

WIADOMOŚCI *chemiczne*

A1263 Ĺ

DŁ.3

2009

(63)

5-6

(743-744)



**JUBILEUSZE – SYLWETKI UCZONYCH
– PREZENTACJE PLACÓWEK NAUKOWYCH**

**90 URODZINY
PROFESOR DR HAB. MARII WROŃSKIEJ**

THE 90th ANNIVERSARY OF
PROFESSOR MARIA WROŃSKA

Maria Cyfert, Barbara Latko

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



Fot. 1. Profesor Maria Wrońska
(Lwów 1944 r.)



Fot. 2. Profesor Maria Wrońska
(Wrocław, 2008 r.)

Na naszych łamach składaliśmy już życzenia srebrnym jubilatkom, złotym, a nawet platynowym, a teraz nadarzyła się okazja, by pogratulować wyjątkowej Jubilatce, chyba – trzymając się tej serii szlacheckich kruszców – tytanowej. Otóż swoje **90 urodziny** obchodzi **p. profesor Maria Wrońska**, pamiętana i serdecznie wspominana przez kilka pokoleń absolwentów chemii, biologii i geologii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Jubilatka urodziła się 12 lipca 1919 roku w Krakowie. Szkołę średnią ukończyła we Lwowie, tam również w latach 1939–44 studiowała chemię na Wydziale Chemicznym Politechniki Lwowskiej, a w roku akademickim 1944/45 pracowała jako asystent w Katedrze Chemii Nieorganicznej.

W listopadzie 1945 r. profesor Maria Wrońska przybyła wraz z grupą lwowskich naukowców do Wrocławia i po nostryfikacji dyplomu na Politechnice Śląskiej w Gliwicach (uzyskując tytuł magistra inżyniera) podjęła pracę jako starszy asystent w Katedrze Chemii Ogólnej Uniwersytetu i Politechniki we Wrocławiu. Po rozdzieleniu uczelni w 1952 roku profesor Maria Wrońska została pracownikiem naukowo-dydaktycznym Katedry Chemii Nieorganicznej, a potem od 1970 roku – Instytutu Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, z którym związała się aż do przejścia na emeryturę w 1989 roku. W 1958 roku obroniła pracę doktorską pt. „Jony wodorowe jako reduktory oksy-anionów pierwiastków przejściowych” i wyjechała na staż naukowy na Węgry (uniwersytet w Szege-dzie i Budapeszcie). W 1959 roku wyjechała na staż

naukowy do Instytutu Chemii Fizycznej Uniwersytetu w Oksfordzie, gdzie pracowała pod kierunkiem światowej sławy fizykochemików, m.in. prof. Hinshelwoda (laureata nagrody Nobla za prace dotyczące katalizy w reakcjach rodnikowych w 1956) i prof. Bowena. Kolejne staże naukowe odbyła na uniwersytetach w Rzymie i Pizie.

W 1962 roku obroniła pracę habilitacyjną pt.: „Kinetyka dezoksydacji i oddziaływanie międzyjonowe w roztworach oksyanionów” i uzyskała stopień docenta.

W 1972 roku została mianowana profesorem nadzwyczajnym, a 1979 roku profesorem zwyczajnym. Profesor Maria Wrońska kierowała Zespołem Kinetyki Chemicznej oraz Zakładem Chemii dla Przyrodników.

Profesor Maria Wrońska jest wybitnym specjalistą w dziedzinie kinetyki chemicznej. Z Jej inicjatywy w zespole tym, skonstruowano w 1972 roku unikatową, jak na polskie warunki aparaturę do badań reakcji szybkich metodą zatrzymanego przepływu („*stopped-flow*”), dzięki której jako pierwsza w Polsce, zapoczątkowała badania kinetyki reakcji szybkich w roztworach. Przez wiele lat była to jedyna w Polsce aparatura umożliwiająca prowadzenie tego typu badań. Wyniki swoich badań dotyczących reakcji przeniesienia elektronu w roztworach, kinetyki reakcji szybkich oraz badań efektów solnych, jonowych i katalitycznych przedstawiła w około 100 publikacjach m.in.:

1. M. Wrońska, *Jony wodorotlenowe jako reduktory oksyanionów pierwiastków przejściowych*, Wiad. Chem., 1958, **12**, 323.
2. M. Wrońska, *Studies on the kinetics of decomposition of aqueous solution of ferrate VI ions*, Bull. Acad. Polon. Sci., 1959, **7**, 137.
3. M. Wrońska, *Kinetyczne badania pierwotnego efektu solnego*, Wiad. Chem., 1963, **17**, 687.
4. M. Wrońska, B. Banaś, *Kinetic investigation of the oxydation reaction of iodide by iodate*, Bull. Acad. Polon. Sci., 1965, **1**, 5.
5. M. Wrońska, M. Cyfert, *The role of chloride ions in the oxidation of bromides by bromate*, Roczn. Chem., 1972, **46**, 347.
6. M. Wrońska, M. Cyfert, *Mn(IV) catalysed oxidation of thallium(I) by cerium(IV) in sulphuric acid medium*, J. Inorg. Nucl. Chem., 1975, **37**, 841.
7. M. Wrońska, T. Ernst, M. Cyfert, M. Wawrzeńczyk, *Stopped flow kinetic study of autoreduction of Cu(II) tiosulphate complex*, Materials Science, 1976, **II/3**, 91.
8. M. Cyfert, M. Wrońska, *Der Einfluss des Mediums auf die Kinetik der katalytischen Oxydation des Thalliums(I) durch Cer(IV)*, Monatsh. Chem., 1977, **108**, 397.
9. T. Ernst, M. Wawrzeńczyk, M. Cyfert, M. Wrońska, *Effect of pH on the kinetics of ferrate(VI) decomposition*, Bull. Acad. Polon. Sci., 1979, **27**, 773.
10. M. Cyfert, B. Latko, M. Wrońska, *Der Einfluss grosser Salzkonzentrationen auf die Oxydationsreaktion von $Fe(phen)_3^{2+}$ mit $Ce(IV)$ in Schwefelsaure*, Monatsh. Chem., 1980, **111**, 619.

Była promotorem czterech prac doktorskich i około stu magisterskich.

Równolegle z badaniami naukowymi prowadziła szeroko zakrojoną działalność dydaktyczną wykładając chemię dla studentów Wydziału Nauk Przyrodniczych, czy wykłady specjalizacyjne dla studentów chemii i doktorantów. W latach 1976–79 była przewodniczącą Okręgowej Olimpiady Chemicznej we Wrocławiu.

W uznaniu zasług w dziedzinie dydaktyki otrzymała szereg znaczących wyróżnień, w tym Medal Komisji Edukacji Narodowej (1978 r.) i Złotą Odznakę ZNP (1977 r.), Złoty Medal Uniwersytetu Wrocławskiego (2008 r.).



Fot. 3. Profesor Maria Wrońska ze swoimi doktorantkami

Za swoją działalność naukową profesor Maria Wrońska otrzymała nagrody Ministra Szkolnictwa Wyższego I, II i III stopnia oraz nagrody rektorskie, a także odznaczona została: Odznaką XV-lecia Wyzwolenia Dolnego Śląska (1960 r.) i Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski (1970 r.).

Jej pasje naukowe nie ograniczały się tylko do ulubionej dziedziny jaką jest chemia. Wielokrotnie mogliśmy się przekonać, że skrupulatny i dociekliwy umysł Pani Profesor ogarnia również ogromną wiedzę humanistyczną, kształtującą jej postawę życiową i stosunek do ludzi, którzy Ją otaczają. Życzliwość, otwartość, pogoda ducha, odpowiedzialność i wyrozumiałość to cechy, które przez długie lata kształtowały atmosferę w najbliższym otoczeniu Pani profesor Marii Wrońskiej i poniekąd kształtują do dziś, gdyż pomimo upływu lat wciąż możemy liczyć na Jej cenne, zawsze do końca przemyślane wskazówki i rady.

Profesor Maria Wrońska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego od 1945 r. W latach 1967–69 pełniła funkcję wice-prezesa Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Jest członkiem Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego i Komisji Katalizy i Fizykochemii Powierzchni przy Oddziale PAN we Wrocławiu.

Z okazji jubileuszu życzymy Pani Profesor niezawodnego zdrowia, dalszej pogody ducha oraz zadowolenia i satysfakcji z dotychczasowych osiągnięć. I, co oczywiste: świętowania wraz z nami kolejnych okrągłych rocznic.

Maria Cyfert, Barbara Latko

Wpłynęło do Redakcji 2 czerwca 2009

**ZASTOSOWANIE BIOTRANSFORMACJI
W SYNTEZIE OPTYCZNIE CZYNNYCH
LAKTONÓW**

**AN APPLICATION OF BIOTRANSFORMATION
IN THE SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE
LACTONES**

Witold Gładkowski

*Wydział Nauk o Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław
e-mail: glado@poczta.fm*

Abstract

Wprowadzenie

1. Laktony jako produkty biotransformacji kwasów tłuszczowych
2. Transformacje związków aromatycznych
3. Laktonizacja epoksyestrów
4. Hydroliza nitryli i amidów
5. Redukcja ketoestrów i ketokwasów
6. Wykorzystanie lipaz do otrzymywania laktonów
7. Reakcje utleniania
8. Rozdział racemicznych laktonów
 - 8.1. Enancjoselektywna hydroliza pierścienia laktonowego
 - 8.2. Rozdział laktonów z wykorzystaniem reaktywności dodatkowych grup funkcyjnych

Piśmiennictwo cytowane



Dr inż. Witold Gładkowski w roku 2001 ukończył Wydział Technologii Żywności i Żywnienia Człowieka Akademii Rolniczej we Wrocławiu. W roku 2006 ukończył Studium Doktoranckie na Wydziale Nauk o Żywności uzyskując stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biotechnologii. Od 2006 roku jest adiunktem w Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Zainteresowania naukowe: synteza i transformacje mikrobiologiczne laktonów, enzymatyczne modyfikacje fosfolipidów, identyfikacja związków metodami spektroskopowymi.

ABSTRACT

Compounds with lactone moiety exhibit many biological activities (for example antimicrobial, antifeedant, cytostatic). One of the most attractive methods to obtain optically active lactones are regio- and stereoselective biotransformations. These together with mild reaction conditions are the main advantages of the processes compared to chemical synthesis of lactones. In this review examples of such biotransformations are presented.

The lactones may be obtained *via* direct biotransformation of substrate or in chemoenzymatic synthesis. In the second case the enzymatic step is the key one, leading to optically pure or enriched intermediate which is further transformed into desired, optically active product.

As the products of direct biotransformation, lactones can be formed from fatty acids like ricinoleic or vernolic acid [1, 2], aromatic compounds (benzoic acid, mandelic acid, catechol) [3] as well as in the result of lactonization of epoxyesters by enzymatic systems of fungi or plants. In the last case the biocatalysts is the apple pulp or Jerusalem artichoke pulp [4–6]. Hydrolysis of amides and nitriles is also applied to the synthesis of lactones. Especially useful in this regard are microorganisms, which exhibit both enzymatic activities [7–9]. Microbial reduction of carbonyl group in ketoesters or ketoacids is also very useful method. The reduction may occur in γ or δ position, leading to γ - or δ -hydroxyacids which cyclize to the corresponding lactones [10–13]. Reduction of carbonyl group in β -position is the first step of a synthesis of lactones with 7- or 8-membered rings [14–16].

The application of hydrolysis or transesterification processes catalyzed by hydrolytic enzymes, mainly lipases from *Pseudomonas sp.*, also leads to enzymatically enriched lactones. The substrates may be γ -ketoesters, γ -hydroxyamides, *meso*-diols or *meso*-diesters [10, 17–19].

Among the oxidation reaction the most known is Baeyer–Villiger reaction in which cyclic ketones are directly oxidized to the lactones by enzymes called Baeyer–Villiger monooxygenases (BVMO) [20]. The reaction is highly regioselective and can be applied to the production of unsaturated lactones [23]. In this area of research genetically modified strains of *Escherichia coli* are applied [21, 24], although the wild strains are also used, for example to the production of ϵ -caprolactone from cyclohexanone [22].

Another reaction catalyzed by oxidoreductases is the oxidation of hydroxyl group to carbonyl or carboxyl one [25–27]. In this first case horse liver alcohol dehydrogenase (HLADH) found application in the oxidation of *meso*-diols to lactones. The ability of different fungal strains to the regioselective hydroxylation of unactivated carbon atom found an application to the synthesis of lactones with eudesmane and germacrane systems [28–30].

Resolution of racemates is an alternative strategy used to the synthesis of lactones in optically pure forms. This aim can be achieved by enzymatic cleavage of lactone ring catalyzed by lactonases. These enzymes of microbial origin belong to esterases and are often induced during the growth of microorganisms on cyclic ketones as the carbon sources [31, 32, 34]. Enzymatic resolution of pantolactone by lactonase from *Fusarium oxysporum* is an example of industrial biotransformation [33]. Lipases can also be applied to the enantioselective hydrolysis of lactone ring [35–37].

The other functional groups present in the molecule can also be converted during the resolution of racemic lactones [39–44]. The examples are hydrolysis of acetoxy lactones or esterification of hydroxy lactones.

Keywords: lactones, biotransformations, lipases, lactonases, lactonization, hydrolysis, transesterification, reduction, oxidation

Słowa kluczowe: laktony, biotransformacje, lipazy, laktonazy, laktonizacja, hydroliza, transestryfikacja, redukcja, utlenienie

WPROWADZENIE

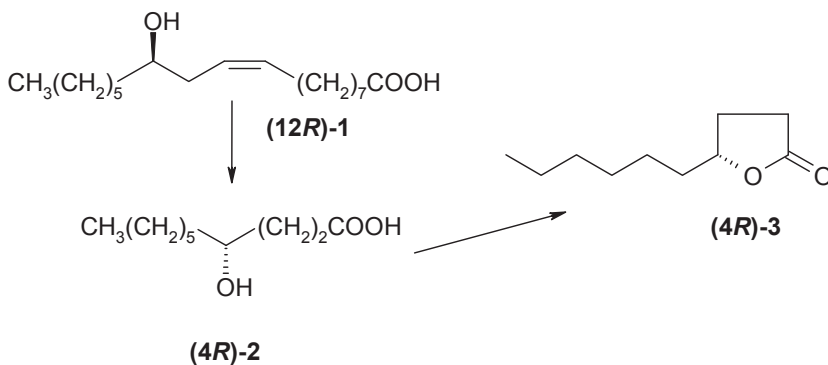
Związki z ugrupowaniem laktonowym stanowią jedną z najliczniejszych grup substancji izolowanych ze środowiska naturalnego. Charakteryzują się szerokim spektrum aktywności biologicznej, przy czym najlepiej poznane i opisane jest ich działanie antyfidantne, antydrobnoustrojowe, cytostatyczne. Wiele związków o charakterze laktonowym pełni funkcje feromonów w świecie owadów, a także drobnoustrojów i organizmów wyższych. Niejednokrotnie posiadają one ciekawe właściwości sensoryczne, zwłaszcza zapachowe, wchodząc w skład olejków roślinnych oraz surowców i produktów żywnościowych. Obok izolowania ze środowiska naturalnego, kłopotliwego od strony technicznej i ekonomicznie nieopłacalnego, ze względu na stosunkowo niewielkie ilości omawianych związków w materiale biologicznym, podejmowane są próby ich syntezy bądź też syntezy ich analogów przy zastosowaniu różnych metod. Otrzymywanie laktonów w postaci optycznie czynnych związków umożliwiają m.in. procesy z udziałem biokatalizatorów, czyli biotransformacje. Ich przewaga nad klasycznymi metodami syntezy organicznej wynika z wysokiej regio-, stereo- i enancjoselektywności oraz łagodnych warunków przebiegu reakcji.

Związki z funkcją laktonową można otrzymać w wyniku bezpośredniej biotransformacji odpowiedniego substratu lub na drodze chemiczno-mikrobiologicznej. Etap enzymatyczny jest wówczas etapem kluczowym prowadzącym do otrzymania optycznie czystego półproduktu, który następnie przeprowadza się w toku dalszych reakcji chemicznych w pożądanym enancjomer laktonu.

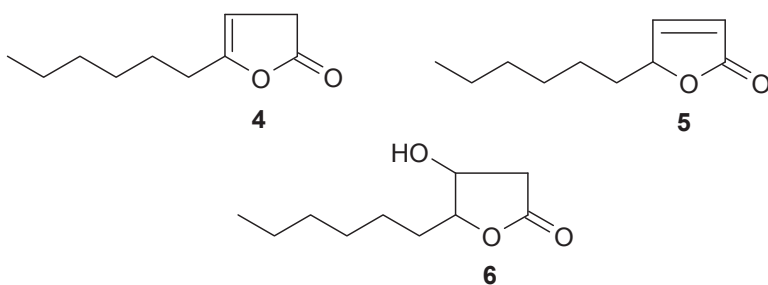
1. LAKTONY JAKO PRODUKTY BIOTRANSFORMACJI KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Jednym z najstarszych poznanych procesów biotransformacji jest zaobserwowane po raz pierwszy w latach 60. ubiegłego stulecia tworzenie laktonów z długołańcuchowych hydroksykwasów, zachodzące m.in. u drożdży *Yarrowia lipolytica*. Przykładem takiego przekształcenia jest otrzymywanie (*R*)- γ -dekalaktonu (**3**) z (*R*)-enancjomeru kwasu rycynolowego (**1**) lub jego estru metylowego [1] (Rys. 1).

Tworzenie się laktonu następuje na skutek cyklizacji kwasu (*4R*)-4-hydroksydekanowego (**2**), powstałego w wyniku czterech następujących po sobie cykli β -oksydacji kwasu rycynolowego. Drożdże *Y. lipolytica* są zdolne do wytwarzania również trzech innych laktonów: dek-3-en-4-olidu (**4**), dek-2-en-4-olidu (**5**) oraz β -hydroksy- γ -dekalaktonu (**6**) (Rys. 2). Jednak ze względu na swoje właściwości zapachowe, największe znaczenie ma γ -dekalakton (**3**) wykorzystywany w produkcji aromatów brzoskwiniowych i truskawkowych.

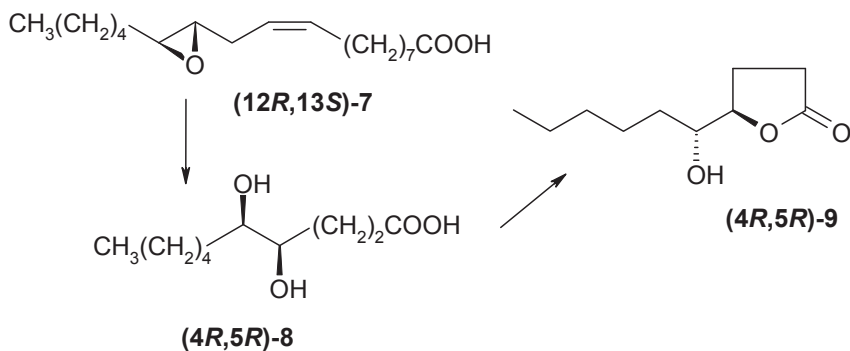


Rysunek 1



Rysunek 2

Innym przykładem biotransformacji tego typu jest przekształcanie epoksykwasu (7) do optycznie czynnego (4*R*,5*R*)-5-hydroksy- γ -dekalaktonu (9) w hodowli drożdży *Sporobolomyces odorus* (Rys. 3).

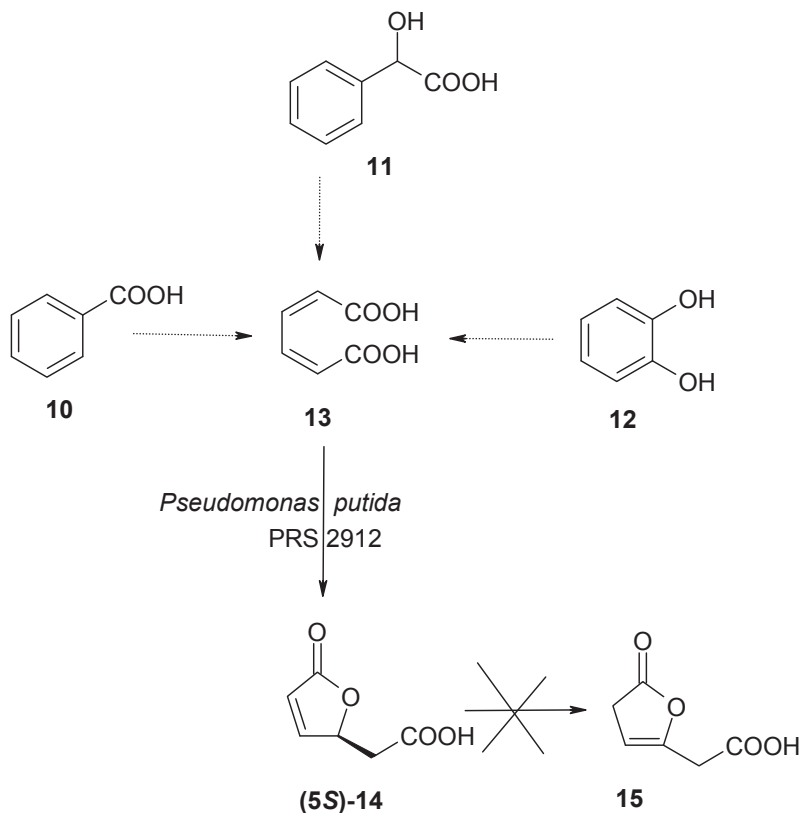


Rysunek 3

Pierwszym etapem tej przemiany jest otwarcie pierścienia oksiranowego, a następujące po nim cztery cykle β -oksydacji prowadzą do wytworzenia optycznie czynnego dihydroksykwasu (**8**), będącego bezpośrednim prekursorem laktonu (**9**) [2].

2. TRANSFORMACJE ZWIĄZKÓW AROMATYCZNYCH

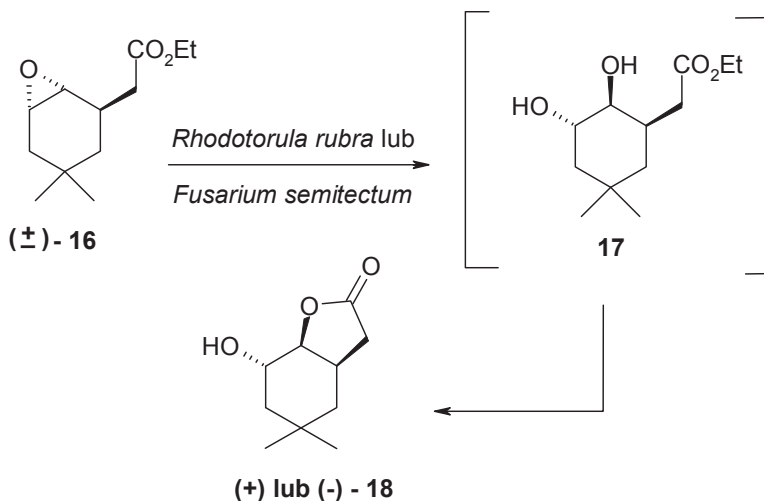
Laktony powstają również w wyniku biotransformacji arenów. (5*S*)-Mukonolakton (**14**) tworzy się w wyniku enzymatycznej cykloizomeryzacji kwasu (*Z,Z*)-mukonowego (**13**), będącego produktem pośrednim degradacji kwasu benzo-esowego (**10**), migdałowego (**11**) lub katecholu (**12**) na szlaku β -ketoadypinianowym [3]. Użycie zmutowanego szczepu *Pseudomonas putida* z defektem izomerazy mukonolaktonu zapobiega powstawaniu produktu ubocznego – achiralnego laktonu enolowego (**15**), pozwalając na uzyskanie pożądanego związku z ponad 90%-ową wydajnością (Rys. 4).



Rysunek 4

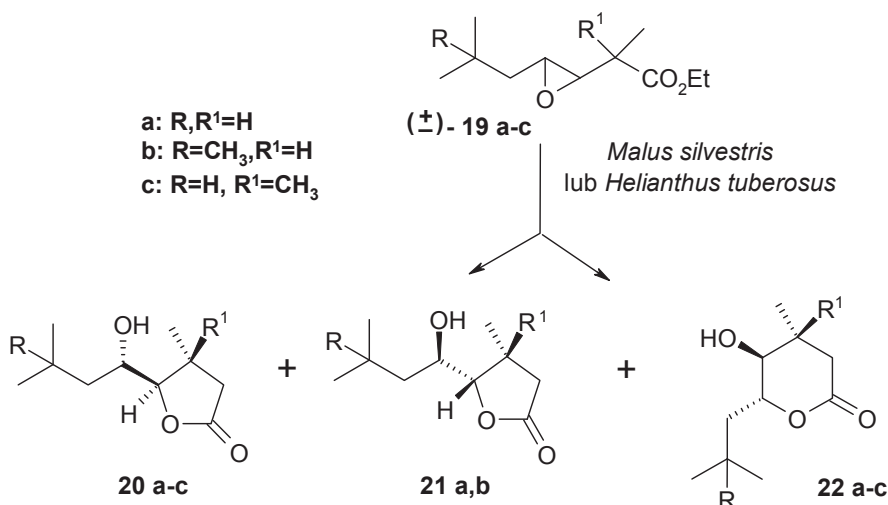
3. LAKTONIZACJA EPOKSYESTRÓW

Użyteczną metodą otrzymywania laktonów na drodze biotransformacji jest enzymatyczna laktonizacja odpowiednich γ,δ -epoksyestrów. Zdolne do katalizowania tej reakcji są zarówno systemy enzymatyczne mikroorganizmów, jak i roślin wyższych. Przykładem mikrobiologicznej laktonizacji jest przekształcenie racemicznego cyklicznego epoksyestru (**16**) do bicyklicznego δ -hydroksy- γ -laktonu (**18**), a produktem pośrednim jest dioloester (**17**) tworzący się w wyniku hydrolizy pierścienia oksiranowego (Rys. 5). Najbardziej efektywnymi i enancjoselektywnymi biokatalizatorami prowadzącymi tę transformację były szczepy *Rhodotorula rubra* oraz *Fusarium semitectum*. Zastosowanie pierwszego z nich umożliwiło otrzymanie w przewodzie enancjomeru prawoskrętnego (78% ee), a zastosowanie drugiego z wymienionych szczepów – enancjomeru lewoskrętnego (36% ee). Jednocześnie w obu przypadkach wyizolowano wolniej reagujące enancjomery epoksyestru (**16**), które poddano chemicznej laktonizacji w środowisku kwaśnym, otrzymując obydwie enancjomery hydroksylaktonu (**18**) o wysokiej czystości optycznej (ee powyżej 95%) [4].



Rysunek 5

Biolaktonizację acyklicznych epoksyestrów (**19a–c**) przeprowadzono z udziałem mikroorganizmów [5], a także za pomocą miąższu jabłek *Malus silvestris* odmiany Gloster oraz bulw topinambura *Helianthus tuberosus*.

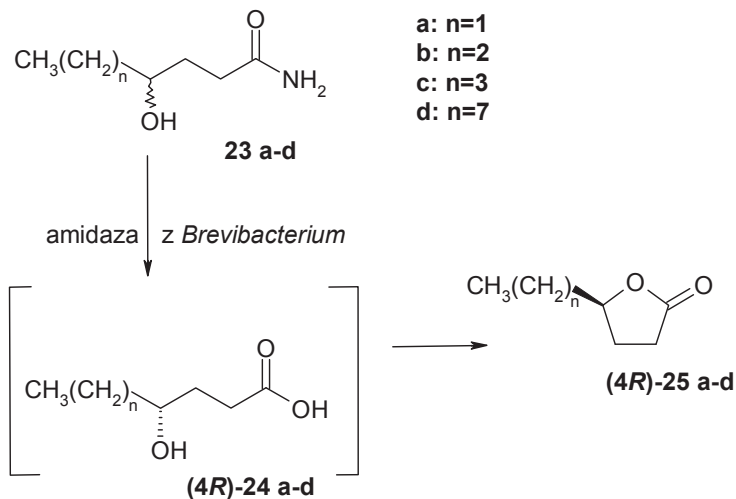


Rysunek 6

W transformacjach z udziałem układów enzymatycznych wymienionych części roślin izolowano najczęściej trzy produkty: dwa diastereoizomeryczne δ -hydroksy- γ -laktony (**20a-c** oraz **21a,b**) oraz γ -hydroksy- δ -lakton (**22a-c**) (Rys. 6). Ich udział w mieszaninie reakcyjnej oraz stopień konwersji substratu zależał głównie od budowy wyjściowego epoksyestru, a w przypadku biotransformacji mięszem jabłek – również od pH medium reakcyjnego [6].

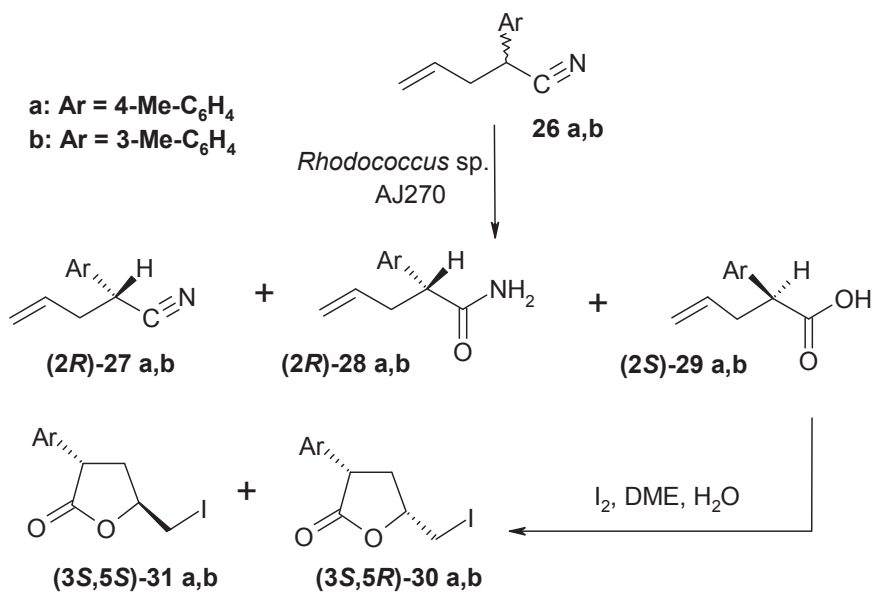
4. HYDROLIZA NITRYLI I AMIDÓW

Optycznie czynne γ -laktony powstają również w wyniku biotransformacji γ -hydroksyamidów (**23a-d**), na drodze ich enancjoselektywnej hydrolizy za pomocą amidaz i natychmiastowej laktonizacji powstałych γ -hydroksykwasów (**24a-d**). Metodę tę stosuje się do otrzymywania γ -alkilopodstawionych laktonów o *R* konfiguracji centrum chiralnego (**25a-d**), pełniących funkcje feromonów owadzych (Rys. 7). Taylor i in. [7], jako biokatalizatora omawianej reakcji, użyli rekombinowanego szczepu *Escherichia coli* XL-1 Blue z wklonowanym genem amidazy z *Brevibacterium* R312.



Rysunek 7

Interesującą metodą wykorzystywaną w syntezie laktonów jest mikrobiologiczna hydroliza α -alkilopodstawionych aryloacetonyli (**26a,b**) [8].

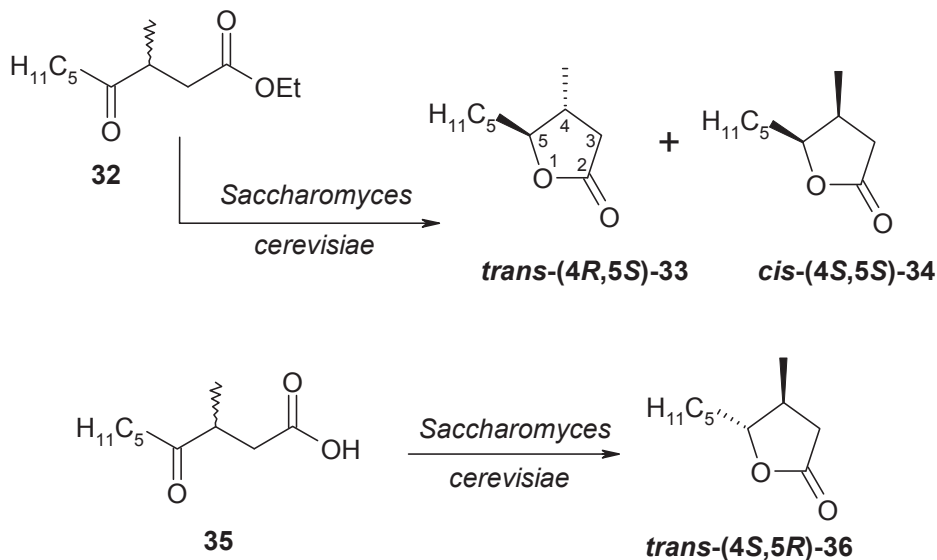


Rysunek 8

W biotransformacji tej wykorzystuje się aktywność dwóch enzymów: hydratazy nityrylowej, katalizującej reakcje hydratacji nityryli, oraz amidazy hydrolizującej amidy powstałe w wyniku pierwszej przemiany do kwasów karboksylowych. Drobnoustrojem wykazującym obydwie aktywności enzymatyczne jest szczep *Rhodococcus sp.* AJ270. Wymienione enzymy są *S*-enantjoselektywne, a w wyniku biotransformacji nityryli otrzymuje się m.in. optycznie czynne γ,δ -nienasycone kwasy karboksylowe (**29a,b**) o konfiguracji *S* (ee > 99.5%), które na drodze chemicznej jodolaktonizacji przekształca się w dwa diastereoizomeryczne, optycznie czyste δ -jodo- γ -laktony (**30a,b** oraz **31a,b**), będące prekursorami inaktywatorów monoaminowej oksydazy B (Rys. 8). Mikrobiologiczną hydrolizę nityryli wykorzystano również w syntezie prekursora kompaktyny i mewinoliny, związków obniżających poziom cholesterolu we krwi [9].

5. REDUKCJA KETOESTRÓW I KETOKWASÓW

Zastosowanie w syntezie laktonów na drodze biotechnologicznej znalazła mikrobiologiczna redukcja grupy karbonylowej γ - i δ -ketokwasów oraz ich estrów przeprowadzona z udziałem drożdży, głównie z gatunku *Saccharomyces cerevisiae*. Uzyskany γ - lub δ -hydroksykwasy w warunkach biotransformacji cyklizuje do odpowiedniego laktonu.

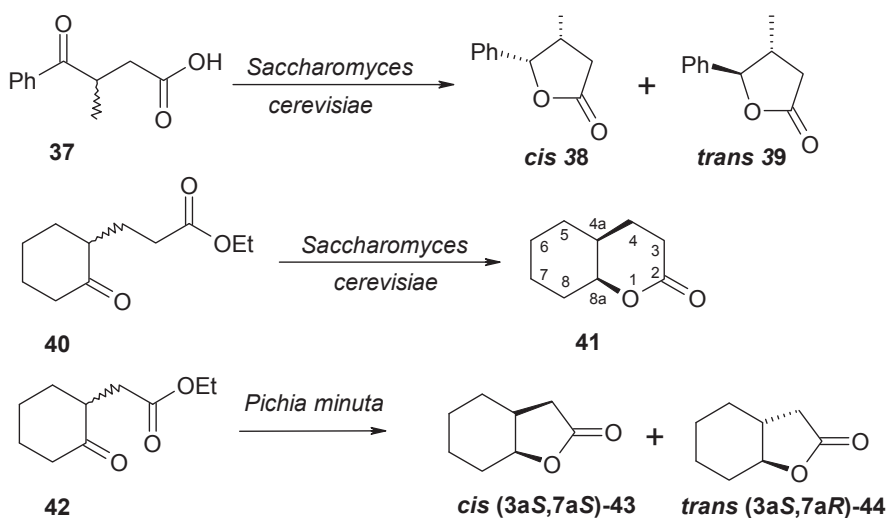


Rysunek 9

Metodą tą otrzymano enancjomerycznie czyste diastereoizomery laktonu koniakowego, spotykane w napojach alkoholowych (**34** oraz **36**) [10]. Izomer

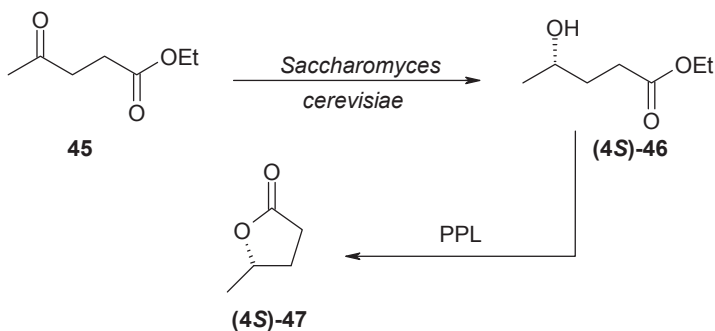
cis-(-) (**34**) powstaje w mieszaninie z *trans*-(-)-diastereoizomerem (**33**) w wyniku stereoselektywnej bioredukcji ketoestru (**32**), natomiast stereo- i enancjoselektywna konwersja ketokwasu (**35**) pozwala na otrzymanie *trans*-(+)- γ -laktonu (**36**) (Rys. 9).

Bioredukcja grupy karbonylowej pozwala również na otrzymanie *trans* izomeru laktonu (**39**), będącego produktem pośrednim w syntezie niebiałkowego inhibitora renniny [11], a także bicyklicznych γ - lub δ -laktonów z układem cykloheksanu (**41**, **43**, **44**) (Rys. 10) [12].



Rysunek 10

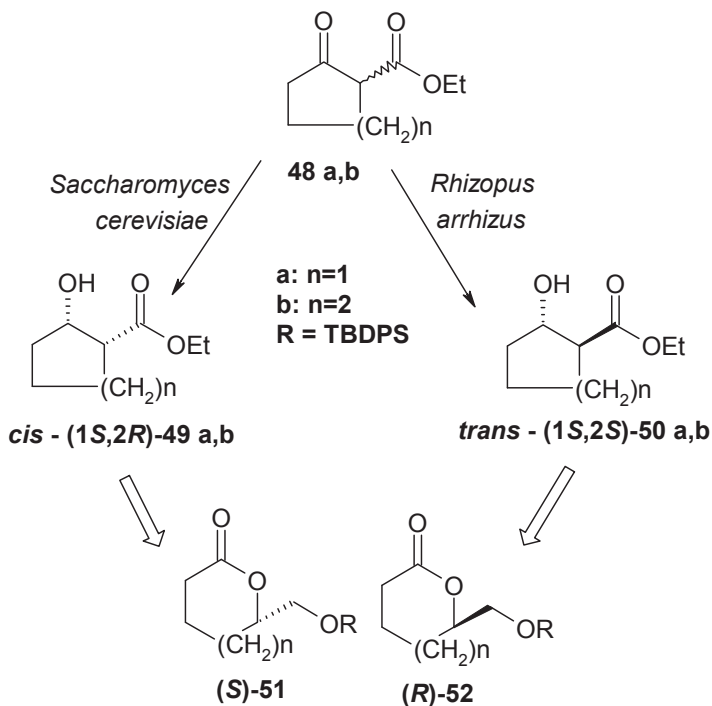
Ciekawą, dwuetapową enzymatyczną syntezę laktonu (**47**), będącego syntonem w otrzymywaniu wielu biologicznie czynnych związków zaproponowali Taylor i in. [13]. Uzyskany z około 90%-owym nadmiarem enancjomerycznym, w wyniku mikrobiologicznej redukcji, (*S*)-hydroksyester (**46**) poddano enzymatycznej laktynizacji z udziałem lipazy z trzustki wieprzowej (PPL), uzyskując produkt o czystości optycznej 99,7% przy stopniu konwersji 61% (Rys. 11).



Rysunek 11

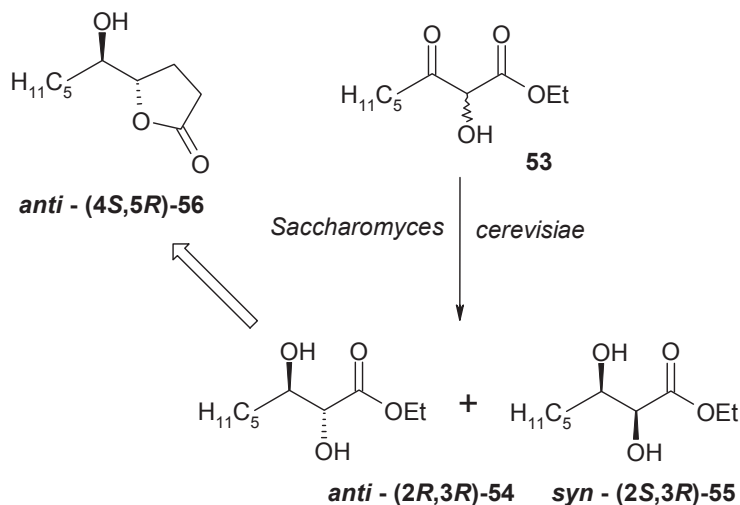
Zastosowanie eutomeru (**46**) uzyskanego na drodze mikrobiologicznej w znaczący sposób poprawiło czystość optyczną końcowego produktu, w porównaniu z doświadczeniem, w którym użyto racemicznego γ -hydroksyestru jako substratu w reakcji katalizowanej przez PPL, gdzie na skutek kinetycznego rozdziału przy stopniu konwersji 41% osiągnięto jedynie 85%-owy nadmiar enancjomeryczny.

Oprócz redukcji grupy karbonylowej ketokwasów w pozycjach γ lub δ , prowadzącej bezpośrednio do otrzymania odpowiednich laktonów, w chemiczno-mikrobiologicznej syntezie laktonów znalazła zastosowanie również redukcja tej grupy funkcyjnej w pozycji β . Redukcja cyklicznych β -ketoestrów (**48a,b**) pozwala, w zależności od użytego mikroorganizmu, na otrzymanie *cis* (**49a,b**) lub *trans* (**50a,b**) izomerów β -hydroksyestrów, które następnie można na drodze chemicznej przekształcić w obydwa pożądane enancjomery δ -hydroksymetylowalerolaktonu i ϵ -hydroksymetylokaprolaktonu (Rys. 12) [14]. Produkty te otrzymane w postaci eterowych pochodnych (**51** i **52**) są ważnymi elementami strukturalnymi wielu aktywnych biologicznie związków, a powyższą procedurę z powodzeniem zastosowano także do syntezy laktonów 7 i 8-członowych [15].



Rysunek 12

Innym przykładem zastosowania omawianej biotransformacji jest otrzymanie optycznie czynnego *anti*-(4*S*,5*R*)-5-hydroksy- γ -dekalaktonu (**56**), tzw. czynnika L promieniowców *Streptomyces griseus*.

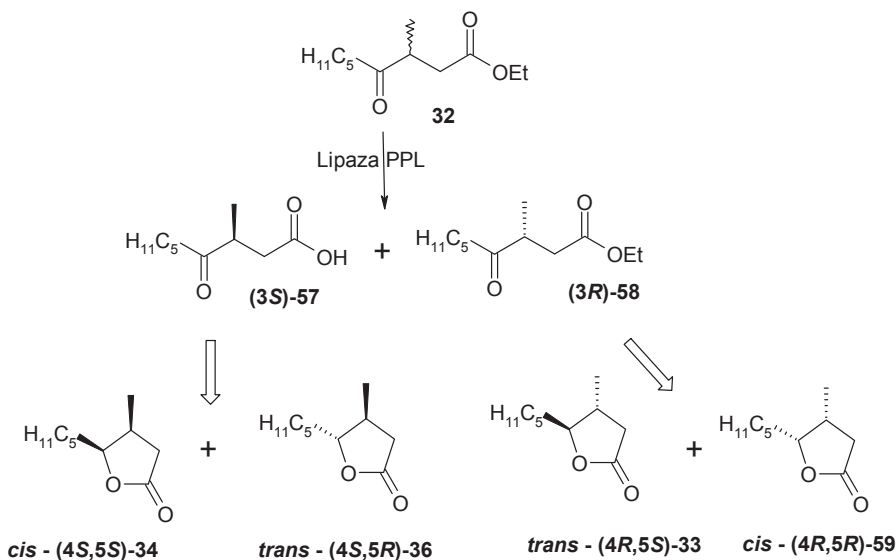


Rysunek 13

W wyniku redukcji α -hydroksy- β -ketoestru (53) za pomocą immobilizowanych w żelu alginianowym drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, otrzymano mieszaninę enancjomerycznie czystych diastereoizomerów *anti* i *syn* dihydroksyestru [16] (Rys. 13). Izomer *anti* (54) poddano dalszej przeróbce chemicznej, otrzymując w efekcie pożądaný enancjomer laktonu (56).

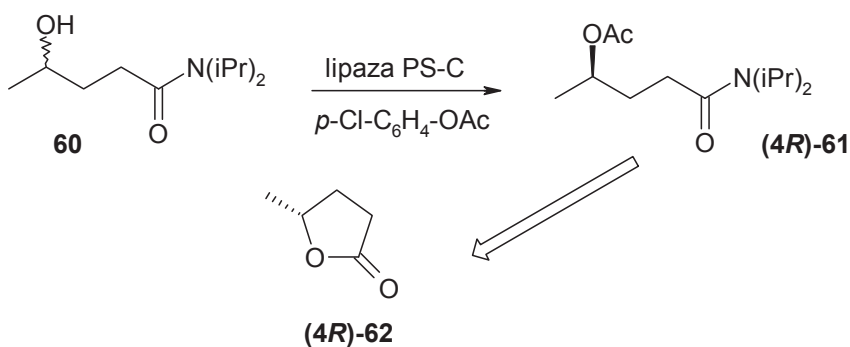
6. WYKORZYSTANIE LIPAZ DO OTRZYMYWANIA LAKTONÓW

Jako biokatalizatory, w syntezie laktonów wykorzystuje się też enzymy hydrolytyczne, przede wszystkim lipazy. Enancjoselektywna hydroliza estru (32) przeprowadzona za pomocą lipazy wyizolowanej z *Pseudomonas sp.* pozwala na otrzymanie czystego (-) enancjomeru ketokwasu (57), z którego następnie można chemicznie otrzymać dwa optycznie czyste diastereoizomery laktonu koniakowego (34 i 36). Nieprzereagowany (+) enancjomer ketoestru (58) jest substratem do chemicznej syntezy dwóch pozostałych stereoisomerów omawianego laktonu (33 i 59) (Rys. 14) [10].



Rysunek 14

Ważnym produktem pośrednim w syntezie optycznie czystych γ -laktonów są różnego rodzaju pochodne γ -hydroksykwasów, które poddaje się enzymatycznej laktonizacji, transestryfikacji lub hydrolizie z wykorzystaniem lipaz. Przykładem może być przeprowadzona w toluenie transestryfikacja γ -hydroksyamidu (**60**) octanem *p*-chlorofenyłu, katalizowana przez lipazę z *Pseudomonas cepacia* (Rys. 15). Otrzymany z 98%-owym nadmiarem enancjomerycznym (*R*)-octan (**61**) poddaje się chemicznej hydrolizie i laktonizacji otrzymując lakton (**62**) [17].

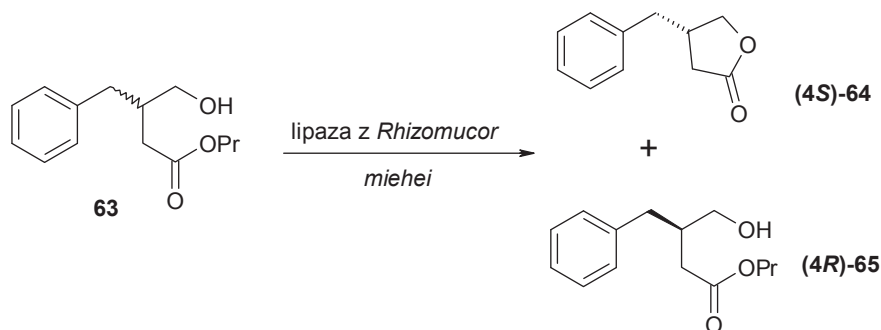


Rysunek 15

Synteza enancjomerów β -benzylo- γ -butyrolaktonu, fragmentu wielu naturalnie występujących lignanów, oraz półproduktu do otrzymywania związków działa-

jących na centralny układ nerwowy, obrazuje różne możliwości zastosowania lipaz w syntezie laktonów.

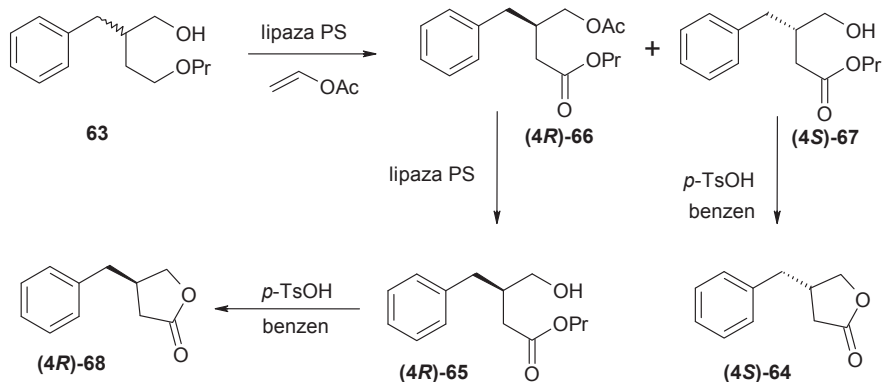
Laktonizacja:



Rysunek 16

Ponieważ enzymatyczna laktonizacja γ -hydroksyestru (**63**) (Rys. 16) pozwoliła na otrzymanie (*S*)-enancjomeru laktonu (**64**) z ee nieprzekraczającym 65%, Caro i in. [18] postanowili zastosować enzymatyczną transestryfikację wspomnianego γ -hydroksyestru octanem winylu (Rys. 17).

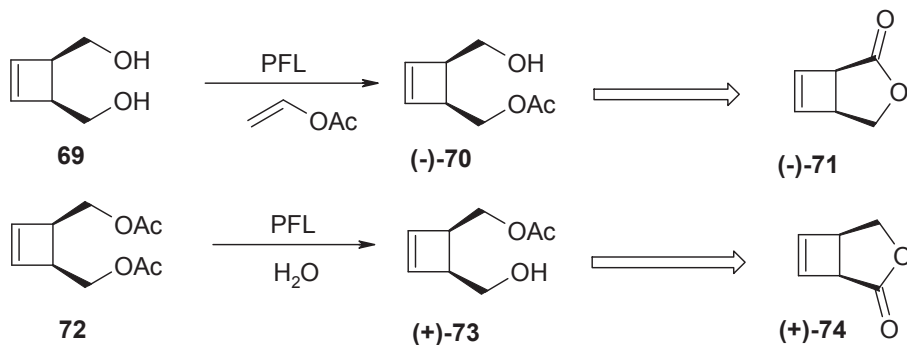
Transestryfikacja i hydroliza:



Rysunek 17

W jej wyniku uzyskano nieprzereagowany (*S*)-enancjomer (**67**) (94% ee), który przeprowadzono na drodze chemicznej w (*S*)-enancjomer laktonu (**64**). Otrzymany w wyniku transestryfikacji (*R*)-enancjomer diestru (**66**), ze względu na niski nadmiar enancjomeryczny (69%), poddano hydrolizie za pomocą tego samego enzymu – lipazy PS, otrzymując (*R*)-enancjomer γ -hydroksyestru (**65**), z którego w wyniku laktonizacji uzyskano drugi enancjomer laktonu (**68**).

Lipazy znalazły również zastosowanie przy otrzymywaniu enancjomerów bicyklicznego γ -laktonu z układem cyklobutenu [19]. Wychodząc z odpowiedniego *meso*-diolu (**69**) lub *meso*-diestru (**72**) otrzymano w wyniku transestryfikacji lub hydrolizy z udziałem lipazy z *Pseudomonas fluorescens* (PFL) odpowiednie enancjomeryczne monoestry (**70** i **73**), które przekształcono następnie do obu enancjomerów laktonu (**71** i **74**) (Rys. 18).

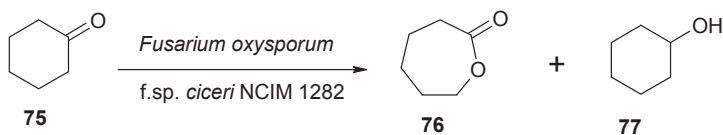


Rysunek 18

7. REAKCJE UTLENIANIA

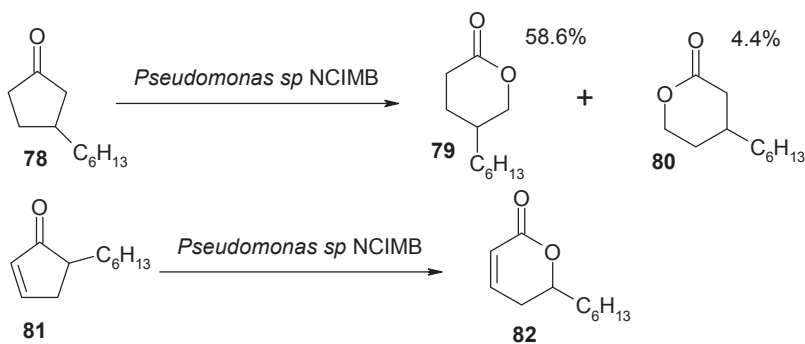
Pomocne w syntezie laktonów są również reakcje utleniania. Spośród nich najszerze zastosowanie przy otrzymywaniu optycznie czystych laktonów metodą biotransformacji znalazła reakcja Baeyera–Villigera, polegająca na utlenieniu cyklicznych ketonów. Zdolność do katalizowania tej reakcji, związana z obecnością odpowiedniego enzymu należącego do grupy monoooksygenaz Baeyera–Villigera (BVMO) [20], posiadają m.in. dzięki szczepy bakterii z rodzaju *Acinetobacter*, *Pseudomonas* oraz grzyby z rodzaju *Curvularia* i *Cunninghamella*. Jednak, ze względu na niską aktywność tych szczepów oraz ich skłonności do hydrolizy powstałych laktonów, w praktyce najczęściej wykorzystuje się szczepy bakterii *Escherichia coli* uzyskane metodą inżynierii genetycznej, z wklonowanym genem odpowiedzialnym za biosyntezę odpowiedniego enzymu [21].

Jednym z interesujących wyjątków jest wykorzystanie przez Mandala i in. [22] szczepu *Fusarium oxysporum* f.sp. *ciceri* NCIM 1282 do otrzymania ϵ -kaprolaktonu (**76**) z cykloheksanonu (**75**). Szczep ten, obok aktywności utleniającej, wykazywał również zdolność do redukcji grupy karbonylowej, tworząc w początkowym okresie transformacji cykloheksanol (**77**) (Rys. 19). Dopiero przy około 50%-owym stopniu konwersji substratu zaobserwowano tworzenie pożądanego laktonu, otrzymując go ostatecznie z 99%-ową wydajnością [22].



Rysunek 19

Mikrobiologiczne reakcje Baeyera–Villigera cechuje wysoka regioselektywność. Szybciej utlenieniu ulega z reguły wyżej podstawiony atom węgla, a specyficzność enzymu umożliwia otrzymanie również nienasyconych laktonów (Rys. 20). Nie obserwuje się bowiem epoksydacji podwójnego wiązania wyjściowych ketonów, jak to ma miejsce w przypadku reakcji z użyciem *m*-CPBA jako utleniacza [23].

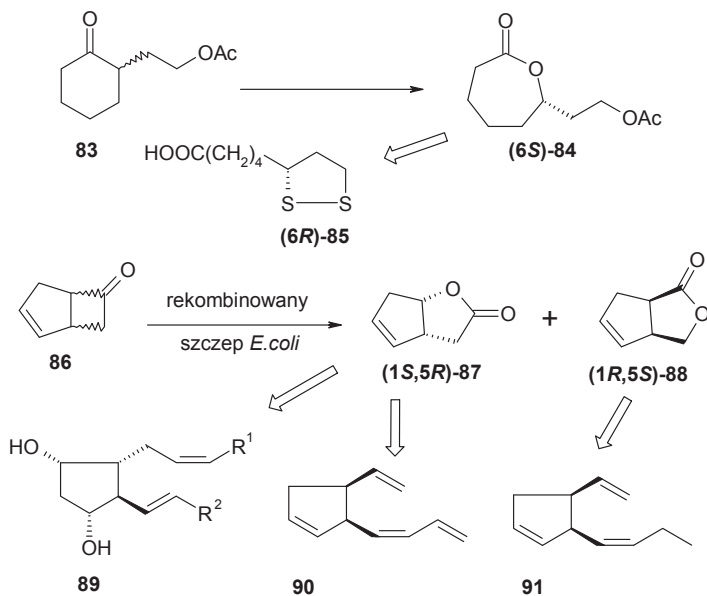


Rysunek 20

Omawiana reakcja znalazła zastosowanie od otrzymywania chiralnych laktonów, będących półproduktami w chemicznej syntezie związków o działaniu biologicznym, takich jak kwas (*R*)-lipoilowy (**85**), prostaglandyna (**89**) czy feromony alg – viridien (**90**) i multifiden (**91**) (Rys. 21) [24].

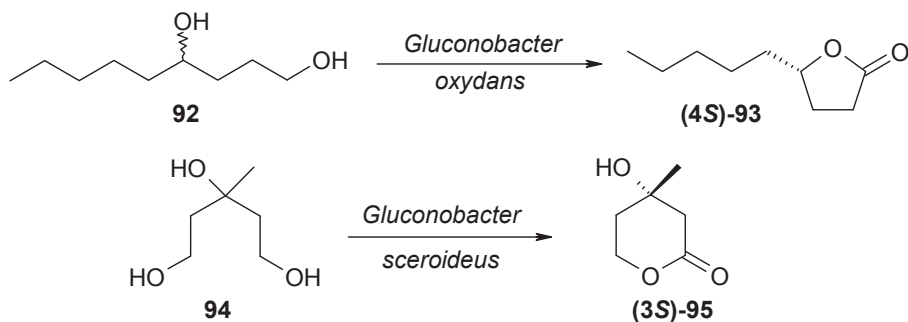
W przypadku bicyklicznego, racemicznego ketonu (**86**) zwraca uwagę odmienna regioselektywność reakcji obserwowana dla obu enancjomerów tego związku.

Z enancjomeru o konfiguracji (1*R*,5*S*) tworzy się lakton (**88**) o nietypowej strukturze, będącej wynikiem utlenienia niżej podstawionego atomu węgla. Produktu tego nie można uzyskać w chemicznej reakcji Baeyera–Villigera.



Rysunek 21

W syntezie laktonów wykorzystuje się również reakcje bioutleniania alkoholi. Przykładem jest transformacja racemicznego diolu (**92**) [25] oraz prochiralnego triolu (**94**) [26] do odpowiednich laktonów z użyciem bakterii kwasu octowego z rodzaju *Gluconobacter* (Rys. 22).

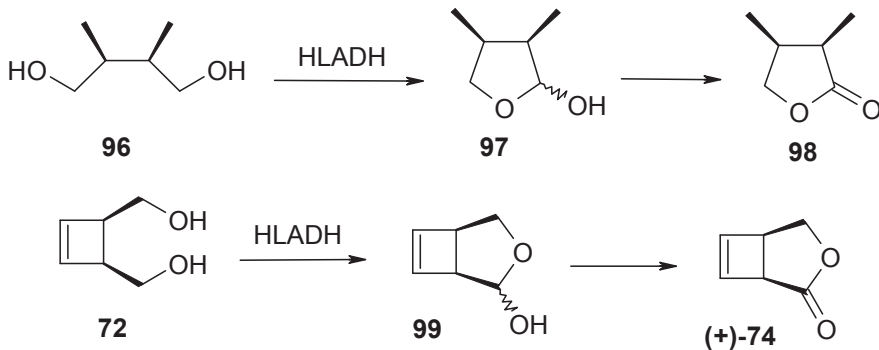


Rysunek 22

W toku reakcji następuje utlenienie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej do grupy karboksylowej i natychmiastowa laktonizacja powstałego hydroksykwasu.

