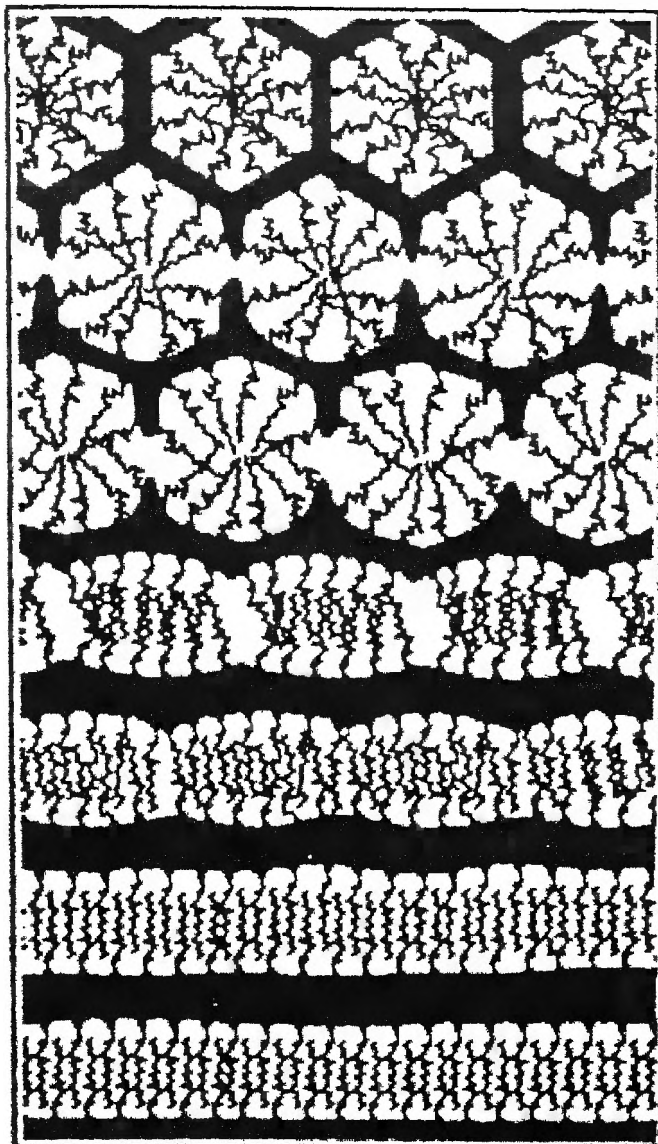
1. Fazę heksagonalną można uzyskać przy użyciu bromku, chlorku i wodorotlenku cetylotrimetyloamoniowego.
2. Fazę heksagonalną można również uzyskać w obecności surfaktantów o krótszych łańcuchach, takich jak: wodorotlenek i chlorek dodecylotrimetyloamoniowy, które nie tworzą micel cylindrycznych w wodzie.
3. Fazy typu MCM-41 i MCM-48 można otrzymać w temperaturach powyżej  $70^\circ\text{C}$ , w których micelle cylindryczne są niestabilne.
4. Dodając do 1% roztworu bromku cetylotrimetyloamoniowego (izotropowy roztwór zawierający jedynie monomer surfaktantu) roztwór zawierający rozpuszczoną krzemionkę, można uzyskać matrycę heksagonalną kompleksu pośredniego typu surfaktant – prekursor nieorganiczny.

Na podstawie przytoczonych wniosków Stucky [34] zaproponował mechanizm tworzenia kooperatywnego CTM (ang. *cooperative templating mecha-*



Rys. 15. Mechanizm powstawania fazy meczoporowatej wg Stecla i wsp. [31]

nism) zwany też SLC (ang. *silicatropic liquid crystal*). W mechanizmie typu CTM przed dodaniem źródła krzemu w roztworze istnieje dynamiczna równowaga pomiędzy micelami kulistymi, cylindrycznymi i pojedynczymi cząsteczkami surfaktantu. Dodanie prekursora nieorganicznego powoduje łatwą wymianę jonów pomiędzy surfaktantem a dodanym prekursorem i powstanie kompleksu pośredniego w postaci pary jonowej surfaktant – prekursor nieorganiczny. W tym kompleksie pośrednim następuje dysocjacja micel surfaktantu i przyłączanie się pary jonowej do powstającej mezofazy. Stucky [39] zapro-



Rys. 16. Mechanizm powstawania fazy mezoporowatej wg Monniera i wsp. [32]

nował również hipotezę, w myśl której prekursorem nieorganicznym w roztworze jest oktamer  $\text{Si}_8\text{O}_{20}^{8-}$  [35, 36]. W dalszym toku badań Stucky razem z Huo [44] rozszerzyli mechanizm CTM, stwierdzając, że proces organizacji kooperatywnej nie jest ograniczony jedynie do par jonowych tworzonych pomiędzy kationowym surfaktantem ( $\text{S}^+$ ) i anionowym prekursorem nieorganicznym ( $\text{I}^-$ ). Można przedstawić również inne drogi procesu kooperatywnego poprzez współkondensację następujących układów:  $\text{S}^+\text{X}^-\text{I}^+$  ( $\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$ ),

$S^-M^+I^-$  ( $M^+ = Na^+, K^+$ ) i  $S^-I^+$ . W przypadku gdy surfaktant i prekursor nieorganiczny nie posiadają ładunku mechanizm oparty jest nie na oddziaływaniach elektrostatycznych, lecz na oddziaływaniach poprzez wiązania wodorowe. Pinnavaia i wsp. [26] uzupełnili propozycje Stucky'ego i Huo, przedstawiając mechanizm typu NTM (ang. *neutral templating mechanism*) dla surfaktantów obojętnych, takich jak np. pierwszorzędowe aminy z długim łańcuchem węglowodorowym. Prekursor (np. tetraetoksylan) poddaje się częściowej hydrolizie, tworząc produkt przejściowy, który dalej oddziałuje z aminową głową surfaktantu. Otrzymuje się kompleks pośredni typu surfaktant – prekursor nieorganiczny, który można uważać za nowo powstały surfaktant z bardzo dużą „głową”. Tak powstały układ tworzy agregaty podobne do micel cylindrycznych, a te mają tendencję do samoorganizowania się w układ gęstego upakowania (np. typu heksagonalnego). Interesującego odkrycia dokonali Fyfe and Fu, którzy na podstawie przeprowadzonych eksperymentów wykazali możliwość uzyskania mezofaz lamelarniej, heksagonalnej i regularnej z tego samego żelu podstawowego w zależności od sposobu kondensacji prekursora krzemianowego [37].

## DOTYCHCZASOWE OSIĄGNIĘCIA W SYNTEZIE I MODYFIKACJI MEZOPOROWATYCH SIT MOLEKULARNYCH

Materiały mezoporowate zawierające wyłącznie  $SiO_2$  nie posiadają ładunku szkieletowego i właściwości jonowymiennych. W związku z tym, podobnie jak inne formy krzemionki (żel krzemionkowy, silikalit), nie wykazują aktywności katalitycznej. Podjęto więc próby wprowadzania do mezoporowatych sit molekularnych innych pierwiastków oprócz krzemu, w celu wygenerowania ładunku w szkielecie. Jako pierwszy pierwiastek wprowadzono glin, aby uzyskać układ analogiczny do zeolitów [13, 38]. Nadzieje na uzyskanie mezoporowatego materiału o dużej aktywności katalitycznej jednak się nie spełniły. W ciągu kilku następných lat wprowadzono oprócz krzemu wiele pierwiastków do heksagonalnej struktury materiałów typu MCM-41. W przypadku regularnej struktury typu MCM-48 wprowadzenie innych pierwiastków okazało się bardzo trudne, zwłaszcza że mezofaza typu MCM-48 powstaje znacznie trudniej niż MCM-41. W dalszym etapie rozwoju mezoporowatych sit molekularnych opisano wiele syntez materiałów o warstwowej (lamelarniej) strukturze typu MCM-50. Jednak warstwowa struktura, niezależnie od składu chemicznego, okazywała się mało stabilna lub nietrwała termicznie oraz hydrotermalnie, co znacznie ograniczyło możliwość wykorzystania, a niejednokrotnie nawet scharakteryzowania powstałych układów. Mezoporowate sita molekularne udawało się uzyskać jedynie przy bardzo niskich stężeniach wprowadzanego heteroatomu (niższych niż stosunek Me/Si = 0,1). Wobec tego poszukiwania nowych struktur skierowano w stronę innych kompozycji chemicznych, nie zawierają-



cych krzemu. Rozpoczęto prace nad syntezą układów opartych na tlenkach metali przejściowych [26, 39]. Wiele z materiałów mezoporowatych tego typu okazało się niestabilnymi termicznie. Przez analogię do materiałów typu  $\text{AlPO}_4$  próbowano również syntezę mezoporowatych metalofosforanów (struktura typu UHM-1) oraz metalokrzemofosforanów (struktura typu UHM-3) [13], ale materiały tego typu również wykazały niskie odporności termiczne i hydrotermalne. Analogicznie do tlenków metali przejściowych grupa Andersona i Newcomera [40] uzyskała szereg mezoporowatych sit molekularnych opartych na połączeniach siarczków metali, takich jak: Co, Fe, Zn, Ga, Sn. Istnienie układów nietlenkowych znacznie poszerzyło zakres badań nad powstawaniem układów mezoporowatych. Niektóre z nich tworzą się w wyniku spolimeryzowania nawet soli heteropolianionów o strukturze typu Keggina, zawierających w składzie niob, wolfram, molibden i wanad [41]. Obecnie prowadzi się intensywne badania nad mezoporowatymi materiałami binarnymi składającymi się z co najmniej dwóch tlenków metali przejściowych, które w wyniku kopolimeryzowania mogą tworzyć trwałe termicznie i hydrotermalnie układy o wysokiej aktywności katalitycznej [42].

Szeroko zakrojone prace prowadzi się również w celu optymalizacji syntez materiałów uzyskanych do tej pory oraz obniżenia kosztów potencjalnej produkcji, a także zwiększenia efektywności katalitycznej na drodze modyfikacji trwałych układów mezoporowatych. Modyfikacje te dotyczą metod osadzania lub zakotwiczenia fazy aktywnej (tlenki metali przejściowych, zdyspergowane metale, związki metaloorganiczne) na najbardziej trwałych mezoporowatych formach czysto krzemionkowych.

Dobór skrajnie odmiennych warunków, jak i zupełnie nowych rodzajów surfaktantów doprowadził do odkrycia dalszych mezofaz o różnym stopniu podobieństwa do podstawowych.

Pinnavaia i wsp. uzyskali materiał mezoporowaty w temperaturze pokojowej w obecności takich układów surfaktantowych, jak np. oksyetylenowe pochodne drugorzędowe alkoholi długołańcuchowych (Tergitole) [26, 43]. Powstałe mezofazy miały słabo zorganizowany układ heksagonalny i oznaczono je jako MSU-X. Prace Stucky'ego i wsp. dotyczące rozszerzenia mechanizmu powstawania faz mezoporowatych doprowadziły do uzyskania mezoporowatych sit molekularnych opartych zarówno na surfaktantach niejonowych tworzących struktury typu HMS (np. aminy pierwszorzędowe), jak i na surfaktantach anionowych [13, 44]. Niektóre zespoły badawcze jednak odeszły od tradycyjnych układów opartych na surfaktantach. Goldfarb i wsp. jako matryce do uzyskania mezofazy użyli soli kwasu flufamilowego (FA) oraz ksantonowej pochodnej chromoglikolanu dwusodowego (DSCG) [45]. Powstałymi produktami były tlenki cynku i magnezu o strukturze lamelarnej. Jeszcze dalej posunęła się Burkett i wsp. [46], eliminując użycie związków powierzchniowo czynnych w ogóle. Jako matrycę do uzyskania porów zastosowano kulturę bakterii *Bacillus subtilis*. Materiał taki można preparować w szerokim zakresie roz-

miaru porów: od 20 do 200 nm. Oryginalną strukturę uzyskali również Walsh i Mann [47]. Materiał mezoporowaty zbudowany jest w tym przypadku z węgla wapnia o szkielecie typu komórkowego, powstającego z emulsji woda/łańcuchowe alkany.

Przedstawione tu osiągnięcia w syntezie materiałów mezoporowatych z pewnością nie wyczerpują wszystkich możliwości syntezy i struktur materiałów mezoporowatych, ilustrują jednak, jak szeroko rozwinęła się ta gałąź badań nad sitami molekularnymi.

## ZASTOSOWANIE MATERIAŁÓW MEZOPOROWATYCH

Jak już wspomniano, poszukiwania mezoporowatych sit molekularnych inspirowane były głównie oczekiwaniem uzyskania materiałów uniwersalnych, takich jak zeolity, jednak nadających się do zastosowania dla większych cząsteczek. Szczególnie duże nadzieje pokłada się ciągle w ich zastosowaniach katalitycznych. Materiały te użyto m.in. do adsorpcji, rozdzielu, do wymiany jonowej, w modyfikacji polimerów oraz w katalizie i elektronice. Sprawiała to również duża łatwość modyfikacji systemu kanałów, rozmiaru porów. Jeżeli chodzi o zastosowania w katalizie materiałów M41S, to mogą one być zarówno katalizatorami kwasowymi, zasadowymi, jak i redoksowymi.

W przypadku katalizy kwasowej znaczenie mają centra Lewisa i Brönsteda. Jak dotąd, największe znaczenie w tego typu katalizie ma [Al, Si]-MCM-41. Mezimi i wsp. [48] wykazali, że [Al, Si]-MCM-41 zawiera zarówno centra kwasowe Lewisa, jak i Brönsteda, a ich liczba wzrasta ze wzrostem stężenia glinu. Moc tych centrów nie jest jednak wysoka. Pierwszym procesem, w którym zastosowano tego typu katalizator, była selektywna izomeryzacja 2-metylo-2-pentenu [49]. Jednak najważniejsze potencjalne zastosowanie tego materiału jest w reakcji krakingu i hydrokrakingu dużych cząsteczek we wstępnej fazie przeróbki ciężkich frakcji ropy naftowej [50]. W przypadku licznych procesów przemysłowych duże znaczenie może mieć układ [Ni, Mo, Si]-MCM-41, który jest aktywny w reakcjach hydrokrakingu, hydrodenitrogenacji (HDN) oraz hydrodesulfuryzacji (HDS) [51]. W katalizie zasadowej aktywne centra z reguły generuje się poprzez kompensowanie ujemnego ładunku na heteroatomie (np. Al) za pomocą takich kationów, jak  $\text{Na}^+$  czy  $\text{Cs}^+$  [52]. Lepsze efekty uzyskuje się przez naniesienie połączonych tlenków silnie zasadowych, jak tlenek lantanu z tlenkiem cezu. Mezoporowate sita molekularne z zasadowymi centrami można wykorzystać w takich procesach, jak kondensacja Knoevenagla – np. benzaldehydu z cyjanooctanem etylu [53]. Analogicznie do krystalicznych sit molekularnych zsyntetyzowano strukturę krzemowo-tytanową. Tytanosilikality znane są z bardzo dobrej aktywności katalitycznej w reakcjach utlenienia. Ti-MCM-41 i Ti-HMS zastosowano w reakcjach utlenienia amin, co jest przedmiotem zainteresowania zwłaszcza przemysłu farmaceutycz-

nego [54]. Zsyntetyzowano również wiele preparatów zawierających jednocześnie miejsca aktywne typu kwasowego i typu redoksoowego. Takim katalizatorem bifunkcyjnym jest np. mezoporowaty materiał zawierający zarówno glin, jak i tytan. W reakcji hydroksylowania benzenu do fenolu obiecujące wyniki uzyskano na materiałach mezoporowatych zawierających obok krzemu takie heteroatomy, jak: Fe, Cr, V, Mn [55]. Materiały mezoporowate można również w dużym stopniu modyfikować po syntezie. Wprowadzanie metali przejściowych do układu mezoporowatego w syntezie bezpośredniej (izomorficzne podstawienie) prowadzi zwykle do znacznego pogorszenia się struktury ze wzrostem stężenia metalu. Podjęto więc badania nad syntezą wysokiej jakości matrycy czysto krzemianowej i modyfikacją gotowej struktury poprzez wprowadzanie heteroatomów różnymi metodami [13]. Okazało się, że tak przygotowane preparaty mają większą odporność termiczną oraz hydrotermalną i zachowują strukturę w znacznie większym stopniu niż materiały typu M41S uzyskane w wyniku syntezy bezpośredniej, a ich aktywność katalityczna jest porównywalna lub większa [13, 56, 57]. Mezoporowate matryce krzemionkowe można modyfikować, nanosząc fazę aktywną w postaci kompleksów metali przejściowych oraz związków metaloorganicznych. Interesujące rezultaty osiągnięto w wyniku naniesienia heteropolikwasu jako fazy aktywnej poprzez impregnację. Wykazywały one bardzo dużą aktywność np. w reakcji izomeryzacji parafin i butenów [58]. Mezoporowate sita molekularne zawierające metaloporfiryryny czy też metaloorganiczne pochodne Co i Mn dają obiecujące wyniki w reakcjach utlenienia styrenu, czy też hydroksylacji benzenu do fenolu [59]. Matryce mezoporowate, które zawierają fazę zdyspergowanych metali szlachetnych, są aktywne w reakcjach uwodornienia związków aromatycznych i nie ulegają tak szybkiemu zatruciu w obecności siarki, jak to się dzieje w przypadku mikrooporowatych krystalicznych sit molekularnych [60]. Wprowadzanie i zaczepianie (ang. *grafting*, *anchoring*) prekursorów grup funkcyjnych przeprowadza się w szerokim zakresie przy użyciu takich cząsteczek, jak chiralne aminoalkohole, alkiloalkoksylany, pierwszo- i czwartorzędowe aminy, silne organiczne zasady, jak guanidyna, lub analogi efedryny. Uzyskane preparaty są aktywne w takich reakcjach, jak: transestryfikacja, addycja Michaela, Knoevenagla czy epoksydacja [13, 36, 61]. Dzięki funkcjonalizacji materiałów mezoporowatych za pomocą polietylenoaminy uzyskano wypełnienia chromatograficzne zdolne do rozdziału nukleotydów [13]. Duża objętość porów umożliwia zastosowanie materiałów mezoporowatych w celach usuwania zanieczyszczeń typu organicznego i nieorganicznego ze środowiska naturalnego. Mają one wysoką pojemność sorpcyjną względem węglowodorów (np. benzenu). W celu zmniejszenia powinowactwa ścian kanałów dla cząsteczek polarnych można modyfikować charakter powierzchni wewnętrznej przez zastąpienie grup silanolowych na trimetylosililowe. Z kolei funkcjonalizowanie materiałów mezoporowatych za pomocą merkaptopropylosilanu umożliwia selektywną sorpcję rtęci, srebra, ołowiu i innych metali. Przewiduje się zastosowanie tak modyfiko-

wanych materiałów do sorpcji szkodliwych jonów metali ze skażonej wody [61]. Do kanałów można również wprowadzać polimery. Dzięki zastosowaniu materiałów typu M41S można kontrolować polimeryzację styrenu, octanu winylu czy metakrylanu metylu [63, 64]. Jednym z ciekawszych zastosowań może być użycie matryc mezoporowatych jako mikroreaktorów reakcji chemicznych, jak w przypadku np. enkapsulacji polianiliny w strukturze typu MCM-41 w celu wytworzenia przewodnictwa elektrycznego (ang. *molecular wire*) [65]. Najnowsze badania wykazały również możliwości stosowania tych materiałów jako matryc dla biocząsteczek oraz zastosowania jako modelowych układów z centrami aktywnymi podobnymi do występujących w biocząsteczkach [13]. Lu i wsp. [67] przygotowali wiele membran oraz cienkich filmów opartych na strukturach mezoporowatych. Membrany tego typu można wykorzystać w celu separacji biocząsteczek lub też jako sensory [66, 67]. Materiały mezoporowate ze względu na dużą objętość porów oraz łatwą modyfikowalność składu chemicznego mogą być szeroko stosowane w celu selektywnej adsorpcji gazów, cieczy i wiązania metali. Ioneva i wsp. [68] wykazali zdolność adsorpcyjną czysto krzemowego materiału typu MCM-41 dla metanu już w temperaturze 25 °C przy maksymalnym ciśnieniu 6,9 MPa. W ten sam sposób można magazynować i inne gazy, takie jak argon czy azot. Wydajność sit mezoporowatych jest zdecydowanie wyższa niż krystalicznych sit mikroporowatych. Podobne zastosowania wdrożono w Mitsubishi Heavy Industries, Ltd, gdzie mezoporowate sita molekularne służą do odzyskiwania łatwo lotnych związków organicznych. Wysoka powierzchnia właściwa mezoporowatego glinokrzemianowego sita typu MCM-41 pozwala na magazynowanie w temperaturze pokojowej znacznych objętości bardzo lotnych związków organicznych. Odzyskiwanie tych związków następuje poprzez kilkakrotne przedmuchiwanie powietrzem o temperaturze 120–150 °C [69]. W przyszłości materiały mezoporowate mogą mieć zastosowanie w elektronice i optoelektronice [70]. Leon i wsp. [71] wytworzyli za pomocą par włókna germanowe wewnątrz kanałów struktury mezoporowatej typu MCM-41, co po dalszej obróbce pozwoliło uzyskać fazę półprzewodnikową.

Mimo że zastosowanie mezoporowatych sit molekularnych w ważnych procesach przemysłowych nie nastąpiło niemal natychmiast po ich odkryciu, jak to miało miejsce w przypadku kilku mikroporowatych zeolitów syntetycznych (np. zeolitów A, X, Y, ZSM-5), to jednak szerokie perspektywy zastosowania materiałów mezoporowatych powodują, że zainteresowanie nimi wciąż rośnie.

### Podziękowanie

Dziękujemy za pomoc finansową w postaci grantu KBN nr 225/T09/97/13.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. W. McBain, *The Sorption of Gases and Vapors by Solids*, Routledge and Sons, London 1932, Ch. 5.
- [2] A. F. Cronstedt, Akad. Hardl, Stockholm, 1756, **18**, 120.
- [3] R. M. Barrer, *Hydrothermal Chemistry of Zeolites*, Academic Press, London 1982.
- [4] S. T. Wilson, B. M. Lok, C. A. Messina, T. R. Cannan, E. M. Flanigen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1146.
- [5] R. Szostak, *Molecular Sieves, Principles of Synthesis and Identification*, Van Nostrand Reinhold, New York 1989.
- [6] M. Estermann, L. B. McCusker, Ch. Baerlocher, A. Merrouche, H. Kessler, M. Davis, *Nature*, 1991, **352**, 320.
- [7] Q. Huo, R. Xu, S. Li, Z. Ma, J. M. Thomas, R. H. Jones, A. M. Chippindale, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 857.
- [8] C. Freyhardt, M. Tsapatsis, R. Lobo, K. Balkus, M. Davis, *Nature*, 1996, **381**, 295.
- [9] C. T. Kresge, M. Leonowicz, W. Roth, J. Vartuli, J. Beck, *ibid*, 1992, **359**, 710.
- [10] T. Yanagisawa, T. Shimizu, K. Kuroda, C. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1990, **63**, 988.
- [11] V. Chiola, J. E. Ritsko, C. D. Vanderpool, Patent USA 3 556 725 (1971).
- [12] F. Di Renzo, H. Cambon, R. Dutarte, *Microporous Mater.*, 1997, **10**, 283.
- [13] L. Bonneviot, F. Beland, C. Danumah, S. Giasson, S. Kaliaguine, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1998, **117**.
- [14] A. L. Mackay, *Nature*, 1985, **314**, 604.
- [15] S. Biz, M. Occelli, *Catal. Rev.-Sci. Eng.*, 1998, **40**, 329.
- [16] J. Ying, Ch. Mehnert, M. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 58.
- [17] S. Bagshaw, T. Kemmitt, N. B. Milestone, *Mic. Mes. Mater.*, 1998, **22**, 419.
- [18] H. Karge, J. Weitkamp, *Molecular Sieves – Science and Technology*, Springer-Verlag, Berlin, 1998.
- [19] S. Inagaki, A. Koiwai, N. N. Suzuki, Y. Fukashima, K. Kuroda, *Bull. Chem. Soc Jpn.*, 1996, **69**, 1449.
- [20] H. Chung, M. Caffrey, *Nature*, 1994, **368**, 224.
- [21] V. Alfredsson, M. Anderson, T. Ohsuna, O. Terasaki, M. Jacob, M. Bojrup, *Chem. Mater.*, 1997, **9**, 2066.
- [22] J. Kim, S. Kim, R. Ryoo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 259.
- [23] W. Moser, *Advanced Catalysts and Nanostructured Materials*, Academic Press, Inc., New York, 1996.
- [24] R. Ryoo, J. Kim, C. Ko, C. Shin, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 17718.
- [25] P. Tanev, M. Chibwe, T. Pinnavaia, *Nature*, 1994, **368**, 321.
- [26] S. Bagshaw, E. Prouzet, T. Pinnavaia, *Science*, 1995, **269**, 1242.
- [27] Y. J. He, G. S. Nivarthi, F. Eder, K. Seshan, J. A. Lercher, *Mic. Mes. Mater.*, 1998, **25**, 207.
- [28] J. Beck, J. Vartuli, W. Roth, M. Leonowicz, C. Kresge, K. Schmitt, C. Chu, D. Olson, E. Sheppard, S. McCullen, J. Higgins, J. Schlenker, *J. Am Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10835.
- [29] J. Vartuli, C. Kresge, M. Leonowicz, C. Chu, S. McCullen, I. Johnson, E. Sheppard, *Chem. Mater.*, 1994, **6**, 2070.
- [30] A. Sayari, *Stud. Surf. Sci. Catal. Proceedings*, Elsevier, Amsterdam 1996, **102**, 1.
- [31] A. Steel, S. Carr, M. Anderson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1994, 1571.

- [32] A. Monnier, F. Schuth, Q. Huo, D. Kumar, D. Margolese, R. S. Maxwell, G. Stucky, M. Krishnamurty, P. Petroff, A. Firouzi, M. Janicke, B. F. Chmelka, *Science*, 1993, **261**, 1299.
- [33] G. Stucky, A. Monnier, F. Schuth, Q. Huo, D. Margolese, D. Kumar, M. Krishnamurty, P. Petroff, A. Firouzi, M. Janicke, B. F. Chmelka, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1994, **240**, 187.
- [34] A. Firouzi, A. Monnier, L. M. Bull, T. Besier, P. Sieger, Q. Huo, S. A. Walker, J. A. Zasadziński, C. Glinka, J. Nicol, D. Margolese, G. D. Stucky, B. F. Chmelka, *Science*, 1995, **267**, 1138.
- [35] J. Vartuli, K. Schmitt, C. Kresge, W. Roth, M. Leonowicz, S. McCullen, S. Hellring, J. Beck, J. Schlenker, D. Olson, E. Sheppard, *Chem. Mater.*, 1994, **4**, 2317.
- [36] J. Sanchez, A. McCormick, *ibid.*, 1991, **3**, 2, 320.
- [37] C. A. Fyfe, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 9709
- [38] A. Corma, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2373.
- [39] Q. Huo, D. I. Margolese, U. Ciesla, P. Feng, T. E. Gier, P. Sieger, R. Leon, P. M. Petroff, F. Schuth, G. D. Stucky, *Nature*, 1994, **368**, 317.
- [40] M. T. Anderson, P. Newcomer, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, 1995, **371**, 117.
- [41] G. G. Janauer, A. Doble, J. Guo, P. Zavalij, M. S. Whittingham. *Chem. Mater.*, 1996, **8**, 2096.
- [42] J. Kim, C. Shin, Ryong Ryoo, *Catal. Today*, 1997, **38**, 221.
- [43] P. Tanev, T. Pinnavaia, *Science*, 1995, **267**, 865.
- [44] Q. Huo, D. I. Margolese, U. Ciesla, D. G. Demuth, P. Feng, T. E. Gier, P. Sieger, A. Firouzi, B. F. Chmelka, F. Schuth, G. D. Stucky, *Chem. Mater.*, 1994, **6**, 1176.
- [45] D. Zhao, D. Goldfarb, *ibid.*, 1996, **8**, 2571.
- [46] S. Davis, S. Burkett, N. Mendelson, S. Mann, *Nature*, 1997, **385**, 420.
- [47] D. Walsh, S. Mann, *ibid.*, 1995, **377**, 320.
- [48] M. Mezimi, J. Zajac, D. Jones, J. Roziere, S. Partyka, *Langmuir*, 1997, **13**, 5409.
- [49] X. Feng, J. S. Lee, J. W. Lee, J. Y. Lee, D. Wei, G. Haller, *Chem. Eng. J.*, 1996, **64**, 851.
- [50] J. Aguado, D. Serrano, M. Romero, J. Escola, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996, 725.
- [51] J. Beck, J. Vartuli, *Curr. Opin. Sol. State & Mater. Sci.*, 1996, **1**, 76.
- [52] K. Koloestra, H. van Bekkum, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1997, **105**, 431.
- [53] K. Koloestra, H. van Bekkum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1005.
- [54] A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Catal. Lett.*, 1996, **39**, 153.
- [55] F. Rey, G. Sanker, T. Maschmeyer, J. Thomas, R. Bell, G. Greaves, *Topics in Catalysis*, 1996, **3**, 121.
- [56] Z. Luan, L. Kevan, *J. Phys., Chem. B*, 1997, **101**, 2020.
- [57] S. Kowalak, K. Stawiński, 2<sup>nd</sup> ISMMS'2000, Quebec, 2000, wysłane do druku.
- [58] I. Kozheukinov, A. Sinnema, R. Jansen, K. Pamin, H. van Bekkum, *Catal. Lett.*, 1995, **30**, 241.
- [59] M. Chibwe, A. Baradowalla, T. Pinnavaia, 14<sup>th</sup> North American Catalysis Meeting of the Catalysis Society Snowbird, UT, June 1995, PB107.
- [60] R. Ryoo, Ch. Ko, J. Kim, R. Howe, *Catal. Lett.*, 1996, **37**, 29.
- [61] M. Climent, A. Corma, S. Iborra, M. Navarro, J. Primo, *J. Catal.*, 1996, **161**, 783.
- [62] X. Feng, G. Fryxell, L. Wang, A. Kim, J. Liu, K. Kemner, *Science*, 1997, **276**, 923.
- [63] P. Llewellyn, Y. Grillet, F. Schuth, H. Reichert, K. Unger, *Microporous Mater.*, 1994, **3**, 345.
- [64] S. Kowalak, K. Stawiński, VII Forum Zeolitowe, Kołobrzeg, maj 1999.
- [65] C. Wu, T. Bein, *Science*, 1994, **264**, 1757.
- [66] Q. Huo, D. Margolese, G. Stucky, *Chem. Mater.*, 1996, **8**, 1147.

- 
- [67] Y. Lu, R. Ganguli, C. Drewien, M. Anderson, C. Brinker, W. Gong, Y. Guo, H. Soyez, B. Dunn, M. Huang, J. Zink, *Nature*, 1997, **389**, 364.
- [68] M. Ioneva, G. Newman, J. Harwell, *AIChE Symp. Ser.*, 1995, **91**, 40.
- [69] J. Izumi, Mitsubishi VOC Recovery Process, Mitsubishi Heavy Industries, Ltd., 1996.
- [70] A. Corma, V. Fornes, H. Garcia, M. Miranda, M. Sabater, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 9767.
- [71] R. Leon, D. Margolese, G. Stucky, P. Petroff, *Phys. Rev. B*, 1995, **52**, 2285.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 listopada 1999





# MODELOWE OBLICZENIA KWANTOWOMECHANICZNE W CHEMII

STRUKTURA, WIDMA OSCYLACYJNE,  
PRZESUNIĘCIA CHEMICZNE I EFEKT IZOTOPOWY  
W PRZESUNIĘCIACH CHEMICZNYCH

## MODEL QUANTUM-MECHANICAL CALCULATIONS IN CHEMISTRY

STRUCTURE, VIBRATIONAL SPECTRA, CHEMICAL SHIFTS  
AND ISOTOPE EFFECTS ON CHEMICAL SHIFTS

**Jens Abildgaard, Poul Erik Hansen**

*Department of Life Sciences and Chemistry, Roskilde University  
P.O. Box 260, DK-4000 Roskilde, Denmark; E-mail: POULERIK@ruc.dk*

---

Abstract

Modele

Zadania i perspektywy

Metoda orbitali molekularnych

Programy

Komputery

Aldehyd salicylowy

Metody

Zależności od bazy funkcyjnej

Energia

Struktura geometryczna cząsteczki

Częstości w podczerwieni

Skalowanie liniowe

Stałe ekranowania jąder  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$

Wykresy różnic

Deuterowy efekt izotopowy w przesunięciu chemicznym

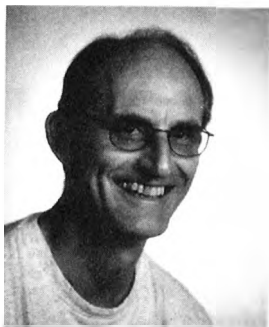
Dwa wkłady do efektu izotopowego:  $d\sigma_i/dR_{X-H}$  oraz  $\Delta R_{X-H(D)}$

Konkluzje

Dane bibliograficzne

Piśmiennictwo cytowane

---



**Poul Erik Hansen** ukończył Uniwersytet w Århus (Dania) w 1974 r. Jego praca dyplomowa była poświęcona badaniu policyklicznych węglowodorów aromatycznych za pomocą techniki NMR.

Pracował jako Royal Society Fellow w Mill Hill w Londynie oraz w Edmonton w Kanadzie jako tzw. post-doc. Następnie został zatrudniony w charakterze associate professor na Uniwersytecie w Roskilde (Dania), gdzie obecnie jest profesorem zwyczajnym chemii bioorganicznej.

Jego zainteresowania naukowe dotyczą spektroskopii NMR cząsteczek aktywnych biologicznie, w tym białek, oraz cząsteczek interesujących z punktu widzenia ochrony środowiska — jak kwasy huminowe.

Profesor Hansen był przewodniczącym Duńskiego Towarzystwa Spektroskopii Molekularnej oraz Duńskiego Towarzystwa Chemicznego. Pracował jako visiting professor na uniwersytetach w Sydney i Nowej Południowej Walii w Australii.



**Jens Abildgaard** ukończył Uniwersytet w Roskilde w 1999 r. Jego praca dyplomowa dotyczyła wykorzystania techniki NMR oraz metod komputerowych w badaniu cząsteczek z wiązaniem wodorowym, w tym białek.

---

**ABSTRACT**

The paper reviews quantum chemical methods, *ab initio* as well as semiempirical methods based on the well investigated molecule, salicylaldehyde. The discussion is focused on determination of structure, calculation of vibrational frequencies, NMR chemical shifts and isotope effects on the latter.

The various schemes, restricted Hartree-Fock (RHF), RHF including second order electron correlation and a series of old and new density functional theory (DFT) methods are compared with well known semiempirical methods like AM1, PM3, CNDO, etc. Add to this the multitude of basis sets. The comparisons are made with respect to time and space requirements, convergence and quality of results.

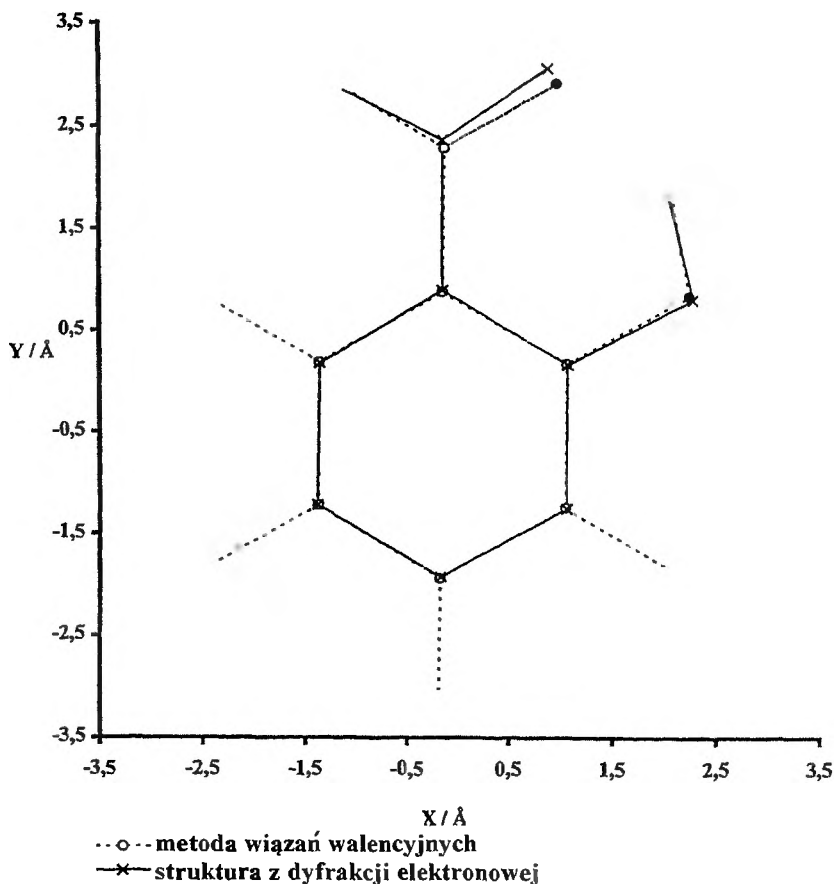
A goal of the present paper is to find a molecular orbital method that in general will calculate both geometries and spectroscopic data as well.

---

## MODELE

Jakość używanych w chemii modeli może być scharakteryzowana przez ich zdolność do przewidywania własności nowych związków, takich jak np. struktura molekularna czy energia. Bardzo precyzyjnym testem obliczeń, np. metodą orbitali molekularnych, jest możliwość dokładnego przewidywania danych spektroskopowych.

Jeden z pierwszych modeli stosowanych w chemii — teoria wiązań walencyjnych — niespodziewanie dobrze opisuje strukturę cząsteczek, mimo że oparty jest na prostym zestawie empirycznie określonych reguł (rys. 1).



