

WIADOMOŚCI *chemiczne*



2018

(72)

3-4

(849-850)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana ze środków MNiSW

RADA REDAKCYJNA

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

KOMITET REDAKCYJNY

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

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN
BARBARA LATKO (FINANSE)
KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

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

INTERNET

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

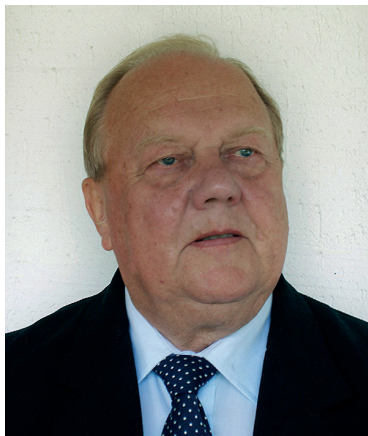
„Wiadomości Chemiczne” są wydawane w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2017
pISSN 0043-5104
eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w marcu 2018

Przygotowanie do druku i druk:
Firma Wydawnicza K2, e-mail: k2@druk-k2.pl

WSPOMNIENIE O PROFESORZE JACKU MŁOCHOWSKIM



W dniu 7 kwietnia 2018 r. na Cmentarzu Osobowickim we Wrocławiu z głębokim żalem pożegnaliśmy zmarłego 1 kwietnia profesora dr. hab. Inż. Jaceka Młochowskiego, emerytowanego profesora zwyczajnego Politechniki Wrocławskiej.

Profesor Jacek Młochowski urodził się w 1937 roku w Warszawie. Po wojnie rodzina przeniosła się do Lubania Śląskiego i w 1955 roku, po maturze w Jeleniej Górze, Jacek Młochowski rozpoczął studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Po pięciu latach, już jako mgr inż. technologii chemicznej, podjął pracę na Wydziale Mechanicznym Politechniki. W roku 1963 został doktorantem w Katedrze Chemii i Technologii Węgla, a po kolejnych czterech latach przedstawił przygotowaną pod kierunkiem profesora Błażeja Rogi rozprawę doktorską poświęconą technologii chemicznego oczyszczania naftalenu, izolowanego ze smoły węglowej. Temat doktoratu skierował jego zainteresowania naukowe ku chemii organicznej. Badaniom dotyczącym tej dyscypliny poświęcił całą swą dalszą karierę akademicką. W 1967 roku został adiunktem w Katedrze Chemii Organicznej I, kierowanej przez profesor Zofię Skrowaczewską. Pierwsze prace podejmowane w nowym miejscu dotyczyły syntezy oraz analizy kondensatów mocznikowo-formaldehadowych, głównie melaminy. Na początku lat siedemdziesiątych dr Młochowski z wielką energią prowadził badania nad syntezą i reaktywnością nowych związków azaaromatycznych, w tym naftyrydyn, fenentrolin i akrydyn. Prace te rozwijały się szybko, były dostrzegane przez innych chemików i do dziś stanowią

trwały i widoczny w literaturze naukowej wkład do tej dziedziny. W tym też okresie dr Młochowski nawiązał liczne międzynarodowe kontakty i odbył dłuższe wizyty badawcze w Instytucie Technologii Chemicznej im. Mendelejewa w Moskwie oraz Wyższej Szkole Chemiczno-Technologicznej w Pradze. Prowadzone samodzielnie prace nad syntezą, strukturą i reaktywnością fenantrolin stanowiły podstawę uzyskanej w 1975 roku habilitacji. Od 1976 roku docent dr hab. Jacek Młochowski tworzy własną grupę badawczą i niebawem (1978) zostaje promotorem pierwszej doktorantki. Jednocześnie, dzięki odkryciu właściwości otrzymanych pochodnych 1,8-diazafluorenu jako induktorów interferonu, a także substancji wykazujących zdolność do interkalacji DNA, nawiązuje owocną współpracę z laboratoriami prowadzącymi badania biomedyczne. W 1983 roku zostaje mianowany profesorem nadzwyczajnym, w 1992 uzyskuje tytuł profesora zwyczajnego.

W latach 1980–1990 pracuje nad metodami utleniania różnych grup związków, a otrzymywane pochodne chinonów i oksazirydiny badane są jako potencjalne przeciwnowotworowe środki bioalkilujące. Kolejna tematyka naukowa to chemia pochodnych selenoorganicznych, ich synteza, badania mechanistyczne, a także prace nad ich zastosowaniem zarówno w katalizie, jak i w farmakologii. Chemii organicznych związków selenu prof. Młochowski pozostał wierny przez ponad 20 kolejnych lat. Rezultaty badań opisane są w 159 artykułach oryginalnych i przeglądowych, 15 patentach, a także 13 rozdziałach w wydawnictwach monograficznych i encyklopediach. Do najczęściej cytowanych w światowej literaturze należą prace o syntezie chinonów oraz odczynników organoselenowych, w tym ebselenu, a także te o zastosowaniach biomedycznych tych związków. Prof. Młochowski napisał też pięć podręczników akademickich, w tym monograficzny, poświęcony chemii związków heterocyklicznych.

Był znakomitym uczniem, a także nauczycielem: 12 osób przygotowało i obroniło pod jego kierunkiem doktoraty, a 23 dyplomantów uzyskało tytuł mgr inż. Wiele roczników studentów Wydziału Inżynierii Środowiska słuchało jego ciekawych wykładów z chemii ogólnej, a studenci Wydziału Chemicznego wykładów chemii organicznej.

Kolejnym stopniom i tytułom towarzyszyły różne funkcje akademickie, które prof. Młochowski sprawował w macierzystej Uczelni. W latach 1972–1978 był prodziekanem Wydziału Chemicznego, w latach 1978–1985 najpierw wicedyrektorem, a potem dyrektorem Instytutu Chemii Organicznej i Fizycznej, a w latach 1996–2002 dyrektorem Instytutu Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii. Był też przez długie lata (1978–2006) kierownikiem Zakładu Chemii Związków Heterocyklicznych. Profesor Młochowski przewodniczył Sekcji Chemii Organicznej PTCh i był członkiem Zarządu Głównego Towarzystwa (1989–1992), przez 9 lat był członkiem Komitetu Chemii PAN, a przez ponad 20 lat członkiem Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie (1989–2010), a także członkiem Rady Naukowej Instytutu Chemii Przemysłowej. Był członkiem rad redakcyjnych czasopism naukowych i recenzentem prac publikowanych w naukowych periody-

kach. Często służył też całemu środowisku naukowemu przygotowując recenzje dorobku naukowego kandydatów do stopni i tytułu naukowego, a także recenzje sprawozdań i wniosków o granty. Na przypomnienie i wdzięczną pamięć zasługują też jego pasje: fotografia, podróże, a także żywy udział w spotkaniach i dyskusjach w Klubie prof. Dudka.

W uznaniu dla swych wybitnych osiągnięć naukowych był honorowany wieloma nagrodami i odznaczeniami państwowymi (Złoty Krzyż Zasługi, Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, Medal Komisji Edukacji Narodowej), a także Medalem Kostaneckiego przyznawanym przez Polskie Towarzystwo Chemiczne i Złotą Odznaką z Brylantem od Politechniki Wrocławskiej.

Polskie i międzynarodowe środowisko chemików-organików uhonorowało 70-lecie urodzin prof. Młochowskiego dedykując mu artykuły naukowe zamieszczone w specjalnym numerze *Polish Journal of Chemistry* (2007, Tom 81, Zeszyt 11), a z okazji 80-lecia urodzin kolejny zbiór prac dedykowanych Jubilatowi zamieścił jeden numer czasopisma *Arkivoc* (2017, part II). Wyrazem uznania była też specjalna, jubileuszowa sesja naukowa poświęcona prof. Jackowi Młochowskiemu podczas odbywającego się w dniach 17–21 września 2017 we Wrocławiu 60. Zjazdu Naukowego PTChem. Sam Jubilat podczas wystąpienia przypomniał różne aspekty swej wieloletniej naukowej przygody. W prywatnych rozmowach, nie ukrywając swej poważnej choroby, zapowiadał nieustępliwą walkę o zdrowie. Niestety, walki tej nie udało się wygrać.

Profesor Jacek Młochowski był pogodnym i ciepłym człowiekiem, pełnym poczucia humoru i charakterystycznej autoironii. Jego stosunek do ludzi wokół i całego otaczającego świata wzbudzał szacunek i sympatię. Takim pozostanie na zawsze w naszych sercach i wdzięcznej pamięci.

Jacek Skarżewski

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA MODYFIKOWNYCH NUKLEOZYDÓW. CZĘŚĆ I

BIOLOGICAL ACTIVITY OF MODIFIED NUCLEOSIDES. PART I

Maurycy Szlenkier

*Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu
ul. Z. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań
e-mail: mszlenk@ibch.poznan.pl; maurycy.szlenkier@gmail.com*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Aktywność biologiczna nukleozydów posiadających modyfikacje w części zasadowej
2. Aktywność biologiczna nukleozydów posiadających inne zasady heterocykliczne

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Maurycy K. Szlenkier w roku 2009 ukończył jednolite studia magisterskie na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej na kierunku biotechnologia. W 2008 r. odbył staż w Departamencie Biogeochemii Izotopowej Centrum Badań Środowiskowych im. Helmholtza w Lipsku. Od 2010 r. do 2016 r. był uczestnikiem Środowiskowego Studium Doktoranckiego przy Instytucie Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu, następnie został zatrudniony w Zakładzie Chemii Nukleozydów i Nukleotydów IChB PAN. Pracę doktorską z zakresu chemii nukleozydów wykonał pod kierunkiem prof. dr hab. Jerzego Boryskiego. Specjalność – synteza pochodnych nukleozydów. Zainteresowania naukowe: chemia bioorganiczna, chemia medyczna, modelowanie molekularne, CADD – *computer asisted drug design*.

ABSTRACT

Every year, hundreds of new nucleoside analogues are obtained in laboratories around the world. As early as in 1964, 3'-azidothymidine (AZT) was first synthesized, which turned out to be the main weapon in the fight against HIV viruses 20 years later. Part I of the review includes nucleosides possessing modifications in the base moiety or having other heterocyclic bases. Nucleosides modified in the sugar residue, because of a broad spectrum of examples, will be a subject of part II and III of the review. In the group of analogues modified in the base moiety the following derivatives among others are listed: 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU), E-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU), capecitabine – prodrug form of fluorouracil, 7-deazaadenosine, BCX4430 (immucillin-A) – 9-deazaadenosine derivative active against filoviruses such as Ebola virus (EBOV). In the group of nucleosides having a different heterocyclic base the following derivatives are listed: ribavirin (RBV) and its analogues – RBV triphosphate is an inhibitor of many viral enzymes involved in the replication cycle, mizoribine (MZB) – a naturally occurring nucleosidic immunosuppressor, 5-ethynyl-1- β -D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamide (EICAR) which suppresses development of murine leukemia cell lines and has a broad spectrum of activity against RNA and DNA viruses. The C-nucleosides group includes e.g. oxazinomycin – a natural antibiotic with growth inhibitory properties against gram (+), gram (-) bacteria and sarcoma, and formycin A isolated from *Streptomyces lavendulae*, which has cytostatic and antiviral activity.

Keywords: modified nucleosides, biological activity, molecular targets, mechanism of action

Słowa kluczowe: nukleozydy modyfikowane, aktywność biologiczna, cele molekularne, mechanizm działania

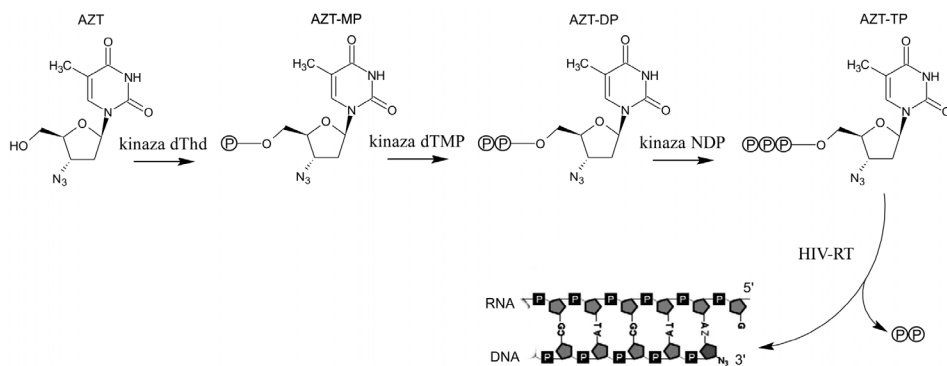
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AZT	- 3'-azydo-3'-deoksytymidyna
AZT-TP	- trifosforan AZT
BVDU	- E-5-(2-bromowinylo)-2'-deoksyurydyna
CC ₅₀	- stężenie cytotoksyczne
CMV	- <i>Cytomegalovirus</i>
CuAAC	- 1,3-dipolarna cykloaddycja azydek-alkin katalizowana miedzią
ddC	- 2',3'-dideoksytydyna
dTK	- kinaza 2'-deoksytymidynowa
EICAR	- 5-etynylo-1-β-D-rybofuranozylo-imidazolo-4-karboksamid
EC ₅₀	- stężenie efektywne
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
HCV	- <i>Hepatitis C virus</i>
HSV	- <i>Herpes simplex virus</i>
HCMV	- <i>Human cytomegalovirus</i>
HIV-RT	- odwrotna transkryptaza wirusa HIV
IC ₅₀	- stężenie inhibitorowe
IDU	- 5-jodo-2'-deoksyurydyna
IMPDH	- dehydrogenaza inozynomonofosforanu
NT	- transporter nukleozydowy
RBV	- rybawiryna
RSV	- <i>Respiratory syncytial virus</i>
SI	- indeks selektywności
VSV	- <i>Vesicular stomatitis virus</i>
VZV	- <i>Varicella zoster virus</i>
VV	- <i>Vaccinia virus</i>

WPROWADZENIE

Każdego roku w laboratoriach na świecie powstają setki nowych analogów nukleozydowych. W procesie tym współpracują biolodzy, informatycy, chemicy, farmakolodzy i lekarze. Celem jest znalezienie nowych analogów o wysokiej aktywności biologicznej, możliwie niskiej toksyczności, które mogłyby być stosowane w medycynie. Zbiorowe wysiłki rzeszy naukowców przyniosły wyjątkowe rezultaty. Medycyna zdobyła nowe narzędzia w walce z czynnikami chorobotwórczymi, zwłaszcza z wirusami i nowotworami.