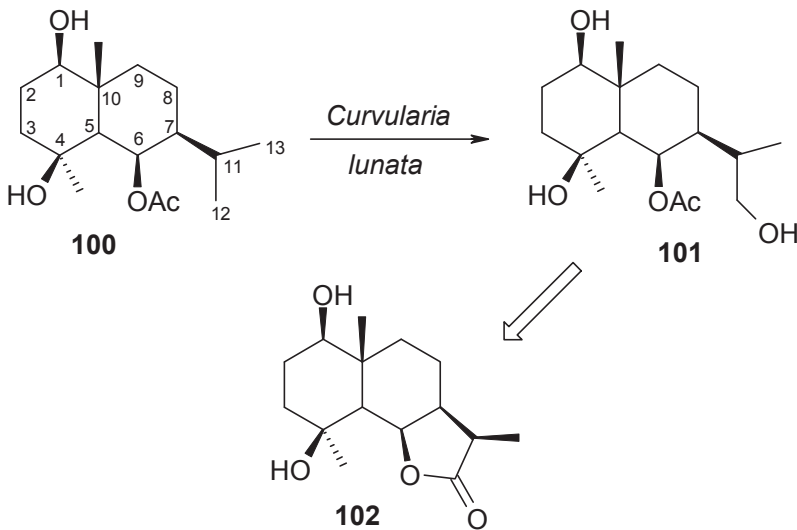
Innym przykładem wykorzystania reakcji utleniania jest enzymatyczna konwersja *mezo*-dioli (**96** i **69**) do laktonów z wykorzystaniem dehydrogenazy alkoholo-

lowej z końskiej wątroby – HLADH [27]. Mechanizm reakcji polega na selektywnym utlenieniu jednej z grup OH do grupy karbonylowej. Powstały hydroksyaldehyd w postaci hemiacetalu (**97**, **99**) utleniany jest *in situ* do odpowiedniego laktonu (Rys. 23). Reakcja ta jest konkurencyjnym wobec opisaney wcześniej hydrolizy diestru (**72**) sposobem otrzymania laktonu (**74**).



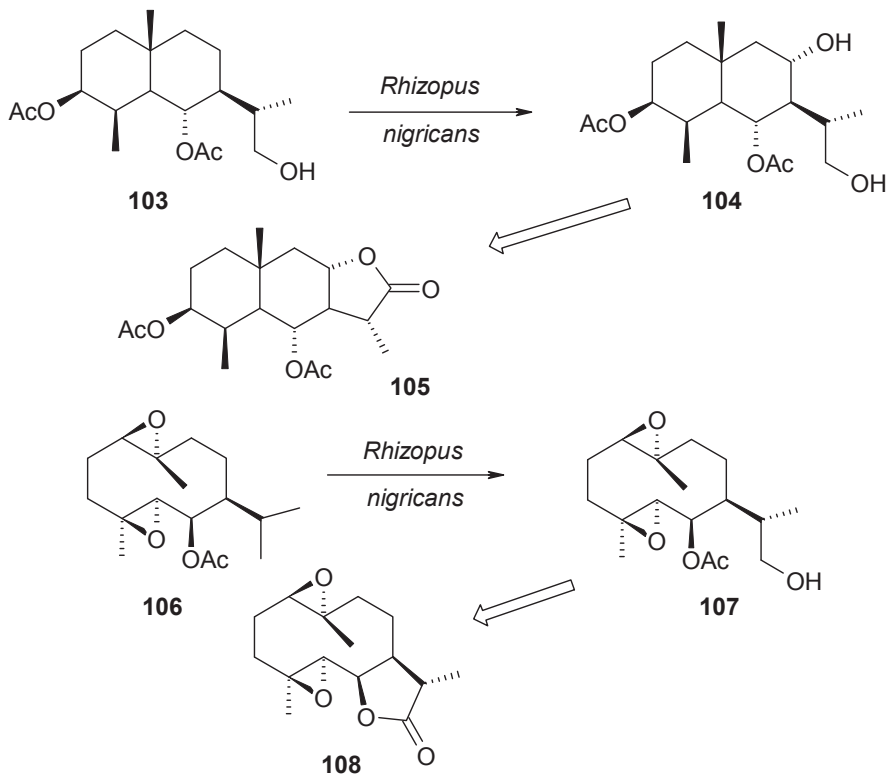
Rysunek 23

Mikrobiologiczna funkcjonalizacja nieaktywowanego atomu węgla umożliwiła otrzymanie laktonów z układem eudesmanu (**6,12-** (**102**) i **8,12-eudesmanolidów** (**105**)) [28, 29] lub germakranu (**108**) [30] z odpowiednich seskwiterpenowych prekursorów (**100**, **103**, **106**) (Rys. 24, 25).



Rysunek 24

Istotne znaczenie odgrywa tutaj zdolność niektórych szczepów grzybów do bezpośredniej hydroksylacji substratu w pozycji C-12 lub C-8. Powstały produkt przeprowadza się chemicznie w odpowiedni lakton.



Rysunek 25

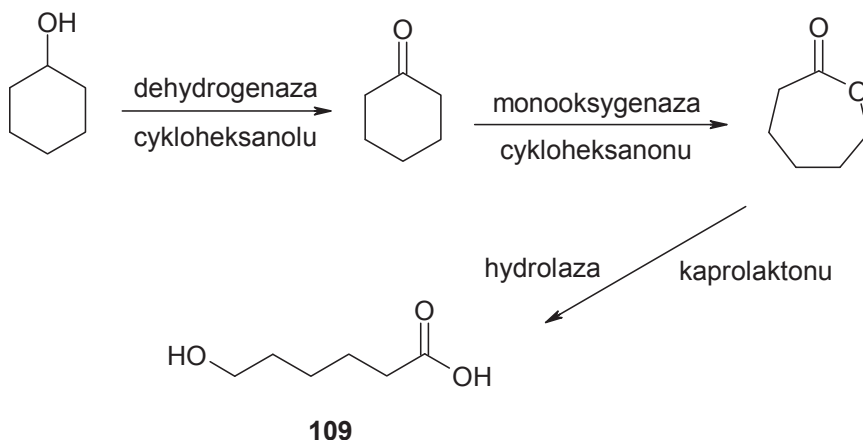
8. ROZDZIAŁ RACEMICZNYCH LAKTONÓW

8.1. ENANCJOSELEKTYWNA HYDROLIZA PIERŚCIENIA LAKTONOWEGO

Hydroliza laktonów jest często obserwowaną reakcją uboczną, zachodzącą podczas innych procesów biotransformacji, takich jak hydroksylacja czy epoksydacja. Z tego punktu widzenia jest zjawiskiem niekorzystnym, w znaczący sposób zmniejszającym wydajność prowadzonych przekształceń. Tymczasem znalazła zastosowanie do rozdzielania racemicznych laktonów, w którym jeden z enancjomerów jest hydrolizowany do odpowiedniego hydroksykwasu, a drugi pozostaje nieprzereago-

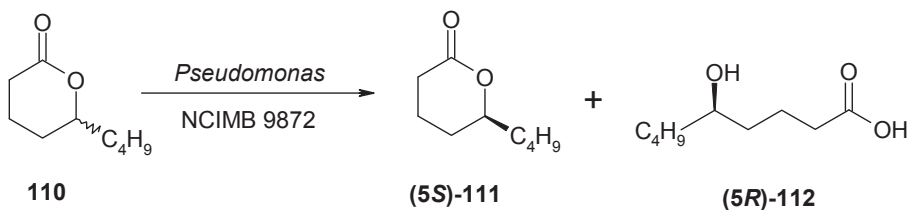
wany. Enzymami wykorzystywanymi najczęściej do tego celu są laktonohydrolazy (laktonazy), prowadzące odwracalną lub nieodwracalną reakcję enancjoselektywnej hydrolizy pierścienia laktonowego. Niektóre z nich dodatkowo wykazują aktywność haloperoksydazy.

Enzymy te należą do grupy esteraz, a ich obecność potwierdzono w licznych drobnoustrojach. Jedną z pierwszych opisanych aktywności hydrolitycznych tego typu była reakcja hydrolizy ϵ -kaprolaktonu, zaobserwowana podczas wzrostu szczepu *Acinetobacter* NCIMB 9871 na cykloheksanolu, katalizowana przez hydrolazę ϵ -kaprolaktonu (Rys. 26) [31].



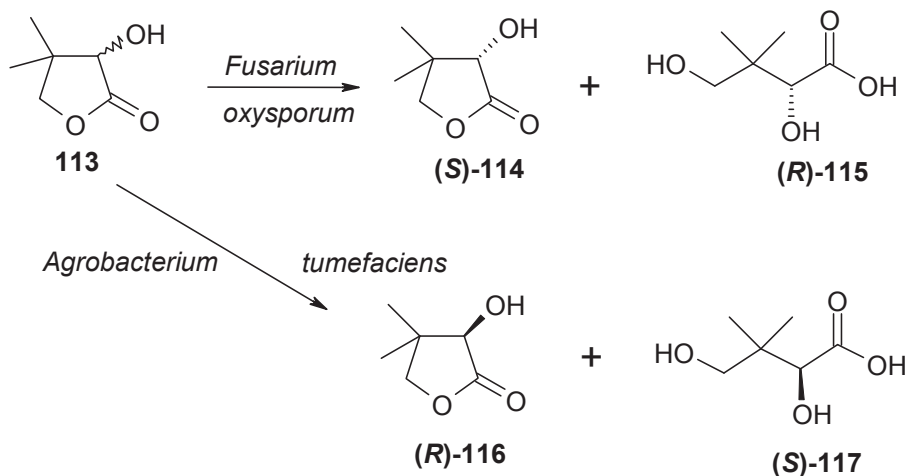
Rysunek 26

Analogiczną indukcję enzymu – hydrolazy δ -valerolaktonu stwierdzono w przypadku szczepu *Pseudomonas* NCIMB 9872 podczas jego wzrostu na cyklopentanolu. Obydwa wymienione szczepy wykazują szeroką specyficzność substratową wobec sześć- i siedmioczłonowych laktonów, a w przypadku hydrolizy δ -dekalaktonu i δ -nonalaktonu z udziałem *Pseudomonas* NCIMB 9872 zaobserwowano hydrolizę ich *R* enancjomerów (Rys. 27).



Rysunek 27

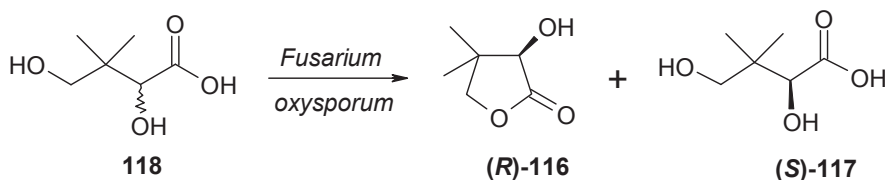
Mikrobiologiczna hydroliza laktonów znalazła praktyczne zastosowanie do rozdziału racemicznego pantolaktonu (**113**). Enancjomer *R* tego związku (**116**) jest ważnym półproduktem do syntezy kwasu (*R*)-pantotenowego oraz jego pochodnych, m.in. pantotenianu wapnia, pantoteiny czy koenzymu A wykorzystywanych do produkcji witamin, dodatków do żywności i kosmetyków. Grzyby i bakterie wykazują odmienną enancjoselektywność w omawianej reakcji; podczas gdy szczep *Fusarium oxysporum* hydrolizuje (*R*)-pantolakton, bakterie z gatunku *Agrobacterium tumefaciens* wykazują aktywność wobec jego (*S*)-enancjomeru (**114**) (Rys. 28) [32].



Rysunek 28

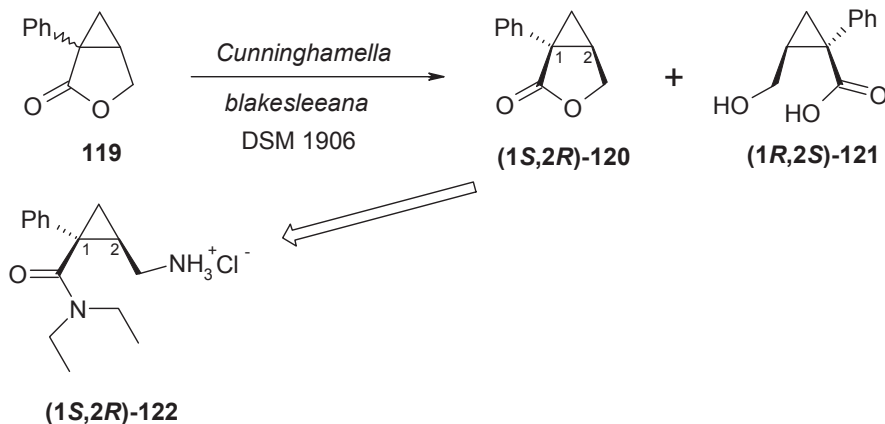
Enzymatyczny rozdział pantolaktonu z użyciem laktonazy z *F. oxysporum* pozwala na uzyskanie wysokiego stężenia (300 g/l) i nadmiaru enancjomerycznego produktu (ee > 96%) i jest wykorzystywany na skalę przemysłową od 1999 roku przez japońską firmę Daichi Fine Chemical Co.

Z uwagi na odwracalność tej reakcji, alternatywną metodą jest również enancjoselektywna laktonizacja racemicznego kwasu 2,4-dihydroksi-3,3-dimetylobutanowego (**118**) z udziałem omawianego szczepu, prowadząca do otrzymania (*R*)-pantolaktonu (Rys. 29). Przeprowadzony w systemie dwufazowym proces pozwala na uzyskanie 90%-owego nadmiaru enancjomerycznego produktu [33].



Rysunek 29

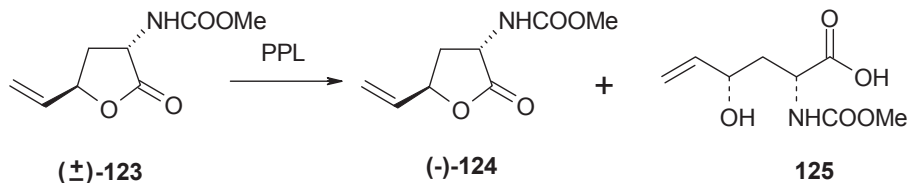
Innym przykładem uzyskania optycznie czystego laktonu na drodze jego biotransformacji jest transformacja bicyklicznego związku (**119**) z udziałem szczepu *Cunninghamella blakesleeana* (Rys. 30). W tym przypadku obiektem zainteresowania jest niezhydrolizowany (-)-enancjomer (**120**) (99% ee), będący prekursorem w syntezie aktywniejszego biologicznie izomeru milnacipranu (**122**), leku o charakterze antydepresyjnym [34].



Rysunek 30

Hydroliza laktonów może być również dokonana za pomocą lipaz pochodzenia zwierzęcego oraz drobnoustrojowego. Enzymy te w roztworach wodnych katalizują reakcję hydrolizy γ - i δ -laktonów do odpowiednich hydrokys kwasów, a w rozpuszczalnikach organicznych – laktonizację γ - i δ -hydroksyestrów.

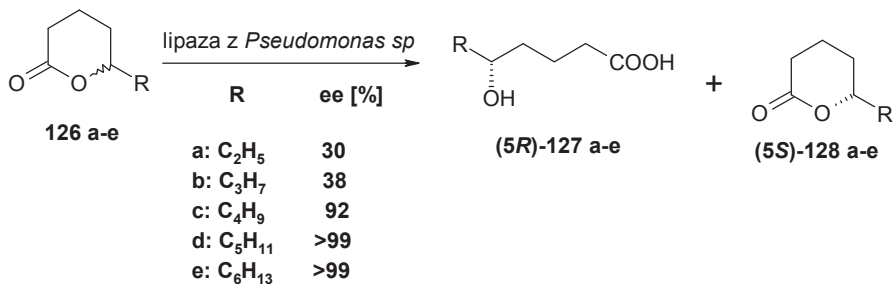
Przykładem wykorzystania lipazy zwierzęcej jest enancjoselektywna hydroliza dipodstawionego α -aminobutyrolaktonu (**123**) za pomocą lipazy wyizolowanej z trzustki wieprzowej (PPL) (Rys. 31) [35]. Optycznie czyste izomery związków z tej grupy są ważnymi półproduktami w syntezie farmaceutyków.



Rysunek 31

Lipaza pochodząca z *Pseudomonas sp.* (KW 51) okazała się efektywnym biokatalizatorem w rozdziale alkilopodstawionych δ -laktonów, spotykanych w żywności i kształtujących jej cechy organoleptyczne (Rys. 32). Największymi nadmiarami

enancjomerycznymi charakteryzowały się nieprzereagowane (*S*)-enancjomery laktonów z dłuższymi łańcuchami bocznymi [36].



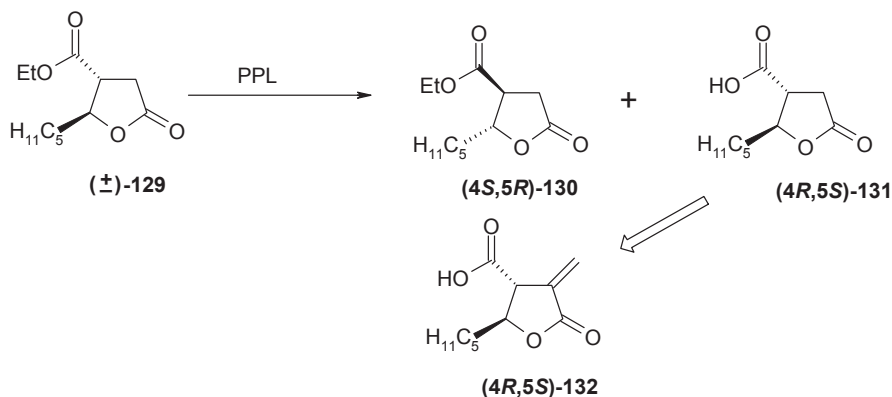
Rysunek 32

Enancjoselektywność hydrolizy γ -laktonów była znacząco niższa i w większości przypadków niezależna od długości łańcucha alkilowego. Różnice spowodowane są sterycznymi i elektrostatycznymi oddziaływaniami pomiędzy pierścieniem laktonowym substratu a resztą imidazolową H286 w centrum aktywnym enzymu, jak również pomiędzy łańcuchem alkilowym a resztą Y29. Interakcje zaburzające geometrię centrum aktywnego, a tym samym utrudniające przebieg reakcji, występują głównie w przypadku (*S*)-enancjomerów δ -laktonów z dłuższymi łańcuchami alkilowymi, natomiast są one bardzo słabe dla mniejszych i bardziej elastycznych pierścieni pięciocłonowych [37].

8.2. ROZDZIAŁ LAKTONÓW Z WYKORZYSTANIEM REAKTYWNOŚCI DODATKOWYCH GRUP FUNKCYJNYCH

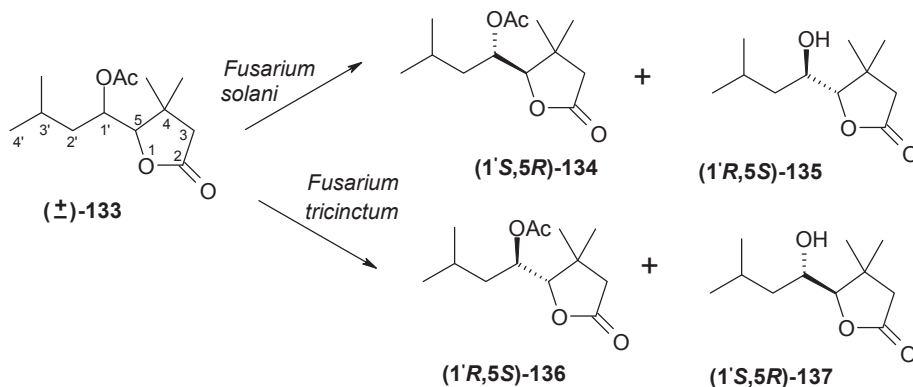
Oprócz hydrolizy pierścienia laktonowego przydatne w procesie rozdzielania mieszanin racemicznych tych związków są również inne reakcje zachodzące w obrębie dodatkowych grup funkcyjnych w cząsteczce. Najczęściej są to reakcje hydrolizy grupy estrowej lub estryfikacji bądź transestryfikacji hydroksylaktonów.

Pierwsza z wymienionych reakcji znalazła zastosowanie w procesie wytwarzania czystego enancjomeru *trans*-4-karboksy-5-pentylo- γ -butyrolaktonu (**131**), wykorzystywanego w syntezie (-)-metylenolaktocyny (**132**), związku hamującego wzrost komórek nowotworowych (Rys. 33). Biokatalizatorem użytym do hydrolizy estru (**129**) była lipaza z trzustki wieprzowej (PPL), a pożądaný produkt uzyskano z 92%-owym nadmiarem enancjomerycznym [38].



Rysunek 33

Bardzo użytecznymi biokatalizatorami w rozdziale racemicznych δ -acetoksy- γ -laktonów okazały się drobnoustroje. Enancjoselektywną hydrolizę δ -acetoksy- γ -laktonu (**133**) przeprowadzono z użyciem całych komórek grzybów strzępkowych (Rys. 34). Hydroliza z udziałem szczepu *F. solani* pozwoliła na otrzymanie wolniej reagującego (–) enancjomera (**134**) z ee = 93%, podczas gdy szczep *F. tricinctum* hydrolizował szybciej lewoskrętny enancjomer, co umożliwiło wyizolowanie czystego (+)-enancjomera acetoksy-laktonu (**136**) [39].

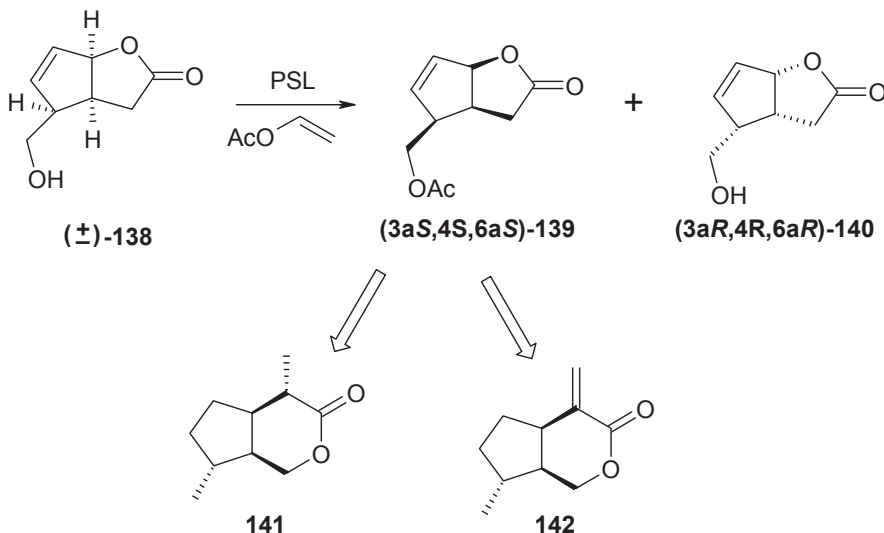


Rysunek 34

Podobny rozdział przeprowadzono dla czterech dalszych δ -acetoksy- γ -laktonów, będących homologami związku (**133**). Uzyskanie tych laktonów w postaci optycznie czystych izomerów jest istotne ze względu na ich właściwości detergentne w stosunku do szkodników magazynów zbożowych [40].

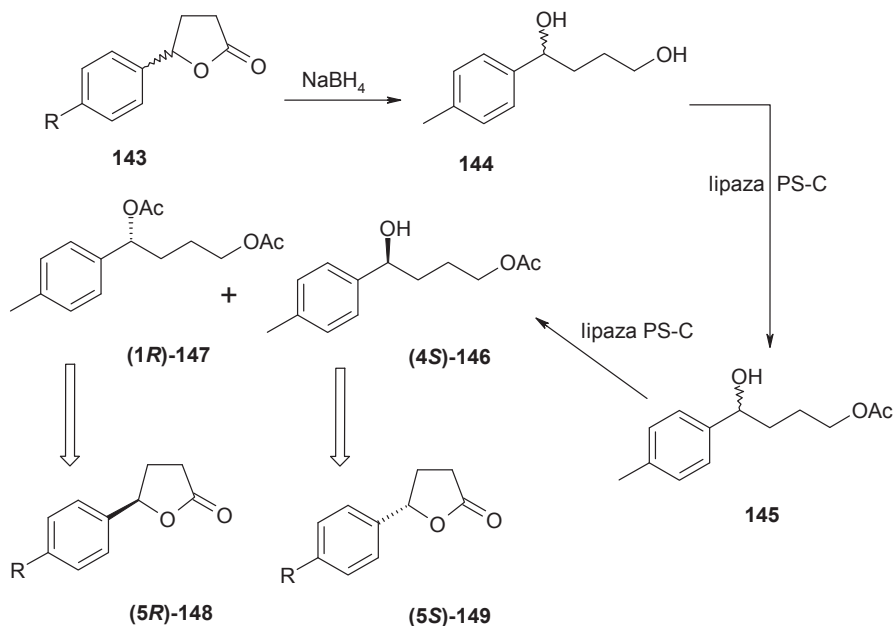
Rozdział racemicznych hydroksylaktonów może być dokonany poprzez ich enzymatyczną transestryfikację, czego przykładem jest konwersja nienasyconego

hydroksylaktonu (**138**) z użyciem lipazy z *Pseudomonas cepacia* (PSL), w wyniku której otrzymano czyste enancjomery acetoksy-(**139**) oraz hydroksylaktonu (**140**) [41]. Izomer (**139**) wykorzystano następnie do syntezy laktonów z grupy irydoidów (**141**, **142**) (Rys. 35).



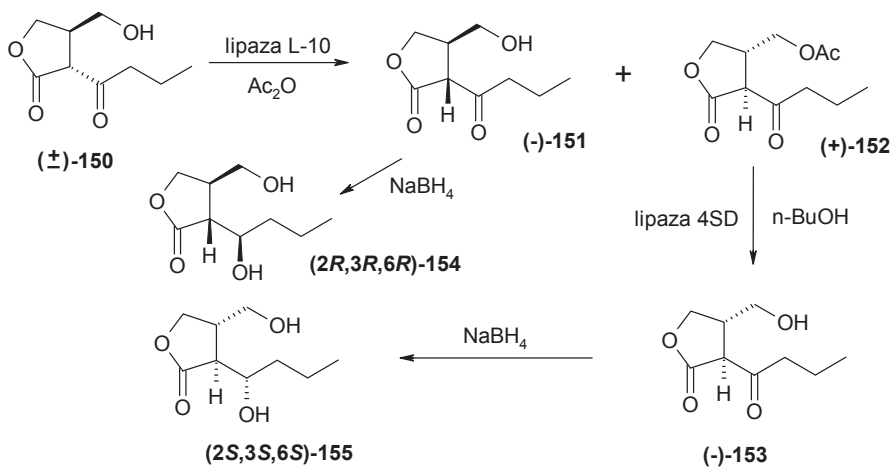
Rysunek 35

Inną strategię uzyskania optycznie czynnych laktonów z mieszaniny racemicznej obrał Kamal i in. [42]. Racemiczny lakton (**143**) zredukował do 1,4-diolu (**144**) i poddał następnie enzymatycznej transestryfikacji octanem izopropenylu z udziałem immobilizowanej lipazy z *Pseudomonas cepacia*. Pierwszym produktem reakcji był racemiczny monoester (**145**), powstały w wyniku transestryfikacji pierwszorzędowej grupy hydroksylowej. Dalsza enancjoselektywna transestryfikacja drugorzędowej grupy OH doprowadziła do utworzenia (*R*)-enancjomeru diestru (**147**) (ee = 97%), który następnie chemicznie przekształcono w (*R*)-enancjomer laktonu (**148**). Jego drugi enancjomer (**149**) uzyskano wychodząc z nieprzereagowanego (*S*)-enancjomeru monoestru (**146**) (Rys. 36).



Rysunek 36

Kluczowym etapem syntezy obydwu enancjomerów (**154** i **155**) laktonu pełniącego funkcję autoregulatora szczepu *Streptomyces sp.* FRI-5 był enzymatyczny rozdział jego prekursora (**150**) na drodze enzymatycznej estryfikacji bezwodnikiem octowym katalizowanej przez lipazę L-10 (Rys. 37)



Rysunek 37

Otrzymano nieprzereagowany (-) enancjomer (**151**) oraz (+) acetoksylakton (**152**), który poddano następnie transestryfikacji przy użyciu innej lipazy (4SD), otrzymując w ten sposób drugi z enancjomerów wyjściowego związku (**153**) [43].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Wache, M. Aguedo, J.M. Nicaud, J.M. Berlin, *Appl. Microbiol. Biot.*, 2003, **61**, 393.
- [2] W. Albrecht, R. Tressl, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1391.
- [3] D.W. Ribbons, A.G. Sutherland, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 3587.
- [4] T. Olejniczak, M. Grabarczyk, C. Wawrzeńczyk, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 2001, **11**, 243.
- [5] T. Olejniczak, J. Gawroński, C. Wawrzeńczyk, *Chirality*, 2001, **13**, 302–307.
- [6] T. Olejniczak, A. Mironowicz, C. Wawrzeńczyk, *Bioorg. Chem.*, 2003, **31**, 199.
- [7] S.K. Taylor, C.R. Arnold, A.T. Gersds, N.D. Ide, K.M. Law, D.L. Kling, M.G. Pridgeon, L.J. Simons, J.R. Vyvyan, J.S. Yamaoka, M.-K. Liao, T.E. Goynes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 3819.
- [8] M.-X. Wang, S.M. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 1695.
- [9] S.M. Maddrell, N.J. Turner, A. Kerridge, A.J. Willetts, J. Crosby, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6001.
- [10] F. Benedetti, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, M. Vicario, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 505.
- [11] C. Forzato, R. Gandolfi, F. Molinari, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1039.
- [12] C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 1243.
- [13] S.K. Taylor, R.F. Atkinson, E.P. Almlı, M.D. Carr, T.J. van Huis, M.R. Whittaker, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 157.
- [14] D. Buisson, R. Azerad, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 9.
- [15] S. Danchet, D. Buisson, R. Azerad, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 1998, **5**, 255.
- [16] N.W. Fadnavis, S.K. Vadivel, M. Sharfuddin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 3675.
- [17] A.B.L. Runmo, O. Pamies, K. Faber, J.E. Backvall, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 2983.
- [18] Y. Caro, C.F. Masaguer, E. Ravina, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1723.
- [19] C. Pichon, C. Hubert, C. Alexandre, F. Huet, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 2429.
- [20] A. Willetts, *Tibtech.*, 1997, **15**, 55.
- [21] S.D. Doig, H. Simpson, V. Alphand, R. Furstoss, J.M. Woodley, *Enzyme Microb. Tech.*, 2003, **32**, 347.
- [22] D. Mandal, A. Ahmad, M.I. Khan, R. Kumar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **181**, 237.
- [23] M.T. Bes, R. Villa, S.M. Roberts, P.W.H. Wan, A. Willetts, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 1996, **1**, 127.
- [24] M.D. Mihovilovic, P. Kapitan, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 2751.
- [25] A. Romano, R. Gandolfi, P. Nitti, M. Rollini, F. Molinari, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 2002, **17**, 235.
- [26] E. Schoffers, A. Gołębiowski, C.R. Johnson, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 3769.
- [27] M.E. Gourdel-Martin, C. Comoy, F. Huet, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 403.
- [28] A. Garcia-Granados, A. Martinez, M.E. Onorato, F. Rivas, J.M. Arias, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 91.
- [29] A. Garcia-Granados, A. Parra, Y. Simeo, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 14421.
- [30] A. Garcia-Granados, M.C. Gutierrez, A. Martinez, F. Rivas, J.M. Arias, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 3311.

- [31] O.A. Onakunle, C.J. Knowles, A.W. Bunch, *Enzyme Microb. Tech.*, 1997, **21**, 245.
- [32] S. Shimizu, M. Kataoka, K. Honda, K. Sakamoto, J. *Biotechnol.*, 2001, **92**, 187.
- [33] M. Kataoka, M. Hirakata, K. Sakamoto, H. Yamada, S. Shimizu, *Enzyme Microb. Tech.*, 1996, **19**, 307.
- [34] P. Viazzo, V. Alphand, R. Furstoss, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4519.
- [35] A.L. Gutman, K. Zuobi, E. Guibe-Jampel, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2037.
- [36] M.M. Enzelberger, U.T. Bornscheuer, I. Gatfield, R.D. Schmid, *J. Biotechnol.*, 1997, **56**, 129.
- [37] B.-Y. Hwang, H. Scheib, J. Pleiss, B.-G. Kim, R.D. Schmid, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 2000, **10**, 223.
- [38] S. Drioli, F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 1997, **3**, 203.
- [39] T. Olejniczak, Z. Ciunik, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 3743.
- [40] T. Olejniczak, M. Grabarczyk, J. Nawrot, C. Wawrzeńczyk, *Biotech.*, 2000, **3**, 106.
- [41] G. Zanoni, F. Agnelli, A. Meriggi, G. Vidari, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1779.
- [42] A. Kamal, M. Sandbhor, A.A. Shaik, 2003, **14**, 1575.
- [43] K. Mizuno, S. Sakuda, T. Nihira, Y. Yamada, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10849.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 marca 2009

**CHIRALNE KATALIZATORY ORGANICZNE
W ASYMETRYCZNEJ REAKCJI MICHAELA**
CHIRAL ORGANOCATALYSTS IN ASYMMETRIC
MICHAEL REACTION

Łukasz Albrecht, Henryk Krawczyk*

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

Abstract

Wprowadzenie

1. Asymetryczna organokataliza – rys historyczny
2. Klasyfikacja organokatalitycznych, asymetrycznych reakcji Michaela
3. Kataliza kowalencyjna – aminokatalizatory w asymetrycznej reakcji Michaela
 - 3.1. Aktywacja donora Michaela poprzez utworzenie związku pośredniego o charakterze enaminy
 - 3.2. Aktywacja akceptora Michaela w wyniku utworzenia związku pośredniego o charakterze jonu iminiowego
4. Kataliza niekowalencyjna – reakcje przebiegające z utworzeniem chiralnej pary jonowej
 - 4.1. Chiralne zasady Brønstedta w asymetrycznej reakcji Michaela
 - 4.2. Chiralne katalizatory przeniesienia międzyfazowego w asymetrycznej reakcji Michaela
5. Kataliza niekowalencyjna – chiralne donory wiązania wodorowego w asymetrycznej reakcji Michaela

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



dr hab. Henryk Krawczyk, prof. PŁ – ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej w roku 1970. Na tym wydziale uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, w 1976, oraz stopień doktora habilitowanego w roku 2001. W latach 1979–1980 odbył staż podoktorski w Uniwersytecie Nowej Południowej Walii (New South Wales University) w Sydney, w Australii, gdzie w zespole M. Gallaghery prowadził badania nad syntezą fosfacukrów. Następnie, w latach 1985–1989, przebywał ponownie w Australii pracując w firmie Nufarm, w której zajmował się unowocześnianiem metod syntezy powszechnie wykorzystywanych herbicydów. Jego zain-

teresowania badawcze obejmują stereochemię, syntezę asymetryczną oraz chemię organicznych związków fosforu i ich zastosowanie w syntezie organicznej. Jest autorem 50 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Był promotorem 3 prac doktorskich.



dr inż. Łukasz Albrecht – ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej w roku 2004. W roku 2008 odbył 5-miesięczny staż naukowy pod kierunkiem prof. Karla Ankera Jørgensena w Center for Catalysis, University of Århus w Danii. Pracę doktorską zatytułowaną „Zastosowanie reagentów fosforoorganicznych w stereoselektywnej syntezie związków karbo- i heterocyklicznych” obronił z wyróżnieniem w 2009 roku. Jego zainteresowania naukowe dotyczą zagadnień związanych z zastosowaniem chiralnych katalizatorów w reakcjach enancjoróżnicujących, syntezą asymetryczną i stereochemią. Jest współautorem 14 prac opublikowanych

w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

ABSTRACT

In marked contrast to enantioselective Michael reactions promoted by chiral Lewis acids, organocatalytic Michael reactions have not been used as standard transformation in organic chemistry until quite recently. During the past few years chiral organocatalysts have emerged as a broadly applicable class of catalysts for enantioselective Michael reaction. This review summarizes these advances emphasizing the structural and mechanistic features that contribute to high enantioselectivity in organocatalytic Michael reactions.

The first part of this review deals with the development of covalent catalysis in organocatalytic asymmetric Michael reactions. To date, several chiral secondary amines have been employed to promote formation of electron-rich enamines from enolizable aldehydes and ketones, which then react with various α,β -unsaturated electrophiles to afford products [7–24]. In contrast, chiral imidazolidinones and diarylprolinol ethers are most often used to activate α,β -unsaturated carbonyl compounds by forming electron-deficient iminium ions, which render the β -carbon more electrophilic than their carbonyl precursors for nucleophilic attack [2a, 7, 25–34].

The second part of this review documents the development of non-covalent catalysis [35–64]. In this regard, chiral Brønsted bases [35–39], chiral phase-transfer catalysts [40–49] and chiral hydrogen-bond donors [50–64] have emerged in the past few years as readily accessible organocatalysts of asymmetric Michael reaction. The most efficient catalysts such as cinchona alkaloids and their derivatives, quaternary ammonium salts obtained from cinchona alkaloids and chiral thiourea derivatives, respectively are revived and the modes of actions are discussed.

Furthermore, the major developments of organocatalytic asymmetric Michael reactions are also reviewed.

Keywords: organocatalysis, Michael reaction, asymmetric synthesis

Słowa kluczowe: organokataliza, reakcja Michaela, synteza asymetryczna

WPROWADZENIE

W okresie ostatnich dwudziestu lat dokonał się znaczący postęp w dziedzinie syntetycznej chemii organicznej. U podstaw tego rozwoju leży między innymi wprowadzenie nowych i udoskonalenie istniejących transformacji związków organicznych. Rosnące zapotrzebowanie na chiralne bloki budulcowe wymusiło konieczność poszukiwania stereoselektywnych metod tworzenia wiązania węgiel–węgiel i węgiel–heteroatom. Wysiłek badawczy skierowany został na poszukiwanie asymetrycznych wariantów powszechnie wykorzystywanych reakcji związków organicznych noszących charakterystyczne imiona własne (np.: kondensacja aldolowa) lub nazwiska ich odkrywców (np.: reakcja Michaela, Mannicha, Friedela–Craftsa czy Dielsa–Aldera).

Syntezy asymetryczne, przeprowadzane przy użyciu katalitycznych ilości chiralnych promotorów, stały się efektywną metodą wprowadzania chiralności do cząsteczek organicznych. Są one szczególnie uzasadnione z ekonomicznego punktu widzenia i spełniają reguły zielonej chemii, gdyż unika się problemów i kosztów związanych z wprowadzeniem oraz usunięciem pomocników chiralności.

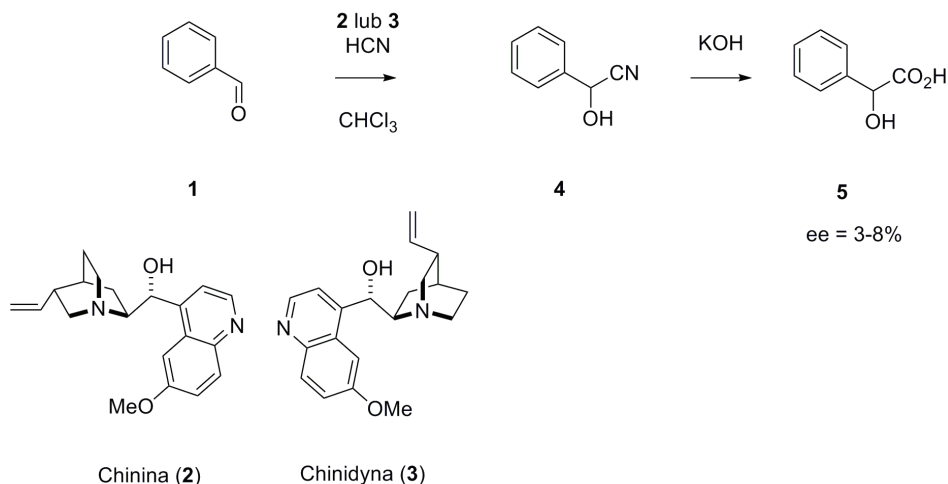
Do niedawna dziedzina katalizy asymetrycznej zdominowana była przez dwie główne grupy katalizatorów: kompleksy metali przejściowych i enzymy. Chiralne promotory tego typu stwarzają bardzo duże możliwości wykorzystania w syntezie asymetrycznej, ale nie są pozbawione wad, takich jak toksyczność, trudna dostępność i związany z tym wysoki koszt katalizatorów oraz możliwość zanieczyszczenia produktu reakcji śladowymi ilościami katalizatora metalicznego. W ciągu ostatnich 8 lat nastąpił dynamiczny rozwój katalitycznej syntezy asymetrycznej, znanej pod nazwą organokatalizy, w której rolę chiralnych promotorów pełnią proste cząsteczki organiczne o niewielkim ciężarze cząsteczkowym. Podstawową zaletą tej metody jest łatwa dostępność katalizatorów, ich mała toksyczność oraz niewygórowana cena. Asymetryczna organokataliza stanowi ważne rozszerzenie i uzupełnienie w stosunku do istniejących metod syntezy asymetrycznej [1].

Sprężona addycja nukleofili węglowych do układów α,β -nienasyconych znana jest w literaturze pod nazwą reakcji Michaela i należy do grupy ważnych i często wykorzystywanych metod tworzenia nowego wiązania węgiel–węgiel oraz węgiel–heteroatom. Wiele wysiłku poświęcono opracowaniu asymetrycznego wariantu reakcji Michaela. Wśród zbadanych asymetrycznych reakcji Michaela coraz ważniejszą rolę zajmuje jej wariant organokatalityczny. Utworzone na tej drodze addukty znalazły szerokie zastosowanie w syntezie optycznie czynnych produktów naturalnych, środków farmaceutycznych oraz chiralnych bloków budulcowych.

W niniejszym opracowaniu dokonaliśmy przeglądu wykorzystania chiralnych katalizatorów organicznych w asymetrycznej reakcji Michaela. O ogromnej przydatności tych badań świadczy duża liczba publikacji i artykułów przeglądowych opublikowanych w ostatnim czasie [2]. Z uwagi na gwałtowny rozwój tej tematyki omówienie wszystkich publikacji z tej dziedziny katalizy nie jest możliwe. Celem tego opracowania jest natomiast zaprezentowanie podstawowych podejść i sposobów katalitycznej aktywacji reagentów, które są wykorzystywane w tego typu reakcjach. Niniejsze opracowanie obejmuje wyłącznie reakcje Michaela z wykorzystaniem nukleofilu węglowych jako donorów, celowo natomiast pominięto w nim reakcje hetero-Michaela.

1. ASYMETRYCZNA ORGANOKATALIZA - RYS HISTORYCZNY

Termin „organokataliza” wprowadził do literatury chemicznej w roku 2000 szkocki chemik Dawid W.C. MacMillan dla odróżnienia reakcji organokatalizy od reakcji katalizowanych przez kompleksy metali [3]. Termin ten definiuje zjawisko przyspieszenia reakcji chemicznej w wyniku dodania katalitycznych ilości związku organicznego niezawierającego atomu metalu. Reakcje organokatalizy są znane od wielu lat, lecz ich wykorzystanie w procesach enancjoróżnicujących było do tej pory ograniczone. Pierwszy przykład reakcji asymetrycznej organokatalizy opisany w 1912 przez Brediga i Fiske dotyczył reakcji cyjanowodoru z benzaldehydem (1) przyspieszanej w obecności pseudoenancjomerycznych alkaloidów kory chinowej: chininy (2) i chinidyny (3) (Schemat 1) [4].

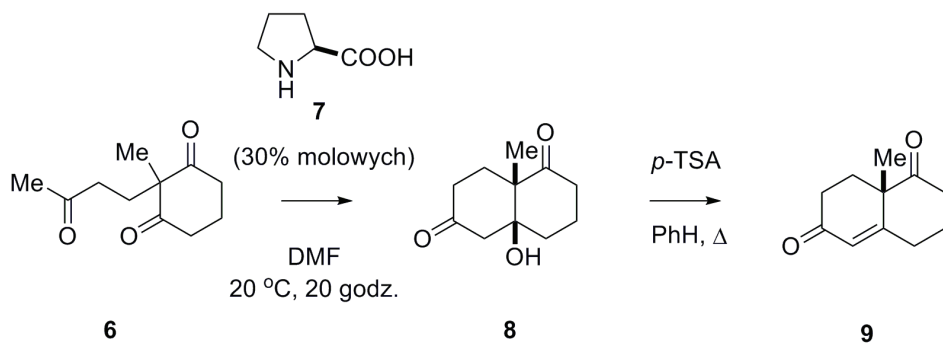


Schemat 1

Mimo że czystość optyczna kwasu migdałowego (5), otrzymanego w wyniku zasadowej hydrolizy pierwotnie utworzonej cyjanohydryny 4, była niska, to praca ta

pokazała jednoznacznie, że synteza enancjomerycznie wzbogaconych produktów z achiralnych substratów jest możliwa przy użyciu chiralnego katalizatora organicznego.

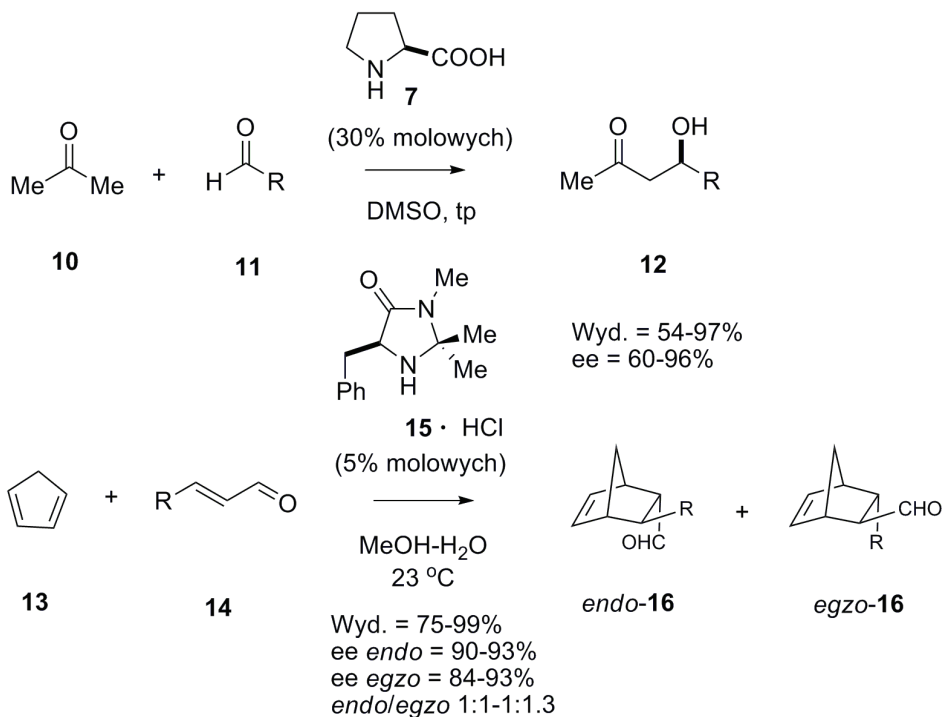
Historycznie ważnym przykładem enancjoselektywnej organokatalizy jest asymetryczna wersja annulacji Robinsona, katalizowana L-proliną (7), wewnątrzcząsteczkowa kondensacja aldolowa triketonu **6**, opisana niezależnie przez dwie grupy badawcze: Hajosa–Parrisha oraz Edera–Sauera–Wiecherta (Schemat 2) [5]. Reakcja ta umożliwiła enancjoselektywną syntezę ketonu Wielanda–Mieschera **9**, ważnego produktu pośredniego w syntezie steroidów.



Wyd. ilościowa
ee = 93%

Schemat 2

Dwa bardzo znaczące przykłady asymetrycznej organokatalizy opublikowano w 2000 roku (Schemat 3). Pierwsza z prac pochodzi z grupy badawczej Barbasa i dotyczy katalizowanej L-proliną (7), asymetrycznej, międzycząsteczkowej kondensacji aldolowej pomiędzy acetonem (**10**) a różnymi, alifatycznymi i aromatycznymi aldehydami **11**, umożliwiającej syntezę całego szeregu β -hydroksyketonów **12** w sposób wysoce enancjoselektywny [6]. W drugiej z wymienionych prac MacMillan po raz pierwszy wykazał, że chlorowodorek imidazolidynonu **15**, wywodzący się z fenyloalaniny, może katalizować reakcję Dielsa–Aldera pomiędzy cyklopentanonem (**13**) oraz α,β -nienasyconymi aldehydami **14**, której produktami były optycznie czynne bicykliczne aldehydy **16** [3].



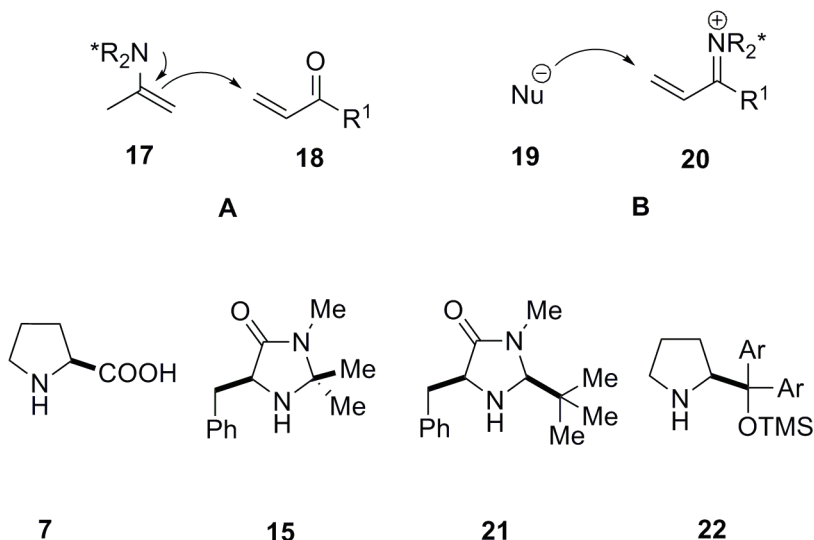
Schemat 3

Obie te prace okazały się przełomowe i zapoczątkowały okres definiowany przez wielu autorów jako „renesans” lub „złoty wiek” organokatalizy. Bardzo intensywne badania nad asymetryczną organokatalizą doprowadziły do znaczącego rozwoju tej tematyki. Wydajności i enancjoselektywności uzyskiwane w reakcjach z wykorzystaniem chiralnych cząsteczek organicznych jako katalizatorów osiągnęły poziom dotychczas zarezerwowany wyłącznie dla reakcji metalokatalizy. To wszystko sprawia, że asymetryczna organokataliza staje się coraz potężniejszym narzędziem do konstrukcji złożonych cząsteczek organicznych.

2. KLASYFIKACJA ORGANOKATALITYCZNYCH, ASYMETRYCZNYCH REAKCJI MICHAELA

Z mechanistycznego punktu widzenia oddziaływania pomiędzy katalizatorem a substratem w asymetrycznej, organokatalitycznej reakcji Michaela znacząco różnią się od tych, spotykanych w klasycznych reakcjach metalokatalizy. Katalizator oddziałując z substratami aktywuje je i zapewnia chiralne środowisko, które jest niezbędne w reakcjach stereoróżnicujących. Pod względem tych oddziaływań katalizę, z którą mamy do czynienia w organokatalitycznych reakcjach Michaela, możemy podzielić na dwie główne grupy:

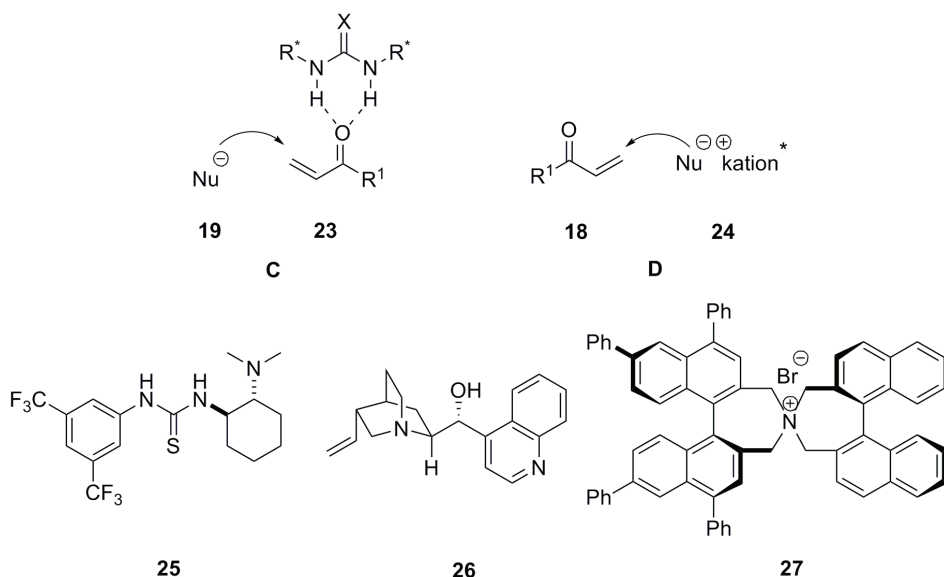
- Kataliza kowalencyjna – organokatalizator łączy się z substratem za pomocą wiązania kowalencyjnego (Schemat 4). Chiralnymi promotorami, które aktywują reagenty w ten sposób, są aminokatalizatory, najczęściej drugorzędowe aminy. Należą do nich między innymi L-prolina (**7**) i jej pochodne oraz pokazane na Schemacie 4 katalizatory imidazolidynowe MacMillana **15** i **21** [2a] i etery silylowe diaryloprolinolu **22** [7], które charakteryzują się dużą skutecznością. Mogą one aktywować enolizujące związki karbonylowe poprzez utworzenie enaminy **17**, pełniącej rolę donora w reakcji Michaela (mechanizm A). Ponadto α,β -nienasycone związki karbonylowe mogą ulegać aktywacji w wyniku powstania jonu iminiowego **20**, który następnie reaguje z nukleofilem **19**, pełniąc rolę akceptora Michaela (mechanizm B). Utworzenie wysoce reaktywnych związków pośrednich o strukturze **17** lub **20** warunkuje stereoselektywny przebieg reakcji Michaela.



Schemat 4

- Kataliza niekowalencyjna – organokatalizator oddziałuje z substratami za pomocą innych niż wiązanie kowalencyjne oddziaływań międzycząsteczkowych, takich jak wiązanie wodorowe lub wiązanie jonowe (Schemat 5). W katalizie tej możemy mieć do czynienia z aktywacją akceptora Michaela poprzez utworzenie odpowiedniego wiązania wodorowego (mechanizm C) lub donora Michaela poprzez utworzenie chiralnej, zwartej pary jonowej **24** (mechanizm D). Związki pośrednie o strukturze **23** i **24** są odpowiedzialne za stereoselektywny przebieg reakcji. Na Schemacie 5 pokazano przykładowe katalizatory **25–27** wykorzystywane w tego rodzaju katalizie. Rolę chiralnych donorów wiązania wodorowego mogą pełnić pochodne mocznika i tiomocznika (np.: **25**), jony guanidynowe, diole, hydroksykwasy

lub pochodne kwasu fosforowego(V). Chiralna para jonowa może się utworzyć w wyniku deprotonacji donora Michaela za pomocą chiralnej zasady lub w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC) realizowanej w obecności chiralnego katalizatora przeniesienia międzyfazowego w układach dwufazowych: ciecz–ciecz lub ciało stałe–ciecz. Rolę chiralnych zasad pełnią najczęściej alkaloidy kory chinowej (np.: **26**) i ich pochodne. Katalizatorami przeniesienia międzyfazowego wykorzystywanymi w asymetrycznych reakcjach Michaela są czwartorzędowe sole amoniowe (np.: **27**).



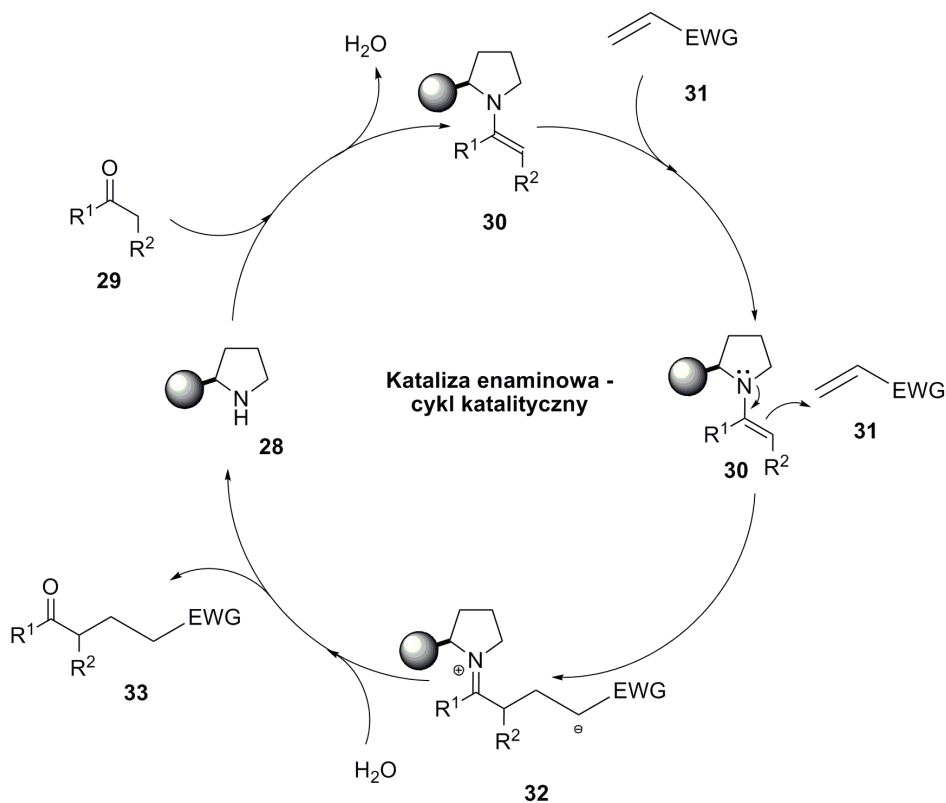
Schemat 5

W dalszej części tego opracowania będą omówione obydwa wzmiankowane rodzaje katalizy, ze szczególnym uwzględnieniem sposobu katalitycznej aktywacji reagentów, mechanizmu działania katalizatora oraz wyjaśnieniem przyczyn obserwowanych wyników stereochemicznych.