Rys. 1. Porównanie struktury geometrycznej molekuly aldehydu salicylowego obliczonej za pomocą modelu wiązań walencyjnych (VB; długości wiązań  $R_{xy} = \frac{1}{2} R_{xx} + \frac{1}{2} R_{yy}$ , kąty walencyjne —  $sp^2 = 120^\circ$ ,  $sp^3 = 109^\circ$ ) oraz uzyskanej eksperymentalnie metodą dyfrakcji elektronowej w fazie gazowej [40]

Ten przykład ilustruje jeden z aspektów modeli używanych w chemii. Model nie musi być uniwersalnie poprawny, tzn. dany model nie musi opisywać wszystkich istotnych cech molekuł. Bardziej precyzyjny model orbitali molekularnych pozwala na ilościowe i bardziej szczegółowe odtworzenie własności cząsteczek, jak np. wibracyjny model efektu izotopowego omawiany w dalszej części pracy. Z drugiej jednak strony model orbitali molekularnych ma częściowo charakter „czarnej skrzynki”, przez co zmniejsza możliwość intuicyjnego wnioskowania, co często umożliwia model prostszy.

Porównanie eksperymentu z danymi obliczonymi jest zagadnieniem podstawowej wagi we wszystkich dziedzinach wiedzy, gdzie modele są stosowane. Przedstawiony w pracy materiał daje przegląd obliczeń półempirycznych i *ab initio* w zastosowaniu do grupy zbliżonych zagadnień dotyczących określenia struktury geometrycznej cząsteczek, częstości oscylacyjnych, ekranowania jądra (przesunięć chemicznych) oraz deuterowego efektu izotopowego w przesunięciach chemicznych. Mimo ich złożoności i konieczności wykonywania skomplikowanych obliczeń zarówno metody półempiryczne, jak i *ab initio* są obecnie szeroko dostępne. W większości laboratoriów chemicznych znajdują się komputery zdolne do prowadzenia obliczeń dających dokładne informacje o aktualnych problemach chemicznych, w wielu przypadkach zdolne do rozwiązania bardzo specyficznych zadań.

Jakość współczesnych metod *ab initio* w obliczeniach widm IR [1–4] oraz NMR [5–11], wykorzystujących średniej wielkości bazy funkcyjne, jest tak wysoka, że pozwala przypisać pasma absorpcyjne indywidualnym modom wibracyjnym [1, 2]. Siła diagnostyczna metod obliczeniowych w określeniu ekranowania jądra w NMR (przesunięć chemicznych) jest zgodnie z naszym doświadczeniem taka, że przypisania mogą być dokonane bezpośrednio na podstawie wartości obliczonych i pozwalają skorygować błędne przypisania eksperymentalne.

Szczegółowo badano efekt izotopowy zamiany wodór/deuter na wartości przesunięć chemicznych w NMR, głównie w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR. Wykazano, że występują duże zmiany w aromatycznych związkach *orto*-hydroksyacetylowych z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym, gdy zastąpi się wodór w ugrupowaniu hydroksylowym przez deuter [4, 12–26]. W otrzymanych wynikach można zauważyć wiele regularności wiążących deuterowy efekt izotopowy w *o*-hydroksyacetonach z takim efektem w aldehydzie salicylowym i w estrach kwasu *o*-hydroksybenzoesowego [17]. Deuterowe efekty izotopowe układów z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym są zależne od takich parametrów, jak odległość  $\text{O}\cdots\text{O}$  ( $R_{\text{O}\cdots\text{O}}$ ), i mogą być dlatego wykorzystane jako miara siły wiązania wodorowego [5, 12–26].

Metody teoretyczne mogą dać podstawy do testowania nowych idei w interpretacji fizycznej obserwowanych trendów eksperymentalnych w dziedzinie wpływu podstawienia izotopowego na przesunięcia chemiczne.

## ZADANIA I PERSPEKTYWY

W dalszej części pracy zostanie przeprowadzona selekcja modeli kwantowomechanicznych w zależności od dokładności w przewidywaniu znalezionych eksperymentalnie struktur i danych spektroskopowych. Wybrany układem chemicznym są aromatyczne związki *o*-hydroksyacylowe, których przykładem jest aldehyd salicylowy (rys. 1).

Obliczenia energii i struktury geometrycznej cząsteczek są centralnym problemem w ocenie jakości metod teoretycznych. Z drugiej strony częstości są obliczane na podstawie stałych siłowych, które są drugimi pochodnymi energii elektronowej względem zmian współrzędnych atomów. Oznacza to, że stałe siłowe mogą być określane i wykorzystywane do obliczeń przejść oscylacyjnych jedynie dla konfiguracji jąder w pobliżu minimum energetycznego. Efekty izotopowe w ekranowaniu jądra zależą od pierwszej pochodnej przesłaniania jądrowego względem zmian długości wiązań i kątów walencyjnych (o czym dalej). Warunkiem wstępnym w tych obliczeniach jest realistyczna ocena samej wielkości ekranowania jądrowego.

Nie jest oczywiste, czy obliczone wartości różnych parametrów, takich jak struktura geometryczna cząsteczek, częstości przejść oscylacyjnych lub ekranowanie jąder w NMR, są równie dobrze reprodukowane przez tę samą metodę obliczeniową. Co więcej, może się zdarzyć, że błędy systematyczne w obliczeniach struktury geometrycznej mogą być skompensowane przez systematyczne błędy w trakcie obliczenia własności spektralnych. Taki przykład może być pokazany przy okazji obliczeń częstości IR za pomocą metody AM1 (zob. dalej). Głównym celem opracowania jest znalezienie takiej wersji metody orbitali molekularnych, która daje poprawne rezultaty dla wymienionych własności spektroskopowych przy uwzględnieniu nakładu pracy w obliczeniach.

## METODA ORBITALI MOLEKULARNYCH

Testowano dobrze znane metody półempiryczne, takie jak: AM1 [25], PM3 [26], CNDO [27], MNDO [28] MINDO3 [29], INDO [30], a także takie techniki *ab initio*, jak ograniczona metoda Hartree-Focka (*Restricted Hartree-Fock*, RHF) [31] oraz z włączeniem korelacji elektronowej metoda drugiego rzędu Mollera-Plesseta (MP2) [32], jak również wiele starszych i nowych wariantów metody funkcyjności gęstości (DFT) [33, 34]. Najlepsze z tych ostatnich badano również w zakresie małych baz funkcyjnych. Intencją była pomoc w poszukiwaniu adekwatnych metod kwantowomechanicznych przy uwzględnieniu bazy komputerowej, złożoności problemu i wymaganej dokład-

ności przy rozwiązywaniu konkretnego problemu. Metody mechaniki molekularnej, używane rutynowo do określenia i uściślenia struktur makrocząstek, takich jak proteiny, nie będą uwzględnione. Nie będą również rozpatrywane bardziej zaawansowane metody korelacji elektronowej niż DFT i MP2 [32]. Metody korelacji elektronowej wyższego rzędu, takie jak: metoda całkowitej przestrzeni aktywnej – *Complete Active Space* (CAS) [35], oddziaływań konfiguracyjnych (CI) [36], kwadratowa metoda mieszania konfiguracji – *Quadratic Configuration Interaction* (QCI) [37], metoda sprzężonych klasterów – *Coupled Cluster* (CC) [38] i metoda pełnych oddziaływań konfiguracyjnych (*Full CI*) są metodami, które wymagają tak wielkich mocy komputerowych, że większość cząsteczek, które interesują fizyków, chemików organicznych czy nieorganicznych w obecnej chwili nie może być wzięta pod uwagę. Obliczenia nie będą też testowane w dużych bazach funkcyjnych, jakie są używane w bardzo dokładnych obliczeniach, takich jak metody korelacji elektronowej wyższych rzędów lub takie, które są używane głównie do obliczeń dla cząsteczek z atomami z trzeciego okresu układu okresowego lub wyższych.

Wybór metody wynika z chęci pokazania technik przydatnych dla chemika eksperymentatora. Metody DFT są na tyle poprawne, że konkurują z powodzeniem z bardziej czasochłonnymi i droższymi metodami, jak MP2, a w większości przypadków również z metodami CAS, CI, QCI i CC. Nie spodziewamy się istotnej poprawy wyników przy zastosowaniu większych baz funkcyjnych niż ważna i często używana gaussowska baza z rozszczepionymi funkcjami walencyjnymi typu double-zeta 6-31G(d) z funkcjami polaryzacyjnymi na atomach drugiego i wyższych okresów (o liczbie kwantowej  $l$  co najmniej wyższej o 1 od tej, która odpowiada pobocznej liczbie kwantowej powłoki walencyjnej).

## PROGRAMY

Używanym programem był Gaussian 94 [39]. Program ten jest łatwo dostępny za rozsądną cenę dla placówek akademickich i może być stosowany na komputerach od typu PC aż do najbardziej zaawansowanych komputerów wektorowych z wieloma procesorami. Gaussian 94 jest równocześnie łatwo rozszerzalnym pakietem, który zawiera najwyższą liczbę opublikowanych wariantów metody orbitali molekularnych. Z doświadczenia wiadomo, że dystrybutor tego programu szybko wprowadza ulepszenia i koryguje błędy, których nigdzie nie brakuje.

Gaussian 94 jest starszym programem napisanym w Fortranie z rozbudowanym zespołem tablic końcowych zawierających dane do wykorzystania z kilkoma bezpośrednimi interfejsami dla wizualizacji wyników. Pewne niedo-

godności z tym związane będą mogły być łatwo usunięte w nowym, zintegrowanym programie Windows opartym na programie Gaussview. Jedną z bardzo ważnych zalet programu Gaussian 94 są ogólnie efektywne algorytmy i bardzo efektywne procedury optymalizacji struktury geometrycznej. Ukazał się również program Gaussian 98.

## KOMPUTERY

Czas wykorzystania procesora (CPU) jest ważnym parametrem w ocenie precyzji i efektywności obliczeń prowadzonych różnymi metodami. Wszystkie przedstawione obliczenia zostały wykonane na jednym typie komputerów, pracującym z jednym tylko zadaniem. Obliczenia zostały przeprowadzone na komputerze IBM SP2 R 6000 z 133 MHz zegarem 595-CPU (256-bitowa szyna) bez drugiego poziomu cache i z pamięcią 2 GB. Zgodnie z doświadczeniem wszystkie te obliczenia mogłyby być przeprowadzone na 200–300 MHz-owym PC-cie z 0,5–1 Mb cache drugiego poziomu, co ma duży wpływ na efektywność obliczeń.

Przy porównywaniu czasu CPU przy wykorzystaniu różnych programów czy komputerów trzeba wziąć pod uwagę rozmiar dostępnej pamięci i aktualnie używanej przez program na każdym etapie odpowiednich obliczeń.

## ALDEHYD SALICYLOWY

Aldehyd salicylowy (2-hydroksybenzaldehyd) został wybrany z kilku powodów. Najważniejszym z nich jest dostępność eksperymentalnych danych strukturalnych i spektroskopowych. Opublikowano ostatnio strukturę tego związku w fazie gazowej, uzyskaną metodą dyfrakcji elektronowej [40]. Wyniki te pokazują, że cząsteczka jest płaska i nie pozostawiają żadnych wątpliwości co do podstawowych danych strukturalnych. Występuje tu wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe o umiarkowanej sile. Precyzyjna znajomość struktury geometrycznej wiązania wodorowego jest bardzo ważna. Wiązanie wodorowe modyfikuje dane spektralne, których odtworzenie staje się testem poprawności obliczeń struktury molekularnej i elektronowej. Dane IR zarówno dla próbek OH, jak i OD są dostępne w pracach [4, 41, 42]. Przypisania widm  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR są dostępne w literaturze [43]. Deuterowy efekt izotopowy w przesunięciach widm  $^{13}\text{C}$  [12, 13, 17], jak również pierwszorzędowy efekt izotopowy [44] były również wyznaczone dla tego związku.







## METODY

W obliczeniach wykorzystywanych jest wiele metod *ab initio* i półempirycznych dla układów zamkniętopowłokowych. Dla najlepszej z ostatnich (B3PW91, zob. dalej) zmieniano również bazę funkcyjną, testując wszystkie bazy funkcyjne poniżej 6-31G(d), które były dostarczone wraz z programem.

Spośród metod półempirycznych wymienić można: CNDO [27], INDO [30], MNDO [28], MINDO3 [29], AM1 [25] i PM3 [26].

Klasyczną metodą obliczeń *ab initio* jest metoda RHF [31], która może być również sprzężona z korelacją ruchu elektronów w tzw. metodzie MP2 = FULL(MP2) [32].

Podobnie, metody DFT mogą być podzielone na dwie grupy: w pierwszej występuje funkcjonal wymienny – może nim być albo zaproponowany przez Slatera funkcjonal wymienny lokalnej gęstości spinowej (S) [33] czy też zaproponowany przez Beckego w 1988 r. [45] człon wymienny, który zawiera kombinację slaterowskiego członu wymiennego z poprawką na gradient gęstości elektronowej (B), lub też połączony z funkcjonalem Perdewa korelacji elektronowej lokalnej (PL) [46], Perdewa i Wanga z 1991 r. [47] gradientowo korygowanym funkcjonalem korelacyjnym (PW91), czy też Vosko–Wilka–Nussaira (nazywanym też *Local Spin Density*), (VWN5) [48]. Bardziej złożony jest RHF/DFT 3-parametrowy hybrydowy funkcjonal (B3PW91 [34]), w którym pewna porcja energii wymiennej z metody RHF jest uwzględniona w funkcjonale BPW91.

Podsumowując, najczęściej wybieranymi metodami *ab initio* są: RHF, MP2, S, SVWN5, B, BPL, BPW91, B3PW91, wszystkie wykorzystujące gausowską bazę 6-31G(d) [49] z funkcją polaryzacyjną *d* na ciężkich atomach. W opisie rysunków odwoływano się do poszczególnych wersji metody *ab initio*.

## ZALEŻNOŚCI OD BAZY FUNKCYJNEJ

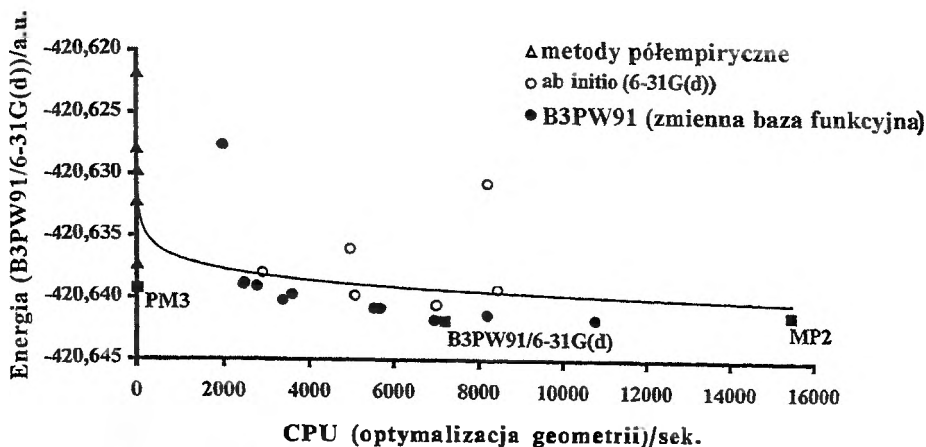
Testowano następujące bazy funkcyjne (w metodzie B3PW91): STO-3G, 3-21G, 4-21G, 4-21G(d), 4-21G(d,p), 4-31G, 4-31G(d), 4-31G(d,p), 6-21G(d), 6-31G oraz 6-31G(d). Wybór baz funkcyjnych nie jest pełny, ale daje dużą różnorodność funkcji. Do przeanalizowania skutków zmian baz funkcyjnych użyto metody B3PW91 dlatego, że okazała się ona najlepsza z metod DFT w wielu badaniach poświęconych widmom IR [50–52] i NMR [11, 53]. Baza funkcyjna 6-31G(d) jest daleka od granicy Hartree–Focka. Należy dodać, że używane bazy funkcyjne są zoptymalizowane dla obliczeń RHF; baza funkcyjna 6-31G(d) jest jednak dobrze zrównoważona i często używana w odniesieniu do cząsteczek organicznych o rozmiarze aldehydu salicylowego.

## ENERGIA

Energia elektronowa odpowiadająca strukturom geometrycznym optymalizowanym w różny sposób była obliczana (bez optymalizacji struktury) za pomocą metody B3PW91 w bazie 6-31G(d). W tej bazie dla struktur aldehydu salicylowego uzyskanych za pomocą małych baz funkcyjnych otrzymywano zwykle wyższe energie niż w przypadku obliczeń metodą B3PW91/6-31G(d), bez optymalizacji geometrii w tej ostatniej metodzie. Z rys. 2 widać, że jakość struktury uzyskanej za pomocą metody PM3 jest wyraźnie najlepsza w odniesieniu do czasu obliczeń oraz że energia B3PW91/6-31G(d) obliczona dla geometrii PM3 jest porównywalna z obliczoną przy wykorzystaniu metod *ab initio*. Trzeba jednak zauważyć, że przyczyną może być w pewnym stopniu fakt, że aldehyd salicylowy czy podobne struktury mogły być użyte w procedurze kalibracji metody PM3 [54].

Tabela 2. B3PW91. Obliczona energia elektronowa aldehydu salicylowego (a.u.) dla różnych geometrii

Metoda optymalizacji strukt. geometr./Baza funkc.	B3PW91/6-31G(d)	B3PW91/Baza funkc.
B3PW91/6-31G(d)	-420,6418	-420,6418
B3PW91/4-31G(d)	-420,6417	-420,2364
B3PW91/4-31G(d,p)	-420,6417	-420,2504
B3PW91/4-21G(d,p)	-420,6413	-419,9438
MP2=FULL/6-31G(d)	-420,6413	
B3PW91/6-21G(d)	-420,6408	-420,3083
B3PW91/4-21G(d)	-420,6408	-419,9277
BP W/6-31 G(d)	-420,6405	
B3PW91/4-31G	-420,6402	-420,0890
SVWN5/6-31G(d)	-420,6398	
B3PW91/6-31G	-420,6397	-420,5270
PM3	-420,6393	
BPL/6-31G(d)	-420,6392	
B3PW91/3-21G	-420,6391	-418,3287
B3PW91/4-21G	-420,6389	-419,7551
B3PW91/6-21G	-420,6388	-420,1641
RHF/6-31G(d)	-420,6380	
AMI	-420,6373	
S/6-31G(d)	-420,6360	
CNDO	-420,6322	
B/6-31G(d)	-420,6306	
MNDO	-420,6297	
INDO	-420,6279	
B3PW91/STO-3G	-420,6276	-415,2936
MINDO3	-420,6218	



Rys. 2. Zależność energii obliczonej metodą B3PW91/6-31G(d) dla struktury geometrycznej uzyskanej w różnych procedurach optymalizacyjnych od czasu CPU; dane znajdują się w tab. 2

## STRUKTURA GEOMETRYCZNA CZĄSTECZKI

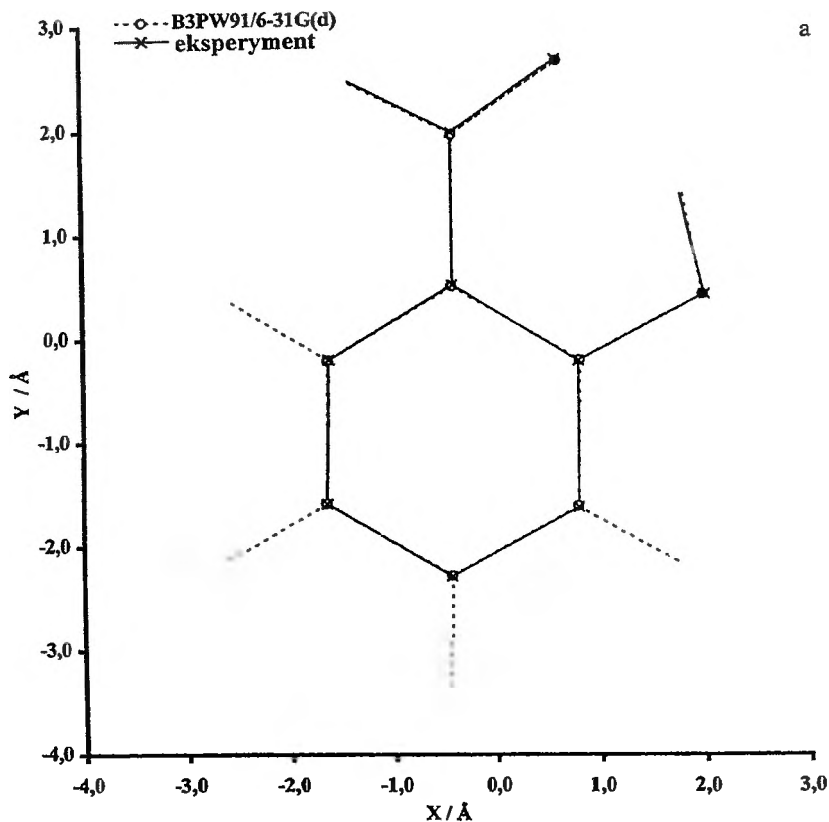
Dokładność struktury uzyskanej doświadczalnie za pomocą dyfrakcji elektronowej w fazie gazowej nie jest tak dobra jak w niskotemperaturowych pomiarach rentgenografii strukturalnej, z drugiej jednak strony nie jest zaburzona przez siły upakowania kryształu. Otrzymane w fazie gazowej parametry geometryczne dla wodoru aldehydowego i hydroksylowego są realistyczne, co często nie jest spełnione w strukturze rentgenowskiej o niskiej rozdzielczości [55]. Jak wspomniano, struktura znaleziona doświadczalnie jest płaska, w ramach błędu eksperymentalnego. Długości wiązań i kąty walencyjne zostały przetransportowane do współrzędnych atomów, dla łatwiejszego porównania z wynikami obliczeń strukturalnych (tab. 1).

Wszystkie prezentowane dalej optymalizacje struktury geometrycznej rozpoczynano od tej samej struktury początkowej. Długości wiązań: C—C 1,4, C—O 1,35, C=O 1,25, C—H 1,1 i O—H 1Å. Atomy węgla i tlenu o hybrydyzacji  $sp^2$  miały kąty walencyjne równe  $120^\circ$ , atom tlenu grupy COH o hybrydyzacji  $sp^3$  ma wartość kąta walencyjnego  $109^\circ$ , który jest również parametrem w modelu wiązań walencyjnych (*valence bond*) na rys. 1. Wszystkie optymalizacje wykonano za pomocą programu Gaussian 94 przy użyciu analitycznych gradientów energii w stosunku do zmiany współrzędnych atomów.

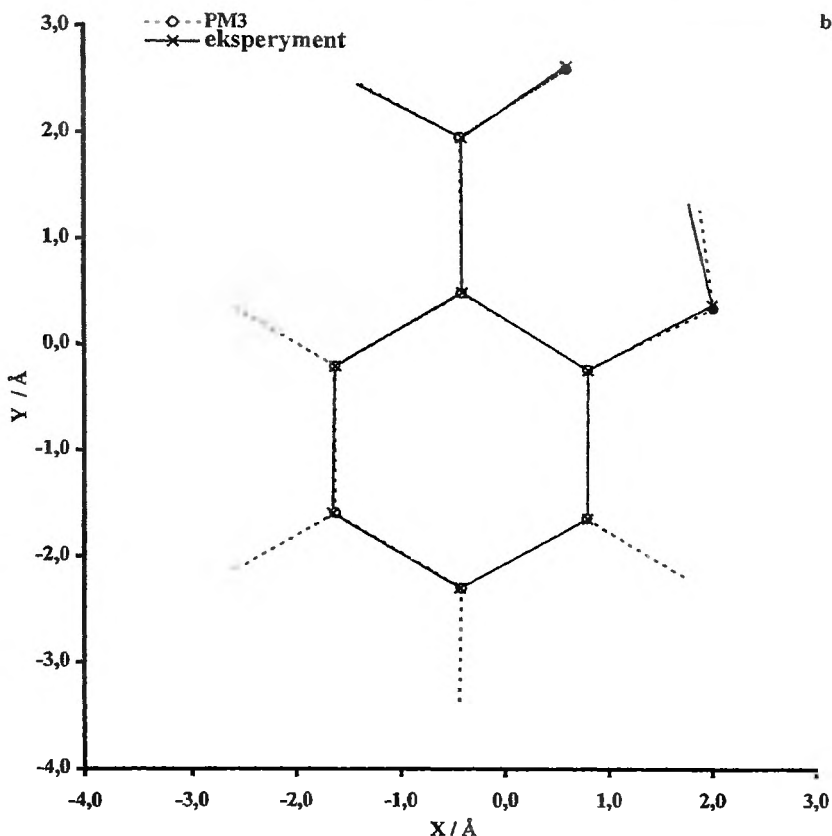
Obliczone struktury okazały się płaskie. W obliczeniach nie stwierdzono urojonych wartości częstości — nie uzyskano ujemnych stałych siłowych w analizie współrzędnych normalnych.

Porównywanie obliczonej struktury z eksperymentalną prowadzono poprzez obrót i translację obliczonej struktury tak, aby zminimalizować sumę odległości odpowiednich ciężkich atomów, włączając w to położenie wodorów formylowego i hydroksylowego. Na rys. 3a przedstawiono strukturę eksperymentalną i rzut najlepszej z obliczonych struktur. Najmniejsze odchylenia uzyskuje się dla struktury obliczonej za pomocą metody B3PW91/6-31G(d), ale również struktura PM3 jest atrakcyjną alternatywą dzięki znacznie krótszemu czasowi obliczeń (por. rys. 3b). Na rys. 4 przedstawiono różnice między teoretyczną i eksperymentalną strukturą względem czasu procesora (CPU).

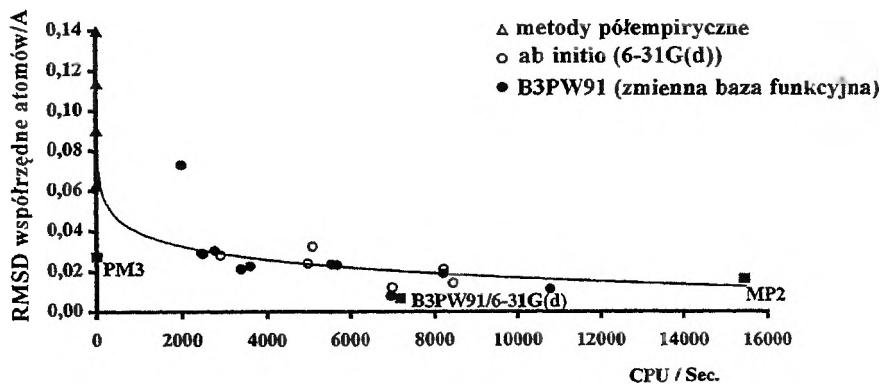
Zależności odchylenia standardowego RMSD długości wiązań i kątów walencyjnych mają bardzo podobne przebiegi, tak że nie można powiedzieć, który z tych parametrów wnosi większy wkład do odchyżeń. Obliczenia wykonane metodą B3LYP opisano w pracy [4].



Rys. 3a. Rzut struktur obliczonych metodą B3PW91/6-31G(d) (linia przerywana) na strukturę uzyskaną metodą dyfrakcji elektronowej (linia ciągła) [40]



Rys. 3b. Rzut struktur obliczonych metodą PM3 (linia przerywana) na strukturę uzyskaną metodą dyfrakcji elektronowej (linia ciągła) [40]



Rys. 4. Zależność standardowych (RMSD) odchyłek współrzędnych atomów C, O i H-aldehydowego i hydroksylowego dla geometrii obliczonych za pomocą różnych metod optymalizacyjnych od geometrii eksperymentalnej względem czasu obliczeń (CPU); wykorzystano dane z tab. 3

Tabela 3. Odchylenie standardowe (RMSD) między położeniami poszczególnych atomów w strukturze obliczonej i strukturze eksperymentalnej [40] [Å]

Metody optymalizacji geometrii/ Baza funkcyjna	Czas/CPU [s]	Wszystkie atomy	Tylko atomy H	Tylko atomy C i O
B3PW91/6-31G(d)	7194	0,0066	0,0060	0,0102
B3PW91/4-31G(d)	6968	0,0078	0,0082	0,0100
B3PW91/4-31G(dp)	10785	0,0114	0,0124	0,0095
BPW/6-31G(d)	7003	0,0121	0,0092	0,0117
BPL/6-31G(d)	8453	0,0144	0,0089	0,0161
MP2/6-31G(d)	15469	0,0163	0,0068	0,0185
B3PW91/4-21G(dp)	8215	0,0190	0,0198	0,0137
B/6-31G(d)	8220	0,0211	0,0165	0,0170
B3PW91/4-31G	3383	0,0213	0,0147	0,0222
B3PW91/6-31G	3603	0,0227	0,0115	0,0266
B3PW91/6-21G(d)	5685	0,0233	0,0209	0,0216
B3PW91/4-21G(d)	5550	0,0235	0,0212	0,0218
S/6-31G(d)	4976	0,0240	0,0170	0,0196
PM3	14	0,0274	0,0103	0,0338
HF/6-31G(d)	2899	0,0281	0,0114	0,0286
B3PW91/6-21G	2475	0,0287	0,0270	0,0233
B3PW91/4-21G	2453	0,0292	0,0277	0,0235
B3PW91/3-21G	2762	0,0305	0,0292	0,0245
SVWNS	5096	0,0325	0,0301	0,0277
AMI	15	0,0625	0,0330	0,0763
CNDO	5	0,0632	0,0560	0,0560
B3PW91/STO-3G	1987	0,0730	0,0468	0,0797
INDO	7	0,0901	0,0808	0,0770
MNDO	16	0,1137	0,0771	0,1292
MINDO3	16	0,1396	0,1043	0,1515

## CZĘSTOŚCI W PODCZERWIENI

Pasma absorpcyjne w podczerwieni mogą być przypisane przejściom o różnych klasach symetrii dla symetrycznych, zorientowanych w przestrzeni próbek [1, 56, 57]. Co więcej, poprzez podstawienie izotopowe można z wielkości stosunku częstości potwierdzić przypisania (por. wyniki obliczeń przytoczone na końcu tego rozdziału). Kiedy robiono przypisania, nie znano wyników pracy [4], dlatego w widmie gazowym [41], które wykorzystano, występują pewne dodatkowe pasma, które wyeliminowano przez porównania z obliczeniami B3PW91/6-31G(d) (por. tab. 1). To w sposób naturalny polepsza korelację względem tej i innych metod DFT.

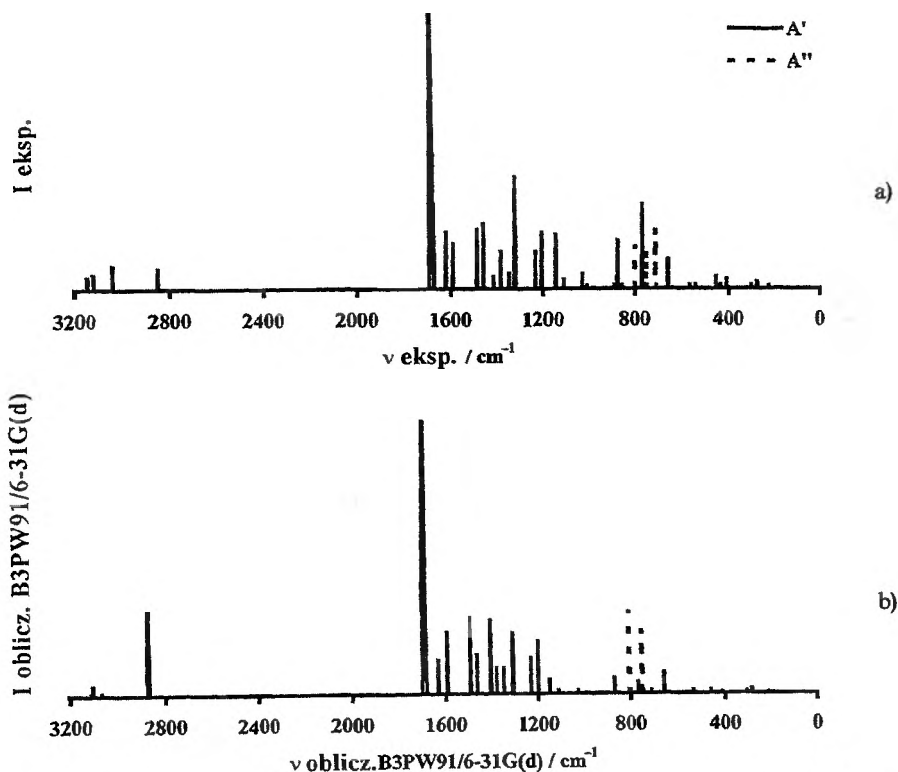
W ogólności nie ma jednak bezwzględnych przypisan częstotliwości IR i w przypadku cząsteczek o niskiej symetrii, takich jak aldehyd salicylowy, korelację obliczonych i eksperymentalnych częstotliwości dokonuje się głównie przez porównanie pasm o zbliżonych częstotliwościach przy założeniu, że nie następuje przesta-



wienie poszczególnych modów w różnych metodach obliczeń. Warunek ten nie jest jednak spełniony i nie dysponowano niezależnymi przypisaniami widma eksperymentalnego. Wykorzystanie bardziej zaawansowanych metod *ab initio* powinno poprawić obraz przez polepszenie korelacji liniowej między obliczonymi i eksperymentalnymi częstotliwościami.

Błędy w obecnym sposobie porównywania obliczonych i eksperymentalnych danych prowadzą do zmiany kolejności pasm i pogarszają korelacje. Można sztucznie poprawić liniową regresję poprzez zamianę miejscami sąsiednich sygnałów. Realną poprawę można by uzyskać w wyniku pełnego przypisania pasm lub przynajmniej poprzez określenie symetrii poszczególnych przejść.

W przeprowadzonych obliczeniach uzyskano liniowe czynniki skalujące dla różnych metod, które są podobne do podawanych w literaturze [51, 52], a rząd wielkości odchyłek standardowych jest poprawny (por. rys. 7 i tab. 4). Stwierdzono więc, że chociaż problem przypisania przejść jest poważny, to nie zaburza on ogólnego obrazu dotyczącego stosowalności modeli teoretycznych.



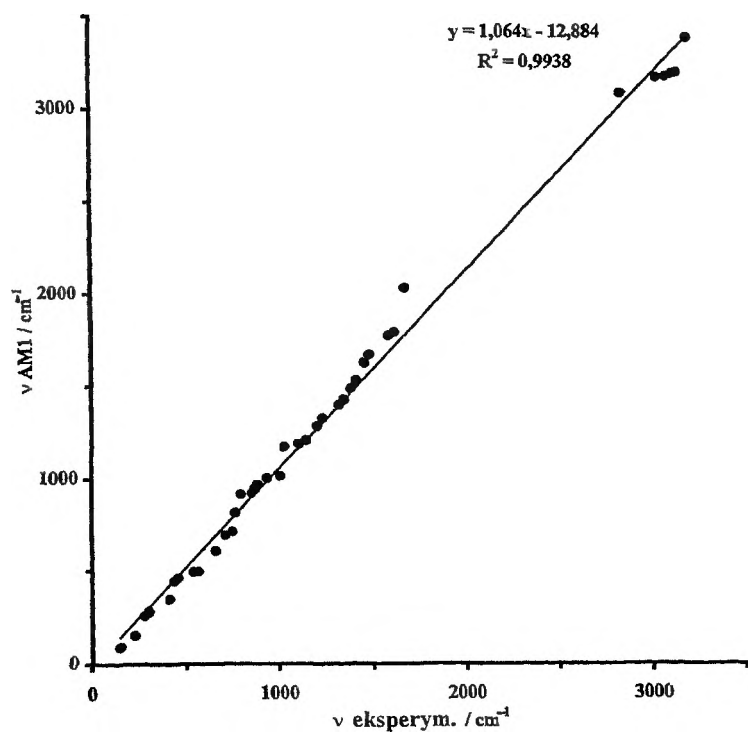
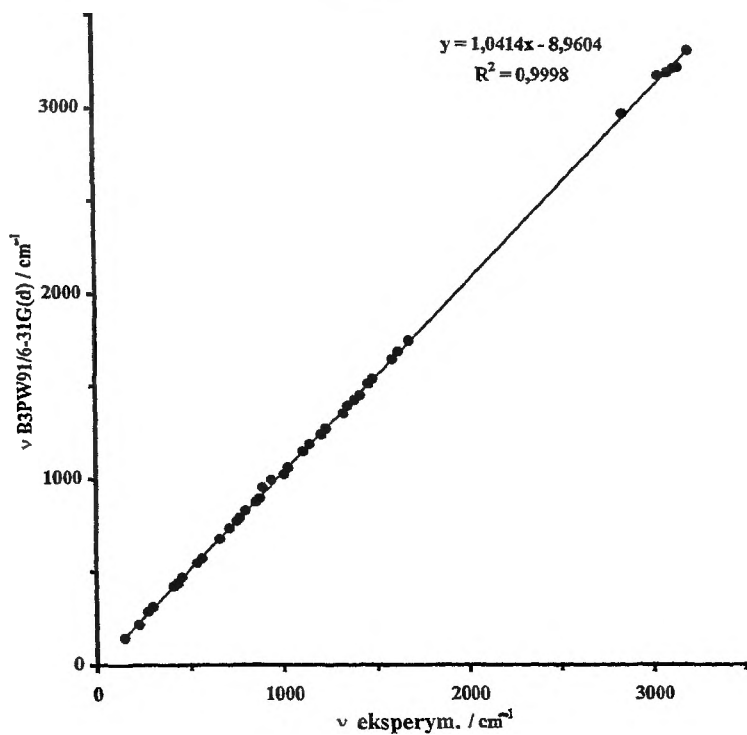
Rys. 5. a) Syntetyczne widmo eksperymentalne uzyskane z danych zamieszczonych w [41]; b) widmo obliczone techniką B3PW91/6-31G(d) w przybliżeniu harmonicznym, liniowo skalowane

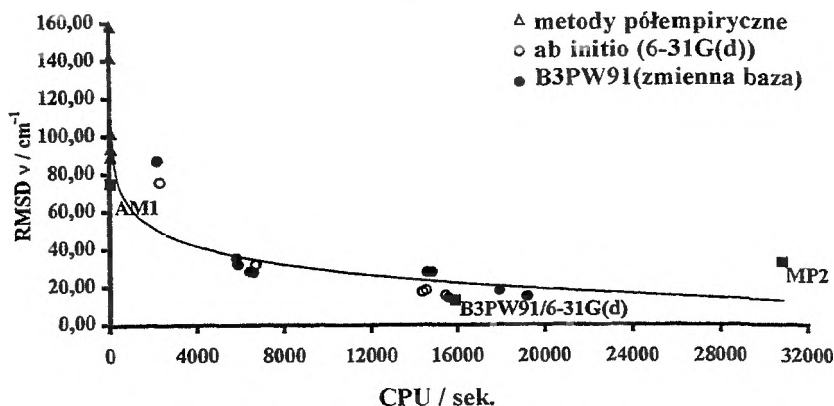
Tabela 4. Różnice między obliczonymi częstościami IR a częstościami zmierzonymi w fazie gazowej [ $\text{cm}^{-1}$ ]

Metody optymalizacji strukt. geomet./Baza funkcyjna	Czas/s	R	RMSD
B3PW91/6-31G(d)	15910	0,9998	13,0
B3PW91/4-31G(d)	15595	0,9998	14,4
B3PW91/4-31G(dp)	19218	0,9997	14,1
BPW/6-31G(d)	15480	0,9997	15,6
B/6-31G(d)	14390	0,9996	17,6
B3PW91/4-21G(dp)	17929	0,9996	18,2
BPL/6-31G(d)	14559	0,9996	18,5
B3PW91/4-21G(d)	14625	0,9990	28,0
B3PW91/6-31G	6599	0,9991	28,1
B3PW91/6-21G(d)	14833	0,9990	28,1
B3PW91/4-31G	6386	0,9990	28,5
B3PW91/6-21G	5878	0,9987	32,1
S/6-31G(d)	6681	0,9985	32,3
SVWN5	6727	0,9986	32,4
B3PW91/4-21G	5837	0,9987	32,8
MP2/6-31G(d)	30845	0,9988	33,2
B3PW91/3-21G	5801	0,9984	35,6
AM1	37	0,9938	75,1
HF/6-31G(d)	2334	0,9944	76,0
B3PW91/STO-3G	2203	0,9918	87,4
MINDO3	32	0,9932	89,2
MNDO	37	0,9922	93,6
PM3	38	0,9882	102,0
INDO	15	0,9897	141,9
CNDO	15	0,9879	158,3

Na podstawie rys. 6a widać, że najlepszą zgodność z eksperymentem wykazują wyniki uzyskane za pomocą przybliżenia harmonicznego w metodzie B3PW91/6-31G(d). Najlepszą prostą alternatywą jest metoda AM1 (rys. 6b). Rys. 7 przedstawia porównanie wielu metod. Tym razem okazuje się, że AM1 jest lepsze niż PM3, co jest zgodne z innymi doniesieniami [51]. Wynik ten jest bardzo różny od uzyskanego w obliczeniach energii i geometrii (o czym powiedziano wcześniej) i niezgodny z wynikami obliczeń przesunięć chemicznych (zob. dalej). Być może błędy systematyczne w obliczeniu geometrii metodą AM1 są kompensowane przez błędy systematyczne w obliczeniu drugiej pochodnej energii względem zmian współrzędnych atomów czy spektroskopowych stałych siłowych. Innym wyjaśnieniem mógł być silny nieporządek w przypisaniu normalnych modów będących wynikiem obliczeń.