Już w 1964 roku zsyntezowano po raz pierwszy 3'-azydotymidynę (AZT, **1**) [1], która 20 lat później okazała się być głównym orężem w walce z wirusami HIV [2]. Ogólny mechanizm aktywności antywirusowej oraz antynowotworowej analogów nukleozydowych, dzięki ich podobieństwu do substratów wykorzystywanych w procesach biosyntezy nukleozydów i replikacji kwasów nukleinowych (antymetabolity), polega na blokowaniu funkcyjnym zaangażowanych enzymów poprzez wiązanie się w centrum aktywnym (inhibicja) samych nukleozydów lub ich fosforanów albo poprzez wbudowanie do biosyntezowanego łańcucha DNA/RNA, upośledzając go poprzez przerwanie elongacji lub zaburzenia strukturalne. AZT na przykład po przedostaniu się do zainfekowanej komórki dzięki transporterom nukleozydowym (NT) systemu aktywnego i biernego, ulega serii reakcji enzymatycznych do aktywnej postaci trifosforanu AZT (AZT-TP). Następnie AZT-TP jest rozpoznawany przez wirusową odwrotną transkryptazę (HIV-RT) i ulega wbudowaniu w powstający łańcuch cDNA (komplementarne DNA) wirusa (Rys. 1) [3].



Rysunek 1. Mechanizm inhibicji transkrypcji RNA wirusa HIV-1 przez AZT

Figure 1. Mechanism of HIV-1 RNA transcription inhibition by AZT

Znalezienie nowych aktywnych związków nie jest częste, a wprowadzenie ich do aptek jest jeszcze rzadsze. Pomimo syntezy setek ciągle nowych analogów rocznie, nieliczne wykazują aktywność i pomyślnie przechodzą wszystkie testy oraz badania kliniczne. Inną rzeczą jest to, że wiele zsyntezowanych analogów nie zostało w pełni przebadanych. Na szczęście również na tym polu obserwuje się postęp dzięki

rozwojowi badań przesiewowych (ang. *high throughput screening*, HTS), które obejmują coraz więcej związków.

W badaniach przesiewowych wykonywanych *in vitro* określa się poziomy aktywności i cytotoksyczności wyrażonych na kilka sposobów. Do najczęściej spotykanych należą:

- IC_{50} – stężenie inhibitorowe (ang. *inhibitory concentration*), stężenie substancji badanej, które hamuje w 50% patologiczne zmiany komórek wywołane przez czynnik chorobowy;
- CC_{50} – stężenie cytotoksyczne (ang. *cytotoxic concentration*), stężenie badanej substancji powodujące zmiany cytopatogeniczne zdrowych komórek;
- EC_{50} – stężenie efektywne (ang. *effective concentration*), stężenie powodujące zahamowanie w 50% namnażania wirusa lub komórek nowotworowych;
- SI – indeks selektywności (ang. *selectivity index*), to stosunek CC_{50}/IC_{50} .

Wartości IC_{50} oraz CC_{50} mogą być podawane jako stężenia mikromolarne (μM) lub w mikrogramach na mililitr ($\mu g/mL$). Im wyższa wartość CC_{50} , a wartość IC_{50} niższa, tym badany związek wydaje się bardziej obiecujący jako przyszły farmaceutyk. Związki wysoce aktywne i selektywne osiągają wartość IC_{50} rzędu 0,001 $\mu g/mL$, a SI rzędu dziesiątków tysięcy. Jeżeli $SI = 1$ oznacza to, że dany preparat jest równie szkodliwy dla wirusa jak i dla komórki gospodarza. Stwierdzona aktywność *in vitro* nie oznacza jeszcze, że związek jest aktywny *in vivo*, na co wpływają inne czynniki np. farmakokinetyczne jak uwolnienie (ang. *liberation*), wchłanianie (ang. *absorption*), dystrybucja (ang. *distribution*), metabolizm (ang. *metabolism*) czy usuwanie (ang. *elimination*) – w skrócie LADME. Inne wielkości określające aktywność biologiczną to:

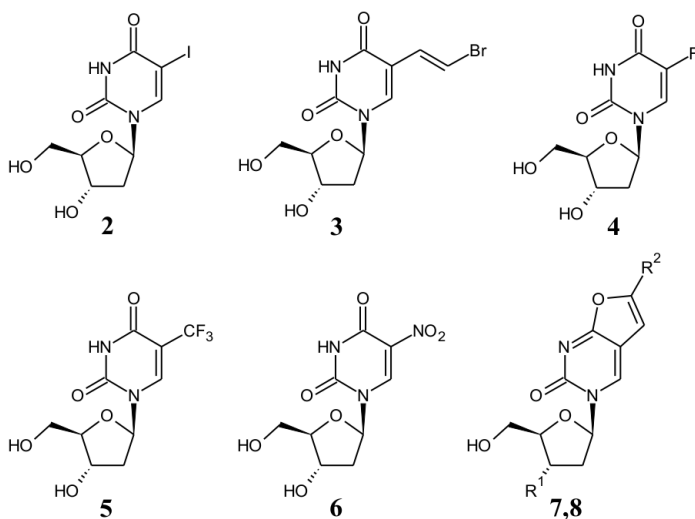
- ID_{50} – dawka inhibitorowa (ang. *inhibitory dose*), dawka testowanego preparatu, która redukuje w 50% zmiany patologiczne wywołane przez czynnik chorobowy w jednowarstwowych kulturach bakterii;
- ED_{50} – dawka efektywna (ang. *effective dose*), dawka badanego związku, która powoduje zahamowanie w 50% namnażania wirusa lub komórek nowotworowych w stacjonarnych kulturach komórkowych. W badaniach *in vivo* symbol ten oznacza dawkę, która powoduje 50% spadek śmiertelności wywołanej chorobą zwierząt doświadczalnych.

Poza tymi parametrami w testach inhibicji enzymatycznej stosuje się wartości używane w enzymologii: stałą Michaelisa K_M i stałą inhibicji K_i .

Poniżej zaprezentowano przegląd zgłaszanych aktywności biologicznych pochodnych nukleozydowych posiadających nienaturalny komponent zasadowy. Jest to pierwsza część z cyklu dotyczącego aktywności biologicznych modyfikowanych nukleozydów. Części druga i trzecia dotyczyć będą pochodnych modyfikowanych w części cukrowej. W założeniu przegląd ma zaprezentować wszystkie najważniejsze grupy pochodnych z wyszczególnieniem reprezentantów, którzy znaleźli zastosowanie w medycynie. Dołożono starań, aby przegląd był możliwie kompletny, zwięzły i obejmował najnowsze doniesienia.

1. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NUKLEOZYDÓW POSIADAJĄCYCH MODYFIKACJE W CZĘŚCI ZASADOWEJ

W grupie analogów modyfikowanych w części zasadowej najczęściej jest pochodnych pirymidynowych [4]. Historycznie pierwszym opisanym analogiem nukleozydowym o działaniu antywirusowym była 5-jodo-2'-deoksyurydyna (IDU, 2, Rys. 1.1.). Syntezę wykonał Prusoff [5] w 1959 r., a w 1961 r. Hermann [6] wykazał aktywność *in vitro* przeciw herpeswirusom. Ze względu na kardiotoxyczność, jest ona wykorzystywana jedynie do leczenia miejscowego i zewnętrznego np. w leczeniu infekcji rogówki. Modyfikacje w pozycji 5 nukleozydów pirymidynowych przyniosły wiele aktywnych biologicznie pochodnych. Poszukując pochodnych o lepszych właściwościach terapeutycznych – większej wartości SI, przebadano szereg związków i określono wymagania strukturalne dla podstawnika w pozycji 5. Podstawniki o charakterze nienasyconym, tworzące układ sprzężony z pierścieniem pirymidynowym okazały się najkorzystniejsze [7]. W 1976 r. w zespole Walkera otrzymano E-5-(2-bromowinylo)-2'-deoksyurydynę (BVDU, Zostex®, 3) [8]. Wartość IC_{50} przeciw herpeswirusom wyniosła 0,008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ przy $SI > 25\ 000$. Tak wyjątkową selektywność tłumaczy się selektywną fosforylacją wirusową kinazą tymidynową (dTCK), co ogranicza działanie tylko do zainfekowanych komórek.



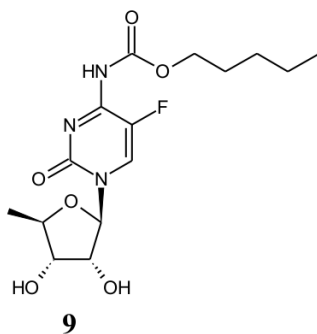
7: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{alkil}$; 8: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{alkil}$.

Rysunek 1.1. Przykładowe analogi pirymidynowe modyfikowane w części zasadowej
Figure 1.1. Exemplary pyrimidine analogues modified in the base residue

Inne analogi z tej grupy jak 5-fluoro-2'-deoksyurydyna (FDU, 4), trifluorotymidyna (TFT, 5), 5-nitro-2'-deoksyurydyna (6) nie są zależne od wirusowej kinazy

tymidynowej i ich mechanizm działania jest inny [9]. Działają jako inhibitory syntazy tymidylanowej i wykazują wysoką aktywność przeciw wirusom nieposiadającym własnej dTK jak np. mutant HSV TK⁻. FDU jest stosowane także w leczeniu raka jelita grubego jako cytostatyk [10]. Z nowszych osiągnięć można przytoczyć dwie analogiczne grupy związków **7** i **8** zgłoszonych przez McGuigana [11, 12]. Posiadają one charakterystyczny układ dwupierścieniowy 6-alkilo-2,3-dihydrofurano-[2,3-*d*] pirymidyn-2(1H)-onu. Pochodne **7** wykazały w badaniach *in vitro* bardzo wysoką aktywność przeciw wirusowi *Varicella-zoster* (VZV) – 300-krotny wzrost aktywność w porównaniu z acyklowirem. Związki z grupy **8** są nieaktywne wobec VZV, ale za to wykazują dobrą aktywność przeciw ludzkiemu cytomegalowirusowi (HCMV) na poziomie 1 μM przy cytotoksyczności na poziomie 300 μM.

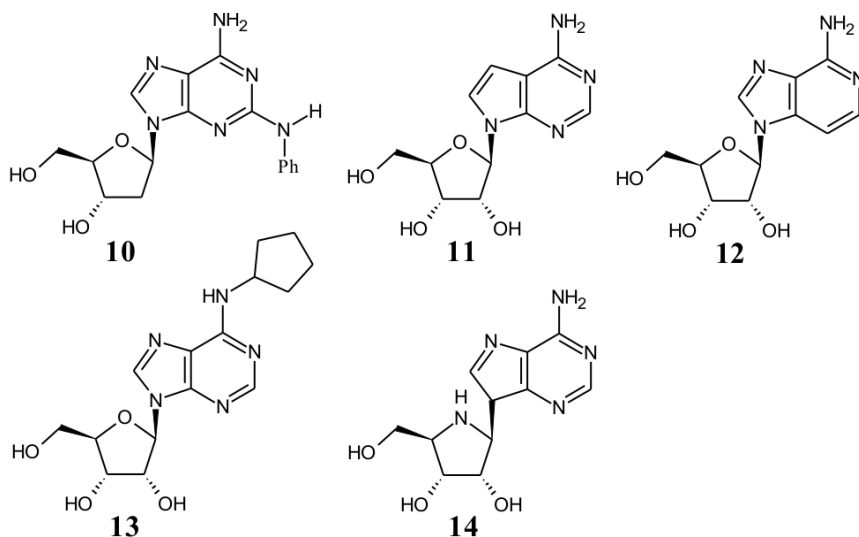
TFT (5, Viroptic[®]) została zsyntezowana po raz pierwszy przez Heidelbergera w 1964 r. [13]. Jest lekiem stosowanym w zewnętrznym leczeniu zapalenia rogówki i spojówki wywołanego wirusem HSV-1 i 2, a także w profilaktyce i leczeniu zakażenia oka wirusem VV [14, 15]. Już pierwsze badania w 1964 r. wskazały również na aktywność przeciwnowotworową tego związku. Jednak badania zostały wstrzymane na wiele lat z powodu niezadowolających wyników farmakokinetycznych. W komórce TFT jest fosforylowana przez ludzką kinazę tymidynową do aktywnej formy monofosforanowej, która jest skutecznym inhibitorem syntazy tymidylanowej wiążącym się w miejscu aktywnym enzymu. Dodatkowo monofosforan może być dalej fosforylowany do trifosforanu i inkorporowany do DNA zaburzając jego replikację [16]. Pochodna **5** jest szybko hydrolizowana w organizmie przez fosforylaze tymidynową. Podanie jej razem z inhibitorem fosforylasy – typiracylem poprawiło właściwości farmakokinetyczne i pod nazwą Lonsurf[®] produkt leczniczy z TFT został dopuszczony w 2015 r. przez FDA do stosowania w leczeniu złośliwego raka jelita grubego.