3. KATALIZA KOWALENCYJNA – AMINOKATALIZATORY W ASYMETRYCZNEJ REAKCJI MICHAELA

3.1. AKTYWACJA DONORA MICHAELA POPRZEZ UTWORZENIE ZWIĄZKU POŚREDNIEGO O CHARAKTERZE ENAMINY

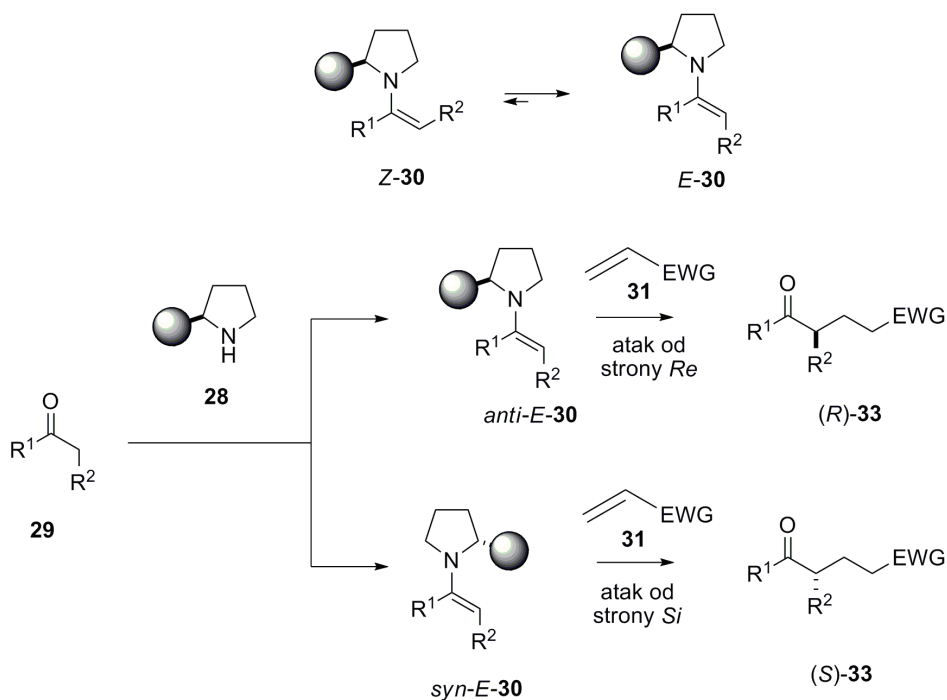
Wybrane, chiralne najczęściej drugorzędowe aminy **28** mogą katalizować asymetryczne reakcje Michaela enolizujących związków karbonylowych **29** z ubogimi w elektrony alkenami **31** poprzez utworzenie związku pośredniego o charakterze enaminy **30**. Bardzo ważną cechą tego podejścia katalitycznego jest aktywacja wyjściowego związku karbonylowego **29** *in situ*, bez konieczności wcześniejszego tworzenia anionu enolanowego, enaminy czy eteru silylowego enolu, co znacznie upraszcza całą procedurę syntetyczną. Cykl katalityczny katalizy enaminy pokazany jest na Schemacie 6.



Schemat 6

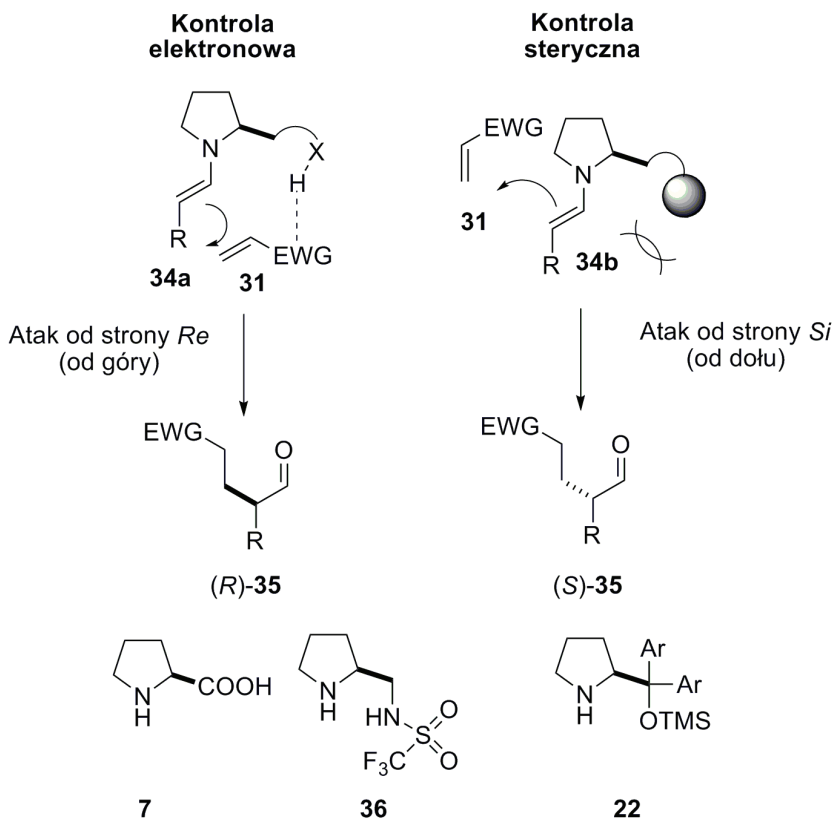
W pierwszym etapie, w wyniku odwracalnej reakcji katalizatora aminowego **28** ze związkiem karbonylowym **29**, tworzy się enamina **30**. Prowadzi to do jego aktywacji, ponieważ enamina **30** charakteryzuje się zwiększoną energią orbitalu HOMO w stosunku do związku karbonylowego **29**. Enamina ulega następnie sprzężonej addycji 1,4 do akceptora Michaela **31** dając jon iminiowy **32**, którego hydroliza daje produkt końcowy **33** i odtwarza cząsteczkę katalizatora **28**. Za stereoselektywny przebieg reakcji odpowiedzialna jest chiralność obecna w katalizatorze aminowym **28**, która zapewnia odpowiednie zróżnicowanie dwóch diastereotopowych stron enaminy **30**, prowadząc do utworzenia enancjomerycznie wzbogaconego produktu **33**.

Kluczowym parametrem dla powodzenia tego typu katalizy jest zdolność katalizatora **28** do kontrolowania geometrii wyjściowej enaminy **30** (Schemat 7). Enamina **30** może powstać w postaci dwóch izomerów *Z* i *E*. Termodynamicznie trwalsza enamina **30** o konfiguracji *E* może dodatkowo występować w postaci dwóch konformerów *anti-E-30* oraz *syn-E-30*, w których osłaniane są dwie różne diastereotopowe strony. Reakcja konformera *anti* enaminy *E-30* z akceptorem Michaela **31** prowadzi do utworzenia produktu **33** o konfiguracji *R*, podczas gdy addycja konformera *syn-E-30* daje związek (*S*)-**33**. Dlatego też konsekwencją braku kontroli geometrii wyjściowej enaminy **30** będzie obniżenie enancjoselektywności prowadzonej reakcji Michaela.



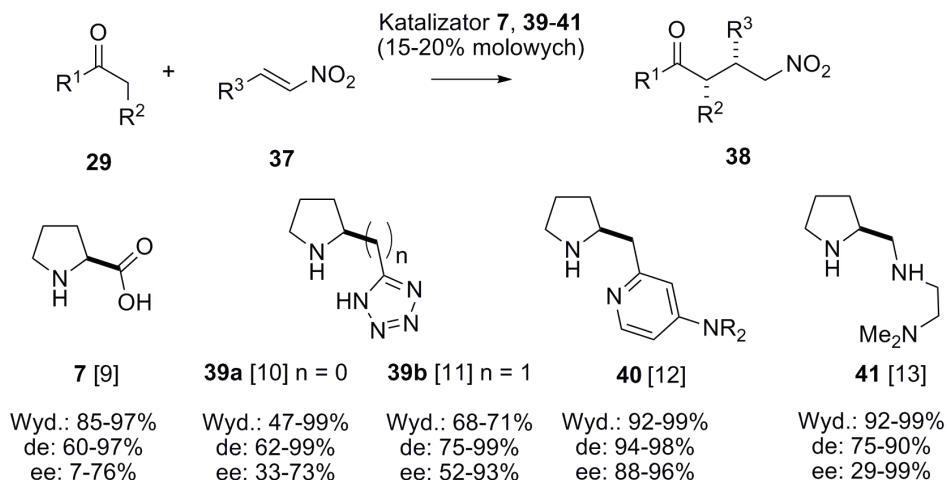
Schemat 7

Konfiguracja absolutna centrum stereogenicznego utworzonego w pozycji α do grupy karbonylowej jest kontrolowana rodzajem oddziaływań pomiędzy akceptorem Michaela **31** a enaminą **30** (Schemat 8) [8]. W zależności od użytego katalizatora, możemy wyróżnić dwa podstawowe typy oddziaływań determinujących selektywność facjalną addycji. Jeżeli katalizator posiada w swojej strukturze atom wodoru, który może uczestniczyć w tworzeniu wiązania wodorowego, wówczas stereochemiczny przebieg reakcji będzie kontrolowany przez selektywnie utworzone wiązanie wodorowe. W takim przypadku akceptor Michaela **31** będzie zbliżał się do enaminy **34a** od strony grupy funkcyjnej zaangażowanej w tworzenie tego wiązania (w stronę *Re*). Mamy wówczas do czynienia z kontrolą elektronową stereoselektywności reakcji, a przykładem katalizatora umożliwiającego taką katalizę jest prolina **7** lub jej pochodna **36**, pokazana na Schemacie 8. W przypadku kontroli sterycznej selektywność facjalna reakcji jest determinowana zawadą steryczną wywieraną przez podstawnik w pozycji 2 pierścienia pirolidyny. Akceptor Michaela **31** jest wówczas zmuszony do podejścia do enaminy **34b** od jej mniej zawadzonej strony *Si*. Przykładem katalizatorów umożliwiających taką kontrolę są etery sililowe diaryloprolinoli **22**.



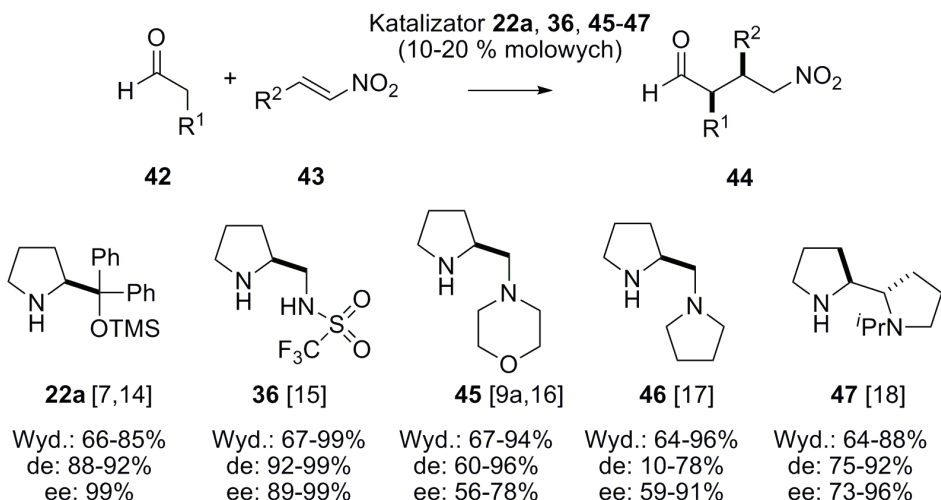
Schemat 8

Jedną z najdokładniej przebadanych reakcji w tej gałęzi organokatalizy jest addycja niemodyfikowanych aldehydów i ketonów do nitroolefin (Schemat 9). Próby wykorzystania proliny jako katalizatora tej transformacji, z wykorzystaniem ketonów **29** jako donorów, doprowadziły do otrzymania odpowiednich adduktów **38** z dobrymi wydajnościami i diastereoselektywnościami, ale z umiarkowaną enancjoselektywnością [9]. Dalsze pogłębione badania nad reakcją nitroolefin **37** z niemodyfikowanymi ketonami **29** doprowadziły do zaprojektowania całego szeregu efektywnych aminokatalizatorów, pochodnych pirolidyny, o strukturze **39–41** [10–13] przedstawionych na Schemacie 9, spośród których niezwykle skuteczne okazały się triaminy **40** [12] i **41** [13].



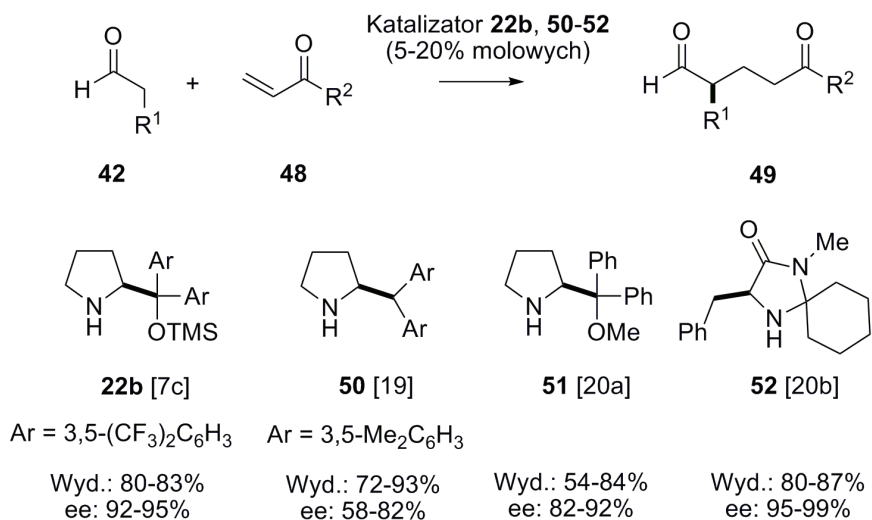
Schemat 9

Addycja niemodyfikowanych aldehydów **42** do nitroolefin **43** wymagała zaprojektowania nowej rodziny aminokatalizatorów (Schemat 10) [7, 9a, 14–18]. Najwyższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano stosując eter trimetylosililowy difenyloprolinolu (**22a**) [7, 14] oraz pirolidynosulfonoamid **36** [15]. Katalizator **36** umożliwił również addycję α,α -dipodstawionych aldehydów, prowadząc do utworzenia γ -nitroaldehydów posiadających czwartorzędowe centrum stereogeniczne [15].

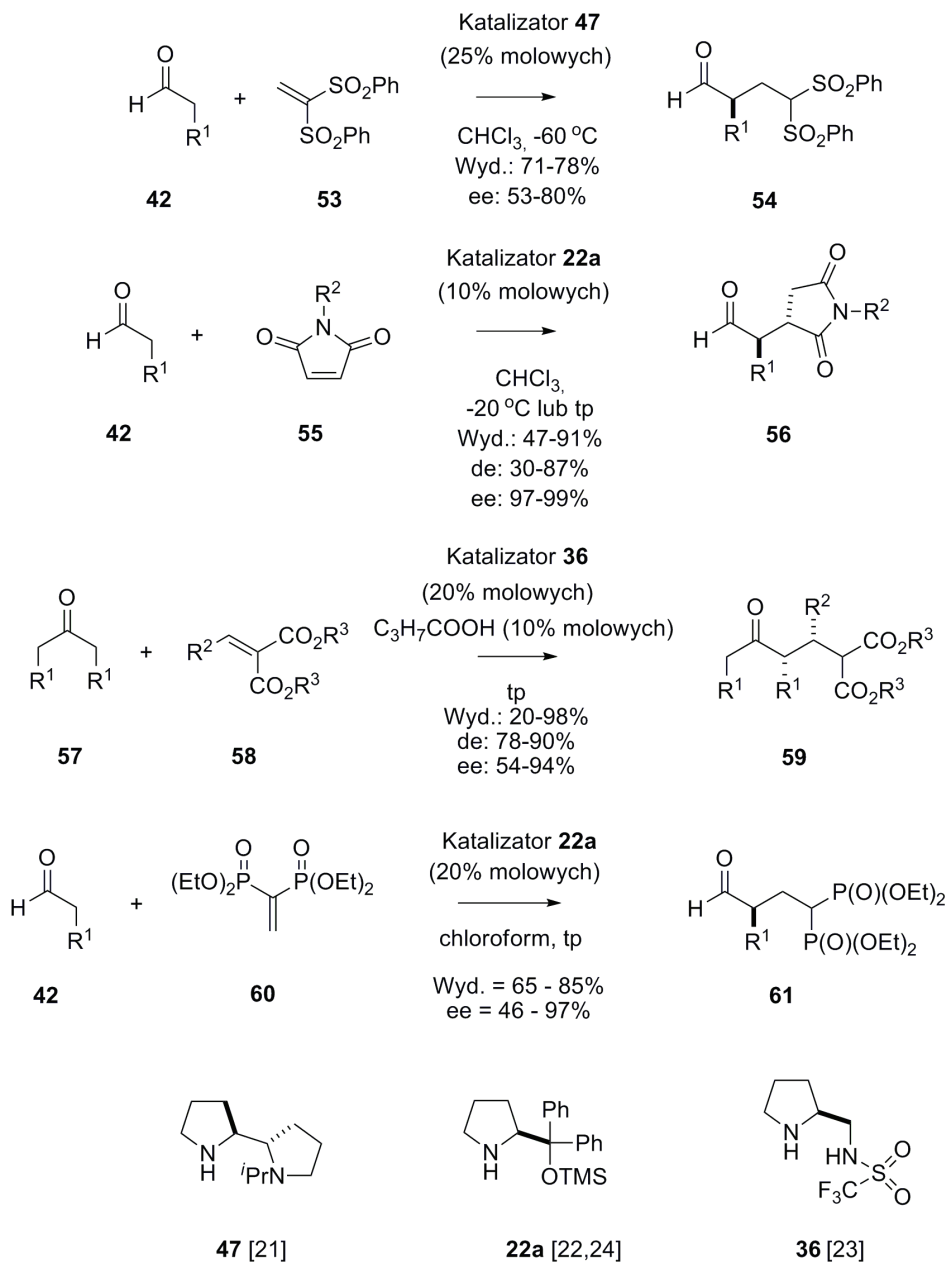


Schemat 10

Poza nitroolefinami, również inne akceptory Michaela, takie jak: α,β -nienasycone związki karbonylowe **48** (Schemat 11) [7c, 19, 20] winylosulfony **53** [21], maleinoimidy **55** [22] alkilidenomalony **58** [23] oraz metylenobisfosfonian tetraetylu **60** [24] (Schemat 12), zostały wykorzystane w organokatalitycznych, asymetrycznych reakcjach Michaela z niemodyfikowanymi związkami karbonyłowymi **42** lub **57**, jako donorami. W większości przypadków reakcje przebiegały bardzo wydajnie, a odpowiednie addukty o strukturze **49**, **54**, **56**, **59** lub **61** utworzono w sposób wysoce enancjo- i diastereoselektywny.



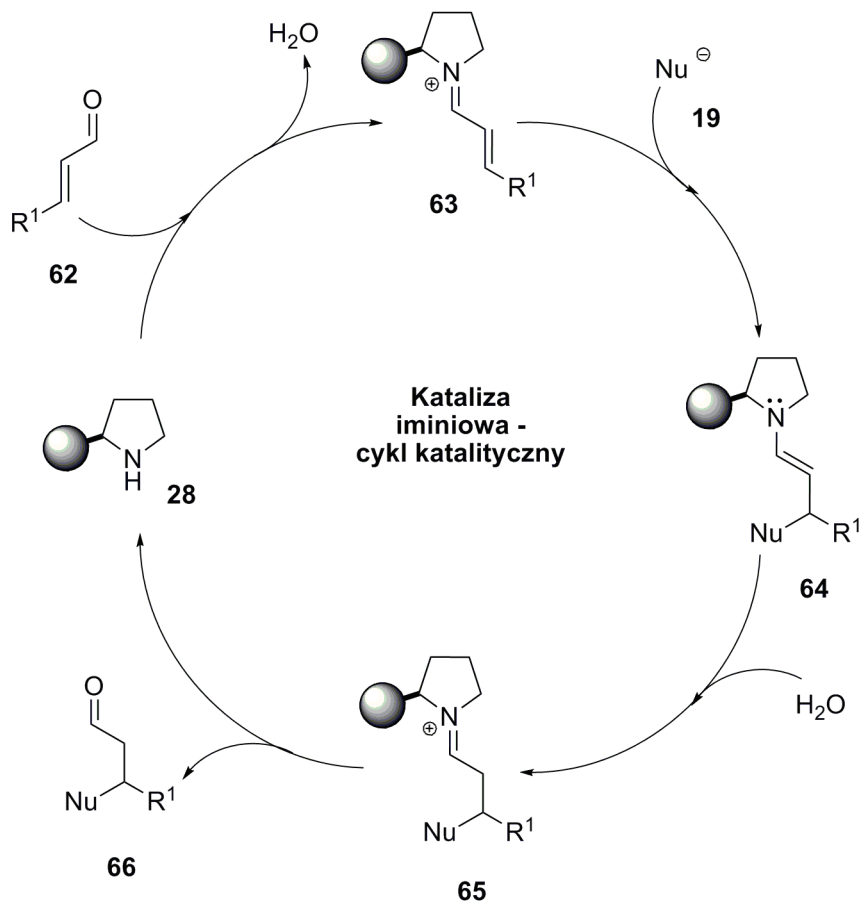
Schemat 11



Schemat 12

3.2. AKTYWACJA AKCEPTORA MICHAELA W WYNIKU UTWORZENIA ZWIĄZKU POŚREDNIEGO O CHARAKTERZE JONU IMINIOWEGO

W drugim podejściu aminokatalitycznym α,β -nienasycony związek karbonylowy, pełniący rolę akceptora Michaela, jest aktywowany poprzez utworzenie jonu iminiowego w odwracalnej reakcji z aminokatalizatorem. Cykl katalityczny reakcji, pokazany na Schemacie 13, na przykładzie reakcji z α,β -nienasyconym aldehydem **62**, jest podobny do cyklu katalizy enaminowej.

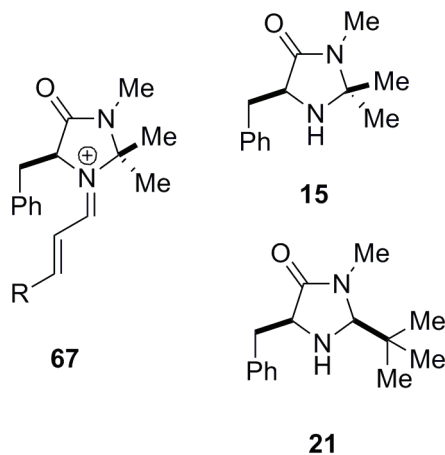


Schemat 13

W pierwszym etapie, w odwracalnej reakcji aminokatalizatora **28** z enalem **62**, tworzy się jon iminiowy **63**. Charakteryzuje się on obniżoną energią orbitalu LUMO, w stosunku do wyjściowego związku karbonylowego **62**. Addycja 1,4 odczynnika nukleofilowego **19** do aktywowanego akceptora Michaela **63** prowadzi do odpowiedniej enaminy **64**, która po uprotanowaniu i hydrolizie daje produkt końcowy **66** i odtwarza cząsteczkę katalizatora **28**. Kluczowe znaczenie dla uzyskiwania wysokich

poziomów indukcji stereochemicznej w katalizie iminiowej ma chiralność obecna w katalizatorze aminowym **28**. Musi ona zapewniać wysokie zróżnicowanie dwóch diastereotopowych stron jonu iminiowego **63**, a także kontrolować jego geometrię. Bardzo często tego typu reakcje przeprowadza się w obecności dodatkowego achiralnego katalizatora typu kwasu Brønsteda, który ułatwia tworzenie odpowiedniego jonu iminiowego **63**, przez co wpływa na polepszenie uzyskiwanych wydajności i nadmiarów enancjomerycznych.

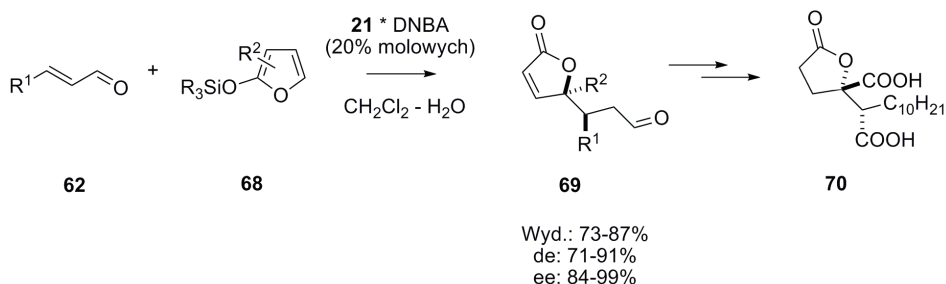
MacMillan i współpracownicy wykazali, że pokazane na Rysunku 1 imidazolidyny **15** i **21** są niezwykle skutecznymi katalizatorami w reakcjach z użyciem α,β -nienasyconych aldehydów jako akceptorów [2a]. Katalizatory **15** i **21** można otrzymać w trójetapowej sekwencji reakcji z taniej i łatwo dostępnej w enancjomerycznie czystej formie fenyloalaniny. Obliczenia komputerowe metodą mechaniki molekularnej wykazały, że odpowiedni jon iminiowy **67**, utworzony w wyniku reakcji katalizatora **15** z α,β -nienasyconym aldehydem powinien charakteryzować się geometrią *E* wiązania podwójnego węgiel–azot, w celu uniknięcia niekorzystnych oddziaływań sterycznych pomiędzy podstawnikiem w pozycji β enalu, a grupą metylową katalizatora. Ponadto grupa benzylowa obecna w pierścieniu katalizatora powinna selektywnie osłaniać stronę *Si* jonu iminiowego i, w związku z tym, atak nukleofila powinien następować selektywnie od strony *Re* akceptora.



Rysunek 1

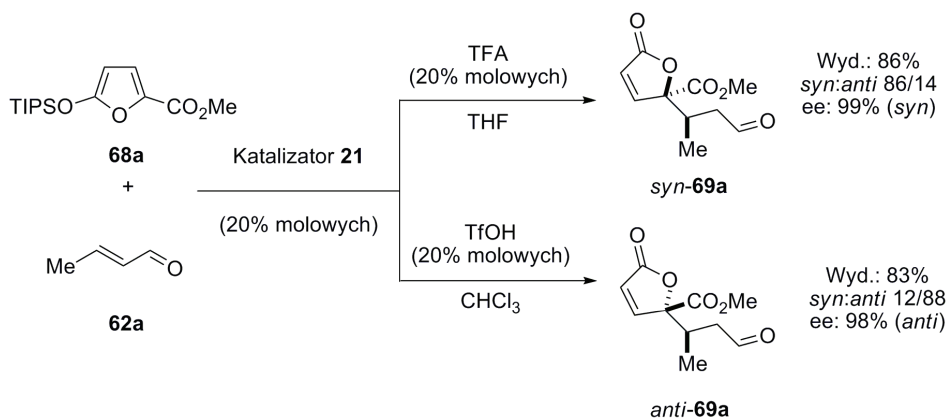
Użyteczność katalizatora **21** w katalizie iminiowej została potwierdzona przez autorów między innymi w reakcji Mukaiyamy–Michaela silyloksyfuranów **68** z α,β -nienasyconymi aldehydami **62**, prowadzącej do utworzenia układów o strukturze γ -butenolidu **69**, motywu strukturalnego obecnego w wielu produktach naturalnych (Schemat 14) [25]. Addycja wybranych silyloksyfuranów **68** do całego szeregu α,β -nienasyconych aldehydów **62**, prowadzona w obecności katalizatora imidazolidynowego **21** oraz kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego (DNBA) jako ko-kataliza-

tora, przebiegała wydajnie z wysoką enancjo- i diastereoselektywnością. Ponadto, reakcja ta charakteryzowała się wysoką chemoselektywnością, dając addukty typu 1,4 jako wyłączne produkty. Autorzy wykazali ponadto, że opracowaną metodę można zastosować w syntezie produktu naturalnego – kwasu spikulisporynowego **70**.



Schemat 14

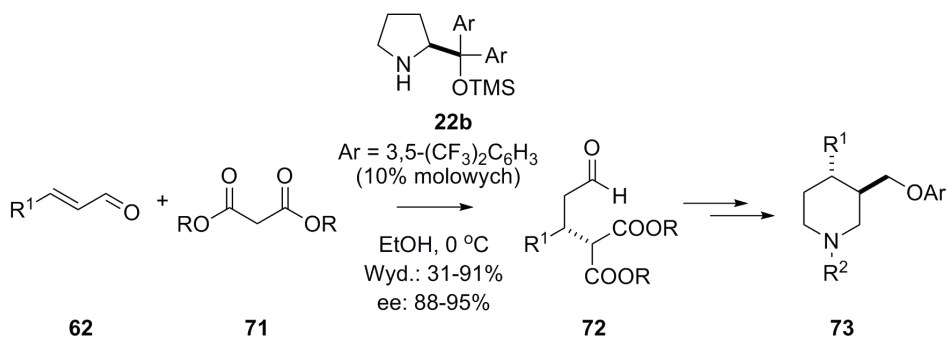
Diastereoselektywność omówionej addycji można bardzo skutecznie kontrolować (Schemat 15). Autorzy wykazali, że odpowiedni dobór rozpuszczalnika i kwasowego ko-katalizatora reakcji pozwala na otrzymanie diastereoizomeru *syn*-**69a** lub *anti*-**69a** w sposób wysoce diastereo- i enancjoselektywny.



Schemat 15

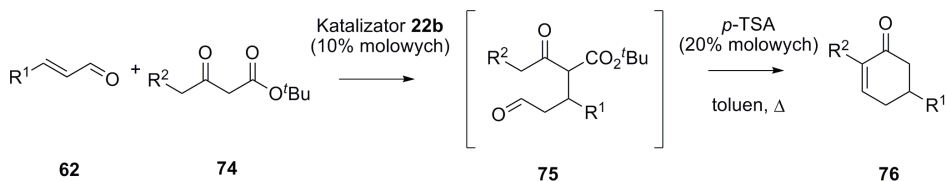
Kolejnym katalizatorem, który okazał się niezwykle skuteczny w katalizie iminiowej z użyciem α,β -nienasyconych aldehydów **62** jako akceptorów, jest eter trimetylosililowy di((3,5-trifluorometylo)fenylo)prolinolu **22b** wprowadzony do literatury chemicznej w roku 2005 przez Jørgensena i współpracowników [26a]. Autorzy ci wykazali między innymi użyteczność tego katalizatora w reakcji addycji malonianów dialkylu **71** do α,β -nienasyconych aldehydów **62** (Schemat 16) [26b].

Reakcja ma charakter bardzo ogólny i została przeprowadzona dla całego szeregu α,β -nienasyconych aldehydów **62** umożliwiając syntezę odpowiednich adduktów **72** z wysoką enancjoselektywnością. Reakcje z użyciem podstawionych w pozycji *orto* aldehydów cynamonowych **62** przebiegały z niskimi wydajnościami, co autorzy wytłumaczyli niekorzystnymi oddziaływaniami sterycznymi, wywieranymi przez podstawnik w tej pozycji. Otrzymane enancjomerycznie wzbogacone addukty wykorzystano w syntezie chiralnych pochodnych piperydyny o strukturze **73**.



Schemat 16

Ta sama grupa badawcza wykazała również, że katalizator **22b** można wykorzystać w addycji β -ketoestrów **74** do α,β -nienasyconych aldehydów **62** (Schemat 17) [27]. Utworzone pierwotnie addukty **75** następnie poddano katalizowanej kwasem *para*-toluenosulfonowym sekwencji reakcji, na którą składała się hydroliza estru *tert*-butylowego, dekarboksylacja i następcza kondensacja aldolowa, dając enancjomerycznie wzbogacone 2,5-dwupodstawione 2-cykloheksenony **76**. Omówioną sekwencję reakcji wydajnie przeprowadzono w roztworach wodnych lub bez użycia rozpuszczalnika.

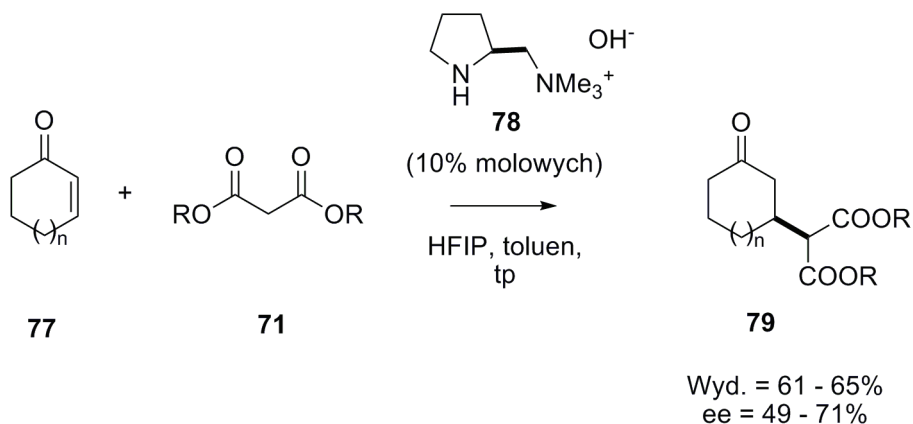


Wyd. = 56 - 98%
ee = 80 - 96%

Schemat 17

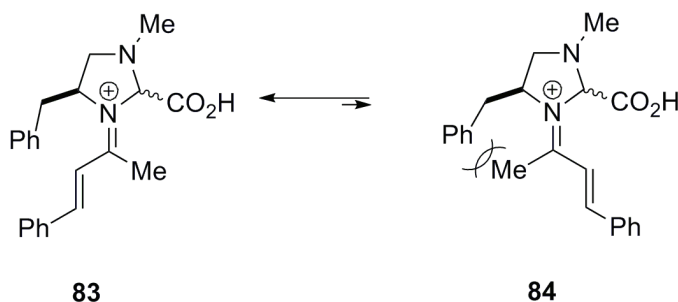
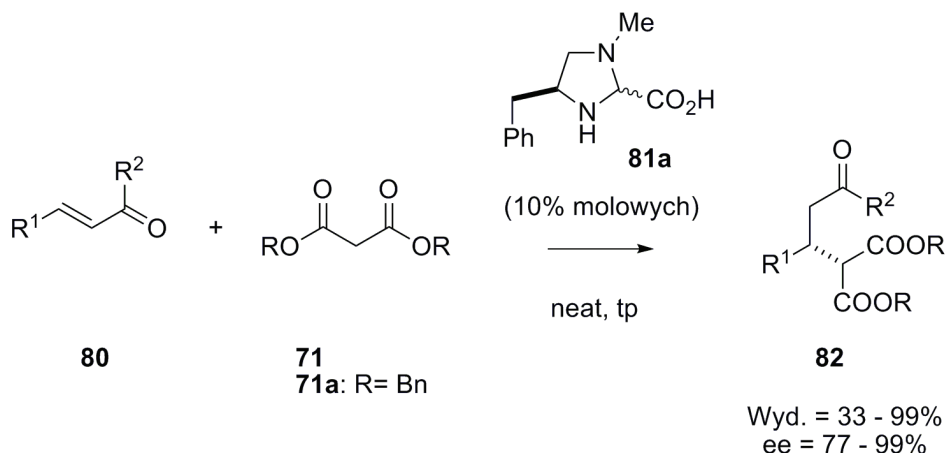
Kataliza iminiowa nie jest wyłącznie ograniczona do substratów aldehydowych **62**. Również cykliczne i acykliczne α,β -nienasycone ketony zostały z powodzeniem wykorzystane jako akceptory Michaela. Addycja do tego typu układów

jest jednak trudniejsza i wymaga użycia innych katalizatorów. Jeden z pierwszych przykładów wykorzystania enonów w katalizie iminiowej, opisany przez Kawara i Taguchi, dotyczył addycji malonianów dialkylowych **71** do cyklicznych i acyklicznych α,β -nienasyconych ketonów **77**, katalizowanej przez wodorotlenek (2-pirolidynylometylo)amoniowy **78** (Schemat 18) [28]. Odpowiednie addukty **79** otrzymano z umiarkowanymi wydajnościami i enancjoselektywnościami. W pracy tej, jako ko-katalizator typu kwasu Brønsteda, wykorzystano heksafluoroizopropanol (HFIP).



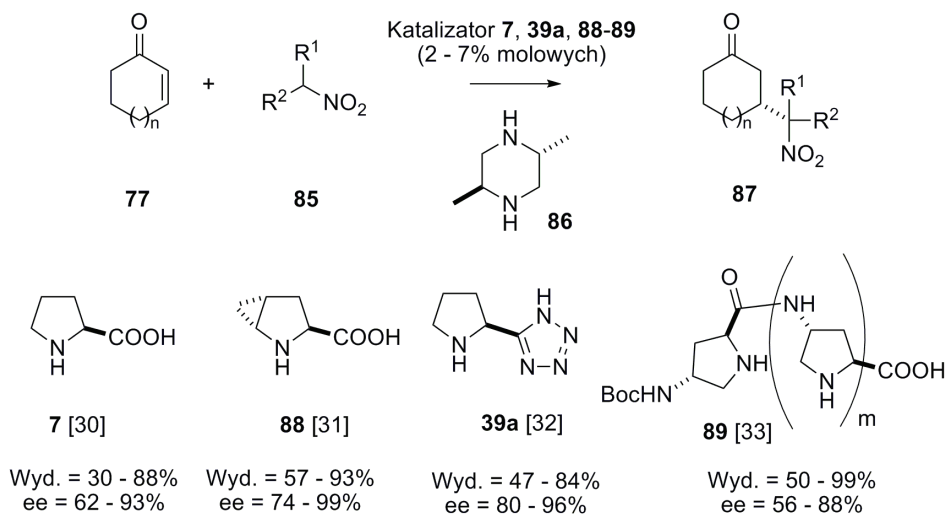
Schemat 18

Jørgensen i współpracownicy wykazali, że imidazolidynon **81a** jest bardzo efektywnym katalizatorem enancjoselektywnej addycji malonianów dialkylowych **71** do acyklicznych α,β -nienasyconych ketonów **80** (Schemat 19) [29]. Bardzo duży wpływ na wydajność i enancjoselektywność reakcji miała grupa alkilowa obecna w reszcie estrowej wyjściowego malonianu **71**. Estry dibenzylowe **71a** okazały się najskuteczniejszymi nukleofilami dając odpowiednie addukty **82** z dobrymi wydajnościami i doskonałymi enancjoselektywnościami. Za obserwowany wynik stereochemiczny odpowiedzialny był odpowiedni jon iminiowy **83**, w którym strona *Re* jest osłaniana przez grupę benzyłową chiralnego katalizatora, pozostawiając stronę *Si* otwartą dla ataku nukleofila **71**. Tworzenie jonu iminiowego **84** nie jest preferowane, z uwagi na niekorzystne oddziaływania steryczne pomiędzy grupą metylołą ketonu a grupą benzyłową katalizatora. Ponadto w jonie iminiowym **83** mogą wystąpić dodatkowe oddziaływanie stabilizujące typu π -stacking pomiędzy dwoma pierścieniami aromatycznymi.



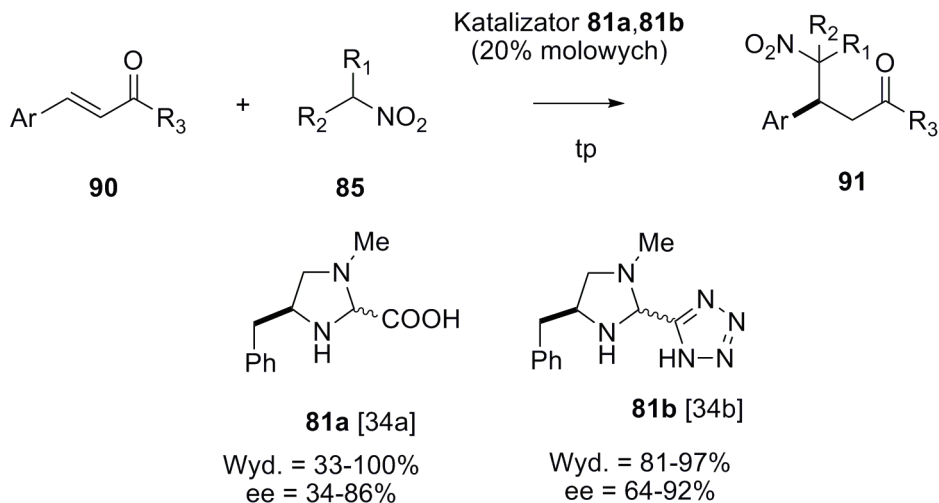
Schemat 19

Bardzo dużo wysiłku poświęcono asymetrycznej, organokatalitycznej addycji Michaela wybranych nitroalkanów **85** do cyklicznych α,β -nienasyconych ketonów **77** (Schemat 20). Pierwszą próbę przeprowadzenia tej addycji w warunkach katalizy iminiowej podjęli Hanessian i Pham, którzy jako katalizator wykorzystali L-prolinę (**7**) [30]. Reakcja była prowadzona w obecności stechiometrycznych ilości *trans*-2,5-dimetylopiperazyny (**86**) jako zasady. Ci sami autorzy wykazali później, że *trans*-4,5-metanoprolina (**88**) jest jeszcze bardziej efektywnym katalizatorem tej transformacji [31]. Addycja ta została również przeprowadzona w obecności innych aminokatalizatorów, takich jak piperolidynotetrazol **39a** [32] oraz di- tri- i tetrapeptydy pochodne *trans*-4-aminoproliny o strukturze **89** [33]. W każdym z opisanych przypadków *trans*-2,5-dimetylopiperazyna **86** była używana jako dodatkowy zasadowy promotor addycji, a odpowiednie addukty **87** uzyskiwano z dobrymi lub wysokimi enancjoselektywnościami.



Schemat 20

Trudniejszym zadaniem okazała się addycja Michaela nitroalkanów **95** do acyklicznych α,β -nienasyconych ketonów **90** (Schemat 21).



Schemat 21

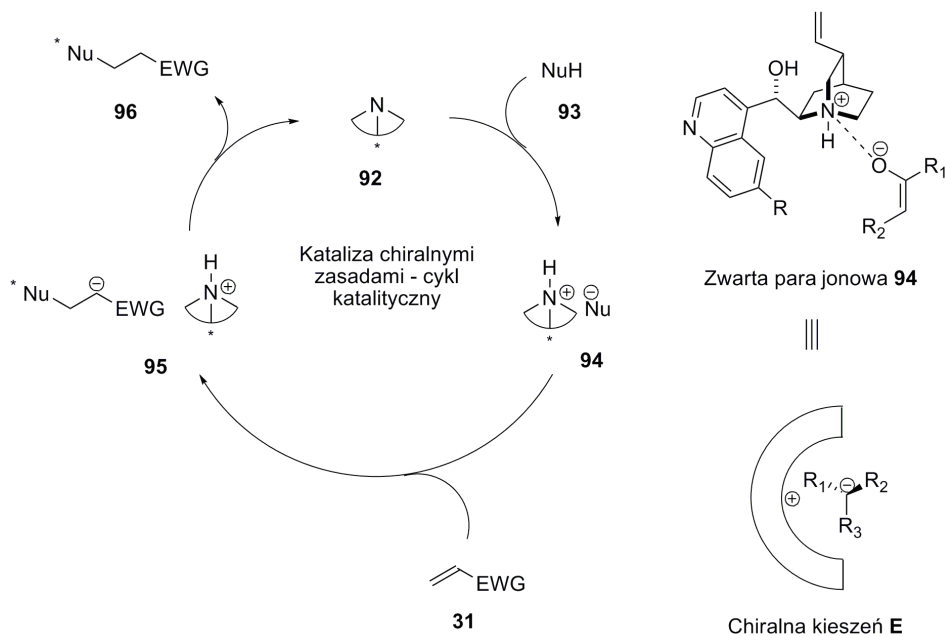
Addycja ta prowadzona w warunkach opisanych dla cyklicznych enonów **77**, prowadziła do utworzenia odpowiednich adduktów **91** z niską enancjoselektywnością. Bardzo skutecznymi katalizatorami tej transformacji okazały się imidazolidynony Jørgensena **81a,b** [34]. Oba przebadane katalizatory **81a,b** umożliwiły wydajną syntezę odpowiednich adduktów **91**. Enancjoselektywność addycji była jednak wyższa

w przypadku katalizatora **81b** [34b] podstawionego w pozycji 2 bardziej rozbudowaną przestrzennie grupę tetrazolilową. Ten wynik stereochemiczny autorzy wytłumaczyli lepszą kontrolą geometrii tworzącego się w warunkach reakcji odpowiedniego jonu iminiowego.

4. KATALIZA NIEKOWALENCYJNA – REAKCJE PRZEBIEGAJĄCE Z UTWORZENIEM CHIRALNEJ PARY JONOWEJ

4.1. CHIRALNE ZASADY BRØNSTEDTA W ASYMETRYCZNEJ REAKCJI MICHAELA

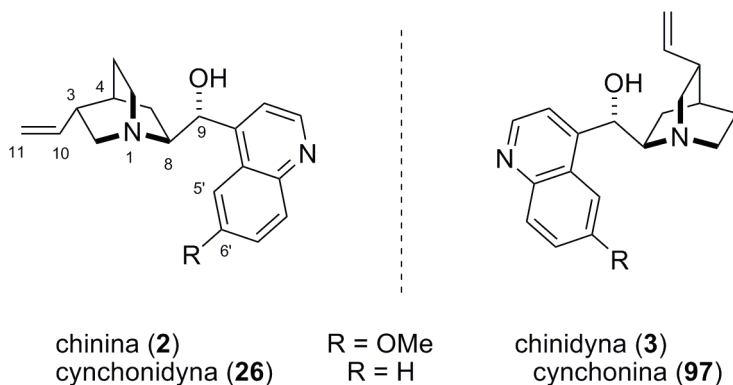
W pierwszym etapie reakcji Michaela pronukleofil jest deprotonowany przez zasadę dając nukleofil, który może ulegać addycji. Jeżeli użyta do deprotonacji zasada jest zasadą chiralną **92**, powstaje zwarta, chiralna para jonowa **94**. Addycja nukleofila do akceptora Michaela **31** ma zatem miejsce w środowisku chiralnym, co może prowadzić do utworzenia enancjomerycznie wzbogaconych produktów **96**. Cykl katalityczny takiej przemiany pokazano na Schemacie 22.



Schemat 22

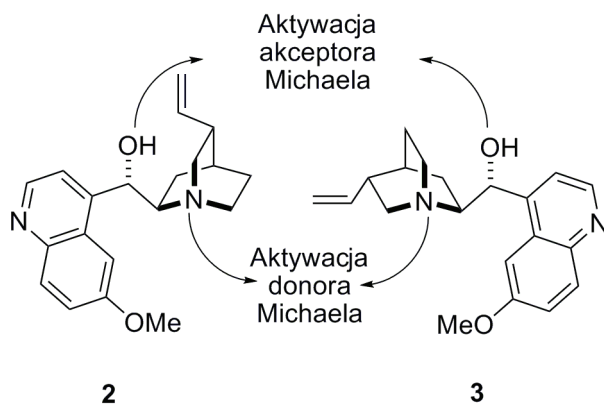
Bardzo powszechnie stosowanymi organicznymi, chiralnymi zasadami w asymetrycznej organokatalizie są alkaloidy kory chinowej oraz ich liczne pochodne [35]. Najważniejszymi przedstawicielami tej klasy alkaloidów są: chinina (**2**) i chinidyna

(3), charakteryzujące się obecnością grupy metoksyłowej w pozycji 6' pierścienia chinoliny, oraz cynchonidyna (**26**) i cynchonina (**97**), posiadające w swojej strukturze niepodstawiony pierścień chinoliny (Rys. 2). Chinina (**2**) i chinidyna (**3**) oraz cynchonidyna (**26**) i cynchonina (**97**) są względem siebie pseudoenancjomerami. Kluczowe z punktu widzenia katalizy centra stereogeniczne na atomach N1, C8 i C9 mają przeciwną konfigurację absolutną w obu parach pseudoenancjomerów. Dzięki temu, pseudoenancjomeryczne alkaloidy kory chinowej umożliwiają dostęp do obu enancjomerycznych produktów z niemal identyczną selektywnością.



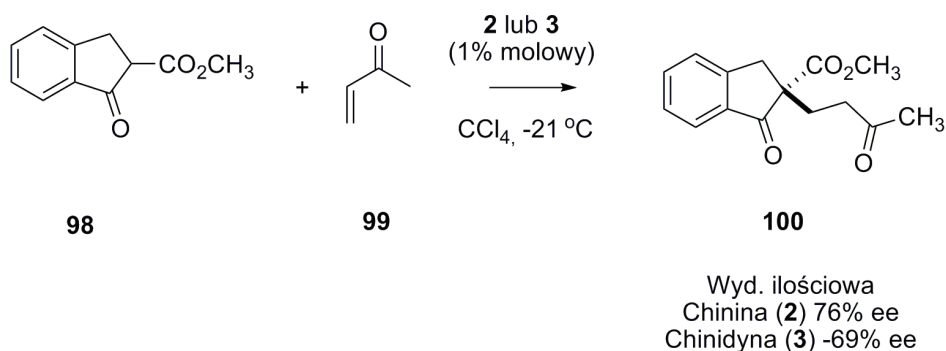
Rysunek 2

Alkaloidy chinowe są katalizatorami dwufunkcyjnymi (Rys. 3). Ich aktywność katalityczna związana jest z obecnością zasadowej funkcji aminowej w pierścieniu chinuklidyny, która może aktywować donor Michaela, oraz z obecnością funkcji hydroksylowej przy atomie węgla C-9, która może aktywować akceptor Michaela pełniąc rolę donora wiązania wodorowego.



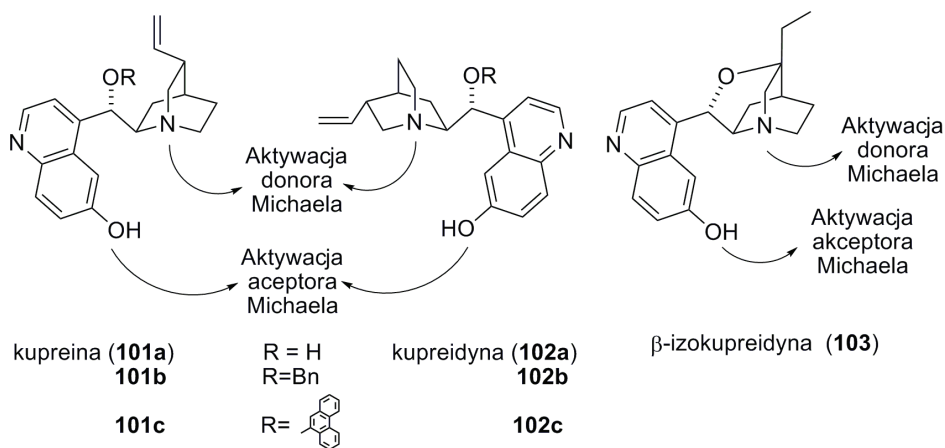
Rysunek 3

Pierwszą próbę wykorzystania alkaloidów chinowych jako katalizatorów w enancjoselektywnej reakcji Michaela podjęli w roku 1975 Wynberg i współpracownicy [36]. Wynberg przeprowadził addycję Michaela 2-karbometoksy-1-indanonu (**98**) do ketonu metylo-winylowego (**99**), promowaną przez chininę (**2**) lub chinidynę (**3**), otrzymując produkt **100** z wydajnościami ilościowymi (Schemat 23). Nadmiar enancjomeryczny reakcji katalizowanej chininą (**2**), prowadzonej w -21°C , wyniósł 76%. Addycja z wykorzystaniem pseudoenancjomerycznej chinidyny (**3**) jako katalizatora pozwoliła na otrzymanie produktu o przeciwnej konfiguracji z 69% nadmiarem enancjomerycznym.



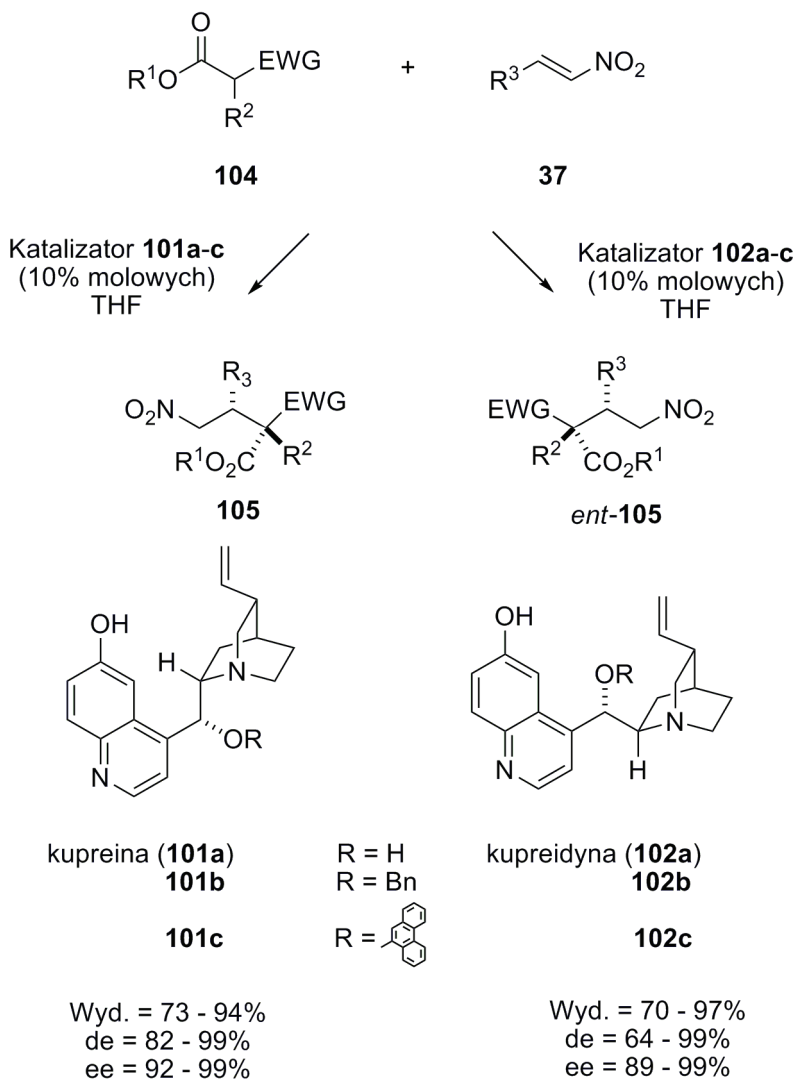
Schemat 23

Prace Wynberga opisywały po raz pierwszy enancjoselektywną reakcję Michaela z wykorzystaniem chiralnego katalizatora organicznego. Były to również jedne z pierwszych doniesień na temat reakcji organokatalitycznych. Od tego czasu dokonął się znaczący postęp w tematyce addycji Michaela katalizowanych alkaloidami kory chinowej. Bardzo dużo wysiłku poświęcono zaprojektowaniu efektywnych modyfikacji w strukturze tych alkaloidów. Niezwykle użytecznymi, syntetycznymi pochodnymi naturalnych alkaloidów kory chinowej są pokazane na Rysunku 4 kupreina (**101a**) i kupreidyna (**102a**), które w pozycji 6' pierścienia chinoliny posiadają grupę hydroksylową [35a]. Układy te otrzymuje się w wyniku demetylacji chininy (**2**) i chinidyny (**3**). Inną interesującą pochodną jest β -izokupreidyna (**103**), posiadająca w swej strukturze pierścień oksazatwistanu. Aktywność katalityczna tych zasadowych promotorów reakcji Michaela związana jest z obecnością funkcji aminowej w pierścieniu chinuklidyny, która może aktywować donor Michaela. Akceptor Michaela może być natomiast aktywowany poprzez utworzenie wiązania wodorowego z udziałem wolnej grupy hydroksylowej obecnej w pierścieniu chinoliny. Dodatkową zaletą tych katalizatorów jest możliwość wprowadzania modyfikacji na grupie hydroksylowej przy atomie węgla C-9 (pochodne **101b-c** i **102b-c**), co może prowadzić do zwiększenia ich selektywności.



Rysunek 4

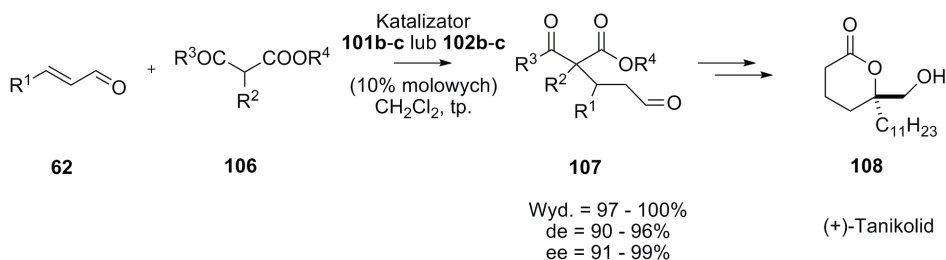
Zdolność wolnej grupy hydroksylowej w katalizatorach **101a–c** i **102a–c** do aktywacji akceptora Michaela wykazał Deng i współpracownicy. Autorzy wykorzystali pokazany na Schemacie 24, łatwo dostępny zestaw katalizatorów w reakcji addycji cyklicznych i acyklicznych β -ketoestrów **104** do nitroolefin **37** [37]. Utworzone addukty **105** charakteryzują się obecnością sąsiadujących ze sobą trzecio- i czwartorzędowych centrów stereogenicznych. Wszystkie katalizatory **101a–c** i **102a–c** posiadające wolną grupę hydroksylową w pozycji 6' efektywnie katalizowały badaną reakcję Michaela. Wykorzystanie pseudoenancjomerycznych katalizatorów, wywodzących się z kupreiny **101a–c** i kupreidyny **102a–c**, prowadziło do utworzenia enancjomerycznych adduktów z niemal identyczną, bardzo wysoką enancjo- i diastereoselektywnością.



Schemat 24

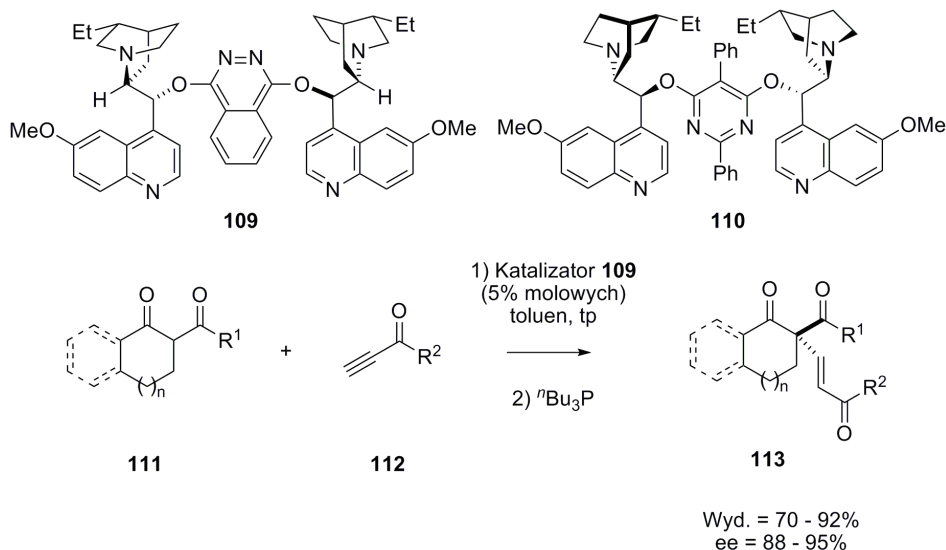
Ci sami autorzy zademonstrowali użyteczność omówionej grupy katalizatorów w enancjo- i diastereoselektywnej addycji wybranych cyklicznych i acyklicznych α -podstawionych- β -ketoestrów **106** do α,β -nienasyconych aldehydów **62** (Schemat 25) [38]. Odpowiednie addukty **107** posiadające czwartorzędowe centra stereogeniczne utworzono w sposób wysoce stereoselektywny. Kluczowe dla uzyskiwania wysokich poziomów stereoindukcji okazało się zablokowanie grupy hydroksylowej w pozycji C-9 w katalizatorze **101a**, za pomocą grupy benzyłowej (katalizator **101b**) lub fenantryłowej (katalizator **101c**). Autorzy wykazali ponadto, że zredukowanie ilości katalizatora **101** do 1% molowego nie wpływa na zmianę enancjo- i diastere-

oselektywności addycji. Opracowaną metodologię również wykorzystano jako kluczowy etap w enancjoselektywnej syntezie produktu naturalnego – (+)-tanikolidu **108**.