Rys. 6. Standardowe odchylenia obliczonych metodą analizy drgań normalnych częstości IR aldehydu salicylowego: a) metodą B3PW91/6-31G(d), b) metodą AM1 od częstości eksperymentalnych widma IR zmierzonego w fazie gazowej [4, 41, 42] (zob. przypisy do tab. 1)





Rys. 7. Zależność odchyłeń standardowych obliczonych częstości IR aldehydu salicylowego od eksperymentalnych względem czasu obliczeń (CPU); dane zawarte są w tab. 4

Celowe i proste jest użycie próbek deuterowanych w grupie OH. Stosunek częstości zaburzonych przejść do częstości  $\nu(\text{OH})$ ,  $\delta(\text{OH})$  i  $\gamma(\text{OH})$  jest bliski 0,71 (odwrotność pierwiastka kwadratowego z 2, por. dalej). W obliczeniach B3PW91/6-31G(d) uzyskuje się wartości od 0,719 do 0,735.

## SKALOWANIE LINIOWE

Dość często znajduje się liniowe korelacje między obliczonymi i eksperymentalnymi danymi spektroskopowymi [51, 52]. Dla częstości w podczerwieni czynnik skalujący różni się nieznacznie od jedynki, ale linia korelacji przechodzi idealnie przez początek układu [52]. Rys. 6 wyraźnie wskazuje na słuszność stosowania liniowego skalowania, które pozwala na kompensację błędów systematycznych w obliczeniu IR.

W przypadku widm NMR oblicza się wartości przesłaniania jądrowego, które są związane z doświadczalnymi wartościami przesunięcia chemicznego zależnościami typu:

$$\delta = \alpha \cdot \sigma + \sigma_{\text{wzorca}}$$

W najlepszych metodach obliczeń  $\alpha$  zbliża się do wartości  $-1$  [5, 9, 11]. Z korelacji otrzymujemy też dodatkowy parametr, jakim jest  $\sigma$  wzorca. Wartość ta powinna zależeć od rodzaju stosowanych metod, tak jak zależy parametr  $\alpha$ .

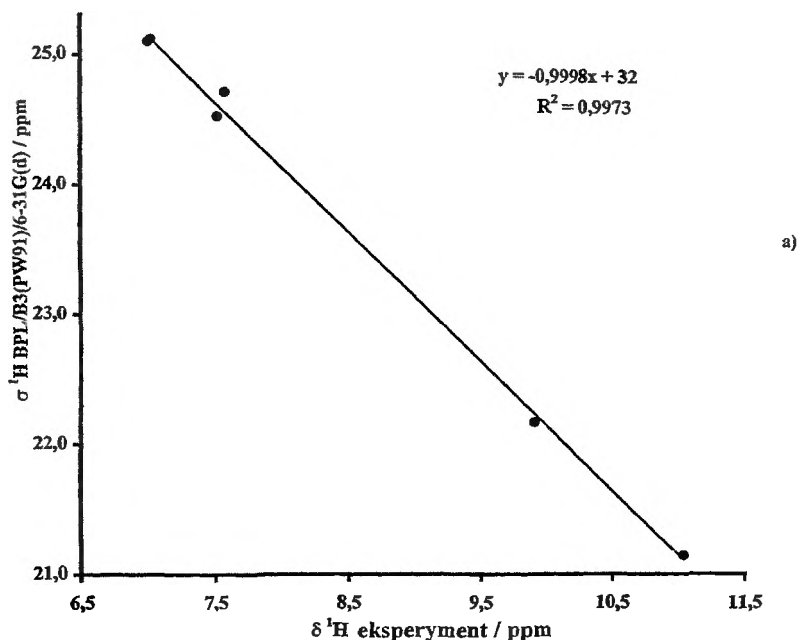
Nie ma prostego wyjaśnienia liniowości tej korelacji oraz dlaczego błędy systematyczne poszczególnych sygnałów powinny być proporcjonalne do energii przejść spektralnych. Z drugiej strony często stwierdza się taką zależność [9, 51, 52] i również w tej pracy wykazujemy jej istnienie.

STAŁE EKTRANOWANIA JĄDER  $^1\text{H}$  I  $^{13}\text{C}$ 

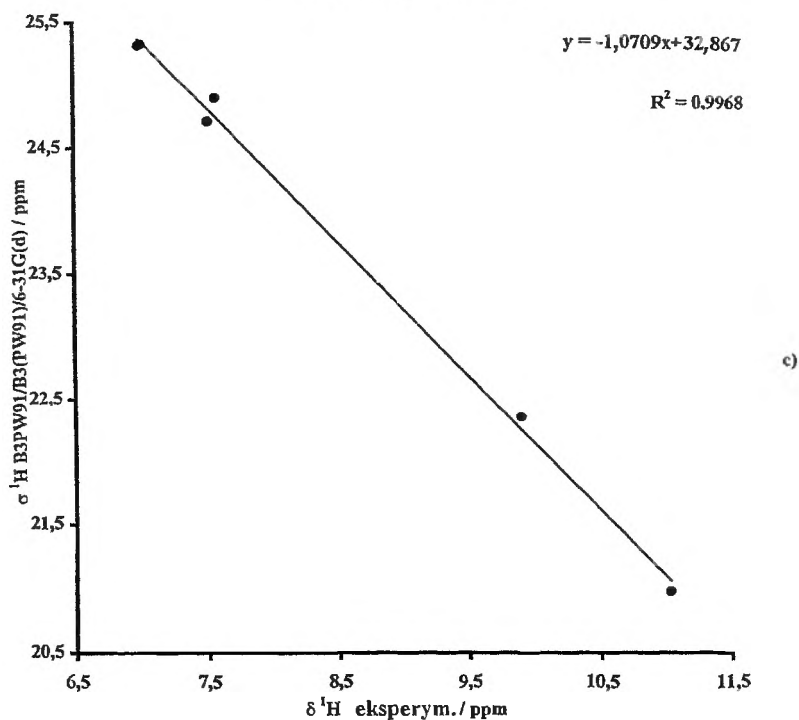
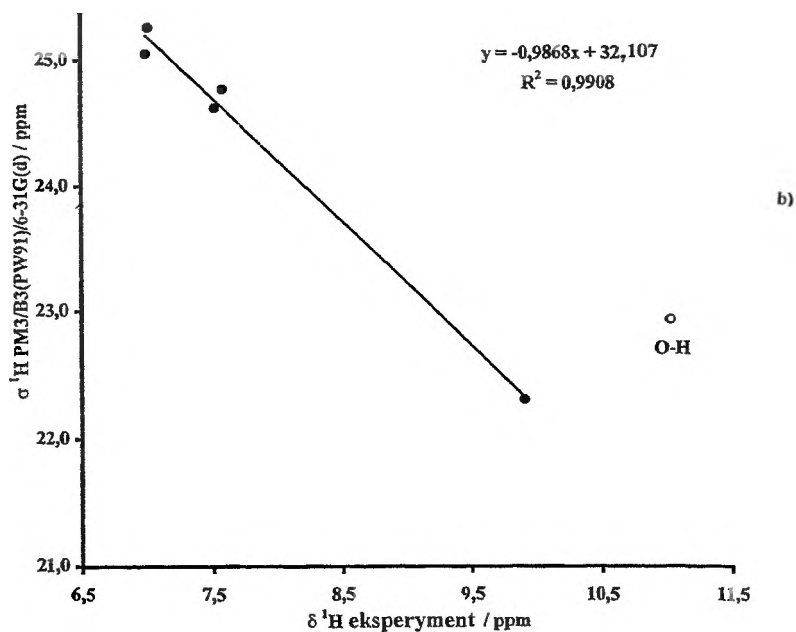
Stałe ekranowania jąder  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  są bardzo wrażliwe na zmiany geometrii cząsteczek i nawet małe zmiany w przesunięciach były używane jako indykatory zmian strukturalnych. W szczególności przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  protonu chelatowego w wewnątrzcząsteczkowych wiązaniach wodorowych były wykorzystywane do opisu geometrii wiązania wodorowego [58].

Stałe ekranowania jądra  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  obliczane za pomocą techniki *Gauge Including Atomic Orbital* (GIAO) [59] (polskie tłumaczenie nie jest ogólnie przyjęte, a w wolnym przekładzie może to być metoda „indywidualnie centrowanych orbitali atomowych”). Inną podobną metodą jest metoda *Localized Orbital/Local Origin* (LORG) [60] czy metoda *Individual Gauge for Localized Orbitals* (IGLO) [61], które są w różny sposób zmodyfikowanymi wariantami teorii Hartree–Focka (perturbacyjne metody SCF, zob. np. [62]). Trzy wymienione tu metody dają porównywalne wyniki [63].

Trzeba podkreślić, że obecne obliczenia przesunięć jądrowych metodą GIAO są tylko w pewnym stopniu hybrydą metod DFT [53], ponieważ zawie-



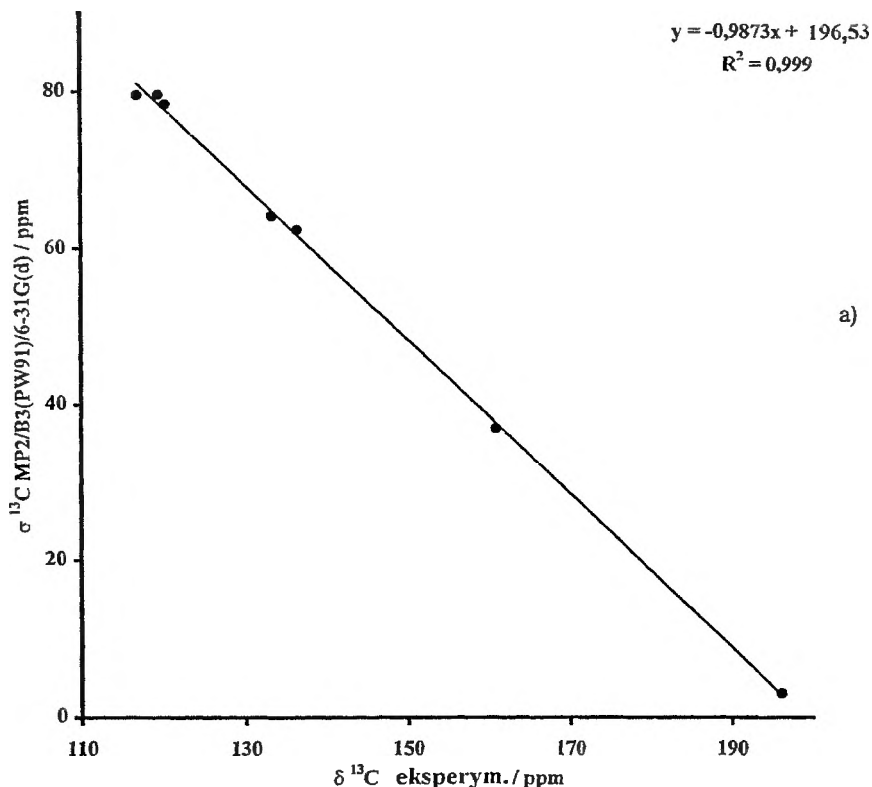
Rys. 8. a) Ekranowanie jądrowe  $^1\text{H}$  obliczone metodą GIAO B3PW91/6-31G(d) dla geometrii uzyskanych metodą BPL, względem eksperymentalnych wartości przesunięcia chemicznego  $^1\text{H}$  wyznaczonych dla aldehydu salicylowego w  $\text{CDCl}_3$  względem TMS



Rys. 8b) i 8c). Ekranowanie jądrowe  $^1\text{H}$  obliczone metodą GIAO B3PW91/6-31G(d) dla geometrii uzyskanych metodami: b) PM3 i c) B3PW91 względem eksperymentalnych wartości przesunięcia chemicznego  $^1\text{H}$  wyznaczonych dla aldehydu salicylowego w  $\text{CDCl}_3$  względem TMS

rają one tylko dwa człony wymienne hybrydowego funkcjonału DFT (B3 (PW91)). Nie są natomiast uwzględnione korelacyjne efekty w opisie oddziaływań magnetycznych, chociaż w metodzie wykorzystuje się całkowicie uzgodnione orbitale molekularne B3PW91. Może to powodować systematyczne błędy w sposób podobny, jak czyni to metoda MP2, która, przeceniając efekty korelacyjne, daje błąd systematyczny w ocenie długości wiązań. Trzeba zauważyć, że tania metoda PM3 jest złą bazą dla obliczeń przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$  (rys. 8b i 10), prawdopodobnie z powodu złej geometrii pierścienia chelatowego (zob. rys. 3b), podczas gdy większość metod daje rozsądne wartości przesunięcia chemicznego  $^{13}\text{C}$  ( $R^2 > 0,996$ ; rys. 9 i 11). Rola geometrii w takich obliczeniach była ostatnio dyskutowana przez Forsytha [8].

Można też obliczyć powierzchnię ekranowania jądrowego dla zestawu różnych konfiguracji jąder. Obliczono np. profil ekranowania względem rozciągania wiązania OH, jak również profil zmian ekranowania wzdłuż zmian



Rys. 9. a) Obliczone metodą GIAO B3(PW91)/6-31G(d) wartości  $^{13}\text{C}$  ekranowania jądrowego dla geometrii otrzymanych metodą MP2 w porównaniu z eksperymentalnymi wartościami przesunięcia chemicznego  $^{13}\text{C}$  dla aldehydu salicylowego (roztwory w  $\text{CDCl}_3$  wobec wzorca TMS)

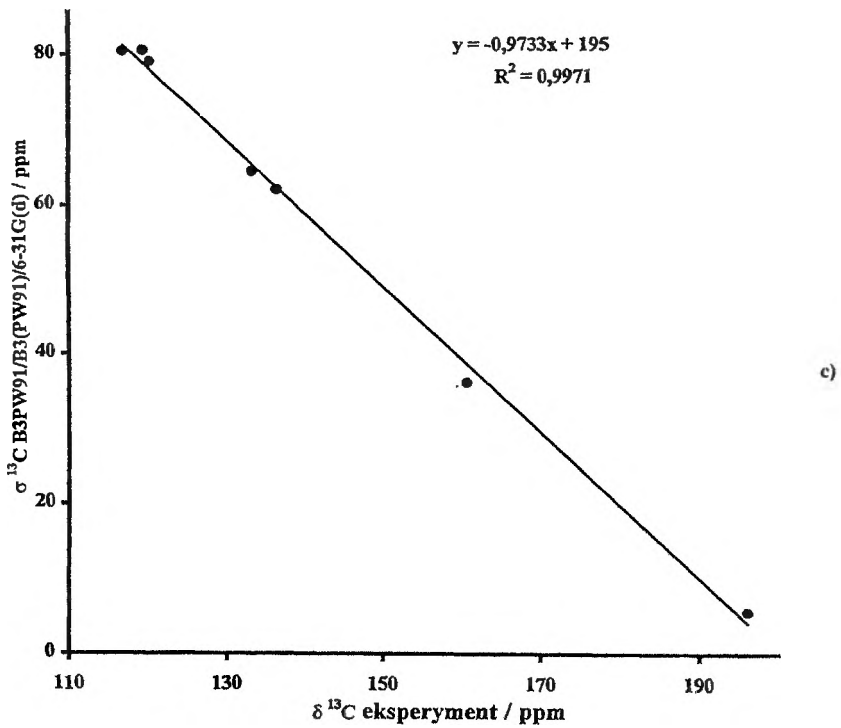
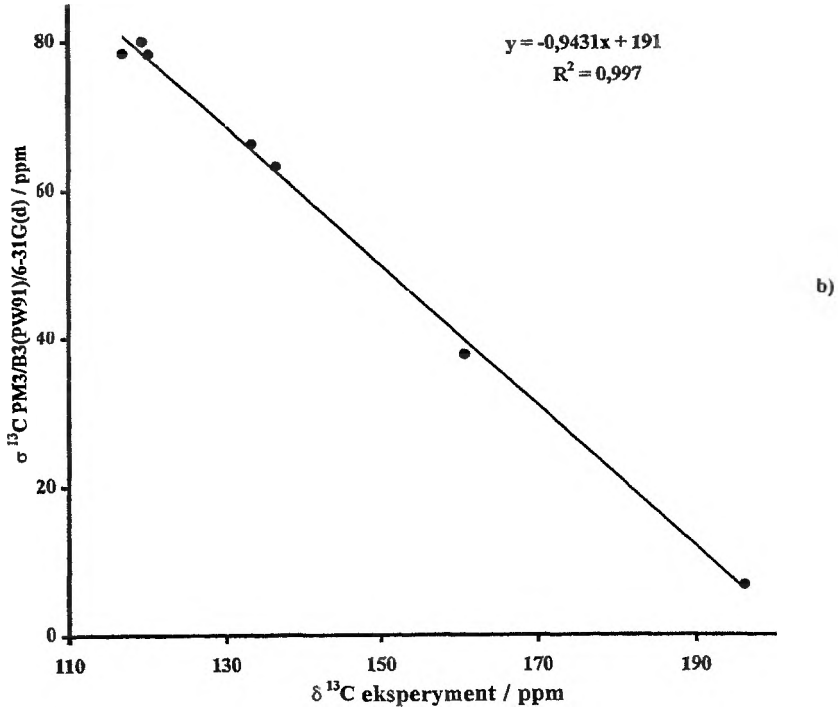




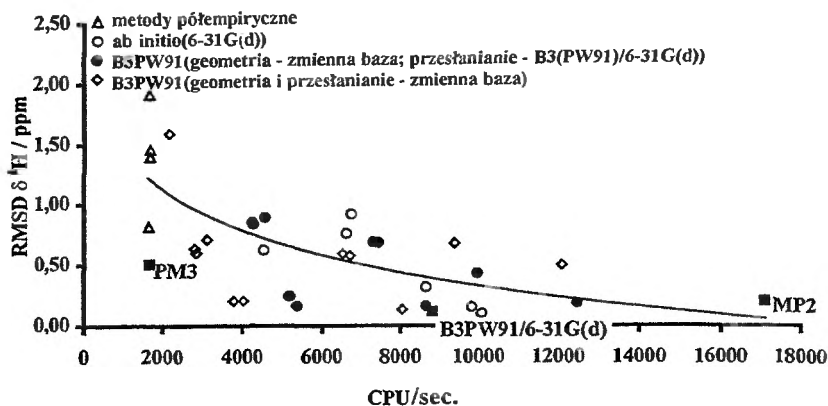
Tabela 5. B3(PW91) GIAO. Przesunięcia chemiczne; RMSD różnic między obliczonymi a eksperymentalnymi danymi dla aldehydu salicylowego [ppm]

Metoda optymalizacji struktury geometr./ baza funkcyjna	GIAO baza funkcyjna	CPU/s	<sup>13</sup> C		<sup>1</sup> H	
			R	RMSD	R	RMSD
MP2/6-31G(d)	6-31G(d)	1639	0,9990	1,0	0,9867	0,20
B3PW91/6-31G	6-31G(d)	1783	0,9988	1,1	0,9943	0,16
B3PW91/4-31G	6-31G(d)	1810	0,9986	1,2	0,9886	0,24
RHF/6-31G(d)	6-31G(d)	1642	0,9978	1,3	0,7770	0,62
PM3	6-31G(d)	1653	0,9970	1,6	0,8638	0,51
B3PW91/6-31G(d)	6-31G(d)	1636	0,9971	1,6	0,9968	0,12
MNDO	6-31G(d)	1687	0,9963	1,7	0,0125	1,40
B3PW91/4-31G(d)	6-31G(d)	1703	0,9968	1,7	0,9943	0,16
B3PW91/4-31G(d,p)	6-31G(d)	1691	0,9968	1,8	0,9928	0,18
B3PW91/4-31G(d)	4-31G(d)	1087	0,9967	1,8	0,9959	0,13
AM1	6-31G(d)	1649	0,9965	1,8	0,5397	0,81
B3PW91/6-31G	6-31G	430	0,9970	1,8	0,9916	0,21
BPL/6-31G(d)	6-31G(d)	1629	0,9965	1,8	0,9973	0,10
B3PW91/4-31G	4-31G	399	0,9969	1,8	0,9924	0,21
BPW/6-31G(d)	6-31G(d)	1653	0,9961	2,0	0,9817	0,31
B3PW91/4-31G(d,p)	4-31G(d,p)	1300	0,9959	2,0	0,9629	0,50
B/6-31G(d)	6-31G(d)	1615	0,9951	2,1	0,9924	0,15
B3PW91/3-21G	6-31G(d)	1817	0,9957	2,1	0,9215	0,89
B3PW91/4-21G(d,p)	6-31G(d)	1756	0,9950	2,2	0,9706	0,43
B3PW91/4-21G	6-31G(d)	1809	0,9954	2,2	0,9259	0,85
B3PW91/6-21G	6-31G(d)	1810	0,9953	2,3	0,9276	0,83
S/6-21G(d)	6-31G(d)	1653	0,9942	2,4	0,9309	0,76
B3PW91/4-21G(d)	6-31G(d)	1759	0,9935	2,5	0,9417	0,69
B3PW91/6-21G(d)	6-31G(d)	1754	0,9935	2,5	0,9424	0,68
SVWN5/6-31G(d)	6-31G(d)	1660	0,9936	2,5	0,9168	0,91
B3PW91/3-21G	3-21G	345	0,9922	2,7	0,9532	0,71
B3PW91/4-21G(d,p)	4-21G(d,p)	1167	0,9892	2,9	0,9416	0,68
B3PW91/4-21G	4-21G	351	0,9911	2,9	0,9602	0,64
B3PW91/6-21G	6-21G	365	0,9907	3,0	0,9636	0,60
B3PW91/4-21G(d)	4-21G(d)	969	0,9885	3,0	0,9540	0,59
B3PW91/6-21G(d)	6-21G(d)	1022	0,9882	3,1	0,9560	0,58
CNDO	6-31G(d)	1681	0,9914	3,2	0,8667	1,39
INDO	6-31G(d)	1677	0,9851	4,1	0,8254	1,92
MINDO3	6-31G(d)	1684	0,9716	4,2	0,0020	1,46
B3PW91/STO-3G	STO3-3G	190	0,9436	5,2	0,8604	1,59
B3PW91/STO-3G	6-31G(d)	1851	0,9694	6,1	0,8208	2,10

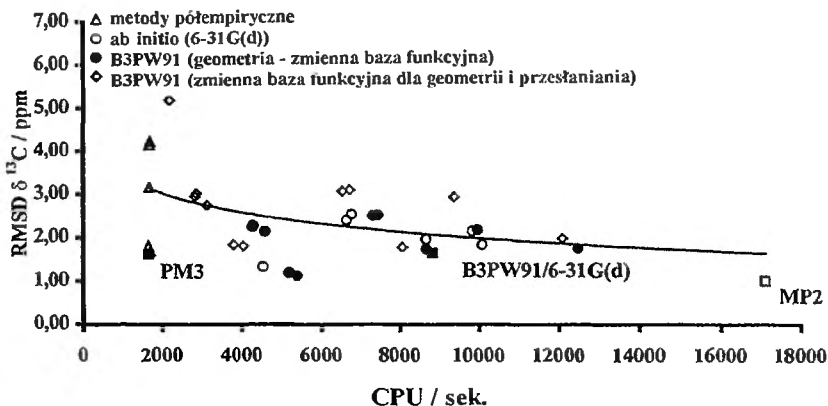
współrzędnych normalnych drgań rozciągających i zginających w płaszczyźnie dla wiązań OH i OD. Zmiany ekranowania jądrowego są liniowe w obszarze geometrii równowagowych (por. rys. 14b). W wielu przypadkach wykazywano,

Rys. 9b) i 9c). Obliczone metodą GIAO B3(PW91)/6-31G(d) wartości <sup>13</sup>C ekranowania jądrowego dla geometrii otrzymanych metodami: b) PM3 i c) B3PW91 w porównaniu z eksperymentalnymi wartościami przesunięcia chemicznego <sup>13</sup>C dla aldehydu salicylowego (roztwory w CDCl<sub>3</sub> wobec wzorca TMS)

że ekranowania jądrowe zmieniają się liniowo względem małych perturbacji długości wiązań [64, 65].



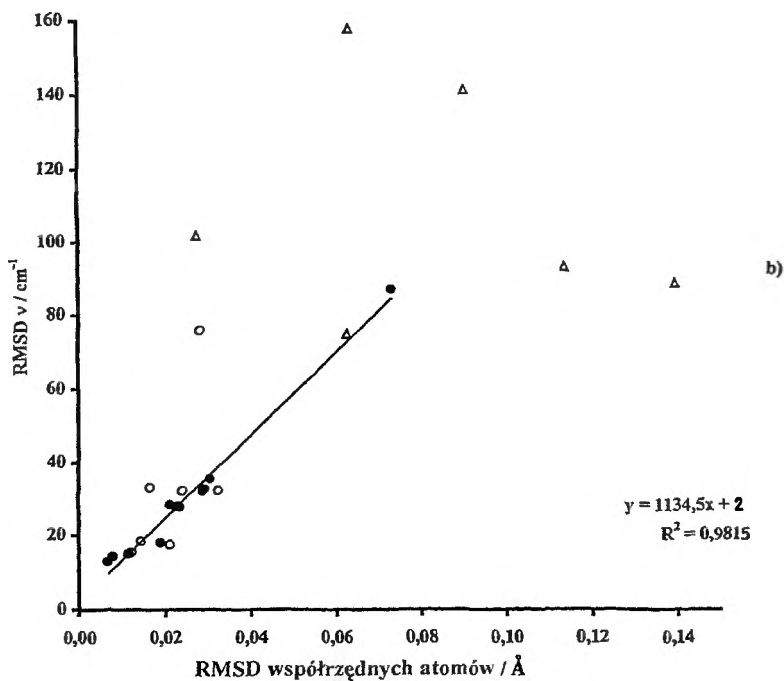
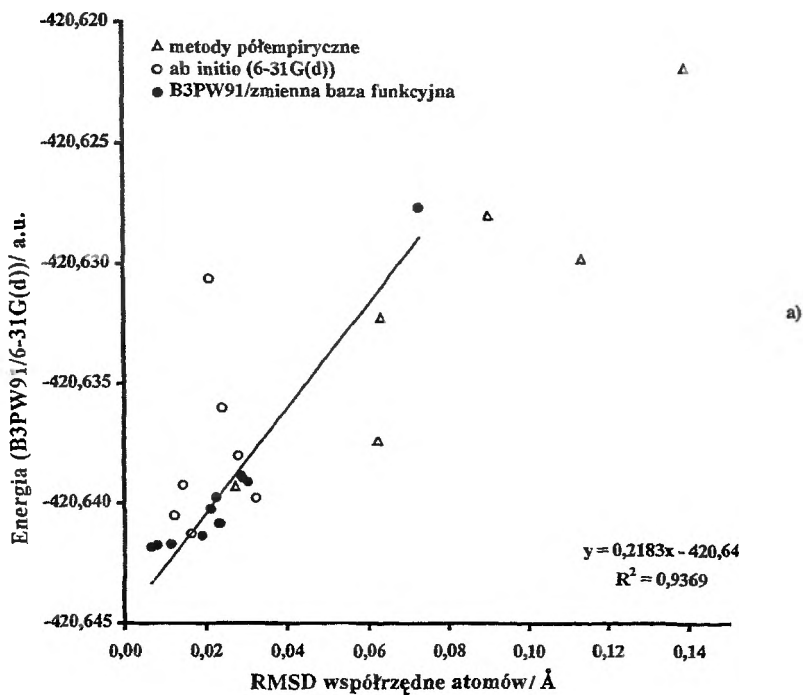
Rys. 10. Zależność odchylenia standardowego między eksperymentalnymi i obliczonymi wartościami przesunięcia chemicznego  $^1\text{H}$  NMR aldehydu salicylowego od czasu procesora (CPU); dane pochodzą z tab. 5



Rys. 11. Odchylenia standardowe eksperymentalnych i obliczonych przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  aldehydu salicylowego w zależności od czasu procesora (CPU); dane zawarte są w tab. 5

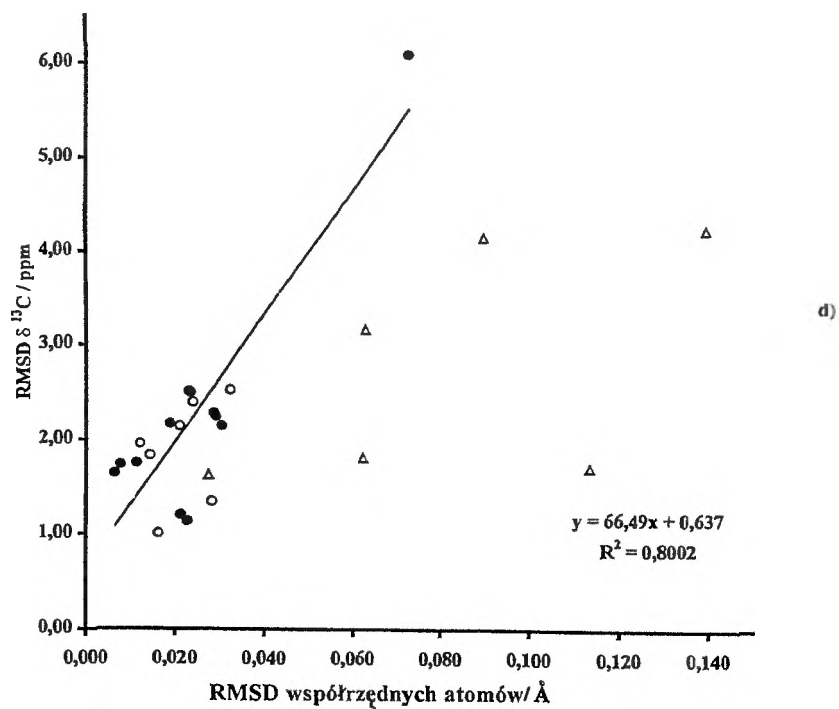
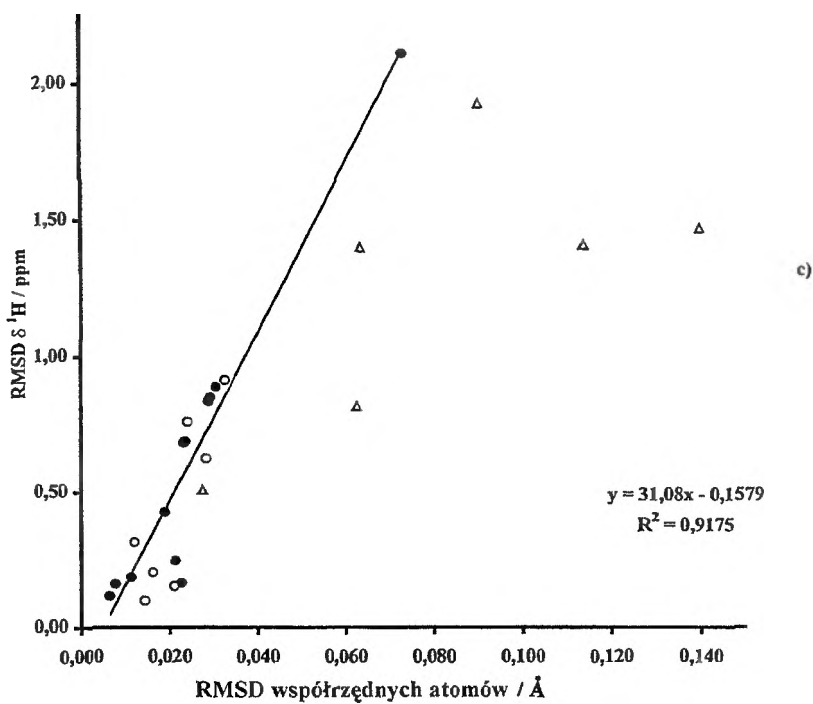
## WYKRESY RÓŻNIC

Jest interesujące, że różne metody orbitali molekularnych dają równoległe zmiany właściwości. Na rys. 12 przedstawiono zależność spektroskopowych błędów standardowych względem błędów standardowych w wyznaczaniu absolutnych różnic we współrzędnych atomów obliczonych i eksperymentalnych. W ten sposób możemy szacować, w jakim stopniu realne są obliczone geome-



Rys. 12a). Energia elektronowa uzyskana metodą B3PW91/6-31G(d) — przyjęto takie same oznaczenia punktów również na rys. 12b) i 12d)

Rys. 12b). Odchylenia standardowe obliczonych i eksperymentalnych częstości IR



trie. Zgodny przebieg uzyskany dla różnych metod kompensuje w pewnym stopniu oczywistą słabość metody z punktu widzenia statystyki – wykorzystuje się tylko jedną cząsteczkę do analizy. Można jednak przewidywać, że obliczanie struktur molekuł stanie się w przyszłości jeszcze ważniejszym narzędziem w warsztacie chemika oraz że ten typ kalibracji pozwoli na ocenę jakości obliczanych struktur.

## DEUTEROWY EFEKT IZOTOPOWY W PRZESUNIĘCIU CHEMICZNYM

Efekty izotopowe w przesunięciach chemicznych są wywołane różnicami w modach oscylacyjnych (współrzędnych normalnych) wynikających z różnych mas izotopów. Zamiana wodoru na deuter powoduje podwojenie masy, a więc dużą zmianę masy określonego atomu, chociaż zmiana masy całej cząsteczki jest mała. Jeśli dana wibracja związana jest tylko z ruchem atomu wodoru, a reszta cząsteczki praktycznie pozostaje nieruchoma, to zmiana częstości powinna być proporcjonalna do pierwiastka z dwóch, bo można przyjąć, że masy zredukowane wynoszą odpowiednio 1 lub 2 dla drgań wodoru i deuteru. Taki w przybliżeniu efekt otrzymaliśmy uprzednio w obliczeniach częstości za pomocą metody B3PW91/6-31G(d). Niemniej takie podejście jest uproszczeniem, ponieważ wszystkie atomy poruszają się w obliczanym harmonicznym polu siłowym tak, aby środek masy cząsteczki pozostał nieruchomy. Deuteracja powoduje więc, że zarówno częstości, amplituda, jak i kierunki drgań wszystkich atomów ulegają zmianie.