Rysunek 1.2. Struktura kapecytabiny
Figure 1.2. Structure of capecitabine

Również do grupy pirymidynowych analogów modyfikowanych w części zasadowej można zakwalifikować kapecytabinę (**9**, Rys. 1.2.) [17]. Jest to nukleozyd hipermodyfikowany posiadający w części zasadowej podstawnik fluorkowy

w pozycji 5 cytozyny oraz podstawnik N^4 -pentoksykarbonylowy. Dodatkowo związek jest pozbawiony grupy 5'OH. Kapecytabina jest formą prolekową, która dzięki enzymom nadprodukowanym w guzie nowotworowym uwalnia fluorouracyl, który następnie jest przeprowadzany enzymatycznie w formy aktywne: monofosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny będący inhibitorem syntazy tymidylanowej oraz trifosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny ulegający inkorporacji do DNA. Ogranicza to występowanie poważnych efektów ubocznych obecnych przy bezpośrednim podaniu fluorouracylu. W pierwszym etapie grupę N^4 -alkoksykarbonylową usuwa karboksylesteraza, następnie grupę egzoaminową cytozyny deaminaza cytydynowa przekształca w grupę karbonylową i ostatecznie fluorouracyl jest uwalniany dzięki fosforylacji tymidynowej. Kapecytabina (**9**) stosowana jest w leczeniu raka piersi, raka żołądka oraz jelita grubego i jest znana pod nazwą handlową Xeloda®.



Rysunek 1.3. Przykładowe analogi purynowe modyfikowane w części zasadowej

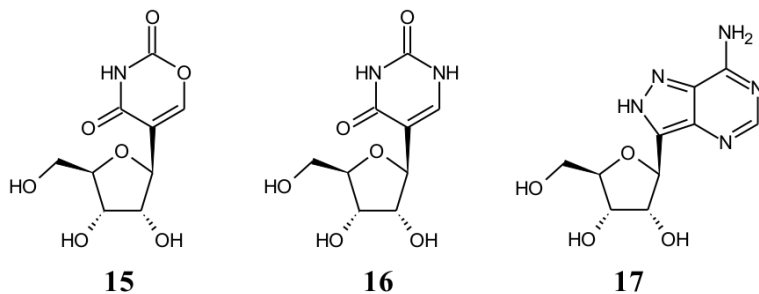
Figure 1.3. Exemplary purine analogues modified in the base residue

Wśród purynowych pochodnych posiadających modyfikacje w części zasadowej można wymienić N^2 -alkilowane pochodne 2'-deoksyguanozyny, które wykazują właściwości inhibitorowe zarówno wobec polimeraz wirusowych jak i organizmów wyższych. Dodatkowo pochodna N^2 -fenylowa (**10**, Rys. 1.3.) [18] okazała się być selektywnym inhibitorem kinazy tymidynowej herpeswirusów. Odrębną grupą związków aktywnych są pochodne typu deazaadenozyny. Np. 7-deazaadenozyna (tubercydyna, **11**) badana przez De Clercq [19, 20] okazała się być aktywna przeciw wirusom DNA oraz RNA takim jak wirus polio ($IC_{50} = 0,007 \mu\text{g/ml}$), rinowirus ($IC_{50} = 0,03 \mu\text{g/ml}$) czy wirus zapalenia jamy ustnej VSV ($IC_{50} = 0,007 \mu\text{g/ml}$). Jednak jest również bardzo toksyczna. 3-Deazaadenozyna (**12**) zsyntezowana w zespole Townsenda i Robinsa [21] w 1966 r. również okazała się aktywna przeciw wielu wirusom RNA jak RSV i VSV. Mechanizm działania polega na zakłócaniu

transmetylacji wirusowego RNA przez inhibicję procesu hydrolizy *S*-adenozylhomocysteiny (SAH) [19]. Ta pochodna nie ulega również enzymatycznej deaminacji, co przedłuża jej działanie w organizmie. Co więcej, uważa się, że może ulegać przekształceniu do 3-deazaadenozylhomocysteiny, która jest inhibitorem wirusowych metylotransferaz. Jako inhibitor SAH, pochodna **12** wykazuje również aktywność przeciwnowotworową. W linii komórkowej raka piersi MCF-7 IC_{50} wyniosło $0,055 \pm 0,013 \mu\text{M}$ [22].

Spośród pochodnych modyfikowanych w pozycji N^6 można wymienić N^6 -cyklopentyladenozynę (**13**, CPA), która działa jako selektywny agonista receptora adenozynowego A1 o aktywności $K_i = 0,0003 \mu\text{M}$ [23]. Receptory nukleotydowe są wszechobecne, oddziałują z nukleotydami uwalnianymi aktywnie na zewnątrz komórki zarówno w stanie normalnym jak i w stanach chorobowych. Receptory ulegają aktywacji i przekazują sygnały do wnętrza komórki w procesach regulujących takie funkcje jak skurcze mięśni, czynności serca czy przekazywanie sygnałów nerwowych [24]. CPA ma głównie działanie sercowo-naczyniowe o niewielkim wpływie behawioralnym. CPA jest powszechnie stosowana w badaniach nad receptorami adenozynowymi oraz stała się strukturą liderową dla wielu pochodnych.

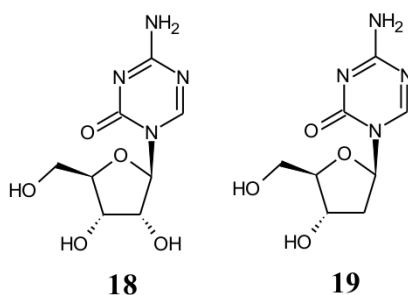
Najnowszym osiągnięciem w tej grupie związków jest pochodna oznaczona symbolem BCX4430 (**14**, immucylina-A, 9-(4'-amino-4'-deoxy- β -D-rybofuranozyl)-9-deazaadenina) [25]. Jest to pochodna 9-dezaadenozyny, w której pierścieniu cukrowym atom tlenu zastąpiono azotem, dlatego można ją kwalifikować zarówno do pochodnych C-nukleozydowych oraz do nukleozydów modyfikowanych w części cukrowej (pochodna nitrocykliczna). Znaczenie tego związku wynika z potwierdzonej aktywności przeciwko filowirusom takim jak wirus Ebola (EBOV) oraz wirus Marburg na poziomie $EC_{50} = 11,8 \mu\text{M}$, $EC_{90} = 25,4 \mu\text{M}$ i $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$ dla EBOV (szczep Kikwit) oraz $EC_{50} = 4,4 \mu\text{M}$, $EC_{90} = 10,5 \mu\text{M}$ i $CC_{50} = 242 \mu\text{M}$ dla MARV (szczep Musoke), co zostało opisane w *Nature* w 2014 r. Związek ten wykazuje również aktywności wobec wielu innych rodzin wirusów.



Rysunek 1.4. Przykładowe C-nukleozydy
Figure 1.4. Exemplary C-nucleosides

Do grupy C-nukleozydów należy także oksazymocyna [26] (**15**, Rys. 1.4.). W swej strukturze przypomina jeden z najczęściej spotykanych naturalnych mody-

fikowanych nukleozydów – pseudourydynę (ψ , **16**). Oksazynomycyna jest naturalnym antybiotykiem produkowanym przez niektóre bakterie z rodzaju *Streptomyces* i wykazuje właściwości hamujące wzrost bakterii gram-dodatnich, gram-ujemnych, a także niektórych typów nowotworów – mięsaków. Kolejnym przykładem C-nukleozydów może być formycyna A (**17**) wyizolowana ze *Streptomyces lavendula*. Formycyna A posiada pewne aktywności cytostatyczne, antywirusowe i może stanowić punkt wyjścia w poszukiwaniu nowych aktywnych związków [27].



Rysunek 1.5. Struktura azacytydyny (**18**) i decytabiny (**19**)
Figure 1.5. Structure of azacytidine (**18**) and decitabine (**19**)

Zmiana usytuowania heteroatomu w pierścieniach zasad azotowych, wymiana endocyklicznego atomu azotu na atom węgla lub inny heteroatom nie są jedynie możliwymi modyfikacjami mogącymi przynieść nową aktywność biologiczną. Znane są również przykłady, gdy dodanie nowego heteroatomu również powoduje powstanie aktywności. Przedstawicielami tej grupy są zsyntezowana po raz pierwszy w 1964 r. przez Piskalałęgo i Šorma [28] 5-azacytydyna (**18**, 5-AzaC, Vidaza®, Rys. 1.5.) i jej analog 2'-deoksyrybozowy decytabina (**19**, DAC, Dacogen®) [29]. 5-Azacytydyna jest pirymidynowym analogiem inhibującym metylotransferazę DNA, jest antymetabolitem cytydyny, który po fosforylacji do trifosforanu ulega inkorporacji do RNA, a po deoksygenacji w pozycji 2' również do DNA, gdzie imituje cytydynę [30].

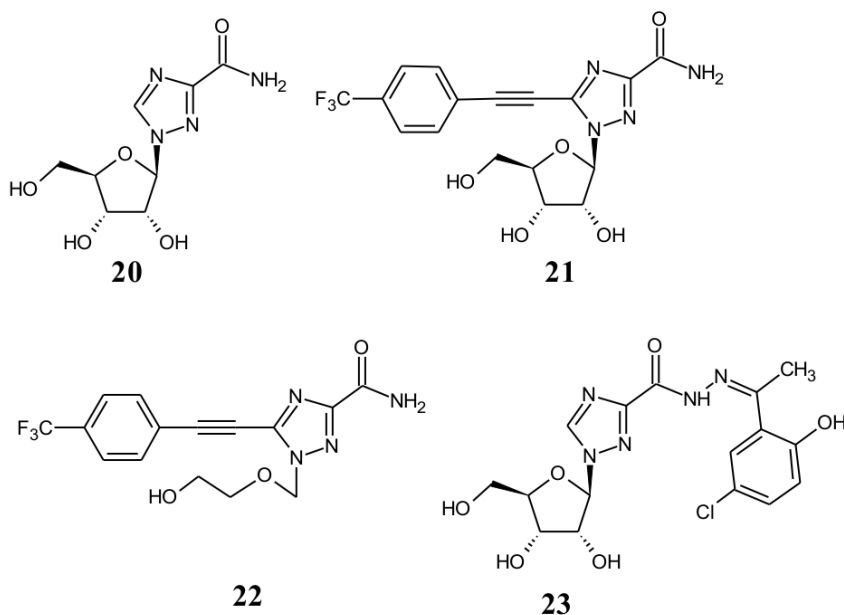
Metylotransferaza DNA rozpoznaje w nici dwunukleotydomie sekwencje 5-AzaCG jako miejsca substratowe i wiąże się kowalencyjnie z resztą 5-azacytozynową w pozycji 6. Z powodu obecności atomu azotu w sąsiedniej pozycji wiązanie to nie może ulec rozerwaniu po metylacji reszty azacytozynowej na normalnej drodze beta-eliminacji i enzym pozostaje trwale związany [31]. Metylacja DNA, czynnik epigenetyczny, jest odpowiedzialna za wytworzenie i utrzymywanie właściwej specyfikacji tkankowej poprzez regulację ekspresji odpowiednich genów. W komórkach nowotworowych obserwuje się zaburzony profil metylacji DNA np. hipermetylacja jest związana z progresją guzów, zatrzymaniem różnicowania, zespołem mielodysplastycznym i ostrą białaczką szpikową [32]. 5-AzaC i DAC są obecnie najbardziej zaawansowanymi lekami w epigenetycznych terapiach antynowotworowych. Uważa się, że za aktywność przeciwnowotworową

5-AzaC odpowiada zarówno wywoływana hipometylacja oraz bezpośrednia cytotoxycznosc na nietypowe komórki hematopoetyczne (krwiotwórcze) szpiku kostnego. Hipometylacja może odtworzyć normalne funkcjonowanie genów odpowiedzialnych za różnicowanie i proliferację, efekt cytotoxyczny powoduje śmierć szybko dzielących się komórek nowotworowych, w których nie funkcjonują już mechanizmy kontroli wzrostu. Komórki niedzielące się są w znacznej mierze odporne na działanie 5-azacytydyny.

Po dostaniu się do komórki dzięki odpowiednim transporterom nukleozydowym, 5-AzaC ulega fosforylacji do monofosforanu przez kinazę urydynowo-cytydynową (UCK), następnie do difosforanu przez kinazę PNMP (monofosforan pirymidynonukleozydowy) i w końcu do formy trifosforanowej przez kinazy NDP (difosforan nukleozydowy). Trifosforan 5-AzaC (5-AzaC-TP) ulega inkorporacji do syntezowanego RNA zaburzając jego dojrzewanie i hamując w ten sposób syntezę białek. Równolegle 5-AzaC-DP ulega deoksygenacji dzięki działaniu reduktazy rybonukleotydu dając pochodną 2-deoksyrybozową, czyli difosforan decytabiny. Kinazy NDP przeprowadzają finalną fosforylację tej pochodnej, która następnie ulega łatwo wbudowaniu do syntezowanej nici DNA. Azacytydyna jest najbardziej toksyczna w fazie S cyklu komórkowego. W leczeniu obserwuje się poważne objawy uboczne jak anemia, neutropenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, gorączka i biegunka. Stosowana jest głównie w leczeniu zespołu mielodysplastycznego (MDS) – zaburzenia hematopoetycznych komórek macierzystych uniemożliwiającego różnicowanie i dojrzewanie komórek krwi, które może prowadzić do ostrych form białaczki szpikowej. W 2004 r. FDA zatwierdziło stosowanie 5-azacytydyny w tym przypadku. Z powodu toksyczności nerkowej próby zastosowania w innych chorobach nowotworowych nie powiodły się. Decytabina jest stosowana również w przypadku ostrej białaczki szpikowej. Znane są również doniesienia o aktywności 5-azaC względem wirusa HIV-1 [33] oraz wirusa HTLV-1 (ludzki wirus T-limfotropowy) towarzyszącego często MDS [34].

2. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NUKLEOZYDÓW POSIADAJĄCYCH INNE ZASADY HETEROCYKLICZNE

W tej grupie związków najwyższą aktywność antywirusową mają związki o heterocyklicznych pierścieniach pięcioczłonowych zawierających azot. Rybawiryna (**20**, Rys. 2.1.), czyli 1-(β -D-rybofuranozylo)-3-karboksyamido-1,2,4-triazol (RBV) jest sztandarowym przykładem. Związek ten zaprojektowano i uzyskano w 1972 r. w zespole Robinsa i zgodnie z założeniem okazał się być aktywny zarówno przeciw wirusom DNA jak RNA [35]. RBV ulega fosforylacji w komórce dzięki kinazie adenozykowej do 5'-monofosforanu i następnie dzięki odpowiednim kinazom do trifosforanu, który jest inhibitorem wielu enzymów wirusowych biorących udział w cyklu replikacyjnym np.: wirusowej polimerazy RNA (wirusy grypy), metylotransferazy poksywirusów, odwrotnej transkryptazy HIV [36].

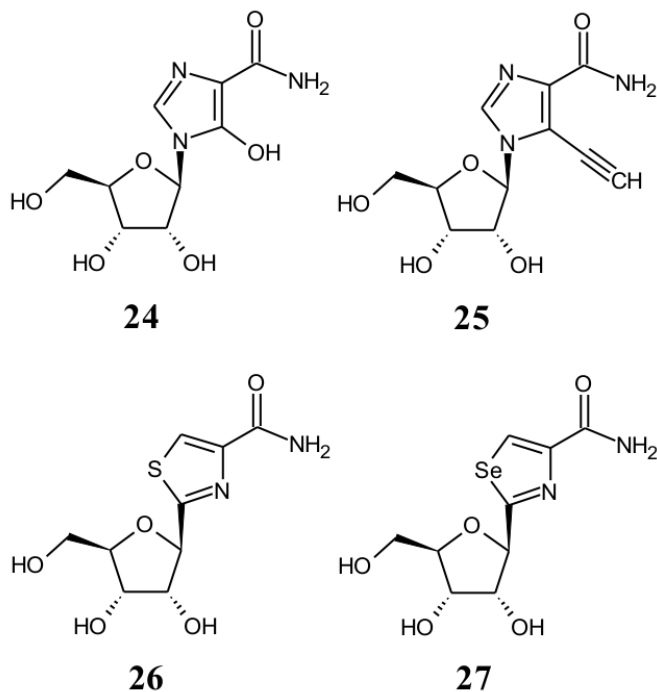


Rysunek 2.1. Rybawiryna i jej przykładowe analogi
Figure 2.1. Ribavirin and its analogues

Innym mechanizmem działania rybawiryny o szczególnym znaczeniu jest jej mutagenność wynikająca z możliwości wbudowania jej do kwasów nukleinowych. W wyniku rotacji grupy karboksamidowej RBV może tworzyć pary zarówno z uracylem jak i cytozyną. Mutacja wirusów jest zjawiskiem częstym i naturalnym ponieważ mechanizmy naprawcze wirusowego materiału genetycznego są dużo bardziej prymitywne i ograniczone, niż w syntezie komórkowych kwasów nukleinowych. Szybkość mutowania wirusów jest ich przewagą, bo potrafią się łatwo uodparniać i dostosowywać. Jednak dodanie kolejnego czynnika mutującego może spowodować nadmiar zmian, które kończą się tzw. katastrofą z nadmiaru błędów, czyli masowym wymieraniem wirusa (ang. *error catastrophe*) [37]. Problemem jest toksyczność rybawiryny (CC_{50} = ok. 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$), co może wynikać z faktu, że jej 5'-monofosforan jest inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH) – istotnego enzymu w szlaku biosyntezy de novo nukleotydów purynowych, co w efekcie prowadzi do hamowania biosyntezy RNA i DNA w komórce. Dodatkowo, ze względu na brak w erytrocytach odpowiedniej fosfatazy do hydrolizy trifosforanu RBV, obserwuje się w nich kumulację RBV-TP. Prowadzi to do najczęściej spotykanego działania niepożądanego RBV – odwracalnej anemii hemolitycznej. Jednak ze względu na silną aktywność przeciw wielu wirusom (np. HCV) została dopuszczona do leczenia.

Rybawirynę wykorzystano jako związek liderowy i zsyntezowano wiele nowych pochodnych [38–40]. Modyfikowano zarówno część cukrową jak i zasadową poprzez wprowadzenie zamiast rybozy podstawnika acyklicznego, blokowanie grup OH lub wprowadzenie hydrofobowego podstawnika do pierścienia 1,2,4-triazolu. Na przy-

kład związek acykliczny **22** posiadający podstawnik fenylloalkinyłowy w pozycji 5, posiada ciekawe właściwości skierowane przeciw wirusowi HCV. Również przeciw wirusowi HCV aktywność wykazał związek **21**, który posiada zwykłą rybozę, ale różni się od rybawiryny w obrębie części zasadowej. Związek **23** z kolei wykazał zdolność hamowania namnażania się komórek raka płuc A549 [41].

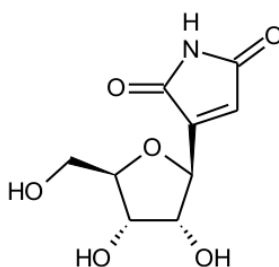


Rysunek 2.2. Inne azolowe analogi nukleozydowe
 Figure 2.2. Other azole nucleoside analogues

Inną grupą związków są pochodne typu mizorybiny [42] (**24**, Bredinin®, Rys. 2.2.) i 5-etynylo-1-β-D-rybofuranazyloimidazolo-4-karboksyamidu [43] (EICAR, **25**) posiadające zamiast kanonicznej zasady azotowej imidazol. Mizorybina jest występującym naturalnie, dopuszczonym do handlu w Japonii lekiem immunosupresorowym. Hamuje syntezę zasad purynowych w limfocytach. Podobieństwo do rybozydu AICA (substrat w biosyntezie nukleozydów purynowych) powoduje, że jest dobrym inhibitorem IMPDH. Ta aktywność jest selektywna względem limfocytów, dlatego lek ten nie wykazuje silnej toksyczności i mógł zostać dopuszczony do handlu. EICAR z kolei wykazuje się działaniem hamującym rozwój białaczki w liniach komórkowych mysiej białaczki P388 i L1210, oraz szerokim spektrum aktywności przeciw RNA i DNA wirusom przewyższając rybawiryne często 10–100-krotnie pod względem aktywności. Więcej szczegółów dotyczących aktywności biologicznych analogów nukleozydowych posiadających pięcioczło-

nowe pierścienie heterocykliczne zawierające azot można znaleźć w pracy Zeidler, Baraniak, Ostrowski [44].

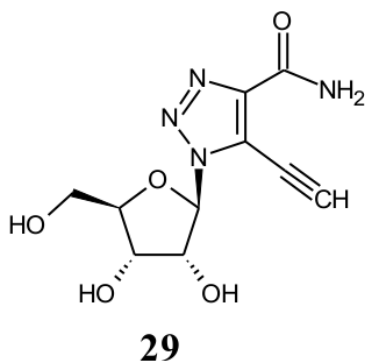
W tym punkcie można wspomnieć również o tiazofurynie (26), czyli 2- β -D-rybofuranozylotiazolo-4-karboksamidzie [45, 46]. Jest to również związek posiadający związany wiązaniem glikozydowym pierścień pięcioczłonowy należący do klasy C-nukleozydów. Związek ten wykazuje silne działanie antybiałaczkowe. Otrzymano szereg azolowych nukleozydów różniących się aranżacją heteroatomów w pierścieniu pięcioczłonowym oraz podstawnikami. Wykazują one korzystne właściwości przeciw szczególnie niebezpiecznym wirusom jak arenawirusy, flawiwirusy i alfawirusy. Selenazofuryna [47] (27) różniąca się od tiazofuryny jedynie tym, że zamiast atomu siarki w pierścieniu azolowym posiada atom selenu, jest szczególnie aktywna przeciw wirusom żółtej febry oraz wirusom grypy A i B.



28

Rysunek 2.3. Struktura szowdomycyny
Figure 2.3. Structure of showdomycine

Ważnym nukleozydem posiadającym pięcioczłonowy pierścień heterocykliczny, należącym do grupy C-nukleozydów jest szowdomycyna (28, 2- β -D-rybofuranozylomaleimid, ang. *showdomycin*, Rys. 2.3.), która została wyodrębniona z *Streptomyces showdoensis* [48]. Związek ten hamuje wzrost bakterii gram-ujemnych i gram-dodatnich, a w szczególności jest aktywny w stosunku do bakterii *Streptococcus haemolyticus* i *Streptococcus pyogenes*. Wykazuje również aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii komórkowej raka szyjki macicy (HeLa). Reszta maleimidowa szowdomycyny tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą tiolową cysteiny w miejscu aktywnym odpowiednich enzymów. Zastosowanie techniki ABPP (ang. *activity-based protein profiling*), która służy do typowania nowych celów terapeutycznych w szczepach bakterii, wykazało, że 28 działa jako inhibitor kompetencyjny enzymów odpowiedzialnych m.in. za biosyntezę ściany komórkowej, biosyntezę nukleotydów oraz odporność na stres oksydacyjny [49].



Rysunek 2.4. Struktura ETCAR
Figure 2.4. Structure of ETCAR

Rosnącym zainteresowaniem cieszą się pochodne posiadające zamiast kanonicznej zasady azotowej ugrupowanie 1,2,3-triazolu. Powodem zainteresowania tą grupą związków na pewno jest łatwość syntezy (*click-chemistry* [50]) dzięki 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Jednak jak do tej pory nie zgłoszono istotnych aktywności. Przykładem poszukiwań w tej grupie związków może być 5-etynylo-1- β -D-rybofuranozyl-1H-[1,2,3]-triazolokarboksyamid (**29**, ETCAR, Rys. 2.4.) i jego pochodne [51]. W kontekście możliwości wykorzystania 1,3-dipolarnej cykloaddycji pomiędzy azydem a alkinem katalizowanej miedzią (CuAAC – ang. *Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) w chemii nukleozydów warto przytoczyć szeroką pracę przeglądową Amblarda [52].

UWAGI KOŃCOWE

Pomysłowość chemików, wspomagana obserwacją natury, pozwoliła otrzymać bogatą paletę pochodnych o różnych typach modyfikacji i wielu różnych aktywnościach biologicznych – przeciwwirusowych, antybiotykowych i antynowotworowych. Jakkolwiek pierwsze próby syntezy nukleozydów były prowadzone już w drugiej dekadzie XX w. przez Helfericha i Fischera, jednak dopiero prace sir Todda (Nagroda Nobla w 1957 r.) dały właściwy rozpęd do rozwoju chemii nukleozydów, która przeżywała swój rozkwit w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych XX wieku. Wybuch epidemii wirusa HIV-1 w następnej dekadzie dał kolejny impuls do poszukiwania nowych analogów nukleozydowych, gdy okazało się, że AZT skutecznie hamuje rozmnażanie się wirusa. Zainteresowanie chemią nukleozydów oraz ich aktywnościami biologicznymi trwa nieprzerwanie aż do dzisiaj. Ogrom pracy jaki już został wykonany, liczba i różnorodność otrzymanych pochodnych są tak duże, że nie sposób ich objąć w tak skrótowym opracowaniu. Wielu chemików bioorganików zadaje sobie dziś pytanie, czy aby chemia nukleozydów się nie wyczerpała i czy można jeszcze wymyślić coś nowego w tej dziedzinie. Jednak ostatecznie doniesienia

o aktywności immucyliny-A względem wirusa Ebola oraz dopuszczony w 2013 r. do handlu sofosbuvir (lek przeciw zakażeniu HCV), który będzie opisany w kolejnej części przeglądu sugerują, że chemia nukleozydów ciągle ma potencjał do zmieniania świata i warto się nią zajmować.

PODZIĘKOWANIA

Praca została napisana w Zakładzie Chemii Nukleozydów i Nukleotydów IChB PAN w Poznaniu, którego kierownikiem jest prof. Jerzy Boryski, dzięki wsparciu finansowym Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu KNOW oraz ze środków statutowych IChB PAN.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J.P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 2076.
- [2] H. Mitsuya, K.J. Weinhold, P.A. Furman, M.H. St Clair, S.N. Lehrman, R.C. Gallo, D. Bolognesi, D.W. Barry, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, **82**, 7096.
- [3] E. De Clercq, J. Neyts, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, **189**, 53.
- [4] J. Boryski, *Nowe tendencje w biologii molekularnej i inżynierii genetycznej oraz medycynie*, J. Barciszewski, K. Łastowski, T. Twardowski (Red.), Sorus, Poznań 1996.
- [5] W.H. Prusoff, *Biochim. Biophys. Acta*, 1959, **32**, 295.
- [6] H.C. Herrmann, *Exp. Biol. Med.*, 1961, **107**, 142.
- [7] J. Milecki, *Na pograniczu chemii i biologii*, tom III, J. Barciszewski, H. Koroniak (Red.), Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 1999.
- [8] E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.*, 2004, **68**, 2301.
- [9] E. De Clercq, R.T. Walker, *Antiviral Drug Development. A Multidisciplinary Approach*, Plenum Press, New York 1988.
- [10] L. Geng, A.M. Huehls, J.M. Wagner, C.J. Huntoon, L.M. Karnitz, *PLoS One*, 2011, **6**, 1.
- [11] C. McGuigan, C.J. Yarnold, G. Jones, S. Velazquez, H. Barucki, A. Brancale, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 4479.
- [12] C. McGuigan, R.N. Pathirana, R. Snoeck, G. Endrei, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 1847.
- [13] C. Heidelberger, S.W. Anderson, *Cancer Res.*, 1964, **24**, 1979.
- [14] K.R. Wilhelmus, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, **12**, CD002898.
- [15] S. Altmann, C.R. Brandt, C.J. Murphy, R. Patnaikuni, T. Takla, *J. Infect. Dis.*, 2011, **203**, 683.
- [16] N. Suzuki, T. Emura, M. Fukushima, *Int. J. Oncol.*, 2011, **39**, 263.
- [17] N. Shimma, I. Umeda, M. Arasaki, C. Murasaki, K. Masubuchi, Y. Kohchi, M. Miwa, M. Ura, N. Sawada, H. Tahara, I. Kuruma, I. Horii, H. Ishitsuka, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 1697.
- [18] F. Focher, C. Hildebrand, S. Freese, G. Ciarrocchi, T. Noonan, S. Sangalli, N. Brown, S. Spadari, G. Wright, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 1496.
- [19] E. De Clercq, D.E. Bergstrom, A. Holý, J.A. Montgomery, *Antiviral Res.*, 1984, **4**, 119.
- [20] E. De Clercq, R. Bernaerts, D.E. Bergstrom, M.J. Robins, J.A. Montgomery, A. Holý, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986, **29**, **3**, 482.
- [21] R.J. Rousseau, L.B. Townsend, R.K. Robins, *Biochemistry*, 1966, **5**, 756.
- [22] A. Hayden, P.W. Johnson, G. Packham, S.J. Crabb, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, **127**, 109.