Schemat 25

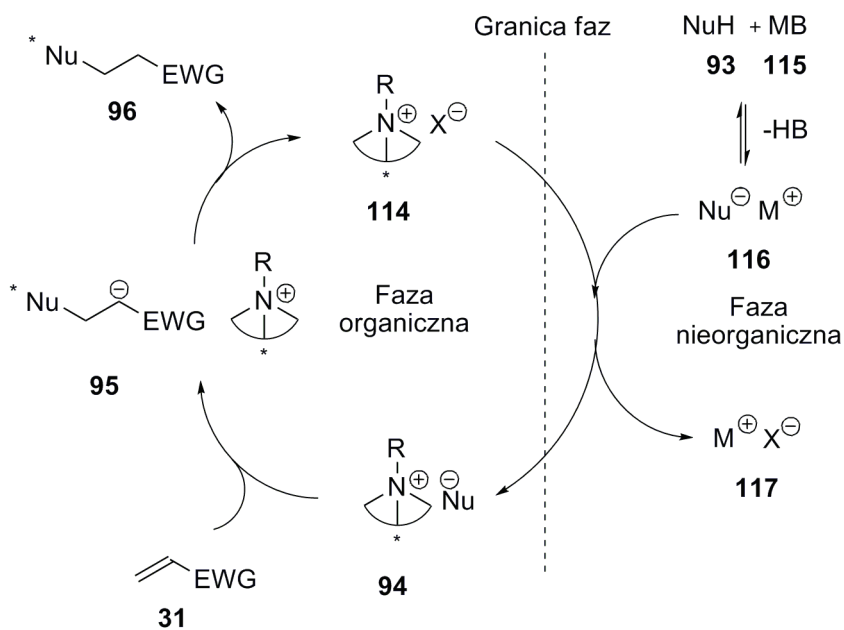
Kolejną ważną grupą pochodnych naturalnych alkaloidów kory chinowej, wykorzystywanych jako zasady w asymetrycznej organokatalizie, są ich dimery o strukturze **109** i **110** pokazanej na Schemacie 26 [39]. Przykładowo, Jørgensen i współpracownicy wykazali użyteczność katalizatora **109** w enancjoselektywnej addycji β -ketoestrów **111** do alkynonów **112** (Schemat 26) [39c]. Odpowiednie addukty **113** otrzymano z wysoką wydajnością i w sposób wysoce enancjoselektywny, w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z*. Autorzy zaobserwowali, że dodatek katalitycznych ilości tri(*n*-butylo)fosfiny do surowej mieszaniny poreakcyjnej umożliwia izomeryzację utworzonych pierwotnie adduktów dając diastereoizomer **113** o konfiguracji *E*, jako wyłączny produkt.



Schemat 26

4.2. CHIRALNE KATALIZATORY PRZENIESIENIA MIĘDZYFAZOWEGO W ASYMETRYCZNEJ REAKCJI MICHAELA

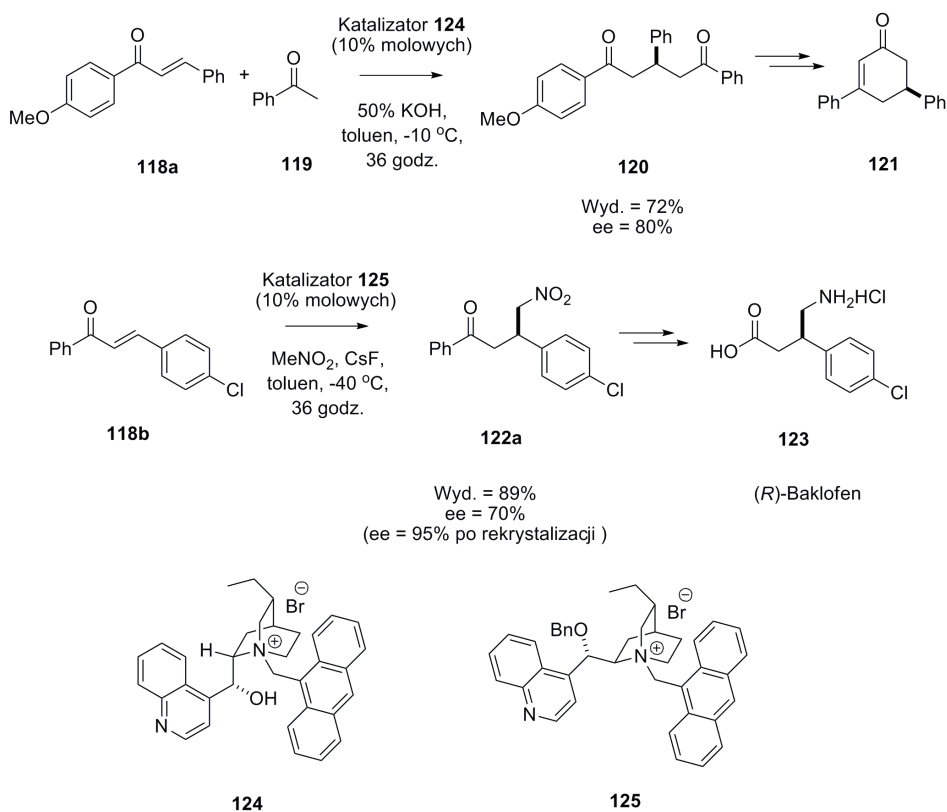
Chiralna para jonowa **94** może powstać również w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC) [40]. Cykl katalityczny takiej przemiany przedstawiony jest na Schemacie 27. Deprotonacja pronukleofila **93** następuje w fazie nieorganicznej przy użyciu achiralnej zasady **115**, a utworzony anion **116** jest przenoszony do fazy organicznej przy użyciu chiralnego katalizatora przeniesienia międzyfazowego. W związku z tym, w fazie organicznej tworzy się chiralna para jonowa **94**. Rolę chiralnych katalizatorów przeniesienia międzyfazowego w asymetrycznych, organokatalitycznych reakcjach Michaela pełnią czwartorzędowe sole amoniowe. Tego typu enancjoselektywne transformacje mogą być z powodzeniem prowadzone zarówno w układzie dwufazowym ciecz–ciecz, jak i ciecz–ciało stałe.



Schemat 27

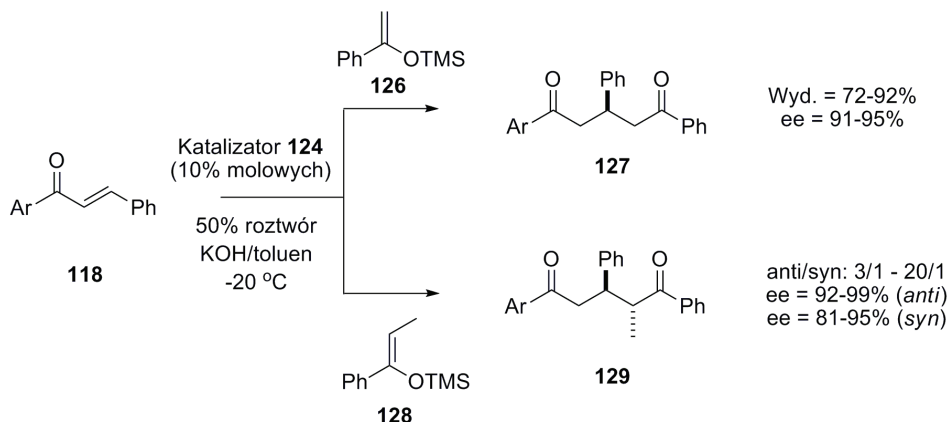
Bardzo ważną grupą katalizatorów przeniesienia międzyfazowego są czwartorzędowe sole amoniowe – pochodne alkaloidów kory chinowej. Jedne z pierwszych katalizatorów tego typu zaprojektowali Corey i współpracownicy. Cechą charakterystyczną katalizatorów Coreya **124** i **125** jest obecność wolnej lub zablokowanej grupą benzyłową funkcji hydroksylowej przy atomie węgla C-9 oraz rozbudowanego przestrzennie podstawnika 9-antracenyłometylowego na atomie azotu. Rolę przeciwnonu w zaprojektowanych katalizatorach pełnił anion bromkowy. Użyteczność zaprojektowanych katalizatorów zademonstrowano w enancjoselektywnej addycji acetofenonu (**119**) oraz nitrometanu do wybranych chalkonów **118a** i

118b, jako akceptorów (Schemat 28) [41]. Addycja acetofenonu (**119**) przebiegała z dobrą enancjoselektywnością [41a]. Utworzony addukt **120** wykorzystano w syntezie 2,5-dipodstawionego-2-cykloheksenonu **121**. Addycja nitrometanu do chalconu **118b** pozwoliła na otrzymanie krystalicznego adduktu **122a** z 70% nadmiarem enancjomerycznym [41b]. Pojedyncza rekrytalizacja produktu **122a** umożliwiła podniesienie nadmiaru enancjomerycznego do 95%. Związek **122a** autorzy następnie wykorzystali w syntezie enancjomeru *R* baklofenu **123** – γ -aminokwasu, stosowanego terapeutycznie w leczeniu kurczów spowodowanych uszkodzeniem rdzenia kręgowego.



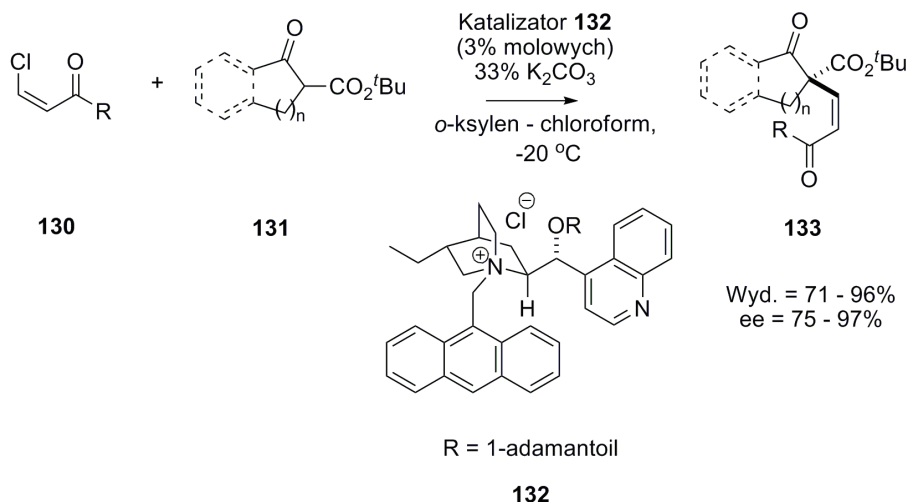
Schemat 28

Ci sami autorzy przeprowadzili również reakcję Mukaiyamy–Michaela wybranych eterów siliowych enoli **126** i **128** do chalconów **118**, promowaną przez **124** (Schemat 29) [42]. Produkty addycji **127** i **129** powstawały z wysokimi wydajnościami i bardzo dobrymi enancjoselektywnościami. Produktami addycji β -podstawionego eteru siliowego enolu **128** o konfiguracji *Z* były mieszaniny diastereoizomerycznych diketonów **129**, w których dominował izomer o konfiguracji *anti*.



Schemat 29

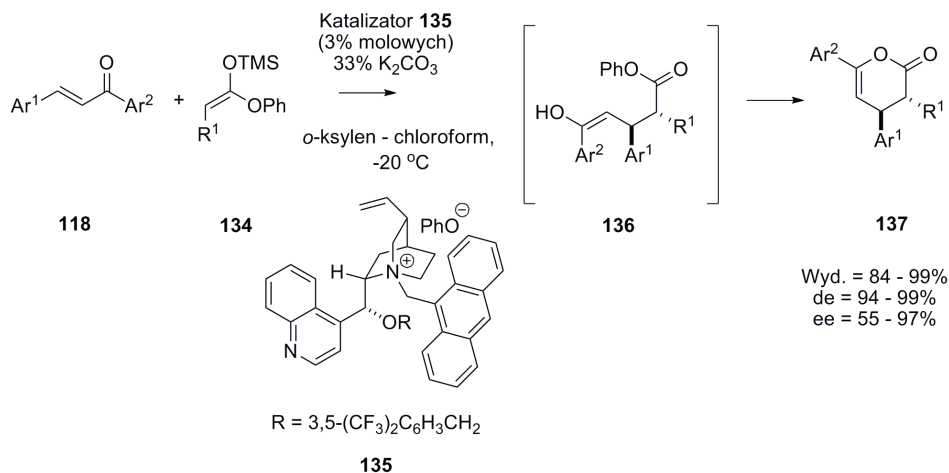
Dalszy rozwój tej tematyki związany był z modyfikacjami struktury katalizatorów **124** i **125** oryginalnie zaprojektowanych przez Coreya, które polegały na wprowadzaniu bardziej rozbudowanych przestrzennie podstawników na atom tlenu przy węglu C-9 oraz na zmianie przeciwjonu w soli amoniowej. Badania te doprowadziły do otrzymania całej gamy niezwykle użytecznych katalizatorów przeniesienia międzofazowego (przykładowo **132** lub **135**), które wykorzystano w szeregu enancjoselektywnych transformacji. Chlorek amoniowy **132** posiadający na atomie tlenu w pozycji 9 grupę 1-adamantylową, opisany przez Jørgensena i współpracowników, z powodzeniem wykorzystano w addycji cyklicznych β -ketoestrów **131** do β -chloroenonów **130** (Schemat 30) [43].



Schemat 30

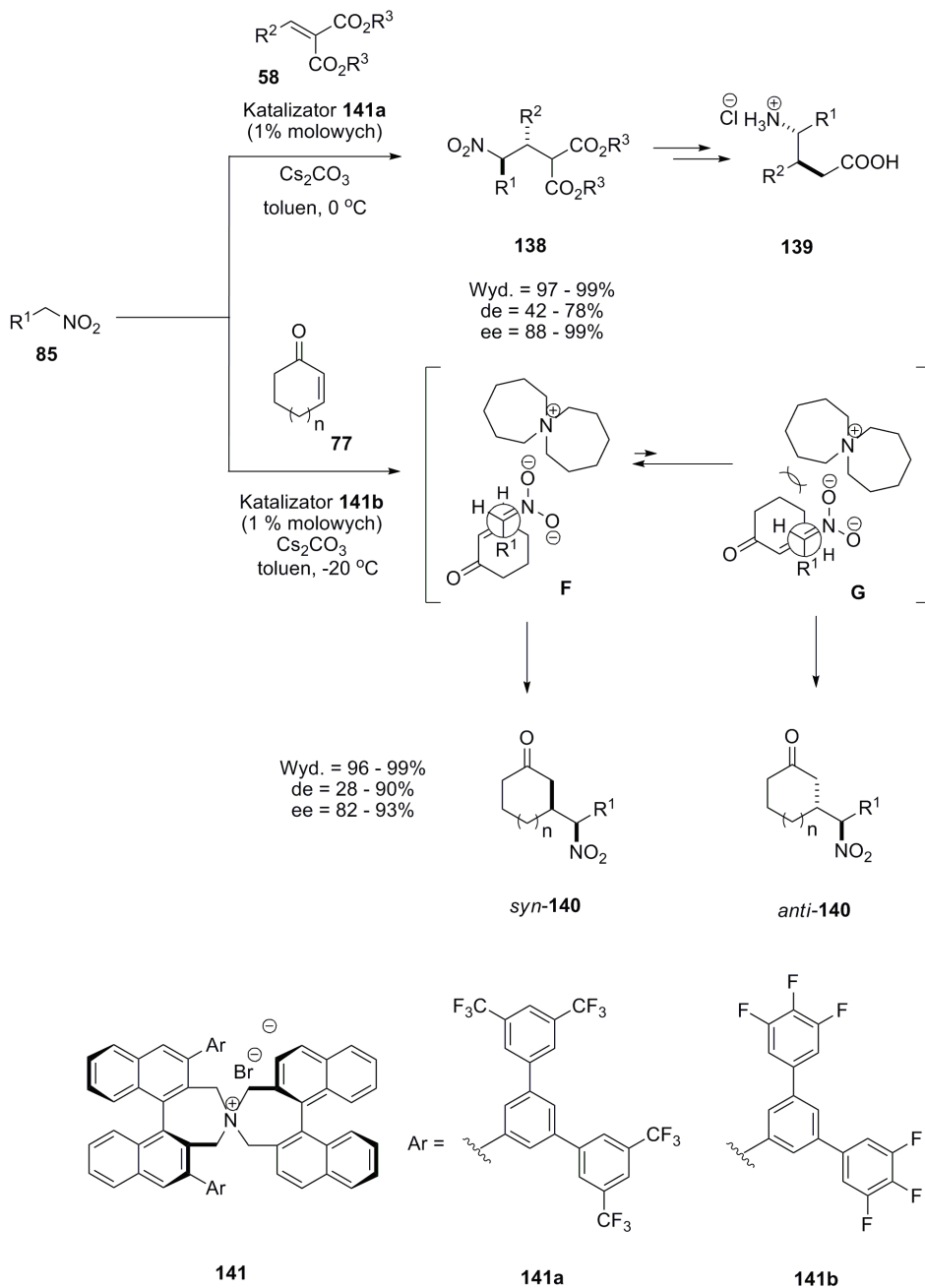
Addycja i następcza eliminacja anionu chlorkowego doprowadziła do utworzenia produktów **133** o konfiguracji *Z* w sposób wysoce enancjoselektywny.

Mukaiyama i współpracownicy wykazali, że fenolan amoniowy **135**, posiadający na atomie tlenu w pozycji 9 grupę 3,5-di(trifluorometylo)benzylową, może katalizować addycję Mukaiyamy–Michaela eterów siliolowych enoli **134** do chalkonów **118** (Schemat 31) [44]. Utworzony pierwotnie w warunkach reakcji enol **136** ulegał spontanicznej laktonizacji, dając enancjomerycznie wzbogacone 3,4-dihydropirano-2-ony **137**. Grupa fenolanowa wywodząca się z eteru siliolowego **134** pełni w tej reakcji rolę dobrej grupy opuszczającej, ułatwiając tym samym cyklizację adduktu **136**.



Schemat 31

Maruoka i współpracownicy zaprojektowali czwartorzędowe *N*-spiro sole amoniowe o symetrii C₂, posiadające strukturę **141** i **150**, i wykazali, że są one niezwykle użytecznymi katalizatorami przeniesienia międzyfazowego [40a,b,d]. Modyfikacje podstawników aromatycznych w **141** i **150** umożliwiły dostęp do całej gamy zróżnicowanych organokatalizatorów o szerokiej aktywności katalitycznej. Jedną z reakcji badanych przez wspomnianych poprzednio autorów była addycja Michaela nitroalkanów **85** do alkilidenomalonianów **58** [45] oraz cyklicznych α,β -nienasyconych ketonów **77** [46] (Schemat 32).

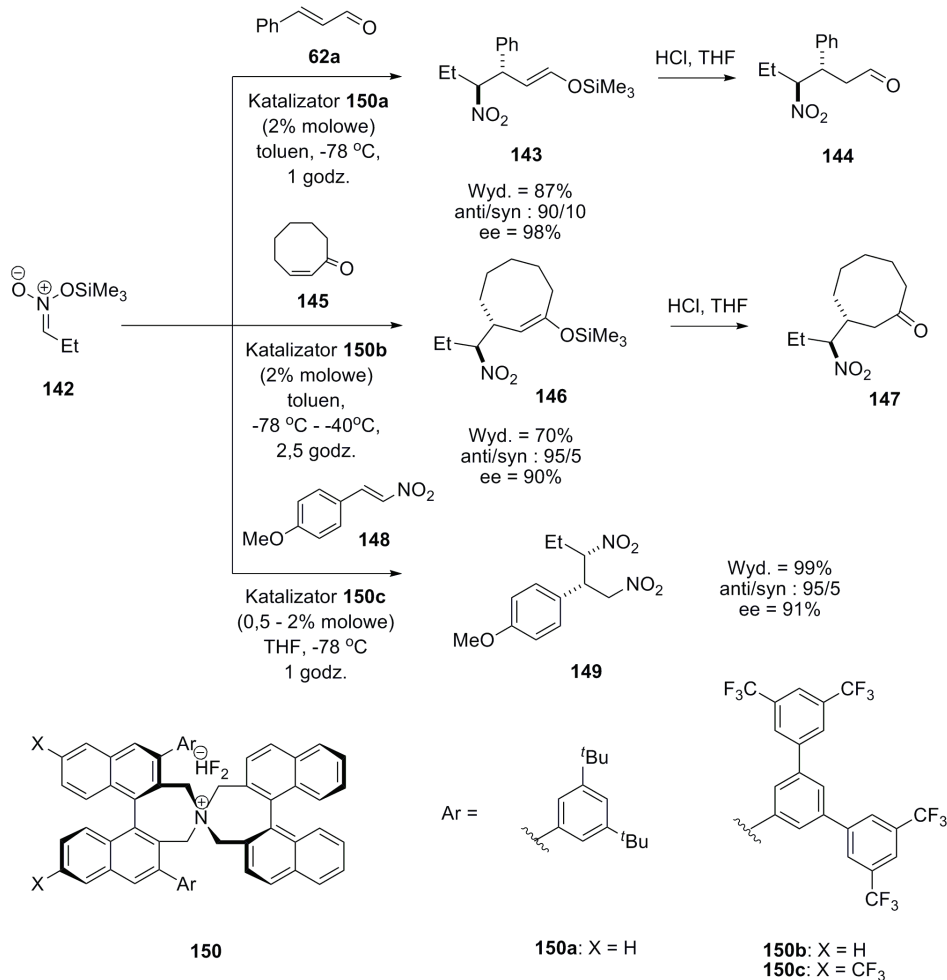


Schemat 32

Addycje prowadzone były w układzie dwufazowym ciecz–ciało stałe, przy użyciu węgla cezu, jako zasady. Katalizator **141a** okazał się niezwykle efektywny w przy-

padku wykorzystania alkilidenomalonianów **58** jako akceptorów Michaela. Wszystkie badane reakcje przebiegały bardzo wydajnie, z dobrą diastereo selektywnością na korzyść tworzenia diastereoizomeru o konfiguracji *anti* i z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Autorzy wykazali również użyteczność otrzymanych adduktów **138** w syntezie enancjomerycznie wzbogaconych γ -aminokwasów **139**. Katalizowana przez **141b** addycja nitroalkanów **85** do cyklicznych α,β -nienasyconych ketonów **77** prowadziła do utworzenia γ -nitroketonów **140** z bardzo wysokimi enancjoselektywnościami i niespotykaną wcześniej *syn*-diastereo selektywnością. Wysoką *syn*-diastereo selektywność reakcji autorzy wytłumaczyli niekorzystnymi oddziaływaniami sterycznymi pomiędzy resztą chiralnego kationu a cyklicznym ketonem i łańcuchem bocznym nitroalkanu w stanie przejściowym **G**, prowadzącym do utworzenia *anti*-**140**. Ponadto w niższym energetycznym stanie przejściowym **F** efektywne przesłanianie strony *Re* anionu nitronianowego przez chiralny kation amoniowy powoduje, że akceptor Michaela zbliża się do niego od mniej zawadzonej strony *Si*, prowadząc do utworzenia *syn*-**140** z wysoką enancjoselektywnością.

Modyfikowane katalizatory Maruoki o strukturze **150** wykorzystano również w addycji nitronianów siliolowych **142** do wybranych akceptorów Michaela, takich jak α,β -nienasycone aldehydy **62** [47], cykliczne, α,β -nienasycone ketony **145** [48] oraz nitroolefiny **148** [49] (Schemat 33). Wszystkie przeprowadzone addycje charakteryzowały się wysoką regio- i chemoselektywnością, a odpowiednie addukty **143**, **146** i **149** powstawały z wysoką enancjo- i *anti*-diastereo selektywnością. Utworzone w wyniku addycji enancjomerycznie wzbogacone etery siliolowe enoli **143** i **146** przetworzono w odpowiednie związki karbonylowe **144** i **147**.

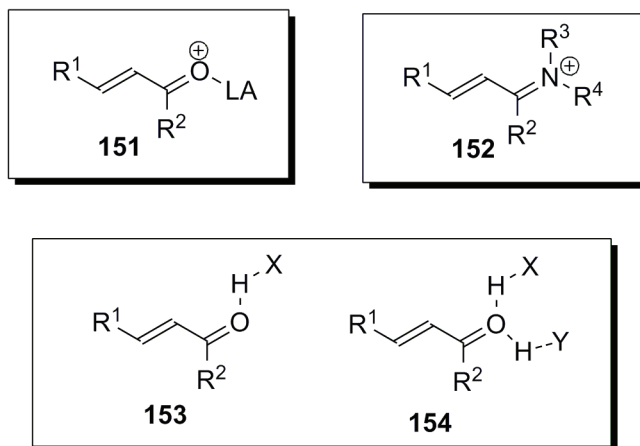


Schemat 33

5. KATALIZA NIEKOWALENCYJNA – CHIRALNE DONORY WIĄZANIA WODOROWEGO W ASYMETRYCZNEJ REAKCJI MICHAELA

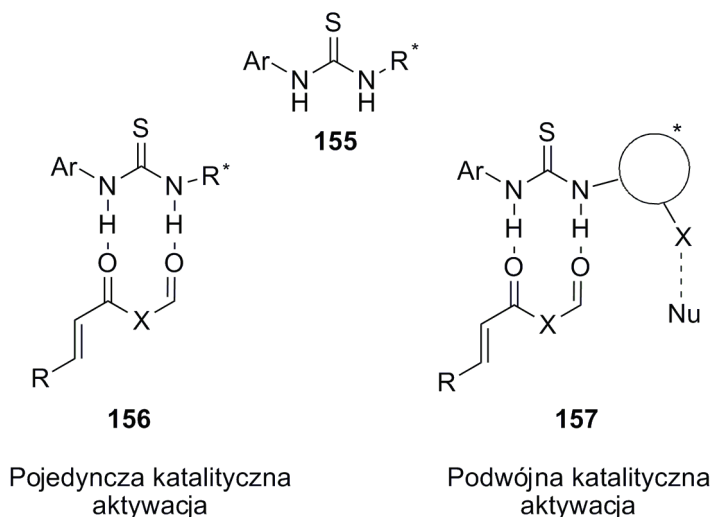
Najczęściej stosowane sposoby katalitycznej aktywacji α,β -nienasyconych związków karbonylowych, pełniących rolę akceptorów w asymetrycznych reakcjach Michaela, polegają na kompleksowaniu grupy karbonylowej przez katalizator typu kwas Lewisa **151** lub na utworzeniu odpowiedniego jonu iminiowego **152** w odwracalnej reakcji związku karbonylowego z aminokatalizatorem (Rys. 5). Oba sposoby aktywacji prowadzą do przyspieszenia reakcji Michaela, w wyniku obniżenia energii orbitala LUMO akceptora. Alternatywny sposób aktywacji akceptora Michaela może polegać na wytworzeniu pojedynczego (**153**) lub podwójnego wiązania wodo-

rowego (**154**) z odpowiednim donorem takiego wiązania. Jeżeli użyty do aktywacji akceptora Michaela donor wiązania wodorowego będzie chiralny, zaistnieje możliwość efektywnego zróżnicowania dwóch enancjotopowych stron akceptora i kontroli stereoselektywnego przebiegu addycji [50].



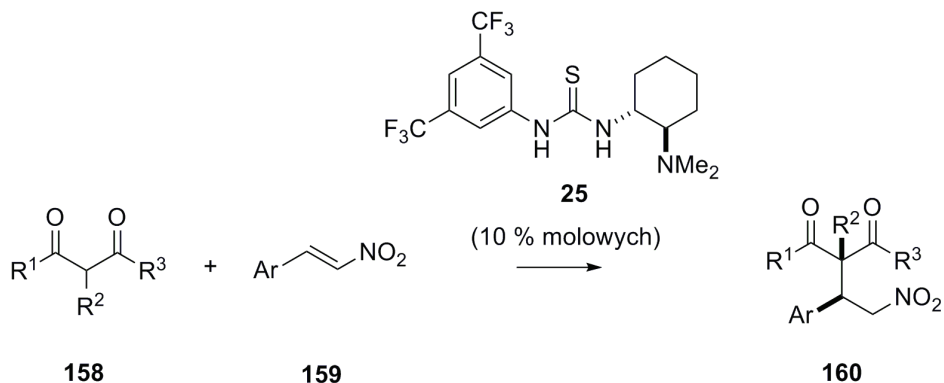
Rysunek 5

Bardzo skutecznymi donorami wiązania wodorowego, umożliwiającymi uzyskanie wysokich stopni stereoindukcji, okazały się chiralne pochodne tiomocznika o strukturze ogólnej **155**, pokazanej na Rysunku 6. Przy jednym z atomów azotu ugrupowania tiomocznikowego w katalizatorach **155** znajduje się najczęściej grupa aryłowa podstawiona grupami elektronoakceptorowymi, najczęściej trifluorometylowymi. Ich obecność powoduje zwiększenie kwasowości wiązania N-H, ułatwiając tym samym utworzenie wiązania wodorowego. Najczęściej spotykanym podstawnikiem aryłowym w katalizatorach tiomocznikowych **155** jest grupa 3,5-di(trifluorometylo)fenylowa. Przy drugim atomie azotu znajduje się podstawnik R, w którym zawarta jest chiralność warunkująca enancjoselektywny przebieg reakcji. Katalizatory tiomocznikowe mogą być katalizatorami monofunkcyjnymi. Wówczas ich zadanie polega jedynie na aktywacji akceptora Michaela poprzez wytworzenie z nim podwójnego wiązania wodorowego. Jednak większość z nich to katalizatory dwufunkcyjne, które poza oddziaływaniem z akceptorem Michaela, aktywują w sposób niezależny donor. Aby podwójna katalityczna aktywacja była możliwa, katalizator należy zaprojektować w taki sposób, aby w chiralnym podstawniku R obecna była inna dodatkowa grupa funkcyjna, najczęściej o charakterze zasadowym, mogąca oddziaływać z donorem Michaela, zapewniając tym samym utworzenie dobrze zdefiniowanego stanu przejściowego.



Rysunek 6

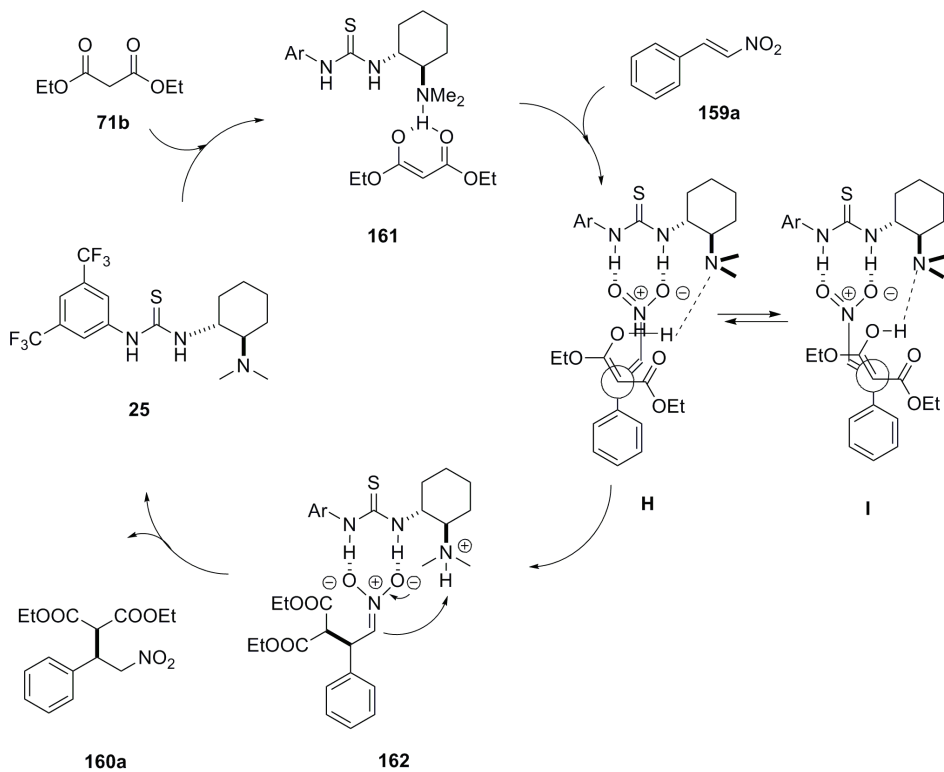
Nitroolefiny są grupą akceptorów Michaela niezwykle intensywnie wykorzystywaną w tego rodzaju katalizie z uwagi na ich zdolność do efektywnego tworzenia podwójnego wiązania wodorowego pomiędzy grupami NH katalizatora, a bogatymi w elektrony atomami tlenu grupy nitrowej. Takemoto i współpracownicy zaprojektowali katalizator **25**, który umożliwił addycję związków 1,3-dikarbonylowych **158** do pochodnych nitrostyrenu **159** (Schemat 34) [51]. W katalizatorze **25** chiralna część wywodziła się z *trans*-*N,N*-dimetylo-1,2-diaminocykloheksanu, a przy drugim atomie azotu ugrupowania tiomocznikowego znajdował się podstawnik 3,5-di(trifluorometylo)fenylowy. Autorzy zakładali skuteczną aktywację akceptora Michaela **159** poprzez utworzenie podwójnego wiązania wodorowego oraz donora Michaela **158**, w wyniku oddziaływań z obecną w strukturze katalizatora **25** zasadową trzeciorzędową funkcją aminową. Addycja związków 1,3-dikarbonylowych **158** do całego szeregu nitroolefin **159**, z użyciem 10% molowych katalizatora **25**, przebiegała wydajnie umożliwiając syntezę całego szeregu związków γ -nitrokarbonylowych **160**, w sposób wysoce stereokontrolowany. Katalizator **25** okazał się również skuteczny w addycji związków 2-alkilo-1,3-dikarbonylowych, prowadząc do utworzenia czwartorzędowych centrów stereogenicznych z wysokimi nadmiarami enancjo- i diastereoizomerycznymi.



Wyd. = 64-98%
de = 28 - 98%
ee = 79-95%

Schemat 34

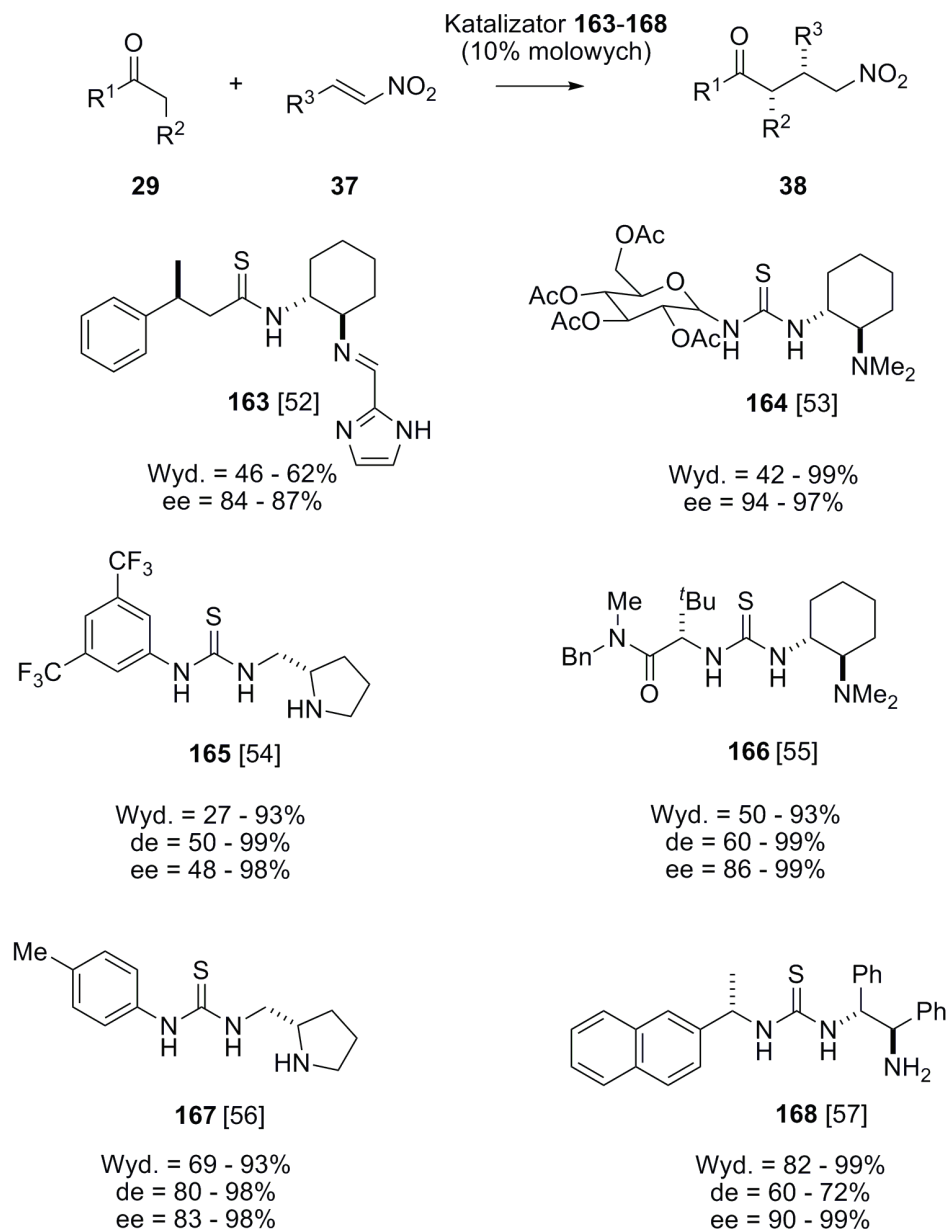
Autorzy zaproponowali przedstawiony na Schemacie 35 cykl katalityczny omówionej reakcji.



Schemat 35

W pierwszym etapie oddziaływanie pomiędzy grupą aminową katalizatora **25** a formą enolową wyjściowego związku 1,3-dikarbonylowego **71b** prowadzi do utworzenia kompleksu **161**. Następnie nitroolefina **159a** oddziałuje z kompleksem **161** przez wytworzenie zaznaczonego na Schemacie 35 wiązania wodorowego. Addycja anionu do nitroolefiny zachodzi od strony *Re* akceptora (stan przejściowy **H**), co prowadzi do utworzenia odpowiedniej aci-formy **162** stabilizowanej przez katalizator tiomocznikowy. Ostatni etap polega na przeniesieniu protonu od grupy aminowej katalizatora na atom węgla aci-formy, co prowadzi do utworzenia produktu końcowego **160a** i uwolnienia cząsteczki katalizatora **25**.

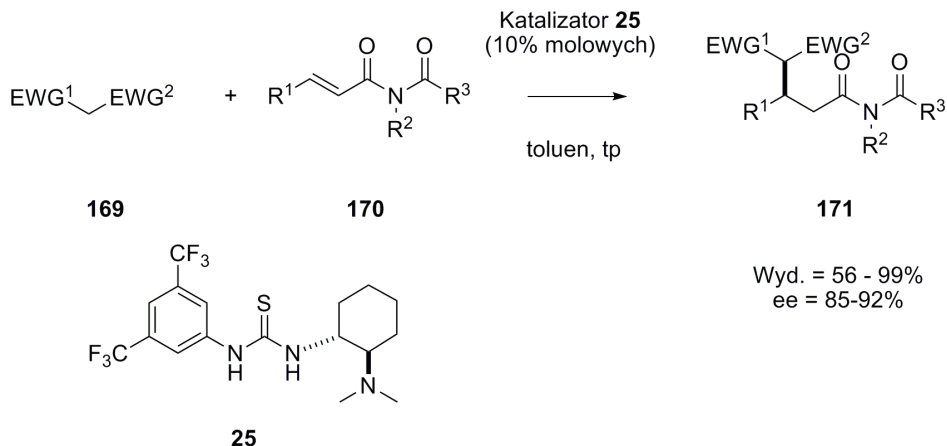
Katalizatory tiomocznikowe zostały również z powodzeniem wykorzystane w addycji szeregu niemodyfikowanych ketonów **29** do nitroolefin **37** (Schemat 36). Badania te ponownie potwierdziły, że katalizatory tiomocznikowe są skutecznymi katalizatorami dwufunkcyjnymi, które niezależnie aktywują zarówno donor, jak i akceptor Michaela. Bardzo intensywne badania nad tą transformacją zaowocowały zaprojektowaniem całej gamy efektywnych katalizatorów o strukturze **163–168** [52–57]. W niektórych przypadkach pozytywny wpływ na przebieg omawianej reakcji miała obecność w katalizatorze tiomocznikowym pierwszo- lub drugorzędowej funkcji aminowej mogącej aktywować donor Michaela poprzez utworzenie odpowiedniej enaminy, pełniącej w reakcji rolę nukleofila.



Schemat 36

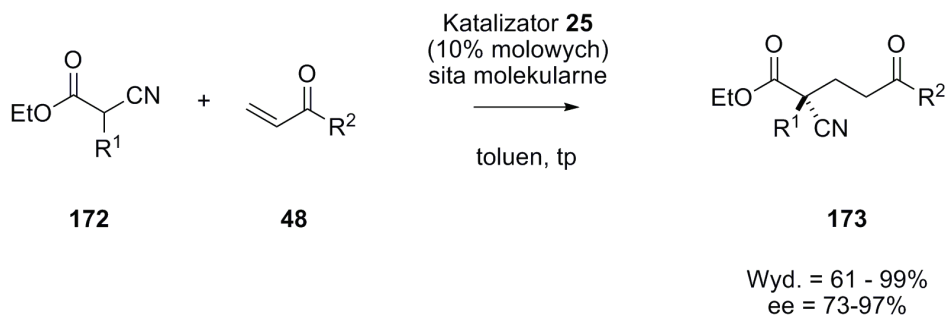
Tego typu kataliza nie ogranicza się tylko i wyłącznie do wykorzystania nitroolefin 37 w roli akceptorów Michaela. Również inne ubogie w elektrony olefiny są zdolne do efektywnego tworzenia wiązania wodorowego i mogą zostać wykorzystane jako elektrofile w reakcji Michaela. Takemoto i współpracownicy wykazali

użyteczność katalizatora **25** w addycji związków z aktywną grupą metylenową **169** do α,β -nienasyconych amidów **170** (Schemat 37) [58]. Reakcja przebiegała wydajnie prowadząc do utworzenia odpowiednich adduktów **171** z bardzo dobrą enancjoselektywnością.

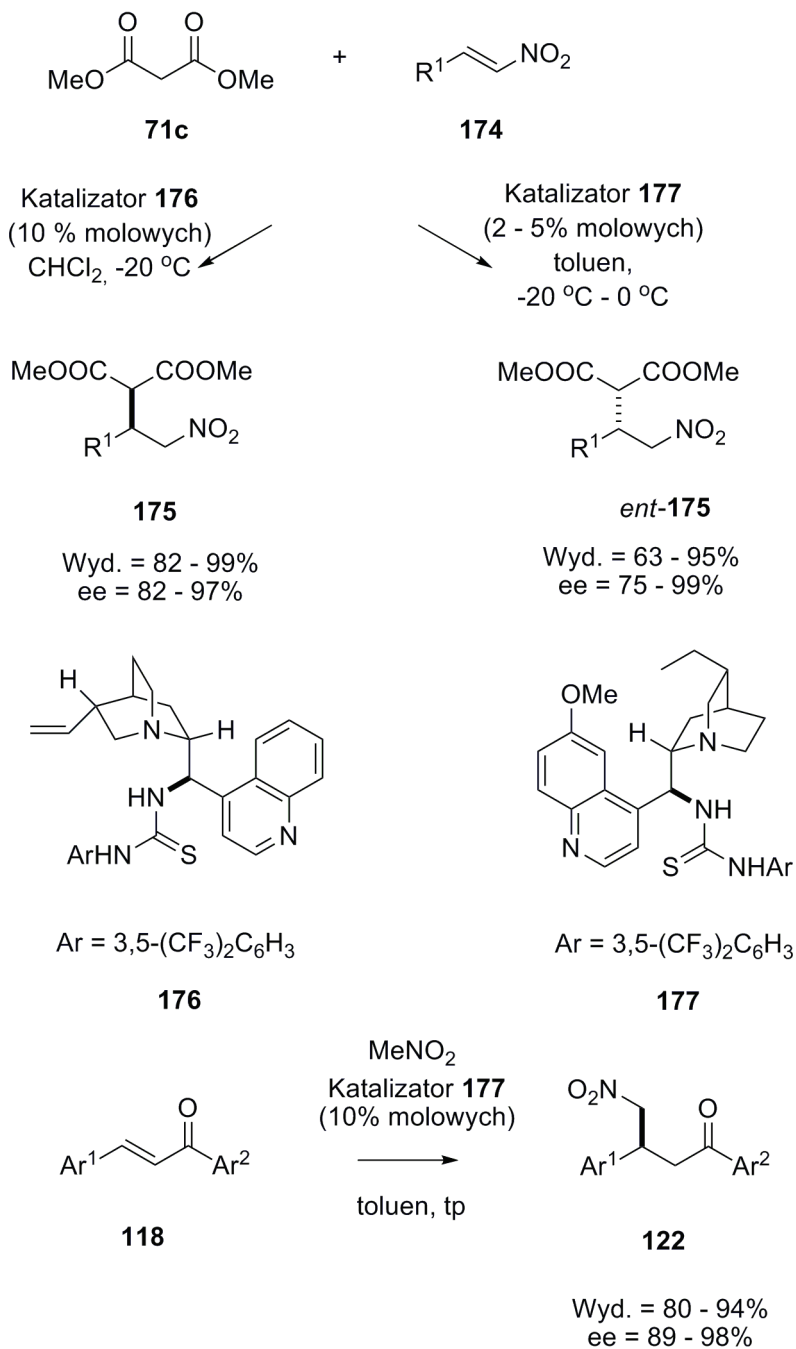


Schemat 37

W literaturze opisano również katalizowaną przez **25** enancjoselektywną addycję Michaela α -podstawionych α -cyanoocetanów **172** do ketonów winyłowych **48** (Schemat 38) [59]. W tym przypadku autorzy postulują zaangażowanie ugrupowania tiomocznikowego w podwójne wiązanie wodorowe z donorem Michaela **172**. Grupa dimetyloaminowa, będąca podstawnikiem w pierścieniu cykloheksanu, jest natomiast odpowiedzialna za aktywację α,β -nienasyconego ketonu **48** poprzez utworzenie wielokrotnego wiązania wodorowego.

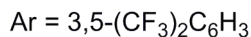
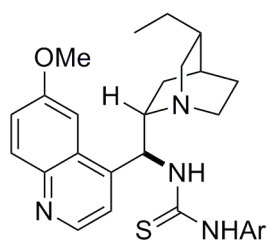
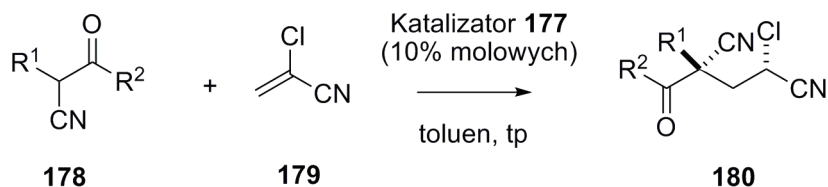


Schemat 38



Bardzo ciekawą grupą katalizatorów tiomocznikowych stanowią te katalizatory, w których chiralny fragment wywodzi się z alkaloidów kory chinowej [60]. Tego typu chiralne promotory reakcji umożliwiają bowiem dodatkową aktywację nukleofila poprzez utworzenie chiralnej pary jonowej. Niezależna aktywacja akceptora i donora Michaela poprzez ten sam katalizator ułatwia wytworzenie wysoce zdefiniowanego stanu przejściowego reakcji, zapewniając tym samym wysoką stereoselektywność reakcji. W literaturze prawie jednocześnie ukazały się trzy doniesienia dotyczące wykorzystania tego typu katalizatorów o strukturze **176** i **177** w asymetrycznej reakcji Michaela (Schemat 39). Pierwsze dwie publikacje dotyczą addycji malonianu dimetylu **71c** do nitroolefin **174** katalizowanych przez **176** lub **177** [61, 62]. Trzecia praca opisuje użyteczność katalizatora **177** w asymetrycznej addycji nitrometanu do chalconów **118** [63]. Każda z omawianych addycji przebiegała wydajnie, umożliwiając łatwy dostęp do zróżnicowanych związków γ -nitrokarbonylowych **175** i **122** w sposób wysoce enancjoselektywny.

Katalizator **177** również został z powodzeniem wykorzystany w reakcji Michaela α -cyjanoketonów lub α -cyjanoestrów **178** z α -chloroakrylonitrylem **179** (Schemat 40) [64]. W reakcji tej zostały utworzone dwa niesąsiadujące ze sobą trzecio- i czwartorzędowe centra stereogeniczne w sekwencji reakcji obejmującej enancjoselektywną sprzężoną addycję, a następnie diastereoselektywne protonowanie utworzonego pierwotnie anionu enolanowego.



177

Wyd. = 88 - 99%
 de = 80 - 92%
 ee = 87-99%

Schemat 40

PODSUMOWANIE

Zaprezentowane w niniejszym opracowaniu przykłady nie wyczerpują całej, bardzo bogatej literatury dotyczącej asymetrycznych reakcji Michaela, przebiegających z wykorzystaniem chiralnych cząsteczek organicznych jako katalizatorów. Pokazują one jednak najczęściej wykorzystywane metodologie oraz sposoby kontroli stereochemicznego wyniku reakcji, które umożliwiają syntezę złożonych, enancjomerycznie wzbogaconych związków chemicznych. Przedstawione wyniki pokazują ogromny postęp, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ciągu ostatnich kilku lat. Mimo że nie ma jednego uniwersalnego sposobu katalizy dla wszystkich typów donorów i akceptorów Michaela, została stworzona znaczna liczba efektywnych chiralnych promotorów pozwalających na uzyskiwanie wysokich poziomów indukcji stereochemicznej w reakcji Michaela. Na szczególną uwagę zasługują katalizatory dwufunkcyjne, aktywujące niezależnie donor i akceptor Michaela, ponieważ umożliwiają utworzenie wysoce zdefiniowanych stanów przejściowych reakcji, pozwalając na enancjoselektywny przebieg reakcji.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] (a) P.L. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 5138. (b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, VCH: Weinheim, Germany, 2004. (c) *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37** (8), zeszyt poświęcony organokatalizie. (d) J. Seayed, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 719. (e) B. List, J.-W. Yang, *Science*, 2006, **313**, 1584. (f) B. List, *Chem. Comm.*, 2006, 819. (g) M.J. Gaunt, C.C.C. Johansson, A. McNally, N.C. Vo, *Drug Discovery Today*, 2007, **2**, 8. (h) P.L. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007. (i) *Chem. Rev.*, 2007, **107** (12), zeszyt poświęcony organokatalizie. (j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 4638. (k) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138.
- [2] (a) G. Lelais, D.W.C. MacMillan, *Aldrichim. Acta*, 2006, **39**, 79. (b) J.L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis*, 2007, 2065. (c) D. Almasi, D.A. Alonso, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 299. (d) S.B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1701. (e) S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, *Chem. Commun.*, 2007, 3123.
- [3] K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243.
- [4] G. Bredig, W.S. Fiske, *Biochem. Z.* 1912, 7.
- [5] (a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1971, **10**, 496; (b) Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1615.
- [6] (a) B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395; (b) B. List, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 5573.
- [7] (a) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7876; (b) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.*, 2008, **3**, 922; (c) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T.C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 18296.
- [8] (a) M. Marigo, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2006, 2001. (b) G. Guillena, D.J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1465.

- [9] (a) J.M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Synthesis*, 2004, 1509. (b) D. Enders, A. Seki, *Synlett*, 2002, 26. (c) B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2423.
- [10] A.J.A. Cobb, D.A. Longbottom, D.M. Shaw, S.L. Ley, *Chem. Commun.*, 2004, 1808.
- [11] C.E.T. Mitchell, A.J.A. Cobb, S.V. Ley, *Synlett*, 2005, 611.
- [12] T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9558.
- [13] S.V. Pansare, K. Pandya, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 9624.
- [14] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 4212.
- [15] W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 1369.
- [16] J.M. Betancort, C.F. Barbas III, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3737.
- [17] N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2527.
- [18] O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1147.
- [19] P. Melchiorre, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4151.
- [20] (a) Y. Chi, S.H. Gellman, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4253. (b) T.J. Peelen, Y. Chi, S.H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 11598.
- [21] S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4361.
- [22] G.-L. Zhao, Y. Xu, H. Sundén, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.*, 2007, 734.
- [23] C.-L. Cao, X.-L. Sun, J.-L. Zhou, Y. Tang, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 4073.
- [24] S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3749.
- [25] S.P. Brown, N.C. Goodwin, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 1192.
- [26] (a) M. Marigo, T.C. Wabnitz, D. Fielenbach, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 794. (b) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 4305.
- [27] A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2006, 4928.
- [28] A. Kawara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 8805.
- [29] N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 661.
- [30] S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 2975.
- [31] S. Hanessian, Z. Shao, J. S. Warriar, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4787.
- [32] L. Hojabri, A. Hartikka, F.M. Moghaddam, P.I. Arvidsson, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 740.
- [33] (a) S.B. Tsogoeva, S.B. Jagtap, Z.A. Ardemasova, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 989. (b) S.B. Tsogoeva, S.B. Jagtap, Z.A. Ardemasova, V.N. Kalikhevich, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4014.
- [34] (a) N. Halland, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 8331. (b) A. Prieto, N. Halland, K.A. Jørgensen, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3897.
- [35] (a) T. Marcelli, J.H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7496. (b) C.O. Dalaigh, *Synlett*, 2005, 875. (c) H. Hoffmann, R. Martin, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4293. (d) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 621. (e) T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Science*, 2003, **299**, 1691. (f) K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis*, 2001, 961.
- [36] (a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4057. (b) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 2238. (c) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 417.
- [37] H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9906.
- [38] F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 4301.
- [39] (a) D. Xue, Y.-C. Chen, Q.-W. Wang, L.-F. Cun, J. Zhu, J.-G. Deng, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5293. (b) T.B. Poulsen, M. Bell, K.A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 63. (c) M. Bell, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 5672.

- [40] (a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 4222. (b) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.*, 2007, 1487. (c) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 2004, **37**, 518. (d) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3013. (e) C. Nájera, *Synlett*, 2002, 1388.
- [41] (a) F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 1097. (b) E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 4257.
- [42] F.-Y. Zhang, E.J. Corey, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 639.
- [43] T. B. Poulsen, L. Bernardi, M. Bell, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 6551.
- [44] T. Tozawa, H. Nagao, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. Asian J.*, 2007, **2**, 123.
- [45] T. Ooi, S. Fujioka, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 11790.
- [46] T. Ooi, S. Takada, S. Fujioka, K. Maruoka, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5143.
- [47] T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 9022.
- [48] T. Ooi, K. Doda, S. Takada, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 145.
- [49] T. Ooi, S. Takada, K. Doda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7606.
- [50] (a) T. Akiyama, J. Itoh, J. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 999. (b) P. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2062. (c) P.N. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, **32**, 289. (d) M.S. Taylor, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 1520. (e) S.J. Connon, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 5418. (f) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 4299.
- [51] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 119.
- [52] S.B. Tsogoeva, D.A. Yalalov, M.J. Hateley, C. Weckbecker, K. Hutchamacher, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 4995.
- [53] K. Liu, H.-F. Cui, J. Nie, K.-Y. Dong, X.-J. Li, J.-A. Ma, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 923.
- [54] C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2901.
- [55] H.-B. Huang, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7170.
- [56] Y.-J. Cao, H.-H. Lu, Y.-Y. Lai, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Synthesis*, 2006, 3795.
- [57] (a) S.B. Tsogoeva, S.-W. Wei, *Chem. Commun.*, 2006, 1451. (b) D.A. Yalalov, S.B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 826.
- [58] (a) T. Inokuma, Y. Hoashi, T. Takemoto Inokuma, Y. Hoashi, K. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 9423. (b) Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 4032.
- [59] T.-Y. Liu, R. Li, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 319.
- [60] S.J. Connon, *Chem. Commun.*, 2008, 2499.
- [61] (a) J. Ye, D.J. Dixon, P.S. Hynes, *Chem. Commun.*, 2005, 4481. (b) P.S. Hynes, D. Stranges, P. A. Stupple, A. Guarna, D.J. Dixon, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2107.
- [62] S.H. McCooley, S.J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 6367.
- [63] S.J. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soos, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1967.
- [64] B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 768.

**ZASTOSOWANIE CYKLICZNYCH,
5-CZŁONOWYCH ODCZYNNIKÓW
FOSFORYLUJĄCYCH ORAZ FOSFITYLUJĄCYCH
W CHEMICZNEJ SYNTEZIE BIOFOSFORANÓW**

**APPLICATION OF CYCLIC, 5-MEMBERED
PHOSPHORYLATING AND PHOSPHITILATING
AGENTS IN THE CHEMICAL SYNTHESIS
OF BIOPHOSPHATES**

Magdalena Olesiak¹, Andrzej Okruszek^{*2}

¹ *University of Colorado at Boulder, Department of Chemistry and Biochemistry,
215 UCB, Colorado 80309-0215, USA*

² *Politechnika Łódzka, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności,
Instytut Biochemii Technicznej
ul. Stefanowskiego 4/10, 90-924 Łódź
e-mail: andrzej.okruszek@p.lodz.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Zastosowanie cyklicznych, 5-członowych odczynników fosforylujących oraz fosfitylujących w chemicznej syntezie biofosforanów

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr Magdalena Olesiak ukończyła Wydział Chemiczny Politechniki Łódzkiej (1990) i w tym samym roku rozpoczęła pracę w Zakładzie Chemii Bioorganicznej CBMM PAN w Łodzi, gdzie uzyskała, w 2004 roku, stopień naukowy doktora nauk chemicznych. Odbyła staż naukowy w zespole prof. K. Pankiewicza (University of Minnesota, USA), a obecnie pracuje w zespole prof. M.H. Caruthersa (University of Colorado at Boulder, USA). Jej główny obszar zainteresowań stanowi synteza modyfikowanych nukleozydów, nukleotydów i oligonukleotydów. Jest współautorką 13 publikacji naukowych.



Prof. Andrzej Okruszek jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej (1969). Po ukończeniu studiów rozpoczął pracę w Zakładzie Chemii Bioorganicznej CBMM PAN w Łodzi, gdzie w 1976 roku uzyskał stopień doktora, a w 1993 roku stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych. W 2003 roku otrzymał tytuł profesora nauk chemicznych. W latach 2000–2004 był profesorem WSP w Częstochowie, a od 2004 roku pracuje jako profesor w Instytucie Biochemii Technicznej Politechniki Łódzkiej. Głównym przedmiotem jego zainteresowań naukowych jest stereochemia organicznych połączeń fosforu, synteza modyfikowanych nukleotydów i oligonukleotydów, synteza koniugatów nukleozydo-cukrowych oraz synteza modyfikowanych lizofosfolipidów i cyklofosfolipidów. Jest autorem i współautorem 111 publikacji naukowych.