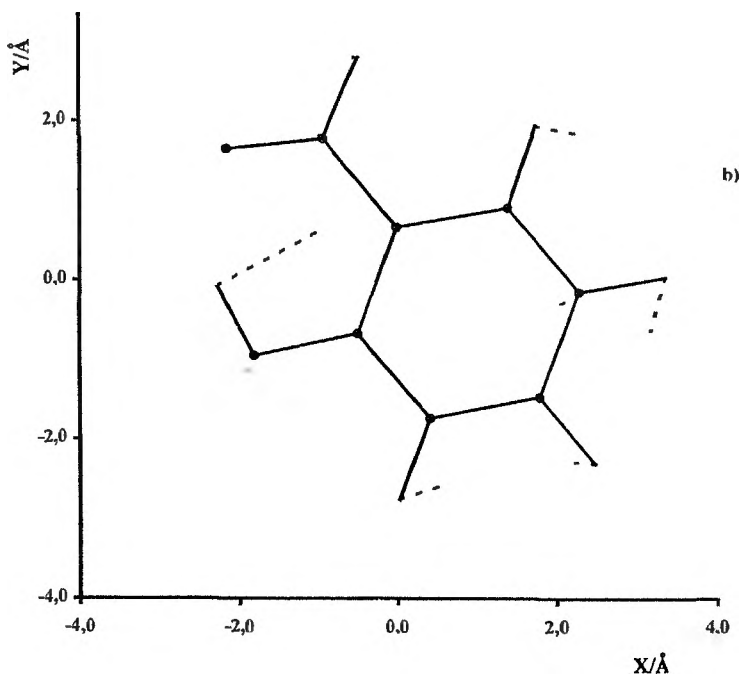
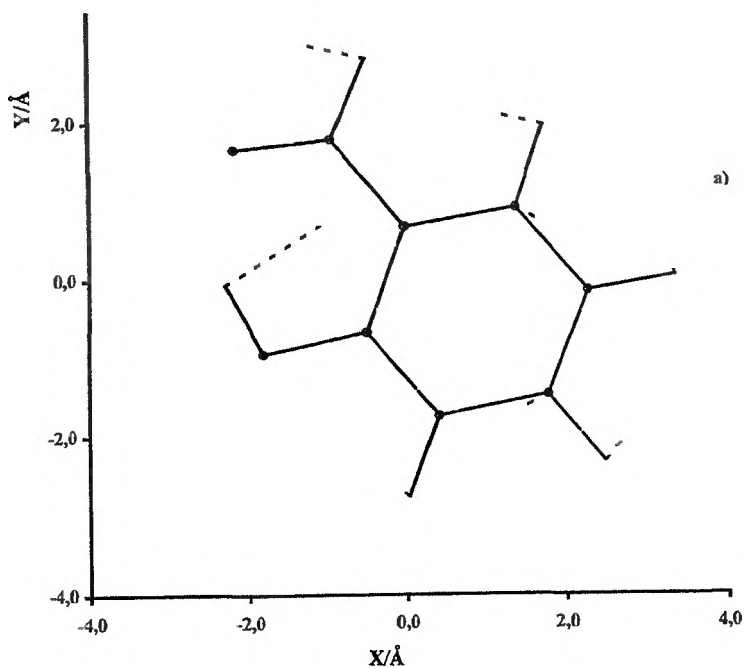
Analiza obliczonych widm IR aldehydu salicylowego pokazuje, że trzy normalne mody mają częstości, które zmieniają się bardziej niż o  $100\text{ cm}^{-1}$  po podstawieniu deuteru w grupie OH. Podobny wynik uzyskano w [4], opierając się na obliczeniach B3LYP. Drgania OH z płaszczyzny są antysymetryczne względem płaszczyzny pierścienia aromatycznego i dlatego nie wywołują wyraźnego efektu izotopowego, jak zobaczymy później. Rysunki 13c i 13d pokazują, że drganie rozciągające OH jest zlokalizowane i podobne do drgań OD, podczas gdy drganie deformacyjne zmienia się bardziej (rys. 13a i 13b).

Deuterowy efekt **jednego wiązania** na przesunięcie chemiczne może być łatwo zrozumiały za pomocą prostego jakościowego modelu, w którym pod-

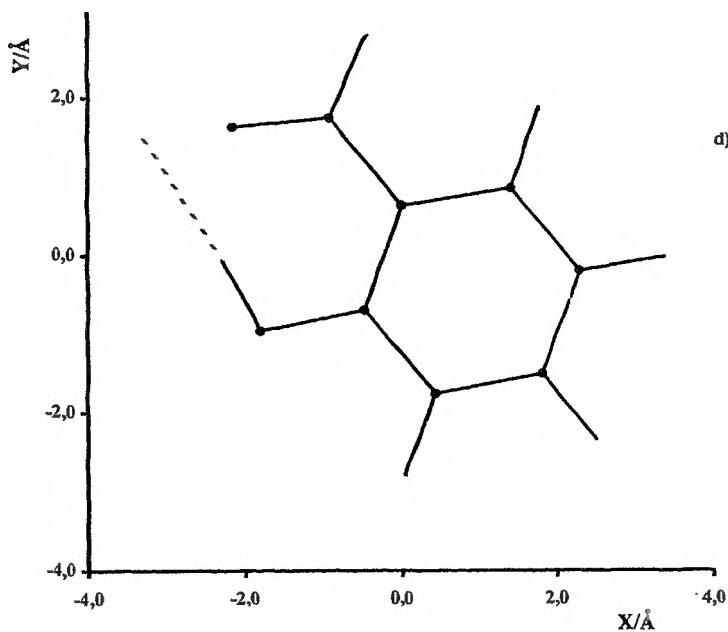
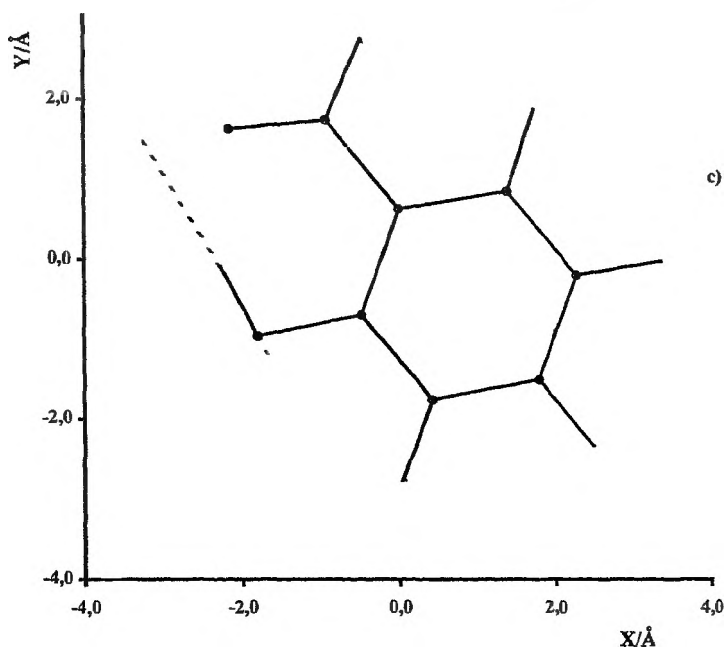
---

Rys. 12c). Odchylenia standardowe między eksperymentalnymi i obliczonymi przesunięciami chemicznymi,  $^1\text{H}$

Rys. 12d). Odchylenia standardowe między eksperymentalnymi i obliczonymi przesunięciami chemicznymi  $^{13}\text{C}$  – wykreślone względem odchyżeń standardowych między obliczoną a eksperymentalną geometrią aldehydu salicylowego. Przyjęto takie same oznaczenia punktów również na rys. 12a) i 12b)



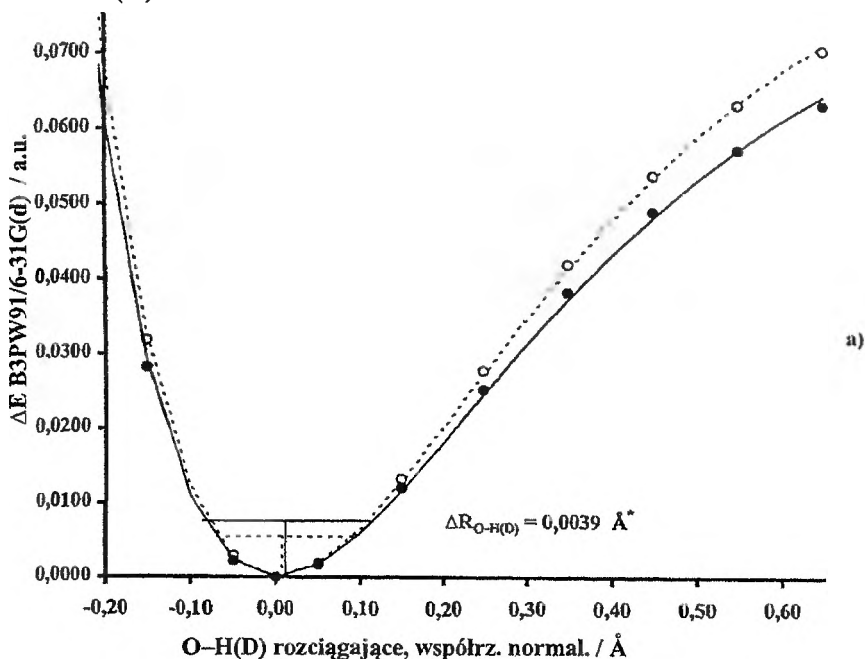
Rys. 13. Analiza współrzędnych normalnych metodą B3PW91/6-31G(d), w przybliżeniu harmonicznym: a) drgań zginających O—H przy  $1453\text{ cm}^{-1}$  i b) O—D przy  $1042\text{ cm}^{-1}$ . Drgania normalne OH i OD są pokazane bez uwzględniania różnic w masie, aby zilustrować kierunki przesunięć atomów dla dwóch różnych izotopowo form cząsteczki aldehydu salicylowego. Suma przesunięć współrzędnych atomów jest taka sama dla drgań OH i OD



Rys. 13. Analiza współrzędnych normalnych metodą B3PW91/6-31G(d), w przybliżeniu harmonicznym: c) drgań rozciągających O—H przy  $3324\text{ cm}^{-1}$  i d) O—D przy  $2424\text{ cm}^{-1}$ . Drgania normalne OH i OD są pokazane bez uwzględniania różnic w masie, aby zilustrować kierunki przesunięć atomów dla dwóch różnych izotopowo form cząsteczki aldehydu salicylowego. Suma przesunięć współrzędnych atomów jest taka sama dla drgań OH i OD

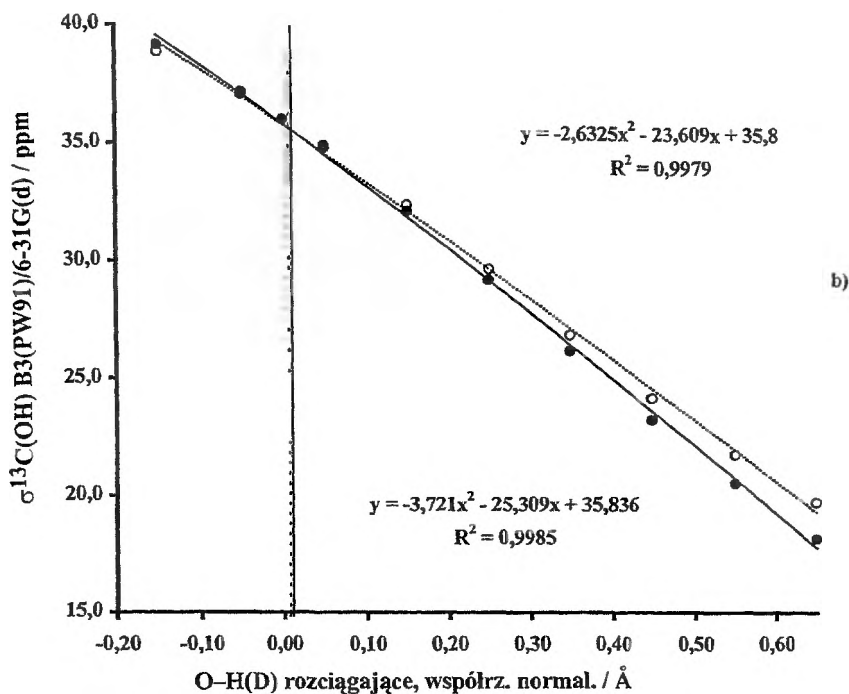
stawienie deuterem prowadzi do skrócenia wibracyjnie uśrednionej długości wiązania H—H (por. rys. 14a). Skrócenie odległości X—H prowadzi do powiększenia wartości przesłaniania jądrowego. Oznacza to pomniejszenie przesunięcia chemicznego dla próbek deuterowych (przesunięcie do niższych częstości lub do wyższych pól), co jest trendem normalnym, także w przypadku zerowego (pierwszorzędowego) efektu izotopowego czy przez dwa wiązania. Aby otrzymać obraz bardziej ilościowy, musimy przeanalizować zagadnienie bardziej dokładnie.

Drganie normalne z obliczoną częstością  $827\text{ cm}^{-1}$  (607 w OD) jest drganiem zginającym poza płaszczyznę, antysymetrycznym względem płaszczyzny symetrii cząsteczki. Prowadzi to do bardzo małego efektu izotopowego, jeśli w ogóle ma on miejsce. Współrzędna normalna dająca w obliczeniach za pomocą B3PW91/6-31G(d) częstość  $1453\text{ cm}^{-1}$  (1041 dla OD) jest drganiem zginającym w płaszczyźnie, które nie jest symetryczne w dwóch kierunkach, ponieważ grupa OH nie leży na żadnej osi symetrii w płaszczyźnie cząsteczki. Ta mniej zlokalizowana moda związana z ruchem zginającym kilku innych wodorów jest niestety mało anharmoniczna i z tego powodu o małym znaczeniu, jeśli chodzi o deuterowy efekt izotopowy (rys. 13a i 13b). Na rys. 14c przedstawiono zmianę energii wzdłuż współrzędnej normalnej drgania zginającego O—H (D).



Rys. 14. a) Potencjał dla współrzędnej normalnej drgań rozciągających OH i OD. Współrzędne normalne są podane jako suma wszystkich zmian współrzędnych atomów (bez uwzględnienia różnic masy). Dane te zostały przybliżone potencjałem Morse'a (zob. tekst)

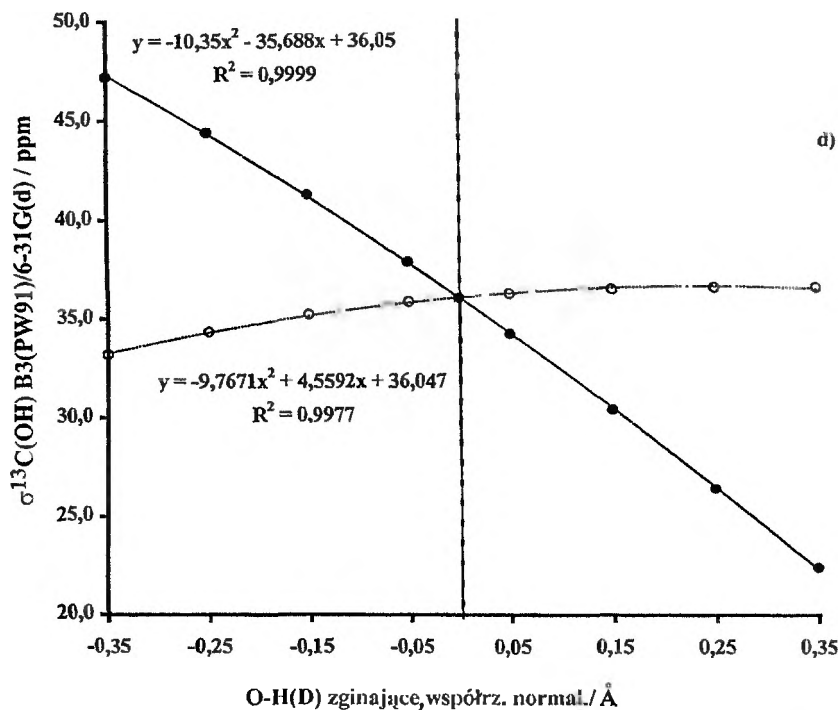
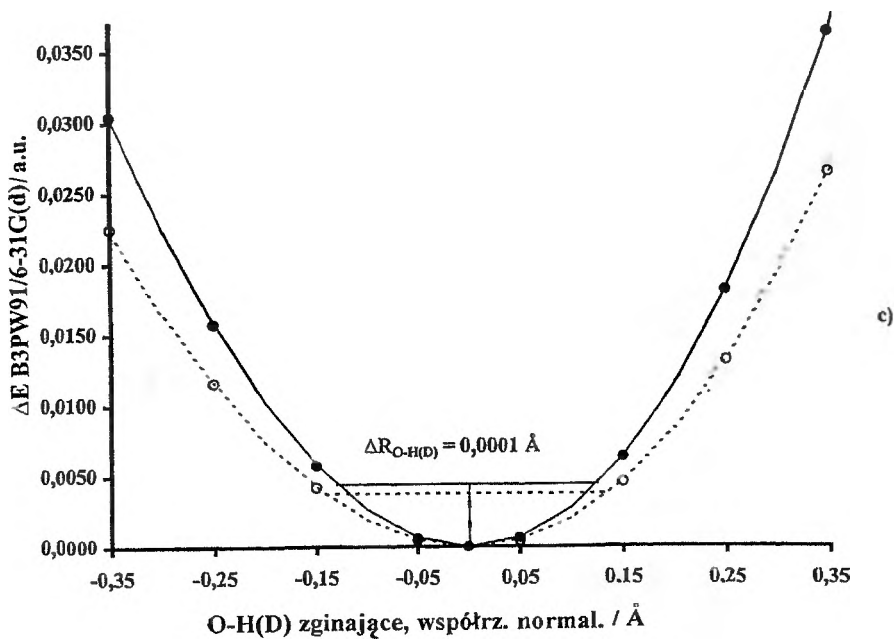




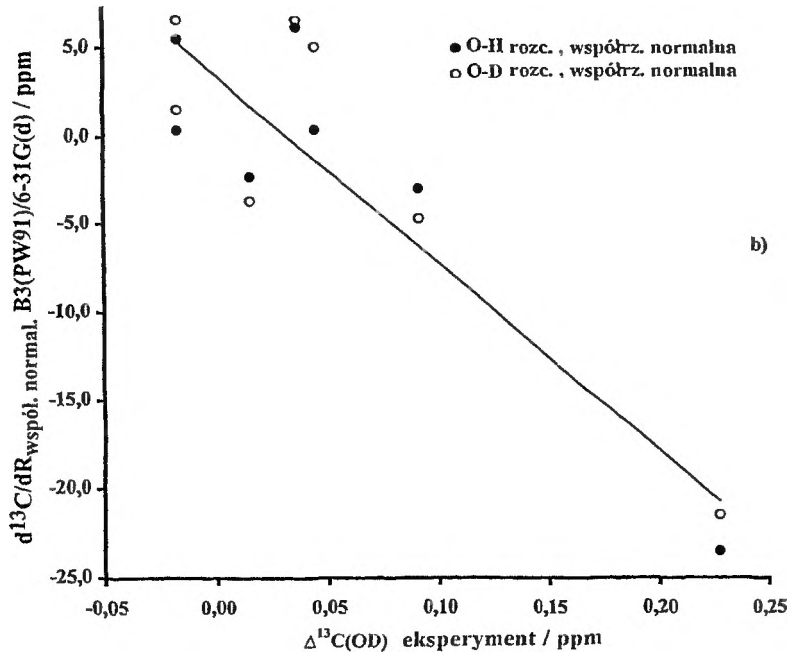
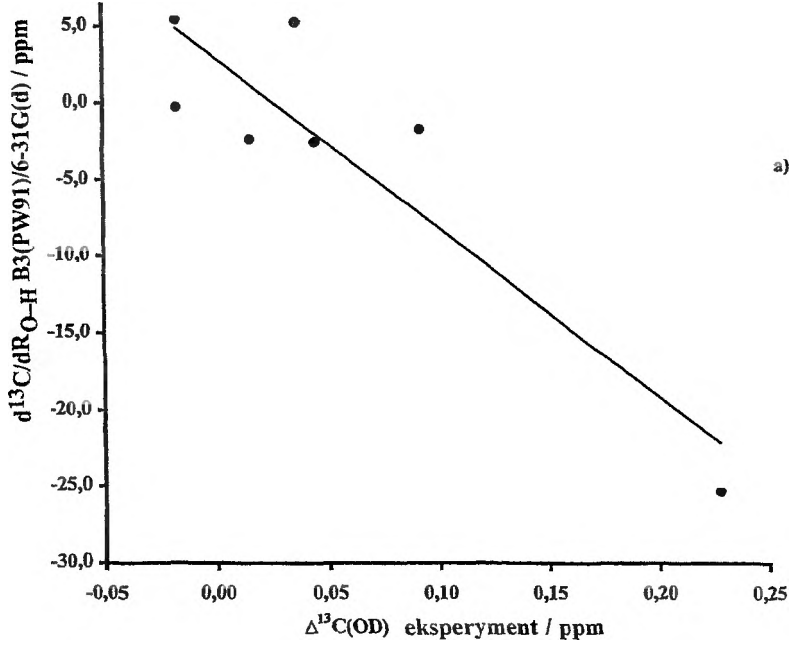
Rys. 14. b) Przesłanianie jądrowe  $^{13}\text{C}$ —O dla geometrii wzdłuż współrzędnych normalnych rozciągających OH i OD odpowiadających 13a)

Na rys. 14a przedstawiono natomiast, jak energia potencjalna aldehydu zależy od współrzędnych atomów, które ulegają przesunięciu w trakcie zmiany współrzędnej normalnej drgania rozciągającego OH. Wyraźnie widać, że potencjał jest wysoce niesymetryczny względem punktu o najniższej energii i bardzo zbliżony zarówno dla drgań rozciągających z wodorem, jak i z deuterem. Różnicę energii między najniższym punktem potencjału i zerowym stanem oscylacyjnym nazywamy „poprawką energii punktu zerowego”. Jest to poprawka na energię układu względem obliczonej dla najniższego punktu potencjału.

Na rys. 14b i 14d przedstawiono wartość przesłaniania jądrowego  $^{13}\text{C}$  dla tego atomu węgla, który doznaje największego efektu izotopowego, a więc dla atomu, do którego przyłączona jest grupa OH. Widzimy, że w obszarze nas interesującym przebieg jest praktycznie liniowy. Nachylenia dla wszystkich atomów węgla czy gradient przesłaniania jądrowego względem zmiany współrzędnej normalnej drgania rozciągającego OH są proporcjonalne do mierzonego doświadczalnie efektu w przesunięciu chemicznym  $^{13}\text{C}$  wywołanym substitucją wodór—deuter (rys. 15).



Rys. 14. c) potencjał dla współrzędnych normalnych zginających, w płaszczyźnie, OH i OD; d)  $^{13}C-O$  przesłanianie jądrowe dla geometrii wzdłuż zginających w płaszczyźnie OH i OD współrzędnych normalnych odpowiadających 13c. O—H — linia ciągła, O—D — linia przerywana



Rys. 15. a) Wykres gradientu przesłaniającego jądro  $^{13}\text{C}$   $d\sigma_{\text{C-O}}/dR_{\text{O-H}}$ , gdzie  $dR_{\text{O-H}}$  jest określone wzdłuż wiązania O—H; b) wykres gradientu przesłaniającego jądro  $^{13}\text{C}$ ,  $d\sigma_{\text{C-O}}/dR_{\text{O-H(D)}}$ ,  $d\sigma_{\text{C-O}}/dR_{\text{O-H(D)}}$  dla rozciągającej współrzędnej normalnej, względem efektu izotopowego  $\Delta^{13}\text{C(O-H(D))}$

Najłatwiej obliczyć gradient przesłaniania jądrowego dla struktury cząsteczki z wiązaniem OH skróconym tylko o 0,01 Å. Na rys. 15a przedstawiono obliczone gradienty uzyskane w wyniku skrócenia wiązania OH grupy hydroksylowej w kierunku wiązania OH, a rys. 15b — odpowiednie przebiegi obliczonego gradientu przesłaniania jądrowego dla współrzędnych normalnych OH i OD względem wartości zmierzonego efektu izotopowego. Ponieważ drgania OH rozciągające mają zlokalizowaną naturę, wykresy są bardzo podobne i zmiany współczynnika korelacji wywołane zmianą metody nie są znaczące.

Bardziej poprawną teoretycznie metodą obliczeń efektu izotopowego w przesłanianiu jądrowym byłoby obliczenie integralnego przesłaniania jądrowego względem energetycznie ważonego ruchu jąder H i D oraz odjęcie odpowiednich wartości. Chociaż można to zrobić, ograniczono się tu do zaproponowanej wcześniej metody powstałej dzięki inspiracji pracą Cynthii Jameson [65, 66].

#### DWA WKŁADY DO EFEKTU IZOTOPOWEGO:

$$d\sigma_i/dR_{X-H} \text{ ORAZ } \Delta R_{X-H(D)}$$

Aby obliczyć efekt izotopowy, konieczne jest określenie zmian w jądrowym przesłanianiu względem perturbacji długości wiązań czy kątów walencyjnych ( $d\sigma_i/dR_{X-H}$ ,  $d^2\sigma_i/d^2R_{X-H}$  i  $d\sigma_i/d\alpha_{X-H}$ ), gdzie  $\alpha$  jest kątem walencyjnym. Ostatnie dwie wielkości mają zazwyczaj przeciwne znaki i w znacznym stopniu kompensują się [65]. Korelację obliczonego gradientu względem eksperymentalnych wartości efektu izotopowego  $^{13}\text{C}$  przedstawiono na rys. 15a. Równie ważna jest średnia perturbacja geometrii, która może się różnić w poszczególnych typach struktury cząsteczek oraz dla różnych geometrii wiązań wodorowych [5].

Dzięki metodzie „skanowania” zmian długości OH, a więc przez przesuwanie wodoru hydroksylowego tylko w kierunku osi wiązania, a następnie poprzez opisanie wyników funkcją Morse’a [67] (por. rys. 14) jesteśmy w stanie obliczyć zmiany w średnim położeniu wodoru i deuteru ( $\Delta R_{\text{OH(D)}}$ ).

Obliczanie efektu izotopowego wykonujemy przez mnożenie gradientu ekranowania jądrowego poszczególnych jąder (względem perturbacji wiązania OH) przez średnią zmianę długości wiązania H—H. W tab. 1b podano gradienty ekranowania jądrowego aldehydu salicylowego względem skracania wiązania OH. Obliczony efekt izotopowy uzyskuje się, mnożąc ten gradient przez średnią perturbację zalezoną z rozwiązań analitycznych dopasowanej funkcji Morse’a do rozciągającego potencjału grupy OH [67] (dla przemieszczeń wodoru tylko wzdłuż kierunku wiązania mamy  $\Delta R_{\text{OH(D)}} = 0,0035 \text{ \AA}$ )

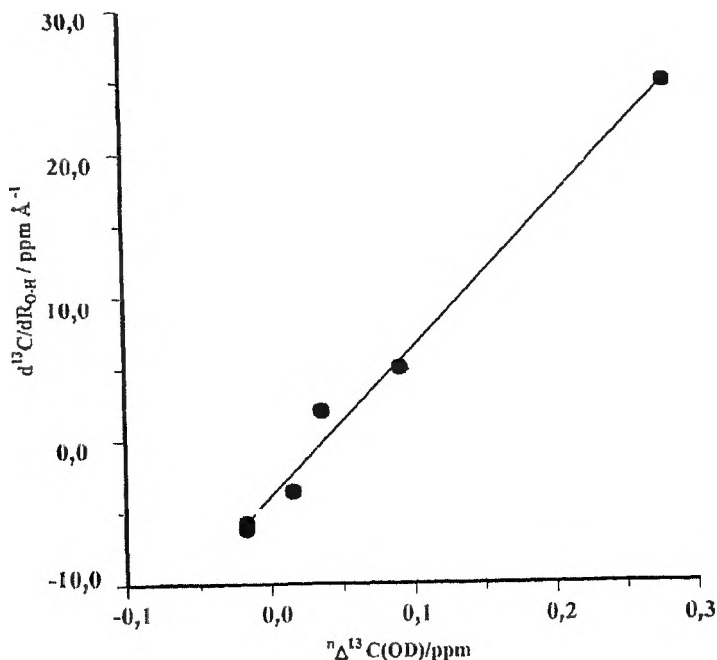
Otrzymane wartości są wyraźnie za małe i wskazują, że muszą występować inne przyczyny deuterowego efektu izotopowego niż wynikające z przedstawionego tu uproszczonego modelu.

W obliczeniach wykorzystaliśmy analizę współrzędnych normalnych do określenia masy zredukowanej z obliczeń widm IR. Możliwe jest jednak bezpośrednio użycie wartości 1 i 2, które pełnią funkcję mas zredukowanych dla drgań, które są opisane ruchem tylko atomu wodoru, podczas gdy pozostałe współrzędne atomów są ustalone.

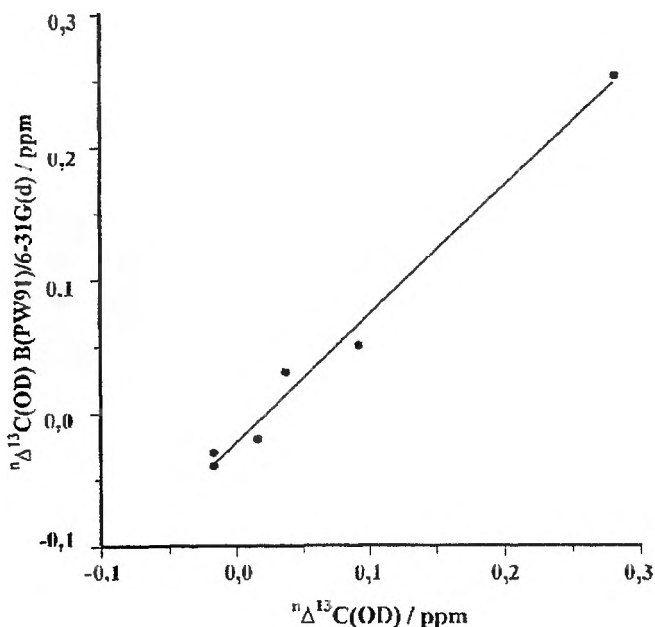
W pracy poświęconej różnie podstawionym 2-hydroksyacetonom [5] zaobserwowano wyjątkowo duże efekty izotopowe przez dwa wiązania w przypadku niektórych, ale nie wszystkich związków, podczas gdy obliczony gradient zupełnie tego nie odzwierciedla. Stwierdziliśmy, że gradienty dla 2-hydroksyacetonu, 1,3-diacetylo-2,4-hydroksybenzenu, 1,5-diacetylo-2,4-dihydroksybenzenu i 1,3,6-tiacetylo-2,4,6-trihydroksybenzenu są podobne dla odpowiadających sobie atomów, podczas gdy mierzone efekty izotopowe zmieniają się do dwóch razy. Wydaje się, że główna przyczyna zmian deuterowego efektu izotopowego wynika z dużych różnic w średniej geometrii wibracyjnej (pełniejsza analiza w [5]).

Wykorzystując zarówno gradienty, jak i uśredniony człon perturbacji, jesteśmy w stanie odtworzyć eksperymentalne efekty izotopowe [5] (zob. rys. 16b).

Jeśli porównamy eksperymentalne efekty izotopowe dla różnych typów związków: *o*-hydroksyketonów, -aldehidów, -estrów, zauważymy, że efekty izotopowe są proporcjonalne dla każdego typu atomu węgla oddzielnie [17].



Rys. 16a. Zależność obliczonych gradientów przestania nuklearnego  $^{13}\text{C}$  ( $d^{13}\text{C}/dR_{0-\text{H}}$ ) względem eksperymentalnego efektu izotopowego



Rys. 16b. Korelacja obliczonego efektu izotopowego  $^{13}\text{C}$  względem eksperymentalnego efektu izotopowego

To stwierdzenie, jak i również poprzednie wyniki pokazują, że obliczone gradienty są bardzo podobne dla różnie podstawionych *o*-hydroksyacylobenzenów. Potwierdza to wniosek, że efekty izotopowe w pierwszym przybliżeniu mogą być wyrażone jako iloczyn  $\partial\sigma_i/\partial R_{\text{OH(D)}}$  oraz  $\Delta R_{\text{O-H(D)}}$ , z których każdy wnosi poważny wkład.

## KONKLUZJE

W wyniku rozwoju teorii, programów i komputerów obliczenia techniką orbitali molekularnych stają się ważnym narzędziem we wszystkich dziedzinach chemii. Model ten pozwala wyjaśnić oraz lepiej zrozumieć fizyczne przyczyny efektu podstawienia izotopowego na wartości przesunięć chemicznych w NMR, jak wykazano w pracy.

Występowanie istotnych statystycznie korelacji między wartościami znalezionymi eksperymentalnie i obliczonymi danymi spektroskopowymi (spełniającymi pewne warunki na standardowe odchylenia) oznacza, że obliczona geometria molekularna może być wykorzystana jako niezależne źródło danych strukturalnych, dające wiarygodne geometrie cząsteczek. Jakość przybliżenia może być określona przez odstępstwa w korelacji między danymi eksperymen-

talnymi i wynikami obliczeń skalibrowanych na odchylenia standardowe bezwzględnych różnic we współrzędnych dla cząsteczek, dla których wyznaczono dokładne struktury. Nie różni się to tak bardzo od metod tradycyjnych, gdzie często zapominamy o modelowym aspekcie oznaczeń, jak na przykład w technice dyfrakcyjnej dla monokryształów.

## DANE BIBLIOGRAFICZNE

Aby scharakteryzować rozwój wykorzystania obliczeń metodą orbitali molekularnych w chemii przez ostatnie 30 lat, wykorzystano bazę danych Chemical Abstract Service (CAS) [68]. Poszukiwania pod hasłami „kwantowy”, „orbital”, „półempiryczny” czy „*ab initio*” dostarczają rezultatów przedstawionych na rys. 17, które są liczbą udanych poszukiwań w skali procentowej względem całkowitej liczby prac, książek i patentów abstraktowanych w CAS przez te lata.

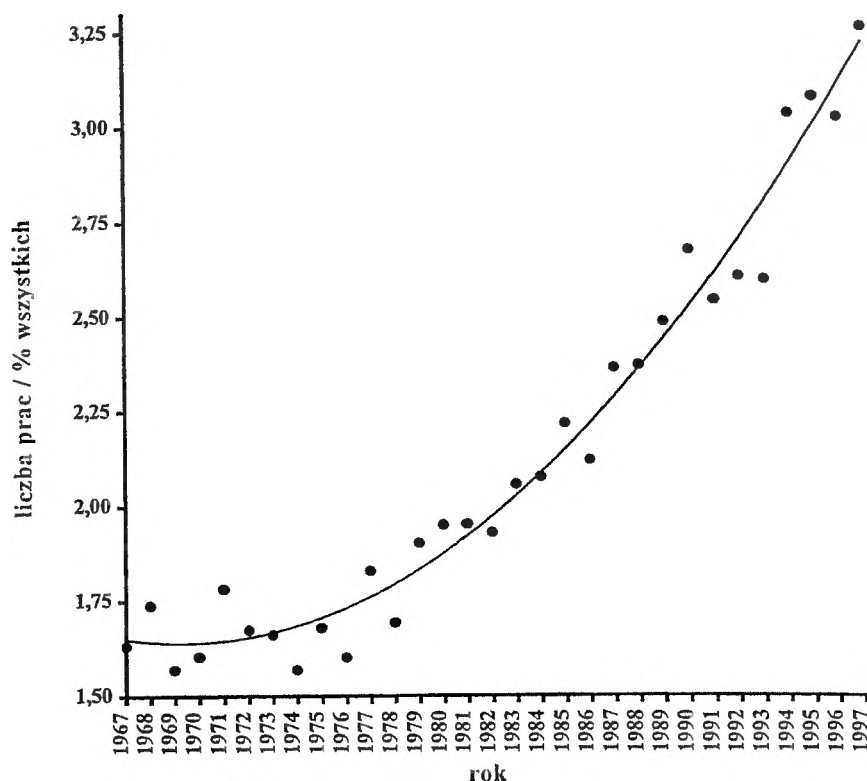
Nie są to bezpośrednio poszukiwania pozycji czy wagi metod orbitali molekularnych w chemii. Nie określono na przykład podziału na prace czysto teoretyczne i prace, w których modele teoretyczne są wykorzystywane do rozwiązywania praktycznych problemów chemicznych. Siatka poszukiwań jest być może zbyt gęsta, ponieważ stosowana nomenklatura mogła być użyta w innym kontekście niż ten, jaki był przedstawiony w niniejszej pracy.

Niezależnie od uproszczeń dane przedstawione na rys. 17 mogą być przyjęte jako dowód na znaczny wzrost względnej liczby prac, które mają związek z obliczeniami metodą orbitali molekularnych. W okresie 1981–1989 widoczny jest prawie liniowy przyrost rzędu 0,08% na rok. Natomiast w okresie 16 lat – od 1981 do 1997 – liczba prac rośnie wykładniczo, prowadząc do 3,3% publikacji spośród 716 564 abstraktów w CAS w 1997 r. W takim przebiegu wykładniczym niepewność jest mimo wszystko za duża, aby można było coś wiarygodnie przewidywać na następne dziesięciolecie.

Ten przyrost oczywiście jest zgodny z okresem, w którym komputery stały się szybkie, łatwe w operowaniu, bardziej popularne i tańsze. Użycie jednak modeli, które są weryfikowane w eksperymencie, ciągnie się tak daleko wstecz, jak tylko zanotowano w dokumentach historycznych obecność chemii jako nauki.

Oryginalną pracę w języku angielskim można uzyskać bezpośrednio na stronie internetowej Autorów.

W czasie opracowywania i tłumaczenia tej pracy pojawiły się nowe wersje programu Gaussian zarówno typu UNIX, jak i WINDOWS. Są one lepiej przystosowane do rodzaju komputera, jaki posiada użytkownik, ale nie dają wyników różniących się od tych, które są opisane w artykule.