- [23] P. Franchetti, L. Cappellacci, S. Marchetti, L. Trincavelli, C. Martini, M.R. Mazzoni, A. Lucacchini, M. Grifantini, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1196.
- [24] G. Burnstock, G.E. Knight, *Int. Rev. Cytol.*, 2004, **240**, 301.
- [25] T.K. Warren, J. Wells, R.G. Panchal, K.S. Stuthman, N.L. Garza, S.A. Van Tongeren, L. Dong, C.J. Retterer, B.P. Eaton, G. Pegoraro, S. Honnold, S. Bantia, P. Kotian, X. Chen, B.R. Taubenheim, L.S. Welch, D.M. Minning, Y.S. Babu, W.P. Sheridan, S. Bavari, *Nature*, 2014, **508**, 402.
- [26] T. Haneishi, T. Okazaki, T. Hata, C. Tamura, M. Nomura, A. Naito, I. Seki, M. Arai, *J. Antibiot.*, 1971, **11**, 797.
- [27] E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 2016, **59**, 2301.
- [28] A. Píscala, F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1964, **29**, 2060.
- [29] D.J. Richel, L.P. Colly, E. Lurvink, R. Willemze, *Br. J. Cancer*, 1988, **58**, 730.
- [30] E. Kaminskas, A.T. Farrell, Y.C. Wang, R. Sridhara, R. Pazdur, *Oncologist*, 2005, **10**, 176.
- [31] C. Stresemann, F. Lyko, *Int. J. Cancer*, 2008, **123**, 8.
- [32] H. Kantarjian, J.P. Issa, C.S. Rosenfeld, J.M. Bennett, A. Albitar, J. DiPersio, V. Klimek, J. Slack, C. de Castro, F. Ravandi, R. Helmer, L. Shen, S.D. Nimer, R. Leavitt, A. Raza, H. Saba, *Cancer*, 2006, **106**, 1794.
- [33] M.J. Dapp, C.L. Clouser, S. Patterson, L.M. Mansky, *J. Virol.*, 2009, **83**, 11950.
- [34] P.T. Diamantopoulos, M. Michael, O. Benopoulou, E. Bazanis, G. Tzeletas, J. Meletis, G. Vayopoulos, N.-A. Viniou, *Virol. J.*, 2012, **9**, 1.
- [35] R.W. Sidwell, J.H. Huffman, G.P. Khare, L.B. Allen, J.T. Witkowski, R.K. Robins, *Science*, 1972, **177**, 705.
- [36] J.D. Graci, C.E. Cameron, *Rev. Med. Virol.*, 2006, **16**, 37.
- [37] S. Crotty, D. Maag, J.J. Arnold, W. Zhong, J.Y.N. Lau, Z. Hong, R. Andino, C.E. Cameron, *Nat. Med.*, 2000, **6**, 1375.
- [38] A. Krajczyk, *Nukleozydy 4,5-dipodstawione 1,2,3-triazolu i ich pochodne bicykliczne*, Rozprawa doktorska, IChB PAN, Poznań 2015.
- [39] R. Zhu, M. Wang, Y. Xia, F. Qu, J. Neyts, L. Peng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 3321.
- [40] J. Wan, Y. Xia, Y. Liu, M. Wang, P. Rocchi, J. Yao, F. Qu, J. Neyts, J.L. Iovanna, L. Peng, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 1144.
- [41] W.Y. Liu, H.Y. Li, B.X. Zhao, D.S. Shin, S. Lian, J.Y. Miao, *Carbohydr. Res.*, 2009, **344**, 1270.
- [42] H. Ishikawa, *Curr. Med. Chem.*, 1999, **6**, 575.
- [43] N. Minakawa, T. Takeda, T. Sasaki, A. Matsuda, T. Ueda, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 778.
- [44] J. Zeidler, D. Baraniak, T. Ostrowski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **97**, 409.
- [45] P.C. Srivastava, M.V. Pickering, L.B. Allen, D.G. Streeter, M.T. Campbell, J.T. Witkowski, R.W. Sidwell, R.K. Robins, *J. Med. Chem.*, 1977, **20**, 256.
- [46] G. Tricot, H.N. Jayaram, G. Weber, R. Hoffman, *Int. J. Cell Cloning*, 1990, **8**, 161.
- [47] P.C. Srivastava, R.K. Robins, *J. Med. Chem.*, 1983, **26**, 445.
- [48] H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N. Shimaoka, Y. Tanaka, *J. Antibiot. (Tokoyo)*, 1964, **17**, 148.
- [49] T. Böttcher, S.A. Sieber, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 6964.
- [50] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004.
- [51] T. Ostrowski, P. Januszczyk, M. Cieslak, J. Kazmierczak-Baranska, B. Nawrot, E. Bartoszak-Adam-ska, J. Zeidler, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 4386.
- [52] F. Amblard, J.H. Cho, R.F. Schinazi, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 4207.

PIROLIZA BIOMASY JAKO ŹRÓDŁO ENERGII

PYROLYSIS OF BIOMASS AS A SOURCE OF ENERGY

Monika Retajczyk*, Agnieszka Wróblewska

*Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie,
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej,
Instytut Technologii Chemicznej Organicznej,
ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin*

**e-mail: agnieszka.wroblewska@zut.edu.pl, monika.retajczyk@zut.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Rodzaje procesów termicznych
 - 1.1. Spalanie
 - 1.2. Zgazowanie
 - 1.3. Piroliza
2. Piroliza szybka i powolna
3. Rodzaje reaktorów stosowanych w pirolizie
4. Odpady jako źródło energii
 - 4.1. Odpady ze skórek pomarańczy
 - 4.2. Mikroalgi
 - 4.3. Odpady z opon
 - 4.4. Piroliza tworzyw sztucznych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Monika Retajczyk ukończyła Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. Studia pierwszego stopnia o specjalności chemia i analiza żywności oraz studia drugiego stopnia o specjalności synteza organiczna. W czasie pracy magisterskiej zajmowała się syntezą ligandów do katalizatorów metatezy olefin. Obecnie jest doktorantką na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej, gdzie zajmuje się pozyskiwaniem związków naturalnych i ich izomeryzacją na katalizatorach tytanowo-silikatowych (Ti-SBA-15, Ti-MCM-41 oraz Ti-SBA-16).

Dr hab. inż. Agnieszka Wróblewska, prof. ZUT ukończyła Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej na Politechnice Szczecińskiej. Obecnie pracuje na stanowisku profesora Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej. Stopień doktora habilitowanego uzyskała w 2009 roku. Obecnie zajmuje się procesami utleniania i izomeryzacji związków pochodzenia naturalnego, m.in. limonenu, alfa-pinenu, geraniolu i eugenolu na katalizatorach tytanowo-silikatowych (TS-1, TS-2, Ti-BETA, Ti-MWW, Ti-MCM-41, Ti-MCM-48, Ti-SBA-15 i Ti-SBA-16), na katalizatorach otrzymanych przez karbonizację odpadowych materiałów pochodzenia roślinnego oraz na katalizatorach heterogenicznych pochodzenia naturalnego (klinoptylolit, wermikulit, haloizyt i inne). Ponadto prowadzi badania nad zastosowaniem związków pochodzenia naturalnego do otrzymywania kremów, mydeł i lakierów o działaniu leczniczym i ochronnym.

ABSTRACT

The use of fossil fuels for energy purposes results in the emission of large amounts of carbon dioxide into the atmosphere, which in turn contributes to global warming, which is one of the civilization threats to the environment, and thus to modern civilization. The use of waste of plant origin to obtain energy reduces the amount of greenhouse gas (carbon dioxide) in the atmosphere, which results from the fact that plants take CO₂ in the process of photosynthesis. Plants are a carbon reservoir, which in turn allows the use of biomass to obtain biofuels. In addition, the use of waste to obtain energy, solves the problem of storage, which is particularly problematic in the case of tires and plastics, which pose a potential threat to the natural environment. The article describes the composition of waste used for thermal processes and explains why waste is a good source of energy. In addition, it presents the division of thermal processes into three types: combustion, gasification and pyrolysis. In the further part of the article, the division of pyrolysis can be found due to its speed and related differences in the content of individual products and the division of this type of thermal processes, due to the type of reactors used. In addition, the article presents the conditions for conducting thermal processes and their impact on the content of solid, gaseous and liquid products. The work presents the construction of reactors, the principle of their operation, as well as the advantages and disadvantages resulting from their use. In the further part of the article, microalgae are described as an efficient source of fuel in combination with other widely used products of plant origin. In the last part of this work, the composition of products obtained after pyrolysis of waste of various origins was compared.

Keywords: pyrolysis, biomass, waste, energy

Słowa kluczowe: piroliza, biomasa, odpady, energia

WPROWADZENIE

Eksploatacja paliw kopalnych odbywa się kosztem środowiska naturalnego. Pokrywa ona światowe zapotrzebowanie energetyczne w 85%, powodując wysoką emisję dwutlenku węgla. Zastąpienie energii pozyskiwanej z paliw kopalnych energią z biomasy jest korzystne w perspektywie zmniejszenia efektu cieplarnianego. Zrównoważone zagospodarowanie biomasy, pozwala na jej odnawianie. Jednocześnie umożliwia to pozyskanie z niej energii, przy mniejszej emisji dwutlenku węgla netto do atmosfery, w porównaniu z wykorzystaniem paliw kopalnych. Korzyści z wykorzystania biomasy do pozyskiwania energii wynikają również z tego, że rośliny pobierają CO₂ w procesie fotosyntezy, zmniejszając jego ilość w atmosferze. Dzięki temu są rezerwuarem węgla, który z kolei umożliwia wykorzystanie biomasy do pozyskiwania energii, stanowiąc zamiennik paliw kopalnych [1].

Kolejną zaletą wykorzystania biomasy do celów energetycznych w stosunku do paliw, takich jak: nafta czy węgiel, jest minimalna emisja tlenków siarki będących przyczyną występowania kwaśnych deszczy [1].

Ściany komórkowe roślin są zbudowane głównie z takich polimerów, jak: celuloza, hemiceluloza, czy lignina. Innymi składnikami wchodzącymi w skład ścian komórkowych, występującymi w mniejszych ilościach są: kwasy organiczne, białka, taniny oraz wtórne metabolity. Zawartość poszczególnych polimerów zależy od gatunku rośliny, odmiany, a także od rozpatrywanej części rośliny oraz warunków środowiskowych [1].

Do biopaliw zalicza się różne rodzaje paliw transportowych, takich jak: bioetanol, butanol, bioolej oraz biodiesel. Wspólną cechą tych paliw jest ich roślinne pochodzenie. Różnią się one natomiast źródłem surowca i procesami produkcyjnymi. Bioetanol jest otrzymywany w procesie fermentacji lignocelulozy, depolimeryzowanej skrobi lub cukrów. Biodiesel jest pozyskiwany w procesie transestryfikacji olejów roślinnych lub innych tłuszczów. Z kolei bioolej pozyskuje się w procesie pirolizy biomasy roślinnej [1].

Piroliza biomasy bogatej w ligninę, umożliwia uzyskanie paliwa o dużej gęstości energetycznej. Spowodowało to, że rozpoczęto otrzymywanie biooleju z takich roślin, jak: kukurydza, trzcina cukrowa, czy olej palmowy. Produkty te stanowią cenne źródło pożywienia, dlatego wykorzystywanie tych surowców w celu pozyskania paliw, spowodowało konflikt interesów, który spowodował wzrost cen tych produktów. Problem ten rozwiązuje zastosowanie alternatywnych surowców lignocelulozowych, szczególnie odpadów, z których można pozyskiwać biopaliwa oraz chemikalia. Do surowców lignocelulozowych zalicza się części nadziemne roślin (jadalne łodygi i liście). Innym źródłem ligniny, celulozy i hemicelulozy są odpady rolnicze (m.in. słoma) i przemysłowe, których wykorzystanie nie koliduje z dużym zapotrzebowaniem na żywność na świecie [1].

Endokarp jest niejadalną częścią jadalnych roślin, która charakteryzuje się wysoką zawartością ligniny. Powoduje to, że energia pozyskana z łupin kokosa jest porównywalna z energią pozyskiwaną z węgla. Dlatego łupiny kokosa, stanowiące

odpad, są znakomitym surowcem do pozyskiwania bioelektryczności w procesie gazyfikacji oraz biooleju o dużej gęstości energii, w procesie pirolizy. Cenne jest również wykorzystanie mokrej biomasy do pozyskania biogazu, składającego się głównie z metanu oraz dwutlenku węgla [2].

Głównymi składnikami biomasy są: celuloza, hemiceluloza i lignina. Celuloza stanowi od 40 do 60% masowych, hemiceluloza od 20 do 40% masowych, a lignina od 10 do 25% masowych biomasy. Badania wykazały, że piroliza celulozy i hemicelulozy zachodzi szybko. Zmniejszenie masy hemicelulozy następuje w zakresie temperatur 220–315°C, natomiast celulozy w zakresie temperatur 315–400°C. Rozkład ligniny odbywa się w szerokim zakresie temperatur (160–900°C), a stała pozostałość stanowi aż 40% masowych. Pirolizie hemicelulozy oraz ligniny towarzyszy efekt egzotermiczny, z kolei rozkład celulozy jest przemianą endotermiczną. Gazowe produkty pirolizy wszystkich trzech związków są zbliżone i obejmują: CO₂, CO, CH₄ oraz niewielkie ilości związków organicznych. W procesie pirolizy hemicelulozy uzyskuje się większą ilość CO₂, w procesie pirolizy celulozy, pozyskuje się większa ilość CO, natomiast piroliza ligniny, pozwala na pozyskanie większej ilości H₂ oraz CH₄ [3].