ABSTRACT

Cyclic, 5-membered derivatives of three- and tetracoordinated phosphorus constitute an important group of organophosphorus compounds in light of their increased reactivity towards nucleophilic reagents. This surprising reactivity is caused by steric strain present in 5-membered heterocyclic ring, which is then released on formation of reaction intermediates possessing pentavalent phosphorus atom. This problem was thoroughly analyzed by Westheimer in his classical paper [13]. The title cyclic compounds found an application in the chemical synthesis of biophosphates such as phospholipid derivatives [15–17, 19–21] or nucleoside phosphates [14, 18], however, in spite of numerous efforts (especially by the groups of Ugi and Ramirez) their applicability to efficient formation of internucleotide linkage was rather limited [22–26]. Further development of this matter was achieved by Stec and coworkers [27], who in 1991 applied appropriately protected P-chiral nucleoside-3'-O-(2-thiono-1,3,2-oksathiaphospholane)s for the synthesis of stereoregular oligo(nucleoside phosphorothioate)s. In fact, the oxathiaphospholane method was for many years a unique successful approach to stereocontrolled synthesis of phosphorothioate analogs of oligonucleotides. The method was later modified and applied for preparation of other phosphorothioate analogs of nucleotides [29–36], including compounds not containing sulphur [37–39]. Further modification led to so called dithiaphospholane approach, allowing an efficient synthesis of oligo(nucleoside phosphorodithioate)s [40] and other phosphorodithioate analogs of nucleotides [41–44]. An alternative approach to the synthesis of stereoregular oligo(nucleoside phosphorothioate)s, involving an application of P-chiral nucleoside oxazaphospholidine derivatives had at first a limited success (Agrawal et al. [45–47], Beaucage et al. [48]), however, recent achievements of Wada et al. [49] made compounds of this series efficient precursors for stereocontrolled synthesis of phosphorothioate analogs of oligonucleotides.

Keywords: biophosphates, chemical synthesis, phosphorylation, phosphitilation, cyclic organophosphorus reagents, oxathiaphospholanes, dithiaphospholanes, oxazaphospholidines

Słowa kluczowe: biofosforany, chemiczna synteza, fosforylacja, fosfitylacja, cykliczne odczynniki fosfororganiczne, oksatiafosfolany, ditiafosfolany, oksazafosfolidyny

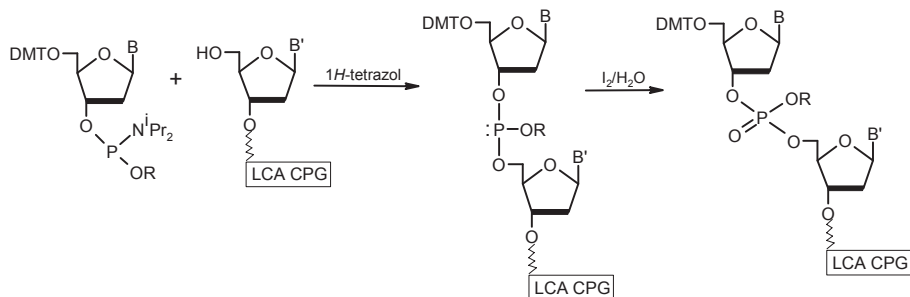
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A _{p4} A	–	tetrafosforan diadenozyiny
Ade	–	adenina
B	–	zasada nukleinowa
i-Bu	–	grupa izobutyrylowa
t-BuMe ₂ Si	–	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosilylowa
Bz	–	grupa benzoilowa
Cyt	–	cytozyna
DBU	–	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DMAP	–	4-dimetyloaminopirydyna
DMT	–	grupa 4,4'-dimetoksytrytylowa
Gua	–	guanina
HCP	–	nośnik z wysoko usieciowanego polistyrenu
IGOR	–	<i>Interactive Generation of Organic Reactions</i>
LCA CPG	–	nośnik ze szkła piankowego o kontrolowanej porowatości
LCA CPG SAR	–	nośnik LCA CPG modyfikowany sarkozyną
MMT	–	grupa 4-metoksytrytylowa
Nukleozydy LNA	–	bicykliczne nukleozydy o utrwalonej konformacji
Thy	–	tymina

WSTĘP

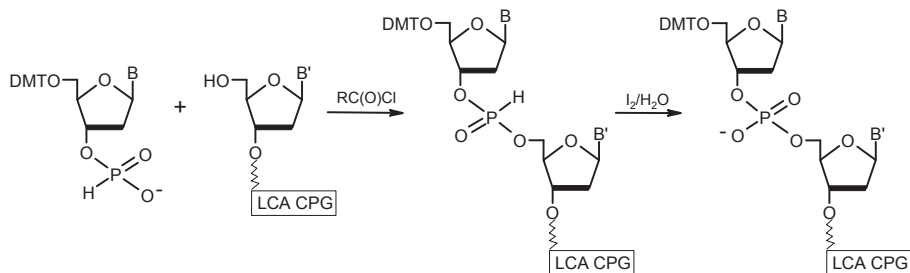
Życie otaczającego nas świata opiera się w znacznym stopniu na syntezie i przemianach cząsteczek, które z chemicznego punktu widzenia są estrami lub bezwodnikami kwasu fosforowego, często określanymi jako biofosforany. Kwasy nukleinowe są polidiestrami kwasu fosforowego, odpowiedzialnymi za magazynowanie i przekazywanie informacji genetycznej (DNA) oraz biosyntezę białka (RNA). Fosfolipidy, będące również fosfodiestrami, stanowią istotny składnik błon biologicznych. Nukleotydem o charakterze bezwodnika fosforowego jest trifosforan adenozyny (ATP) – związek wykorzystywany przez naturę do magazynowania energii biochemicznej. Niektóre koenzymy (np. NAD, FAD) są estrami kwasu fosforowego bądź difosforowego. Taki charakter mają też liczne metabolity oraz związki pośrednie biorące udział w przemianach biochemicznych żywych organizmów. Szczególne właściwości pochodnych kwasu fosforowego, decydujące o ich ważnej roli w przyrodzie zostały opisane w głośnej pracy Westheimera *Why nature chose phosphates* [1].

Po wyjaśnieniu struktury i funkcji najważniejszych biofosforanów, a zwłaszcza kwasów nukleinowych, w latach pięćdziesiątych rozpoczęto próby ich chemicznej syntezy. Pionierem w tej dziedzinie był Todd, w którego laboratorium przeprowadzono chemiczną fosforylację nukleozydów do nukleotydów oraz zsyntetyzowano pierwsze dinukleotydy [2]. Dalszy rozwój metod syntezy pochodnych kwasów nukleinowych realizowany był w laboratorium Khorany, gdzie między innymi opracowano tzw. fosfodiestrową metodę syntezy oligonukleotydów, polegającą na reakcji 5'-O-fosforanów nukleozydów z 3'-OH-nukleozydami wobec odpowiednich odczynników kondensujących [3]. W pionierskich pracach Khorany zaproponowano stosowaną do dziś strategię grup chroniących reaktywne funkcje nukleozydów, jednak wobec licznych wad metody fosfodiestrowej, do syntezy oligonukleotydów wprowadzono tzw. metodę triestrową, w której odpowiednio zablokowaną 3'-O-fosfodiestrową pochodną nukleozydu kondensowano z 5'-OH-nukleozydem wobec stosownego aktywatora, a produkt pośredni tej reakcji miał strukturę fosfortriestru [4]. Metoda fosfortriestrowa nie uzyskała jednakże powszechnej akceptacji, z uwagi na stosunkowo długi czas kondensacji i nie zawsze zadowalające wydajności oligonukleotydów. Niedogodności te przezwyciężono stosując bardziej reaktywne pochodne nukleozydów, będące związkami trójkoordynacyjnego fosforu, co umożliwiło również automatyzację syntezy oligonukleotydów. W najbardziej rozpowszechnionej metodzie amidofosforynowej, opracowanej przez Caruthersa w oparciu o wcześniejsze prace Letsingera, 3'-O-amidofosforynowe pochodne nukleozydów reagują z 5'-OH-nukleozydami wobec katalizatorów kwasowych, a powstające pośrednio pochodne fosforynowe są utleniane po każdym etapie kondensacji roztworem jodu wobec wody i aminy (Schemat 1) [5].



Schemat 1. Metoda amidofosforynowa syntezy oligonukleotydów
Scheme 1. Phosphoramidite method of oligonucleotide synthesis

W metodzie H-fosfonianowej, wprowadzonej niezależnie przez Stawińskiego i Froehlera, 3'-H-fosfonianowe pochodne nukleozydów reagują z 5'-OH-nukleozydami wobec katalizatorów będących zawadzonymi przestrzennie halogenkami acylowymi [6]. Utlenienie powstających pośrednio diestrów H-fosfonianowych prowadzi się po zakończonej syntezie oligonukleotydu roztworem jodu wobec wody i aminy (Schemat 2).



Schemat 2. Metoda H-fosfonianowa syntezy oligonukleotydów
Scheme 2. H-phosphonate method of oligonucleotide synthesis

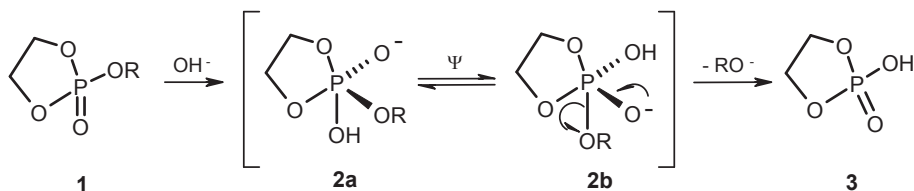
Syntezy oligodeoksyrybonukleotydów metodą amidofosforynową lub H-fosfonianową realizowane są najczęściej na stałym nośniku (np. kuleczkach ze szkła o kontrolowanej porowatości LCA CPG) z użyciem zautomatyzowanych syntetyzerów DNA. W podobny sposób otrzymywane są także oligorybonukleotydy, choć efektywność tych syntez jest zazwyczaj niższa niż w przypadku pochodnych deoksyrybonukleotydowych.

Równoległe do syntezy oligonukleotydów rozwijane były także metody otrzymywania innych fosforanowych pochodnych nukleozydów. W latach 60. opracowano np. chemiczną syntezę di- i trifosforanów nukleozydów [7] oraz cyklicznych nukleotydów [8]. Opracowaną metodykę również wykorzystano do chemicznej syntezy fosfolipidów [9] oraz do fosforylacji innych biomolekuł [10]. Oprócz syntezy naturalnych nukleotydów i oligonukleotydów, szeroko rozwinęły się metody

służące do otrzymywania połączeń zawierających różnorodne modyfikacje chemiczne w reszcie fosforanowej [11]. Syntetyczne nukleotydy i oligonukleotydy oraz ich analogi znalazły zastosowanie w biochemii i biologii molekularnej (fragmenty genów, linkery, adaptory do rekombinacji DNA, startery do PCR, inhibitory enzymów, itp.) oraz w terapii genowej i diagnostyce medycznej (sondy hybrydyzacyjne, antysensowe bądź rybozymowe inhibitory ekspresji „szkodliwych” genów, itp.).

1. ZASTOSOWANIE CYKLICZNYCH, 5-CZŁONOWYCH ODCZYNNIKÓW FOSFORYLUJĄCYCH ORAZ FOSFITYLUJĄCYCH W CHEMICZNEJ SYNTEZIE BIOFOSFORANÓW

W niniejszym artykule przedstawiono przegląd metod fosforylacji biomolekuł za pomocą wybranych połączeń fosforoorganicznych, zawierających trój- lub cztero-koordynacyjny atom fosforu, wchodzący w skład pięcioczłonowego pierścienia. Już w 1955 roku Tener i Khorana zaobserwowali, że cykliczne 2',3'-fosforany rybonukleozydów reagują z wodą i z alkoholami dużo szybciej niż ich acykliczne odpowiedniki [12]. Szczegółowe badania kinetyczne wykazały, że cykliczne, pięcioczłonowe fosforany i fosfoniany hydrolizują ok. 10^6 razy szybciej niż analogiczne związki acykliczne, a głównym powodem takiego zachowania jest napięcie steryczne pięcioczłonowego pierścienia dioksafosfolanowego. Klasyczne badania Westheimera udowodniły, że reakcje zasadowej hydrolizy cyklicznych estrów **1** przebiegają z udziałem pięciowiązalnych związków pośrednich o strukturze oksofosforanowej **2a** i **2b** (Schemat 3) [13].

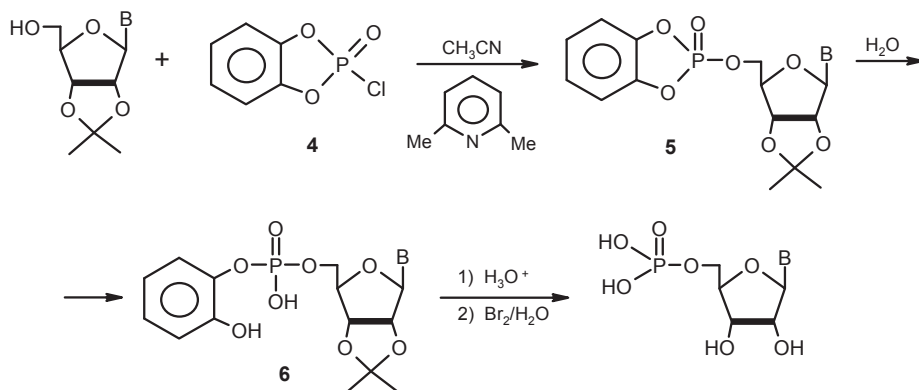


Schemat 3. Pięciowiązalne związki pośrednie w hydrolizie dioksafosfolanów
Scheme 3. Pentacovalent intermediates in the hydrolysis of dioxaphospholanes

Tworzenie pośrednich połączeń oksofosforanowych **2** zmniejsza napięcia w pięcioczłonowym pierścieniu (zmiana kąta pomiędzy wiązaniami O-P-O od 108° do około 90°). Wchodzący podstawnik (grupa hydroksylowa) zajmuje pozycję apikalną, a powstały związek **2a**, w wyniku permutacyjnej izomeryzacji (ψ), przechodzi w stereoizomer **2b** z apikalną grupą alkoksylową, która z tej pozycji może być odszczepiona tworząc produkt hydrolizy egzocyklicznej grupy estrowej (**3**).

Pięcioczłonowe odczynniki fosforylujące zastosowali jako pierwsi Khwaja i Reese, którzy wykorzystali cykliczny chlorofosforan **4**, będący pochodną piroka-

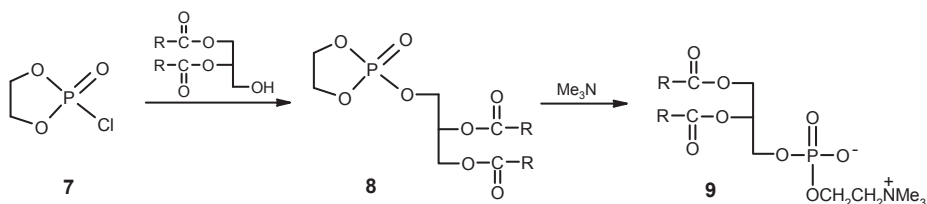
techołu, do fosforylacji nukleozydów, takich jak 2',3'-izopropylidenoadenozyna, 2',3'-izopropylidenurydyna i 3'-*O*-acetylotymidyna w roztworze acetonitrylowym, w obecności 2,6-lutydyny [14]. Autorzy otrzymali z wydajnościami 70–91% odpowiednie cykliczne estry **5**, które po dodaniu wody hydrolizowały tworząc acykliczne diestry **6** (Schemat 4).



Schemat 4. Fosforylacja nukleozydu za pomocą cyklicznego chlorofosforanu **4**
Scheme 4. Phosphorylation of nucleoside with cyclic chlorophosphate **4**

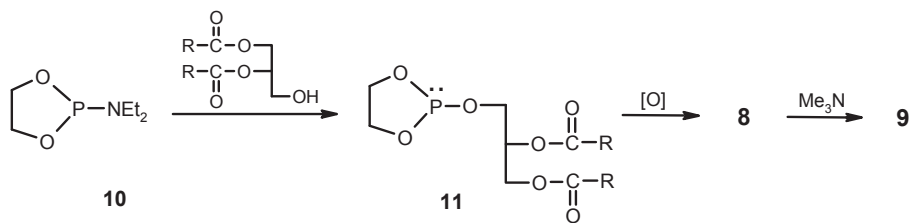
Odszczepienie grupy *o*-hydroksyfenylowej ze związków **6** zostało przeprowadzone za pomocą wody bromowej, w obecności buforu utrzymującego pH na poziomie 7,5. Wyjątkowa aktywność odczynnika **4** została również potwierdzona w reakcji fosforylacji alkoholu *tert*-butylowego. W temperaturze 20°C pełną fosforylację obserwowano już po 10 minutach.

Podobny chlorofosforan **7**, otrzymany z glikolu etylenowego, wykorzystano w syntezie pochodnych fosfatydylocholiny [15]. Reakcja diacyloglicerolu z **7** prowadzi do cyklicznego fosfortriestru **8**, który pod działaniem trimetyloaminy daje pożądaną fosfolipid **9** (Schemat 5).



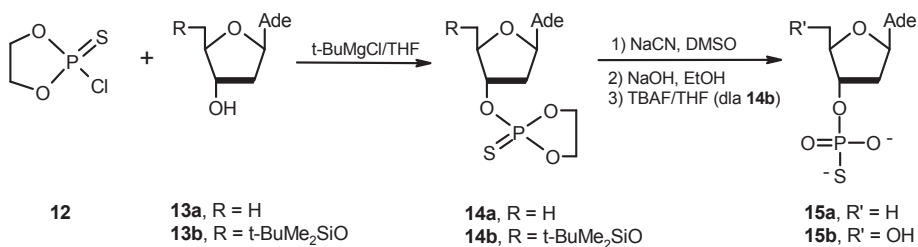
Schemat 5. Fosforylacja diacyloglicerolu za pomocą cyklicznego chlorofosforanu **7**
Scheme 5. Phosphorylation of diacylglycerol with cyclic chlorophosphate **7**

Połączenia typu **8** również otrzymano w wyniku utlenienia pochodnej fosforynowej **11**, zsyntetyzowanej przy użyciu cyklicznego amidofosforynu **10** [16]. Tą metodą powstał również szereg fosfolipidów typu **9** (Schemat 6) [17].



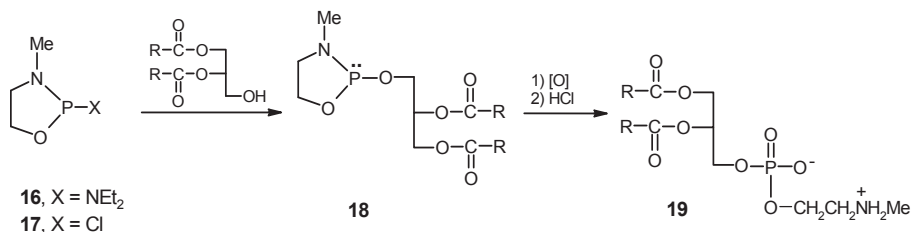
Schemat 6. Fosforylacja diacyloglicerolu za pomocą cyklicznego amidofosforynu **10**
 Scheme 6. Phosphorylation of diacylglycerol with cyclic phosphoramidite **10**

Analog siarkowy związku **7**, 2-chloro-2-tiono-1,3,2-dioksafosfolan (**12**) okazał się wygodnym odczynnikiem do tiofosforylacji nukleozydów, a zwłaszcza wrażliwej na depurynację adenozyiny i jej deoksypochodnych [18]. Reakcja *N*-nieblokowanego nukleozydu **13** z odczynnikiem **12** prowadzi do cyklicznego triestru **14**, który następnie poddaje się procedurze dwustopniowego odblokowania otrzymując 3'-*O*-tiofosforan **15** (Schemat 7).



Schemat 7. Tiofosforylacja nukleozydu za pomocą cyklicznego chlorotiofosforanu **12**
 Scheme 7. Thiophosphorylation of nucleoside with cyclic chlorothionophosphate **12**

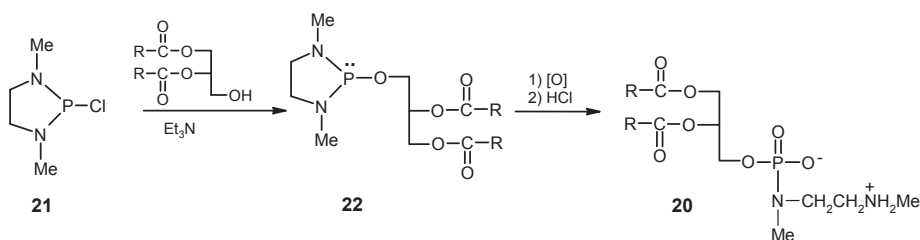
Do syntezy pochodnych fosfolipidowych wykorzystano także pochodne 3-metylo-1,3,2-oksazafosfolidyny **16** [19] oraz **17** [20]. Połączenia te posłużyły jako odczynniki fosfitylujące do syntezy amidofosforynowych pochodnych diacyloglicerolu **18**, które po utlenieniu i acydolizie dawały pochodne fosfatydylo-*N*-metyloetanolaminy **19** (Schemat 8).



Schemat 8. Wykorzystanie 3-metylo-1,3,2-oksazafosfolidyny (**16** lub **17**) do bezpośredniej syntezy fosfatydylo-*N*-metyloetanolaminy **19**

Scheme 8. Application of 3-methyl-1,3,2-oxazaphospholidine (**16** or **17**) for direct synthesis of phosphatidyl-*N*-methylethanolamine **19**

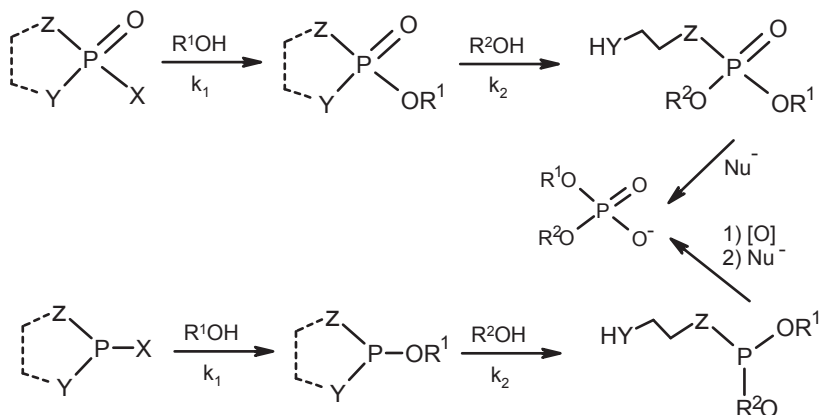
Nieco inne pochodne fosfolipidowe, zawierające wiązanie amidofosforanowe (**20**), otrzymano z 2-chloro-1,3-dimetylo-1,3,2-diazafosfolidyny **21** [21]. Podobnie jak poprzednio, związek **21** poddano reakcji z pochodną diacyloglicerolu, a powstały diamidofosforyn **22** poddawano kolejno utlenieniu i acydolizie (Schemat 9).



Schemat 9. Wykorzystanie 2-chloro-1,3-dimetylo-1,3,2-diazafosfolidyny **21** do bezpośredniej syntezy amidofosforanowego glicerofosfolipidu **20**

Scheme 9. Application of 2-chloro-1,3-dimethyl-1,3,2-diazaphospholidine **21** for direct synthesis of phosphoramidate glycerophospholipid **20**

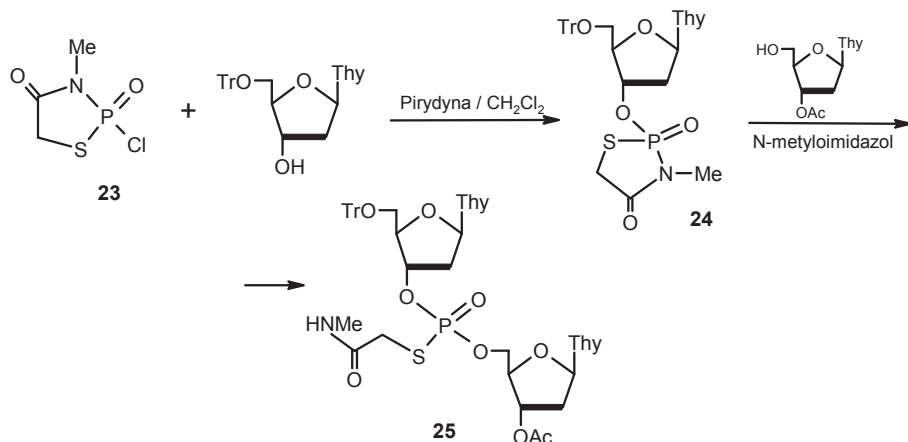
Kolejnym wyzwaniem syntetycznym było wykorzystanie cyklicznych związków fosforoorganicznych do tworzenia fosfodiesterowego wiązania internukleotydowego (synteza di- i oligonukleotydów oraz ich analogów). Problem ten był rozważany teoretycznie przez Ugiego i współpracowników w trakcie poszukiwania cyklicznych połączeń trój- lub czterokordynacyjnego fosforu, które umożliwiłyby selektywne tworzenie niesymetrycznych diestrów kwasu fosforowego (Schemat 10) [22].



Schemat 10. Rozważania teoretyczne nad możliwym zastosowaniem cyklicznych związków fosforoorganicznych do tworzenia wiązania internukleotydu [22]

Scheme 10. Theoretical considerations on possible application of cyclic organophosphorus compounds for the formation of internucleotide linkage [22]

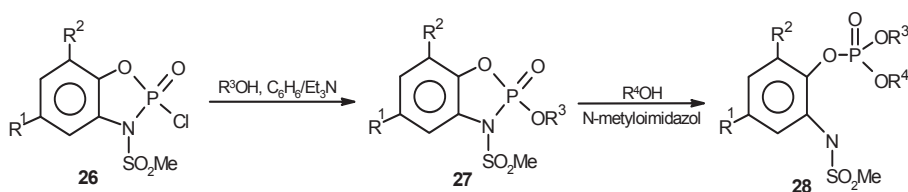
Warunkiem powodzenia było radykalne zróżnicowanie szybkości reakcji z dwoma alkoholami ($k_1 \gg k_2$), co oznaczało, zgodnie z powyższym schematem, utworzenie w pierwszym etapie cyklicznego nukleotydu zawierającego resztę jednego z nukleozydów i jego regioselektywną reakcję z drugim nukleozydem, przebiegającą z rozerwaniem pierścienia. Fragmenty pierścienia, pełniące przejściowo funkcję grupy osłaniającej resztę fosforanową, powinny być następnie selektywnie usunięte, np. przez reakcję hydrolizy lub eliminacji. W przypadku połączeń P^{III} niezbędne jest również utlenienie powstającej pośrednio pochodnej triestrowej z trójwiązalnym atomem fosforu. Modelowanie komputerowe z wykorzystaniem programu IGOR pozwoliło zespołowi Ugiego wyselekcjonować szereg cyklicznych połączeń, które zostały następnie sprawdzone w modelowych badaniach. Celem autorów było znalezienie takich związków, które umożliwiłyby selektywną syntezę niesymetrycznych fosfodiestrów w reakcji typu „one pot”. Jednym z nich okazała się 2-chloro-2,4-diokso-3-metylo-tetrahydro-1,3,2-tiazafosolidyna (**23**). Związek ten wykorzystano do syntezy dinukleotydu tymidylowego, zgodnie ze Schematem 11 [22].



Schemat 11. Zastosowanie 2-chloro-2,4-diokso-3-metylo-tetrahydro-1,3,2-tiazafosfolidyny (**23**) do syntezy pochodnej ditymidyny (**25**)
 Scheme 11. Application of 2-chloro-2,4-dioxo-3-methyltetrahydro-1,3,2-thiazaphospholidine (**23**) for the synthesis of dithymidine derivative (**25**)

Przyłączenie 3'-OH-nukleozydu przebiega w łagodnych warunkach, natomiast reakcja związku pośredniego **24** z drugim nukleozydem (pierwszorzędowy alkohol) wymaga dodania aktywatorów (DMAP lub *N*-metyloimidazol). W przytoczonym przykładzie autorzy otrzymali triestrową pochodną **25** w reakcji typu „one pot”, realizowanej na skalę multigramową z wydajnością 64%. Okazało się jednak, że usunięcie reszty *S*-(*N*-metylokarbamoilometylowej) wymaga zbyt zaostrożonych warunków, aby metoda była przydatna do praktycznej syntezy oligonukleotydów (reakcja z jodem lub tlenkiem bis-tri-*n*-butylcyjny).

Innym odczynnikiem wyselekcjonowanym przez Ugięgo była 2-chloro-2-okso-2,3-dihydro-3-*N*-metylosulfonylo-1,3,2-benzoksyo-fosfolidyna i jej pochodne podstawione w pierścieniu aromatycznym (**26**) (Schemat 12) [23].

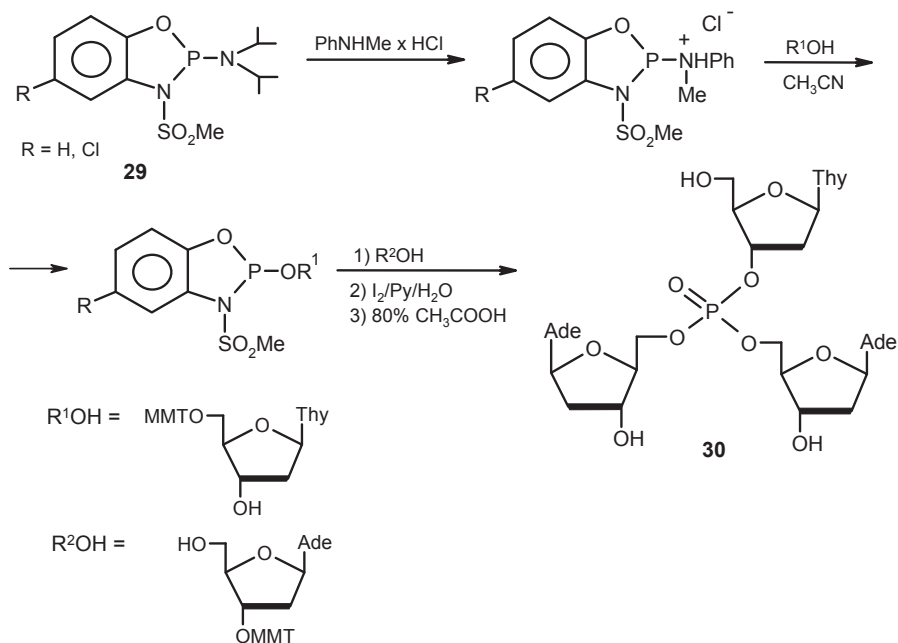


Schemat 12. Zastosowanie pochodnych 26 do syntezy fosfortriestrów 28
 Scheme 12. Application of compounds 26 for the synthesis of phosphotriesters 28

Podobnie jak w przypadku związku **23**, fosforylacja przy użyciu **26** prowadzona systemem „one pot” w stosunku do dwóch różnych alkoholi (np. etanolu i propanolu) przebiega w pełni selektywnie, dając z dobrą wydajnością zablokowany

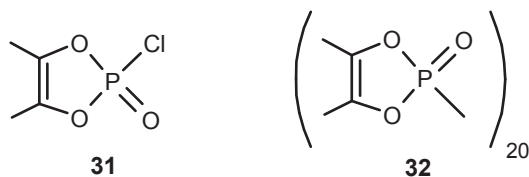
triester **28**. Resztę aryloksylową z **28** usuwano oksymem *p*-nitrobenzaldehydu w obecności tetrametyloguanidyny. Wprowadzenie do pierścienia benzenowego jednego lub dwóch atomów chloru w pozycje *orto* i *para*, w stosunku do atomu tlenu, ułatwiło reakcję deprotekcji, jednak nie opisano w literaturze praktycznego zastosowania związków **26** do syntezy oligonukleotydów lub ich analogów.

Analog P^{III} związku **26**, 2-*N,N*-diizopropylamino-2,3-dihydro-3-metylosulfonylo-1,3,2-benzoksyfosfolan (**29**), a zwłaszcza jego pochodną podstawioną atomem chloru (**29**, R=Cl) wykorzystano do syntezy trinukleozydofosfortriestru **30** (Schemat 13) [24]. Związek **29** wykorzystano również do syntezy niektórych pochodnych tetrafosforanu diadenozyny (AP4A) [25].



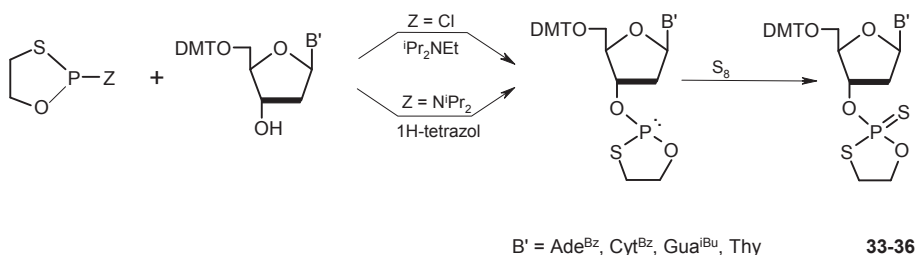
Schemat 13. Zastosowanie pochodnych **29** do syntezy trinukleozydofosfortriestru **30**
 Scheme 13. Application of compounds **29** for the synthesis of trinucleosidephosphotriester **30**

Inne pięciocłonowe cykliczne związki fosforoorganiczne otrzymane przez Ugiego i współpracowników, takie jak np. endiolofosforany **31** czy **32**, nie wykazywały dostatecznej selektywności w reakcjach z dwoma różnymi alkoholami i nie znalazły zastosowania w syntezie wiązania internukleotydu (Rys. 1) [26].



Rysunek 1. Endiolofosforany stosowane przez Ugięgo i in. [26] do selektywnej fosforylacji alkoholi
 Figure 1. Endiolphosphates tested by Ugi et al. [26] for selective phosphorylation of alcohols

Skuteczne zastosowanie cyklicznych pięciocłonowych połączeń fosforoorganicznych do syntezy oligonukleotydów i ich analogów powiodło się po raz pierwszy na początku lat 90. wraz z wprowadzeniem przez Steca i współpracowników tzw. *metody oksatiafosfolanowej* [27]. Podejście to było oryginalnie zaproponowane jako stereokontrolowana metoda syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów, choć jeden z jej wariantów umożliwia także syntezę oligonukleotydów o naturalnym szkieletie fosfodiestrowym. Tiofosforanowe analogi oligonukleotydów są związkami polidiastereomerycznymi, posiadającymi chiralne centra na każdym internukleotydowym atomie fosforu. Szczególne zainteresowanie chemiczną syntezą tych połączeń pojawiło się w związku z ich szerokim zastosowaniem do blokowania ekspresji „szkodliwych” genów w tzw. strategii antysensowej. Substratami w metodzie oksatiafosfolanowej są odpowiednio zablokowane nukleozydo-3'-O-2--tio(lub okso)-1,3,2-oksatiafosfolany, niepodstawione (**33**) lub dwupodstawione w pozycji 4 w pierścieniu oksatiafosfolanowym (**34–36**), które otrzymuje się z odpowiednich pochodnych chloro- lub amidofosforynowych (Schemat 14) [27].

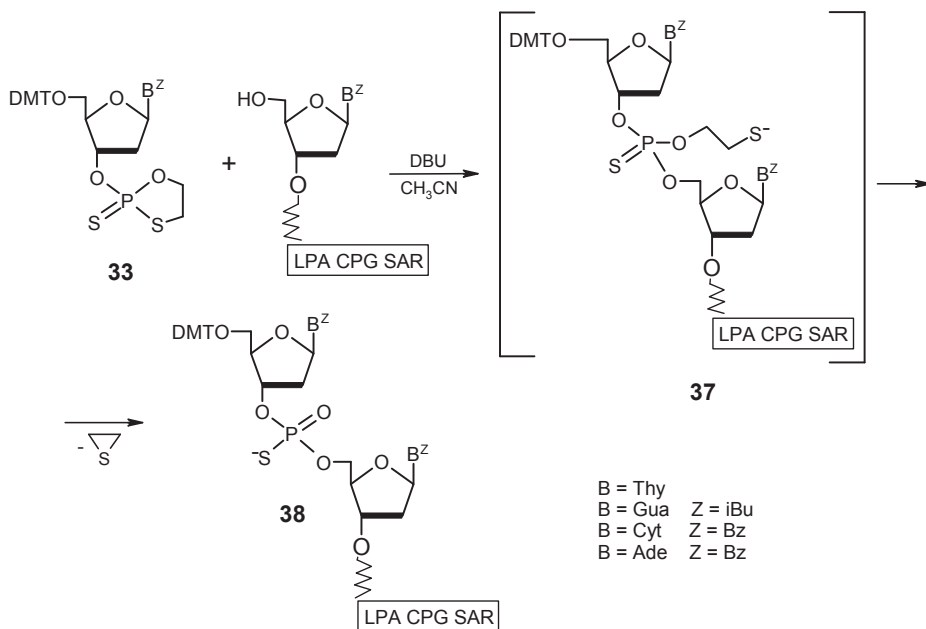


O

Schemat 14. Synteza nukleozydowych prekursorów oksatiafosfolanowych **33–36**
 Scheme 14. The synthesis of nucleoside oxathiaphospholane precursors **33–36**

Połączenia oksatiafosfolanowe **33–35** można rozdzielić metodą chromatografii na żelu krzemionkowym na diastereomery różniące się konfiguracją absolutną na atomie fosforu, które wykorzystuje się następnie do syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów o zaplanowanej konfiguracji absolutnej na poszcze-

gólnych centrach internukleotydowych. W tej metodzie diastereomerycznie czyste 3'-O-2-tiono-1,3,2-oksatiafosfolanowe pochodne odpowiednio zablokowanych nukleozydów są poddawane reakcji w roztworze acetonitrylowym z nukleozydami bądź oligonukleotydami, posiadającymi wolną 5'-hydroksylową funkcję wobec aktywatora, którym jest silna zasada organiczna 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU). W pierwszym etapie reakcji uaktywniony przez DBU 5'-hydroksylowy atom tlenu atakuje atom fosforu oksatiafosfolanu, powodując otwarcie pięcioczłonowego pierścienia z utworzeniem nietrwałego związku pośredniego o strukturze triestru 2-merkaptoetylowego (37). W warunkach reakcji następuje spontaniczna eliminacja episulfidu ze związku 37, powodując utworzenie dinukleotydu z wiązaniem internukleotydowym o charakterze diestru tiofosforanowego (38) (Schemat 15). Wielokrotne powtórzenie przedstawionej procedury prowadzi do wytworzenia pochodnych oligonukleotydowych. Stosując powyższą procedurę można otrzymać w sposób zautomatyzowany (syntetyzer DNA) stereoregularne, tiofosforanowe analogi oligonukleotydów (stereoselektywność przyłączenia > 98%) o długości kilkunastu zasad, z jednostkową wydajnością przyłączenia ok. 94%. Możliwe jest również utworzenie niemodyfikowanego wiązania fosfodiesterowego, nie zawierającego elementów asymetrii na atomie fosforu, przez zastosowanie oksatiafosfolanowego substratu 2-okso (36).

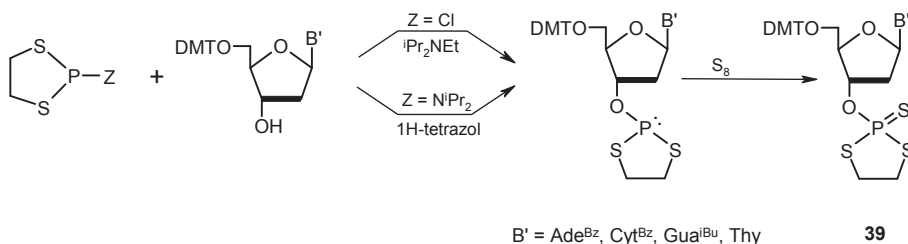


Schemat 15. Oksatiafosfolanowa metoda stereoselektywnego tworzenia internukleotydowego wiązania tiofosforanowego (na przykładzie reakcji rozdzielonych na diastereomery niepodstawionych oksatiafosfolanów 33)

Scheme 15. Oxathiaphospholane method of stereoselective formation of internucleotide phosphorothioate linkage (exemplified by reaction of separated diastereomers of nonsubstituted oxathiaphospholanes 33)

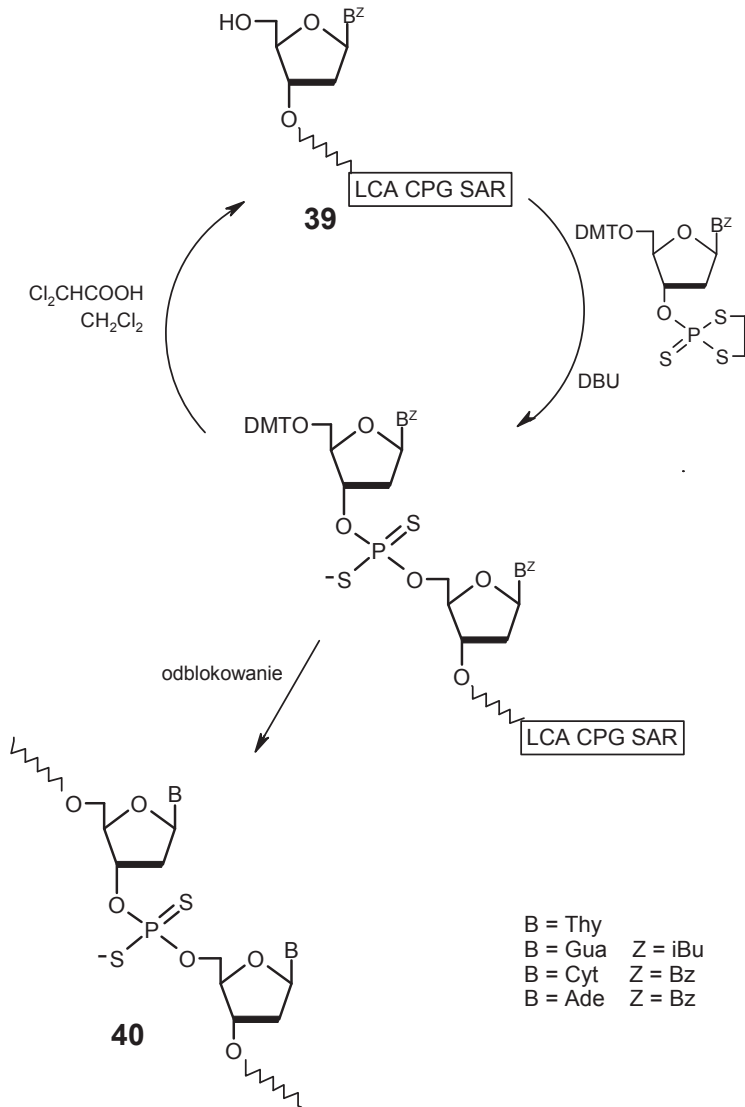
Celem uniknięcia częściowej degradacji łańcucha łączącego rosnący oligonukleotyd z nośnikiem przez obecny w wysokim stężeniu DBU, w metodzie oksatiafosfolanowej, jako nośnik, stosuje się szkło porowate z linkerem zawierającym cząsteczkę sarkozyny (LCA CPG SAR) [28]. Poza stereokontrolowaną syntezą tiofosforanowych analogów oligonukleotydów, metodę oksatiafosfolanową wykorzystano także do stereoselektywnych syntez tiofosforanów dirybonukleozydów [29], tiofosforanowych analogów dinukleotydów zawierających nukleozydy LNA [30], jak również analogów oligonukleotydów zawierających znakowane izotopem ^{18}O grupy tiofosforanowe i/lub fosfodiesterowe [31]. Ponadto, z użyciem metody oksatiafosfolanowej, zsyntetyzowano również tiofosforany nukleozydów i polioli [32], tiofosforany prenoli [33], 5'-*O*-koniugaty oligonukleotydów z lipofilowymi alkoholami [34] oraz z estrami aminokwasów [35], 5'-*O*-(1-tiotrifosforany) nukleozydów [36], amidofosforanowe [37] i boranofosforanowe pochodne dinukleotydów [38], oraz selenofosforanowe pochodne oligonukleotydów [39].

Modyfikacja struktury oksatiafosfolanowych połączeń nukleozydów poprzez zastąpienie endocyklicznego atomu tlenu siarką wprowadziła do zestawu cyklicznych, 5-członowych odczynników fosforylujących połączenia *ditiafosfolanowe* (**39**), które można otrzymać w sposób podobny jak analogiczne pochodne oksatiafosfolanowe (Schemat 16) [40].



Schemat 16. Synteza nukleozydowych prekursorów ditiafosfolanowych **39**
Scheme 16. The synthesis of nucleoside dithiophospholane precursors **39**

Nukleozydowe połączenia 5'-*O*-DMT-3'-*O*-ditiafosfolanowe **39** zostały wykorzystane do syntezy ditiofosforanowych pochodnych oligonukleotydów (**40**) w sposób przedstawiony na Schemacie 17 [41], przy czym należy podkreślić, że w syntezie tej nie występuje element chiralności atomu fosforu ani w ditiafosfolanowym prekursorze **39**, ani w produkcie **40**. Warunki prowadzenia syntezy *ditiafosfolanowej* są zbliżone do metody oksatiafosfolanowej, z DBU jako najlepszym aktywatorem reakcji kondensacji, oraz z kuleczkami LCA CPG SAR, jako nośnikiem [41]. Nukleozydowe pochodne 3'-*O*-acetylo-5'-*O*-ditiafosfolanowe (**41**) zostały wykorzystane do syntezy 5'-*O*-(1,1-diotrifosforanów) nukleozydów [42], natomiast zarówno związki **39**, jak i **41** wykorzystano do otrzymywania, odpowiednio, 3'-*O*- oraz 5'-*O*-ditiofosforanowych pochodnych nukleozydów [43]. Stosując wariant metody ditiafosfolanowej zsyntetyzowano również cykliczny 3',5'-ditiofosforan adenozyzny [44].

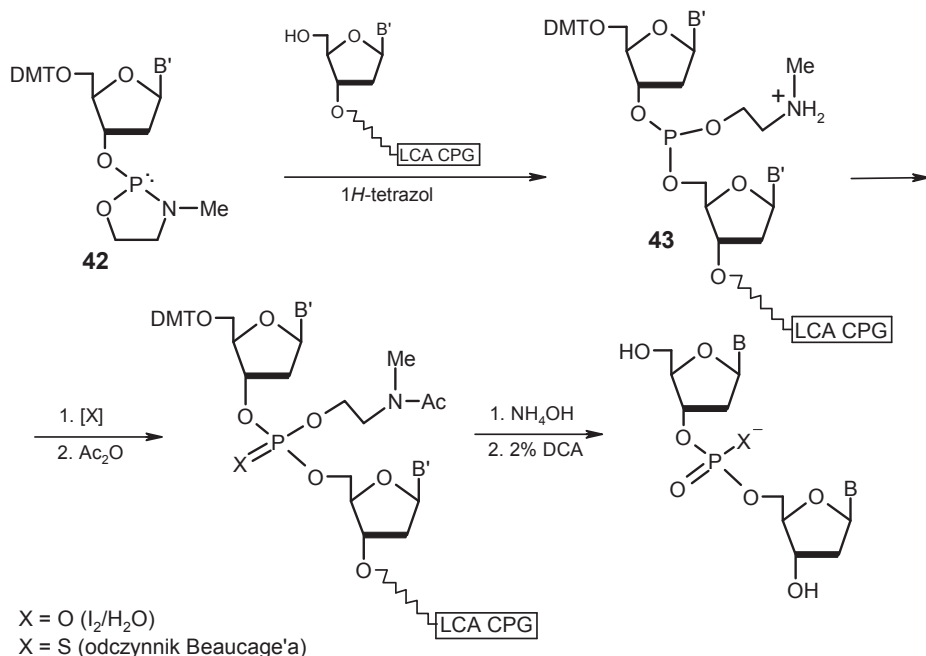


Schemat 17. Ditiafosfolanowa metoda syntezy ditiofosforanowych analogów oligonukleotydu z ditiafosfolanowych prekursorów **39**

Scheme 17. Dithiaphospholane method of the synthesis of oligo(nucleoside phosphorodithioate)s from dithiaphospholane precursors **39**

W drugiej połowie lat 90. ukazał się cykl prac Agrawala i współpracowników, którzy jako substraty do tworzenia wiązania internukleotydu (fosfordiestrowego bądź tiofosforanowego), wykorzystali pochodne nukleozydo-3'-*O*-oksazafosfolidynowe [45–47]. W pierwszym wariantcie tej metody autorzy wykorzystali niepodstawione pochodne 3-metylo-1,3,2-oksazafosfolidyny **42** [45],

które są cyklicznymi odpowiednikami substratów stosowanych w klasycznej metodzie amidofosforynowej [5]. Synteza dinukleotydu na nośniku LCA CPG przebiega zgodnie ze Schematem 18.



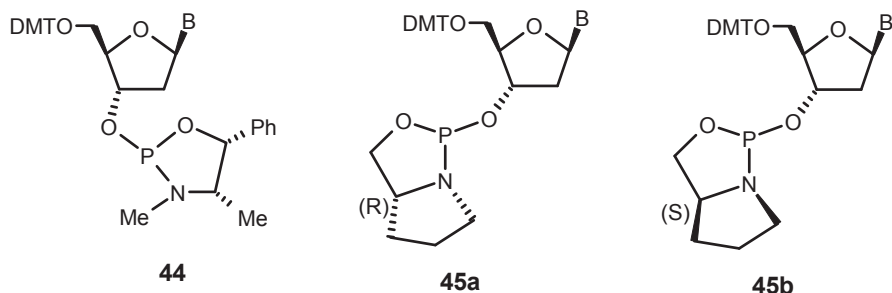
Schemat 18. Synteza dinukleotydów fosfodiestrowych i tiofosforanowych w oparciu o nukleozydowe pochodne 3-metylo-1,3,2-oksazafosfolidyny **42**

Scheme 18. The synthesis of phosphodiester and phosphorothioate dinucleotides from nucleoside 3-methyl-1,3,2-oxazaphospholidine derivatives **42**

Reakcja kondensacji jest katalizowana tetrazolem aktywującym endocykliczny atom azotu w substracie **42**, co prowadzi do rozerwania pierścienia oksazolidynowego z utworzeniem związku pośredniego **43**, który jest następnie przekształcany w pochodną czterowiązalnego fosforu, poprzez utlenienie bądź usiarczenie, oraz *N*-acetylowany za pomocą aktywowanego bezwodnika octowego („*capping*”). Acetylowanie chroni aktywną grupę aminową przed niepożądanymi reakcjami ubocznymi, zwłaszcza przy syntezie dłuższych fragmentów. Wielokrotne powtórzenie powyższej procedury prowadzi do oligonukleotydów, które są odblokowywane roztworem amoniaku w podwyższonej temperaturze. Wraz z usunięciem standardowych grup acylowych, chroniących funkcje aminowe zasad nukleinowych, następuje również odblokowanie internukleotydujowej grupy fosforanowej (tiofosforanowej), połączone z eliminacją *N*-metyloazarydyny.

Powyższą procedurę zastosowano z powodzeniem do syntezy niemodyfikowanych oligonukleotydów oraz ich analogów tiofosforanowych (w postaci mieszaniny diastereomerów).

Agrawal i współpracownicy podjęli również próby zastosowania pochodnych oksazafosolidynowych, zawierających dodatkowo centra asymetrii, do stereokontrolowanej syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów. W tym celu zsyntetyzowano pochodną 1*R*,2*S*-efedryny **44** oraz bicykliczne pochodne *R*(-)- oraz *S*(+)-2-pirolidynometanolu **45a** i **45b** (Rys. 2) [46].

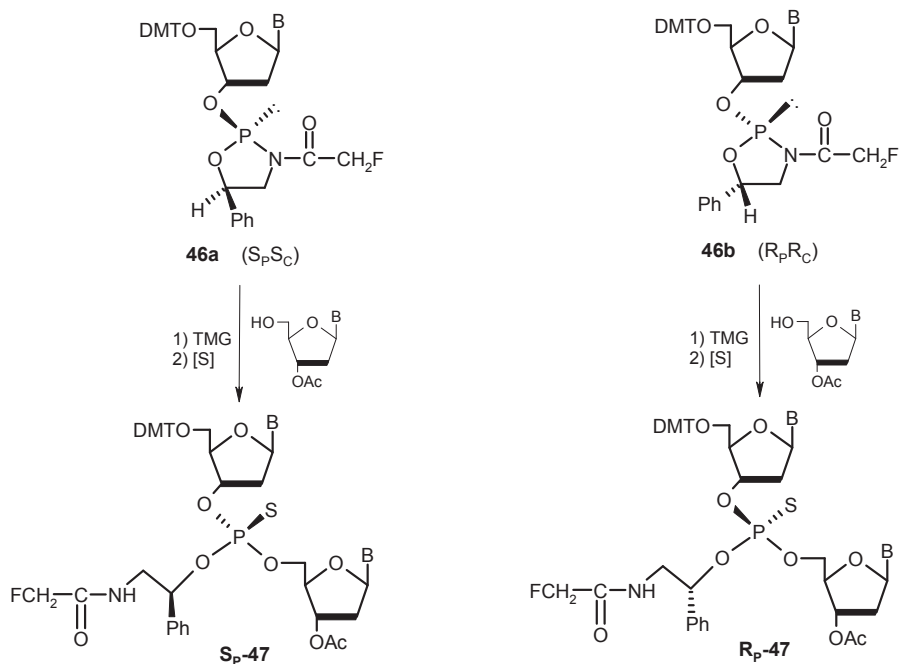


Rysunek 2. Substraty do stereoselektywnej syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów metodą oksazafosolidynową

Figure 2. Substrates for stereoselective synthesis of oligo(nucleoside phosphorothioate)s by oxazaphospholidine method

W przypadku zastosowania bicyklicznych pochodnych **45a,b**, uzyskano znaczne wzbogacenie diastereomeryczne na każdym internukleotydowym wiązaniu tiofosforanowym w tworzącym się oligonukleotydzie (stosunek diastereomerów od 86/14 do 93/7), natomiast pochodna efedryny nie pozwoliła na otrzymanie diastereomerycznie wzbogaconego dinukleotydu [47].

Znacznie bardziej efektywna okazała się strategia zastosowana do stereokontrolowanej syntezy oligo(nukleozydotiofosforanów przez Beaucage i współpracowników [48]. Jako substraty, autorzy zastosowali rozdzielone chromatograficznie 3'-*O*-nukleozydowe pochodne SPSC- oraz RPRC-3-fluoroacetylo-5-fenilo-oksazafosolidyny **46a,b** (Schemat 19). Związki te reagują w pełni stereospecyficznie wobec tetrametyloguaniidyny (TMG) z 5'-OH-nukleozydami, dając po usiarczeniu odczynnikiem Beaucage z wysoką wydajnością triestry tiofosforanowe **47**, które mogą być odblokowane roztworem amoniaku do połączeń zawierających internukleotydowe wiązanie tiofosforanowe o pełnej czystości diastereomerycznej. Wykorzystując powyższą procedurę, autorom udało się otrzymać diastereomerycznie czyste dodekatiofosforany tymidyłowe [48], jednak rozszerzenie metody na pochodne innych nukleozydów nie powiodło się.

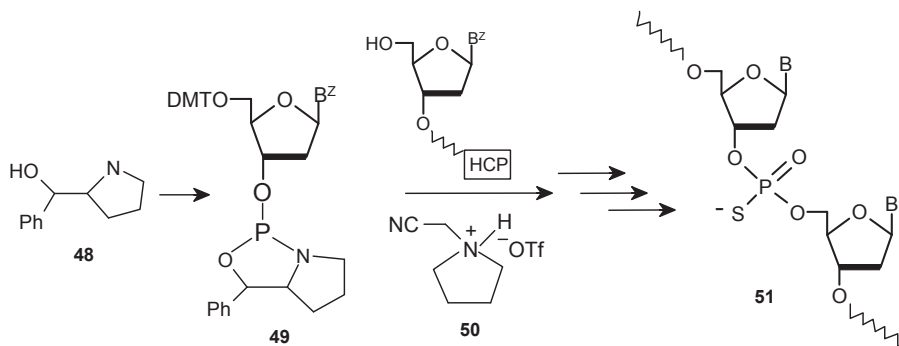


Schemat 19. Stereokontrolowana synteza oligotiofosforanów tymidylowych z diastereomerycznie czystych 3'-O-tymidylowych pochodnych 3-fluoroacetylo-5-fenyloksazafosfolidyny (**46a,b**)

Scheme 19. The sterecontrolled synthesis of oligo(thymidine phosphorothioate)s from diastereomerically pure 3'-O-thymidyl derivatives of 3-fluoroacetyl-5-phenylloxazaphospholidine (**46a,b**)

Pomimo niezbyt zachęcających doświadczeń Agrawala [46, 47], chiralne pochodne oksazafosfolidynowe ostatnio zostały z powodzeniem wykorzystane do stereokontrolowanej syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów przez Wadę i współpracowników [49]. Punktem wyjścia były enancjomery $\alpha R,2S$ - oraz $\alpha S,2R$ -1-fenylpirolidynometanolu (**48**) (otrzymane z enancjomerów proliny), które za pośrednictwem odpowiednich chlorofosforanów były przekształcone w bicykliczne *trans*-nukleozydo-3'-O-oksazafosfolidyny **49**. Związki te są poddawane reakcji w roztworze acetonitrylowym z nukleozydami bądź oligonukleotydami posiadającymi wolną 5'-hydroksylową funkcję wobec aktywatora, którym jest w tym przypadku trifluorometanosulfonian (*N*-cyjanometylo)pirolidoniowy (**50**) (Schemat 20). Nukleozydy (bądź rosnące oligonukleotydy) przyłączone są do wysokousieciowanego polistyrenu (HCP), pełniącego funkcję nośnika w syntezie na fazie stałej. Reakcja tworzenia wiązania internukleotydogo przebiega stereospecyficznie (> 99%), dając pochodną fosforynową, która po trifluoroacetylacji, usiarczeniu i detrytylacji daje bez utraty chiralności produkt do dalszej rozbudowy łańcucha oligonukleotydogo w kierunku 5'. Usunięcie grup ochronnych (w tym *N*-trifluoroacetylowanej reszty 1-fenylpirolidynometanolu) oraz odcięcie od nośnika przebiega w stężonym, wodnym roztworze amoniaku w podwyższonej

temperaturze, prowadząc do stereoregularnych tiosforanowych analogów oligonukleotydów (**51**) o założonej sekwencji zasad i konfiguracji poszczególnych wiązań internukleotydydowych. Przewagą fosfolidynowej metody Wady [49], w odniesieniu do oksatiafosfolanowej metody syntezy stereoregularnych tiosforanowych analogów oligonukleotydów [27], jest zastosowanie handlowo dostępnych, chiralnych substratów (enancjomery proliny) w miejsce trudnych do syntezy i rozdzielania chromatograficznego nukleozydowych prekursorów oksatiafosfolanowych.