Rys. 17. Liczba prac, książek, i patentów znaleziona w bazie danych Chemical Abstracts Service (CAS) przy przeszukiwaniu haseł: „kwantowy”, „orbital”, „półempiryczny” i „*ab initio*” w tytule prac, streszczeniach czy w słowach kluczowych. Liczba znalezionych prac jest przedstawiona jako procent liczby wszystkich abstraktów w CAS w latach 1967–1997 [68]

### Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Danish Natural Science Research Council (Bonusudvalg) za zapewnienie czasu na UNIX-owych superkomputerach, Dr Soren Moller z biblioteki Uniwersyteckiej w Roskilde za pomoc w poszukiwaniach literaturowych oraz profesorowi Aage E. Hansenowi z Uniwersytetu w Kopenhadze za cenne rady udzielane przez wiele lat.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] K. B. Andersen, J. Abildgaard, J. G. Radziszewski, J. Spanget-Larsen, *J. Phys. Chem.*, 1997, **101**, 4475.
- [2] J. G. Radziszewski, J. Abildgaard, E. W. Phulstrup, *Spectrochim. Acta, Part A*, 1997, **53**, 2095.
- [3] J. M. L. Martin, J. El-Yazal, J.-P. Francois, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 15358.
- [4] H. Lampert, W. Mikenda, A. Karpfen, *ibid.*, 1997, **101**, 2254.



- [5] J. Abildgaard, S. Bolvig, P. E. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 9063.
- [6] A. C. de Dios, E. Oldfield, *Solid state NMR*, 1996, **6**, 101.
- [7] A. C. de Dios, *J. Prog. NMR*, 1996, **29**, 229.
- [8] M. Barfield, P. Fagerness, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 8699.
- [9] P. E. Hansen, M. Langgaard, S. Bolvig, *Polish J. Chem.*, 1998, **72**, 269.
- [10] A. C. de Dios, E. Oldfield, *Chem. Phys. Lett.*, 1993, **205**, 108.
- [11] D. Forsyth, A. B. Sebag, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 9483.
- [12] D. H. O'Brien, R. D. Stipanovich, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 1105.
- [13] J. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 1735.
- [14] P. E. Hansen, *Org. Magn. Reson.*, 1986, **24**, 903.
- [15] E. Liepins, M. V. Petrova, E. Gudriniece, J. Paulins, S. L. Kunzetsov, *Magn. Reson. Chem.*, 1989, **27**, 907.
- [16] J. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 316.
- [17] P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, 1993, **31**, 23.
- [18] P. E. Hansen, *J. Mol. Struct.*, 1994, **321**, 79.
- [19] S. Ng, H.-H. Lee, G. J. Bennett, *Magn. Reson. Chem.*, 1990, **28**, 337.
- [20] P. E. Hansen, S. Bolvig, F. Duus, M. V. Petrova, R. Kawecki, P. Krajewski, L. Kozerski, *ibid.*, 1995, **33**, 621.
- [21] P. E. Hansen, F. Duus, S. Bolvig, T. S. Jagodzinski, *J. Mol. Struct.*, 1996, **378**, 45.
- [22] S. A. Khatipov, N. N. Shapet'ko, Yu. S. Bogavev, Yu. S. Andreichikov, *Russ. J. Phys. Chem.*, 1985, **59**, 2097.
- [23] S. Bolvig, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, 1996, **34**, 467.
- [24] P. E. Hansen, S. N. Ibsen, T. Kristensen, S. Bolvig, 1994, **32**, 399
- [25] G. Segal, J. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1966, 3289.
- [26] J. A. Pople, D. Beveridge, P. Dobosh, *ibid.*, 1967, **47**, 2026.
- [27] A. M. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4499; M. J. S. Dewar, W. Thiel, *ibid.*, 1977, **99**, 4899; M. J. S. Dewar, H. S. Rzepa, *ibid.*, 1978, **100**, 777; M. J. S. Dewar, M. L. McKee, *J. Comp. Chem.*, 1983, **4**, 84; L. P. Davis *et al.*, *ibid.*, 1981, **2**, 433; M. J. S. Dewar, M. L. McKee, H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 3607; M. J. S. Dewar and E. F. Healy, *J. Comp. Chem.*, 1983, **4**, 542; M. J. S. Dewar, G. L. Grady and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 6771; M. J. S. Dewar *et al.*, *Organometallics*, 1985, **4**, 1964; M. J. S. Dewar, C. H. Reynolds, *J. Comp. Chem.*, 1986, **7**, 140.
- [28] R. C. Bingham, M. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 1285, 1294, 1302, 1307.
- [29] L. P. Davis *et al.*, *J. Comp. Chem.*, 1981, **2**, 433; M. J. S. Dewar, M. L. McKee and H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 3607; M. J. S. Dewar and C. H. Reynolds, *J. Comp. Chem.*, 1986, **7**, 140.
- [30] J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 1989, **10**, 209.
- [31] C. C. J. Roothan, *Rev. Mod. Phys.*, 1951, **23**, 69; J. A. Pople, R. K. Nesbet, *J. Chem. Phys.*, 1959, **22**, 571; R. McWeeny and G. Gierksen, *ibid.*, 1968, **49**, 4852.
- [32] M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.*, 1988, **153**, 503; M. J. Frisch, M. Head-Gordon, J. A. Pople, *ibid.*, 1990, **166**, 275; 281; M. Head-Gordon, T. Head-Gordon, *ibid.*, 1994, **220**, 122; S. Saebo, J. Almlöf, *ibid.*, 1989, **154**, 83.
- [33] P. Hohenberg, W. Kohn, *Physical Review*, 1964, **136**, B864; W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, A1133; J. C. Slater, *Quantum Theory of Molecules and Solids, Vol. 4: The Self-Consistent Field for Molecular and Solids*, McGraw-Hill, New York 1974.
- [34] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- [35] D. Hegarty, M. A. Robb, *Mol. Phys.*, 1979, **38**, 1795; R. H. E. Eade, M. A. Robb, *Chem. Phys. Lett.*, 1981, **83**, 362; H. B. Schlegel, M. A. Robb, *ibid.*, 1982, **93**, 43; F. Bernardi, A. Bottini, J. J. W. McDougall, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *Far. Symp. Chem. Soc.*, 1984, **19**, 137; M. J. Frisch, I. N. Ragazos, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *Chem. Phys. Lett.*, 1992, **189**, 524.

- [36] J. B. Foresman, M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 1992, **96**, 135; J. A. Pople, R. Seeger, R. Krishnan, *Int. J. Quant. Chem. Symp.*, 1977, **11**, 149; R. Krishnan, H. B. Schlegel, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 1980, **72**, 4654; K. Raghavachari, J. A. Pople, *Int. J. Quant. Chem.*, 1981, **20**, 167.
- [37] A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, 1987, **87**, 5968; J. Gauss, C. Cremer, *Chem. Phys. Lett.*, 1988, **150**, 280; E. A. Salter, G. W. Trucks, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**, 1752.
- [38] J. A. Pople, R. Krishnan, H. B. Schlegel, J. S. Binkley, *Int. J. Quant. Chem.*, XIV, 1978, 545; J. Cizek, *Adv. Chem. Phys.*, 1969, **14**, 35; G. D. Purvis, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.*, 1982, **76**, 1910; G. E. Scuseria, C. L. Janssen, H. F. Schaefer III, *ibid.*, 1988, **89**, 7382; G. E. Scuseria, H. F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**, 3700; R. J. Bartlett, G. D. Purvis, *Int. J. Quant. Chem.*, 1978, **14**, 516.
- [39] Gaussian 94 (Revision D. 3), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
- [40] K. B. Borisenko, C. W. Bock, I. Hargittai, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 7426.
- [41] O. N. Singh, M. P. Srivastava, I. S. Singh, *Curr. Sci.*, 1967, **23**, 630.
- [42] M. M. Radhi, M. F. El-Bermani, *Spectrochim. Acta.* 1990, **46A**, 33.
- [43] Aldrich <sup>13</sup>C NMR Library.
- [44] L. A. Altman, D. Laungani, G. Gunnarson, H. Wennerström, F. Forsèn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 8264.
- [45] A. D. Becke, *Phys. Rev. A.*, 1988, **38**, 3098.
- [46] J. P. Perdew, A. Zunger, *Phys. Rev. B*, 1981, **23**, 5048.
- [47] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 1992, **45**, 13244.
- [48] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nussair, *Canadian J. Phys.*, 1980, **58**, 1200.
- [49] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1971, **54**, 724; W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *ibid.*, 1972, **56**, 2257; P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Mol. Phys.*, 1974, **27**, 209; M. S. Gordon, *Chem. Phys. Lett.*, 1980, **76**, 163; P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta.*, 1973, **28**, 213.
- [50] D. J. Tozer, *J. Chem. Phys.*, 1996, **104**, 4166.
- [51] M. W. Wong, *Chem. Phys. Lett.*, 1996, **256**, 391.
- [52] A. P. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 16502.
- [53] J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, 1996, **104**, 5497.
- [54] J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 1989, **10**, 221.
- [55] E. Wajzman, M. J. Grabowski, S. Stepień, M. Cygler, *Cryst. Struct. Comm.*, 1978, **7**, 233.
- [56] J. Michl, E. W. Thulstrup, *Spectroscopy with Polarized Light. Solute Alignment by Photo Selection*, [w:] *Liquid Crystals, Polymers and Membranes*, Paperback Edition, VCH, New York 1995.
- [57] E. W. Thulstrup, J. Michl, *Elementary Polarization Spectroscopy*, VCH, New York 1989.
- [58] A. Pardi, G. Wagner, K. W. Wiithrich, *Eur. J. Biochem.*, 1983, **137**, 445.
- [59] K. Wolinski, J. F. Hilton, P. Paulay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8251; J. L. Dodds, R. McWeeny, A. J. Sadlej, *Mol. Phys.*, 1980, **41**, 1419; R. Ditchfield, *ibid.*, 1974, **27**, 789; R. McWeeny, *Phys. Rev.*, 1962, **126**, 1028; F. London, *J. Phys. Radium. Paris.*, 1937, **8**, 397.
- [60] A. E. Hansen and T. D. Bouman, [w:] *Nuclear Magnetic Shieldings and Molecular Structure*, (ed.) J. A. Tossell, Kluwer Academic Publishing, Dordrecht 1993.

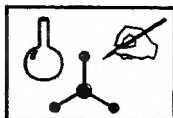
- [61] Aa. E. Hansen and T. D. Bouman, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 5035; T. D. Bouman, Aa. E. Hansen, *Int. J. Quantum. Chem., Quantum Chem. Symp.*, 1989, **23**, 381.
- [62] W. Kutzelnigg, *Isr. J. Chem.*, 1979, **19**, 193; M. Schindler, W. Kutzelnigg, *J. Chem. Phys.*, 1982, **76**, 1919; M. Schindler, W. Kutzelnigg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 1360; M. Schindler and W. Kutzelnigg, *Mol. Phys.*, 1983, **48**, 781; W. Kutzelnigg, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, 1989, **202**, 11.
- [63] J. C. Facelli, D. M. Grant, T. D. Bouman, A. E. Hansen, *J. Compt. Chem.*, 1990, **11**, 32.
- [64] M. Munch, P. E. Hansen, A. E. Hansen, T. D. Bouman, *Acta Chem. Scand.*, 1992, **46**, 1065.
- [65] C. J. Jameson, [w:] *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences. Isotopic Applications in NMR Studies*, (Eds.) E. Buncl and J. R. Jones, p. 1, Elsevier, Amsterdam 1991.
- [66] C. J. Jameson, [w:] *Encyclopedia of NMR*, vol. 6, John Wiley, New York 1995.
- [67] J. P. Dahl, M. Springborg, *J. Chem. Phys.*, 1988, **88**, 4335.
- [68] Chemical Abstracts Service, a division of the American Chemical Society.

Praca wpłynęła do Redakcji 17 maja 1999

Tłumaczenie z jęz. angielskiego — Aleksander Koll



## Z BIEŻĄCYCH PRAC CHEMIKÓW POLSKICH



# TERMODYNAMIKA ROZTWORÓW NASYCONYCH A ROZPUSZCZALNOŚĆ THERMODYNAMICS OF SATURATED SOLUTIONS AND SOLUBILITY

**Henryk Buchowski**

*Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska  
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa*

---

### Abstract

1. Aktywność i funkcje nadmiarowe
  2. Struktura cieczy a rozpuszczalność
  3. Równania rozpuszczalności doskonałej
  4. Test konsystencji danych rozpuszczalności
- Piśmiennictwo cytowane
-



**Henryk Buchowski** – dr hab. (Uniwersytet Warszawski, 1964 r.), tytuł profesora uzyskał w 1971 r. W latach 1971–1992 był kierownikiem Zakładu Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Od 1993 r. na emeryturze. Fizykochemik. Autor i współautor 80 oryginalnych prac badawczych z dziedziny termodynamiki roztworów nieelektrolitów, asocjacji i wiązania wodorowego, termodynamiki statystycznej, równowag fazowych. Autor i współautor 9 podręczników akademickich. Założyciel i pierwszy redaktor, w latach 1947–1951, „Wiadomości Chemicznych”.

**ABSTRACT**

The thermodynamic information given by solubility data is very poor as the activity coefficient of the solute A can be calculated only (see Eqs (1) and (3)). To obtain more complete information a method of precise measurements of vapour pressure over saturated solutions has been elaborated [2]. The activity of the solvent B can be derived from vapour pressure data and the excess Gibbs' energy along the liquids can be determined with no adjustable parameters [10] as shown in Fig. 4. Theoretical equations for the activity of solvent in saturated solutions as well as for the solubility have been deduced [7]. The activity and the solubility depend on two constants  $\lambda$  and  $\beta$ . The methods of determination of the constants from vapour pressure and solubility data are given [10]. The knowledge of  $\lambda$  and  $\beta$  permits the calculation of excess functions of mixing in saturated solutions [8] by Eqs (20)–(23). The analysis of excess functions gives evidence of the existence of a short-range order, i.e. a correlation of molecular orientations in the liquid A. The destruction of the correlation by mixing with an inert solvent involves positive contributions to the excess enthalpy as well as to the excess entropy. The effect decreases the solubility. Sometimes both contributions cancel out and so called ideal solubility is observed. But the saturated solutions are pseudoideal only; excess Gibbs' energy is very small but excess enthalpy and excess entropy can be large. The thermodynamic properties of systems conforming to Schröder or Malesiński ideal solubility equations are discussed in detail. The test of thermodynamic consistency of solubility data is formulated.

---

---

## 1. AKTYWNOŚĆ I FUNKCJE NADMIAROWE

Krystalizacja jest jedną z podstawowych metod rozdzielania mieszanin i oczyszczania substancji, stąd też równowagi kryształ—roztwór są intensywnie studiowane od lat. Badania ograniczano jednakże do pomiarów rozpuszczalności, czyli stężenia składnika A, stałego w temperaturze  $T$  doświadczenia, w roztworze nasyconym. Znajomość rozpuszczalności pozwala wyznaczyć współczynnik aktywności substancji rozpuszczonej:

$$\ln \hat{x}_A = \ln \hat{a}_A - \ln \hat{\gamma}_A, \quad (1)$$

gdzie  $\hat{x}$  jest ułamkiem molowym A w roztworze nasyconym,  $\hat{a}_A$  — aktywnością A w roztworze nasyconym, czyli tzw. rozpuszczalnością doskonałą, którą można wyznaczyć z właściwości stałego A [1]. Jeżeli roztwór jest w równowadze z kryształami A (eutektyk prosty), różniczka  $d \ln \hat{a}_A$  dana jest wzorem:

$$-d \ln \hat{a}_A = \frac{\Delta H_f}{RT} d \ln \tilde{T}, \quad (2)$$

który można scałkować zakładając, że entalpia topnienia jest liniową funkcją temperatury:

$$\ln \hat{a}_A = -s(\ln \tilde{T} + \beta_f \tau) = -h(1/T - 1/T^*) + c\tau, \quad (3)$$

gdzie  $h = \Delta H_f^*/R$  jest entalpią topnienia A,  $T^*$  — jego temperaturą topnienia,  $s = \Delta S_f^*/R$  — entropią topnienia,  $c = \Delta C^*/R$  — pojemnością cieplną topnienia,  $\tilde{T} = T^*/T$ ,  $\tau = \tilde{T} - 1 - \ln \tilde{T}$ , a  $\beta_f = 1 - c/s$ .

Informacja termodynamiczna, jaką przynoszą pomiary rozpuszczalności, jest bardzo niepełna. Potencjałem termodynamicznym w zmiennych  $T$  i  $P$  jest swobodna entalpia  $G$ , aby więc uzyskać pełną charakterystykę termodynamiczną roztworu nasyconego A w B, trzeba znać również współczynnik aktywności rozpuszczalnika:

$$G^E/RT = x_A \ln \gamma_A + x_B \ln \gamma_B. \quad (4)$$

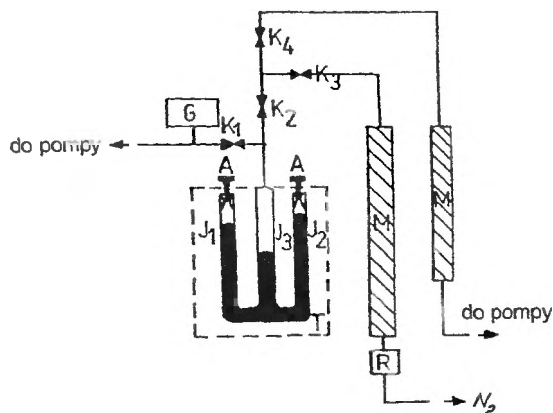
W przypadku roztworu nasyconego

$$G_{\text{exp}}^E/RT = \hat{x} \ln \hat{a}_A + (1 - \hat{x}) \ln \hat{a}_B - \hat{x} \ln \hat{x} - (1 - \hat{x}) \ln(1 - \hat{x}). \quad (5)$$

Próbie opracowania teorii rozpuszczalności opartą na badaniu aktywności rozpuszczalnika podjęto w Zakładzie Chemii Fizycznej Politechniki Warszawskiej. Skonstruowano w tym celu aparaturę do pomiarów prężności pary nad roztworem nasyconym, przedstawioną na rys. 1. Metodyka pomiarów pozwalająca na dokładne wyznaczanie aktywności rozpuszczalnika w takim roztworze jest szczegółowo opisana w pracy [2]. Aktywność rozpuszczalnika oblicza się wg równania

$$\hat{a}_B = (P/P^\ominus) \exp [(P^\ominus - P)(V_B^\ominus - B_B/RT)], \quad (6)$$





Rys. 1. Aparat do pomiaru prężności pary nad roztworem nasyconym.  $J_1, J_2$  – rury pomiarowe, do których wprowadza się nasycony roztwór i czysty rozpuszczalnik;  $J_3$  – rura operacyjna, połączona z trzema liniami: ciśnienia, ewakuacji i wysokiej próżni; G – miernik próżniowy; M – kolumny zawierające sита molekularne; R – regulator ciśnienia;  $K_1$ – $K_4$  – zawory

gdzie:  $P$  – prężność pary nad roztworem nasyconym,  $P^\oplus$  – prężność pary czystego rozpuszczalnika,  $V_B^\oplus$  – objętość molowa rozpuszczalnika,  $B_B$  – jego drugi współczynnik wirialny. Aby można było wykorzystać  $G^E$  do obliczania innych funkcji termodynamicznych, trzeba znać zależność aktywności rozpuszczalnika od temperatury. Zastosowanie relacji Gibbsa–Duhema dla równoczesnych zmian temperatury i składu w stałym ciśnieniu prowadzi do wyrażenia

$$x_A d \ln a_A + x_B d \ln a_B = (H^E/RT) d \ln \bar{T}. \quad (7)$$

W przypadku roztworu nasyconego można pierwszy wyraz zastąpić wzorem (2) na różniczkę aktywności rozpuszczalnika w roztworze nasyconym; otrzymujemy wyrażenie

$$d \ln \hat{a}_B = (\hat{x}/1 - \hat{x})(\Delta H_{\text{sol}}/RT) d \ln \bar{T}, \quad (8)$$

gdzie  $\Delta H_{\text{sol}}$  jest entalpią rozpuszczania A w B. Niestety nie można scałkować wyrażenia (8), gdyż nie znamy  $\hat{x}(T)$ , czyli równania krzywej rozpuszczalności. Sugestię rozwiązania tego problemu przyniosła teoria roztworów zasocjowanych [3]. Przedmiotem naszych badań były głównie związki zasocjowane: fenole i kwasy organiczne.

Rozpuszczanie stałego A w rozpuszczalniku B jest termodynamicznie równoważne stopieniu A i następnie zmieszaniu obu cieczy  $A_1$  i  $B_1$ . Właściwości cieczy  $A_1$ , powstałej przez stopienie kryształów A, muszą przeto mieć istotny wpływ na rozpuszczalność. Od dawna wiadomo, że rentgenogramy cieczy w pobliżu punktu potrójnego są bardzo podobne do rentgenogramów kryształu, z jakiego powstały. Zatem struktura cieczy A jest zbliżona do struktury kryształu. Fakt ten, dotąd zupełnie ignorowany przez badaczy zajmujących się rozpuszczalnością, został przez Książczaka przyjęty jako podstawowa teza

jego rozprawy habilitacyjnej [4]. Autor przyjął, że miarą podobieństwa strukturalnego kryształu i cieczy  $A_i$  jest średnia liczba asocjacji  $\chi$ , która nie zależy od temperatury, jeżeli nie zmienia się struktura kryształu, czyli nie ma przejść fazowych w ciele stałym. Średnia liczba asocjacji zdefiniowana jest wzorem

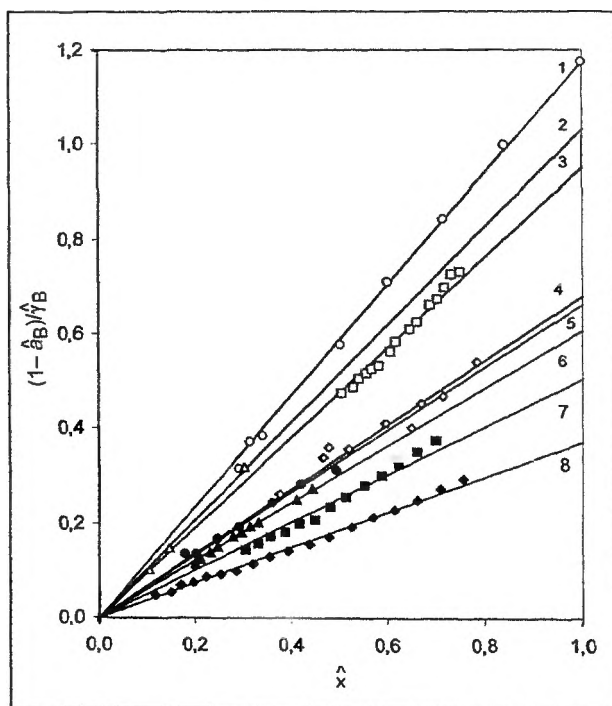
$$\chi = \sum i x_i / \bar{x} = d \ln \bar{x} / d \ln x_1, \quad (9)$$

gdzie  $x_i$  jest ułamkiem molowym  $i$ -meru; zgodnie z teorią roztworów zasocjowanych doskonałych  $\sum x_i = \bar{x} = 1 - a_B$ ,  $x_1 = a_A$ . Natomiast z reguły Gibbsa–Duhema wynika, że w przemianach izotermiczno-izobarycznych

$$d \ln(1 - a_B) / d \ln a_A = x_A \hat{\gamma}_B / (1 - a_B). \quad (10)$$

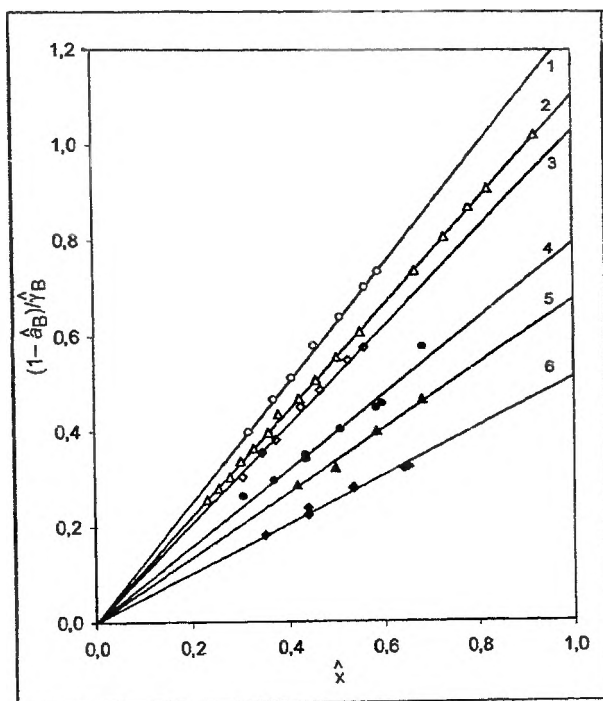
Z równ. (9) i (10) wynika, że stała wartości średniej liczby asocjacji w roztworach nasyconych (wzdłuż likwidusu układu eutektycznego) jest równoważna relacji

$$\lim_{x_1 \rightarrow \bar{x}} \frac{d \ln(1 - a_B)}{d \ln a_A} = \frac{\hat{x} \hat{\gamma}_B}{1 - \hat{a}_B} = \text{const} = \lambda. \quad (11)$$



Rys. 2.  $(1 - \hat{a}_B) / \hat{\gamma}_B$  jako funkcja rozpuszczalności ( $\hat{x}$ ). Układy: (1) kwas benzoesowy – benzen; (2) kwas eikosanowy – heptan; (3) 2-*t*-butylo-4-metylofenol – benzen; (4) 2,6-dimetylofenol – benzen; (5) 2,3-dimetylofenol – benzen; (6) 4-*t*-butylofenol – benzen; (7) 2-*t*-butylo-4-metylofenol – cykloheksan; (8) 2-*t*-butylo-4-metylofenol – heksan

Symbole oznaczone daszkiem odnoszą się do roztworów nasyconych A w B. Wzór (11) można zapisać w postaci:  $(1 - \hat{a}_B)/\hat{v}_B = \hat{x}/\lambda$ . Jeżeli  $\lambda$  jest stałe, niezależne od temperatury, lewa strona tego równania powinna być liniową funkcją rozpuszczalności ( $\hat{x}$ ), przechodzącą przez początek układu współrzędnych. Na rys. 2 przedstawiono wykres tej funkcji dla ośmiu układów zasocjowanych, dla których dysponowano dokładnymi danymi prężności pary i rozpuszczalności. We wszystkich przypadkach wzór (11) okazał się prawdziwy,  $\lambda$  jest stała w granicach błędu doświadczalnego rzędu 1%. Co więcej, wzór (11) okazał się bardziej ogólny niż przypuszczano, stosują się bowiem do niego również układy niezasocjowane przedstawione na rys. 3: oktadekan w heksanie; roztwory w benzenie i cykloheksanie 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenolu, który nie jest zasocjowany dzięki zawadzie przestrzennej, jaką stanowią dwie grupy *tert*-butylowe w położeniu *orto* względem grupy fenolowej [5], oraz roztwory w benzenie, czterochlorku węgla i octanie etylu 3-metylo-6-nitrofenolu, który nie asocjuje wskutek tworzenia bardzo trwałego wiązania wodorowego wewnątrzcząsteczkowego OH—NO<sub>2</sub> [6]. Ponadto  $\lambda$  nie może być utożsamiana ze średnią liczbą asocjacji  $\chi$ ; w przypadku bowiem roztworów niezasocjowanych  $\chi = 1$ , natomiast  $\lambda$  układów przedstawionych na rys. 3 wynosi od 0,8 do 1,9. Również



Rys. 3.  $(1 - \hat{a}_B)/\hat{v}_B$  jako funkcja rozpuszczalności ( $\hat{x}$ ). Układy: (1) 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenol – benzen; (2) oktadekan – heksan; (3) 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenol – cykloheksan; (4) 3-metylo-6-nitrofenol – octan etylu; (5) 3-metylo-6-nitrofenol – benzen; (6) 3-metylo-6-nitrofenol – tetrachlorometan

w przypadku roztworów zasocjowanych różnica między  $\lambda$  a  $\chi$  jest znaczna; np. kwas benzoesowy w benzenie jest prawie całkowicie zdimeryzowany,  $\chi = 1,94$  [2], natomiast  $\lambda = 2,29$  jest o ponad 15% większa.

Przekształcenie wzoru (8) z wykorzystaniem tożsamości

$$a_B d \ln a_B = -(1 - a_B) d \ln (1 - a_B)$$

proceedzi do równania

$$-d \ln (1 - \hat{a}_B) = \lambda (\Delta H_{\text{sol}}/RT) d \ln \tilde{T}. \quad (12)$$

Niezależność  $\lambda$  od temperatury pozwala scałkować (12), po rozwinięciu  $(\Delta H_{\text{sol}}/RT)$  w szereg potęgowy  $(\tilde{T} - 1)$  i ograniczeniu się do pierwszych dwóch wyrazów, czyli przyjęciu, że entalpia rozpuszczania jest liniową funkcją temperatury; z przybliżenia

$$\frac{\Delta H_{\text{sol}}}{RT} = s [1 + \beta (\tilde{T} - 1)]; \quad \beta = \frac{\Delta S_f^* - \Delta C_{\text{psol}}^*}{\Delta S_f^*} \quad (13)$$

otrzymuje się [7] następujący wzór na aktywność rozpuszczalnika w roztworze nasyconym:

$$-\ln (1 - \hat{a}_B) = \lambda s (\ln \tilde{T} + \beta \tau). \quad (14)$$

Ostatnie równanie można zapisać w postaci

$$\frac{-\ln (1 - \hat{a}_B)}{s \ln \tilde{T}} = \lambda + \lambda \beta \frac{\tau}{\ln \tilde{T}}, \quad (15)$$

co umożliwia wyznaczenie stałych  $\lambda$  oraz  $\beta$  przez regresję liniową. Znajomość wyrażen na aktywność rozpuszczalnika i substancji rozpuszczonej pozwala wyprowadzić zależność na nadmiarową swobodną entalpię wzdłuż likwidusu, jako funkcję temperatury [8].

Z równ. (11) wynika:

$$(1 - \hat{a}_B)^{-1} = 1 - \lambda + \lambda/x; \quad (16)$$

łącąc to wyrażenie z równ. (14), znajdujemy:

$$\begin{aligned} -s (\ln \tilde{T} + \beta \tau) &= -(1/\lambda) \ln (1 - \lambda + \lambda/x) = \\ &= -(1/\lambda) \ln (1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda) + (1/\lambda) \ln (\hat{x}/\lambda). \end{aligned} \quad (17)$$

Połączenie tożsamości  $\beta_f = \beta - (\beta - \beta_f)$  z równ. (3) daje

$$\hat{x} \ln \hat{a}_A = (\hat{x}/\lambda) \ln (\hat{x}/\lambda) - (\hat{x}/\lambda) \ln (1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda) + \hat{x} s (\beta - \beta_f) \tau; \quad (18)$$

z równ. (11) wynika również, że  $1/\hat{\gamma}_B = 1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda$ , a zatem

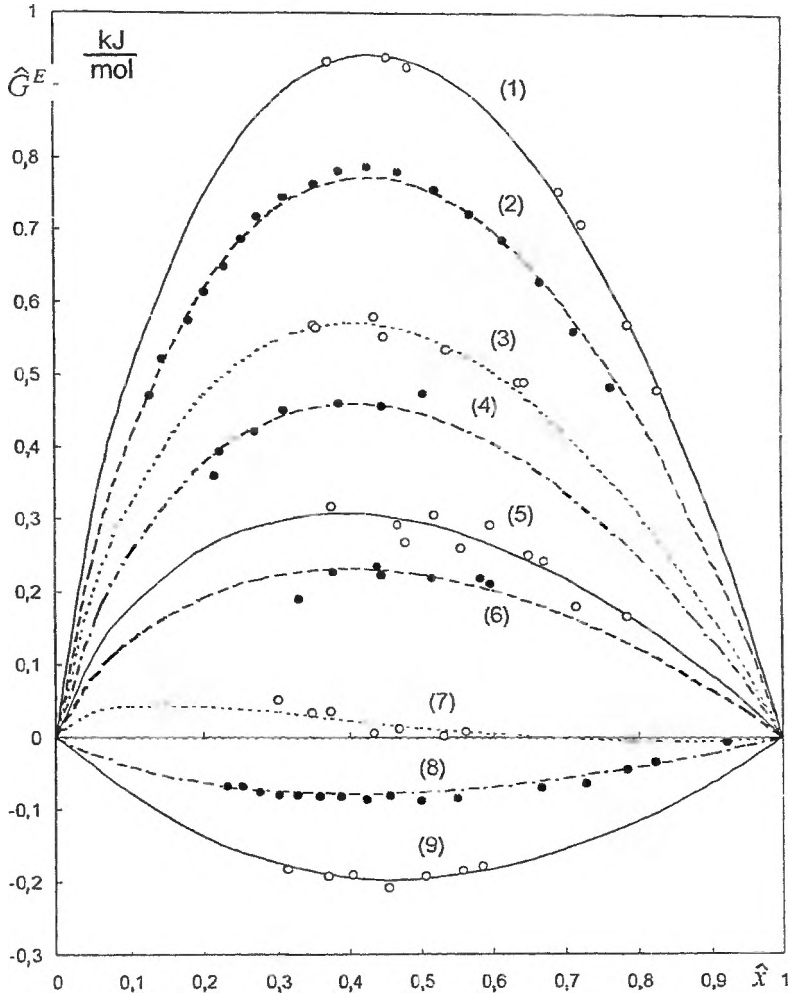
$$(1 - \hat{x}) \ln \hat{\gamma}_B = -(1 - \hat{x}) \ln (1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda). \quad (19)$$

Podstawiając równ. (18) i (19) do (4), znajdujemy:

$$\hat{G}^E/RT = (\hat{x}/\lambda) \ln(\hat{x}/\lambda) - \hat{x} \ln \hat{x} - (1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda) \ln(1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda) + s(\beta - \beta_i) \hat{x} \tau. \quad (20)$$

Z równ. (14) i (16) wynika wyrażenie na krzywą rozpuszczalności:

$$\ln(1 - \lambda + \lambda/\hat{x}) = \lambda s(\ln \bar{T} + \beta \tau) \quad (21)$$



Rys. 4. Nadmiarowa entalpia swobodna w roztworach nasyconych ( $\hat{G}^E$ ). Punkty – wartości doświadczalne wyznaczone z aktywności rozpuszczalnika i rozpuszczalności bez żadnego parametru dobieralnego [5]. Krzywe obliczono wg [20] z dwiema dobranymi stałymi  $\lambda$  i  $\beta$ . Układy: (1) 2,6-dimetylofenol – cykloheksan,  $\lambda = 3,60$ ,  $\beta = 2,62$ ; (2) 2-*t*-butylo-4-metylofenol – heksan,  $\lambda = 2,68$ ,  $\beta = 1,95$ ; (3) 3-metylo-6-nitrofenol – tetrachlorometan,  $\lambda = 1,94$ ,  $\beta = 1,69$ ; (4) 2,3-dimetylofenol – benzen;  $\lambda = 1,66$ ,  $\beta = 0,57$ ; (5) 2,6-dimetylofenol – benzen,  $\lambda = 1,41$ ,  $\beta = 1,08$ ; (6) 3-metylo-6-nitrofenol – octan etylu,  $\lambda = 1,30$ ,  $\beta = 1,12$ ; (7) 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenol – cykloheksan,  $\lambda = 0,98$ ,  $\beta = 0,93$ ; (8) oktadekan – heksan,  $\lambda = 0,91$ ,  $\beta = 1,12$ ; (9) 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenol – benzen,  $\lambda = 0,79$ ,  $\beta = 0,63$

lub w innej postaci

$$\hat{x} = \lambda [(\tilde{T}e^{\beta r})^{\lambda s} + \lambda - 1]^{-1}. \quad (22)$$

Równ. (20) i (5) pozwalają na porównanie wprowadzonej teorii z doświadczeniem. Na rys. 4 kółka oznaczają doświadczalne wartości  $\hat{G}^E$  wyznaczone z równ. (5), bez żadnych parametrów dobieralnych, natomiast krzywe teoretyczne zostały obliczone zgodnie z równ. (20) z dobranymi parametrami  $\lambda$  oraz  $\beta$ . Zgodność teorii z doświadczeniem jest bardzo dobra. Standardowe odchylenie jest rzędu 10 J/mol. Wykorzystując relacje termodynamiczne:  $H = \partial(G/T)/\partial(1/T)$  i  $TS = H - G$ , znajdujemy wyrażenia na nadmiarową entalpię i nadmiarową entropię wzdłuż likwidusu:

$$\hat{H}^E = R_s(\beta - \beta_f) \hat{x}(T^* - T) = (\Delta C_f^* - \Delta C_{psol}^*) \hat{x}(T^* - T), \quad (23)$$

$$\hat{S}^E/R = \hat{x} \ln \hat{x} - (\hat{x}/\lambda) \ln(\hat{x}/\lambda) + (1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda) \ln(1 - \hat{x} + \hat{x}/\lambda) + s(\beta - \beta_f) \hat{x} \ln \tilde{T}. \quad (24)$$

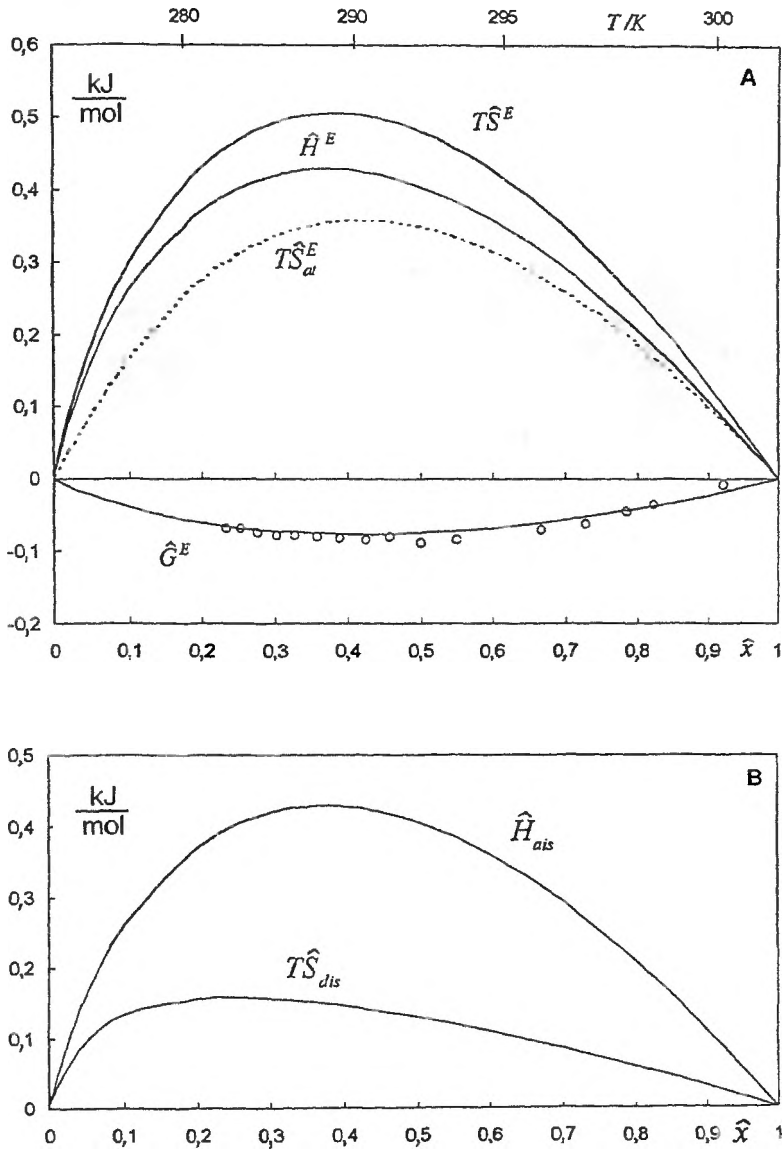
## 2. STRUKTURA CIECZY A ROZPUSZCZALNOŚĆ

Rayleighowskie rozpraszanie światła zdepolaryzowanego wykazało [9], że nawet w temperaturach wyższych od temperatury krzepnięcia w cieczach zbudowanych z cząsteczek wysoce anizotropowych, takich jak np. długołańcuchowe *n*-alkany, występuje korelacja orientacji cząsteczek. Istnieje więc uporządkowanie bliskiego zasięgu polegające na tendencji do równoległego układania się łańcuchów węglowodorowych. Zmieszanie z rozpuszczalnikiem o małych cząsteczkach niszczy to uporządkowanie, co wymaga dostarczenia energii i zwiększa nieuporządkowanie. Należy więc spodziewać się wzrostu entalpii i entropii mieszania. Badanie układu *n*-oktadekan – *n*-heksan w pełni potwierdziło te przypuszczenia [10].