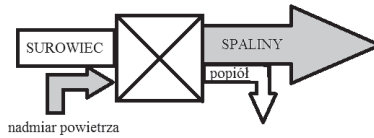
1. RODZAJE PROCESÓW TERMICZNYCH

1.1. SPALANIE

W wyniku przeróbki termicznej odpadów stałych, otrzymuje się produkty gazowe i masę mineralną inaczej zwaną żużlem lub popiołem. Procesy termiczne można sklasyfikować w trzech typach (Rys. 1). Jednym z nich jest spalanie, które w zależności od substancji, która podlega temu procesowi oraz od jego celu, można podzielić na konwencjonalne spalanie, którego celem jest uzyskanie energii cieplnej oraz spopielenie, którego celem jest zlikwidowanie lub tylko zmniejszenie objętości odpadów szkodliwych dla środowiska. Nie ma przeszkód, aby połączyć obydwa cele i pozyskiwać energię z odpadów [2, 3].

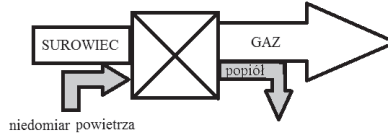
Spalanie

ogrzewanie bezpośrednie poprzez całkowite spalanie paliwa
Główny produkt:
energia



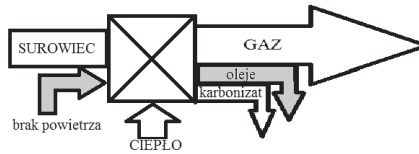
Zgazowanie

Ogrzewanie bezpośrednie poprzez częściowe spalanie paliwa
Główny produkt:
gaz średnio/niskokaloryczny



Piroliza

Ogrzewanie pośrednie spalaniem ze spalania paliwa-bezprzeponowo
spalaniem lub energią elektryczną-przeponowo
Główny produkt:
wysokokaloryczny gaz i karboniziat



Rysunek 1. Charakterystyka procesów termicznych (spalania, zgazowania i pirolizy)
Figure 1. Characteristic of thermal processes (combustion, gasification and pyrolysis)

1.2. ZGAZOWANIE

Kolejnym rodzajem procesu termicznego jest zgazowanie, które polega na przetworzeniu odpadów w gaz palny, w którego skład wchodzi tlenek węgla, wodór, metan oraz niewielka ilość wyższych węglowodorów. Poza gazem palnym w procesie tym otrzymuje się również popiół. Wykorzystanie przemysłowe gazu palnego lub jego spalanie, jest prostsze technicznie, a dodatkowo mniej uciążliwe dla środowiska niż wykorzystanie w tym celu odpadów. Jednym z celów procesu zgazowania jest oczyszczanie takiego gazu, aby jego dalsze wykorzystanie nie powodowało szkód w środowisku [3].

1.3. PIROLIZA

Piroliza natomiast to rozkład pod wpływem wysokiej temperatury bez obecności tlenu, w wyniku którego uzyskuje się produkty stałe, ciekłe i gazowe. Po oczyszczeniu produkty gazowe mogą zostać wykorzystane, jako paliwo lub surowiec chemiczny. Proces ten stosowany jest do przekształcania szczególnie szkodliwych odpadów dla ludzi lub środowiska w obojętne lub mniej niebezpieczne związki. Wyróżnia się dwa zasadnicze etapy pirolizy. Pierwszy z nich obejmuje odgazowanie materiału i rozkład termiczny składników głównych, podczas którego dochodzi do takich przemian jak: odwodornienie, odwodnienie i dekarboksylacja. Podczas drugiego etapu dochodzi do wtórnych reakcji pomiędzy składnikami fazy stałej i gazowej, takich jak: polimeryzacja czy kondensacja [3, 4].

Konwersja paliw to przemiany fizykochemiczne polegające na przemianie energii paliwa w inny rodzaj energii, co jest określane mianem przemiany bezpośredniej, do której można zaliczyć spalanie, lub na przemianie paliwa w inną formę, co jest

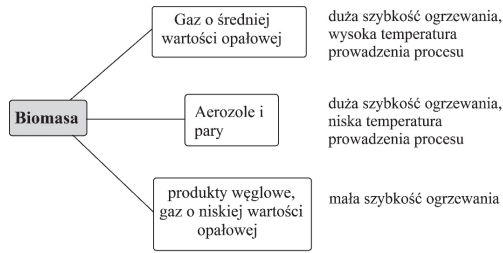
nazywane przemianą pośrednią. Do procesów przemian pośrednich paliwa zalicza się procesy pirolityczne, w których za przemianę odpowiada doprowadzane ciepło, procesy oksydacyjne, w których za przemianę odpowiada tlen wolny lub związany w postaci CO_2 lub H_2O . Natomiast w procesach hydrogenacyjnych, głównym czynnikiem wywołującym przemianę paliwa jest wodór [3].

Produktami pirolizy substancji organicznych są najczęściej gaz pirolityczny, frakcja ciekła (wodno-smołowo-olejowa) oraz karbonizat. W skład gazu pirolitycznego wchodzi zwykle: dwutlenek węgla, tlenek węgla, metan, węglowodory, siarkowodór, pył i śladowe zanieczyszczenia. Karbonizat zawiera składniki nieorganiczne wsadu poddawanego przeróbce [3].

W zależności od temperatury prowadzenia procesu rozróżnia się pirolizę niskotemperaturową, w zakresie temperatur 450°C do 700°C oraz wysokotemperaturową zwaną inaczej koksowaniem w zakresie temperatur od 900°C do 1200°C . Dla paliw stałych proces ten nazywa się odgazowaniem, natomiast dla paliw ciekłych krakingiem [3].

2. PIROLIZA SZYBKĄ I POWOLNĄ

Rozróżnia się, w zależności od szybkości przebiegu procesu, pirolizę powolną oraz pirolizę szybką, które trudno dokładnie zdefiniować, jednak w celu ich rozróżnienia korzysta się z dwóch głównych parametrów: temperatury i czasu (Tab. 1). Najczęściej pirolizę prowadzi się w temperaturze od 400°C do 1000°C , a czas przebywania surowca w reaktorze wynosi od kilku minut w przypadku pirolizy wolnej oraz do 0,5 sekundy dla pirolizy bardzo szybkiej. Niska temperatura prowadzenia procesu oraz powolne ogrzewanie surowca, sprzyjają powstawaniu produktów stałych, temperatura wysoka natomiast, pozwala na uzyskanie większych ilości produktu ciekłego. W przypadku zastosowania bardzo szybkiej pirolizy w temperaturze 900°C , można otrzymać produkty gazowe (Rys. 2). W zależności od rodzaju surowca dobierane są odpowiednie warunki procesu, co umożliwia uzyskanie pożądanego produktu. Konwencjonalnie stosowana piroliza, w której przyrost temperatury jest powolny była stosowana przez tysiące lat, a jej głównym produktem był węgiel drzewny. W procesie pirolizy powolnej, biomasa jest podgrzewana do około 500°C . Czas przebywania par w reaktorze wynosi od 5 do 30 minut. Odbywa się to znacznie wolniej niż w przypadku pirolizy szybkiej. Długi czas przebywania cząstek w komorze powoduje wtórną konwersję pierwotnie powstałych produktów. Składniki fazy gazowej reagując między sobą, tworzą fazę stałą – węglową i fazę ciekłą. Poddany pirolizie surowiec może być utrzymywany w stałej temperaturze lub powoli podgrzewany, a opary mogą być systematycznie usuwane w trakcie procesu. Innym wariantem pirolizy jest prowadzenie procesu w warunkach próżniowych [4].



Rysunek 2. Główne produkty pirolizy biomasy w zależności od warunków prowadzenia procesu.
Figure 2. The main products of biomass pyrolysis depending on the conditions of the process performing

Piroliza szybka jest procesem prowadzonym w wysokiej temperaturze, w którym biomasa jest podgrzewana z dużą szybkością bez dostępu powietrza. Do produktów tego procesu zalicza się produkty gazowe, aerosole oraz zwęgloną pozostałość. Po schłodzeniu i skropleniu fazy gazowej i aerozoli, uzyskuje się brunatną ciecz, której wartość opałowa jest o połowę mniejsza w porównaniu z tradycyjnie otrzymywanym olejem napędowym. W procesie pirolizy szybkiej otrzymuje się 60–75% wagowych ciekłego biooleju, 15–25% wagowych stałych produktów węglowych oraz 10–20% wagowych produktów gazowych, które nie uległy skropleniu, a ich ilość zależy od rodzaju zastosowanego surowca. Zaletą procesu jest to, że nie generuje ona odpadów, ponieważ bioolej i produkty zwęglone są wykorzystywane, jako paliwo, a gazy mogą być zawracane do procesu. Pirolizę szybką można scharakteryzować za pomocą kilku charakterystycznych cech. Jedną z nich jest już wspomniana wcześniej duża szybkością ogrzewania. W procesie tym istotna jest szybkość przenikania ciepła, którą ułatwia zastosowanie w procesie drobno zmielnego materiału. Kolejną cechą pirolizy szybkiej jest staranna kontrola temperatury procesu, która mieści się w przedziale od 450 do 900°C. Trzecią cechą pirolizy szybkościowej jest krótki czas przebywania par w reaktorze (poniżej 2 sekund). Ostatnią cechą charakterystyczną jest natomiast szybkie chłodzenie i skraplanie par i aerozoli w celu uzyskania biooleju [5].

Tabela 1. Zestawienie warunków prowadzenia pirolizy oraz zawartości poszczególnych produktów dla pirolizy szybkiej i pirolizy powolnej

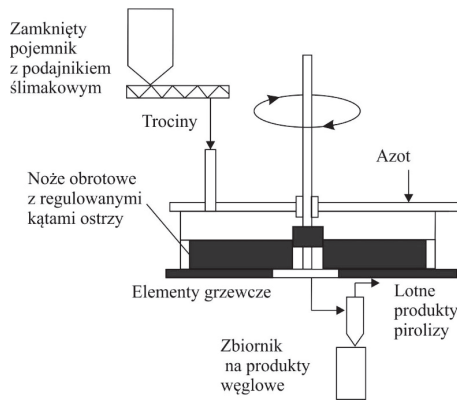
Table 1. List of the conditions for pyrolysis and the content of individual products for the rapid and the slow pyrolysis

Rodzaj pirolizy	Warunki prowadzenia procesu	Zawartość poszczególnych produktów		
		Frakcja ciekła	Karbonizat	Gaz
Piroliza szybka	Proces zachodzi w temperaturze od 500°C do 700°C, krótki czas przebywania pierwotnych produktów w strefie konwersji	75%	12%	13%

Rodzaj pirolizy	Warunki prowadzenia procesu	Zawartość poszczególnych produktów		
		Frakcja ciekła	Karbonizat	Gaz
Piroliza powolna	Niska temperatura procesu, poniżej 550°C, długi czas przebywania pierwotnych produktów w strefie konwersji	30%	35%	35%

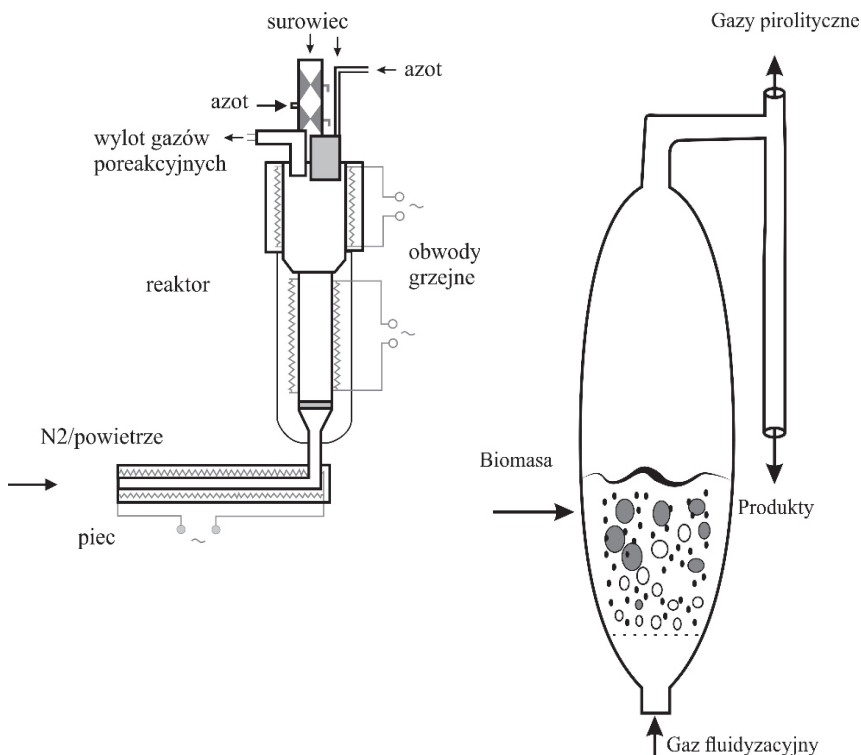
3. RODZAJE REAKTORÓW STOSOWANYCH W PIROLIZIE

Piroliza ablacyjna jest jednym z typów pirolizy szybkiej, która polega na wykorzystaniu ciśnienia w zakresie od 5 do 200 barów w celu docięnięcia elementu grzejnego i biomasy. Biomasa przesuwa się szybko wzdłuż elementu grzejnego i topi się na jego powierzchni pozostawiając za sobą warstwę oleju, który ulatnia się w postaci pary. Najbardziej korzystną temperaturą prowadzenia procesu mieści się w zakresie 550–600°C. Urządzenie do pirolizy ablacyjnej posiada przekładnię, która wprawia w ruch obrotowy element grzejny. Reaktory ablacyjne nie wymagają stosowania gazu nośnego, jednak w przypadku tych urządzeń konieczne jest kontrolowanie powierzchni i ruchomych elementów w wysokich temperaturach. Wadą tego procesu mogą być wysokie straty ciepła poprzez nagrzewane elementy. W innych typach pirolizy, szybkość procesu jest ograniczona przez szybkość przenoszenia ciepła przez cząstki biomasy, dlatego stosuje się w nich małe cząstki, w przypadku pirolizy ablacyjnej nie jest wymagane tak duże rozdrobnienie. W metodzie tej stosuje się cząstki o wielkości do 6 mm. W pirolizie ablacyjnej ciepło jest dostarczane za pośrednictwem elementu grzejnego, który jest dociskany do biomasy dzięki wywieranemu na ten element ciśnieniu. Szybkość procesu zależy od zastosowanego ciśnienia, prędkości biomasy względem powierzchni wymiany ciepła oraz od temperatury procesu. Wysokie ciśnienie pomiędzy elementem grzewczym, a cząstkami biomasy jest osiągnięte w wyniku działania siły odśrodkowej lub mechanicznie (Rys. 3) [5–7].