Schemat 20. Zastosowanie pochodnych proliny do „fosfolidynowej” syntezy stereoregularnych tiosforanowych analogów oligonukleotydów przez Wadę i in. [49]

Scheme 20. Application of proline derivatives for the synthesis of stereoregular oligo(nucleoside phosphorothioate)s by Wada et al. [49]

PODSUMOWANIE

Cykliczne, 5-członowe związki trój- i czterokoordynacyjnego fosforu stanowią ważną grupę połączeń fosforoorganicznych z uwagi na ich zwiększoną reaktywność wobec odczynników nukleofilowych, spowodowaną napięciem sterycznym pięcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego, uwalnianym w momencie tworzenia związków pośrednich z pięciowiązalnym atomem fosforu (problem ten był analizowany od strony teoretycznej przez Westheimera). Związki te znalazły zastosowanie do syntezy takich biofosforanów, jak pochodne fosfolipidowe oraz fosforany nukleozydów, jednak pomimo szeroko prowadzonych prac (zwłaszcza w zespołach Ugiego i Ramireza), ich przydatność do wydajnego tworzenia internukleotydydowego wiązania fosfodiestrowego była ograniczona. Większe powodzenie w tym względzie uzyskano stosując 5-członowe P-chiralne związki fosforoorganiczne do syntezy stereoregularnych tiosforanowych analogów oligonukleotydów. Przez wiele lat jedynym sposobem chemicznej syntezy tych połączeń była wprowadzona w 1991 roku przez Steca i współpracowników metoda oksatiafosfolanowa, wykorzystująca jako prekursorzy 2-tiono-1,3,2-oksatiafosfolany odpowiednio chronionych nukleozydów. Modyfikacje tego podejścia pozwoliły zastosować je do syntezy innych analogów

nukleotydów zawierających grupę tiofosforanową, a także pochodnych nukleotydowych nie zawierających siarki. Dalsza modyfikacja metody oksatiafosfolanowej doprowadziła do zaproponowania tzw. metody ditiafosfolanowej, umożliwiającej wydajną syntezę analogów nukleotydów i oligonukleotydów zawierających grupę ditiofosforanową. Alternatywne podejścia do syntezy stereoregularnych tiofosforanowych analogów oligonukleotydów, wykorzystujące P-chiralne pochodne oksazafosfolidynowe, początkowo nie dawały spodziewanych rezultatów (prace zespołów Agrawala i Beaucage), jednak metoda opracowana w 2008 roku przez Wadę i współpracowników spełnia wszystkie warunki stereokontrolowanej syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] F.H. Westheimer, *Science*, 1987, **235**, 1173.
- [2] (a) A.M. Michelson, A.R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2632. (b) R.H. Hall, A.R. Todd, R.F. Webb, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3291.
- [3] (a) H.G. Khorana, G.M. Tener, J.G. Moffat, E.H. Pol, *Chem. Ind.*, 1956, 1523. (b) K.L. Agrawal, A. Yamazaki, P.J. Cashion, H.G. Khorana, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, **11**, 451.
- [4] C.B. Reese, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 3851.
- [5] (a) S.L. Beaucage, R.P. Iyer, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 2223. (b) J. Michalski, W. Dąbkowski, *Top. Curr. Chem.*, 2004, **232**, 93.
- [6] (a) P. Garegg, T. Regberg, J. Stawiński, R. Strömberg, *Chem. Scripta*, 1986, **26**, 59. (b) B. Froehler, P.G. Ng, M. Matteucci, *Nucl. Acids Res.*, 1986, **14**, 5399.
- [7] (a) J.G. Moffatt, H.G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 649. (b) A.M. Michelson, *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, **91**, 1.
- [8] (a) M. Smith, G.I. Drummond, H.G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 698. (b) R.K. Borden, M. Smith, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 3247.
- [9] I. Lindh, J. Stawiński, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1338.
- [10] P.C. Wong, A.W. Murray, *Biochemistry*, 1969, **8**, 1608.
- [11] J. Micklefield, *Curr. Med. Chem.*, 2001, **8**, 1157.
- [12] G.M. Tener, H.G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5349.
- [13] F.H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.*, 1968, **1**, 70.
- [14] T.A. Khwaja, C.B. Reese, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 3446.
- [15] T.T. Nguyen, P. Chabrier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, 667.
- [16] V.A. Vaver, T.N. Simonova, G.R. Titeeva, *Bioorg. Khim.*, 1980, **6**, 146.
- [17] (a) E. Hasegawa, K. Eshima, Y. Matsushita, E. Tsuchida, *Synthesis*, 1987, 60. (b) M.H. Marx, C. Piantadosi, A. Nosedà, L.W. Daniel, E.J. Modest, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 858. (c) W. Yuan, R.J. Berman, M.H. Gelb, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 8071. (d) S.K. Bhatia, J. Hajdu, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 271. (e) B. Garrigues, G. Bertrand, D. Frehel, J.P. Maffrand, *Phosphorus & Sulfur*, 1984, **21**, 171.
- [18] M. Szczepaniak, L. Desaubry, R. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7455.
- [19] I. Kodaira, T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 2903.
- [20] (a) C. McGuigan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 533. (b) K.S. Bruzik, G. Salamończyk, W.J. Stec, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 2368. (c) B. Swords, *Synthesis*, 1993, 133.
- [21] (a) M.S. Anson, C. McGuigan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1275. (b) C. McGuigan, M.S. Anson, B. Swords, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1992, 2075.

- [22] W. Richter, R. Karl, I. Ugi, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 3167.
- [23] P. Jacob, W. Richter, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.*, 1991, 519.
- [24] S. Hünsch, W. Richter, I. Ugi, J. Chattopadhyaya, *Liebigs Ann. Chem.*, 1994, 269.
- [25] N. Puri, S. Hünsch, S. Sund, I. Ugi, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 2991.
- [26] (a) F. Ramirez, S.B. Mandal, J.F. Marecek, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2008. (b) J. Götz, I. Ugi, *Heterocycles*, 1984, **21**, 265.
- [27] (a) W.J. Stec, A. Grajkowski, M. Koziolkiewicz, B. Uznański, *Nucl. Acids Res.*, 1991, **19**, 5883. (b) W.J. Stec, A. Grajkowski, B. Karwowski, A. Kobyłańska, M. Koziolkiewicz, K. Misiura, A. Okruszek, A. Wilk, P. Guga, M. Boczkowska, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 12019. (c) W.J. Stec, B. Karwowski, M. Boczkowska, P. Guga, M. Koziolkiewicz, M. Sochacki, M.W. Wiczorek, J. Błaszczak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 7156.
- [28] T. Brown, C.E. Pritchard, G. Turner, S.A. Salisbury, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 891.
- [29] A. Sierzchała, A. Okruszek, W.J. Stec, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 6713.
- [30] B. Karwowski, A. Okruszek, J. Wengel, W.J. Stec, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 1001.
- [31] P. Guga, K. Domański, W.J. Stec, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, **40**, 610.
- [32] M. Olesiak, D. Krajewska, E. Wasilewska, D. Korczyński, J. Baraniak, A. Okruszek, W.J. Stec, *Synlett.*, 2002, 967.
- [33] K. Żmudzka, B. Nawrot, T. Chojnacki, W.J. Stec, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1385.
- [34] A. Kobyłańska, A. Okruszek, W.J. Stec, *Nucleosides & Nucleotides*, 1998, **17**, 1977.
- [35] J. Baraniak, R. Kaczmarek, W.J. Stec, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9139.
- [36] K. Misiura, D. Szymanowicz, W.J. Stec, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2217.
- [37] J. Baraniak, D. Korczyński, W.J. Stec, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 4533.
- [38] A. Okruszek, A. Sierzchała, K. Żmudzka, W.J. Stec, *Nucleosides, Nucleotides & Nucl. Acids*, 2001, **20**, 1843.
- [39] P. Guga, A. Maciaszek, W.J. Stec, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3901.
- [40] (a) A. Sierzchała, Praca doktorska, CBMM PAN Łódź, 1996. (b) M. Olesiak, Praca doktorska, CBMM PAN Łódź, 2004.
- [41] (a) A. Okruszek, A. Sierzchała, M. Sochacki, W.J. Stec, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7585. (b) A. Okruszek, A. Sierzchała, K.L. Fearon, W.J. Stec, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6998.
- [42] A. Okruszek, M. Olesiak, J. Balzarini, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 3850.
- [43] A. Okruszek, M. Olesiak, D. Krajewska, W.J. Stec, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2269.
- [44] J. Baraniak, W.J. Stec, *Reviews on Heteroatom Chem.*, 1993, **8**, 143.
- [45] R.P. Iyer, D. Yu, T. Devlin, N.H. Ho, S. Agrawal, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5388.
- [46] R.P. Iyer, D. Yu, N.H. Ho, W. Tan, S. Agrawal, *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, **6**, 1051.
- [47] M.J. Guo, D. Yu, R.P. Iyer, S. Agrawal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 2539.
- [48] A. Wilk, A. Grajkowski, L.R. Phillips, S.L. Beaucage, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2149.
- [49] N. Oka, M. Yamamoto, T. Sato, T. Wada, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 16031.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 marca 2009

**WĘGLE AKTYWNE JAKO MATERIAŁ
ELEKTRODOWY DLA KONDENSATORÓW
ELEKTROCHEMICZNYCH**

**ACTIVE CARBONS AS ELECTRODE MATERIAL
FOR ELECTROCHEMICAL CAPACITORS**

Piotr Nowicki*, Helena Wachowska

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
Zakład Chemii i Technologii Węgla
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Abstract

Wprowadzenie

1. Kondensatory elektrochemiczne – budowa i działanie
2. Wykorzystanie węgla aktywnych w kondensatorach
3. Efekty pseudopojemnościowe w kondensatorach
4. Zastosowanie kondensatorów elektrochemicznych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Piotr Nowicki jest adiunktem w Zakładzie Chemii i Technologii Węgla na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Stopień magistra uzyskał w 2004 r., a tytuł doktora w 2008 r. na Wydziale Chemii UAM.

Jego tematyka badawcza koncentruje się wokół wytwarzania i badania właściwości fizyko-chemicznych nowych rodzajów sorbentów węglowych, ze szczególnym uwzględnieniem węgla aktywnych modyfikowanych azotem.

Jest współautorem 24 publikacji w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz 28 prezentacji na konferencjach krajowych i zagranicznych.



Prof. dr hab. Helena Wachowska jest kierownikiem Zakładu Chemii i Technologii Węgla na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Stopień magistra uzyskała w 1963 r., doktora – 1970, dr hab. – 1981, tytuł naukowy profesora – 1996, od 2003 jest profesorem zwyczajnym.

Główne zainteresowania naukowe to chemia i technologia węgla, technologia chemiczna oraz preparatyka węgla aktywnych, ich modyfikacja, charakterystyka i zastosowanie (m.in. w ochronie środowiska i elektrochemii). Jest autorką i współautorką ponad 120 artykułów naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz ponad 110 komunikatów i referatów na konferencjach krajowych i zagranicznych.

ABSTRACT

Electrochemical capacitors (also known as supercapacitors, ultracapacitors or electric double-layer capacitors) have been extensively investigated at a number of research centres in the world. The main reason of this interest is the possibility of their use as an alternative or complement to other electric energy storage or generation devices, e.g. batteries or fuel cells as well as their potential applications in many fields including surge-power delivery devices for electric vehicles, backup-power storage for calculators, starting power for fuel cells, etc. [1].

Research concerning electrochemical capacitors is presently divided into two main areas: (a) the redox supercapacitors (also called pseudocapacitors) and (b) the electrochemical double layer capacitors (EDLC) [2].

Development of electrochemical capacitors is connected with a search of optimal electrode materials able to a high, efficient accumulating of electrical energy, high dynamic of charge exchange with a simultaneous long durability [3].

The most widely used materials for electrochemical capacitors are active carbons. This is due to their unique physico-chemical properties such as: high electrical and thermal conductivity, low density, high corrosion resistance, well developed surface area, controlled porosity as well as availability and relatively low cost [2, 4].

This paper presents the review of literature on the influence of the physico-chemical properties of active carbons on their capacitance parameters. Much attention has been paid to the redox supercapacitors.

Keywords: active carbons, chemical treatment, surface functional groups, electrochemical capacitor, pseudocapacitance

Słowa kluczowe: węgle aktywne, modyfikacje chemiczne, powierzchniowe grupy funkcyjne, kondensator elektrochemiczny, pseudopojemność

WPROWADZENIE

Zmniejszające się ciągle zasoby nieodnawialnych nośników energii oraz wzrost zanieczyszczenia środowiska naturalnego, będący efektem ich przetwórstwa i spalania, uzasadniają poszukiwanie nowych i ekologicznych źródeł energii. Jednym z bardziej atrakcyjnych rozwiązań jest wykorzystanie elektrochemicznych sposobów magazynowania energii elektrycznej [1–4]. Energia może być magazynowana pośrednio jako energia chemiczna w bateriach oraz bezpośrednio w sposób elektrostatyczny, czyli w postaci ładunków dodatnich i ujemnych zgromadzonych w kondensatorach elektrochemicznych, nazywany również niefaradajowskim sposobem magazynowania energii [5].

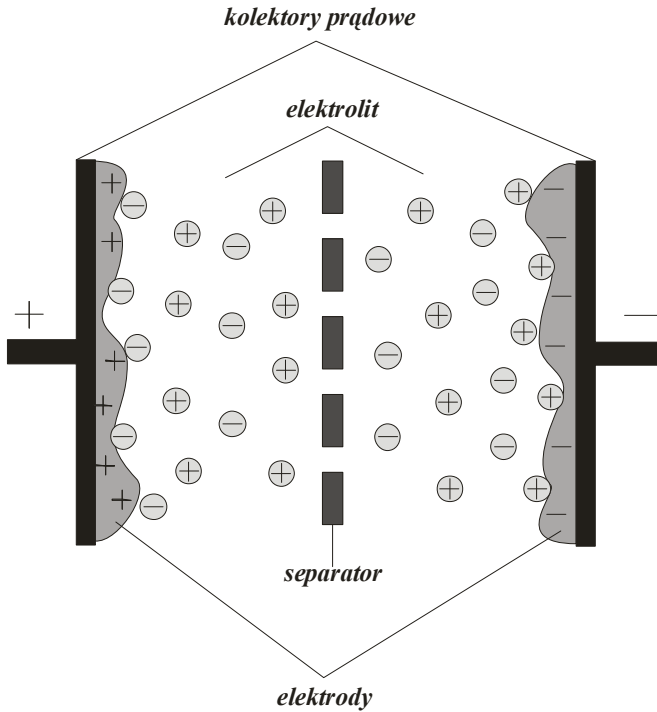
1. KONDENSATORY ELEKTROCHEMICZNE – BUDOWA I DZIAŁANIE

Kondensatory elektrochemiczne (nazywane również kondensatorami podwójnej warstwy elektrycznej lub superkondensatorami) to nowa generacja urządzeń służących do magazynowania energii elektrycznej. Ich działanie polega na elektrostatycznym kumulowaniu ładunków elektrycznych w podwójnej warstwie elektrycznej tworzącej się na granicy faz elektrolit–elektroda. Wśród urządzeń do magazynowania energii zajmują one miejsce pośrednie pomiędzy konwencjonalnymi kondensatorami dielektrycznymi i bateriami [1].

W zależności od sposobu akumulacji ładunku elektrycznego, kondensatory elektrochemiczne można podzielić na dwie grupy [5]:

- kondensatory podwójnej warstwy elektrycznej (EDLC),
- pseudokondensatory, w których oprócz oddziaływań elektrostatycznych, zachodzą również odwracalne procesy faradajowskie (efekty pseudopojemnościowe), znacznie zwiększające pojemność i moc układu.

Budowę i schemat działania kondensatora elektrochemicznego przedstawiono na Rysunku 1. W wyniku przyłożenia napięcia do okładzin kondensatora, na każdej z elektrod tworzy się podwójna warstwa elektryczna, w której magazynowany jest ładunek. Podczas procesu wyładowania warstwa ta ulega destrukcji i ładunek jest uwalniany. Ani podczas procesu ładowania, ani wyładowywania kondensatora materiał elektrodowy nie ulega żadnym przemianom chemicznym, dzięki czemu można go stosować podczas bardzo wielu cykli ładowania i rozładowania (nawet 10^6).



Rysunek 1. Schemat kondensatora elektrochemicznego
Figure 1. Scheme of electrochemical capacitor

Pojemność kondensatora elektrochemicznego (C) wyraża się w podobny sposób jak dla kondensatora dielektrycznego, równanie (1) [6],

$$C = \frac{Q}{V} = \varepsilon \cdot \frac{S}{d} [\text{F}] \quad (1)$$

gdzie Q to ładunek zgromadzony na okładzinach [C], V – napięcie przyłożone do okładzin kondensatora [V], ε – przenikalność elektryczna [F/m], S - powierzchnia okładziny [m^2], d – grubość podwójnej warstwy elektrycznej [m].

Podwójna warstwa elektryczna tworzy się na każdej z elektrod kondensatora elektrochemicznego, dlatego też można go traktować jako układ dwóch szeregowo połączonych kondensatorów, a całkowitą pojemność takiego układu wyrazić równaniem (2) [6],

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2}, \quad (2)$$

gdzie C_1 i C_2 to pojemności poszczególnych elektrod kondensatora wyrażone w faradach.

Ilość energii elektrycznej zgromadzonej w kondensatorze elektrochemicznym (E) jest wprost proporcjonalna do jego pojemności (C) i napięcia (V), zgodnie z równaniem (3),

$$E = \frac{1}{2} \cdot CV^2 \quad (3)$$

natomiast maksymalną moc kondensatora P_{\max} można wyznaczyć z równania (4),

$$P_{\max} = \frac{V^2}{4 \cdot R_s}$$

gdzie R_s to opór wewnętrzny [1].

W przypadku kondensatorów elektrochemicznych istnieje kilka przyczyn powstawania oporu wewnętrznego, których sumaryczny wpływ oznacza się jako ekwiwalentną rezystancję szeregową (ESR), która powoduje zwiększenie impedancji (oporu pozornego) podczas pracy kondensatora, a więc także straty energii oraz obniżenie jego skuteczności [7].

Bardzo duży wpływ na skuteczność pracy kondensatora elektrochemicznego ma rodzaj elektrolitu [1]. Do budowy kondensatorów wykorzystuje się zarówno elektrolity wodne, jak i aprotyczne (organiczne). Elektrolity wodne, np. wodne roztwory H_2SO_4 , HCl, NaOH i KOH charakteryzują się wysokim przewodnictwem jonowym (do 1 S/cm) i niskim kosztem produkcji oraz są przyjazne dla środowiska naturalnego. Ich wadą jest jednak bardzo wąski zakres potencjału roboczego, nie przekraczający z reguły 1 V. Jest to spowodowane niskim potencjałem rozkładu wody, wynoszącym 1,23 V.

Znacznie szerszy zakres napięciowy pracy kondensatora (około 2,5–3 V), a co za tym idzie, większa gęstość zmagazynowanej energii (o jeden rząd wielkości), są możliwe przy zastosowaniu elektrolitów organicznych, np. roztworów czwartorzędowych soli amoniowych w acetonitrylu lub węglanie propylenu. Elektrolity organiczne mają jednak niskie przewodnictwo (zazwyczaj około 0,05 S/cm), co przyczynia się do wzrostu ESR (rezystencji wewnętrznej) i w konsekwencji do obniżenia maksymalnej mocy kondensatora. Inne mankamenty elektrolitów organicznych to niestabilność w obecności elektrod węglowych i szkodliwość dla środowiska naturalnego [6].

W ostatnim czasie pojawiły się także doniesienia literaturowe na temat wykorzystania cieczy jonowych jako elektrolitów dla kondensatorów elektrochemicznych [8–10]. Są to elektrolity o szerokim zakresie napięciowym pracy kondensatora, przekraczającym nawet 4 V [11], w temperaturze pokojowej są cieczami, a więc nie wymagają użycia dodatkowych rozpuszczalników, przez co są bardziej ekologiczne niż pozostałe elektrolity organiczne [10].

2. WYKORZYSTANIE WĘGLI AKTYWNYCH W KONDENSATORACH

Nie mniej ważnym parametrem wpływającym na skuteczność pracy kondensatora elektrochemicznego jest rodzaj materiału użytego do budowy elektrod. Najczęściej stosowanymi obecnie materiałami elektrodowymi są węgle aktywne, co wynika z ich dostępności, niskiego kosztu produkcji, silnie rozwiniętej powierzchni właściwej, wysokiego przewodnictwa elektrycznego i cieplnego, wysokiej odporności na korozję [2, 4, 6] oraz możliwości pracy zarówno w różnych środowiskach (od silnie kwasowego do silnie zasadowego), jak i w szerokim zakresie temperatur [3].

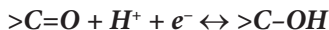
Silnie rozwinięta powierzchnia właściwa jest jednym z głównych czynników wpływających na wielkość pojemności kondensatora i ilość energii, którą można w nim zmagazynować [12]. Bardzo często, w przypadku węgla aktywnych o bardzo silnie rozwiniętej powierzchni rzeczywistej, nie obserwuje się liniowej zależności pomiędzy pojemnością, a wielkością powierzchni S_{BET} , czyli powierzchni właściwej wyznaczonej metodą Brunauera, Emmetta i Tellera. Jest to spowodowane występowaniem w nich bardzo wąskich mikroporów, które są niedostępne dla jonów elektrolitu (efekt sit molekularnych) [6]. Z badań Eliada i in. [13] wynika, że efekt ten się pojawia, gdy średnica porów węgla aktywnego jest zbliżona do rozmiaru jonów elektrolitu (zazwyczaj poniżej 0,58 nm). Przyczyną tego zjawiska jest fakt, że wszystkie kationy jedno- i dwuwartościowe oraz anion siarczanowy(VI) w środowisku wodnym ulegają elektroadsorpcji w porach elektrody w formie hydratowanej, co znacznie zwiększa ich rozmiar. Efekt sita molekularnego jest jeszcze silniej zaznaczony w przypadku elektrolitów aprotycznych, w których solwatowane jony mają jeszcze większą średnicę [6].

Według Barbieriego i in. [14], brak liniowej zależności pomiędzy wielkością powierzchni właściwej i pojemnością kondensatora może być także spowodowany przez zbyt małą grubość ścianek porów występujących w strukturze materiału elektrodowego. Wzrost stopnia aktywacji materiału węglowego powoduje bowiem silniejsze rozwinięcie powierzchni właściwej oraz struktury porowatej, a zarazem przyczynia się do zmniejszenia grubości ścian porów [6]. W przypadku, gdy średnica ścianek porów wynosi poniżej 1 nm, następuje ograniczenie powierzchni zdolnej do gromadzenia ładunku, przez co nie obserwuje się dalszej poprawy charakterystyk pojemnościowych kondensatora, pomimo zwiększania powierzchni właściwej i objętości porów [14].

Badania Gryglewicz i in. [12] wykazały, że bardzo dobre charakterystyki pojemnościowe w środowisku wodnym uzyskuje się w przypadku węgla aktywnych o silnie rozwiniętej powierzchni właściwej, zawierających od 20 do 50% mezoporów, szczególnie małych mezoporów o średnicy 2–5 nm.

Według Raymundo-Pinero [6] zasadniczą rolę przy elektroadsorpcji jonów elektrolitu odgrywają mikropory, natomiast mezopory są niezbędne do szybkiego transportu jonów w głąb elektrody. Dlatego materiał o optymalnych charakterystykach pojemnościowych powinien charakteryzować się odpowiednio dobrą ilością mikroporów i mezoporów.

Z badań Frąckowiak i Beguina [3] wynika, że znaczną poprawę parametrów elektrochemicznych, osiąganych przez elektrody węglowe w środowisku wodnym, można uzyskać poprzez wprowadzenie tlenowych ugrupowań funkcyjnych o charakterze hydrofilowym. Prowadzi to do zwiększenia zwilżalności materiału węglowego, a tym samym poprawia jego dostępność dla elektrolitu [6]. Ugrupowania tlenowe mogą również uczestniczyć w procesach redoks zachodzących według równań:



powodując tym samym dodatkowy wzrost pojemności kondensatora na skutek udziału efektów pseudopojemnościowych. Reakcje te mają jednak charakter pseudoodwracalny i przy długiej, cyklicznej pracy kondensatora elektrochemicznego, efekty pseudopojemnościowe stopniowo ulegają osłabieniu [3].

Badania Hsieha i Tenga [15] wykazały, że obecność tlenowych grup funkcyjnych na powierzchni materiału węglowego może mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na charakterystyki pojemnościowe kondensatora. Z jednej strony pozwalają one na zwiększenie pojemności kondensatora nawet o 25%, z drugiej zaś powodują wzrost oporu wewnętrznego i prądu upływu.

Z badań Morimoto [16] oraz Azaisa ze współpracownikami [17] wynika, że ugrupowania tlenowe mają również negatywny wpływ na pracę kondensatorów elektrochemicznych w środowisku organicznym. Obecność grup tlenowych, np. karboksylowych, przyczynia się do dekompozycji rozpuszczalnika organicznego na powierzchni węgla aktywnego i blokowania porów przez produkty rozkładu, powodując tym samym obniżenie pojemności, a zarazem wzrost oporu wewnętrznego.

Bardzo ciekawy sposób poprawy charakterystyk pojemnościowych kondensatorów elektrochemicznych pracujących w środowisku organicznym zaproponowali Fang i współpracownicy [18]. Wykazali oni, że poprzez modyfikację powierzchni węgla aktywnego za pomocą oleinianu sodu można uzyskać materiały elektrodowe charakteryzujące się zwiększoną zwilżalnością wobec elektrolitów aprotycznych, znakomitą stabilnością podczas pracy cyklicznej, obniżoną opornością wewnętrzną oraz wyraźnie zwiększoną pojemnością właściwą.

Kolejną grupą materiałów węglowych, wykorzystywanych jako materiał elektrodowy dla kondensatorów elektrochemicznych, są węgle nanostrukturalne oraz nanorurki węglowe [6, 19, 20].

Szczególnie interesująca wydaje się możliwość wykorzystania w kondensatorach elektrochemicznych materiałów węglowych uzyskanych techniką odwzorowania [21–24]. Metoda ta polega na wprowadzeniu prekursora węglowego do matrycy nieorganicznej (np. mezoporowate krzemionki, zeolity, gliny, ily), przeprowadzeniu karbonizacji w wysokiej temperaturze, a następnie odzyskaniu węgla poprzez rozpuszczenie matrycy za pomocą kwasu fluorowodorowego lub wodorotlenku

sodu. Uzyskuje się w ten sposób materiały charakteryzujące się dobrze rozwiniętą powierzchnią właściwą oraz wąskim i ściśle określonym rozkładem porów [6].

Z badań Fuertesa i in. [23] wynika, że stosując technikę odwzorowania można uzyskać materiały węglowe o średnicy porów dopasowanej do rozmiaru jonów elektrolitu, w którym pracuje kondensator. Wpływa to korzystnie na poprawę parametrów pojemnościowych kondensatora, między innymi poprzez wzrost dynamiki wymiany ładunku oraz stwarza możliwość pracy przy wysokich natężeniach prądu. Badania te wykazały również, iż najlepsze charakterystyki pojemnościowe wykazują materiały zawierające mezopory o średnicy do 4 nm. Według autorów, mezoporowate węgle uzyskane techniką odwzorowania stanowią bardzo dobry materiał elektrodowy dla kondensatorów elektrochemicznych, pracujących w elektrolicie kwasowym lub organicznym.

Według Sevilli i in. [24], optymalnych materiałów elektrodowych dla kondensatorów elektrochemicznych (charakteryzujących się bardzo dobrymi charakterystykami pojemnościowymi) należy raczej poszukiwać wśród węgla aktywnych uzyskiwanych w konwencjonalnych warunkach karbonizacji i aktywacji, aniżeli wśród węgla uzyskanych techniką odwzorowania. Przemawiają za tym między innymi znacznie wyższe koszty produkcji tego typu materiałów [23]. Materiały węglowe o bardzo dobrych parametrach strukturalnych można również otrzymywać w wyniku aktywacji materiałów mezoporowatych [25] np. za pomocą KOH.

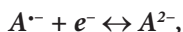
3. EFEKTY PSEUDOPOJEMNOŚCIOWE W KONDENSATORACH

Efekty pseudopojemnościowe są ściśle uwarunkowane powinowactwem chemicznym materiału, z którego wykonane są elektrody kondensatora, do jonów elektrolitu, które są na nich adsorbowane. Efekty te można zwiększyć poprzez wytworzenie na powierzchni elektrody grup funkcyjnych zawierających heteroatomy, przez pokrycie monowarstwą polimeru przewodzącego, a także przez wprowadzenie elektroaktywnych ugrupowań zawierających metale d-elektronowe (np. Ru, Mo, Ti, Mn) [26].

Wprowadzenie na powierzchnię elektrody heteroatomowych ugrupowań funkcyjnych, zmienia w znaczny sposób ich właściwości utleniająco-redukujące (elektrono-donorowe i akceptorowe), przez co wpływa na ich parametry pojemnościowe [6]. Grupy funkcyjne biorące udział w procesach redoks można wprowadzić na powierzchnię materiału elektrodowego między innymi poprzez utlenianie za pomocą tlenu, powietrza lub kwasu azotowego [27]. Prowadzi to do uzyskania materiału znacznie wzbogaconego w tlenowe ugrupowania funkcyjne, o zróżnicowanym charakterze chemicznym. Jest to jednak proces trudny do kontroli pod względem jakościowym i ilościowym. W procesie utleniania wytwarzane są także ugrupowania tlenowe, które wywierają niekorzystny wpływ na pracę kondensatora elektrochemicznego [6]. Z badań przeprowadzonych przez Bleda-Martinez i in. [28] wynika, że korzystny wpływ na parametry pojemnościowe węgla aktywnych wywie-

rają tylko ugrupowania fenolowe, eterowe, karbonylowe i chinonowe, które podczas obróbki termicznej ulegają rozkładowi z wydzieleniem CO. Natomiast grupy karboksylowe i laktonowe, rozkładające się z wydzieleniem CO₂, przyczyniają się do obniżenia pojemności materiałów węglowych.

Badania Bleda-Martinez i in. [29] wykazały także, że bardzo korzystny wpływ na pojemność węgla aktywnych mają ugrupowania bezwodnikowe, które ulegają rozkładowi z wydzieleniem zarówno CO, jak i CO₂. Jest to spowodowane tym, że podczas reakcji redoks, zachodzących według równań:



każda z grup bezwodnikowych wymienia dwa elektrony.

Według Nian i Tenga [30], negatywny wpływ ugrupowań tlenowych desorbujących jako CO₂, można przypisać blokowaniu przez nie dostępu do części porów, co utrudnia migrację ładunku i w konsekwencji prowadzi do obniżenia pojemności materiału węglowego.

Ruiz i współpracownicy [31] wykazali, że usunięcie grup karboksylowych i laktonowych z powierzchni węgla aktywnego poprzez obróbkę termiczną w temperaturze 600°C, w atmosferze beztlenowej, powoduje obniżenie jego pojemności o 8%, tj. wprost proporcjonalnie do zmian teksturalnych zachodzących podczas wygrzewania, zarówno w środowisku kwasowym, jak i zasadowym. Usunięcie grup eterowych, fenolowych i karbonylowych podczas wygrzewania węgla w temperaturze 1000°C powoduje obniżenie pojemności o 36% w elektrolicie kwasowym oraz o 25% w elektrolicie zasadowym, podczas gdy parametry strukturalne ulegają pogorszeniu zaledwie o 14%. Z badań tych wynika, iż efekty pseudopojemnościowe są generowane jedynie przez grupy tlenowe ulegające rozkładowi z wydzieleniem CO oraz że efekty te są silniej zaznaczone w środowisku kwasowym.

Efekty pseudopojemnościowe generowane przez tlenowe ugrupowania funkcyjne są jednak niestabilne, zwłaszcza w elektrolicie zasadowym, przez co podczas cyklicznej pracy kondensatora elektrochemicznego stopniowo zanikają [3].

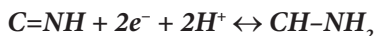
Drugim z heteroatomów, którego obecność w materiale elektrodowym sprzyja poprawie parametrów pojemnościowych kondensatora elektrochemicznego, jest azot [6]. Korzystny wpływ ugrupowań azotowych polega na poprawie zwilżalności materiału elektrodowego, zwiększeniu jego zdolności elektronodonorowych oraz generowaniu efektów pseudopojemnościowych.

Materiały elektrodowe wzbogacone w azot można uzyskać między innymi poprzez amoksydację materiałów węglowych [32–35] lub reakcję z mocznikiem [36, 37] lub amoniakiem, a także przez karbonizację i aktywację tworzyw sztucznych, zawierających w swej strukturze azot [38–41].

Z badań Frąckowiak i in. [42] wynika, że wartość pojemności uzyskiwanej przez azotowane węgle aktywne o porównywalnej powierzchni właściwej, w środo-

wisku kwasowym jest wprost proporcjonalna do ilości wprowadzonego azotu, podczas gdy w elektrolicie organicznym nie obserwuje się podobnej zależności. Wzrost pojemności, obserwowany w przypadku elektrolitu kwasowego, świadczy o znacznym wpływie efektów pseudopojemnościowych na wartość całkowitej pojemności materiału.

Poprawę parametrów pojemnościowych autorzy przypisują reakcjom redoks zachodzącym z udziałem grup azotowych, np. według równań [42]:



Z badań tych wynika również, że w przeciwieństwie do ugrupowań tlenowych, procesy redoks, w których uczestniczą azotowe grupy funkcyjne są w pełni odwracalne, przez co efekty pseudopojemnościowe generowane przez grupy azotowe są stabilne, nawet podczas bardzo długiej, cyklicznej pracy kondensatora elektrochemicznego (ponad 3000 cykli).

Z badań Loty i in. [43] wynika, że wkład efektów pseudopojemnościowych generowanych przez azot w całkowitą pojemność kondensatora zależy przede wszystkim od rodzaju wytworzonych grup funkcyjnych. Według autorów, najkorzystniej pod tym względem prezentuje się azot typu pirydynowego i azot czwartorzędowy wbudowany trwale w strukturę grafenową węgla, wykazujący silny charakter elektronodonorowy. Azot czwartorzędowy (N-Q) powoduje także znaczne zmiany w strukturze elektronowej węgla poprzez obniżenie pasma energetycznie wzbronionego pomiędzy najniższym nieobsadzonym orbitalem molekularnym (LUMO) i najwyższym obsadzonym orbitalem molekularnym (HOMO), przez co więcej jonów może ulec adsorpcji w podwójnej warstwie elektrycznej.

Badania przeprowadzone przez Jurewicza i in. [37, 44] wykazały, że udział efektów pseudopojemnościowych w całkowitej pojemności kondensatora elektrochemicznego zależy nie tylko od ilości i rodzaju ugrupowań funkcyjnych występujących na powierzchni materiału elektrodowego, ale również od biegunowości oraz środowiska pracy danej elektrody. Świadczy o tym fakt, iż elektrody ujemne, wykonane z materiałów węglowych zawierających azotowe grupy funkcyjne charakteryzują się znacznie wyższą pojemnością niż elektrody dodatnie wykonane z tych samych materiałów. Różnice te są szczególnie widoczne dla elektrolitu zasadowego. Natomiast w przypadku materiałów węglowych zawierających tlenowe grupy funkcyjne, efekty pseudopojemnościowe są znacznie bardziej zaznaczone w przypadku dodatniej elektrody kondensatora. Sugeruje to, że optymalne rozwiązanie może stanowić kondensator asymetryczny, którego dodatnia elektroda byłaby wykonana z materiału wzbogaconego w tlenowe ugrupowania funkcyjne, a ujemna z materiału wzbogaconego w azot. Równie obiecującym rozwiązaniem mogą być kondensatory asymetryczne, w których elektrodę dodatnią stanowiłby kompozyt składający się

z węgla aktywnego i polimeru przewodzącego lub metalu d-elektronowego, natomiast elektrodę ujemną stanowiłby modyfikowany węgiel aktywny.

Kolejną grupę materiałów elektrodowych wykazujących charakter pseudopojemnościowy stanowią polimery przewodzące, takie jak polianilina, poliacetylen, polipirol czy politiofen [6, 45–47]. Charakteryzują się one wysoką pojemnością właściwą, ponieważ w ich przypadku ładunek jest gromadzony w całej masie, a nie jak w przypadku węgla aktywnych, tylko na powierzchni. Drugą z zalet polimerów jest wysokie przewodnictwo w stanie naładowanym, dzięki czemu możliwe jest zbudowanie kondensatora o niskiej wartości ESR (rezystancji wewnętrznej) oraz wysokiej mocy i dużej gęstości energii [46].

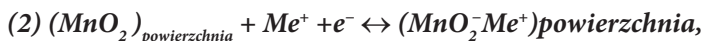
Tymczasem bardzo poważną wadą polimerów przewodzących, uniemożliwiającą ich zastosowanie praktyczne, jest niska stabilność podczas pracy cyklicznej [48]. Podczas procesów ładowania i wyładowywania materiał elektrodowy ulega na przemian pęcznieniu i kurczeniu, co prowadzi do degradacji elektrody i pogorszenia parametrów pojemnościowych kondensatora.

Ciekawym rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie kompozytów węglowo-polimerowych [6, 49]. Wprowadzenie materiału węglowego (np. sadzy, grafitu) do masy polimeru wpływa korzystnie na poprawę jego właściwości mechanicznych oraz zwiększa przewodnictwo elektronowe polimeru. Materiały węglowe posiadają jednak znacznie niższą pojemność właściwą niż polimery przewodzące, przez co pojemność całego kompozytu ulega pogorszeniu, proporcjonalnie do zawartości dodatków węglowych.

Z badań Frąckowiak i in. [50] wynika, że znacznie lepsze charakterystyki pojemnościowe wykazują kompozyty składające się z polimeru przewodzącego z 20%-ową domieszką nanorurek węglowych. Nanorurki nie tylko poprawiają wytrzymałość mechaniczną i przewodnictwo kompozytu, ale również ułatwiają jonom elektrolitu dostęp do cząsteczek polimeru wchodzącego w skład kompozytu. Uzyskane w ten sposób materiały elektrodowe charakteryzują się przede wszystkim dużą elastycznością, dzięki czemu łatwo przystosowują się do zmian objętości materiału elektrodowego zachodzących podczas procesów ładowania i wyładowywania kondensatora, a tym samym wykazują znacznie wyższą stabilność podczas pracy cyklicznej (ponad 3000 cykli).

Z badań Mondala i in. [51] wynika, że bardzo ciekawe materiały elektrodowe można uzyskać poprzez elektrochemiczną depozycję polianiliny na powierzchni węgla aktywnego. Uzyskane w ten sposób materiały osiągają pojemność nawet do 1600 F/g oraz wykazują dość dobrą stabilność. Co prawda po 300 cyklach ładowania i wyładowania pojemność kondensatora spada do wartości około 800 F/g, ale utrzymuje się na tak wysokim poziomie do 1000 cykli pracy kondensatora.

Ostatnią grupę materiałów elektrodowych, wykazujących właściwości pseudopojemnościowe, są tlenki metali przejściowych, takich jak mangan, ruten, żelazo, nikiel i inne [6, 52–56]. W przypadku tlenków metali, efekty pseudopojemnościowe przypisuje się wymianie protonów lub kationów pomiędzy elektrodą i elektrolitem, która może zachodzić według dwóch mechanizmów [52]:



gdzie $\text{Me}^+ = \text{K}^+, \text{Na}^+, \text{Li}^+$. Drugi z tych mechanizmów opiera się na adsorpcji kationów na powierzchni tlenku.

Spośród wielu tlenków metali zbadanych pod kątem przydatności w superkondensatorach najlepsze parametry pojemnościowe wykazuje amorficzny i uwodniony tlenek rutenu – RuO_xH_y [57]. Osiąga on pojemność właściwą do 760 F/g, jednak bardzo wysoki koszt produkcji uniemożliwia jego wykorzystanie na skalę przemysłową. Dlatego też prowadzi się badania poświęcone uzyskaniu tańszych materiałów elektrodowych o podobnych parametrach pojemnościowych.

Według Khomenko i współpracowników [58], bardzo obiecującym materiałem, ze względu na niską cenę, jest amorficzny i uwodniony tlenek manganu ($\alpha\text{-MnO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$). Charakteryzuje się on jednak niskim przewodnictwem właściwym, przez co wymaga dodania materiału, który wyeliminuje ten problem. Według autorów, dobre wyjście z tej sytuacji, stanowi uzyskanie kompozytu $\alpha\text{-MnO}_2$ /nanorurki. Poprzez dodanie 10–15% mas. nanorurek węglowych uzyskuje się wyraźną poprawę parametrów pojemnościowych (z 0,1 F/g do około 140 F/g). Oprócz tego, nanorurki ułatwiają jonom elektrolitu dostęp do składnika aktywnego (tlenku), znajdującego się wewnątrz masy kompozytu oraz zwiększają jego stabilność.

W ostatnim czasie obserwuje się znaczny rozwój badań poświęconych kondensatorom asymetrycznym (nazywanym również hybrydowymi) [48, 57, 59–63]. Zwiększone zainteresowanie tego typu układami wynika z faktu, że układy asymetryczne osiągają znacznie wyższe pojemności niż układy symetryczne, wykazują większą stabilność podczas pracy cyklicznej, a ponadto mogą pracować w szerszym zakresie potencjału, co pozwala uzyskać większą gęstość energii oraz moc kondensatora [6].

4. ZASTOSOWANIE KONDENSATORÓW ELEKTROCHEMICZNYCH

Kondensatory elektrochemiczne, ze względu na szereg korzystnych cech takich jak: niska cena materiałów elektrodowych, prosta i ekologiczna budowa, wysoka trwałość, dobra dynamika wymiany ładunku, znajdują coraz szersze zastosowanie praktyczne [1, 3, 5, 64]. Pierwsze kondensatory elektrochemiczne o pojemności rzędu kilku faradów zostały wprowadzone na rynek przez firmy Panasonic/Matsushita (w 1978 roku) oraz NEC/Tokin (1980 r.) [1].

Większość obecnie produkowanych kondensatorów elektrochemicznych jest wykorzystana w urządzeniach elektronicznych, gdzie służą jako zapasowe źródło zasilania [1, 64]. Stosuje się je między innymi w awaryjnych zasilaczach komputerowych, tzw. UPS, czy też w urządzeniach RTV i AGD do podtrzymywania pamięci. W wymienionych urządzeniach koszt użycia kondensatorów elektrochemicznych

jest niższy lub porównywalny z kosztem zwykłych baterii wielokrotnego ładowania, jednak głównymi zaletami kondensatorów są długi okres użytkowania, krótki czas ładowania, a przede wszystkim nieszkodliwość dla środowiska naturalnego.

Kondensatory mogą być również stosowane jako główne źródło zasilania, np. w zabawkach elektronicznych, w sprzęcie medycznym, w instalacjach ogniw słonecznych, albo jako rozruszniki np. do lokomotyw z silnikiem Diesla, gdyż ułatwiają one rozruch w bardzo niskich temperaturach. Zastosowanie kondensatorów pozwala na wydłużenie pracy akumulatora oraz zmniejszenie jego gabarytów nawet o 50% [1]. Kondensatory elektrochemiczne można także wykorzystywać jako alternatywne źródła energii w zegarach słonecznych, podświetlanych tablicach informacyjnych, itp.

Bardzo interesująca wydaje się możliwość wykorzystania kondensatorów elektrochemicznych w hybrydowych układach zasilania samochodów elektrycznych, gdzie można je stosować równolegle z akumulatorem elektrochemicznym [65–68]. Kondensator pełni wówczas rolę bufora zapewniającego pokrycie zwiększonego poboru mocy w trakcie ruszania pojazdu, przyspieszania czy pokonywania wzniesień, kiedy to jest potrzebna wysoka moc chwilowa. Zastosowanie takiego układu może obniżyć koszt zasilania pojazdu, a także przedłużyć żywotność głównego źródła energii.

PODSUMOWANIE

Z przedstawionego przeglądu literatury wynika, że węgle aktywne stanowią bardzo dobry materiał elektrodowy zarówno dla kondensatorów z podwójną warstwą elektryczną (EDLC), jak również pseudokondensatorów. Poprzez odpowiednią modyfikację parametrów teksturalnych węgli aktywnych (np. silne rozwinięcie powierzchni właściwej, generowanie porów o ściśle określonych rozmiarach) oraz zmianę charakteru chemicznego powierzchni (np. wprowadzenie tlenowych lub azotowych grup funkcyjnych, pokrycie monowarstwą polimeru przewodzącego) można otrzymać materiały elektrodowe pozwalające na zbudowanie superkondensatorów charakteryzujących się wysoką pojemnością właściwą i dużą mocą.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Kotz, M. Carlen, *Electrochim. Acta*, 2000, **45**, 2483.
- [2] A.G. Pandolf, A.F. Hollenkamp, *J. Power Sources*, 2006, **157**, 11.
- [3] E. Frąckowiak, F. Beguin, *Carbon*, 2001, **39**, 937.
- [4] T.J. Bandoz, C.O. Ania, [w:] T.J. Bandoz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006, s. 159–230.
- [5] B.E. Conway, *Electrochemical Supercapacitors: scientific fundamentals and technological applications*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999.

- [6] E. Raymundo-Pinero, F. Beguin, [w:] T.J. Bandoz, *Activated Carbon Surfaces in Environmental Remediation*, Elsevier Ltd. 2006, s. 293–344.
- [7] K. Hryniewicz, *Elektronika Praktyczna*, 2005, **8**, 48.
- [8] A. Balducci, U. Bardi, S. Caporali, M. Mastragostino, F. Soave, *Electrochem. Commun.*, 2006, **6**, 556.
- [9] T. Sato, G. Masuda, K. Talagi, *Electrochim. Acta*, 2004, **49**, 3603.
- [10] A. Lewandowski, M. Galiński, *J. Phys. Chem. Solids*, 2004, **65**, 281.
- [11] A. Lewandowski, M. Galiński, [w:] I.V. Barsukov, C.S. Johnson, J.E. Doninger, V.Z. Barsukov, *New Carbon Based Materials for Electrochemical Energy Storage Systems: Batteries, Supercapacitors and Fuel Cells*, Springer 2006, s. 73–83.
- [12] G. Gryglewicz, J. Machnikowski, E. Lorenc-Grabowska, G. Lota, E. Frąckowiak, *Electrochim. Acta*, 2005, **50**, 1197.
- [13] L. Eliad, G. Saletta, A. Soffer, D. Aurbach, *J. Phys. Chem. B*, 2001, **105**, 6880.
- [14] O. Barbieri, M. Hahn, A. Herzog, R. Kotz, *Carbon*, 2005, **43**, 1303.
- [15] C.T. Hsieh, H. Teng, *Carbon*, 2002, **40**, 667.
- [16] T. Morimoto, K. Hiratsuka, Y. Sanada, K. Kurihara, *J. Power Sources*, 1996, **60**, 239.
- [17] P. Azai, L. Duclaux, P. Florian, D. Massiot, M.A. Lillo-Rodenas, A. Linares-Solano, J.P. Peres, C. Jehoulet, F. Beguin, *J. Power Sources*, 2007, **171**, 1046.
- [18] B. Fang, Y.Z. Wei, K. Suzuki, M. Kumagai, *Electrochim. Acta*, 2005, **50**, 3616.
- [19] E. Frąckowiak, F. Beguin, *Carbon*, 2002, **40**, 1775.
- [20] E. Frąckowiak, K. Jurewicz, S. Delpoux, F. Beguin, *J. Power Sources*, 2001, **97–98**, 822.
- [21] K. Jurewicz, C. Vix-Guterl, E. Frackowiak, Saadallah, M. Reda, J. Parmentier, J. Patarin, F. Beguin, *J. Phys. Chem. Solids*, 2004, **65**, 287.
- [22] T. Kyotani, Z. Ma, A. Tomita, *Carbon* 2003, **41**, 1451.
- [23] A.B. Fuertes, G. Lota, T.A. Centeno, E. Frąckowiak, *Electrochim. Acta*, 2005, **50**, 2799.
- [24] M. Sevilla, S. Alvarez, T.A. Centeno, A.B. Fuertes, F. Stoeckli, *Electrochim. Acta*, 2007, **52**, 3207.
- [25] J. Górka, A. Zawislak, J. Choma, M. Jaroniec, *Carbon*, 2008, **46**, 1159.
- [26] S. Biniak, Praca habilitacyjna, Wydawnictwo Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2001.
- [27] M.J. Bleda-Martinez, J.A. Macia-Agulloa, D. Lozano-Castello, E. Morallon, D. Cazorla-Amoro, A. Linares-Solano, *Carbon*, 2005, **43**, 2677.
- [28] M.J. Bleda-Martinez, D. Lozano-Castello, E. Morallon, D. Cazorla-Amoro, A. Linares-Solano, *Carbon*, 2006, **44**, 2642.
- [29] Y.R. Nian, H. Teng, *J. Electroanal. Chem.*, 2003, **540**, 119.
- [30] V. Ruiz, C. Blanco, E. Raymundo-Pinero, V. Khomenko, F. Beguin, R. Santamaria, *Electrochim. Acta*, 2007, **52**, 4969.
- [31] K. Jurewicz, K. Babel, A. Ziółkowski, H. Wachowska, *Electrochim. Acta*, 2003, **48**, 1491.
- [32] R. Pietrzak, H. Wachowska, P. Nowicki, K. Babel, *Fuel Process. Technol.*, 2007, **88**, 409.
- [33] K. Jurewicz, K. Babel, A. Ziółkowski, H. Wachowska, M. Kozłowski, *Fuel Process. Technol.*, 2002, **77–78**, 191.
- [34] K. Jurewicz, K. Babel, R. Pietrzak, S. Delpoux, H. Wachowska, *Carbon*, 2006, **44**, 2368.
- [35] K. Jurewicz, R. Pietrzak, H. Wachowska, P. Nowicki, K. Babel, *Extended Abstracts of International Conference on Carbon 2006*, Aberdeen (Szkocja), 16-21 VII 2006, materiały w wersji elektronicznej.
- [36] K. Jurewicz, R. Pietrzak, P. Nowicki, H. Wachowska, *Electrochim. Acta*, 2008, **53**, 5469.
- [37] K.P. Wang, H. Teng, *Carbon*, 2006, **44**, 3218.
- [38] D. Hulicova, M. Kodama, H. Hatori, *Chem. Mater.*, 2006, **18**, 2318.

- [40] G. Lota, B. Grzyb, H. Machnikowska, J. Machnikowski, E. Frackowiak, *Chem. Phys. Lett.*, 2005, **404**, 53.
- [41] D. Hulicova, J. Yamashita, Y. Soneda, H. Hatori, M. Kodama, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 1241.
- [42] E. Frackowiak, G. Lota, J. Machnikowski, C. Vix-Guterl, F. Beguin, *Electrochim. Acta*, 2006, **51**, 2209.
- [43] G. Lota, K. Lota, E. Frackowiak, *Electrochem. Commun.*, 2007, **9**, 1828.
- [44] K. Jurewicz, E. Frackowiak, A. Didion, C. Vix-Guterl, R. Gadiou, F. Beguin, *Proceedings of International Conference on Carbon 2007*, Seattle (USA), 15–20 VII 2007, materiały w wersji elektronicznej.
- [45] J.O. Iroh, K. Levine, *J. Power Sources*, 2003, **117**, 267.
- [46] M. Mastragostino, C. Arbizzani, F. Soavi, *J. Power Sources*, 2001, **97–98**, 812.
- [47] M. Mastragostino, C. Arbizzani, F. Soavi, *Solid State Ionics*, 2002, **148**, 493.
- [48] V. Khomenko, E. Frackowiak, V. Barsukov, F. Béguin, [w:] I.V. Barsukov, C.S. Johnson, J.E. Doninger, V.Z. Barsukov, *New Carbon Based Materials for Electrochemical Energy Storage Systems: Batteries, Supercapacitors and Fuel Cells*, Springer 2006, s. 41–50.
- [49] J.H. Park, J.M. Ko, O.O. Park, D.W. Kim, *J. Power Sources*, 2002, **105**, 20.
- [50] E. Frackowiak, V. Khomenko, K. Jurewicz, K. Lota, F. Beguin, *J. Power Sources*, 2006, **153**, 413.
- [51] K. Mondal, K. Barai, N. Munichandraiah, *Electrochim. Acta*, 2007, **57**, 3258.
- [52] X. Yang, Y. Wang, H. Xiong, Y. Xia, *Electrochim. Acta*, 2007, **53**, 752.
- [53] W. Sugimoto, K. Yokoshima, Y. Murakami, Y. Takasu, *Electrochim. Acta*, 2006, **52**, 1742.
- [54] E. Macheaux, T. Brousse, D. Belanger, D. Guyomard, *J. Power Sources*, 2007, **165**, 651.
- [55] J. Jiang, A. Kucernak, *Electrochim. Acta*, 2002, **47**, 2381.
- [56] J.W. Long, K.E. Swider, C.I. Merzbacher, D.R. Rolison, *Langmuir*, 1999, **15**, 780.
- [57] V. Khomenko, E. Raymundo-Pinero, F. Beguin, *J. Power Sources*, 2006, **153**, 183.
- [58] V. Khomenko, E. Raymundo-Pinero, F. Beguin, [w:] I.V. Barsukov, C.S. Johnson, J.E. Doninger, V.Z. Barsukov, *New Carbon Based Materials for Electrochemical Energy Storage Systems: Batteries, Supercapacitors and Fuel Cells*, Springer 2006, s. 33–40.
- [59] V. Ganesh, Pitchumani, V. Lakshminarayanan, *J. Power Sources*, 2006, **158**, 1523.
- [60] J.H. Park, O.O. Park, *J. Power Sources*, 2002, **111**, 185.
- [61] L. Wang, T. Morishita, M. Toyoda, M. Inagaki, *Electrochim. Acta*, 2007, **53**, 882.
- [62] T. Brousse, P.L. Tabern, O. Crosnier, R. Dugas, P. Guillemet, Y. Scudeller, Y. Zhou, F. Favier, D. Belanger, P. Simon, *J. Power Sources*, 2007, **173**, 633.
- [63] C. Arbizzani, M. Mastragostino, F. Soavi, *J. Power Sources*, 2001, **100**, 164.
- [64] Nomoto, H. Nakata, K. Yoshioka, A. Yoshida, H. Yoneda, *J. Power Sources*, 2001, **97–98**, 807.
- [65] G. Pede, A. Iacobazzi, Passerini, A. Bobbio, G. Botto, *J. Power Sources*, 2004, **125**, 280.
- [66] J.N. Marie-Francoise, H. Gualous, R. Outbib, A. Berthon, *J. Power Sources*, 2005, **143**, 275.
- [67] A. Chu, P. Braatz, *J. Power Sources*, 2002, **112**, 236.
- [68] C. Ashtiani, R. Wright, G. Hunt, *J. Power Sources*, 2006, **154**, 561.

**WODÓR, METANOL CZY PALIWA PŁYNNIE
Z WĘGLA I WODY –
W NAJBLIŻSZEJ PERSPEKTYWIE W POLSCE**

**HYDROGEN, METHANOL OR LIQUID FUELS
FROM COAL AND WATER – IN THE NEAREST
PERSPECTIVE IN POLAND**

Andrzej Mianowski

*Katedra Chemii i Technologii Nieorganicznej
Politechnika Śląska, Gliwice
ul. B. Krzywoustego 6, 44-100 Gliwice*

Abstract

Wykaz używanych skrótów

1. Zarys perspektywy rozwoju Czystych Technologii Węglowych (CTW)
 - 1.1. Informacje wstępne
 - 1.2. Surowce i potencjalne zapotrzebowania technologiczne
 - 1.3. Technologie, reaktory i produkty
 - 1.4. Główny produkt uboczny

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Prof. dr hab. inż. Andrzej Mianowski w roku 1970 ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach. W 1976 roku obronił pracę doktorską, a stopień doktora habilitowanego otrzymał w 1988 roku. Tytuł profesora nauk technicznych otrzymał w 2001 roku. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Technologii Węgla i Odpadów Stałych, na stanowisku profesora zwyczajnego, w Katedrze Chemii i Technologii Nieorganicznej. Specjalizuje się w zakresie technologii węgla oraz utylizacji odpadów stałych, a także analizy termicznej w aspekcie technologicznym i przemysłowym.

wym.

Jest autorem bądź współautorem ponad 120 publikacji, 19 patentów udzielonych, w tym kilku wdrożonych, współautorem rozdziałów w książkach, skryptach oraz ponad 100 referatów. Wypromował 9 doktorów, dwa dalsze przewody doktorskie w toku.

Stały recenzent czasopisma „Journal of Thermal Analysis and Calorimetry”. Od 1999 r. członek Komitetu Redakcyjnego „Rocznik Ochrony Środowiska”, a od 2004 r. – członek Komitetu Redakcyjnego „Karbo” oraz Rady Programowej „Przemysł Chemiczny”.

Od 2005 r. jest pełnomocnikiem ds. Studiów Zawodowych w Zamiejscowym Ośrodku Dydaktycznym w Dąbrowie Górniczej.

Zatrudnienie w innych jednostkach w niepełnym wymiarze godzin: Zakłady Koksownicze w Zdzieszowicach (1979–80), Zakład Koksowniczy „Przyjaźń w Dąbrowie Górniczej (1986–88), kierownik Zespołu Doradztwa Technicznego w Polsko-Niemieckiej Sp.z o.o. ITHK w Chorzowie (1988–91), od 2006 r. – profesor w IChPW w Zabrze.

ABSTRACT

Project-analytical framings in Clean Coal Technology (CCT, in polish CTW) are studied in Poland in more and more detailed manner.

These studies indicate at the some kind of hierarchy of necessities, which is adapted to our technological, financial and investment potentiality. The principal aim is an energetic development of the country. In that situation chemical production is shifted at the margin of necessities. It is represented by the products mentioned in the title of this work i.e. hydrogen, methanol and liquid fuels according to Fischer-Tropsch technology.

As a starting point there were assumed: access to efficient resources of bituminous and brown coals (Fig. 5), obligate relations: raw material – desirable final products in adequate scale and necessity of increase of diesel fuel production about 2 Mt/year [1].

According to this in Poland there was found the first documented concept of the new investments in hydrogen and methanol production and IGCC [16]. Hence, it is necessary to extend resources basis by brown coal.

Also necessity of CO₂ emission reduction by implementation of zero-emission technologies was pointed out. Hence, CO₂ sequestration is a new technological challenge. But for accepted plans of CCT development the new concepts of technological solutions appear based on CO₂, mainly by methanol production.

Keywords: Clean Coal Technology, energy, bituminous/brown coal, hydrogen, methanol synthesis, Fischer–Tropsch synthesis, diesel fuel, sequestration/chemism of CO₂

Słowa kluczowe: Czyste Technologie Węglowe, energia, węgiel kamienny/brunatny, wodór, synteza metanolu, syntezy Fischera–Tropscha, olej napędowy, sekwestracja/chemizm CO₂

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ASU	–	moduł niskotemperaturowego rozdziału powietrza (ang. <i>Air Separation Unit</i>)
CCS	–	sekwestracja CO ₂ (ang. <i>Carbon Capture and Storage</i>)
CTW/CCT	–	Czyste Technologie Węglowe (ang. <i>Clean Coal Technology</i>)
F-T	–	synteza Fischera-Tropscha
GIG	–	Główny Instytut Górnictwa, Katowice
IChPW	–	Instytut Chemicznej Przeróbki Węgla, Zabrze
IGCC	–	gazyfikacja, następnie w cyklu zintegrowanym pracy turbiny gazowej z parową (ang. <i>Integrated Gasification Combine Cycle</i>)
KWB, KWK	–	Kopalnia Węgla Brunatnego, Kamiennego
MTG	–	ang. <i>methanol-to-gasoline</i> (do benzyny)
MTO	–	ang. <i>methanol-to-olefins</i>
PGE	–	Polska Grupa Energetyczna
POX, CPO	–	częściowe utlenianie, również katalityczne (ang. <i>Partial Oxydation, Catalytic Partial Oxydation</i>)
PSA	–	adsorpcja zmiennociśnieniowa (ang. <i>Pressure Swing Adsorption</i>)
PZW	–	podziemne zgazowanie węgla
RWE Polska	–	od 1.10.2008 część międzynarodowego koncernu energetycznego RWE
WGS	–	homogeniczna konwersja tlenku węgla (ang. <i>Water Gas Shift</i>)
ZAK	–	Zakłady Azotowe „Kędzierzyn”, Kędzierzyn-Koźle

1. ZARYS PERSPEKTYWY ROZWOJU CZYSTYCH TECHNOLOGII WĘGLOWYCH (CTW)

Wstępne prognozy w zakresie perspektyw rozwojowych Czystych Technologii Węglowych (ang. CCT, CTW) w naszym kraju, przedstawione w pracach z 2007 r. [1, 2], bardzo wyraźnie skonkretyzowały się i obserwujemy dynamicznie przebiegające procesy koncepcyjne w tym zakresie.