Na rys. 5 przedstawione są funkcje nadmiarowe wyznaczone z pomiarów prężności pary [11]. Ponieważ ( $C_{18}$ ) jest jakby potrojoną cząsteczką *n*-heksanu ( $C_6$ ), można by spodziewać się, że ich mieszanina będzie roztworem atermalnym ( $H^E = 0$ ), którego funkcje nadmiarowe związane są z efektem entropowym [12] opisywanym równaniem Flory'ego–Hugginsa:

$$\hat{S}_{at}^E/R = -\hat{G}_{at}^E/RT = \ln(1 - \hat{x} + r\hat{x}) - \hat{x} \ln r, \quad (25)$$

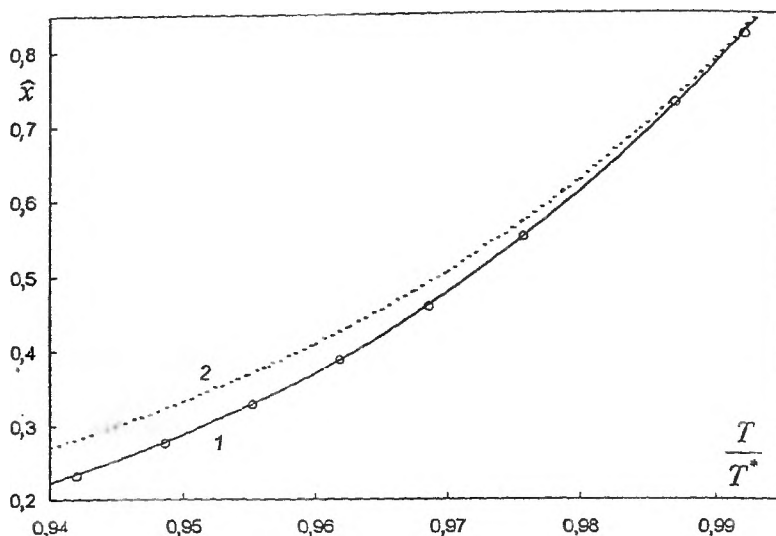
gdzie  $r = V_A^{\otimes}/V_B^{\otimes}$  jest stosunkiem objętości molowych A i B. Dla roztworów oktadekanu w heksanie  $r = 3$ ; nadmiarowa entropia atermalna w roztworze nasyconym opisana równaniem  $T\hat{S}_{at}^E = RT[\ln(1 + 2\hat{x}) - \hat{x} \ln 3]$  przedstawiona jest na rys. 5A. Jak widać, roztwór nie jest atermalny,  $H^E > 0$  i nadmiarowa entropia jest większa od atermalnej. Efekty związane z niszczeniem struktury i mieszaniem z rozpuszczalnikiem,  $\hat{H}_{dis}^E = \hat{H}^E$  i  $T\hat{S}_{dis}^E = T\hat{S}^E - T\hat{S}_{at}^E$ , przedstawione są na rys. 5B – są znaczne i dodatnie. Wpływ efektów porządkowania na rozpuszczalność przedstawiony jest na rys. 6. Krzywa 1 odpowiada doświadczal-



Rys. 5. A. Funkcje nadmiarowe w nasyconych roztworach oktadekanu w heksanie.  $T\hat{S}^{Ee}$  atermalna nadmiarowa entropia obliczona dla  $r = 3$ ; B. Efekty entalpowe i entropowe związane z mieszaniami z rozpuszczalnikiem i destrukcją oktadekanu

nej rozpuszczalności oktadekanu w heksanie. Krzywa 2 została obliczona przy założeniu braku efektów porządkowania i przypisaniu odchyżeń od doskonałości atermalnej entropii. Hipotetyczną rozpuszczalność przedstawia równ. (1), w którym  $\ln \hat{a}_A$  dany jest równ. (3), a współczynnik aktywności A:

$$\ln \hat{\gamma}_A = \ln y + 1 - y, \quad y = r / (1 - \hat{x} + r\hat{x}^2), \quad (26)$$



Rys. 6. Wpływ efektów orientacyjnych na rozpuszczalność oktadekanu w cykloheksanie. 1 — krzywa doświadczalna, 2 — hipotetyczna krzywa rozpuszczalności w nieobecności efektów orientacyjnych

wynika z teorii roztworów atermalnych [12]. Wprowadzenie równ. (26) do (1) prowadzi do równania uwikłanego, które można rozwiązać metodą iteracyjną. Bardzo dobre przybliżenie uzyskuje się, podstawiając do równ. (22)  $\beta = \beta_t$ , co zapewnia atermalność roztworu, vide równ. (23), oraz  $\lambda = \gamma_B^\infty$ . Współczynnik aktywności rozpuszczalnika w roztworze atermalnym [12] dany jest wyrażeniem

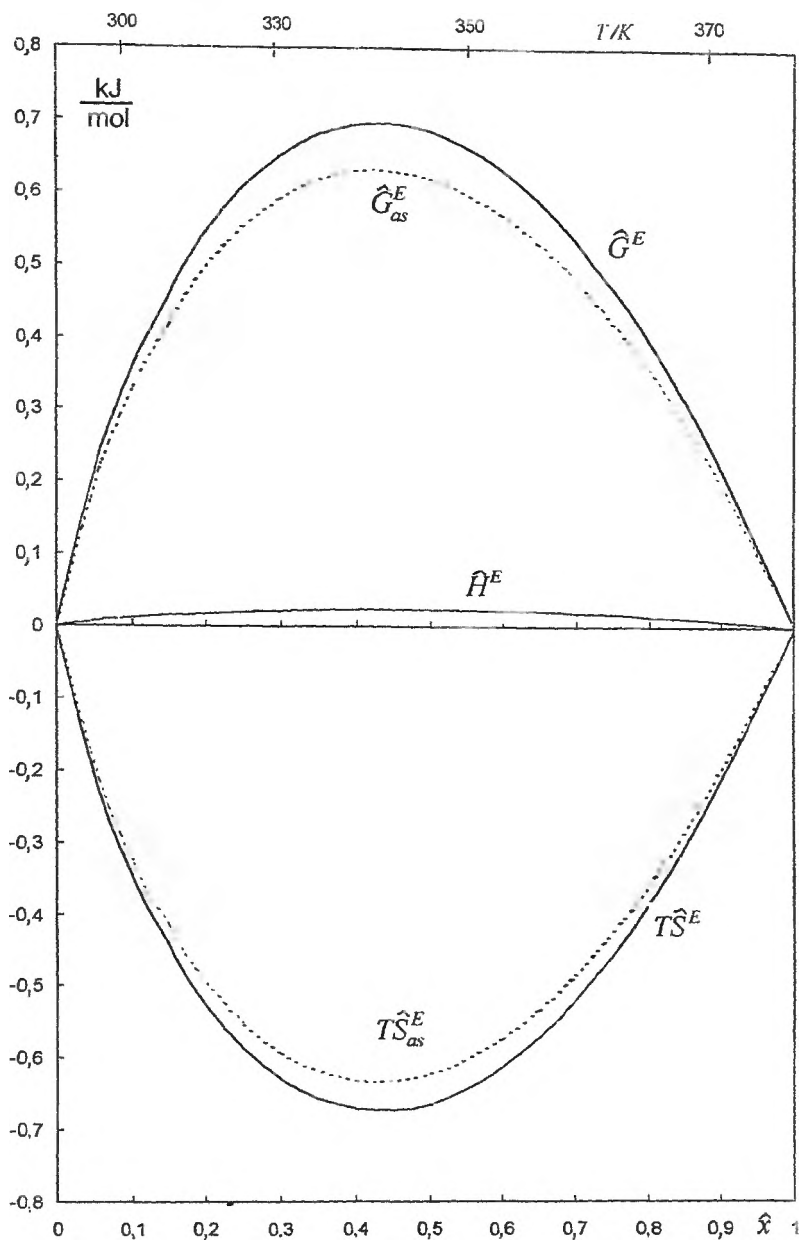
$$\gamma_B = \frac{1}{1-x+rx} \exp \frac{(r-1)x}{1-x+rx}. \quad (27)$$

Kładąc  $x = 1$ , znajdujemy  $\gamma_B^\infty = (1/r) \exp(1-1/r) = \lambda$ , a więc dla  $r = 3$ ,  $\lambda = (1/3) \exp(2/3) = 0,649$ . Wpływ efektu porządkowania na rozpuszczalność jest istotny; w temperaturze o 20 K niższej od temperatury topnienia  $n$ -oktanu jego rozpuszczalność w heksanie jest o 25% niższa od tej, jaką wykazywałby w przypadku braku uporządkowania.

Bardzo ciekawy przykład wpływu efektów orientacyjnych na równowagi ciała stałe—roztwór przedstawiają kwasy benzoesowe. W benzenowych roztworach kwasu benzoesowego i jego metylowych pochodnych dominują cykliczne dimery [13]. Średnia liczba asocjacji jest bliska 2 i nie zmienia się z temperaturą. Wprowadzenie  $\lambda = 2,17$  do równ. (21) zastosowanego do rozpuszczalności kwasu 2-metylobenzoesowego w benzenie [13] daje następujące równanie regresji liniowej:

$$[\ln(-1,17 + 2,17/\hat{x})]/6,45 \ln \tilde{T} = 2,171 + 0,01985(\tau/\ln \tilde{T}),$$





Rys. 7. Funkcje nadmiarowe w roztworach nasyconych kwasu 2-metylobenzoesowego w benzynie.  
Linie przerywane przedstawiają udział asocjacji obliczony wg wzoru (28)

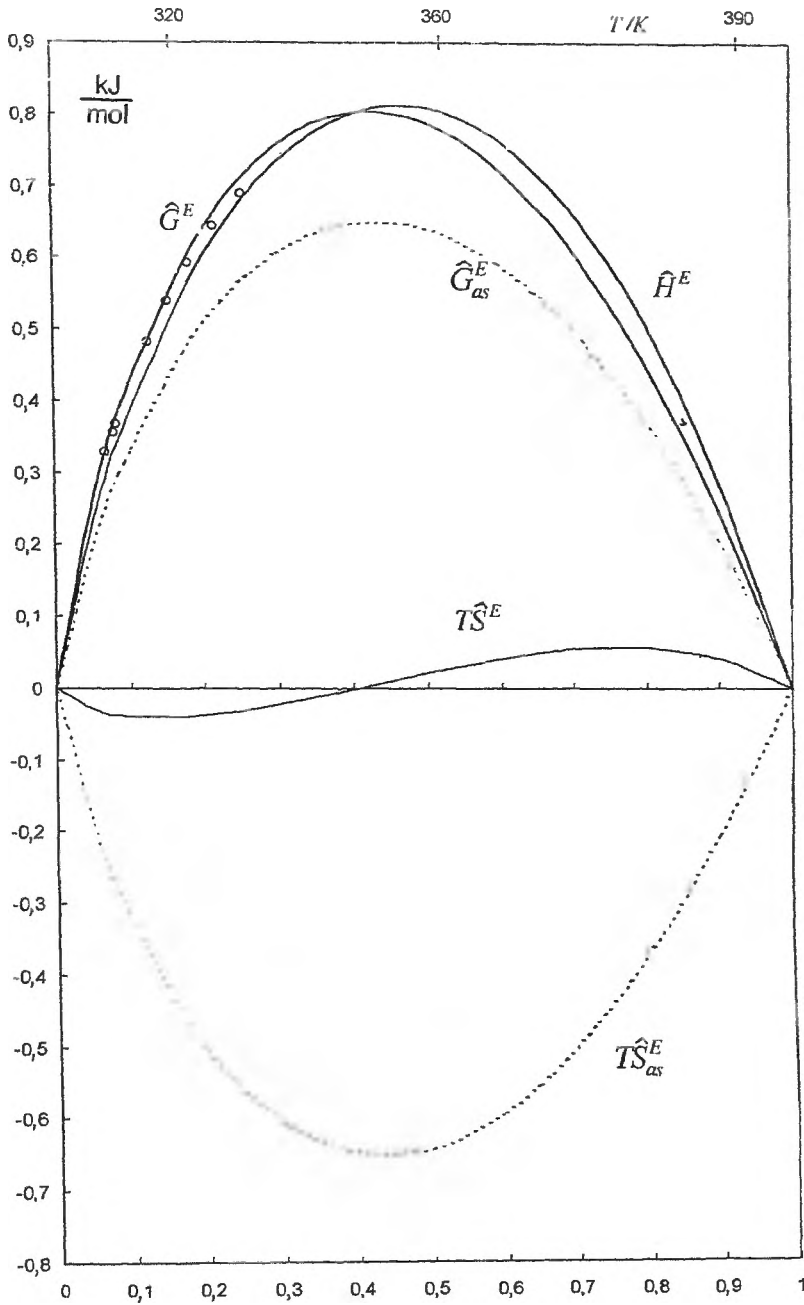
tak więc  $\lambda = 2,17$ , a  $\beta = 0,01$ . Funkcje termodynamiczne w roztworach nasyconych obliczone dla tych wartości stałych wg równ. (20), (23) i (24) przedstawione są na rys. 7. Z teorii roztworów zasocjowanych [3] wynika, że w przypadku całkowitej dimeryzacji funkcje nadmiarowe mają postać

$$\begin{aligned} \hat{G}_{as}^E/RT = \lim_{K_2 \rightarrow \infty} G^E/RT = \\ -(x/2) \ln 2x - (1-x/2) \ln(1-x/2), \quad TS_{as}^E = -G_{as}^E, \quad H_{as}^E = 0. \end{aligned} \quad (28)$$

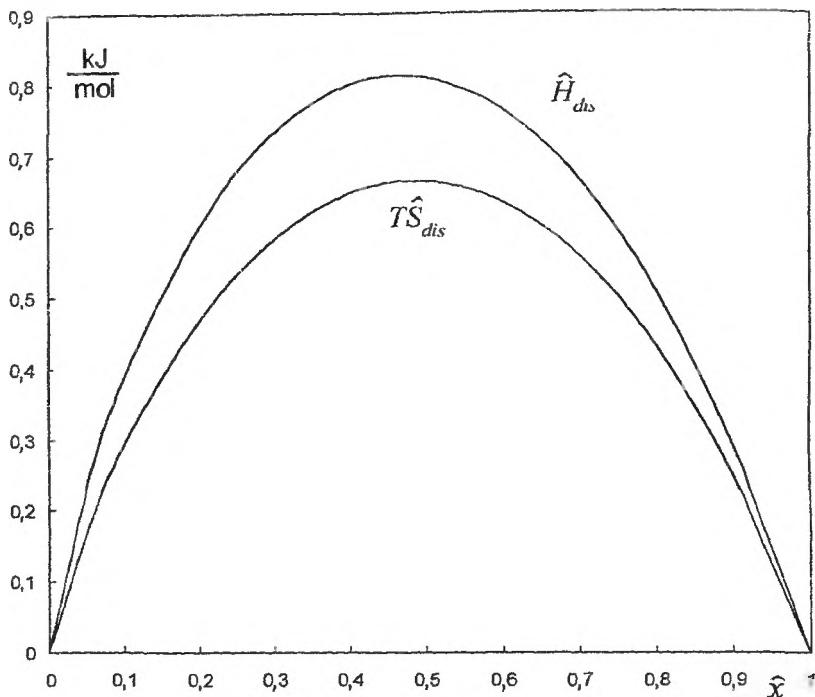
Funkcje nadmiarowe związane z asocjacją, przedstawione na rys. 7 jako linie przerywane, są bardzo bliskie krzywym eksperymentalnym. Efekty uporządkowania są więc nieznaczne i rozpuszczanie kwasu 2-metylobenzoowego w benzenie polega na przechodzeniu cyklicznych dimerów z fazy stałej do roztworu.

Zachowanie roztworów kwasu benzoowego jest zupełnie inne. Na rys. 8 przedstawione są funkcje nadmiarowe wzdłuż linii nasycenia roztworów kwasu benzoowego w benzenie, obliczone z danych rozpuszczalności [14] (linie ciągłe), oraz udziały asocjacji (linie przerywane). Ciepło mieszania jest duże dodatnie ( $\hat{H}^E \gg 0$ ) i nadmiarowa entropia dużo większa od entropii asocjacji ( $\hat{S}^E \gg S_{as}^E$ ). Efekty porządkowania są więc silne. Entalpia i entropia destrukuryzacji (zob. rys. 9),  $H_{dis} = \hat{H}^E$  i  $TS_{dis} = T(\hat{S}^E - S_{as}^E)$ , są duże i dodatnie, wynoszą w maksimum odpowiednio 0,85 i 0,65 kJ/mol. Przyczyna jest analogiczna do przypadku roztworów oktadekanu. W ciekłym kwasie istnieje silna tendencja do równoległej orientacji dimerów, takiej samej jak w kryształach. Dimery są płaskie, odległość między nimi bardzo mała i oddziaływania Van der Waalsa bardzo silne. Natomiast w przypadku kwasu 2-metylobenzoowego obecność dwóch grup metylowych w położeniu *orto* względem karboksylowych uniemożliwia znaczne zbliżenie dimerów i siły Van der Waalsa, które bardzo szybko maleją ze wzrostem odległości (odwrotnie proporcjonalnie do szóstej potęgi), są słabe i efekty porządkowania zaniedbywalnie małe. Rozpuszczanie kwasu benzoowego w benzenie polega w pierwszym rzędzie na rozbiciu uporządkowania dimerów i następnie wymieszaniu ich z rozpuszczalnikiem. Wpływ efektów porządkowania na rozpuszczalność kwasów benzoowych przedstawiono na rys. 10. Punkty odpowiadają doświadczalnym rozpuszczalnościom w benzenie kwasu 2-metylobenzoowego (●) i kwasu benzoowego (○); krzywe ciągłe (1 — kwas 2-metylobenzoowy, 2 — kwas benzoowy) są krzywymi rozpuszczalności interpolowanymi za pomocą równ. (22); krzywe przerywane 3 i 4 przedstawiające hipotetyczną rozpuszczalność w braku efektów orientacyjnych otrzymano przez podstawienie do równ. (1) wyrażenia  $\ln \gamma_A = -\frac{1}{2} \ln(x(2-x))$ , określającego współczynnik aktywności kwasu w roztworze całkowicie zdimeryzowanym. Zwróćmy uwagę, że otrzymane w ten sposób równanie na hipotetyczną rozpuszczalność ( $x'$ ):

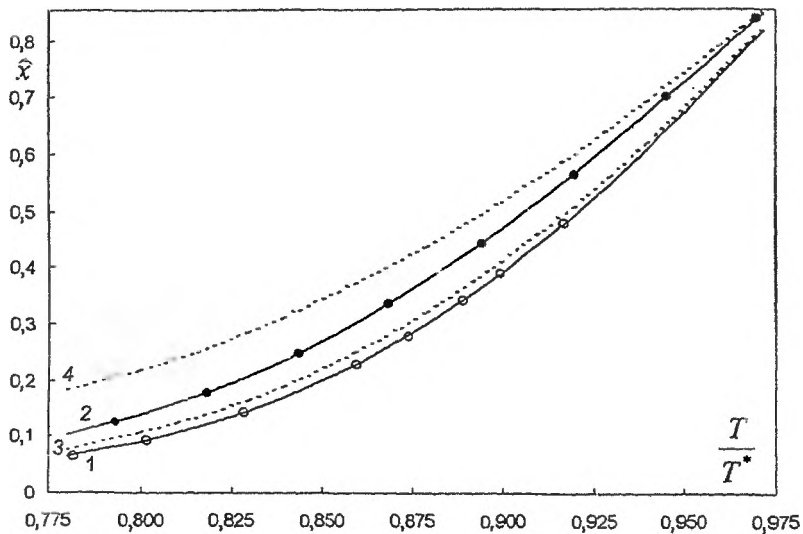
$$\ln x' = -s(\ln \tilde{T} + \beta_f \tau) + \frac{1}{2} \ln(x'(2-x')) \quad (29)$$



Rys. 8. Funkcje nadmiarowe w roztworach nasyconych kwasu benzoowego w benzenie. Linie przerywane — udział asocjacji



Rys. 9. Entalpia i entropia destrukcyjacji nasyconych roztworów kwasu benzoowego w benzynie



Rys. 10. Wpływ efektów porządkowania na rozpuszczalność kwasów benzoowych w benzynie. Doświadczalne krzywe rozpuszczalności: 1 – kwas 2-metylobenzoowy, 2 – kwas benzoowy. Hipotetyczne krzywe rozpuszczalności w braku efektów orientacyjnych: 3 – kwas 2-metylobenzoowy, 4 – kwas benzoowy

jest identyczne z wyrażeniem

$$\ln(1-2-2/x') = 2s(\ln \tilde{T} + \beta_f \tau), \quad (30)$$

które otrzymuje się z równ. (21) po wstawieniu  $\lambda = 2$  i  $\beta = \beta_f$ . W roztworze całkowicie zdimeryzowanym  $\gamma_B = 2/(2-x)$ , a więc  $\lambda = \gamma_B^\infty = 2$ . Wpływ efektów porządkowania na rozpuszczalność kwasu 2-metylobenzoowego jest nieznaczny, natomiast na rozpuszczalność kwasu benzoowego bardzo istotny – obniżający rozpuszczalność. Kwas benzoowy topi się w 395 K, w temperaturze 345 K  $\hat{x} = 0,84x'$ , a w temperaturze 315 K  $\hat{x} = 0,61x'$ .

### 3. RÓWNANIA ROZPUSZCZALNOŚCI DOSKONAŁEJ

Może się zdarzyć, że efekt entalpowy i entropowy wzajemnie się znoszą. Mamy wówczas tzw. rozpuszczalność doskonałą:  $\hat{H}^E \approx TS^E$ ,  $\hat{G}^E \approx 0$ . Z równ. (20), (23) i (24) wynika, że jest to możliwe tylko wówczas, gdy  $\lambda = 1$ . Wtedy bowiem

$$TS^E = R_s(\beta - \beta_f) \hat{x} T \ln(1 + \Delta T/T) \approx R_s(\beta - \beta_f) \hat{x} \Delta T = \hat{H}^E$$

oraz

$$\hat{G}^E = R_s(\beta - \beta_f) \hat{x} T(\tilde{T} - 1 - \ln \tilde{T}) \approx 0.$$

Można wyróżnić trzy przypadki szczególne [15]:

1.  $\beta = \beta_f$ , roztwór nasycony jest roztworem doskonałym:  $\hat{G}^E = \hat{H}^E = TS^E = 0$ . Jest to bardzo rzadki przypadek rozpuszczalności ściśle doskonałej, wiadomo bowiem zarówno z doświadczenia, jak i z rozważań teoretycznych, że tylko substancje zbudowane z cząsteczek bardzo podobnych chemicznie i niewiele różniących się wielkością tworzą roztwory doskonałe. Znanym przypadkiem są roztwory *p*-dibromobenzenu w bromobenzenu. Podstawiając do równ. (21)  $\lambda = 1$  i  $\beta = \beta_f$ , otrzymujemy równanie rozpuszczalności doskonałej:  $\ln \hat{x} = -s(\ln \tilde{T} + \beta_f \tau)$ ; prawa strona jest identyczna z prawą stroną równ. (3), a zatem  $\hat{x} = \hat{a}_A$ .

2.  $\beta = 1$ , czyli pojemność cieplna rozpuszczania  $\Delta C_{psol} = 0$ . Równ. (21) sprowadza się do postaci:

$$\ln \hat{x} = -s(\tilde{T} - 1) = -h(1/T - 1/T^*) \quad (31)$$

i jest identyczne z wyrażeniem na rozpuszczalność doskonałą podaną przez Schrödera [16] ponad 100 lat temu. Roztwory nasycone spełniające równanie Schrödera nie są jednak roztworami doskonałymi;  $\hat{G}^E = 0$ , ale  $\hat{H}^E$  i  $TS^E$  mogą być duże dodatnie. Równanie Schrödera opisuje zatem rozpuszczalność pseudodoskonałą. Położenie  $\beta = 1$  w równ. (13) daje  $\Delta H_{sol} = T^* \Delta S_f^* = \Delta H_f^*$ ; zatem entalpia rozpuszczania jest niezależna od temperatury i równa entalpii topnienia w temperaturze topnienia  $\Delta H_f^*$ . Entalpia rozpuszczania [10] jest związa-

na z entalpią topnienia i ciepłem mieszania liczoną na mol substancji rozpuszczonej ( $\hat{H}^E/\bar{x}$ ):

$$\Delta H_{\text{sol}} = \Delta H_f^* - \Delta C_f^* \Delta T + \hat{H}^E/\bar{x}.$$

Podstawiając  $\beta = 1$  do równ. (23), otrzymujemy, że  $\hat{H}^E/\bar{x} = \Delta C_f^* \Delta T$ . Stałość entalpii rozpuszczania jest wynikiem kompensacji zmian temperaturowych entalpii topnienia i entalpii mieszania. Przyjęcie  $\lambda = \beta = 1$  pozwala przedstawić funkcje nadmiarowe w roztworach nasyconych jako wyraźne funkcje ułamka molowego. Z równ. (31) wynika:  $\hat{T} - 1 = \Delta T/T = -(1/s) \ln \bar{x} \equiv z$ , natomiast  $R_s(\beta - \beta_f) = \Delta C_f^*$ . Wprowadzając te relacje do równ. (23), (24) i (20), znajdujemy:

$$\hat{H}^E = T^* \Delta C_f^* \bar{x} z / (1 + z), \quad (32)$$

$$T \hat{S}^E = T^* \Delta C_f^* \bar{x} \ln(1 + z) / (1 + z), \quad (33)$$

$$\hat{G}^E = T^* \Delta C_f^* \bar{x} [z - \ln(1 + z)] / (1 + z). \quad (34)$$

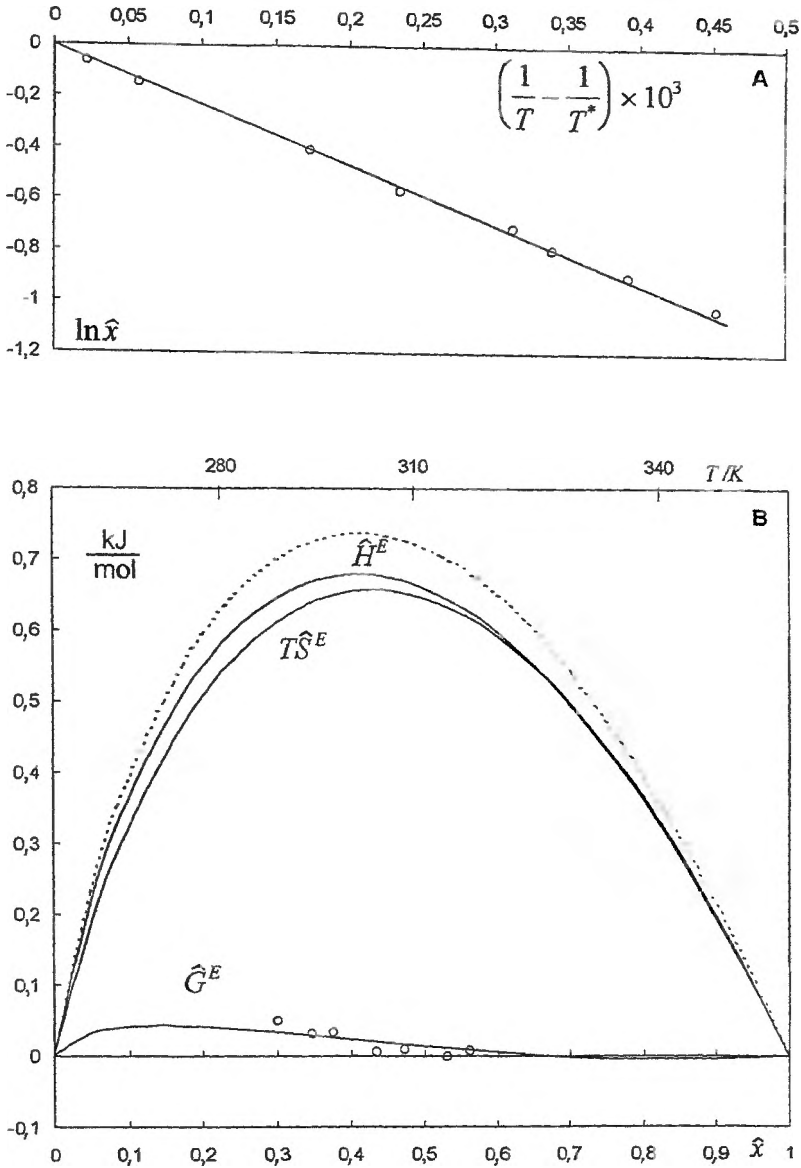
Zbadajmy kształt funkcji (32)–(34). Ponieważ

$$d\hat{H}^E/d\bar{x} = T^* \Delta C_f^* (z^2 + z - 1/s) / (1 + z)^2,$$

$\hat{H}^E$  osiąga maksimum dla  $z^2 + z - 1/s = 0$ , a więc dla  $z = z_m^H = \frac{1}{2}(\sqrt{1 + 4/s} - 1)$ , czyli  $\ln \bar{x}_m^H = -\frac{1}{2}s(\sqrt{1 + 4/s} - 1)$ . Położenie maksimum dwóch pozostałych funkcji nadmiarowych można znaleźć tylko w sposób przybliżony. Rozwijając  $\ln(1 + z)$  w szereg potęgowy i zachowując pierwsze trzy wyrazy, znajdujemy następujące wartości  $z$  w maksimum:

$$z_m^{\text{TS}} = \left(\frac{s+1}{s-1}\right) \left(\sqrt{1 + \frac{2(s-1)}{(s+1)^2}} - 1\right), \quad z_m^G = \frac{3}{2} \left(\frac{s+1}{s-2}\right) \left(\sqrt{1 + \frac{8(s-2)}{3(s+1)^2}} - 1\right).$$

Entropie topnienia [17] większości związków organicznych (z wyjątkiem związków o cząsteczkach kulistych lub długołańcuchowych) leżą w granicach  $(6 \pm 1,5)R$ . Kładąc we wzorach na  $z_m$   $s = 6$ , znajdujemy położenie maksimum:  $z_m^H = 0,1455$ ,  $z_m^{\text{TS}} = 0,1362$  i  $z_m^G = 0,2717$ ; odpowiadają im ułamki molowe:  $\bar{x}_m^H = 0,42$ ,  $\bar{x}_m^{\text{TS}} = 0,44$  i  $\bar{x}_m^G = 0,20$ . Jeżeli przyjmiemy rozsądną wartość  $T^* \Delta C_f^* = 18$  kJ/mol, to maksymalne wielkości funkcji nadmiarowych wyniosą:  $\hat{H}_m^E = 0,96$  kJ/mol,  $T \hat{S}_m^E = 0,89$  kJ/mol,  $\hat{G}_m^E = 0,09$  kJ/mol. W punkcie  $\bar{x} = 0,5$  wartości tych funkcji nadmiarowych wynoszą w kJ/mol:  $\hat{H}^E(0,5) = 0,93$ ,  $T \hat{S}^E = 0,88$ ,  $\hat{G}^E = 0,05$ . Potwierdza to, że układy spełniające równanie Schrödera tworzą roztwory pseudodoskonałe. Nadmiarowa entalpia swobodna jest bardzo mała, rzędu kilku procent entalpii mieszania, która może wynosić nawet kilkaset dżuli na mol, ale kompensuje się z dużą dodatnią nadmiarową entropią. Spośród kilkudziesięciu układów zbadanych w Zakładzie Chemii Fizycznej Politechniki Warszawskiej równanie Schrödera spełniają bardzo dobrze roztwory 2,6-di-butylo-4-metylofenolu(I) w cykloheksanie.



Rys. 11. A. Punkty  $\circ$  – rozpuszczalność ( $\ln \hat{x}$ ) 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenolu (I) w cykloheksanie jako funkcja odwrotności temperatury. Prosta przedstawia równanie rozpuszczalności doskonałej Schrödera:  $\ln \hat{x} = -h(1/T - 1/T^*)$ ,  $hR = \Delta H_f^* = 19,33 \text{ kJ/mol}$  – kalorymetryczna entalpia topnienia fenolu I. B. Funkcje nadmiarowe nasyconych roztworów fenolu I w cykloheksanie;  $\circ$  – punkty doświadczalne; krzywe ciągłe obliczono wg wzorów (20), (23) i (24) dla  $\lambda = 0,98$  i  $\beta = 0,93$ . Krzywa przerywana – nadmiarowa entalpia obliczona dla modelu ( $\lambda = 1$ ,  $\beta = 1$ ) wg wzorów (34)–(36),  $T^* \Delta C_f^* = 15,47 \text{ kJ/mol}$ ,  $s = 6,77$

Na rys. 11A punkty przedstawiają zmierzone wartości rozpuszczalności ( $\ln \hat{x}$ ); prosta  $\ln \hat{x} = -h(1/T - 1/T^*)$  jest prostą teoretyczną, gdzie  $hR = \Delta H_f^* = 19,33$  kJ/mol jest doświadczoną wartością entalpii topnienia fenolu zmierzona kalorymetrycznie. Z pomiarów prężności pary [15] wyznaczono zmierzona kalorymetrycznie. Z pomiarów prężności pary [15] wyznaczono wartości  $\lambda = 0,98$  i  $\beta = 0,93$ ; są one bliskie 1. Obliczone na ich podstawie funkcje nadmiarowe zaznaczone są w dolnej części rys. 11. Roztwór jest pseudodoskonały, nadmiarowa swobodna entalpia  $\hat{G}^E$  jest bardzo mała wskutek kompensacji ciepła mieszania i nadmiarowej entropii ( $\hat{H}^E$  i  $T\hat{S}^E$ ), które są duże i dodatnie. Spowodowane jest to silną tendencją do antyrównoległej orientacji dipoli ( $\mu = 1,68$  D) w ciekłym fenolu I. Zmieszanie z cykloheksanem zaburza to uporządkowanie, co jest źródłem dodatnich wartości entalpii mieszania i nadmiarowej entropii. Niestety brak teorii opisującej równoczesny wpływ oddziaływań dipolowych i dyspersyjnych na własności termodynamiczne roztworów uniemożliwia interpretację ilościową.