Rysunek 3. Schemat reaktora ablacyjnego
 Figure 3. Scheme of the ablation reactor

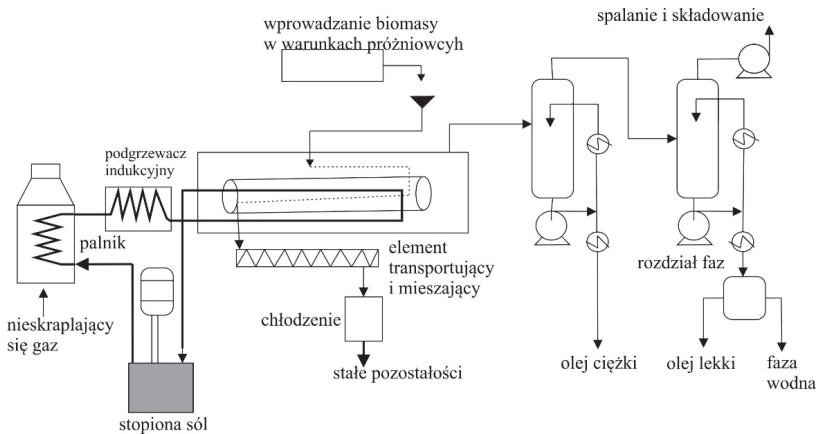
Reaktor ze złożem fluidalnym stanowi kolumna. Materiałem wypełniającym są krzemionki pod różną postacią, które są w odpowiedni sposób rozdrobnione, co pozwala na utworzenie warstwy fluidyzującej, która pozwala na doskonałe rozprzeczanie ciepła po elementach grzewczych. Ciepło w tym procesie jest dostarczane poprzez ściany reaktora oraz za pośrednictwem gorącego gazu. Jest ono przenieszone poprzez konwekcję i kondukcję. Fluidyzacja przyczynia się do wymieszania się materiału ulegającego pirolizie oraz złoża, a także do podwyższania ich temperatury. Podgrzewanie cząstek powoduje uwalnianie produktów gazowych i par, które mieszają się w strumieniu gazu fluidyzującego, a następnie opuszczają reaktor u jego szczytu. Następnie ulegają skropleniu. W celu uzyskania wysokich wydajności ciekłych produktów, w procesie tym stosuje się małe cząstki o średnicach nie większych niż 3 mm, ponieważ właśnie wielkość cząstek jest parametrem ograniczającym przepływ ciepła. Do fluidyzacji oraz transportu biomasy w procesie wykorzystuje się znaczne ilości gazu nośnego. Reaktor ze złożem fluidalnym może być wyposażony w pośrednie ogrzewanie elektryczne. Złoże może stanowić katalizator o określonym rozmiarze ziarna. Gazem nośnym zapewniającym fluidyzację jest gaz obojętny. Pełni on również funkcję w ciągu pobocznym, gdzie „wypłukuje” tlen ze śluzu załadowniczej. Ogrzewanie odbywa się za pośrednictwem trzech niezależnych obwodów grzewczych, które są nawinięte na rurę doprowadzającą gaz nośny do reaktora (Rys. 4) [8, 9].



Rysunek 4. Schemat reaktora fluidyzacyjnego
 Figure 4. Scheme of a fluidized bed reactor

Proces pirolizy próżniowej został wprowadzony w latach dziewięćdziesiątych XX wieku. Reaktor (Rys. 5) jest podgrzewany za pośrednictwem stopionych soli. Proces prowadzi się pod ciśnieniem 20 kPa w zakresie temperatur od 480 do 520°C. Piroliza próżniowa charakteryzuje się niskim przepływem ciepła i masy. W procesie tym szybkość ogrzewania jest mniejsza niż w poprzednich metodach, ale powstające produkty gazowe są usuwane tak samo szybko, jak w przypadku wcześniej opisanych metod. W metodzie tej stosuje się większe cząstki oraz próżnię, co wymaga zastosowania większej aparatury i jest związane z wyższymi kosztami. W procesie tym otrzymuje się mniejsze ilości ciekłych produktów (od 60 do 65%) niż w przypadku wcześniej opisanych metod (od 75 do 80% produktów ciekłych). Powstałe produkty są odparowywane i szybko usuwane z reaktora przez próżnię. Następnie produkty te są skraplane, co prowadzi do uzyskania oleju. Składniki oleju często mają wysokie temperatury wrzenia. Przy braku próżni związki te mogą ulegać dalszemu rozkładowi do związków o niższej temperaturze wrzenia. Szybkie odparowanie pod próżnią zmniejsza ryzyko wtórnego rozkładu. Biomasa jest transportowana za pośrednictwem ślimakowej przekładni śrubowej do zbiornika, z którego jest przenoszona systemem powietrznym do cyklonu. Stąd materiał spada zgodnie z siłą grawitacji, na

sito, które wibrując, rozdziela go na cząstki o określonej wielkości. Cząstki o wielkości od 0,5 do 40 mm są wysyłane do układu próżniowego z zastawkami, który składa się z dwóch obrotowych komór dozujących połączonych szeregowo. Pomiędzy komorami znajduje się pompa ssąca. Za pomocą tych samych komór dozujących, odprowadzane są powstałe produkty. System ten zapobiega napływowi tlenu do układu oraz ulatnianiu się gazowych produktów. Produkty gazowe są przenoszone z reaktora do dwustopniowego systemu składającego się z pakowanych kolumn. Do pierwszej z nich trafiają ciężkie frakcje biooleju, a do drugiej lekkie frakcje biooleju oraz woda pirolityczna. Frakcje olejowe są następnie mieszane, a woda pirolityczna przed trafieniem do kanalizacji jest neutralizowana [10–14].



Rysunek 5. Schemat reaktora do pirolizy próżniowej
Figure 5. Scheme of a vacuum pyrolysis reactor

Innym rozwiązaniem w pirolizie jest reaktor typu Auger'a, który nie wymaga stosowania gazu nośnego i pracuje w niższej temperaturze (400°C). W reaktorze tym piroliza przebiega w sposób ciągły. Materiał, który podlega procesowi pirolizy jest przesuwany za pomocą ślimakowej przekładni śrubowej wzdłuż cylindrycznej, podgrzewanej rury. W czasie przemieszczania się wzdłuż rury, wsad nagrzewa się do wymaganej temperatury procesu (od 400°C do 800°C). Osiągnięcie pożądanej temperatury powoduje powstanie par i produktów gazowych. Powstaje również karbonizat. Pary są skraplane, w wyniku czego uzyskuje się bioolej. Takie rozwiązanie pozwala na obniżenie kosztów związanych z zużyciem energii. Czas przebywania par w reaktorze można modyfikować poprzez zmianę długości elementu doprowadzającego do układu skraplającego.

Wady i zalety reaktorów wykorzystywanych w pirolizie zestawiono w Tabeli 2 [10, 13].

Tabela 2. Wady i zalety reaktorów stosowanych do pirolizy oraz ilości otrzymywanego biooleju przy ich pomocy

Table 2. Advantages and disadvantages of reactors used in pyrolysis and quantities of bio-oil obtained with their help

Rodzaj reaktora	Wady stosowania w pirolizie	Zalety stosowania w pirolizie	Ilość powstającego biooleju
Reaktor ablacyjny	Szybkość procesu ograniczona przez szybkość dostarczenia ciepła do reaktora, a nie cząstek poddawanych pirolizie. Reaktor jest kosztowny. Sam proces również jest kosztowny ze względu na powstające straty ciepła podczas ogrzewania elementów grzejnych	W trakcie procesu nie jest wymagane stosowanie gazu nośnego, wsad nie musi być tak bardzo rozdrobniony jak w innych metodach (do 6 mm), stosunkowo niska temperatura procesu (poniżej 600°C)	75%
Reaktor fluidyzacyjny	Konieczność stosowania małych cząstek, stosowanie gazu nośnego	Duża szybkość przepływu ciepła, dobrze wymieszane składniki stałe, prosta budowa reaktora	75%
Reaktor próżniowy	Stosunkowo długi czas przebywania cząstek stałych w reaktorze, nie jest to typowa metoda szybkiej pirolizy, mała ilość otrzymywanego biooleju, konieczność stosowania obniżonego ciśnienia	Wymagana niższa temperatura prowadzenia procesu, możliwość stosowania mniejszego rozdrobnienia wsadu w porównaniu do innych reaktorów, nie jest wymagane stosowanie gazu nośnego	35–50%
Reaktor Augera	Występowanie ruchomych części w strefie ogrzewania, problemem może być przeprowadzenie procesu na dużą skalę ze względu na ograniczony przepływ ciepła, zastosowanie tego reaktora zmniejsza koszty procesu	Niska temperatura prowadzenia procesu (400°C), nie wymaga stosowania gazu nośnego, nieduża aparatura	30–50%

4. ODPADY JAKO ŹRÓDŁO ENERGII

Wykorzystywanie zasobów biomasy cieszy się coraz większym zainteresowaniem na całym świecie z powodu wyczerpywania się paliw kopalnych oraz z powodu troski o ochronę środowiska. Piroliza jest procesem odgrywającym znaczącą rolę w konwersji biomasy. Wadą pirolizy jest to, że proces ten jest bardzo złożony, a na szereg zachodzących przemian może wpływać wiele czynników. Głównymi składni-

kami biomasy są hemiceluloza, celuloza oraz lignina, które stanowią odpowiednio 20–40, 40–60 oraz 10–25% wag. lignocelulozowej biomasy. Wcześniejsze badania wykazały, że pirolizę biomasy można podzielić na cztery etapy: usuwanie wilgoci, rozkład hemicelulozy, celulozy oraz ligniny [15].

Odpady rolnicze składające się ze skórek owoców, łusek ryżu, czy kolb kukurydzy są łatwo dostępnym i tanim materiałem służącym do pozyskiwania energii oraz biowęgla. Jednym z najbardziej wartościowych odpadów rolniczych są skórki pomarańczy, które składają się głównie z celulozy, hemicelulozy i pektyn. Spośród produkowanych owoców cytrusowych, aż 75% stanowią pomarańcze. Głównym producentem pomarańczy są Chiny. Do tej pory przeprowadzono wiele badań nad wykorzystaniem skórek pomarańczy do redukcji zanieczyszczeń. Skórki pokrywane metalem, czy modyfikowane kwasami lub zasadami, mają właściwości adsorbujące przypominające wykorzystywane w tym celu żele. Zmodyfikowane skórki pomarańczy mogą służyć do usuwania metali ciężkich stanowiących zanieczyszczenia wód. Natomiast wysuszone i sproszkowane skórki pomarańczy mają zdolność usuwania barwników z wody w procesie adsorpcji. Niewiele badań nad skórkami dotyczy ich wykorzystania w celu usuwania zanieczyszczeń organicznych. W usuwaniu zanieczyszczeń organicznych z wody dobrze sprawdza się węgiel aktywny, jednak jego stosowanie jest ograniczone ze względu na związane z tym koszty [16].

4.1. ODPADY ZE SKÓREK POMARAŃCZY

Skórki pomarańczy są pozostałością po produkcji soków pomarańczowych. Zgodnie z danymi z 2006 roku rocznie produkuje się sok z 19,8–33 milionów ton pomarańczy, w wyniku czego uzyskuje się aż od 8 do 20 milionów ton odpadów. Odpady te mogą być wykorzystywane jako dodatek do pasz dla zwierząt, jednak ich transport przyczynia się do niszczenia w procesie korozji, przyczep transportujących skórki do miejsca wykorzystania. Przeprowadzono badania, w których skupiono się na wpływie temperatury pirolizy w przedziale 300–600°C i wielkości cząstek na skład produktów, skład powstałego gazu oraz wartość opałową powstałych produktów węglowych. Otrzymane wyniki pozwoliły na uzyskanie informacji, że większy wpływ na te parametry ma temperatura niż wielkość cząstek. Do głównych produktów, które otrzymano w procesie pirolizy skórek z pomarańczy należą produkty gazowe, zwęglone stałe produkty oraz woda. Smoła węglowa stanowi jedynie 6% wagowych odpadów poddanych pirolizie. Wzrost temperatury procesu z 300 do 600°C powoduje zmniejszenie ilości powstających produktów węglowych. Jednocześnie taka zmiana temperatury procesu powoduje wzrost wartości opałowej o 3000 kJ/kg. Rozpatrując wpływ wielkości cząstek, lepsze wyniki w procesie pirolizy uzyskuje się stosując mniej rozdrobione skórki o wielkościach większych niż 800 μm w porównaniu do cząstek o wielkości mniejszej niż 300 μm . Stosując większe cząstki uzyskuje się wzrost wydajności otrzymywanej zwęglonej pozostałości oraz zwiększenie wartości opałowej o 700 kJ/kg [16].