W nich i w innych wielu podobnych analizach zawsze odnosimy się do bilansu światowych, wyczerpujących się zasobów pierwotnych nośników energii, tj. węgla brunatnego (300 lat), węgla kamiennego (200 lat), ropy naftowej (60 lat), gazu ziemnego (40 lat). Wg danych z 2002 r. [3], łącznie węgla wystarczy na 215 lat, ropy naftowej na 63 lata a gazu ziemnego na 39 lat. Orientacyjne dane wskazują, że zasoby uranu wystarczą na 200 lat [4]. Warto przypomnieć, że w przyrodzie uran występuje głównie jako U^{238} (99,284%) a jako U^{235} zaledwie 0,711%⁽¹⁾. Jednakże inne dane [5] wskazują, że całkowita ilość uranu, w przeliczeniu na Mtoe (milion ton oleju ekwiwalentnego o wartości opałowej ok. 42 MJ/kg), wystarczy na 35 lat (zasoby udokumentowane), a z zasobami szacowanymi – na 83 lata. Dla pokojowej produkcji energii uran U^{238} wzbogaca się uranem U^{235} w ilości 1–4%, optymalnie 3,5%⁽²⁾. Rozdział, nawet bardzo dokładny, obu izotopów jest możliwy głównie za pomocą nowoczesnych wirówek dyfuzyjnych rozdzielających izotopy zawarte w UF_6 . Ostatnio coraz częściej, powraca postulat budowy w Polsce co najmniej jednej elektrowni atomowej.

W świetle tych danych, ważna jest odpowiedź na pytanie, czy przewidywana w XXII wieku era wodorowa, charakteryzująca się powszechną dostępnością do wodoru (przemysł, energetyka, paliwo lokomocyjne, aglomeracje miejskie, wiejskie, itd.) jest realna z punktu widzenia zasobów surowców odnawialnych i technologii. Oczywiście, w świetle dzisiejszej wiedzy oraz prognozowanych wariantów rozwoju Polska jest zbyt odległa od programów *Hy-Ways* (w USA nazwa ta brzmi jak słowo autostrady) i u nas raczej należałoby szukać odpowiedzi na pytanie „czy paliwem woda będzie” [6], stawiane w ramach programów CTW. Idea dysocjacji termicznej wody, także ze wspomaganiami pętli chemicznych (ang. *water splitting*) przypomina poszukiwania „kamienia filozoficznego” XXI wieku (Rys. 1).

Symbolicznie, jak na Rys. 1 nawiązuje się też do gasnącego strumienia „słodkiej wody” (obecnie jest jej 5% w stosunku do całego bilansu i tylko 1% w zasobach ogólnodostępnych).

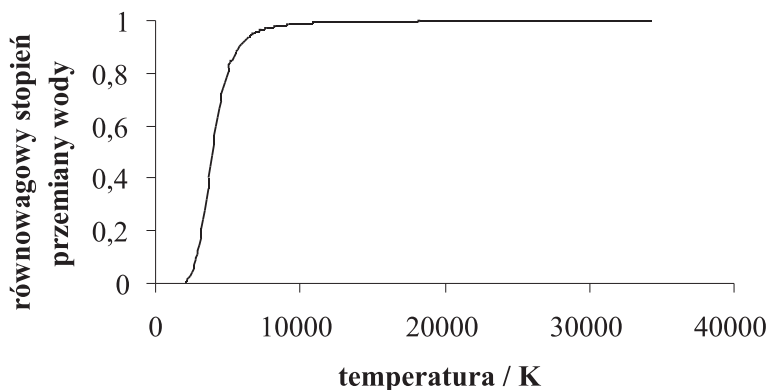
(1) http://en.wikipedia.org/wiki/Uranium_enrichment.

(2) http://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_fuel_cycle#Enrichment.



Rysunek 1. Wizja pętli fizykochemicznej wody
Figure 1. Idea of physicochemical water cycle

Z Rysunku 2 wynika, że całkowita dysocjacja termiczna wody wymaga temperatury rzędu 10000 K [6], ale w praktyce wystarcza temperatura powyżej 2000°C. W intensywnie prowadzonych pracach badawczo-rozwojowych, obniża się ją do zakresu temperatur umiarkowanych (w pętli kwas siarkowy–kwas jodowodorowy najwyższa wynosi 830°C [7]) a nawet pokojowych, wykorzystując fotosyntezę, fotoogniwa galwaniczne, elektrolizę itd. [8–10].



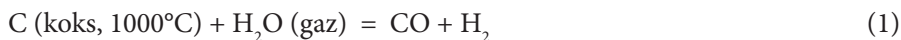
Rysunek 2. Równowagowy stopień przemiany (stopień dysocjacji termicznej) wody w zależności od temperatury [6]

Figure 2. Equilibrium conversion degree (thermal dissociation degree) of water in relation with temperature [6]

Wizja energo-chemicznego cyklu wodnego jako układu zamkniętego wg [11, 12], wyrażona bardziej problemowo (Rys. 1), wymaga uzupełniania niedomiaru energii węglem lub energią z zewnątrz, np. z termofuzji ($D + T = He +$ strumień neutronów) lub innej reakcji jądrowej [1].

Z tych powodów, poszukiwania zmierzają w kierunku znacznego obniżenia parametrów procesowych rozkładu wody, realizowanego z udziałem różnych nośników pierwiastka C (gaz ziemny, węgiel, karbonizaty, biomasa, odpady) w warunkach niższych temperatur ($T < 2000$ K, najlepiej poniżej 1500 K), lecz podwyższonego nawet do $p = 8$ MPa ciśnienia.

Klasyczne wytwarzanie gazu wodnego:



z homogeniczną reakcją konwersji tlenku węgla, zwaną WGS:



zastępujemy częściowym, kontrolowanym utleniającym zgazowaniem POX lub CPO (wersja katalityczna)



Łatwo zauważyć, że w reakcji (3) zapis jest podobny jak dla wody utlenionej, może więc stanowić punkt startowy dla rozważań termodynamicznych układu równań reakcji chemicznych niezależnych – przy założeniu nieodwracalności reakcji z tlenem (brak go w produktach) oraz początkowego stosunku tlenu do pary wodnej.

Podstawowe procesy realizowane w skali wielkoprzemysłowej w uzasadnionych wymiarach ekonomicznych powinny być domykane różnymi modułami energii rozproszonej.

1.1. INFORMACJE WSTĘPNE

Oczekiwanym produktem zgazowania węgla jest gaz syntezowy, klasyczny do syntezy metanolu, stanowi molową mieszaninę $H_2 : CO = 2 : 1$, względnie gaz wodoro-owy/czysty wodór.

W syntezie metanolu jest stosowana proporcja minimum 2,2 : 1, gdyż pewien udział CO_2 [13] jest w tym procesie korzystny i wynika on z relacji:

$$(H_2 - CO_2) / (CO + CO_2) = 2 \div 2,05 \quad (4)$$

W Polsce sytuacja w zakresie CTW zmienia się dynamicznie. Aktualnie pod kierownictwem IChPW w Zabrze realizowany jest grant zamawiany pt: „Chemia perspektywicznych procesów i produktów konwersji węgla” (PBZ-MEiN 2/2/2006), który zaowocował już wieloautorską monografią [14], ponadto ukazały się dwie prace: jedna o rozwoju technologii energetycznych [15], i druga: merytoryczny raport [16], wydany już po 51 Zjeździe PTCh-SITPChem w Opolu, gdzie był on w pewnym skrócie przedstawiany na sesji „węglowej”, co odnotowano w *Przemysle Chemicznym* [17].

Dalej zagadnienie to zostanie przedstawione pod kątem typowego cyklu technologicznego dostępności do surowców i procesów, w perspektywie produktów możliwych do uzyskania w odpowiedniej i zakładanej skali.

Pewną wskazówką dla tych rozważań będzie mapa ekonomiczna, przedstawiona na Rys. 3. Można przyjąć, że wykorzystanie metanolu to perspektywa najbardziej uzasadniona.

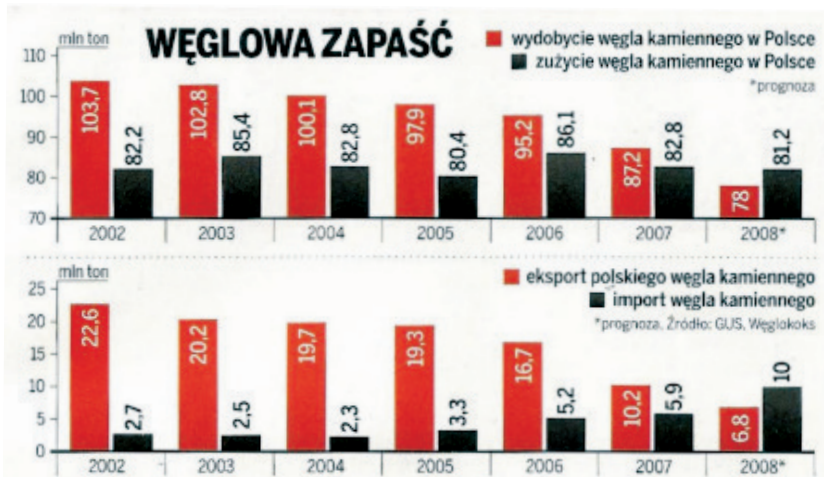


Rysunek 3. Ekonomiczny pogląd na kierunki wykorzystania węgla (autor M. Ściążko, IChPW)
Figure 3. Economical view on the directions of coal utilization

1.2. SUROWCE I POTENCJALNE ZAPOTRZEBOWANIA TECHNOLOGICZNE

Cytowane niekiedy stwierdzenie, że „Polska na węglu leży i Polska przez węgiel leży”, można dzisiaj bardzo wyraźnie udokumentować liczbami – Rys. 4⁽³⁾, a także wskazać konkretne adresy wskazanych w zasobach operatywnych dostępnych złóż węgla kamiennego np. w KWK Piast, Ziemowit a także w Zakładzie Górniczym Janina [1, 14, 18]. Aktualne orientacyjne wydobywanie wynosi, w przypadku pierwszym, łącznie 9 mln Mg/rok, a w drugim około 2 mln Mg/rok. Może to być za mało, biorąc pod uwagę zaawansowane działania związane z projektem budowy nowej elektrowni węglowej w Woli k. Pszczyny (RWE Polska, 800 MW, wspólny projekt z Kompanią Węglową SA) oraz ocenę wystarczalności zasobów na ok. 40 lat (w przypadku pierwszym).

(3) Wprost, nr 40, 05.10.2008.



Rysunek 4. Relacje: wydobywanie–import–eksport węgla kamiennego w Polsce
Figure 4. Relations: production–import–export of bituminous coal in Poland

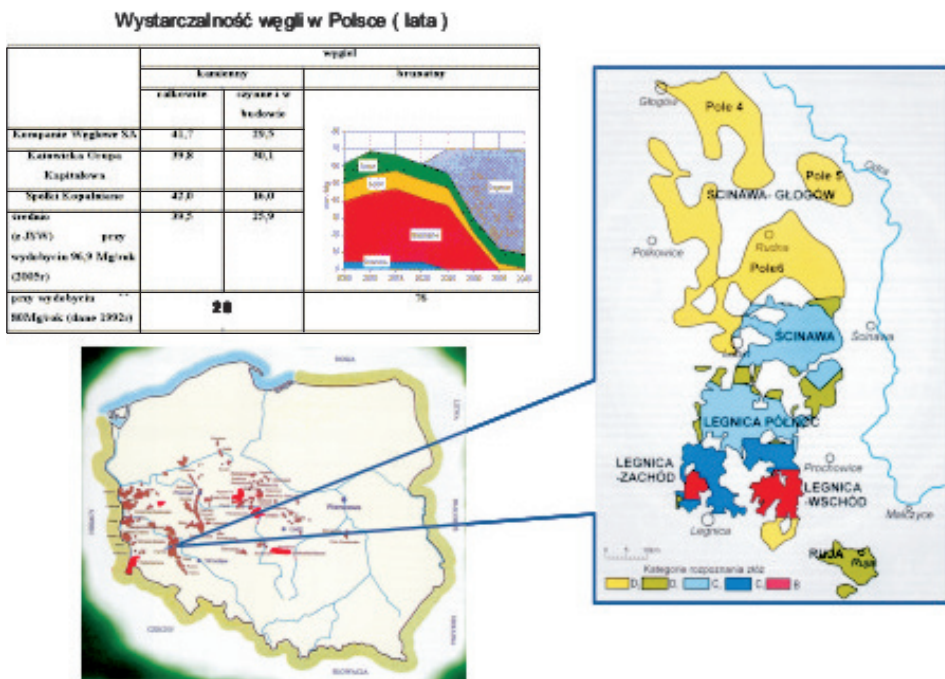
W drugim przypadku zasoby mają być wykorzystane do rozwoju poligeneracji (IGCC, metanol i wodór) w Zakładach Azotowych „Kędzierzyn” SA w Kędzierzynie-Koźlu (ZAK).

Bliski realizacji wydaje się scenariusz wykorzystania węgla kamiennych w ilości ok. 1 mln Mg z Lubelskiego Węgla „Bogdanka” SA dla potrzeb CTW w Zakładach Azotowych „Puławy” SA w Puławach (produkcja wodoru).

W tym miejscu nasuwa się logiczne pytanie, czy nie można by produkować paliw płynnych (benzyny, oleju napędowego) w myśl syntezy Fischera–Tropscha z węgla. Wersja niskotemperaturowa preferuje powstawanie frakcji C_{12} – C_{16} (olej napędowy), niestety w niezadowalającej ilości. Przyjmując za słuszną relację, że z 1 Mg węgla otrzymuje się surowy olej napędowy (zawierający woski-gacze) w ilości 0,307 Mg wg danych Sasol, RPA [19] i wg (Rys. 3), to dla postulowanej rafinerii „węglowej” o zdolności produkcyjnej 3 mln Mg/rok ropy węglowej w Oświęcimiu [20], zaopatrzenie w surowiec pozostaje poza zasięgiem możliwości. Zauważmy, że założona skala produkcji jest prognozą bardzo trafną, gdyż skutecznie wypełnia zbliżający się deficyt oleju napędowego, który jednak wg bieżących analiz nabiera „przyspieszenia” i wartość rzędu 2 mln Mg/rok osiągnie już w 2010 r. (a nie w 2015 r. [1]). Kolejne dane są jeszcze bardziej niekorzystne. W raporcie [16] przyjęto, że w warunkach krajowych z 5,6 mln Mg węgla można otrzymać zaledwie 1,0 mln Mg surowego produktu, czyli dla poprzedniej wersji trzeba by przyjąć $3 \times 5,6$ mln Mg = 16,8 mln Mg węgla. Do tego należy dodać potrzeby procesów uszlachetniających, wymagających stosowania wodoru, który jest niezbędny dla hydrokrakingu wosków powstających w (niskotemperaturowej) syntezie Fischera–Tropscha w ilości 30–70% [1]. Należy pamiętać, że obecnie płynne paliwa silnikowe muszą być bezsiarkowe (udział siarki poniżej 10 ppm), a olej napędowy musi cechować się liczbą ceta-nową LC = 58, co odpowiada mieszankom węglowodorów głównie *n*-alifatycznych

C_{12} – C_{14} o niskiej temperaturze blokowania zimnego filtra (nawet -30°C). To wszystko wymaga kolejnych ilości węgla lub gazu ziemnego (CH_4), gdyż uzyskiwanie wodoru na drodze elektrolitycznej jest wciąż ekonomicznie nieatrakcyjne.

Z tych powodów coraz bardziej zasadne są dynamiczne działania zmierzające do jak najszybszego udostępnienia nowych złóż węgla brunatnego. Zlokalizowane w rejonie Legnicy pokłady zawierają jednak średnio 50% wody. Rysunek 5 przedstawia syntetyczne podsumowanie rozważań dotyczących tego problemu [1, 14, 18, 21, 22]. Sytuację może radykalnie zmienić bardzo poważne doinwestowanie górnictwa węgla kamiennego. Aby powrócić do stanu produkcji z 2005 r. niezbędne są nakłady rzędu 19–20 mld zł.



Rysunek 5. Zasoby operatywne węgla kamiennych i zasoby węgla brunatnych
Figure 5. Efficient resources of bituminous coal and resources of brown coal

Drugi bardzo ważny surowiec, tlen – można aktualnie uzyskać znaną, nisko-temperaturową metodą rozdzielania powietrza (często oznaczaną skrótem ASU), a w przyszłości także z wody (Rys. 1).

1.3. TECHNOLOGIE, REAKTORY I PRODUKTY

W rozważaniach o CTW należy wyróżnić dwa następujące procesy:

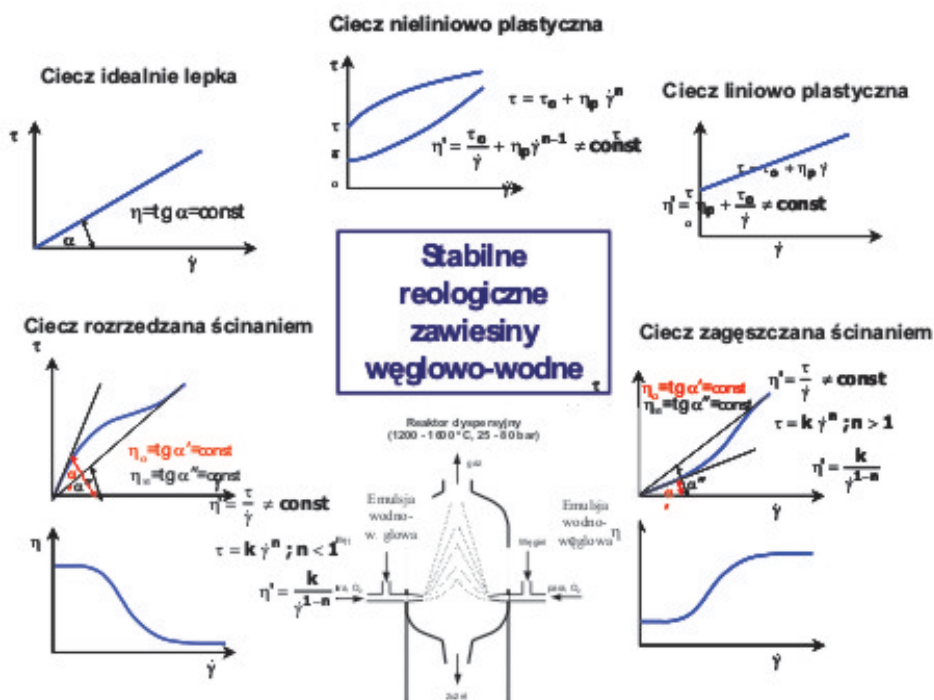
- zgazowania POX lub CPO,
- oczyszczenia gazu syntezowego, który obejmuje dwa problemy, a mianowicie:
 - możliwości jego wykorzystania w kilku kierunkach [23–25],
 - utworzenia ciągu technologicznego dla dalszego wykorzystania metanolu [13, 25, 26].

Wg IChPW [14] technologie zgazowania (POX, CPO) przeprowadzić można w trzech typach reaktorów:

- z przesuwym złożeń stałym (typu Lurgi),
- ze złożeń fluidalnym (typu Winkler),
- ze złożeń przepływowym, dyspersyjnym, zasilanym suchym pyłem węglowym (< 0,1 mm) lub emulsją paliwowo-wodną (typu Koppers–Totzek).

Do tego zestawienia należy dodać jeszcze jedną, ważną możliwość, a mianowicie czwarty typ „reaktora”, czyli:

- podziemne zgazowanie węgla (PZW) [27].



Rysunek 6. Symboliczne przedstawienie współczesnej i realistycznej koncepcji zgazowywania emulsji węglowo-wodnych w reaktorach dyspersyjnych [14, 16]

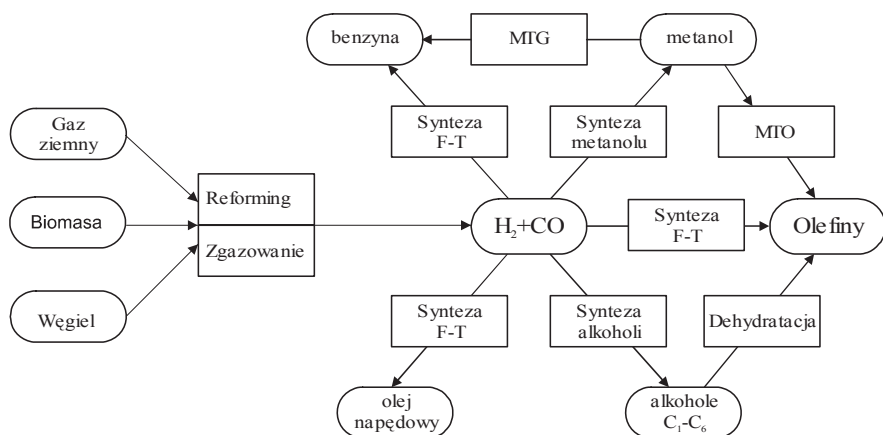
Figure 6. Symbolical representation of contemporaneous and realistic conception of gasification of coal-water emulsions in dispersion reactor [14, 16]

Szczegółowe analizy wskazują, głównie ze względu na zdolność produkcyjną i niezbędną jakość węgla, że z wymienionych trzech typów reaktorów największe znaczenie mają reaktory dyspersyjne. Przykład zasilania ich trwałą emulsją paliwowo-wodną, jako symboliczną ilustrację tego problemu i technologiczną wizję, przedstawia Rysunek 6. Badania w tym zakresie są naszym wkładem w poszerzanie znanych rozwiązań licencyjnych, szczegółowo omówionych w pracach [14, 28].

W obszarze energii rozproszonej stosować można reaktory fluidalne.

Aktualnie nie ma możliwości korzystania z reaktorów typu Lurgi, ze względu na brak w Polsce znaczącej ilości węgla sortymentowego.

Osobną kwestią jest ustosunkowanie się do PZW. W chwili obecnej, w Głównym Instytucie Górnictwa (GIG) w tym kierunku intensywnie prowadzone są prace zarówno w sferze studialnej, jak i doświadczalnej. Są one bardzo ważne nie tylko dla eksploatowanych pokładów węgla kamiennego, ale również dla nowych, przygotowywanych do eksploatacji zasobów węgla brunatnego [27].

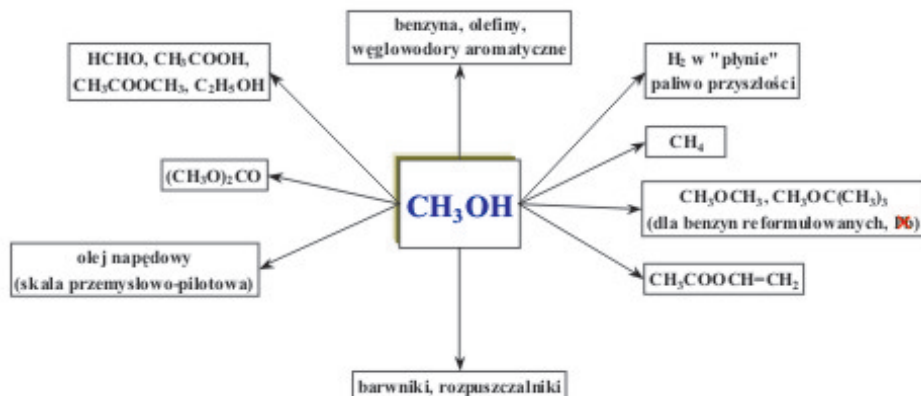


Rysunek 7. Kierunki wykorzystania gazu syntezy [24]

Figure 7. Directions of synthesis gas utilization [24]

Rysunek 7 przedstawia ścieżki wykorzystania gazu syntezy [24], natomiast Rys. 8 przedstawia możliwości dalszego przetwarzania metanolu [13, 25, 26] – można bez dowodzenia wyłączyć sensowność wytwarzania w naszych warunkach metanu.

Wg wstępnych ocen, sensowna skala produkcji metanolu, wynosi co najmniej 0,5 mln Mg/rocznie (obecnie nie produkujemy go wcale). Zwiększenie tej skali dynamicznie rozwinęłyby nowe gałęzie technologii chemicznych. Dlatego węgiel umożliwia, dzięki CTW, rozwój nie tylko przemysłu energetycznego, ale przede wszystkim – chemicznego.



Rysunek 8. Podstawowe kierunki wykorzystania metanolu
Figure 8. Main directions of methanol utilization

1.4. GŁÓWNY PRODUKT UBOCZNY

Podstawowe produkty otrzymywane w procesie CTW (Rys. 7) są w pierwszej kolejności stosowane w postaci gazu syntezowego, jako paliwa gazowe w instalacjach produkujących energię w modułach IGCC, kojarzących kogenerację turbiny gazowej z turbiną parową.

Niepożądanym produktem wszystkich procesów CTW jest ditlenek węgla – można go (umownie) nazwać megaodpadem XXI wieku.

Nie wnikając w dyskusję, czy CO_2 rzeczywiście powoduje efekt cieplarniany (szklarniowy), czy też chodzi o cykliczne prawo przyrody, to wynikiem ostatniej Światowej Konferencji Klimatycznej w Poznaniu jest znaczne rozłożenie w czasie stopniowego obowiązku nabywania uprawnień do emisji CO_2 , począwszy od 30% w 2012 r. do 100% w 2020 r.

To ważny dorobek tej konferencji, gdyż odsuwa ciężar gatunkowy problemu, przekładającego się na wzrost cen prądu za inwestycje sekwestracji CO_2 (CCS), gdyż 96% tej energii pochodzi ze spalania węgla kamiennych i brunatnych. Przy okazji zapaliło się zielone światło dla CTW – już na starcie do nowych inwestycji znajdujemy finansowanie w postaci redukcji opłat za emisję CO_2 dla projektów zero-emisyjnych.

Nawiązując do tytułu pracy, w wyniku analizy sytuacji w świetle niezmiernie ważnego dokumentu – raportu [16], w najbliższej perspektywie jako słuszne okażą się postulaty przedstawione na 51 Zjeździe SITP i SITChem w Opolu (10.10.2008), a uznające za sensowne inwestycje wytwarzające:

- a) energię w modułach IGCC,
- b) wodór,
- c) metanol.

Scenariusz rozwoju technologii energetycznych precyzyjnie, wielowariantowo omawia praca [15] z 2008 r., w której szczegółowo uwzględniono również poligenerację z koncepcjami technologicznymi dla potrzeb chemii.

Siła pokazanych tam argumentów przesuwa hasło „benzyna (a właściwie olej napędowy) z węgla” w daleką przyszłość. Podobną myśl przedstawiono w pracy [29] wychodząc z nieco innych przesłanek.

Należy podkreślić, że poza RPA, w świecie buduje się niewielkie instalacje do syntezy Fischera–Tropscha [30] (Tabela 1). Z kolei w Chinach wykorzystuje się wszystkie możliwe warianty CTW, w tym bezpośrednie uwodornianie węgla metodą Bergiusa [31].

Tabela 1. Ostatnio zbudowane i budowane fabryki paliw płynnych z mieszaniny CO i H₂ syntezą F–T [20]
Table 1. Recently built and current build liquid fuels plants from CO i H₂ by F–T synthesis [20]

Lokalizacja	Rok uruchomienia	Moc produkcyjna m ³ /dobę	Technologia	Skala produkcji*, mln Mg/rok	Lit.
Montunui, Nowa Zelandia	1985	2300	Mobil	0,672	[20]
Mossel Bay, Afryka Południowa	1993	4370	SASOL	1,276	[20]
Bintulu, Malezja	1993	1810	Shell	0,529	[20]
Szelf/NW, Australia	2004	1830	Syntroleum	0,534	[20]
Escravos, Nigeria	2005	5410	SASOL	1,580	[20]
Ras Laffan, Katar	2005	5410	SASOL	1,580	[20]
Natchez, USA	2011	254,4 ↓ 699,6	firma Rentech (LA)	0,074 ↓ 0,204	[30]
Oświęcim (projekt)		–	–	3,0	

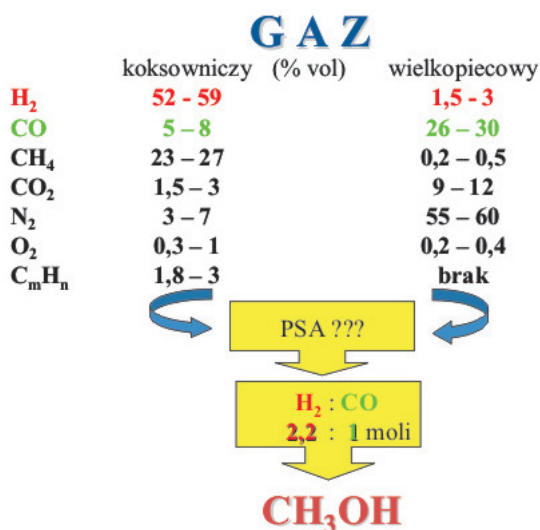
* Przyjęto gęstość 800 kg/m³.

Zgodnie z przedstawioną koncepcją, czołową pozycję zajmuje projekt wznowienia w Polsce produkcji metanolu i zagadnienie to warto jeszcze raz przeanalizować.

Metanol jak podstawowy i rozwojowy produkt CTW

Projekty ponownego uruchomienia w Polsce produkcji metanolu, w ostatnich latach pojawiają się w wielu koncepcjach wywodzących się ze środowiska koksowniczego [32–34]. Pierwszą instalację przemysłową w oparciu o gaz koksowniczy zbu-

downo w Chinach [26] w 2004 r. (prowincja Jünnan). W Polsce podobne projekty pojawiły się z chwilą, gdy nadmiarowy gaz koksowniczy (tylko w 50% wykorzystuje się go do opalania baterii koksowniczych) jako gaz miejski przestał być produktem handlowym. W jego składzie największy udział ma wodór (średnio 55% v/v), powstały więc projekty, aby wykorzystać go jako źródło tego gazu, ale coraz częściej koksownie myślą o produkcji metanolu. Pomysł ten można było w przeszłości zrealizować w Dąbrowie Górniczej, gdzie działa Koksownia „Przyjaźń” i Huta (Arceło–Mittal Poland SA), a przed laty istniała odpowiednia infrastruktura rewersyjnych rurociągów gazowych.



Rysunek 9. Możliwość otrzymywania gazu syntezowego z gazu koksowniczego i wielkopiecowego
Figure 9. Possibility of gas production from coke-oven gas and blast-furnace gas

Jak wynika z Rysunku 9, z mieszaniny gazu koksowniczego i gazu wielkopiecowego, bogatego w wodór i tlenek węgla, otrzymać można klasyczny gaz syntezowy dla produkcji metanolu. Pomijając szczegółowe omawianie syntezy metanolu (godny polecenia jest podręcznik [35]) oraz zasługi prof. Włodzimierza Kotowskiego w tym zakresie (nowy katalizator miedziowo-cynkowo-chromowy, wykazanie promującego wpływu CO₂, co umożliwiło znaczne obniżenie ciśnienia procesu z 20–32 MPa do 4–6 MPa) [20], warto zwrócić uwagę na bardzo realne możliwości wdrożenia przemysłowej produkcji z ditlenku węgla [36]. Zalety i wady tej metody przedstawia Rysunek 10.

Dyskusja o reakcji



	KOMENTARZ
1. Duże zużycie wodoru	<i>W produkcji mocznika używa się też tyle samo wodoru</i> $\text{CO}_2 + \text{N}_2 + \underbrace{3\text{H}_2}_{2\text{NH}_3} \Rightarrow \text{H}_2\text{N}(\text{CO})\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$
2. Produkt jest roztworem wodnym	<i>Woda powstaje też w produkcji CH₃OH z mieszaniny CO + CO₂</i>
3. Zwolnienie z opłat za emisję CO ₂	<i>Fakt ten może być bardzo ważnym elementem gry ekonomicznej</i>
4. Wydajność jest mniejsza (częstość recykulacji, katalizator)	<i>Problem do rozwiązania</i>

Rysunek 10. Dyskusja o reakcji ditlenku węgla z wodorem
 Figure 10 Discussion on the reaction carbon dioxide with hydrogen

Przesunięcie opłat za emisję CO₂ do 2020 r., niestety ponownie osłabia atrakcyjność tej koncepcji, ale trzeba ją rozwijać tak, aby stopniowo poszerzać skład gazu syntezowego o znaczący udział CO₂ (CO + CO₂ + H₂) [37], a jednocześnie analizować możliwości odzyskiwania metanolu z roztworu wodnego metodami niskoenergochłonnymi. Równie interesująca wydaje się koncepcja wykorzystania w tym celu w warunkach przemysłowych heterogenicznej, endotermicznej reakcji Boudouarda [38, 39]:



Surowcami dla tego procesu mogą być różne, silnie reakcyjne, niskowartościowe nośniki pierwiastka C, a produktem będzie mieszanina zawierająca CO i kontrolowaną ilość nadmiarowego CO₂, czystością i właściwościami przypominająca gaz syntezowy.

PODSUMOWANIE

Raport [16] przekazany mi w grudniu 2008 wykazuje dużą zbieżność poglądów w zakresie merytorycznym, a więc w tym miejscu przytaczam (w > 99% dosłownie) wnioski podane w jednostronicowym skrócie zaprezentowanym dużo wcześniej, na 51 Zjeździe PTCh-SITPChem w Opolu.

Po pierwsze – ze względu na nieznanne warunki kontraktu na dostawy gazu ziemnego (w 2010 roku), należałoby wdrożyć POX (lub CPO) w oparciu o węgiel w skali odpowiadającej wielkości produkcji wodoru w Zakładach Azotowych „Puławy” w Puławach lub ZAK w Kędzierzynie-Koźlu, celem stworzenia bezpiecznej jego rezerwy lub dla dalszego rozwoju zakładu. Lokalnie sytuacja może się zmienić tam, gdzie jest możliwość wydzielania wodoru z nadmiarowego gazu koksowniczego. Produkcja „koksowniczego” metanolu w oparciu o gaz koksowniczy jest od kilku lat przedmiotem wielu rozważań, przynajmniej w dwóch największych naszych koksowniach.

Po drugie – w obecnej sytuacji górnictwa węgla kamiennego i brunatnego trudno byłoby wydzielić na cele CTW 20 mln Mg węgla rocznie. Trzeba też podjąć decyzję, czy nowe i projektowane złoża węgla brunatnego (linia Legnica–Głogów i wzdłuż granicy z Niemcami) będą wykorzystywane do rozwoju energetyki w oparciu o CTW i technologie zero-emisyjne. Do produkcji na cele chemiczne (wodór, metanol) są bardzo duże szanse pozyskania odpowiedniej ilości węgla kamiennego, ale nie można wykluczyć, że potrzebny będzie węzeł przygotowania surowca dostosowanego z wielu (śląskich) kopalń węgla energetycznego o określonych parametrach (wilgoć, popiół, wartość opałowa).

Po trzecie – w widocznej perspektywie nie ma możliwości wytwarzania w znaczącej skali paliw płynnych z węgla, tj. głównie oleju napędowego o bardzo rygorystycznych właściwościach eksploatacyjnych (bezsiaarkowe, o określonym składzie węglowodorów, liczbie cetanowej 58 i o niskich temperaturach mętnienia, blokowania zimnego filtra itd). Dzisiejsze analizy wskazują na konieczność wzrostu produkcji o ok. 2 mln Mg/rok.

KOMENTARZ

Przemysł chemiczny (głównie azotowy) w 2006 r. wykorzystał 13,7 mld m³ gazu ziemnego, co stanowi 19% udziału w rynku konsumentów⁽⁴⁾, ale w razie deficytu dostaw gazu ziemnego z importu, ograniczenia bezpośrednio uderzają w przemysł, a nie w odbiorców indywidualnych. W tym stanie rzeczy projekty inwestycji wytwarzania wodoru w ramach CTW w Zakładach Azotowych „Puławy” i w ZAK w Kędzierzynie-Koźlu (inwestycja flagowa) są niezbędną potrzebą chwili. Tymczasem przygotowywana poligeneracja w ZAK przewiduje odtworzenie w Polsce produkcji metanolu w skali 0,52 mln Mg/rocznie [16]. Nie jest wykluczone, że przewidywana lokalizacja w Oświęcimiu (paliwa płynne wg niskotemperaturowej syntezy Fischera–Tropscha) jest z wielu powodów – również pewnej tradycji – atrakcyjna, aby podjąć omawianą syntezę również tutaj, w podobnej skali. Produkcja rzędu 1 mln Mg/rok metanolu zaktywizuje dalsze możliwości przetwórstwa alkoholu.

(4) M. Ściążko, referat wygłoszony w Hadze, 3.11.2008 – dostępny w wersji elektronicznej w IChPW.

Z Rys. 3 i 8 wynika, że jako półprodukt metanol jest ekonomicznie opłacalny, ale nie powinien być produktem finalnym. Należałoby zatem ponownie przeanalizować możliwości dostaw węgla kamiennego (KWK Piast, Ziemowit i być może Zakład Górniczy Janina) lub brunatnego, i rozpatrzyć koncepcję urządzenia węzła uśredniania węgla pochodzącego ze wszystkich możliwych nierytmicznych i niesymetrycznych dostaw.

Z wielkim żalem musimy odsunąć na dalszy plan hasło „paliwa płynne z węgla”, cytowane najczęściej w kontekście sukcesów RPA opartych o syntezy Fischera–Tropscha, i przywołujące „że już w czasie wojny produkowano paliwa z węgla”, ale przypomnijmy, że metod tych nie można przenieść na nasze, współczesne warunki głównie z powodu kryteriów jakości paliw płynnych. Wynika to z faktu, że syntezy są mało selektywne wobec oczekiwanej skali likwidacji niedoborów oleju napędowego i wymagają dużych ilości węgla. Bardzo pesymistycznie brzmi też relacja [40]:

$$1 \text{ Mg oleju napędowego} = 10 \text{ Mg węgla kamiennego}$$

w skali całego procesu „od surowca do stacji paliw”.

Warto też odnieść się do kwestii CO₂. W moim przekonaniu, nie należy polemizować z naturą tego problemu (wynika ze szkodliwej działalności człowieka czy z cyklicznych praw natury), a z przekonaniem trzeba przyjąć, że przyczyni się do rozwoju technologii gazu syntezowego II-rodzaju, tj. mieszaniny CO₂ z H₂ lub trójskładnikowej z CO. Przykładem może być wytwarzanie metanolu jako oznaka postępu w tym zakresie.

Decydując się w Polsce na konkretną wizję rozwoju CTW, narzuca się określone priorytety technologiczne, ale nie powinno się ograniczać innych możliwości rozwojowych, które przedstawił prof. Marian Taniewski [26]. Choć udzielono wiele odpowiedzi na postawione w tej pracy pytania, pojawiły się nowe wyzwania, jak choćby skojarzenia poligeneracji niezbędne dla nowych obiektów w zakresie energetyki rozproszonej lub dla innych lokalnych rozwiązań wykorzystujących w małej skali technologie dla potrzeb chemii w obszarze CTW.

SUPLEMENT

- O dynamicznym rozwoju koncepcji CTW w Polsce świadczą zmiany, do których doszło już w trakcie przygotowywania niniejszej publikacji. W stosunku do inwestycji flagowej (poligeneracja w ZAK) pojawiła się druga koncepcja z PGE Elektroenergia Bełchatów SA. Rozpoczęta tam, w dniu 2.10.2006, inwestycja bloku energetycznego (858 MW) ma być zaopatrzona w instalację demonstracyjną CCS (wychwyt, transport i lokalizacja geologiczna CO₂ pod nazwą CCS „ready”) która będzie współfinansowana z funduszy unijnych.

- W dniu 11 marca 2009 na Politechnice Wrocławskiej odbyło się spotkanie robocze wspólnie podjętej inicjatywy z Uniwersytetem Zielonogórskim i KWB „Konin” w Kleczewie i zaproszonymi jednostkami (uczelnianymi) w sprawie projektu zagospodarowania bogatych złóż węgla brunatnego w okolicy Gubina (ponad 1 mld Mg zasobów udokumentowanych). Celem jest budowa „elektro-kopalni” o potężnej mocy 1500–2500 MW, co może być alternatywą dla innych projektów np. elektrowni atomowych. Rozwiązania technologiczne są sprawą otwartą. Tak więc coraz wyraźniej akcentuje się przesuwanie źródeł surowcowych ze Śląska (węgiel kamienny) na tereny bogate w węgiel brunatny, na co wielokrotnie, również w tej pracy zwracałem uwagę jako na jedyną alternatywę i wariant nieunikniony [1, 2].
- W świetle tych danych, produkcja wodoru w ZA „Puławy” w Puławach jest nadal aktualna, natomiast wyraźnie wyłania się wizja priorytetów energetycznych, co może przesunąć odtworzenie produkcji metanolu na dalszy plan. W chwili obecnej – prócz zainteresowania i rozgoroczenia – nie ma żadnych realnych przesłanek, by w Polsce produkować z węgla paliwa płynne.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Mianowski, Karbo, 2007, **52**, 112.
- [2] A. Mianowski, УглеХимический Журнал, wyd. УХИН, Charków, 2007, **6**, 72.
- [3] H.H. Schobert, C. Song, Fuel, 2002, **81**, 15.
- [4] W.M. Lewandowski, *Proekologiczne źródła energii odnawialnej*, WNT, Warszawa, 2002, (wyd. II popr.).
- [5] M. Bartosik, PROELEKO 2010–2020. Węzeł Wiedzy – Energia i Środowisko, Politechnika Łódzka, 2008.
- [6] A. Mianowski, A. Kołodziej, *Czy woda będzie paliwem?* (monografia red. A.M. Anielak i K. Piaskowski), Politechnika Koszalińska, seria: Inżynieria Środowiska, 2008, 203.
- [7] P.M. Mathias, L.C. Brown, 68th Annual Meeting of the Society of Chemical Engineers, Japonia, 23.03.2003.
- [8] E. Selli, G.L. Chiarello, E. Quartarone, P. Mustarelli, I. Rosetti, L.Forni, Chem. Commun., 2007, 5022.
- [9] Z. Zhang, X. Wang, J. Long, X. Fu, Z. Ding, Z. Li, L.Wu, X. Fu, Res. Letter Phys. Chem., 2008, 1.
- [10] H.J. Ernst, *III Europejskie Forum Etyki i Nauki dla Środowiska*, 12–14.10.2008, Toruń ([w:] J. Polaczek, Przemysł Chemiczny, 2009, **88**, 19).
- [11] T.N. Veziroglu, Int. J. Hydrogen Energy, 1995, **20**, 1.
- [12] M. Momirlan, T.N. Veziroglu, Int. J. Hydrogen Energy, 2005, **30**, 795.
- [13] Praca zbiorowa: (red. M. Ściążko, H.Zieliński), *Termochemiczne przetwórstwo węgla i biomasy*, (W. Kotowski, M. Ściążko, *Synteza metanolu i jego zastosowanie*, s. 55) Zabrze–Kraków, 2003.
- [14] Praca zbiorowa (red: T. Borowiecki, J. Kijeński, J. Machnikowski, M. Ściążko), *Czysta energia, produkty chemiczne i paliwa z węgla. Ocena potencjału rozwojowego*, IChPW, Zabrze 2008.
- [15] K. Dreszer, M. Ściążko, L. Zapart, T. Chmielniak, J. Zuwała, Archiwum Energetyki, 2008, **38**, 71.

- [16] K. Dreszer, B. Mikulska, *Studium wykonalności projektu instalacji do produkcji paliw gazowych i płynnych z węgla kamiennego*, Energoprojekt–Katowice SA, IChPW, Zabrze, 2009.
- [17] A.J. Szyrowski, *Przemysł Chemiczny*, 2008, **87**, 1077.
- [18] A. Karbownik, *Karbo*, 2007, **52**, 71.
- [19] A.P. Steynberg, H.G. Nel, *Fuel*, 2004, **83**, 765.
- [20] W. Kotowski, *Przemysł Chemiczny*, 2008, **87**, 673.
- [21] Z. Kasztelewicz, *Węgiel brunatny – optymalna oferta energetyczna dla Polski*, Zw. Pracodawców „Porozumienie Producentów Węgla Brunatnego”, Bogatynia–Wrocław, 2007.
- [22] L. Gawlik, Z. Grudziński, *Karbo*, 2007, **52**, 73.
- [23] Praca zbiorowa (red: T. Borowiecki, J. Kijeński, J. Machnikowski, M. Ściążko), *Czysta energia, produkty chemiczne i paliwa z węgla. Ocena potencjału rozwojowego*, (P. Rejewski, J. Kijeński, *Synteza paliw motorowych oraz półproduktów chemicznych*, s. 235) IChPW, Zabrze, 2008.
- [24] S. Ledakowicz, *Przemysł Chemiczny*, 2006, **85**, 551
- [25] Praca zbiorowa (red: T. Borowiecki, J. Kijeński, J. Machnikowski, M. Ściążko), *Czysta energia, produkty chemiczne i paliwa z węgla. Ocena potencjału rozwojowego*, (J. Kijeński, E. Śmigiera, *Metanol – surowiec do syntez węglanów*, s. 290) IChPW, Zabrze, 2008.
- [26] M. Taniewski, *Przemysł Chemiczny*, 2007, **86**, 1166.
- [27] B. Białecka, *Podziemne zgazowanie węgla. Podstawy procesu decyzyjnego*, GIG, Katowice, 2008.
- [28] Praca zbiorowa (red. K. Czaplicka i M. Ściążko), *Model ekologicznego i ekonomicznego prognozowania wydobycia i użytkowania czystego węgla*, t. 2, *Ekofektywność technologii czystego spalania węgla*, GIG, Katowice 2004.
- [29] E. Kozłowski, D. Czachowska-Kozłowska, A. Dworak, E. Krop, *Karbo*, 2007, **52**, 2.
- [30] *Chem. Engineering*, 2008, **115**, 14.
- [31] P. Zuideveld, *Overview of Shell Global Solutions „Worldwide Gasification Developments”*, Gasification Technologies, San Francisco, 12. 15. 10. 2003,
- [32] Z. Budner, B. Morawiec, *Przemysł Chemiczny*, 1989, **68**, 207.
- [33] A. Tramer, *Karbo*, 2001, **46**, 232.
- [34] Praca zbiorowa: (red. M. Ściążko, H. Zieliński), *Termochemiczne przetwórstwo węgla i biomasy*, (A. Karcz, A. Tramer, *Wykorzystanie gazu koksowniczego w syntezie chemicznej*, s. 125) Zabrze–Kraków, 2003, s.125.
- [35] J. Skrzypek, J. Słoczyński, S. Ledakowicz, *Metanol Synthesis*, Polish Academy of Sciences, Institute of Chemical Engineering, Warszawa, 1994.
- [36] Praca zbiorowa (red: T. Borowiecki, J. Kijeński, J. Machnikowski, M. Ściążko), *Czysta energia, produkty chemiczne i paliwa z węgla. Ocena potencjału rozwojowego*, (J. Skrzypek, M. Madej-Lachowska, M. Kulawska, *Synteza metanolu*, s. 281) IChPW, Zabrze, 2008.
- [37] K.M.V. Bussche, G.F. Froment, *J. Catal.*, 1996, **161**, 1.
- [38] A. Mianowski, *Acta Montana, IRSM AS CR, seria B*, 2001, **120**, 23.
- [39] A. Mianowski, *Karbo*, 2002, **47**, 45.
- [40] A. Tokarska, *Rocznik Ochrona Środowiska*, 2008, **10**, 533.

Praca wpłynęła do Redakcji 19 lutego 2009

**WPŁYW EKSPLOATACJI SKŁADOWISK
KOMUNALNYCH NA JAKOŚĆ WÓD PODZIEMNYCH.
ROLA EKOTESTÓW W OCENIE RYZYKA
ŚRODOWISKOWEGO**

**INFLUENCE OF COMMUNAL LANDFILLS
EXPLOITATION ON THE QUALITY OF SUBSURFACE
WATERS. THE ROLE OF ECOTESTS
IN ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT**

**Agnieszka Sagajdakow^{1*}, Lidia Wolska^{1,2},
Jacek Namieśnik¹**

¹ *Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska,
ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk,*

² *Akademia Medyczna w Gdańsku, Międzywydziałowy Instytut Medycyny Morskiej
i Tropikalnej, Zakład Toksykologii Środowiska,
ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia*

**e-mail: agasagajdakow@wp.pl*

Abstract

Wstęp

1. Składowiska odpadów

1.1. Monitoring wód podziemnych ze składowisk odpadów
(aktualny stan prawny)

1.2. Wykorzystanie badań ekotoksykologicznych w zintegrowanym monitoringu próbek odcieków ze składowisk odpadów

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr inż. Agnieszka Sagajdakow w roku 2005 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej na kierunku Technologie Ochrony Środowiska. W październiku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, w Katedrze Chemii Analitycznej, pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Jacka Namieśnika.



Dr hab. Lidia Wolska zatrudniona w Politechnice Gdańskiej (od 1997) i Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (od 2008), kierownik Zakładu Toksykologii Środowiska w GUM. Osiągnięcia naukowe: autor lub współautor 100 publikacji (w tym 51 z listy filadelfijskiej), współautor rozdziałów w 8-miu monografiach/podręcznikach o zasięgu krajowym (w tym dwóch o zasięgu międzynarodowym), udział w wielu programach badawczych.

Zainteresowania naukowe: ekotoksykologia (bioindykacja, biodostępność, ocena ryzyka środowiskowego), monitoring środowiska (strategie monitoringu środowiska, dobór parametrów, specjacja i los związków

w środowisku, analityka środowiskowa (procedury, urządzenia), zrównoważony rozwój i systemy zarządzania środowiskiem.



Prof. dr hab. inż. Jacek Namieśnik, profesor nauk chemicznych od 1996. Zatrudniony na Politechnice Gdańskiej od 1972, prodziekan Wydziału Chemicznego 1990–1996, dziekan 1996–2002, 2005–2008 i 2009–2012. Kierownik Katedry Chemii Analitycznej od 1995. Przewodniczący Komitetu Chemii Analitycznej PAN (od 2007 r.), Członek Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułu Naukowego (od 2007 r.). Autor 7 książek, ponad 300 artykułów i ponad 400 referatów i komunikatów zamieszczonych w materiałach konferencyjnych, 7 patentów. Zainteresowania naukowe: nowe rozwią-

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

ABSTRACT

An intensive development of new technologies, proceeding urbanization and consumption way of human life lead to adverse and often irreversible changes in the environment. Wide spectrum of pollutants reaches particular environmental compartments. Pollutants present in abiotic part of the environment undergo numerous processes of transport and physicochemical changes which lead to appearance of new compounds. From abiotic environmental compartment chemicals reach plants, animals and – finally – human beings. It should be remembered that toxic substances present in the environment can lead to permanent damage not only in the case of particular species but also of entire ecosystems. For this reason, it is important to undertake proper actions in monitoring of emission and reduction of emission of pollutants to particular environmental compartments, as well as assessment of threats resulting from already introduced toxins.

Presently realized chemical monitoring enables conducting identification and quantitative determination of chemicals of possible toxic action only in narrow range. Furthermore, serious limitation of this system of quality assessment of particular environmental elements are present due to complex interactions that occur between pollutants and their varying bioavailability.

Bioanalytical methods appear as a solution for abovementioned problem, where proper living organisms are used as indicators of burden degree of given environmental compartment by different kinds of xenobiotics. Toxicity tests, in other words bioassays, can constitute source of information on summary burden of samples tested by differentiated in kind and amount mixture of pollutants (also with taking into account mutual interactions between them) [1–5].

Landfills pose very specific manifestation of anthropopression, where application of ecotoxicological tests can greatly contribute to more effective protection of surface and underground water resources. Due to fact that in Poland until 1970 there no obligations to monitor content of wastes gathered in communal landfills, very often also dangerous wastes were directed there; mostly in form of batteries, fluorescent lamps, lacquer wastes, overdue pharmaceuticals and plants protection chemicals, postproduction wastes as well as used oils and lubricates. There is a great probability of negative impact of landfills on the quality of underground waters (it concerns mainly those landfills where no sealing is present).

Keywords: landfills, underground water, pollution, chemical analytics, biotests

Słowa kluczowe: składowiska odpadów, woda podziemna, zanieczyszczenia, analizy chemiczne, biotesty

WSTĘP

Intensywny rozwój nowych technologii, postępująca urbanizacja oraz konsumpcyjny styl życia człowieka prowadzą do niekorzystnych, często nieodwracalnych zmian w środowisku. Do poszczególnych elementów środowiska dostaje się (pochodząca głównie ze źródeł antropogenicznych) szeroka gama zanieczyszczeń. Obecne w części abiotycznej środowiska zanieczyszczenia podlegają różnorodnym procesom transportu oraz przemianom fizycznym i chemicznym (foto- i biochemicznym), które prowadzą do powstania nowych związków (tzw. zanieczyszczenia wtórne).

Z nieożywionej części środowiska związki chemiczne przedostają się do roślin, organizmów zwierzęcych i wreszcie również do organizmów ludzkich. Należy pamiętać, iż obecne w środowisku substancje toksyczne mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń nie tylko w przypadku poszczególnych gatunków, ale również całych ekosystemów. Dlatego tak ważne jest podejmowanie właściwych działań w zakresie monitorowania poziomów emisji oraz redukcji emisji zanieczyszczeń do poszczególnych elementów środowiska, a także oceny zagrożeń wynikających z już wprowadzonych do środowiska toksyn.

Jeszcze do niedawna monitoring chemiczny polegał wyłącznie na określeniu poziomu stężeń związków chemicznych, wytypowanych jako wskaźniki chemicznego zanieczyszczenia środowiska, w próbkach wód, osadów lub gleby z wykorzystaniem „klasycznych” metod analitycznych. Idealną sytuacją byłoby oznaczenie poziomów stężeń wszystkich (zarówno rozpoznanych, jak i nierozpoznanych) zanieczyszczeń w każdym z elementów środowiska. Zadanie to wydaje się jednak niemożliwe do zrealizowania ze względu na:

- liczbę składników, które należałoby oznaczyć;
- zróżnicowane poziomy stężeń (przede wszystkim w zakresie składników śladowych i mikrośladowych);
- zmiany stężeń zanieczyszczeń w czasie i w przestrzeni;
- złożony skład matrycy próbek;
- skomplikowane (czaso- i pracochłonne) procedury przygotowania próbek do analizy;
- dodatkowe obciążenie środowiska przez wykorzystywane odczynniki chemiczne (rozpuszczalniki organiczne używane na etapie przygotowania próbek);
- dodatkowe koszty związane z koniecznością zakupu odczynników wysokiej czystości i koniecznością utylizacji lub zagospodarowania ich nadmiaru;
- problemy z uzyskaniem odpowiednich materiałów odniesienia niezbędnych m.in. do walidacji procedur analitycznych i kalibracji urządzeń kontrolno-pomiarowych.

Do niewątpliwych wad klasycznych metod analitycznych należy zaliczyć również fakt, iż uzyskane tą drogą dane pomiarowe nie mogą stanowić źródła informacji o możliwych wzajemnych oddziaływaniach pomiędzy substancjami toksycznymi

[6]. Z tego też powodu metody wykorzystywane w ocenie stopnia zanieczyszczenia środowiska są przeznaczone do oznaczania tylko ograniczonej liczby związków chemicznych (lub grup związków), jedynie tych, których obecność w środowisku i ich dopuszczalne poziomy stężenia są regulowane przepisami dotyczącymi ochrony środowiska. Obowiązujące uregulowania prawne nie uwzględniają natomiast [7]:

- nowych związków pojawiających się w środowisku (ang. *new emerging compounds*). Szacuje się, iż obecnie w środowisku wodnym może występować ponad 100 tysięcy substancji chemicznych, tymczasem przepisy wymagają monitorowania tylko około 170 głównych zanieczyszczeń (oznacza to, że ponad 99% zanieczyszczeń nie jest objęta ramami monitoringu);
- związków dotychczas nie zidentyfikowanych (ang. *non-identified pollutants*) ze względu na niedoskonałość stosowanych procedur analitycznych i przyrządów kontrolno-pomiarowych;
- związków powstających w wyniku przemian zachodzących w środowisku [8–12].

W celu uniknięcia niedogodności związanych z oznaczaniem skomplikowanej mieszaniny zanieczyszczeń, do praktyki analitycznej wprowadzono podejście, które polega na oznaczaniu sumarycznych wskaźników stopnia zanieczyszczenia danego elementu środowiska.

W analityce środowiska wykorzystywane są parametry takie jak biologiczne i chemiczne zapotrzebowanie na tlen (odpowiednio BZT i ChZT) oraz ogólna zawartość węgla (OW) i węgla organicznego (OWO) [13, 14]. Niestety, w dalszym ciągu otrzymane w ten sposób informacje trudno przełożyć na wiedzę o toksyczności badanego elementu środowiska w stosunku do zasiedlających je organizmów żywych [15]. Ponadto zróżnicowana biodostępność form, w jakich związki chemiczne mogą występować w środowisku, sprawia, iż przeprowadzenie rzetelnej oceny ryzyka oraz wiarygodne oszacowanie potencjalnych skutków ekotoksykologicznych, w oparciu o sumaryczne wskaźniki chemiczne, wydaje się zadaniem niemożliwym do zrealizowania [16].

Po przeanalizowaniu powyższych problemów można śmiało stwierdzić, iż analiza próbek środowiskowych, oparta na oznaczaniu poszczególnych związków chemicznych i/lub wybranych wskaźników sumarycznych, może być źródłem tylko części wiedzy niezbędnej do oceny skutków ich toksycznego działania w stosunku do organizmów żywych. Realizowany obecnie monitoring chemiczny pozwala prowadzić identyfikacje i ilościowe oznaczenia związków o możliwym działaniu toksycznym zaledwie w wąskim zakresie. Dodatkowo poważne ograniczenie takiego systemu oceny jakości poszczególnych elementów środowiska stanowią złożone interakcje występujące pomiędzy zanieczyszczeniami i ich różna biodostępność.

Uzasadniona wydaje się konieczność poszukiwania nowych rozwiązań metodycznych, które wprowadzone do praktyki analitycznej pozwoliłyby na wypełnienie istniejącej luki informacyjnej.

Rozwiązaniem powyższego problemu mogą być metody bioanalityczne, w których jako wskaźniki stopnia obciążenia danego elementu środowiska przez różnego typu ksenobiotyki są wykorzystywane odpowiednie organizmy żywe. Testy toksyczności, inaczej biotesty (ang. *bioassays*) mogą stanowić źródło informacji na temat sumarycznego obciążenia badanej próbki przez zróżnicowaną pod względem rodzaju i ilości mieszaninę zanieczyszczeń (również z uwzględnieniem możliwości wystąpienia ich wzajemnego oddziaływania) [16–20]. W biotestach wykorzystuje się szczególnie wrażliwe gatunki organizmów (organizmy bio wskaźnikowe), wykazujące szybką reakcję na zachodzące w środowisku zmiany. Natychmiastowa reakcja organizmów wskaźnikowych na zmieniające się warunki środowiskowe wynika z ich wąskiego zakresu tolerancji określonych czynników toksycznych. W związku z szybko zachodzącymi procesami adaptacji wykazują one szczególną zdolność do akumulacji zanieczyszczeń [21].