3.  $\beta = 0$ , czyli pojemność cieplna rozpuszczania jest równa entropii topnienia:  $\Delta C_{\text{psol}} = \Delta S_f^*$ . Równ. (21) sprowadza się wówczas do postaci  $\ln \hat{x} = -s \ln \bar{T}$  lub  $\hat{x} = (T/T^*)^s$  i staje się identyczne ze wzorem Malesińskiego [18]. Położenie  $\beta = 0$  we wzorze (13) wskazuje, że w takim przypadku entalpia rozpuszczania podzielona przez temperaturę jest stała i równa entropii topnienia w punkcie topnienia:  $\Delta H_{\text{sol}}/T = \Delta S_f^*$ . Dla  $\lambda = 1$  i  $\beta = 0$  zależności (23) i (24) sprowadzają się do postaci

$$\hat{H}^E = -(\Delta S_f^* - \Delta C_f^*) \hat{x} \Delta T, \quad T\hat{S}^E = -(\Delta S_f^* - \Delta C_f^*) \hat{x} T \ln(1 + \Delta T/T), \quad (35)$$

ponieważ  $\hat{H}^E \approx T\hat{S}^E$ ,  $\hat{G}^E \approx 0$ . Jednakże i w tym przypadku roztwór nasycony nie jest doskonały, lecz tylko pseudodoskonały.  $\hat{G}^E$  jest małe wskutek kompensacji  $\hat{H}^E$  i  $T\hat{S}^E$ , które mogą być znaczne i są ujemne, gdy entropia topnienia jest większa od pojemności cieplnej topnienia. Funkcje nadmiarowe wzdłuż likwidusu można przedstawić jako wyraźne funkcje ułamka molowego:

$$\hat{H}^E = -k\hat{x}(1 - \hat{x}^{1/s}), \quad T\hat{S}^E = k\hat{x}\hat{x}^{1/s} \ln \hat{x}^{1/s}, \quad k = \Delta H_f^* - T^* \Delta C_f^*. \quad (36)$$

Kształt i wielkość funkcji nadmiarowych można oszacować rozważając pochodne po  $\hat{x}$ . Pochodna

$$d\hat{H}^E/d\hat{x} = -k\hat{x}^{1/s} [(1/\hat{x})^{1/s} - (1 + 1/s)]$$

staje się równa 0 dla  $\hat{x}_m^H = [s/(s+1)]^s$ ; wówczas  $\hat{H}_m^E = -k\hat{x}_m/(s+1)$ . Pochodna

$$d(T\hat{S}^E)/d\hat{x} = -(k/s)\hat{x}^{1/s} [(1 + 1/s) \ln \hat{x} + 1]$$

staje się równa 0 dla  $\hat{x}_m^{TS} = (1/e)^{s/(s+1)}$ ; człon entropowy w minimum wynosi  $T\hat{S}_m^E = -k/e(s+1)$ . Pochodna

$$d\hat{G}^E/d\hat{x} = -k\hat{x}^{1/s} [\exp(z) - 1 - (1 + 1/s)z],$$

gdzie  $z = (1/s) \ln(1/\hat{x})$ ; rozwijając  $\exp(z)$  w szereg z zachowaniem pierwszych czterech wyrazów, znajdujemy  $d\hat{G}^E/d\hat{x} = -(k/6)\hat{x}^{1/s} z(z^2 + 3z - 6/s)$ ; pochodna



ta staje się równa 0 dla  $z_m^G = 1,5(\sqrt{(1+8/3s)}-1)$ . Dla entropii topnienia  $\Delta S_f^* = 6R$  większej od pojemności cieplnej topnienia otrzymujemy:

(a) minimum nadmiarowej entalpii przypada dla  $\hat{x}_m^H = 0,40$  i wynosi  $\hat{H}_m^E = -0,0567k$ ;

(b) minimum  $TS^E$  przypada dla  $\hat{x}_m^{TS} = 0,42$  i wynosi  $TS_m^E = -0,0526k$ ;

(c) minimum nadmiarowej swobodnej entalpii przypada dla  $\hat{x} = 0,16$  i wynosi  $\hat{G}_m^E = -0,0061k$ , czyli tylko  $0,1\hat{H}_m^E$ .

Układy stosujące się do równania Malesińskiego są rzadkie; muszą w nich dominować oddziaływania donorowo-akceptorowe. Wśród kilkudziesięciu układów przebadanych w Zakładzie Chemii Fizycznej Politechniki Warszawskiej nie napotkaliśmy żadnego, który by ściśle odpowiadał temu modelowi. Najbliższy jest mu układ 2-*t*-butylo-4-metylofenol w benzenie, przedstawiony na rys. 12; logarytm ułamka molowego (punkty) jest dobrze zgodny z prostą teoretyczną:  $\ln \hat{x} = -6,42 \ln \bar{T}$ ; odchylenie standardowe ( $\hat{x}$ ) = 0,008. Regresja liniowa danych aktywności rozpuszczalnika wg równ. (15) i rozpuszczalności wg równania:

$$[\ln(1-\lambda + \lambda/\hat{x})]/s \ln \bar{T} = \lambda + \lambda\beta\tau/\ln \bar{T}$$

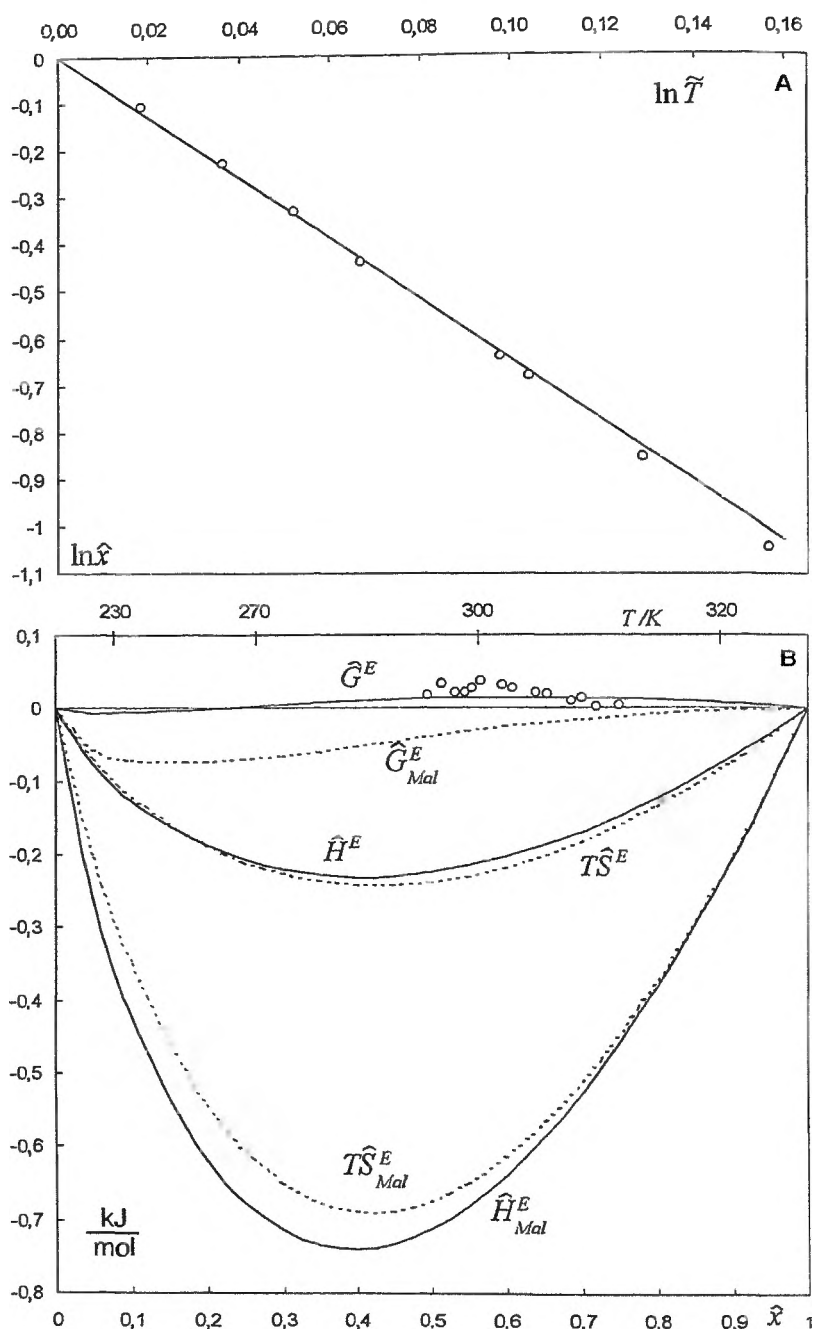
pozwoiliła na określenie wartości  $\lambda = 1,03$  i  $\beta = 0,54$ . Obliczone z nich funkcje nadmiarowe są przedstawione w dolnej części rys. 12. Zgodność jakościowa z modelem Malesińskiego jest zadowalająca, roztwór jest pseudodoskonały ( $\hat{G}^E \approx 0$ ) dzięki kompensacji efektów entalpowego i entropowego, ale oba udziały są dość znaczne, ujemne ( $\sim -0,25$  kJ/mol w minimum). Jednakże  $\beta = 0,54$  jest istotnie różna od  $\beta = 0$  charakteryzującej roztwory typu Malesińskiego, co sprawia, że doświadczalne krzywe  $\hat{H}^E$  i  $TS^E$  są znacznie mniej ujemne niż krzywe teoretyczne, a  $\hat{G}^E$  nie jest bardzo mała ujemna, ale ujemno-dodatnia, choć bliska 0.

#### 4. TEST KONSYSTENCJI DANYCH ROZPUSZCZALNOŚCI

Kształt krzywych rozpuszczalności, przedstawionych jako ułamek molo-  
wy substancji rozpuszczonej w funkcji temperatury, jest nieczuły na systematyczne błędy pomiarów, ponieważ wszystkie krzywe  $\hat{x} = f(T)$  dążą do 1, gdy temperatura ( $T$ ) dąży do temperatury topnienia ( $T^*$ ). Dlatego często się zdarza, że błędne pomiary dają pozornie poprawne krzywe rozpuszczalności. Równanie (3) pozwala sformułować bardzo potrzebny test termodynamicznej konsystencji danych.

Gdy  $T$  dąży do  $T^*$ , lewa strona równ. (3) dąży do  $-(1-\hat{x})$ , ponieważ aktywność substancji rozpuszczonej dąży do ułamka molowego i

$$\ln \hat{a} \rightarrow \ln \hat{x} = \ln(1-(1-\hat{x})) \cong -(1-\hat{x}).$$



Rys. 12. A. Krzywa rozpuszczalności  $\ln \hat{x} = f(\ln \tilde{T})$ , 2-*t*-butylo-4-metylofenolu (II) w benzynie; o – punkty doświadczalne; prosta przedstawia równanie Malesińskiego  $\ln \hat{x} = -6,42 \ln \tilde{T}$ . B. Funkcje nadmiarowe nasyconych roztworów fenolu II w benzynie; o – doświadczalne wartości  $\hat{G}^E$ ; krzywe ciągłe obliczono wg wzorów (20), (23) i (24) dla  $\lambda = 1,03$  i  $\beta = 0,54$ . Krzywe kropkowane obliczono dla modelu Malesińskiego ( $\lambda = 1, \beta = 0$ ) wg wzoru (37);  $k = 13,89$  kJ/mol,  $s = 6,42$

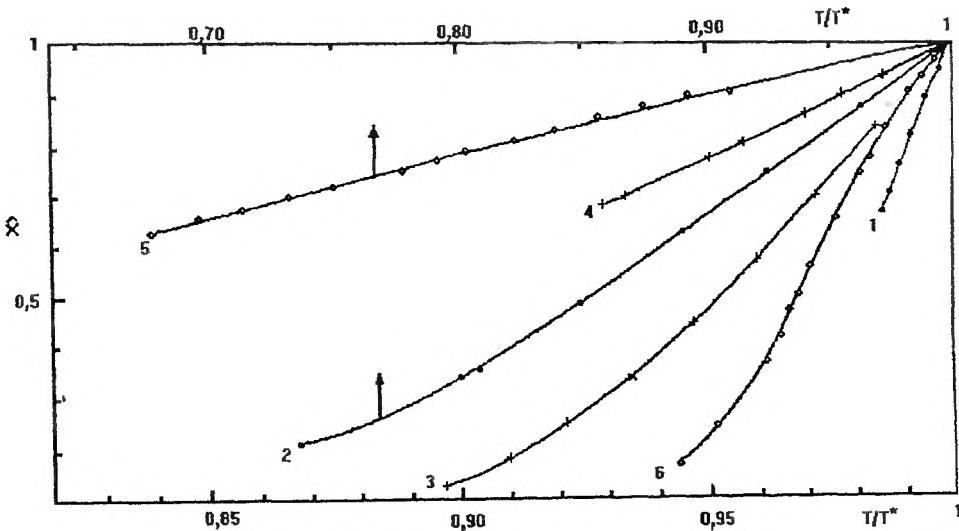
Natomiast prawa strona, którą można zapisać w postaci  $-s(\tilde{T}-1)+c\tau$ , dąży do  $-s(\tilde{T}-1)$ , bo  $\tau$  dąży do zera dużo szybciej niż  $\tilde{T}-1$ .

Istnieje ścisła relacja termodynamiczna:

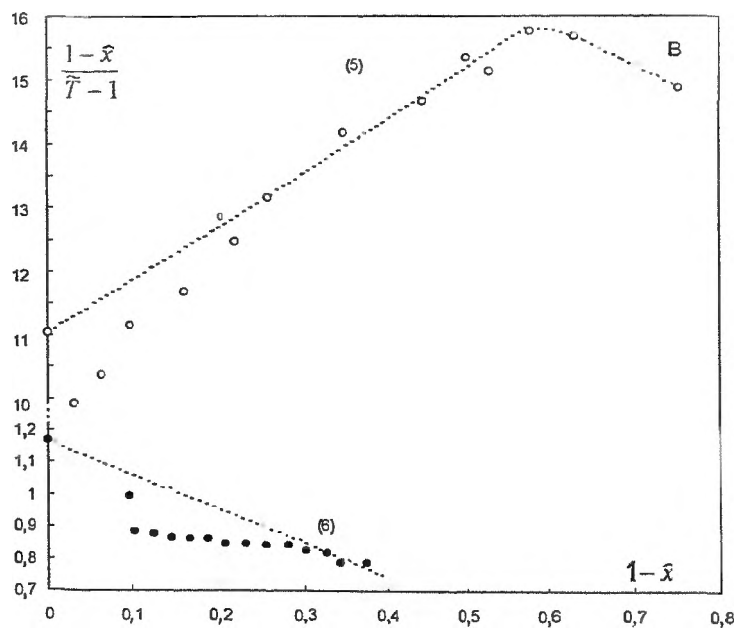
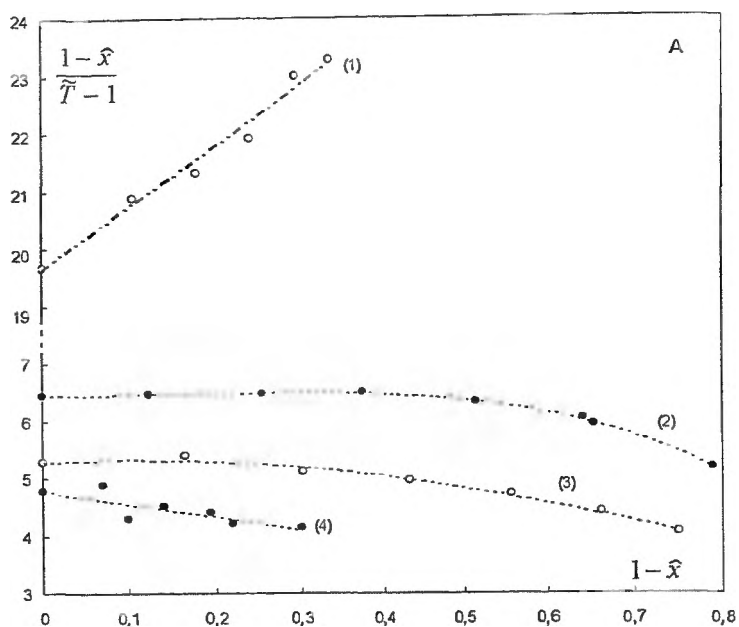
$$\lim_{\tilde{x} \rightarrow 1} \frac{1-\tilde{x}}{\tilde{T}-1} = s = \Delta S_f^*/R. \quad (37)$$

Zatem krzywe  $y = (1-\tilde{x})/(\tilde{T}-1)$  powinny być krzywymi ciągłymi dążącymi do  $s$ , gdy  $1-\tilde{x}$  dąży do zera. Na rys. 13 przedstawione są zaczerpnięte z danych literaturowych krzywe rozpuszczalności  $\tilde{x}$  jako funkcje temperatury zredukowanej  $T/\tilde{T}^*$ . Wydaje się, że wszystkie krzywe są poprawnie wyznaczone. Jeżeli jednak te same dane przedstawić jako  $(1-\tilde{x})/(\tilde{T}-1)$  w funkcji  $1-\tilde{x}$ , wówczas staje się oczywiste (zob. rys. 14), że krzywe 1-4 są termodynamicznie konsyistentne, natomiast rozpuszczalności w układach 5 i 6 zostały wyznaczone błędnie — punkty eksperymentalne nie dążą do entropii topnienia, gdyż  $\tilde{x}$  dąży do 1.

Wielu autorów przecenia dokładność swoich pomiarów rozpuszczalności, podając wyniki z czterema cyframi znaczącymi, a więc sugerując dokładność rzędu 0,01%. Jednakże krytyczna analiza danych wskazuje, że rzeczywista dokładność jest rzędu tylko 1%.



Rys. 13. Krzywe rozpuszczalności: ułamek molowy substancji rozpuszczonej w roztworze nasyconym ( $\tilde{x}$ ) jako funkcja temperatury zredukowanej ( $T/\tilde{T}^*$ ). Układy: (1) *n*-tetradekan—dioksan [19],  $s = 19,66$ ; (2) naftalen—cykloheksan [20],  $s = 6,42$ ; (3) kwas benzoesowy—benzen [14],  $s = 5,28$ ; (4) kwas octowy—chloroform [21],  $s = 4,79$ ; (5) oktanol—dekan [22],  $s = 11,04$ ; (6) cykloheksan—etan [23],  $s = 1,17$



Rys. 14. Test konsystencji termodynamicznej danych rozpuszczalności. Oznaczenia takie same jak na rys. 13. A – dane konsystentne, B – dane niekonsystentne

## PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] H. Buchowski, *Wiad. Chem.*, 1990, **44**, 679.
- [2] H. Buchowski, A. Książczak, S. Pietrzyk, *J. Phys. Chem.*, 1980, **84**, 97.
- [3] I. Prigogine, R. Defay, *Chemical Thermodynamics*, Longmans, 1954; H. Buchowski, *J. Chimie Phys.*, 1971, 1138.
- [4] A. Książczak, *Wpływ asocjacji na własności termodynamiczne roztworów nasyconych ciał stałych w cieczach*, Wyd. Politechniki Warszawskiej, 1981.
- [5] N. P. Coggeshall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1620; T. K. Sakano, S. L. Rook, R. H. Hamaker, *Spectrochim. Acta*, 1969, **25A**, 1195; A. Książczak, *Roczniki Chem.*, 1977, **51**, 185.
- [6] H. Buchowski, U. Domańska, *Polish J. Chem.*, 1980, **54**, 97.
- [7] H. Buchowski, J. J. Kosiński, A. Książczak, *J. Phys. Chem.*, 1988, **92**, 6104.
- [8] H. Buchowski, *J. Solut. Chem.*, 1991, **20**, 139.
- [9] P. Bothorel, *J. Colloid. Sci.*, 1968, **27**, 529.
- [10] H. Buchowski, A. Książczak, *Polish J. Chem.*, 1999, **73**, 1631.
- [11] A. Książczak, *J. Chem. Thermodynamics*, 1989, **21**, 1231.
- [12] H. Buchowski, W. Ufnalski, *Roztwory*, WNT, Warszawa 1995.
- [13] U. Domańska, H. Buchowski, S. Pietrzyk, *Polish J. Chem.*, 1982, **56**, 1491.
- [14] J. Chipman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, **46**, 2445.
- [15] H. Buchowski, *Z. Physik. Chem.*, 1994, **185**, 233.
- [16] I. Schröder, *Z. Physik. Chem.*, 1893, **11**, 449.
- [17] H. Buchowski, W. Ufnalski, *Fizykochemia gazów i cieczy*, WNT, Warszawa 1998.
- [18] W. Malesiński, *Roczniki Chem.*, 1956, **30**, 901.
- [19] R. Guieu, Thèse, 1982, Université Aix-Marseille II.
- [20] A. Książczak, J. J. Kosiński, *Fluid Phase Equil.*, 1988, **42**, 21.
- [21] R. Carta, S. Dernini, R. de Santis, *J. Chem. Eng. Data*, 1979, **24**, 100.
- [22] Z. Plesnar, P. Gierycz, J. Gregorowicz, A. Bylicki, *Thermochem. Acta*, 1989, **150**, 101.
- [23] P. H. Lin, K. D. Luks, J. P. Kohn, *J. Chem. Eng. Data*, 1977, **22**, 220.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 października 1999



**FELIETON NAUKOWY**



**NOTATKI CHAOTYCZNE**  
**XXX. O PAMIĘCI I JEJ PERFIDNYM WROGU:**  
**CHOROBY ALZHEIMERA**

**Ignacy Z. Siemion**

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

---



**Ignacy Z. Siemion**, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Jest kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 20 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 6 książek, 240 prac oryginalnych i ponad

80 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”.



Na kilka miesięcy przed śmiercią Mikołaj Kopernik zanotował na zakładce książki ofiarowanej mu przez młodego przyjaciela, Retyka, taką uwagę: „Krótkotrwałość życia, tępota zmysłów, gnuśna niedbałość i zbyt liczne zajęcia nie pozwalają nam wiele wiedzieć, a i to, co wiemy, z upływem czasu popada w zapomnienie skutkiem słabości naszej pamięci” [1]. Trudno coś dodać do tego wzruszającego wyznania. Można tylko – jako pewne pocieszenie – dopowiedzieć, że ci, co więcej wiedzą i umieją (a tymi winni być przecież ludzie nauki), mają też więcej niż inni do zapominania. Sprawna pamięć jest nieodzownym warunkiem ich sprawnej pracy. Tymczasem jest to narzędzie kapryśne i trudno nad nim w pełni panować. Można wprawdzie pamięć ćwiczyć, a nawet wyćwiczyć. Są zawody, np. zawód aktorski, gdzie wyuczony nawyk zapamiętywania tasiemcowych tekstów utrwała się i sięga późnych lat. Ale w zawodzie badaczy brak czasu na podobne ćwiczenia.

Pamięć, jak powiedziano, jest kapryśna. Trzyma się jej silnie wiele błahych spraw, a inne, daleko ważniejsze, są z niej wymazywane i tracone z krete-sem. Wedle świadectwa znakomitego ubiegłowiecznego biologa, K. M. Baera, nie mniej znakomity królewiecki astronom, Fryderyk Bessel, niejednokrotnie żalił się na przewrotność pamięci, która przechowuje przeróżne śmieci, a gdzieś tam gubi wiele rzeczy o dużym znaczeniu. I tak na przykład trzymały się jego pamięci głupawe wierszyki, przeczytane niegdyś w dziecięcym elementarzu:

„Ein toller Wolf aus Polen frass  
Den Tischler und sein Winkelmass”.

(Co można by tak przełożyć: Wilk, oszalały za granicą, stolarza zjadł wraz z węgielnicą.)

Albo:

„Gebrante Hasen sind nicht böß,  
Der Hammer gibt gar harte Stöss.”

(Pieczeń zajęcza fajna jest, a młotek wali fest a fest.)

Wierszyki te obsesyjnie tkwiły w pamięci Bessela, a przecież, jak się skarżył, tyle ważnych wiadomości pamięć tę opuściło.

Istnieje przekonanie, że czasem, w chwilach wysokiego napięcia emocjonalnego, można własnym wysiłkiem władz umysłowych wymazać z pamięci jakies sprawy, których pamiętanie mogłoby być np. niebezpieczne. Muszę powiedzieć, że podzielałam to przekonanie, ba, mogę je poprzeć wydarzeniami z własnego życia. W pierwszym roku okupacji niemieckiej, późną jesienią 1939 roku, przebywał w naszym domu ukrywający się oficer pobitej armii. Kiedyś, kiedy wróciłem ze szkoły, wezwał mnie do siebie ojciec i tak jakoś bardzo poważnie zapytał, czy wiem, jak się ów pan nazywa. Oczywiście wiedziałem. „Otóż – kontynuował ojciec – on się już tak nie nazywa. Nazywa się teraz Sawicki. A dawne jego nazwisko masz zapomnieć. Powtórz. Jak się nazywa? – Sawicki – odpowiedziałem gorliwie i natychmiast zapomniałem, jak się nazywał poprze-

dnio. Dzisiaj nadal nie wiem, jakie było rzeczywiste nazwisko tego oficera. Na stałe został dla mnie panem Sawickim.

Nie tak dawno, gawędząc z jednym z braci, wspominałem ten okupacyjny czas. Pytałem wówczas brata, czy pamięta, jak to było z osobistą bronią ojca. Kto ją schował i kiedy? Popatrzył na mnie zdziwiony. „Przecież to my obydwaj – powiedział – schowaliśmy tę broń w tej wypróchniałej wierzbie nad źródłem. Ja byłem za duży, żeby się do dziupli dostać, i spuściłem do niej siebie”. W miarę jak mówił, w mojej pamięci odbudowywało się jakby całe to wydarzenie. Przypominałem sobie, jak łąduję na dnie dziupli, jak zagrzebuję w warstwie próchna owinięty w przybrudzoną szmatę rewolwer ojca. A przecież zapomniałem o tym wszystkim dokumentnie! Wiedziałem, że mam nie pamiętać i zapomniałem na amen.

W każdym razie dobra pamięć to niezbędny ekwipunek badacza. Zdarzają się też czasem w naszym zawodzie ludzie o fenomenalnej wprost pamięci. Takim człowiekiem był np. wrocławski nieorganik, profesor Janusz Terpiłowski. Przez wiele lat był on prodziekanem, a potem dziekanem Wydziału Farmaceutycznego wrocławskiej Akademii Medycznej. Znany był z tego, że pamiętał, z twarzy i nazwiska, wszystkich studentów tych lat studiów, które podlegały jego opiece. A było to niemało roczników studiów! Podziwiałem tę jego umiejętność, bo sam – jak zapewne większość nauczycieli akademickich – odbierałem tzw. „rok studiów” jak rodzaj białoróżowej magmy. Kiedyś wyraziłem mu nawet mój podziw. „Wiesz – powiedział wtedy nie bez wyraźnego zadowolenia – na tę moją umiejętność zwrócono uwagę jeszcze w Szkole Podchorążych we Włodzimierzu Wołyńskim. W końcowej opinii napisali, że odznaczam się niespotykaną wrodzoną pamięcią”.

Cóż, kiedy z wiekiem słabnie pamięć nawet tych najszczodrzej nią obdarzonych. Najpierw pojawiają się trudności w szybkim odtwarzaniu w pamięci nazwisk i terminów naukowych. To prawdziwa zmora wykładowców, będących już „w pewnym wieku”. Trzeba wtedy spokojnie poczekać, aż zapomniany chwilowo termin sam wróci nie wiadomo skąd. Czasami bywa zresztą bardzo uparty. Kiedyś, na pewnym spotkaniu ludzi nauki, usiłowaliśmy – bo gawędziłem wówczas z naszym znanym chemikiem, profesorem Henrykiem Ratajczakiem – przypomnieć sobie nazwisko kolegi, który był zresztą obecny na tym spotkaniu i którego obydwaj doskonale znaliśmy, ale nie wiadomo dlaczego jego nazwisko nam „uciekło”. „Trzeba – mówi Henryk – szybko przejechać przez cały alfabet. Trafimy na pierwszą literę i zaraz nazwisko nam się przypomni”. Przejechaliśmy przez alfabet i to nawet dwa razy z rzędu. I nic. Nie ma nazwiska kolegi. Potem się okazało, że padliśmy ofiarą angielskiej wersji alfabetu. Bo nasz kolega był na „Ł”. W takich mnemotechnicznych sposobach prawie zawsze tkwią jakieś zasadzki, o których, co gorsza, trzeba pamiętać!

Ale takie przypadłości to w końcu głupstwa. Bywa, że życiowe nieszczęście, jak choćby udar krwi do mózgu, uderzy w naszą pamięć. Nie tak dawno

doświadczył tego dobry nasz kolega, Teofil M. Kiedy już przyszedł do siebie, zaczął – jak mi potem opowiadał – testować swoją pamięć. Od czego może zacząć takie testowanie chemik? Od układu Mendelejewa oczywiście. „Więc widzisz – mówił mi Teoś – przypominam sobie tablicę i okazuje się, że pamiętam ją tylko w połowie. Jakby nożem przeciął. Połowę pamiętam doskonale, drugiej połowy ani w ząb. Ciemna plama”.

Może to znaczyć, że tablicę Mendelejewa miał zapisaną w dwóch obszarach mózgu, z których jeden nie został naruszony, a drugi ucierpiał. Ale są to tylko takie sobie dywagacje laika, bo jakże jeszcze słaba jest nasza wiedza o molekularnym podłożu procesów zapamiętywania.

Wyteżona praca umysłowa może też sama z siebie wywołać przejściowe kłopoty z pamięcią i to kłopoty znacznej skali. Przypomnijmy tu choćby przypadek Berzeliusa. Jan Jakub Berzelius (1779–1848) był prawdziwym tytanem nauki. Zapisany w historii chemii jako twórca tzw. dualistycznej teorii struktur chemicznych, był też odkrywcą bądź współodkrywcą takich pierwiastków chemicznych, jak selen, tor, cer i wanad. Był świetnym analitykiem i eksperymentatorem. Oprócz dzieł ściśle chemicznych i epokowego dla swojego czasu podręcznika chemii napisał np. książkę *Afhandlingar om blasröret (Rozprawy o wydmuchiowaniu szkła)* [3]. Za wielką jego zasługę uważa się „przetłumaczenie” całej ówczesnej chemii na język atomistyki Daltona. W roku 1818 zaprezentował listę mas atomowych 43 pierwiastków chemicznych i struktury atomowe cząsteczek około 2000 związków. Był to zresztą wyjątkowy rok w życiu Berzeliusa, wieńczący 10-letnią, bardzo wyteżoną pracę. W uznaniu jego trudu król szwedzki nadał mu szlachectwo. Szwedzka Akademia Nauk wybrała go na swego permanentnego sekretarza. I równocześnie pojawił się kryzys psychiczny. „Nieoczekiwanie – wspominał uczony wiosną 1818 roku – popadłem w apatię” [4]. Znacomita pamięć uczonego gwałtownie zawiadła, przestała kojarzyć dziesiątki faktów i fakcików. Za poradą lekarzy udał się Berzelius w długą, wielomiesięczną podróż, m.in. do Londynu i Paryża. Oderwanie od codziennych zajęć okazało się korzystne. Pamięć wróciła i to na tyle sprawna, że umożliwiła dalszą pracę. W 1820 roku rozpoczął Berzelius wydawanie dorocznych sprawozdań z postępów fizyki i chemii: „*Ars beretelser om framstegen i fizik och kemie*”, znanych w całym uczonej światło w tłumaczeniu niemieckim jako „*Jahresberichte der Physik und Chemie*”.

Przypadek Berzeliusa to przykład przejściowej tylko i uleczalnej amnezji. Wraz z wiekiem przychodzą jednak cięższe dolegliwości, przeraźliwe zmory starości, z których najbardziej powszechną jest choroba Alzheimera. Stanowi ona aż 2/3 wszystkich przypadków demencji starczej. Według danych z 1994 roku w USA były dwa miliony chorych na tę chorobę, przy czym aż 1/3 z nich stanowili chorzy w wieku powyżej 85 roku życia. Co może dziwić, choroba ta atakuje częściej kobiety niż mężczyzn. Koszty opieki nad chorymi

były oceniane w USA na 40 miliardów dolarów rocznie. Umierało zaś na nią w USA sto tysięcy ludzi w ciągu roku.

Choroba ta ciągle jeszcze leczona jest tylko objawowo, aczkolwiek rysują się pewne nadzieje na jej pokonanie. Bo wiemy o niej już dość dużo. Doskonale na ten temat opracowanie ukazało się niedawno w specjalistycznym dodatku do „Nature” [5]. Na nim opieram się w mojej notatce.

Etiologia choroby Alzheimera nie jest jeszcze wprawdzie w pełni poznana, ale nowsze badania wskazują, że czynnik genetyczny odgrywa w niej większą rolę niż dotychczas utrzymywano. Objawem choroby jest pojawienie się w tkance mózgowej, w przestrzeniach ekstracelularnych, tzw. starczych tarczek amyloidowych. Głównym składnikiem tych złogów jest  $\beta$ -amyloid, nierozpuszczalny polipeptyd zbudowany z 40 lub 42 aminokwasów. (Miano „amyloid” noszą rozmaite pozakomórkowe złogi białkowe, których wspólną cechą jest dawanie niebieskiego zabarwienia w reakcji z jodem. Jest to, jak wiemy, charakterystyczna reakcja na skrobię. Dało to asumpt do nazwania złogów amyloidami, tj. substancjami reagującymi podobnie jak skrobia — amyllum.)  $\beta$ -Amyloid powstaje z prekursorowego białka śródbłonowego oznaczanego symbolem APP. Białko to jest normalnym składnikiem komórek, nie tylko zresztą nerwowych.

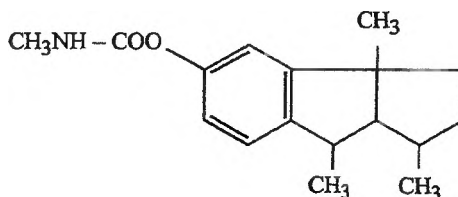
W otaczających tarczki amyloidowe komórkach nerwowych tworzą się tzw. splątki neurofibrylarne. Są to podwójne helikalne filamenty zbudowane z cząsteczek hiperfosforylowanego białka tau. Agregaty tego białka są często skoniugowane z ubikwityną. Ubikwityna z kolei jest niewielkim białkiem znacznikowym. Znacznikiem tym cechuje komórka cząsteczki białek przeznaczonych do kasacji, degradacji i strawienia. Fakt, iż niekorzystnie zmienione białko tau zaznaczane jest ubikwityną, świadczy więc, że komórka chciałaby się go pozbyć i wysłać — niestety nieskuteczny — sygnał.

Swoim 23-aminokwasowym C-terminalnym fragmentem, o wyraźnie hydrofobowym charakterze, białko APP mocowane jest do błon endoplazmatycznych. Podczas transportu do błony komórkowej jest ono rozcinane przez enzym —  $\alpha$ -sekretazę — na długi fragment wędrujący na zewnątrz komórki i odcinek złożony z 83 reszt aminokwasowych, który pozostaje w błonie. Odcinek ten nie zawiera jednak pełnej sekwencji  $\beta$ -amyloidu, gdyż ta jest przecinana podczas działania  $\alpha$ -sekretazy. Inny enzym proteolityczny,  $\gamma$ -sekretaza, odszczepia jego rozpuszczalną w wodnym środowisku część o masie 3000 D.

Tak wyglądają przekształcenia białka APP w normalnych, niepatologicznych warunkach. Inaczej się dzieje, gdy na białko działa  $\beta$ -sekretaza. Pozostawia ona w błonie dłuższy odcinek polipeptydowego łańcucha białka, zbudowany z 99 reszt aminokwasowych. Działając nań,  $\gamma$ -sekretaza odcina fragment 40- lub 42-aminokwasowy, tj. właściwy materiał tarczek amyloidowych. Powstawanie tarczek jest więc, jak widzimy, następstwem niewłaściwego przebiegu proteolizy białka APP.

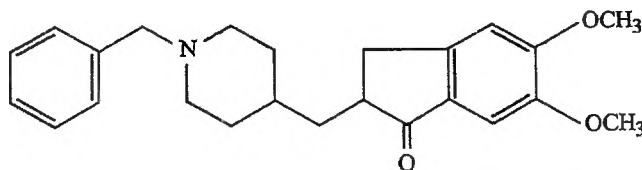
Tworzenie się tarczki jest procesem długotrwałym. Jednakże, u młodocianych chorych z zespołem Downa rozmyte, amorficzne tarczki pojawiają się już w wieku około 10 lat. Są one utworzone z fragmentów peptydowych liczących 42 reszty aminokwasowe. Później, gdy chory osiąga mniej więcej trzydziesty rok życia, przekształcają się one w „normalne” tarczki ze wzrastającą zawartością fragmentów 40-aminokwasowych.

Pojawienie się tarczki oznacza miejscowy stan zapalny. Wywołuje to zwiększenie stężenia jonów wapnia w komórkach nerwowych, co uaktywnia procesy fosforylacji białek. Na tej drodze powstaje hiperfosforylowane białko tau i w następstwie splątki mikrofibrylarne. Miejscowe stany zapalne generują też niedomogi w obrębie procesów usuwania wolnych rodników wewnątrz komórek nerwowych. Dlatego postępy choroby można spowolnić przez podawanie choremu witaminy E. Jeszcze innym następstwem tych stanów jest spadek stężenia neurotransmiterów w komórkach, a zwłaszcza acetylocholin. Jest on wynikiem równoczesnego spadku aktywności cholinoacetylazy i znacznego zwiększenia aktywności acetylocholinesterazy w komórkach. Stąd wyciągnięto wniosek, że leków moderujących postęp choroby Alzheimera można by szukać wśród inhibitorów acetylocholinesterazy. Wybitny znawca chemii leków, profesor Zdzisław Machoń, udostępnił mi maszynopis swojej pracy pt. *Aktualny stan badań nad lekami przeciwko chorobie Alzheimera*. Jak się z niej dowiedziałem, do pierwszych takich środków leczniczych, których działanie opiera się na hamowaniu aktywności acetylocholinesterazy, należała fizostygmina:



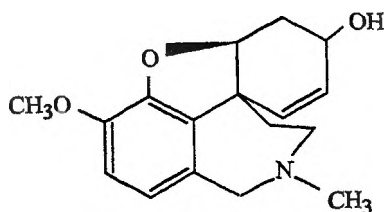
Fizostygmina

Jej działanie było jednak obarczone niekorzystnymi efektami ubocznymi. W 1996 roku zarejestrowano w USA Donepezil, lek skuteczny w zwalczaniu średnio zaawansowanych stanów choroby:



Donepezil

W końcowej fazie badań klinicznych znajduje się lek o nazwie Galanthamine:



Galanthamine

Leki te wpływają dodatnio na funkcje poznawcze mózgu. Jednakowoż, jest to leczenie wtórnych objawów choroby, nie usuwające jej tkwiących głębiej przyczyn.

Kilkanaście lat temu pojawiły się doniesienia, że zwiększone stężenie kationów glinu w wodzie pitnej, a co za tym idzie – w płynach ustrojowych, może sprzyjać chorobie Alzheimerera. Zaczęto wtedy gwałtownie eliminować aluminiowe naczynia kuchenne z gospodarstw rodzinnych. Postulowany związek pomiędzy obecnością tych kationów a występowaniem choroby nie został jednak udowodniony. Jest faktem, że tarczki amyloidowe zawierają glinokrzemiany i że wysokie stężenie jonów glinu występuje w splątkach mikrofibrylarnych. Hiperfosforylowane białko tych splątków jest jednak jakby stworzone, by wiązać glin. Odkładanie się glinu w splątkach może więc być zjawiskiem wtórnym, a nie pierwotnym, od którego zawisło tworzenie się splątków. Inna rzecz, że obecność kationów glinu może z kolei rzeczy stabilizować strukturę splątków, zwiększając ich trwałość. Są doniesienia, że traktowanie chorych wiążącą glin deferoksaminą (darujmy sobie jej budowę chemiczną, jak i systematyczną nazwę) opóźnia rozwój choroby [6].

I jeszcze kilka zdań o genetycznych uwarunkowaniach choroby Alzheimerera. Sprzyja jej występowanie mutacji w obrębie przynajmniej czterech genów. Na pierwszym miejscu trzeba tu wymienić gen kodujący białko APP. Jest to, jak pisałem wcześniej, normalny składnik cytoplazmy neuronów, nie wiadomo jednak, jaka jest tam jego właściwa funkcja. Białko to występuje też w płytkach krwi. Tam jego rola jest znana: jest to inhibitor czynnika XI kaskady krzepliwości krwi. Chorobie Alzheimerera sprzyjają też mutacje genu apolipoproteiny E i genów presenilenu-1 i presenilenu-2. Kodują one dwa białka występujące w błonach cytoplazmatycznych. Wiele danych zaczyna przemawiać za tezą, że są to po prostu  $\gamma$ -sekretazy, enzymy uczestniczące w procesingu APP.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Tekst ten cytuję wg: W. Voisé, *Aksjologika: toruńska logika i aksjologika lat 1946–1950 po pół wieku*, Analecta, 1996, **5**, 116.
- [2] K. M. Baer, *Awtobiografija*, Izd. AN SSSR, Leningrad 1950, s. 43.
- [3] Część przytoczonych tu *szczególności* zaczerpnąłem z książki: W. Engeström, *Jan Jakub Berzelius*, Kraków 1879.
- [4] L. Tansjö, *Chemistry Int.*, 1989, **11**, 150.
- [5] D. J. Selkoe, *Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease*, *Nature, Suppl. Neurological disorders*, 1999, **399**, A23–A31.
- [6] R. B. Martin, *Aluminium: a neurotoxic product of acid rain*, *Acc. Chem. Res.*, 1994, **27**, 204–210.





## LISTY DO REDAKCJI



### DOTYCZY ARTYKUŁU P. MASTALERZA pt. *Kłamstwa ekologiczne*, opublikowanego w „Wiadomościach Chemicznych”, nr 3–4, 2000, s. 227–325.

Z zainteresowaniem przeczytałem ciekawy artykuł P. Mastalerza dotyczący „kłamstw ekologicznych”. W olbrzymiej większości poruszanych kwestii zgadzam się z Szanownym Autorem, sam zresztą opublikowałem przed kilkoma laty artykuł „w podobnym duchu” (A. Huczko, „Środowisko naturalne człowieka – prawdy i mity”, „Wiadomości Chemiczne”, nr 5, 1993, 21–28).

W kilku jednak aspektach pozwolę sobie mieć inne zdanie:

– Szanowny Autor do „jednego worka” z ekowojownikami, znachorami i astrologami włożył różdżkarzy, wahadełkowców, zwolenników akupunktury i homeopatii (s. 242) jako „przeciwników nauki”. Wzbudza to u czytelnika uczucie negatywnej oceny tej ostatniej grupy... Osobiście nie ma to dla mnie znaczenia, czy różdżkarze, wahadełkowcy czy specjaliści akupunktury i homeopatii są przeciwnikami czy zwolennikami „prawdziwej nauki”. Mam wrażenie, że na ten temat się po prostu nie wypowiadają, traktując swą działalność **alternatywnie** czy **uzupełniająco**. Faktem natomiast jest, że to „prawdziwa nauka” nie potrafi ustosunkować się do pozytywnych skutków działalności tej grupy, ewidentnej dla każdego, czego przykładów chyba nie muszą dostarczać. Nie słyszałem o „pewniejszych naukowych” metodach szukania wody podziemnej niż różdżka, a przykładowo akupunktura i homeopatia są uznanymi działaniami medycyny alternatywnej.

– Nieprawdą jest, że popioły pospaleniowe „nie stwarzają żadnych problemów zdrowotnych ani ekologicznych” (s. 266). Według aktualnej regulacji prawnej obowiązującej w UE popioły poincyneracyjne są „odpadami niebezpiecznymi” i np. wymagają specjalnie zabezpieczonych miejsc składowania.

– Spalanie śmieci jest rzeczywiście radykalną i higieniczną metodą ich usuwania, lecz bynajmniej nie jest to tani sposób w porównaniu ze składowaniem (s. 267). Szczególnie dla krajów słabo i średnio rozwiniętych wysypisko wciąż pozostaje tańszą alternatywą...

– Według Autora „nawozy organiczne, te wszystkie komposty, gnojówki i oborniki, nie mają dla roślin żadnej szczególnej wartości poza tym, że zasilają glebę w azot i fosfor, dwa pierwiastki niezbędne do życia..., których źródłem mogą być sztuczne nawozy” (s. 274). Myślę, że każdy rolnik i działkowicz przekona Autora, że **żaden** nawóz sztuczny nie działa tak efektywnie jak nawożenie naturalne...

Łączę wyrazy szacunku

*Andrzej Huczko*

### **Odpowiedź na list Pana dra hab. Andrzeja Huczki**

Ekowojowników umieściłem „w jednym worku” ze znachorami, astrologami, różdżkarzami itp., ponieważ wszyscy oni okłamują społeczeństwo.

Nie mogę zgodzić się z twierdzeniem mojego adwersarza, że różdżkarstwo jest najlepszym sposobem poszukiwania wody podziemnej. Gorąco w związku z tym polecam lekturę artykułu Przemysława Kiszkowskiego i Henryka Szydłowskiego pt. *Radiestezja a nauka*, „Wiedza i Życie”, 2/1999. Autorzy przeprowadzają tam druzgocącą krytykę radiestezji.

Do problemu popiołów po spaleniu śmieci najlepiej zastosować zdrowy rozsądek. Niebezpiecznymi składnikami wszelkich popiołów mogą być tylko substancje mineralne zawierające metale ciężkie. Zdrowy rozsądek mówi, że odpady komunalne zawierają znikomą ilość ciężkich metali, a więc ich popioły nie mogą być bardziej niebezpieczne niż popioły ze spalania węgla, gdzie ciężkich metali jest nieporównywalnie więcej. A jednak nikt nie uważa popiołów węglowych za niebezpieczne.

O kosztach spalania śmieci niech wypowiadają się eksperci. Moja opinia odnosi się do krajów rozwiniętych, gdzie urządzenie nowoczesnych wysypisk jest kosztowne i drogi jest transport, gdyż wysypiska muszą znajdować się daleko od skupisk ludzkich. Spalarnie, jako obiekty nieszkodliwe, mogą być budowane nawet w miastach.

Rozbrajająca jest sugestia mojego adwersarza, że bym zasięgnął opinii działkowiczów o wartości kompostu i nawozów mineralnych. Nie chcę tego

komentować i przypomnę tylko, że według elementarnej biologii rośliny są samożywne, a słowo to oznacza, że nie potrzebują, a nawet nie mogą odżywiać się substancjami organicznymi. Roślinom wystarczają do życia azotany, fosforany, kationy amonowe i kationy kilku metali pobierane z gleby i dwutlenek węgla z powietrza. Bogate plony zbóż zbiera się z upraw na pustynnych piaskach, gdzie nie ma ani śladu kompostu, a rośliny są zasilane odsoloną wodą morską wzbogaconą w odpowiedni zestaw nawozów mineralnych. Wspomnę jeszcze tylko o uprawach hydroponikowych, znanych i w naszym kraju.

*Przemysław Mastalerz*

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

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

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

A. Huczko, P. Byszewski, *Fulereny i nanorurki węglowe*, cena 5 zł

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

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

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

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

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

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

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: BHP SA I O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Nr 10601679-320000400597.

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

## INFORMACJE

### III OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA „FLAWONOIDY I ICH ZASTOSOWANIE”

W dniach 25–27.05.2000 r. w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Rzeszowskiej została zorganizowana III Ogólnopolska Konferencja pt. „Flawonoidy i ich zastosowanie”. Konferencja dotyczyła naturalnych barwników występujących we wszystkich roślinach, odkrytych i usystematyzowanych przez prof. Stanisława Kostaneckiego (1860–1910), oraz ich niektórych pochodnych sulfonowych, bardzo dobrze rozpuszczalnych w wodzie, lecz nie występujących w przyrodzie.

Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego był prof. Stanisław Kopacz, natomiast w skład Komitetu Naukowego weszli: prof. Maria Kopacz (przewodnicząca, Politechnika Rzeszowska), prof. Alfreda Graczyk (Wojskowa Akademia Techniczna w Warszawie), prof. Jadwiga Wilska-Jeszka (Politechnika Łódzka) i prof. Wojciech Cisowski (Akademia Medyczna w Gdańsku i Akademia Medyczna we Wrocławiu). Konferencja miała charakter interdyscyplinarny, ponieważ brali w niej udział przedstawiciele chemików, fizyków, farmaceutów, farmakologów, lekarzy, botaników, producentów leków i producentów żywności.

W Konferencji uczestniczyło ok. 50 osób z różnych ośrodków naukowych Polski i po raz pierwszy udział wzięli goście z Ukrainy. Były reprezentowane następujące ośrodki naukowe i firmy: Akademia Medyczna w Gdańsku, Akademia Medyczna w Łodzi, Akademia Medyczna w Poznaniu, Akademia Medyczna w Warszawie, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Akademia Medyczna w Zabrze, Akademia Rolnicza we Wrocławiu, Instytut Agrofizyki PAN w Lublinie, Instytut Farmaceutyczny w Warszawie, Instytut Uprawy, Nawożenia i Gleboznawstwa w Puławach, Politechnika Gdańska, Politechnika Łódzka, Politechnika Rzeszowska, Uniwersytet Gdański, Uniwersytet im. Iwana

Franko we Lwowie (Ukraina), Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Wojskowa Akademia Techniczna w Warszawie, AGROPHARM w Tuszynie, ALIMA-GERBER S.A. w Rzeszowie, Firma GALICHFARM we Lwowie.

Na Konferencji zaprezentowano 28 prac, które obejmowały następujące zagadnienia:

- wydzielenie, identyfikacja i fizykochemiczne badania bioflawonoidów występujących w roślinach;
- zastosowanie flawonoidów jako antyoksydantów;
- badania zależności pomiędzy aktywnością biologiczną flawonoidów a ich strukturą;
- zastosowanie flawonoidów w lecznictwie (leczenia raka, zwalczanie wirusów HIV, odtrutki na metale ciężkie);
- zastosowanie niektórych flawonoidów i ich sulfonowych pochodnych w analityce (oznaczanie metali);
- synteza i fizykochemiczne badania nowych związków kompleksowych z jonami metali.

Na zakończenie pierwszego dnia obrad odbyło się spotkanie towarzyskie, na którym kontynuowano ożywioną dyskusję prowadzoną w czasie obrad i przerw oraz w porze obiadowej. Spotkanie uświetnił występ Zespołu Kameralnego uczniów Zespołu Szkół Muzycznych Nr 2, którzy wykonali wiele utworów J. S. Bacha, W. A. Mozarta, G. Rossiniego i in. we własnej aranżacji.

Na zakończenie obrad odbyła się dyskusja, podczas której podsumowano wyniki konferencji. Ustalono, że IV Ogólnopolska Konferencja „Flawonoidy i ich zastosowanie” odbędzie się w maju 2002 r., a jej organizatorem będzie Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Rzeszowskiej.

W sobotę 27 maja 2000 r. uczestnicy Konferencji wzięli udział w wycieczce do Odrzrzykonja i Prządek, gdzie zwiedzili zamek zwany „Kamieńcem” oraz Rezerwat Skalny „Odrzrzykoń”.

W zorganizowaniu Konferencji pomocy finansowej udzieliły następujące instytucje: Bank Przemysłowo-Handlowy S.A. – III Oddział Rzeszów, Narodowy Bank Polski – Oddział Okręgowy w Rzeszowie, ICN Polfa Rzeszów S.A.

*Maria Kopacz  
Stanisław Kopacz*

## NOWE WYDAWNICTWA



H. Saechtling, *Tworzywa sztuczne – Poradnik*, tłumaczenie z języka niemieckiego: Bogusław Królikowski, Jerzy Polaczek, Paweł Rościszewski, Janusz Zieliński, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 1999

Na półkach księgarskich ukazało się piąte wydanie polskie poradnika *Tworzywa sztuczne*. Jest to tłumaczenie z języka niemieckiego 26. wydania z 1995 roku opracowanego przez dr. Karla Oberbacha. Kontynuuje on edycje uprzednio opracowywane przez H. Saechtlinga i W. Zebrowskiego (1949–1967), a następnie przez Saechtlinga (do 1989 roku). Poradnik zawiera 1029 stron, bardzo liczne tabele i wykresy.

Wydanie 26. poradnika, które ukazało się po 59 latach od pierwszego opracowania, różni się znacząco od poprzednich dzięki systematycznemu przedstawieniu ugruntowanej wiedzy podstawowej z zakresu materiałoznawstwa. W rozdziale 1, napisanym przez prof. B. Mayera, zostały zawarte podstawowe informacje nie tylko o budowie i strukturze polimerów, ale również o ich wpływie na właściwości tworzyw sztucznych. Kolejno zostały scharakteryzowane materiały polimerowe i omówiony recykling tworzyw sztucznych. Rozdział zamyka toksykologiczna ocena materiałów polimerowych.

Włączenie opisu sposobu badań i oceny tworzyw sztucznych, z dołączonym katalogiem danych CAMPUS wg DIN EN ISO 10350, obejmującym uaktualnione normy, pozwala na wybranie odpowiednich metod badań (rozdział 2).

W kolejnym, bardzo obszernym rozdziale 3 opisano procesy przetwarzania tworzyw sztucznych, łącznie ze schematami urządzeń i maszyn służących do tego celu. Zrozumienie zasad przetwarzania polimerów ma decydujący wpływ na jakość produkcji oraz jej planowanie przez konstruktorów i technologów.

Dalsze rozdziały, w których dokonano opisu poszczególnych tworzyw sztucznych (rozdziały 4 i 7) i materiałów pomocniczych (rozdział 5), zostały znacznie uzupełnione danymi z bieżącej literatury, przy współpracy z szerokim gronem specjalistów z zakresu polimerów. Dołączono tabele z nazwami handlowymi produktów oferowanych przez najważniejsze firmy. Grupy polimerów: kauczuki, kleje, lakiery i włókna zostały omówione w rozdziale 7, zatytułowanym w wydaniu polskim: „Tworzywa sztuczne – obszary graniczne”. Uważam, że nie jest to trafne tłumaczenie, lepszy byłby tytuł: *Tworzywa sztuczne – inne*.

Znacznie rozszerzona została objętość tabel i wykresów, w których są podane różne właściwości tworzyw sztucznych (rozdział 6).

Pierwsze wydanie polskie, tłumaczenie z 11. wydania poradnika opracowanego przez zespół Saechtling-Zebrowski, ukazało się w kraju w roku 1955. Służyło ono rzeszom naukowców, studentom i pracownikom zatrudnionym w przemyśle jako mała podręczna encyklopedia, szczególnie

w zakresie przetwarzania i zastosowania tworzyw sztucznych. Kolejne trzy wydania, za każdym razem rozszerzane i unowocześniane, ukazały się do 1978 roku, a obecne piąte – po ponad 20 latach!

Opiniodawcami autoryzowanego przekładu z języka niemieckiego byli profesorowie Wacław Królikowski i Piotr Penczek, który opatrzył wydanie polskie przedmową.

Wydanie polskie, stosownie do potrzeb polskiego czytelnika, zostało uzupełnione przez mgr inż. Z. Małachowską i doc. Z. Wieigosa polskimi normami (rozdział 8), informatorem o literaturze, producentach tworzyw i urządzeniach przetwórczych, uczelniach kształcących w zakresie polimerów, polskich placówkach naukowych (rozdział 9) oraz nazwami handlowymi polimerów i tworzyw sztucznych produkowanych w kraju (rozdział 11).

Z pełnym zadowoleniem można odnotować fakt ukazania się po tak długiej przerwie kolejnego wydania cennej pozycji, po którą sięgają zarówno kadra naukowa uczelni oraz studenci, jak i pracownicy licznych zakładów produkujących lub stosujących tworzywa sztuczne i polimery.

Poradnika Saechtlinga *Tworzywa sztuczne* nie trzeba reklamować!

Bożena N. Kolarz

James Dudley Herron, **Lekcja chemii. O skutecznym sposobie uczenia**, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000

Łatwiej powiedzieć, czym ta książka nie jest, niż czym jest. Nie jest przede wszystkim podręcznikiem dydaktyki czy metodyki nauczania chemii. Nie jest również zbiorem gotowych scenariuszy zajęć ani też szczegółowym poradnikiem zawierającym porady skutecznego doboru metod do nauczania poszczególnych pojęć chemicznych.

Czym zatem jest? Jest, zdaniem autora, ponadprzedmiotowym przesłaniem kierowanym do nauczycieli chemii, najczęściej znakomicie wykształconych kierunkowo, ale z wyraźnym niedostatkiem wiedzy psychologicznej i pedagogicznej.

Sam autor James Dudley Herron jest wszechstronnie wykształconym uczoneym, współtworzącym programy na różnych szczeblach nauczania przyrodniczego, który pragnie przedstawić w sposób niezwykle przystępny wybrane zagadnienia z zakresu teorii uczenia się, sfery uczuciowej i motywacyjnej, czyniąc wielokierunkowe dywagacje o nauczaniu chemii.

U podstaw rozważań leżało postawione przez autora pytanie: dlaczego niektórzy uczniowie nie potrafią się uczyć oraz co i jak można zrobić, żeby im pomóc? Zwłaszcza że w szeroko prowadzonych dysputach nad reformą oświatową sprawa badań nad mechanizmami uczenia się uczniów i studentów pomijana jest milczeniem, a w wielu uczelniach zajęcia dydaktyczne prowadzone są przez słuchaczy studiów doktoranckich, którzy posiadają minimalne lub nie mają żadnego przygotowania dydaktycznego. Najłatwiej więc prowadzącym zajęcia podawać wiedzę w sposób werbalny i mniej lub bardziej konsekwentnie wymagać określonego zakresu materiału, co nie spotyka się na ogół ze sprzeciwem uczniów i studentów.

W przedmowie do wydania polskiego zauważono, że również w Polsce studenci chętniej uczą się wszystkiego na pamięć niż myśląc problemowo. Być może główną przyczyną jest fakt, iż system edukacyjny przedmiotów ścisłych zawiera zbyt wiele algorytmicznych procedur, które pozwalają na poprawne rozwiązanie typowego zadania przy minimalnym wysiłku intelektualnym. Taka diagnoza nie powinna dziwić, uczniowie bowiem, którzy od najwcześniejszych lat przyzwyczajani byli do pamięciowego opanowywania materiału, na ogół nie są w stanie w okresie późniejszym zmienić orientacji w kierunku bardziej racjonalnego uczenia się.

Autor stawia hipotezę, iż nigdy nie uda się doprowadzić do tego, aby chemia stała się powszechnie zrozumiałym przedmiotem, jeśli nauczyciele nie będą zastanawiać się, jak u poszczególnych uczniów przebiega proces uczenia się oraz jakie są wzajemne oddziaływania między istotą



wykładanego materiału, sposobem nauczania, przygotowaniem ucznia do nauki i kryteriami przyjętymi przez nauczyciela dla sprawdzenia, czy przetrzebiony materiał uczeń zrozumiał w sposób prawidłowy. To wzajemne przenikanie się i interakcja poszczególnych składników procesu dydaktycznego są, zdaniem autora, niezwykle ważne i chyba najrudniejsze, skoro mówi się, że jedynym skutkiem reform przeprowadzonych w USA w latach sześćdziesiątych jest to, że uczniowie zamiast wkuwać bezsensowne fakty, uczą się na pamięć bezsensownych abstrakcji. Przestrzega więc autor przed konstruowaniem programów opartych na nauczaniu niezrozumiałych dla ucznia teorii i zachęca do skierowania wysiłku nauczyciela do zbadania, dlaczego teoria jest niezrozumiała. Skupia uwagę czytelnika na teorii rozwiązywania problemów, uczenia się pojęć, zależności między pojęciami (twierdzenia, zasady i reguły), rozwijaniu uogólnionych sprawności intelektualnych. Przypomina o roli języka w nauczaniu chemii, przedstawia badania nad błędnym rozumieniem chemii. Zwraca uwagę, iż wiedza nie jest przekazywana bezpośrednio od jednej osoby do drugiej, lecz jest tworzona przez każdego uczącego się jako wynik oddziaływań z otaczającymi czynnikami i dyskusji ich znaczeń z innymi ludźmi, w tym z nauczycielem. Nauczyciele nie powinni „rozdawać” informacji, lecz pośredniczyć w procesie uczenia się uczniów. Przy okazji, niejako na marginesie, autor przyznaje, że mankamentem jego książki jest brak analizy szeroko w USA prowadzonych badań nad wpływem stereotypów kulturowych, płciowych i rasowych na stosunek nauczycieli do uczniów i oczekiwań dotyczących ich uczenia się.

Na zakończenie należy dodać, iż nie jest też książka Herrona podręcznikiem socjologii ani psychologii uczenia się. Jest natomiast naprawdę ciekawą pozycją multidyscyplinarną, którą każdy dydaktyk chemii powinien mieć w swojej bibliotece, aby po nią sięgać w chwilach rozterek, skonfrontować swoje diagnozy i dobór metod z diagnozami i rozwiązaniami proponowanymi przez autora, wzmocnić swoje pomysły bądź podeprzeć się przytaczanymi przez autora analizami podstawowych pojęć chemicznych.

Krystyna Chmieleńska

Sigmund F. Zakrzewski, **Podstawy toksykologii środowiska**, przekład z jęz. angielskiego W. Boczoń i H. Koroniak, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000, 281 ss.

Pragnę zasygnalizować trzecie wydanie książki Zakrzewskiego pt. *Podstawy toksykologii środowiska*, która ukazała się w br. nakładem PWN. Pierwsze wydanie było recenzowane w „Wiadomościach Chemicznych” w 1994 r. (48, 828), a drugie – w 1998 (52, 614). Wydanie III jest wprawdzie powtórzeniem edycji drugiej, ale książka cieszy się wciąż nie słabnącym popytem i brakuje jej na rynku, gdyż stanowi poważne i kompleksowe źródło informacji dla ludzi studiujących zagadnienia toksykologii środowiska. Spełnia ona wymogi dobrego podręcznika akademickiego i może stanowić materiał do jednosemestralnego wykładu poświęconego tym zagadnieniom.

Tłumacze informują, że kolejne wydanie podręcznika poprawione i poszerzone przez Autora, dociera właśnie do księgarń w Stanach Zjednoczonych, i zapowiadają, że następne wydanie polskie będzie przekładem tej najnowszej wersji amerykańskiej.

Krystyna Marksowa

Praca zbiorowa, (red.) Z. Dunin-Borkowska, Z. R. Grabowski, J. Herbich, Ł. Kaczmarek i J. Taraszewska, **Laboratorium chemiczne**. Szkoła Nauk Ścisłych, Warszawa 2000, wyd. I, oprawa miękka, 215 ss., ISBN 83-909206-3-8

Podręcznik zawiera omówienie zestawu ćwiczeń laboratoryjnych z chemii analitycznej, fizycznej, nieorganicznej i organicznej, przeznaczonych dla studentów makrokierunku „matematyka, fizyka i chemia”, które są realizowane w ciągu pierwszych dwóch lat studiów. Tę dość trudną

konwencję, moim zdaniem, autorom udało się zrealizować z powodzeniem. Ćwiczenia są rzeczywiście urozmaicone, dotyczą zagadnień praktycznych (np.: rozdział barwników roślinnych, miareczkowanie Coca-Coli, procesy korozji), ale także bardziej poznawczych, aktualnych zagadnień chemii (np.: polioksoaniony metali, techniki impulsowe NMR). Zasadniczo podręcznik złożony jest z czterech części, które są poprzedzone dwoma rozdziałami ogólnymi: bezpieczeństwo pracy w laboratorium oraz analiza błędów. W rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa drobnym uchybieniem może być brak odniesienia do baz danych o właściwościach związków (w tym toksyczności), które są dostępne m.in. za pośrednictwem firm odczynnikowych. Krótki rozdział następny poświęcony analizie błędów, często pomijanej w innych podręcznikach, stanowi istotną zaletę recenzowanego podręcznika.

Część pierwsza, zatytułowana „Ćwiczenia z chemii ogólnej”, zawiera opis pięciu różnorodnych ćwiczeń, pomyślanych jako ćwiczenia z chemii ogólnej, które każdorazowo poprzedzone są zwięzłym wprowadzeniem. W tej części pewnym mankamentem może być to, że autorzy nie wspominają o roli wiązania wodorowego w oddziaływaniach międzycząsteczkowych, zwłaszcza w roztworach wodnych. Ćwiczenie 3, zatytułowane „Oczyszczanie substancji, krystalizacja”, powinno kończyć się ilościowym określeniem stopnia czystości rekrytalizowanego naftalenu. Wydaje się także, że w tej części mogłoby znaleźć się ćwiczenie związane z destylacją prostą jako metodą rozdziału związków.

Część druga, zatytułowana „Ćwiczenia z chemii analitycznej”, zawiera również opis pięciu starannie dobranych ćwiczeń, które obejmują klasyczne metody miareczkowe, metody spektrometryczne i elektrochemiczne oraz analizę rentgenowską. Przy realizowaniu niektórych z tych ćwiczeń wykorzystuje się analizę błędów. Jest to, moim zdaniem, najstarsza wydana, najlepsza część tego podręcznika.

Część trzecia poświęcona jest ćwiczeniom z termodynamiki i kinetyki. Tutaj można mieć jednak pewne zastrzeżenia. Wydaje się, że zamieszczenie dwóch ćwiczeń związanych z korozją, przy założeniu skromnych rozmiarach podręcznika, jest mało uzasadnione. Tytuł ćwiczenia 14: „Kinetyka zaniku tlenu atmosferycznego w zanieczyszczonych wodach naturalnych” jest może zbyt abstrakcyjny i nie do końca odpowiadający treści opisanego ćwiczenia. Ponadto drobnym niedopatrzeniem jest użycie starego nazewnictwa związków, podczas gdy w całym podręczniku przyjęto stosować nowe (np. siarczan(IV) *vs.* siarczyn).

Część czwarta i ostatnia poświęcona jest ćwiczeniom z syntezy chemicznej i identyfikacji struktury związków. Uwagę zwraca zbyt skromne potraktowanie chemii nieorganicznej (jeden preparat) w porównaniu z chemią organiczną (cztery preparaty). Ale w zamian za to autorzy dokonali trafnego wyboru preparatów organicznych zarówno pod względem sposobów otrzymywania, jak i właściwości związków. Wydaje się, że idealną sytuacją byłoby zamieszczenie w przyszłym wydaniu opisów syntezy i właściwości związku kompleksowego i metaloorganicznego. Ponadto w ćwiczeniu 16 małym uchybieniem jest brak ilości reagentów podanych w równoważnych ilościach molowych. Całość części czwartej wieńczą dwa ćwiczenia związane ze sposobami określenia budowy związków. Chodzi o metody rezonansu jądrowego i chromatografii gazowej w połączeniu ze spektrometrią mas. Zwięzłe przedstawienie tych metod ukazuje ich szerokie możliwości badawcze.

W podręczniku zamieszczone są liczne rysunki, bardzo duża liczba pytań kontrolnych oraz wykaz literatury, co znacznie podnosi jego walory użytkowe.

Biorąc to wszystko pod uwagę, uważam podręcznik za udany, choć jest to dopiero pierwsze wydanie. Można sądzić, że będzie on przydatny zwłaszcza dla wydziałów niechemicznych zarówno uczelni uniwersyteckich, jak i technicznych. Dużą zaletą podręcznika jest umiejętnie zintegrowane przedstawienie ważniejszych zagadnień chemii w formie ćwiczeń laboratoryjnych.

Wiesław Malinka, **Zarys chemii kosmetycznej**, VOLUMED, Wrocław 1999, 297 ss., oprawa twarda

Nakładem wrocławskiej spółki wydawniczej VOLUMED ukazała się książka pt. *Zarys chemii kosmetycznej*. W dobie wielkiego i ciągle rosnącego popytu na artykuły kosmetyczne, gdy na rynku znajdują się setki preparatów przeznaczonych do pielęgnacji ciała, poprawiania kondycji skóry i włosów, a także środków higieny, taka publikacja może odgrywać rolę informatora i przewodnika w dziedzinie kosmetyki i chemii kosmetycznej. Wiele produktów kosmetycznych, szczególnie renomowanych firm, jest rozprowadzanych przez apteki i właśnie ta książka jest adresowana przede wszystkim do farmaceutów. Postęp w chemii kosmetyków jest szybki, a rozwój specyficznych zagadnień związanych z kosmetyką ciągle ulega poszerzeniu. Stąd wynika konieczność śledzenia rozwoju tej gałęzi nauki, szczególnie przez personel aptek.

Książka jest obszernym przeglądem środków chemicznych stosowanych w kosmetyce i produktów znajdujących się na rynku z uwzględnieniem nazw handlowych. Poszerza to krąg czytelników o nabywców, którzy znajdą wiele informacji o artykułach kosmetycznych, pod warunkiem że będą mieli pewne przygotowanie z chemii. Chemii jest w tej książce dużo — większość cytowanych związków jest opisana dokładnym wzorem chemicznym i to samo odnosi się do wyjaśnienia zachodzących procesów.

Materiał jest podzielony na 19 rozdziałów i omawiane składniki artykułów kosmetycznych uszeregowano na podstawie podziału kosmetyczno-chemicznego, a w obrębie rozdziału, biorąc pod uwagę strukturę chemiczną. Taki podział może budzić pewne wątpliwości czytelnika, gdyż wiele związków jest składnikami różnych produktów i trudno znaleźć jednoznaczne kryterium zaszerzegowania. Wspomina o tym również Autor.

Każdy rozdział, oprócz encyklopedycznego przeglądu stosowanych związków chemicznych i produktów zawierających te związki, zawiera wstępne wiadomości o procesach zachodzących przy stosowaniu odpowiednich środków. Są w nich objaśnienia, jakie właściwości związków są wykorzystywane do celów kosmetycznych, jakie mogą powodować skutki uboczne, jakie jest pochodzenie preparatów, naturalne czy syntetyczne, itp. Tam, gdzie jest to niezbędne, Autor daje wyjaśnienia mechanizmów reakcji i zjawisk fizjologicznych. Takie potraktowanie tematu poszerza spojrzenie na całość przedstawionego zagadnienia.

Tematy rozdziałów omówione obszernie to: „Środki podwyższające barierę ochronną skóry”, „Środki o działaniu przeciwdrobnoustrojowym” i „Związki powierzchniowo czynne (tenzydy)”. Z tym ostatnim łączy się rozdział pt. „Biodegradacja mydeł i detergentów” oraz „Środki natłuszczające”. Krócej potraktowano rozdziały o antyutleniaczach, witaminach i hydrokoloidach. Szerzej przedstawiono temat „Środki zapachowe”, co jest zrozumiałe, gdyż trudno przecenić rolę środków perfumujących w kosmetyce. W czterech kolejnych rozdziałach krótko omówiono ondulowanie i farbowanie włosów oraz środki brązujące i rozjaśniające skórę. Całość zamykają rozdziały o pudrach kosmetycznych, solach kąpielowych i środkach stosowanych w higienie jamy ustnej.

Niewątpliwą zaletą książki jest przedstawienie bardzo dużego materiału z zakresu chemii kosmetycznej, zebrania wiadomości o wielkiej liczbie stosowanych związków, ale również próby wyjaśnienia zjawisk chemicznych towarzyszących chemii kosmetycznej. I to, co jest zaletą książki, paradoksalnie może stanowić jej słaby punkt. Zgromadzenie bardzo dużego materiału często nie pozwala na wyczerpujące przedstawienie poszczególnych zagadnień. Wydaje się, że Autor szczególnie ominął to niebezpieczeństwo, znajdując kompromis i właściwie wypunktowując zagadnienia.

Książka będzie dobrym przewodnikiem nie tylko dla farmaceutów, ale i dla czytelników, których głębiej interesują zdobycze chemii w ich najbliższym otoczeniu — w świecie kosmetyków.

Krystyna Marksowa

## REGULAMIN DLA AUTORÓW

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

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

Na pierwszej stronie pod tytułem polskim należy umieścić tytuł w języku angielskim, adres autora oraz spis rozdziałów. Praca powinna zawierać obszerne streszczenie w języku angielskim (do 1½ stron maszynopisu z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście). Na osobnej kartce prosimy o krótką (do 150 wyrazów) notkę z informacją o uprawianej przez Autora tematyce naukowej i przebiegu pracy. Prosimy o podanie tytułu naukowego i miejsca pracy oraz dołączenie aktualnego zdjęcia. Przesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać szczegółów, odsyłając czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego. Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron wraz z tabelami i wykazem piśmiennictwa lub 100 stron, jeśli jest monografią przeznaczoną do druku w „Bibliotece Wiadomości Chemicznych”. W wypadku prac wykonywanych za pomocą komputera, proszę zwrócić szczególną uwagę na jakość wydruku i czytelność wzorów. Jeśli nie będą wyraźne, to artykuł **nie będzie przyjęty do Wydawnictwa**. Redakcja prosi o dołączenie dyskietki z tekstem pracy wraz z informacją o używanym edytorze (i jego wersji).

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

**Tabele** należy ponumerować cyframi arabskimi oraz podać ich tytuł.

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

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

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

## DO CZYTELNIKÓW „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2001 r. ustaliliśmy na 60 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 30 zł dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank Przemysłowo-Handlowy S.A.  
I Oddział we Wrocławiu  
pl. Powstańców Śl. 9, 53-316 Wrocław  
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”  
Nr 10601679-320000400597

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2001 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi 60 zł (składka – 50 zł, prenumerata – 10 zł);
- emeryci oraz nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą 25 zł (składka – 15 zł, prenumerata – 10 zł);
- dla studentów, członków PTCh, składka wraz z prenumeratą „Wiadomości Chemicznych” wynosi 18 zł (składka – 8 zł, prenumerata – 10 zł).

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

PTCh Warszawa, ul. Freta 16  
BIG BG SA IV O/Warszawa, Nr 11601120-6594-132

*Redakcja „Wiadomości Chemicznych”*

SPIS TREŚCI

Elżbieta MIKICIUK-OLASIK, Katarzyna BŁASZCZAK-ŚWIĄTKIEWICZ: Kierunki poszukiwania preparatów przeciwnowotworowych . . . . .	705
Jacek SKARŻEWSKI, Elżbieta OSTRYCHARZ: Postępy w stereoselektywnym utlenianiu sulfidów	725
Aneta SZYMAŃSKA, Ewa WIECZERZAK, Leszek ŁANKIEWICZ: Wybrane zastosowania boran-10,2-sultamu (sultamu Oppolzera) w asymetrycznej syntezie organicznej . . . . .	759
Bronisław JAŃCZUK, Wiesław WÓJCIK, Anna ZDZIENNICKA, Maria Luisa GONZÁLEZ-MARTÍN, José Morales BRUQUE: Swobodna energia międzycząsowa a swobodna energia adsorpcji i micelizacji substancji powierzchniowo czynnych . . . . .	793
Stanisław KOWALAK, Krystian STAWIŃSKI: Mezoporowate sita molekularne, otrzymywanie i właściwości . . . . .	817
Jens ABILDGAARD, Poul Erik HANSEN: Modelowe obliczenia kwantowomechaniczne w chemii. Struktura, widma oscylacyjne, przesunięcia chemiczne i efekt izotopowy w przesunięciach chemicznych — tłum. Aleksander Koll . . . . .	845
<b>Z bieżących prac chemików polskich</b>	
Henryk BUCHOWSKI: Termodynamika roztworów nasyconych a rozpuszczalność . . . . .	889
<b>Felieton naukowy</b>	
Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXX. O pamięci i jej perfidnym wrogu: chorobie Alzheimer'a . . . . .	915
Listy do redakcji . . . . .	925
Informacje . . . . .	929
Nowe wydawnictwa . . . . .	931

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Wiesław Z. ANTKOWIAK: Profesor Maciej Wiewiórowski jako współtwórca nowoczesnych badań chemicznych w Polsce	
Andrzej EICHAERT, Adam GRYFF-KELLER: Wpływ częściowego uporządkowania orientacji cząsteczek na ich widma NMR dużej zdolności rozdzielczej	
Jerzy POLACZEK, Wojciech DOMANOWSKI: Kompleksy mocznika z wiązaniem wodorowym	
Iwona SZAMRĘ: Rola kompleksów van der Waalsa w procesach wychwytu elektronów termicznych w fazie gazowej	
Stefan BAJ, Małgorzata DAWID: O kierunkach przemian wiązania nadtlenowego i właściwościach utleniających organicznych związków nadtlenowych	
Andrzej MISIOŁEK, Violetta ŁYSLAK, Krystyna JARZEMBĘK: Litowce na ujemnych stopniach utlenienia	
Ewa BAŁCZEWSKA, Piotr BAŁCZEWSKI: Biologicznie aktywne bisfosfoniany. Struktura, synteza, właściwości i działanie	
Danuta BODZEK, Beata JANOSZKA, Tomasz WIELKOSZYŃSKI: Utlenione pochodne cholesterolu. Występowanie, rola biologiczna, metody analizy	
<b>Felieton naukowy</b>	
Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXXI. Chemia i mineralogia w twórczości Juliusza Słowackiego	
<b>Kronika</b>	
Nowe wydawnictwa	