W chwili obecnej na całym świecie stosuje się testy oferowane na rynku w postaci gotowych pakietów, dzięki czemu ocenę toksyczności badanych próbek można wykonać w stosunkowo krótkim czasie. Pionierem prac nad pomysłem i rozwinięciem metody przeprowadzania mikrobiotestów, zwanych potocznie „*toxkits*” z wykorzystaniem mikroorganizmów nie wymagających utrzymywania stałej hodowli, był zespół naukowy pod kierownictwem prof. Guido Persoone z uniwersytetu w Gandawie, w Belgii [22–24]. Zestawy „*toxkit*” obejmują mikrobiotesty zawierające wszystkie składniki (łącznie z organizmami testowymi) niezbędne do przeprowadzenia łatwych, szybkich, czułych i powtarzalnych testów toksyczności.

Ponieważ mikroorganizmy stanowią podstawowe ogniwo w łańcuchu pokarmowym, wszelkie niekorzystne zmiany w nich zachodzące w sposób bezpośredni lub pośredni wpływają na organizmy wyższych poziomów troficznych, a w konsekwencji na stan całego ekosystemu.

Ze względu na dużą powierzchnię właściwą i bezpośredni kontakt błony komórkowej z badanym medium, mikroorganizmy wykazują większą wrażliwość na substancje toksyczne niż gatunki bezkręgowców i np. ryb [23]. Dodatkowo charakteryzują się one krótkim czasem życia pojedynczego pokolenia, co pozwala na określenie wpływu substancji toksycznej przy długotrwałym narażeniu. Istotne znaczenie ma również fakt, iż przeprowadzanie testów toksyczności na mikroorganizmach nie wymaga zgody komisji etycznej [22].

Intensywny rozwój mikrobiotestów oraz wykorzystywanie ich do oceny toksyczności różnorodnych próbek środowiskowych sprawiło, że coraz częściej badania ekotoksykologiczne są włączane do monitoringu chemicznego (tzw. podejście zintegrowane). Częściej, podejmowane są również próby powiązania wyników uzyskanych tradycyjnymi metodami analitycznymi (badania chemiczne) z wynikami testów alternatywnych. Ich głównym celem jest identyfikacja potencjalnych źródeł toksyczności badanych próbek oraz ocena niekorzystnego wpływu wywieranego na organizmy żywe.

Tematyka wykorzystania zintegrowanych badań środowiskowych podejmowana jest w Polsce sporadycznie, a systematycznych badań w tym obszarze prak-

tycznie się nie prowadzi. Tymczasem w rozwiniętych krajach Europy Zachodniej (Niemcy, Belgia, Holandia, Włochy, Szwecja, Norwegia), w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Australii i Nowej Zelandii, ale także w Estonii, Słowacji, Czechach [26] obserwuje się intensywny rozwój zintegrowanego podejścia do oceny zanieczyszczenia środowiska i praktycznego wykorzystania rezultatów tych badań w zarządzaniu środowiskiem. Tak duże zainteresowanie wynika przede wszystkim z istotnego znaczenia informacji, jakie można w ten sposób uzyskać: dotyczą one zarówno złożonych interakcji występujących pomiędzy zanieczyszczeniami, jak i zróżnicowanej biodostępności zanieczyszczeń obecnych w środowisku. Dlatego też mikrobiotesty chętnie wykorzystuje się do oceny toksyczności różnorodnych próbek środowiskowych (np. próbki wód, osadów, ścieków). Znaczącym obszarem, gdzie wykorzystanie badań ekotoksykologicznych może przyczynić się do skuteczniejszej ochrony wód (powierzchniowych oraz podziemnych) są składowiska odpadów.

1. SKŁADOWISKA ODPADÓW

Zapoczątkowany w XVIII wieku rozwój przemysłu uruchomił rosnący po dzień dzisiejszy strumień odpadów. Początkowo odpady deponowano w miejscu ich wytwarzania lub na składowiskach komunalnych. Niestety, w świetle współczesnej wiedzy, lokalizacja oraz eksploatacja tych składowisk, okazały się niewłaściwe, np. w Polsce większość odpadów komunalnych gromadzono na składowiskach będących wyrobiskami poeksploatacyjnymi (żwiru, piasku) o dużym współczynniku filtracji. Jeszcze do niedawna na takie właśnie składowiska trafiały również odpady niebezpieczne, najczęściej w postaci zużytych baterii, świetlówek, odpadów lakierniczych, przeterminowanych leków i środków ochrony roślin, odpadów poprodukcyjnych, a także zużytych olejów i smarów. Składowane w niewłaściwy sposób odpady emitowały substancje toksyczne do gleby i wód podziemnych, powodowały obniżenie ich jakości, stwarzając poważne zagrożenie dla całego środowiska, w tym także dla ludzi.

Głównym zagrożeniem środowiska ze strony składowisk odpadów jest emisja szkodliwych substancji, jak się wydaje, szczególnie za pośrednictwem wody. Składowiska odpadów znajdują się na powierzchni lub blisko powierzchni ziemi, są więc ulokowane w obrębie naturalnego obiegu wód.

Wody opadowe, powierzchniowe i podziemne omywając bryłę składowiska, wymywają z niej nie tylko substancje szkodliwe, ale również patogeny zawarte w odpadach a więc oprócz zanieczyszczenia chemicznego środowiska przyczyniają się do jego skażenia bakteriologicznego. Poważne zagrożenie dla jakości wód powierzchniowych i podziemnych stanowi również woda uwalniana z odpadów w trakcie procesów fizykochemicznych i biologicznych, tzw. woda odciekowa. Wpływ na ilość powstających odcieków ma przede wszystkim rodzaj składowanych odpadów, sposób ich składowania, okres eksploatacji składowiska oraz wielkość opadów atmosferycznych. Skład odcieków zależy w głównej mierze od etapu roz-

kładu i substancji, które zawarte są w odpadach. W chwili obecnej, w celu ograniczenia możliwości zanieczyszczenia wód przez odcieki, wdrażane są koncepcje nowoczesnych, bezpiecznych sanitarnie, prawidłowo zlokalizowanych i zaprojektowanych składowisk. Tak urządzone składowiska odpadów mają za zadanie chronić otoczenie przed szkodliwym oddziaływaniem. Jest to bardzo istotna kwestia, gdyż konsekwencje zanieczyszczenia wód na ogół utrzymują się przez długi okres czasu (kilka–kilkadziesiąt lat), zwłaszcza dotyczy to wód podziemnych. Biorąc pod uwagę, że woda pitna dla ludności pobierana jest w 50–60% z wód powierzchniowych, kontrola odcieków ze składowisk odpadów oraz innych zbiorników składowania nabiera w ostatnich dziesięcioleciach szczególnego znaczenia.

Jest oczywiste, iż w celu zatrzymania niekontrolowanego zjawiska zanieczyszczenia wód gruntowych przez infiltrujące odcieki, składowiska odpadów powinny być wykonywane z materiałów o bardzo małej przepuszczalności. Ponieważ nie istnieją obecnie materiały o 100% szczelności, najważniejszym elementem konstrukcji składowiska staje się system kontroli odcieków, a każda konstrukcja składowiska musi być wyposażona w system drenaży pozwalających na kontrolę ilości odcieków i w dalszym etapie ich uzdatnianie. Kluczową rolę, oprócz systemu kontroli odcieków, odgrywa prawidłowo zaprojektowany i właściwie wykorzystywany system monitoringu.

1.1. MONITORING WÓD PODZIEMNYCH ZE SKŁADOWISK ODPADÓW (AKTUALNY STAN PRAWNY)

Rozpoczęte przed kilkunastu laty w Polsce porządkowanie gospodarki odpadami, dotyczące również składowisk, przynosi widoczne wielostronne efekty, niemniej jednak składowiska wciąż stanowią potencjalne źródło zanieczyszczeń wód podziemnych. Wynika to z wcześniej podjętych decyzji i działań, takich jak lokalizacja składowiska, jego budowa, rodzaj składowanych odpadów, ich ilość, sposób zarządzania składowiskiem itp., ale też pewnych zdarzeń losowych lub z zamierzonych (świadomych lub nie) działań człowieka. Stąd konieczność prowadzenia wokół składowisk monitoringu, zwłaszcza wód podziemnych.

Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 grudnia 2002 r. w sprawie zakresu, czasu, sposobu oraz warunków prowadzenia monitoringu składowisk odpadów (Dz. U. 02.220.1858 z dnia 19 grudnia 2002 r.) precyzuje, jakie parametry powinny być monitorowane w wodach powierzchniowych, odciekowych i podziemnych (przy czym dla wód podziemnych ustala się parametry wskaźnikowe jak dla wód odciekowych) wokół składowisk [27]. I tak: dla składowisk odpadów niebezpiecznych oraz składowisk odpadów innych niż niebezpieczne wymagany jest monitoring zaledwie dwóch parametrów wskaźnikowych: odczyn (pH) i przewodność elektrolityczna właściwa.

Dla składowisk przyjmujących odpady komunalne wymagany jest ponadto monitoring następujących parametrów wskaźnikowych:

- ogólny węgiel organiczny (OWO);
- zawartość poszczególnych metali ciężkich: Cu, Zn, Pb, Cd, Cr⁺⁶, Hg;
- suma zawartości wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA).

Dodatkowe parametry wskaźnikowe dla wód powierzchniowych i odciekowych można wybrać wyłącznie z listy stanowiącej załącznik do uregulowań prawnych dotyczących klasyfikacji wód (wartości wskaźników zanieczyszczeń śródlądowych wód powierzchniowych); przy czym parametry te powinny być ustalane zgodnie z przewidzianym rodzajem składowanych odpadów. Jak wiadomo, skład odpadów gromadzonych na istniejących dziś składowiskach komunalnych jeszcze do niedawna nie podlegał inwentaryzacji. Nagminne były sytuacje, gdy obok odpadów komunalnych trafiały tam także znaczne ilości odpadów niebezpiecznych. Z kolei na składowiskach odpadów niebezpiecznych gromadzone są nie tylko substancje niebezpieczne o znanym składzie, ale również takie, których skład, a co za tym idzie toksyczność, nie jest znana. Składowiska przemysłowe stanowią podobny problem. Sprawy te są w Polsce intensywnie porządkowane, jednak jeszcze przez kilka/kilka-naście lat stare, często nieuszczelnione kwatery będą wykorzystywane, a nawet po zamknięciu przez długi czas będą szkodziły otoczeniu.

Podsumowując: w Rozporządzeniu w sprawie zakresu, czasu, sposobu oraz warunków prowadzenia monitoringu składowisk odpadów zawarte są podstawowe zalecenia odnośnie badań w celu oznaczenia racjonalnej liczby parametrów fizyko-chemicznych. Parametry te wprawdzie pozwalają w przybliżeniu śledzić zmiany w wodach odciekowych i podziemnych, ale nie dają niestety informacji o ich wpływie na ekosystem.

Składowiska budowane obecnie według najskuteczniejszych technologii i z odpowiednimi systemami drenażu nie powinny być źródłem przedostawania się substancji toksycznych do środowiska. Niestety, nie można wykluczyć zdarzeń losowych (kataklizmów, katastrof) jak również celowych, niezgodnych z prawem działań ludzkich, których efektem może być zanieczyszczenie środowiska.

W eksploatacji nawet racjonalnie zorganizowanych składowisk poważny problem stanowią odcieki. Badanie kilku parametrów fizyko-chemicznych nie dostarcza pełnej informacji na temat ich toksyczności, a to przecież ten parametr decyduje o dalszym postępowaniu z odciekami. Jak już wcześniej wspomniano, doskonałym uzupełnieniem monitoringu chemicznego jest monitoring ekotoksykologiczny, który pozwala na wcześniejszą i szybszą reakcję w przypadku pojawiającego się zagrożenia, co w konsekwencji eliminuje lub ogranicza negatywne wpływy na biotę.

W szeregu państw europejskich (Holandia, Anglia, Irlandia, Włochy, Niemcy) stosuje się już ekotesty w ramach odpowiednich narodowych programów monitoringowych. Także Komisja Europejska w Ramowej Dyrektywie Wodnej, nakazując państwom-członkom Unii Europejskiej osiągnięcie dobrego stanu ekologicznego wód powierzchniowych i gruntowych do 2015 roku, pośrednio wskazuje na konieczność stosowania biotestów.

W aktach niższego rzędu, takich jak *Wytyczne do monitoringu i oceny rzek transgranicznych*, odpowiednie instytucje Unii Europejskiej proponują, by ocenę jakości wód w zlewniach i ekologicznego funkcjonowania ekosystemów wodnych wydawano po wykonaniu:

- analizy fizyko-chemicznej wody, zawiesiny, osadów i żyjących organizmów;
- oceny ekotoksykologicznej;
- przeglądu biologicznego.

Zgodnie z zaleceniami Komisji Helsińskiej (zalecenia nr 23/10; 23/11 i 23/12 z marca 2002 r.), badania ekotoksykologiczne powinny być również wykorzystywane w przypadku monitoringu zrzutu ścieków z zakładów chemicznych, produkujących lub konfekcjonujących pestycydy a także ścieków z zakładów tekstylnych.

1.2. WYKORZYSTANIE BADAŃ EKOTOKSYKOLOGICZNYCH W ZINTEGROWANYM MONITORINGU PRÓBEK ODCIEKÓW ZE SKŁADOWISK ODPADÓW

Obecnie w wielu placówkach naukowo-badawczych coraz szerzej podejmowane są próby związane z wykorzystywaniem narzędzi zintegrowanych w monitoringu środowiska. Obserwowany trend dotyczy również kontroli jakości odcieków ze składowisk odpadów. Biotesty, w połączeniu z monitoringiem klasycznym, umożliwiają przeprowadzenie oceny potencjalnego oddziaływania składowisk na poszczególne komponenty środowiska.

W literaturze wiele uwagi poświęca się zastosowaniu biotestów w badaniach próbek środowiskowych, w tym poszukiwaniom możliwości stosowania określonych rodzajów biotestów (bakteryjnych, roślinnych, zwierzęcych) do oceny toksyczności konkretnych próbek środowiskowych. Jednocześnie uzyskiwane są nowe informacje o procesach zachodzących w środowisku i o przemianach, jakim w środowisku podlegają związki chemiczne. Pomimo rosnącego w ostatnich latach zainteresowania tematyką biotestów, próby poszukiwania zależności pomiędzy wynikami analiz chemicznych a informacjami otrzymywanymi w oparciu o biotesty są podejmowane sporadycznie i stosunkowo rzadko przynoszą odpowiedź, co było/jest źródłem obserwowanej toksyczności.

Poniżej przedstawiono kilka przykładowych zastosowań badań ekotoksykologicznych w zintegrowanym monitoringu odcieków ze składowisk, ze szczególnym uwzględnieniem trudności wynikających z takiego połączenia oraz płynących z niego ewentualnych korzyści.

Do oceny toksyczności chronicznej próbek odcieków pobranych ze składowisk na terenie miasta Buenos Aires (Argentyna) wykorzystano algi *Selenastrum capricornutum*. Autorzy podjęli próbę powiązania oszacowanych w ramach tego mikrobiotestu wartości parametrów toksyczności z wynikami analiz chemicznych. Głównym celem była identyfikacja obecnych w próbce związków organicznych i nieorganicznych. Klasyczny monitoring chemiczny miał na celu przede wszystkim

oznaczenie w badanych próbkach odcieków zawartości azotu, fosforu, amoniaku, siarki, metali ciężkich (Cd, Pb, Cr, Zn) oraz BZT. Po szczegółowej analizie uzyskanych wyników zaobserwowano, iż wysoka zawartość materii organicznej powoduje spadek toksyczności próbek. Według autorów, jest to prawdopodobnie związane z powstawaniem kompleksów, które powodują spadek zawartości metali we frakcji biodostępnej, a tym samym wpływają na zmniejszenie ich toksyczności [1]. Należy także pamiętać, iż substancje toksyczne mogą oddziaływać pomiędzy sobą [6], co może prowadzić do:

- sumowania się oddziaływań poszczególnych związków (synergizm addytywny);
- wzrostu siły oddziaływania, większego niż wynikałoby to z prostego sumowania indywidualnych oddziaływań poszczególnych składników (synergizm hiperaddytywny);
- osłabienia, a nawet znoszenia się wzajemnych oddziaływań związków chemicznych (antagonizm) [2–5, 28].

Niewątpliwie istnienie takich zjawisk powoduje, iż znalezienie jakichkolwiek zależności pomiędzy wynikami analiz chemicznych oraz oszacowanymi parametrami toksyczności jest zadaniem trudnym i wciąż nierozwiązanym.

Przydatność badań ekotoksykologicznych do oceny zagrożeń związanych ze składowaniem odpadów potwierdziły również badania przeprowadzone przez zespół naukowy z Katedry Chemii Analitycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Badania dotyczące dużych, uruchomionych przed 1990 rokiem i nieuszczelnionych składowisk, realizowano w ramach projektu pilotowego pt.: „Ocena wpływu wybranych składowisk komunalnych województwa pomorskiego na ekotoksyczność wód podziemnych”. Ponieważ działalność tych składowisk do roku 1997 nie była objęta żadnymi programami monitoringu, nagminne były przypadki, gdy obok odpadów komunalnych trafiały tam także odpady niebezpieczne. Dziś trudno określić, jakie związki chemiczne przedostają się ze składowisk do wód podziemnych i jaki mają wpływ na organizmy żywe. Toksyczność wód podziemnych oszacowano dla bakterii *Vibrio fischeri* (toksyczność ostra) oraz skorupiaka *Daphnia magna* (toksyczność ostra i chroniczna). Badania potwierdzają, że niestety nie istnieje prosta zależność pomiędzy klasyfikacją czystości wód opartą o badania parametrów fizykochemicznych a ich jakością ekotoksykologiczną. Zaobserwowano, że odcieki zakwalifikowane do niskiej klasy czystości wód z powodu przekroczenia określonego parametru fizykochemicznego (np. zawartość jonów Ca^{2+} , Cl^- , mętność, barwa) niekoniecznie wywołują w organizmach wskaźnikowy efekt toksyczności [29, 30]. Jak widać klasyfikacja czystości wód oparta tylko o parametry fizykochemiczne nie oddaje faktycznego zagrożenia występującego w środowisku w związku z chemicznym zanieczyszczeniem wód podziemnych.

W Tabeli 1 przedstawiono wybrane informacje o badaniach poziomu zanieczyszczenia odcieków ze składowisk realizowanych w oparciu o zintegrowane podejście do oceny stopnia ich zanieczyszczenia (jednoczesne wykorzystanie analityki chemicznej i biotestów).

Tabela 1. Przykłady badań zanieczyszczenia próbek środowiskowych w oparciu o jednoczesne wykorzystanie analityki chemicznej i testów toksyczności
 Table 1. Examples of pollution tests of environmental samples based on simultaneous utilization of chemical analysis and bioassays

Matryca	Zakres chemicznych badań analitycznych	Biostesty	Uwagi	Odnosnik literaturowy
Odcieki ze składowiska odpadów komunalnych	związki organiczne: BTEX (benzen, toluen, etylobenzen, ksylen), propylowe pochodne benzenu, związki dwupierścieniowe, naftaleny, chlorowane związki alifatyczne, fenole, pestycydy i ftalany	<i>Vibrio fischeri</i> (Biotox [®]), <i>Selenastrum capricornutum</i> (test konwencjonalny), <i>Salmonella typhimurium</i> (UmuC)	Zaobserwowana toksyczność zarówno wobec bakterii, jak i glonów, wynika z obecności w badanych próbkach nielotnych związków organicznych, głównie naftalenu i 4-chloro- <i>o/m</i> -krezolu (związki lotne utracono na etapie przygotowania próbek do badań). Ogólnie, testy bakteryjne okazały się bardziej wrażliwe niż testy oparte na wykorzystaniu glonów. W pojedynczych przypadkach stwierdzono jednak odwrótną sytuację. Należy zatem zawsze stosować baterię biotestów. Najbardziej zanieczyszczona próbka (w przeliczeniu na liczbę zidentyfikowanych związków) okazała się najbardziej toksyczna. Poziomy stężen, na jakich zanieczyszczenia występowały w badanych próbkach, nie miały bezpośrednio wpływu na ich toksyczność.	[31]
Odcieki ze składowiska odpadów komunalnych	pH, ChZT, N _{NH4} , N _{org} , P _{org} , siarczany, zawiesiny ogólne, substancje rozpuszczone, metale ciężkie: Cd, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Zn, Fe	<i>Selenastrum capricornutum</i> (test konwencjonalny)	Stężenie jonów metali w próbie odcieku zależy od wartości pH, jak również od zawartości związków organicznych, które mogą wiązać jony metali w kompleksy, zmniejszając tym samym ich biodostępność (wysoka zawartość materii organicznej powoduje spadek toksyczności). Całkowite stężenie metali w badanej próbce nie stanowi wiarygodnych informacji na temat jej toksyczności. Zastosowanie biotestów dostarcza informacji na temat specyficjacji chemicznej metali i ich biodostępności.	[1]
Odcieki ze składowiska – hałdy popiołów z przemysłu naftowego	fenole, związki siarkowe	<i>Vibrio fischeri</i> (Biotox [®]), <i>Microtox[®]</i> , <i>Daphnia pulex</i> (Daphtoxkit F TM), <i>pulex</i> , <i>Brachionus calyciflorus</i> (Rottoxkit F TM)	Testy bakteryjne okazały się najbardziej wrażliwe, z kolei testy oparte na wykorzystaniu wrotok, najmniej wrażliwe. Jednocześnie testy bakteryjne uznano za najbardziej odpowiednie do prowadzenia badań przesiewowych. Na podstawie wyników przeprowadzonych testów bakterierynych, stwierdzono, że za toksyczność próbek odpowiadają głównie (w 75%) związki fenolowe (<i>p</i> -krezol, 3,4-dimetylofenol i fenol), a w mniejszym stopniu (rzędu 25%) siarczki.	[32]

Tabela 1. Ciąg dalszy
Table 1. Continuation

Matryca	Zakres chemicznych badań analitycznych	Biotesty	Uwagi	Odnosnik literaturowy
Ścieki przemysłowe i odcieki ze składowisk odpadów komunalnych	BZT ₅ , ChZT, OWO, metale ciężkie: Fe, Cr, Al, As, Co, Cu, Zn, Ni, Hg, Cd, Pb	<i>Vibrio fischeri</i> (LUMISTox®)	Stwierdzono, iż test toksyczności wobec bakterii bioluminescencyjnych stanowi właściwą metodę przesiewową w badaniach próbek o złożonym składzie. Zaobserwowano dobrą korelację pomiędzy stopniem zahamowania bioluminescencji bakterii a wynikami analiz chemicznych.	[17]
Odcieki ze składowiska odpadów komunalnych	ChZT, pH przewodność, twardość metale ciężkie: Cu, Ni, Hg, Cd, Pb, Mn	<i>Artemia franciscana</i>	Toksyczność odcieków ze składowiska powiązano przede wszystkim z obecnością Cd oraz Ni. Udowodniono, iż biotesty (w tym przypadku – <i>Artemia franciscana</i>) mogą być tanim i skutecznym narzędziem do szybkiej i rzetelnej oceny toksyczności odcieków.	[33]
Odcieki ze składowisk zamkniętych w: 1996 oraz 1998 roku	ChZT, BZT ₅ , lotne związki organiczne, Cr, Cd, Hg, Pb, Cu, Ni, Zn, fenole	<i>Vibrio fischeri</i> , <i>Daphnia magna</i> , <i>Thamnocephalus platyurus</i> , <i>Brachionus calyciflorus</i>	W celu identyfikacji potencjalnych źródeł toksyczności zastosowano procedurę TIE. Toksyczność próbek powiązano z obecnością związków niepolarnych, kompleksów jonów metalu(II) z EDTA, materii zawieszanej, substancji rozpuszczonych oraz jonów amonowych. Podkreślono konieczność stosowania baterii biotestów: dla tej samej próbki organizmy wskaźnikowe „dawały” różne odpowiedzi. Najmniej czułym biotestem okazał się <i>Microtox (Vibrio fischeri)</i> , największą czułością charakteryzowały się natomiast skorupiaki <i>Thamnocephalus platyurus</i> .	[34]

Tabela 1. Ciąg dalszy
Table 1. Continuation

Matryca	Zakres chemicznych badań analitycznych	Biostesty	Uwagi	Odnosnik literaturowy
<p>Odcieki z trzech składowisk: nieczymne składowisko (A), składowisko mieszanane: odpady komunalne, popioły ze spalarni (B), składowisko odpadów komunalnych (C)</p>	<p>pH, BZT, ChZT, OWO, całkowita zawartość stałych składników, całkowita ilość rozpuszczonych substancji stałych, sucha masa organiczna, metale: Pb, Ca, Cd, Hg, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, Zn, substancje humusowe: kwasy humusowe, kwasy fulwowe, związki niehumusowe</p>	<p><i>Vibrio fischeri</i> (<i>Microtox</i>[®])</p>	<p>Odcieki z czynnych składowisk (B i C) wykazywały (w porównaniu z odciekami ze składowiska nieczymnego) wyższe wartości takich parametrów jak ChZT, OWO, przewodnictwo, sucha masa organiczna oraz całkowita zawartość stałych składników. Odcieki ze składowiska B miały, w porównaniu z odciekami ze składowiska C, wyższe wartości takich parametrów jak całkowita zawartość stałych składników, całkowita ilość rozpuszczonych substancji stałych, Na, Ca, Mg i przewodnictwo. W odciekach ze składowiska C stwierdzono najwyższą wartość Fe, Cr, Ni oraz najwyższą wartość toksyczności ostrej.</p>	<p>[35]</p>
<p>Odcieki z „młodego” składowiska odpadów</p>	<p>pH, przewodność, zasolenie, BZT, ChZT, całkowita zawartość stałych składników, azot całkowity, azot amonowy, fosfor, fenole, węglowodory, metale: Pb, Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn; Ca²⁺, K⁺, Na⁺, Mg²⁺, LKT (lotne kwasy tłuszczowe)</p>	<p><i>Vibrio fischeri</i>, <i>Trametes trogii</i>, <i>Phanerochaete chrysosporium</i>, <i>Lentinus tigrinus</i>, <i>Aspergillus niger</i>, <i>Lepidium sativum</i></p>	<p>Odcieki ze składowiska odpadów charakteryzowały się wysoką zawartością związków organicznych. Wykazywały one również wysoką toksyczność w stosunku do bakterii <i>Vibrio fischeri</i> (100%-owe zahamowanie bioluminescencji) oraz roślin <i>Lepidium sativum</i> (100%-owe zatrzymanie kiełkowania). Prawdopodobnie obserwowane efekty toksyczne spowodowane były wysokim stężeniem związków organicznych, takich jak azot amonowy, węglowodory, fenol. Wpływ na obserwowane wobec organizmów wskaźnikowych efekty toksyczne mogły mieć również takie parametry, jak zasolenie oraz wysoka zawartość Fe, Ni, Zn, Mn.</p>	<p>[36]</p>

PODSUMOWANIE

Na podstawie wyników studiów literaturowych można stwierdzić, że znalezienie wyraźnych korelacji pomiędzy wynikami przeprowadzonych analiz chemicznych i wynikami pomiaru toksyczności nie jest zadaniem prostym i nastęrcza wielu trudności. Autorzy licznych badań w tym zakresie sugerują, że sytuacja taka może mieć związek ze skomplikowanym składem matrycy próbki oraz złożonymi interakcjami, jakie występują pomiędzy jej poszczególnymi składnikami. Podkreślano jednocześnie, iż nie można z całą pewnością wykluczyć udziału w oszacowanej toksyczności próbek tych związków, które ze względu na ograniczenia stosowanych procedur analitycznych i przyrządów kontrolno-pomiarowych nie zostały dotychczas zidentyfikowane. Tak więc, o ile oszacowana toksyczność badanych próbek odzwierciedla faktyczny stan zagrożenia wynikający z zanieczyszczenia danego ekosystemu, pełna identyfikacja związków chemicznych odpowiedzialnych za stwierdzone efekty toksyczne jest niemożliwa. Jednak, pomimo braku wyraźnych korelacji pomiędzy wynikami analiz chemicznych i badań z wykorzystaniem biotestów, testy ekotoksyczności niosą dodatkową informację o stanie środowiska i wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań z zakresu analityki chemicznej mających na celu poszukiwanie w analizowanych próbkach związków, które nie są objęte zakresem monitoringu chemicznego. Tak więc zintegrowanie monitoringu chemicznego, opartego na pomiarze poszczególnych indywidualnych wskaźników zanieczyszczenia środowiska, z pomiarem parametrów toksyczności pozwala na uzyskanie pełniejszej informacji o stanie badanego elementu środowiska.

Niewątpliwie, znajomość wszystkich możliwych skutków biologicznych, jakie w badanym ekosystemie wywołać może określona kompozycja zanieczyszczeń, stanowi podstawę dla podejmowania trafniejszych decyzji administracyjnych z zakresu zarządzania środowiskiem.

Należałoby zatem rozpatrzyć ewentualną możliwość włączenia badań ekotoksyczności do monitoringu stanu zanieczyszczenia środowiska. Wymaga to jednak wcześniejszego przygotowania propozycji klasyfikacji próbek środowiskowych, wyboru odpowiednich ekotestów i przeprowadzenia badań wdrożeniowych.

W prawodawstwie Polski, Unii Europejskiej i w zaleceniach instytucji zajmujących się zagadnieniami monitoringu środowiska obecne są już zapisy, które mogą uzasadniać zastosowanie biotestów do oceny stopnia zanieczyszczenia środowiska. Niestety, brak jest wciąż wiedzy i umiejętności, które pozwalałyby na rutynowe ich stosowanie w monitoringu środowiska. Dlatego też konieczne są dalsze projekty badawcze, umożliwiające wyjaśnienie znaczenia wskaźników toksyczności (uzyskiwanych w oparciu o odpowiednie biotesty) w interpretacji informacji o stanie zanieczyszczenia środowiska.

PODZIĘKOWANIE

Praca była współfinansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, w ramach projektu badawczego promotorskiego Nr N N305 3468 33.

Praca naukowa współfinansowana przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, w ramach projektu „InnoDoktorant – stypendia dla doktorantów, I edycja”.



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



SAMORZĄD
WOJEWÓDZTWA POMORSKIEGO

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Magdaleno, E. De Rosa, *Environ. Toxicol.*, 2000, **15**, 76.
- [2] R. Boluda, J.F. Quintanilla, J.A. Bonilla, E. Sáez, M. Gamón, *Chemosphere*, 2002, **46**, 355.
- [3] T. Reemtsma, A. Putschew, M. Jekel, *Waste Manage.*, 1999, **19**, 181.
- [4] T. Reemtsma, O. Fiehn, M. Jekel, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1999, **363**, 771.
- [5] L. Guzella, *Chemosphere*, 1998, **37**, 2895.
- [6] W. Sieńczuk, *Toksykologia*, PZWL, Warszawa 1999.
- [7] H.J.C. Klamer, P.E.G. Leonards, M.H. Lamoree, L.A. Villerius, J.E. Åkerman, J.F. Bakker, *Chemosphere*, 2005, **58**, 1579.
- [8] Dyrektywa 2000/60/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 23 października 2000 r. ustanawiająca ramy wspólnotowego działania w dziedzinie polityki wodnej.
- [9] Prawo wodne (Dz. U. 2001.115.1229 z dnia 11 października 2001 r.).
- [10] Dyrektywa Rady (EWG) nr 76/464/ z dnia 4 maja 1976 r. w sprawie zanieczyszczenia spowodowanego przez niektóre substancje niebezpieczne odprowadzane do środowiska wodnego Wspólnoty.
- [11] B. Mehlhorn, *The Second International Conference Sustainable Management of Transboundary Waters in Europe*, Poland, Międzyzdroje, 21–24 April 2002.
- [12] Program redukcji zanieczyszczeń dla substancji z Listy II Dyrektywy Rady 76/464/EWG.
- [13] J.R. Baena, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.*, 2003, **22**, 641.
- [14] J. Namieśnik, T. Górecki, *Am. Lab.*, 2002, **34**, 18.
- [15] M. Castillo, D. Barceló, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 3769.
- [16] I. Mantis, D. Voutsas, C. Samara, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2005, **62**, 397.
- [17] M. Nohava, W.R. Vogel, H. Gaugitsch, *Environ. Int.*, 1995, **21**, 33.
- [18] M. Kiebling, M. Rayner-Brandes, *GIT Lab. J.*, 1998, **4**, 254.
- [19] Wang C., Wang Y., Kiefer F., Yedeler A., Wang Z., Kettrup A., *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2003, **56**, 211.
- [20] J.M. Weeks, *Appl. Soil Ecol.*, 1995, **2**, 215.
- [21] W. Wardencki, [w]: *Bioanalitika w ocenie zanieczyszczeń środowiska*, Red., CEEAM, Gdańsk, 2004, s. 9.
- [22] G. Persoone, *Zeitschr. für Angew. Zool.*, 1992, **79**, 17.
- [23] G. Persoone, [w]: *Biologische Testverfahren*, K.G. Steinhauser, P.D. Hansen, Eds., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1992, s. 563–576.

- [24] M.C. Calleja, G. Persoone, Cyst-based toxicity tests: IV. The potential of ecotoxicological tests for the prediction of acute toxicity in man as evaluated on the first ten chemicals of the MEIC programme. *ATLA*. 1992, **20**, 395.
- [25] R. Rojíčková-Padrtová, B. Maršálek, I. Holoubek, *Chemosphere*, 1998, **37**, 495.
- [26] J. Vondráček, M. Machala, K. Minksová, L. Bláha, A.J. Murk, A. Kozubík, J. Hofmanová, R. Ulrich, M. Ciganek, J. Neča, D. Švrčková, I. Holoubek, *Environ. Toxicol. Chem.*, 2001, **20**, 1499.
- [27] Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 grudnia 2002 r. w sprawie zakresu, czasu, sposobu oraz warunków prowadzenia monitoringu składowisk odpadów (Dz. U. Nr 220, poz. 1858).
- [28] B. Brohon, R. Gourdon, *Soil Biol. Biochem.*, 2000, **32**, 853.
- [29] A. Kuczyńska, L. Wolska, J. Namieśnik, *Fresenius Environ. Bull.*, 2006, **15**, 692.
- [30] L. Wolska, A. Kuczyńska, J. Namieśnik, *Toxicol. Environ. Chem.*, 2006, **88**, 501.
- [31] A. Baun, A. Ledin, L.A. Reitzel, P.L. Bjerg, T.H. Christensen, *Water Res.*, 2004, **38**, 3845.
- [32] A. Kahru, R. Reiman, A. Rätsep, *Chemosphere*, 1998, **37**, 301.
- [33] J. Olivero-Verbel, C. Padilla-Bottet, De Rosa O., *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2008, **70**, 294.
- [34] M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, *Chemosphere*, 2003, **52**, 85.
- [35] H.-J. Fan, H.-Y. Shu, H.-S. Yang, W.-C. Chen, *Sci. Total Environ.*, 2006, **361**, 25.
- [36] M. Ellouze, F. Alloui, S. Sayadi, *J. Hazard. Mater.*, 2008, **150**, 642.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 kwietnia 2009

FELIETON NAUKOWY



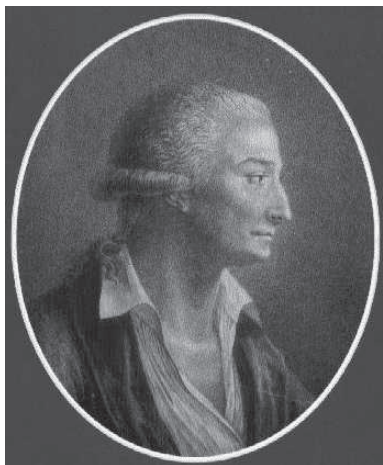
**OKRUCHY. XI.
ROZMYŚLANIA NAD KSIĄŻKĄ
„ANTOINE LAURENT DE LAVOISIER (1741–1794)
GENIUSZ SKOJARZEŃ”,
PIÓRA ROMANA MIERZECKIEGO**

Ignacy Z. Siemion

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



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 23 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 8 książek, 275 prac oryginalnych i ponad 120 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”. Obecnie opiekun Gabinetu Historii Chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.



Antoine-Laurent de Lavoisier

Najpierw o samej książce. Ukazała się ona jako tom XIX serii wydawniczej „Rozprawy z dziejów nauki i techniki, wydawanej pod auspicjami Komitetu Historii Nauki i Techniki PAN [1]. Solidna objętościowo – liczy sobie 334 strony tekstu. Jej autor, Roman Mierzecki, od wielu lat przewodniczący Sekcji Historii Chemii Polskiego Towarzystwa Chemicznego, był do napisania tej książki wyjątkowo dobrze przygotowany. W roku 2001 ogłosił na łamach periodyku „Analecta” polskie tłumaczenie obszernych fragmentów podstawowego dzieła Lavoisiera – jego „Traktatu podstawowego chemii” (*Traité, élémentaire de chimie*, 1789) [2], będącego podsumowaniem wieloletnich prac tego badacza. W ten sposób Mierzecki dokładnie poznał końcowy

rezultat jego dociekań, a pisząc tę biografię mógł się skupić na samym procesie twórczym wielkiego Francuza, na drodze stopniowego dochodzenia przez niego do końcowych uogólnień. W pracach dotyczących historii nauki jest to rzecz bodaj najciekawsza i najbardziej kształcąca. Książka Mierzeckiego nieźle oświetla tę kwestię. Jest to bez wątpienia pouczający rys omawianej książki.

Na treść książki składa się siedem rozdziałów, o następujących tytułach:

1. Przygotowanie
2. Chemia
3. Ziemianin
4. Działacz społeczny, ekonomista, polityk
6. W rewolucyjnym Paryżu
7. Zakończenie

Prócz tego książka zawiera dodatek, w którym autor zebrał ważniejsze daty biografii Lavoisiera, oraz bibliografię i indeks nazwisk osób wspomnianych w książce. Bibliografia obejmuje spis publikacji Lavoisiera oraz wykaz dzieł przydatnych do zrozumienia i poznania różnorodnych stron jego działalności. Książka Mierzeckiego jest więc dobrze przygotowana pod względem redakcyjnym.

Jak wskazuje spis rozdziałów, zamiarem autora było wszechstronne oświetlenie tak kolei życia, jak i działalności Lavoisiera. Ten sposób prezentacji pozwolił autorowi ukazać wiele faktów dla Czytelnika nowych, nieznanych lub mało znanych. Ale taka tendencja autorska ma tę słabą stronę, że w gąszczu faktów gubić się mogą główne idee książki, w danym przypadku wyrażone skrótowym stwierdzeniem w tytule: geniusz skojarzeń. Dla chemika Lavoisier zawsze pozostanie wielkim twórcą nowożytnej chemii, jej przysłowiowym ojcem. I taka właśnie rola Lavoisiera zapisana została w historii nauki. Przyjęty przez R. Mierzeckiego sposób wykładu, choć z innych względów godny uznania, tę pierwszoplanową rolę życiową uczonego

co nieco zaciera. Bardzo dokładnie, można by rzec drobiazgowo, opisuje Mierzecki ostatnie lata życia uczonego, jego proces sądowy, okoliczności wydania wyroku śmierci i kaźń. Są to sprawy mało znane. Mierzecki referuje je szczegółowo, przytaczając cały szereg dokumentów epoki. Jest to na pewno bardzo ciekawa część książki. Cóż, kiedy znów cierpi na tym mocne wyrażenie głównej idei publikacji – ukazanie roli uczonego w historii nauki. Ale co zrobić, pisząc biografię uczonego zawsze stajemy wobec problemu przykrótkiej kołdry – pociągnię się w jedną stronę, cierpi druga.

Jak podaje Mierzecki, to Fourcroy był tym chemikiem, który nazwał Lavoisiera „ojcem nowej doktryny chemicznej”. Zrobił to dwa lata po śmierci uczonego, w toku uroczystości żałobnej, upamiętniającej jego życie. Fakt to o tyle znamieny, że w trudnych dla Lavoisiera dniach Fourcroy zachował się raczej dwuznacznie – być może przerażony objawami terroru. Nie wiemy, czy Fourcroy użył tego określenia jako pierwszy, ale tak się przyjmuje w historii nauki. W wersji zresztą mocniejszej. Mówi się, że Lavoisier był w ogóle ojcem chemii nowożytnej, a nie „nowej chemicznej doktryny.” Jeżeli się nad tym chwilę zastanowić, to musimy uznać że Lavoisier był co najmniej w tym samym stopniu twórcą nowej chemii co burzycielem starej. To on przecież konsekwentnie burzył panujące wówczas w chemii poglądy, swoimi korzeniami sięgające starożytności. Bo spojrzmy: jako młody badacz, w pierwszych swoich pracach wykazywał, że woda nie może przekształcać się w „ziemię”. „Ziemia” zaś nie jest elementarnym żywiołem Przyrody, lecz mieszaniną różniących się od siebie chemicznie ziem. W późniejszych latach udowodnił, że i woda nie jest ciałem prostym, ale związkiem chemicznym utworzonym z dwóch chemicznie różnych gazów. Wniosek ten udokumentował rozkładając wodę, a także dokonując jej syntezy z pierwiastków składowych. „Powietrze” starożytnych stało się u niego mieszaniną odrębnych substancji gazowych, a elementarny „ogień”, który przetrwał aż do czasów Lavoisiera w postaci „flogistonu” został przez niego całkowicie unicestwiony.

Na miejscu starożytnych żywiołów postawił Lavoisier pierwiastki chemiczne, rozumiane – jak wskazywał Boyle – jako kres rozbioru chemicznego. A sięgającą głębokiej starożytności zasadę zachowania materii uwspółcześnił wprowadzając regułę zachowania mas pierwiastków chemicznych podczas przekształceń chemicznych. Ale to już był ten najważniejszy krok w stronę nowej chemii. Akceptacja tej zasady niosła ze sobą niedalekie już odkrycie praw stałości składu związków chemicznych oraz stosunków wielokrotnych – praw, które stały się podstawą atomistyki chemicznej.

Historia atomistyki to właściwie jądro historii chemii w ogóle. Całą historię chemii można w gruncie rzeczy uważać za historię atomistyki, zwłaszcza gdy sprawy struktur atomowo-molekularnych rozszerzymy o kwestie przekształceń tych struktur oraz ich oddziaływań. Dlatego chemik zgodzi się chętnie ze zdaniem znakomitego fizyka-teoretyka, noblisty z roku 1965, Richarda Feynmana, który zapytany jakie odkrycie uważa za najważniejsze ze wszystkich dokonanych przez naukę, miał

odpowiedzieć: „myślę, że najważniejsze jest poznanie tej prawdy, że cały świat, i my sami, zbudowany jest z atomów”. Nie może więc dziwić, że są tacy historycy nauki, którzy nie Lavoisiera, a Johna Daltona, twórcę atomistyki chemicznej, uważają za ojca nowożytnej chemii. I tak, bystry obserwator dziewiętnastowiecznej nauki, Fryderyk Engels, wśród notatek, które włączono do „Dialektyki przyrody”, zawarł taką opinię: „Nowa epoka zaczyna się w chemii od atomistyki (zatem nie Lavoisier, lecz Dalton jest ojcem nowoczesnej chemii) i odpowiednio w fizyce od teorii cząsteczkowej” [3].

Więc kogo wreszcie, Lavoisiera czy Daltona, należy uznać za ojca nowoczesnej chemii? Spór to jest w gruncie rzeczy jałowy, ale zważywszy, że w odkryciach i stwierdzeniach Francuza tkwiła już potencjalnie atomistyka daltonowska, gdybym miał osobiście formułować jakieś zdanie, przyznałbym to miano Lavoisierowi. Dalton, choć wielki, ba, genialny w swoim pomyśle względnej masy atomowej, był jednak wobec Lavoisiera wtórny. Jeśli mam jakąś pretensję do R. Mierzeckiego, to właśnie o to, że w powodzi przytaczanych faktów zagubił nieco sprawę przełomowej roli Lavoisiera w historii chemii.

Mierzecki przedstawia bohatera swojej książki jako geniusza skojarzeń. Skojarzenia zaś to poszukiwania analogii i wnioskowanie z analogii. Nowoodkrywane zjawiska usiłujemy zrozumieć, szukając dla nich analogii w świecie już poznanym. A to, jak wielokrotnie podkreśla w swojej książce Mierzecki, była naczelną wytyczną metodologiczną Lavoisiera; wyjaśniać rzeczy nieznanne przez już poznane. O roli analogii w procesie poznawania świata pisał, równo sto lat temu, Władysław Biegański, rodzimy nasz filozof nauki [4]. Dobrze się składa, że mogę przypomnieć jego pracę w stulecie jej ukazania się. Dla Biegańskiego Lavoisier był też – podobnie jak dla Mierzeckiego – geniuszem skojarzeń. Odkrytą przezeń analogię, jaka istnieje między procesem spalania ciał, a oddychaniem zwierząt, nazwał nawet Biegański „wielką analogią”. Jest to dla Biegańskiego dobitny przykład wnioskowania z analogii właśnie. Wydaje się, że to odkrycie Lavoisiera w największym stopniu oszołomiło jego współczesnych. Ono właśnie gruntowało ogromną sławę uczonego w ówczesnej Europie. W niezwykle sposób oświetliło powszechnie znane, a przecież niezrozumiałe, objawy funkcjonowania organizmów żywych.

Ale przecież rola Lavoisiera w historii nauki to nie tylko jego dominujący udział w stworzeniu „nowej doktryny chemicznej”, doktryny, która określiła sposób myślenia chemików w następnych dziesięcioleciach. To również sformułowanie podstaw metodycznych pracy doświadczalnej chemika. Kryją się one w dokonanym przez Lavoisiera zespoleniu analitycznej i syntetycznej strony badań. Synteza związku z pierwiastków składowych stała się u Lavoisiera potwierdzeniem wyników analizy. Wyraźnie się to przejawiało w jego pracach nad chemią wody. Rozkład cząsteczek wody na tworzące ją gazy potwierdzała jej synteza ze składowych pierwiastków. Znaczenie tej doniosłej wskazówki metodycznej dobrze rozumiał nasz Jędrzej Śniadecki. W uwagach do publikacji „*List Dra Franciszka Pacchiani Profesora Fizyki w Pizie do Dra Wawrzyńca Pignotti, Historyografa Królewskiego*”, która ukazała się w „Dzienniku Wileńskim” w 1805 roku [5], tak pisał rozważając, czy kwas

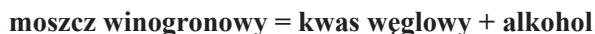
solny (tak mniemał Pacchiani) to pochodna wody, zawierająca mniej od niej tlenu: „To dopiero będzie pewnym dowodem, kiedy P. Pacchiani z wody kwas solny i z tego na powrót wodę uformowawszy oznaczy nam stosunek wzajemny ich pierwiastków, i to przez niewątpliwe doświadczenia i rachunki” [5].

Zespolenie ze sobą analizy i syntezy związków chemicznych to przecież jądro metodologii pracy chemika, również i w naszych czasach. Tutaj nasuwa mi się pewne wspomnienie z odległych lat młodości. Będąc studentem chemii przyjaźniłem się blisko z kolegą – fizykiem, Michałem Majewskim. Był to czas, kiedy fizyka była uważana za koronę wszystkich nauk. Złożyły się na to i wielkie osiągnięcia fizyki w ówczesnym czasie, i zapewne dominująca rola fizyków w stworzeniu technologii jądrowych. Tak czy inaczej, koledzy – fizycy dawali innym odczuć swoją przewagę. Mój Michał był jednak wolny od tej fizycznej megalomanii. I oto, spotykam raz u Michała jego kolegę, a ten dowiedziawszy się, że jestem chemikiem (dokładnie mówiąc – kandydatem na chemika), napadł na mnie bezlitośnie. – Ja wam współczuję – mówił – wy nawet własnej metody badań nie macie, wszystko, co macie, wzięliście od fizyków. Nie macie nic własnego.

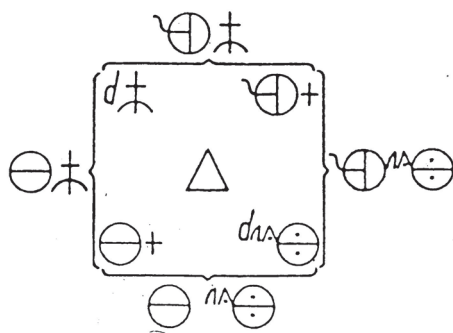
Byłem dość bezradny w tej dyskusji, ale przecież wiedziałem, że tak nie jest. Że istnieje specyficzna strona badania chemicznego. I jak to zwykle bywa, dopiero *post factum* uświadomiłem sobie, że naszą specyfiką jest zespolenie analizy chemicznej i syntezy w badaniu struktury atomowo-molekularnej świata. Tak jest od czasów Lavoisiera i tak pozostało i dziś.

Skoro już otworzyłem tutaj listę zasług Lavoisiera dla nauki, nie mogę pominąć i jego dominującej roli w otwarciu drzwi do chemii organicznej. Jego wskazówka, że o składzie elementarnym substancji organicznych można wnosić, określając ilościowo produkty ich spalania, zapoczątkowała właściwie na dobre badania w tej dziedzinie.

Mierzecki podkreśla znaczenie prac Lavoisiera dla ugruntowania sposobu zapisu przekształceń chemicznych w postaci równań reakcji chemicznych. W swojej książce przytacza „pierwsze równanie chemiczne” zapisane przez Lavoisiera:



Zasług Lavoisiera i w tej dziedzinie nie myślę negować. Ale przy okazji warto jednak wspomnieć o wcześniejszych próbach zapisu przekształcenia chemicznego za pomocą obrazu graficznego. Tego rodzaju próby można znaleźć w pracach wielkiego szwedzkiego chemika, Torberna Bergmana (1735–1784). Na załączonej rycinie przedstawiona jest – w opracowaniu Bergmana [6] – reakcja podwójnej wymiany pomiędzy chlorkiem wapnia i siarczanem potasu. Symbole graficzne tego, pochodzącego z roku 1775 zapisu, wywodzą się z jeszcze odleglejszej, sięgającej alchemii, przeszłości. Zapis ten urzeka swoistą prostotą i elegancją.



Zapis reakcji podwójnej wymiany pomiędzy siarczanem potasu a chlorkiem wapnia według Bergmana (1775)

Wykładając historię chemii mam zwyczaj posyłania w głąb audytorium kserokopii ilustrujących wykład rycin. Z reguły wracają one potem w całości na stół wykładowcy. Tymczasem rycina z „równaniem” reakcji podanym przez Bergmana nie wróciła. Do tego stopnia spodobała się moim słuchaczom, że ktoś ją przygarnął.

Lektura książki Mierzeckiego nasunęła mi jeszcze małą uwagę. Na liście pierwiastków chemicznych sporządzonej przez Lavoisiera znalazły się i takie, których nie wydzielono jeszcze w czystej postaci, ale uważano, że na pewno istnieją. U Mierzeckiego czytamy, że Lavoisier przewidywał m.in. istnienie „rodnika borowodorowego”. Termin ten pojawia się też w kilku innych miejscach książki. Obawiam się, że to przeoczenie autora. W czasach Lavoisiera był znany kwas borowy uzyskiwany wtedy z boraksu. Chodzić tu więc musi o „rodnik kwasu borowego”. Zresztą, sam Mierzecki w swoim tłumaczeniu fragmentów wspomnianego na wstępie dzieła Lavoisiera pisze o „rodniku boraksowym”, a nie „borowodorowym”. I tu ma zapewne rację. Śniadecki używał nazwy „kwas borowy” równorzędnie z nazwą „kwas boraksowy”. W trzecim wydaniu „Podstaw chemii” opisał sposób otrzymywania elementarnego boru, polegający na działaniu metalicznego potasu na kwas borowy. Metodę tę opracowali w 1808 roku L.J. Gay-Lussac i L.J. Thenard.

Książkę Romana Mierzeckiego czytałem nie wypuszczając lupy z ręki, nie dlatego, bym w ten sposób chciał dokładniej wysledzić jej takie czy inne usterki. Było to spowodowane poważną awarią wzroku, związaną z obrzękami siatekówek w obu oczach. Jeśli w jakimś czasie przyjdzie mi zawiesić pracę nad tymi notatkami, to właśnie z tej racji. Lojalnie o tym moich Czytelników sprzedam.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Mierzecki, *Antoine Laurent de Lavoisier (1741–1794), Geniusz skojarzeń. Rozprawy z dziejów nauki i techniki*, T. XIX, Wyd. Retro-Art, Warszawa 2008.
- [2] *Traktat podstawowy chemii, przedstawiony w nowym układzie i na podstawie najnowszych odkryć przez p. Lavoisiera, członka Akademii, Towarzystwa Lekarskiego, Towarzystw Rolniczych Paryża i Orleanu, Towarzystwa Londyńskiego, Instytutu Bolońskiego, Szwajcarskiego Towarzystwa w Bazylei, Towarzystwa w Filadelfii, Harlemlie, Manchesterze, Padwie, itd.*, Tłum. R. Mierzecki, *Analecta*, T. X, 7–122, (2001).
- [3] F. Engels, *Dialektyka przyrody*, Warszawa 1953, s. 311.
- [4] W. Biegański, *Wnioskowanie z analogii*, Lwów 1909.
- [5] *List Dra Franciszka Pacchiani Profesora Fizyki w Pizie do Wawrzyńca Pignotti, Historyografa Królewskiego*, *Dziennik Wileński*, 1805, T. 2, s. 34.
- [6] L. Tansio, *Svedish luminaries in the rank of chemistry*, *Chemistry International*, **11**, 147–153, (1989).

Praca wpłynęła do Redakcji 7 maja 2009

KRONIKA



XXX OGÓLNOPOLSKA SZKOŁA CHEMII „CHEMIA ŁĄCZY” 30.04.–4.05.2009 PRZESIEKA

Studenckiemu Kołu Naukowemu Chemików z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego przypadł w tym roku zaszczyt organizacji studenckiego zjazdu „Ogólnopolskiej Szkoły Chemii”. Konferencja miała szczególny, jubileuszowy charakter, ponieważ była to już jej XXX edycja. W Szkole wzięło udział 96 studentów z chemicznych kół naukowych z całej Polski. Uczestnicy prezentowali w formie referatów i posterów prace popularnonaukowe, a także wyniki własnych badań.

Konferencję rozpoczął wykładem prof. dr hab. Adam Jezierski, Prorektor ds. Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą UW, na temat samoorganizacji w chemii. W ciągu kolejnych dni wykłady wygłosili pozostali zaproszeni goście – prof. dr hab. Anna Trzeciak z Wydziału Chemii UW, która mówiła o „zielonej chemii”, oraz prof. dr hab. Mirosław Miller z Politechniki Wrocławskiej, który przedstawił założenia i cele projektu EIT +.

W ciągu czterech dni uczestnicy konferencji wygłosili czterdzieści sześć komunikatów, prezentowali swoje prace w czasie dwóch sesji posterowych, a ostatniego dnia kilkoro uczestników prezentowało wyniki swoich badań podczas sesji anglojęzycznej.

Najlepsze wystąpienia i postery zostały wyróżnione. Uczestnicy konkurowali w czterech kategoriach: komunikat z badań własnych, poster z badań własnych, komunikat popularnonaukowy i poster popularnonaukowy. W kategorii „prezentacja badań własnych” zwyciężyli: Joanna Bejnarowicz (Uniwersytet Gdański) i Przemysław Szafranski (Uniwersytet Jagielloński) za referaty oraz Sylwia Kostera (Uniwersytet Adama Mickiewicza) za poster. Pierwsze miejsce w kategorii popularnonaukowej zajęli Adrian Bala (Uniwersytet Wrocławski) i Bartosz Szyszko (Uniwersytet Wrocławski) za referaty oraz Przemysław Furdal (Uniwersytet Gdański) za poster.



Organizacja tak dużego, ogólnopolskiego przedsięwzięcia nie byłaby możliwa bez pomocy współorganizatorów i sponsorów.

Szczególne podziękowania organizatorzy pragną złożyć na ręce Pani Prorektor ds. Studenckich, prof. dr hab. Teresy Łoś-Nowak, i Dziekana Wydziału Chemii UWr, prof. dr hab. Leszka Ciunika, oraz opiekuna Koła Naukowego Chemików, prof. dr hab. Kazimierza Orzechowskiego, który czuwał nad organizacją przedsięwzięcia. Nieocenione było dla nas wsparcie firmy Merck – szczególne podziękowania należą się przedstawicielkom firmy: paniom Magdalenie Anioł oraz Annie Galińskiej. Ponadto organizatorzy pragną podziękować firmie BioInfoBank Library, Wrocławskiemu Centrum Badań EIT+ oraz Radzie Kół Naukowych Uniwersytetu Wrocławskiego za pomoc finansową, a także Wydawnictwu Naukowemu PWN, Wydawnictwu WNT, Wydawnictwom Lekarskim PZWL, firmom DSM, POCH i SYMBIOS za nagrody dla zwycięzców konkursów i materiały konferencyjne dla uczestników.

Zgodnie z tegorocznym mottem szkoły: „chemia łączy”, zjazd ten był nie tylko okazją do prezentacji badań i fascynacji naukowych, był też sposobnością do wzajemnego poznania się i zawarcia przyjaźni, które – jak mamy nadzieję – będą owocne w naszej przyszej, naukowej drodze.

Bartosz Szyszko, Damian Myśliwiec
Studenckie Koło Naukowe „Jeż”
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski

SPIS TREŚCI

Jubileusze – Sylwetki uczonych – Prezentacje placówek naukowych	
Maria CYFERT, Barbara LATKO: 90 urodziny profesor dr hab. Marii Wrońskiej	355
Witold GLADKOWSKI: Zastosowanie biotransformacji w syntezie optycznie czynnych laktonów	361
Łukasz ALBRECHT, Henryk KRAWCZYK: Chiralne katalizatory organiczne w asymetrycznej reakcji Michaela	391
Magdalena OLESIAK, Andrzej OKRUSZEK: Zastosowanie cyklicznych, 5-członowych odczynników fosforylujących oraz fosfitylujących w chemicznej syntezie biofosforanów	437
Piotr NOWICKI, Helena WACHOWSKA: Węgle aktywne jako materiał elektrodowy dla kondensatorów elektrochemicznych	461
Andrzej MIANOWSKI: Wodór, metanol czy paliwa płynne z węgla i wody – w najbliższej perspektywie w Polsce	477
Agnieszka SAGAJDAKOW, Lidia WOLSKA, Jacek NAMIEŚNIK: Wpływ eksploatacji składowisk komunalnych na jakość wód podziemnych. Rola ekotestów w ocenie ryzyka środowiskowego	499
Felieton naukowy	
Ignacy Z. SIEMION: Okruchy. XI. Rozmyślenia nad książką „Antoine Laurent de Lavoisier (1741–1794). Geniusz skojarzeń”, pióra Romana Mierzeckiego	517
Kronika	525
Informacje	527

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Robert PAŹIK, Wiesław STREK, Karol NITCZ: Synteza, właściwości optyczne i elektryczne nanokrystalicznych materiałów BaTiO ₃ domieszkowanych jonami ziem rzadkich	
Roman BŁASZCZYK, Tadeusz GAJDA: Asymetryczna synteza α, β -diaminokwasów	
Anna SZCZEPANIK, Andrzej SOBKOWIAK: Utlenianie limonenu tlenem cząsteczkowym i nadtlenkiem wodoru	
Monika CIESZYŃSKA, Marek WESOŁOWSKI: Metody eksploracji danych, analiza skupień i analiza głównych składowych w badaniach monitoringowych wód powierzchniowych	
Jan SOLECKI: Migracja ⁹⁰ Sr w układach glebowych	
Leonard BOSZKE: Kierunki badań i możliwości analityczne w technice fluorescencyjnej spektroskopii atomowej dla oznaczeń rtęci w próbkach środowiskowych	
Bogdan BURCZYK: Biorefinerie ile w nich chemii	

Felieton naukowy	
Ignacy Z. SIEMION: Okruchy. XII.	