Zwiększenie temperatury procesu z 300 do 600°C powoduje zwiększenie ilości otrzymywanego gazu o 7%. Procentowa zawartość wodoru wzrasta wraz ze wzrostem temperatury procesu o 9% oraz o 4% przy zastosowaniu większych cząstek. Zawartość metanu zwiększa się o 4% przy zwiększeniu wielkości cząstek, natomiast zawartość dwutlenku węgla maleje wraz z zastosowaniem większych cząstek. Zmiany temperatury i wielkości cząstek nie wywierają wpływu na zawartość pozostałych składników gazu koksowniczego [17].

W innych badaniach przeprowadzono pirolizę skórek pomarańczy uprzednio wysuszonych na powietrzu. W wyniku procesu prowadzonego w temperaturze 700°C, uzyskuje się 53,1% wagowych biooleju, 21,1% wagowych węglowych produktów oraz 25,8% wagowych produktów gazowych. Na uwagę zasługuje fakt, że proces generuje małe ilości popiołu (2,94% wagowych). Natomiast uzyskany bioolej jest źródłem wartościowych związków takich, jak: fenole, ksyleny, benzeny i styreny. Głównym składnikiem otrzymanego biooleju jest limonen [18].

4.2. MIKROALGI

Ciekawym rozwiązaniem jest pozyskiwanie paliw z mikroalg, które szczególnie w krajach azjatyckich są wykorzystywane jako składnik żywności dla ludzi i zwierząt oraz jako nawóz, ponieważ rośliny te mają zdolność wiązania azotu atmosferycznego. Przewagą uprawy mikroalg nad uprawą roślin oleistych jest to, że mikroalgi podwajają swoją biomasę w bardzo krótkim czasie (w ciągu 24 godzin). Kolejną zaletą alg jest to, że nie wymagają dużego obszaru uprawy. Ponadto olej w algach może stanowić powyżej 80% suchej masy tych glonów, co czyni je konkurencyjnym surowcem do produkcji paliwa w porównaniu z innymi roślinami uprawnymi (Tabela 3) [19].

Tabela 3. Porównanie ilości pozyskanego paliwa w zależności od rodzaju rośliny uprawnej
Table 3. Comparison of the amount of fuel obtained depending on the type of crop

Roślina uprawna	Ilość pozyskanego oleju w dm ³ z 1 hektara uprawy
Kukurydza	172
Soja	446
Olej palmowy	5950
Mikroalgi (o zawartości oleju w biomase 70%)	136 900

Poddanie gatunku *Nannochloropsis* sp. procesowi pirolizy konwencjonalnej w reaktorze z nieruchomym złożem, pozwoliło na otrzymanie 31,1% mas. biooleju w temperaturze 400°C [19].

W Chinach przeprowadzono proces pirolizy sinic, które należą, podobnie jak glony, do organizmów samożywnych. Pomysł wykorzystania tych organizmów w procesie pozyskiwania biooleju wynika z ich nadmiernego wzrostu w następstwie procesu eutrofizacji. Zagospodarowanie tych organizmów pozwoliłoby nie tylko

pozyskać paliwo, ale też poprawić stan środowiska. W przeprowadzonym procesie, w temperaturze 500°C i w reaktorze ze stałym złożem, uzyskano bioolej, który stanowił 54,97% wagowych, a wartość opałowa pozyskanego oleju wynosiła 31,9 MJ/kg [20].

4.3. ODPADY Z OPON

Odpady z opon stanowią zaledwie 2% wszystkich odpadów, jednak gospodarka tymi odpadami przyciąga dużą uwagę. Dzieje się tak dlatego, że odpadowe opony stanowią duże obciążenie dla środowiska naturalnego, a po drugie dlatego, że recykling opon generuje wysokie koszty. Każdego roku produkuje się około 1,5 mld opon. Do pirolizy opon stosowano różne techniki. Jedną z nich jest piroliza z wykorzystaniem reaktorów ze złożem fluidalnym, która została dokładnie przebadana przez Kaminsky'ego i współpracowników. Złoże w reaktorze stanowiła krzemionka, która była nanoszona za pomocą gazu fluidyzującego, którym był azot lub para wodna. Średnica wewnętrzna reaktora wynosiła 15,4 cm. W procesie tym, prowadzonym w temperaturze 740°C, otrzymywano z 1 kilograma na godzinę 30,2% wagowych oleju pirolitycznego. Przeprowadzono również pirolizę całych opon na większą skalę (200 kilogramów surowca na godzinę). W procesie tym, prowadzonym w temperaturze 700°C, uzyskano 26,8% wagowych oleju. Ponadto wyniki badań pokazują, że wyższa temperatura procesu prowadzi do większej ilości produktów węglowych i gazu pirolitycznego [21–23].

Innym przykładem badań na skalę laboratoryjną były badania Williamsa i Brindle'a, którzy prowadzili pirolizę rozdrobionych opon (wielkość cząstek mieściła się w przedziale 1,00 do 1,40 mm) na złożu fluidalnym i na skalę laboratoryjną. Proces prowadzono w zakresie temperatur 450–600°C i w reaktorze o średnicy 7,5 cm oraz wysokości 100 cm. Złoże reaktora stanowiła, tak jak w poprzednim procesie krzemionka. W procesie tym przez reaktor przepuszczano 200 g surowca na godzinę. Maksymalna wydajność oleju uzyskanego w tym procesie w temperaturze 450°C to 55% wagowych, ilość ta zmniejsza się do 43,5% wagowych, gdy temperatura procesu wzrasta do 600°C [23].

Innym przykładem pirolizy opon jest dwustopniowa piroliza katalityczna. W pierwszym etapie, opony były poddawane pirolizie w reaktorze ze złożem nieruchomym (ang. *fixed bed reactor*). Następnie uwolnione w procesie gazy pirolityczne były przepuszczane przez kolejny reaktor z nieruchomym złożem zawierającym katalizator zeolitowy. W badaniach tych skupiono się na wpływie temperatury na wydajność i skład otrzymanego oleju. W badaniach wykorzystano katalizatory zeolitowe typu Y oraz ZSM-5. Zastosowanie katalizatora powoduje otrzymanie mniejszych ilości oleju (55,8% wagowych), a także zwiększenie ilości powstających produktów gazowych (6,1% wagowych) oraz zwęglonej pozostałości (38,1% wagowych), które osadzają się na katalizatorze. Ponadto zastosowanie katalizatora spowodowało uzyskanie oleju o większej zawartości produktów, które w swojej struktu-

rze zawierają pojedynczy pierścień aromatyczny, takich jak: benzen, toluen i ksylen. Zaobserwowano również wzrost zawartości naftalen i jego alkilowych pochodnych w uzyskanym oleju. Zastosowanie katalizatora zeolitowego typu Y o większej powierzchni właściwej oraz większej wielkości porów w porównaniu z ZSM-5, powodowało otrzymanie większych ilości związków aromatycznych. Natomiast zwiększenie temperatury reakcji z 430 do 600°C powodowało znaczące zmiany w stężeniach związków aromatycznych w otrzymanym oleju. W przypadku zeolitu typu Y nastąpił wzrost zawartości benzenu, toluenu i zmniejszenie ilości ksylenów w otrzymanym oleju pirolitycznym. Natomiast w przypadku pirolizy katalizowanej ZSM-5, uzyskiwano olej o zwiększonej zawartości benzenu, toluenu i ksylenów [24].

Innym pomysłem jest piroliza w reaktorze ze złożem wtryskowym (conical spouted bed). Zastosowanie takiego reaktora umożliwia prowadzenie procesu pirolizy opon w sposób ciągły, jak również, kiedy surowiec jest dostarczany partiami. Taki reaktor charakteryzuje prostota budowy. Stożkowa budowa reaktora pozwala na stosowanie dużych prędkości przepływu gazów, co usprawnia kontakt pomiędzy gazem i fazą stałą, co z kolei zwiększa szybkość ogrzewania i usprawnia wymianę ciepła pomiędzy fazami. Ponadto zwiększona prędkość przepływu gazu zapobiega defluidyzacji spowodowanej aglomeracją cząstek materiału złoża, nawet wtedy, gdy cząstki te są bardzo lepkie. Zaletą reaktora stożkowego ze złożem wtryskowym jest możliwość prowadzenia procesów ciągłych, co jest szczególnie istotne przy przeprowadzaniu pirolizy opon na większą skalę. Badania wykazały, że występują różnice w składzie frakcji olejowych otrzymywanych w procesie ciągłym i w przypadku dostarczania surowców partiami. Prowadzenie procesu w sposób ciągły powoduje otrzymanie większej ilości produktów gazowych oraz pozwala otrzymać większą zawartość zarówno związków aromatycznych oraz niearomatycznych związków o długości łańcuchów węglowych od C_5 do C_{10} . Jednakże ten sposób prowadzenia pirolizy powoduje uzyskanie mniejszych ilości związków o dłuższych łańcuchach węglowych, zawierających powyżej 11 atomów węgla w cząsteczce niż wtedy, kiedy surowiec podawany jest partiami. Pirolizę prowadzono w zakresie temperatur od 425–600°C, co pozwoliło na zaobserwowanie zależności wzrostu temperatury prowadzenia procesu ze zwiększającą się ilością otrzymywanych związków aromatycznych w fazie lotnej oraz ze zwiększającą się ilością powstających produktów gazowych. Badania te ukazują korzyści stosowania procesu ciągłego, pomimo tego, że powstałe produkty ciekłe wymagają uwodornienia w celu wykorzystania ich jako paliwo. Zaletą procesu jest również otrzymanie znacznych ilości limonenu [21].

Piroliza opon samochodowych i ciężarowych może prowadzić również do uzyskania limonenu z wydajnością 3,6% masowych. Taki proces został przeprowadzony w sposób ciągły w reaktorze próżniowym. Otrzymany w tym procesie olej pirolityczny został poddany destylacji, co pozwoliło na pozyskanie frakcji bogatej w limonen, który był głównym produktem w tym procesie. Frakcja bogata w limonen zawiera związki siarki, które są odpowiedzialne za jej nieprzyjemny zapach. Wysoka temperatura procesu powoduje zmniejszenie się ilości powstającego limonenu,

gdź na skutek krakingu dochodzi do powstawania z limonenu trimetylobenzenu oraz *m*-cymenu oraz indanu. Wydajność limonenu zmniejsza się również wraz ze wzrostem ciśnienia panującego w reaktorze w czasie procesu. Ponadto, im dłuższy czas przebywania par w reaktorze tym wydajność limonenu jest niższa. Zgodnie z mechanizmem niskotemperaturowym, uzyskanie limonenu w procesie pirolizy opon jest wynikiem dimeryzacji jednostek izoprenowych. Dopuszcza się również możliwość powstawania limonenu w wyniku cyklizacji odpowiednich cząsteczek związków alifatycznych [25].

4.4. PIROLIZA TWORZYW SZTUCZNYCH

Poliolefiny są polimerami zawierającymi w swoim składzie jedynie atomy węgla i wodoru. W 2005 roku otrzymano około 100 milionów ton polietylenu i polipropylenu. Duża część tworzyw sztucznych jest wykorzystywana, po czym trafia do śmietników stanowiąc odpady stałe. Tworzywa sztuczne stanowiące śmieci pochodzące z gospodarstw domowych zawierają 66,9% poliolefin, 13,3% polistyrenu, 10,3% polichloru winylu, 5,3% politereftalanu etylenu oraz 4,2% pozostałych. Poliolefiny mają duży potencjał do pozyskiwania z nich oleju, jako alternatywa dla pozyskiwania oleju z ropy naftowej. Piroliza poliolefin umożliwia pozyskanie do 95% produktów, które stanowi gaz i olej. Rośnie zainteresowanie katalitycznym krakingiem, ponieważ proces pirolizy zużywa mniejsze ilości energii oraz umożliwia pozyskanie bardziej wartościowych produktów niż w przypadku procesów z wykorzystaniem ropy naftowej. Zastosowanie katalizatora AlCl_3 lub mieszaniny AlCl_3 z TiCl_4 w procesie pirolizy polipropylenu, znacząco obniża temperaturę jej prowadzenia. Pirolizy tego polimeru przeprowadza się w temperaturze 500°C , natomiast zastosowanie niewielkich ilości katalizatora (0,1% AlCl_3), prowadzi do uzyskania tych samych produktów już w temperaturze 400°C . Dodatkowo zwiększenie ilości katalizatora umożliwia obniżenie temperatury procesu do 300°C , a zwiększenie ilości katalizatora umożliwia otrzymanie większej ilości gazu pirolitycznego oraz lekkiej frakcji oleju. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując mieszaninę katalizatorów $\text{TiCl}_4:\text{AlCl}_3$ w stosunku 1:1. Większe ilości katalizatora prowadziły do reakcji wtórnych i powodowały mniejszą selektywność [26].

Opisane powyżej odpady poddane pirolizie można porównać pod względem ilości otrzymywanych produktów (stałych, ciekłych i gazowych) (Tab. 4).

Tabela 4. Zestawienie odpadów poddawanych pirolizie i ilości uzyskanych produktów: stałych, ciekłych i gazowych

Table 4. List of waste pyrolysis and the amount of products obtained: solid, liquid and gas

Odpad poddany pirolizie	Temp. procesu [°C]	Zastosowany reaktor	Ilość otrzymanego biooleju (% mas.)	Ilość otrzymanych produktów gazowych (% mas.)	Ilość otrzymanych produktów węglowych (% mas.)
Skórki pomarańczy	700	Reaktor zbiornikowy z mieszadłem	53,1	25,8	21,10
Mikroalgi (<i>Nannochloropsis sp.</i>)	400	Reaktor z nieruchomym złożem	31,1	24,00	24,2
Odpady z opon	450	Reaktor ze złożem fluidalnym	55	9	36
Odpady polipropylenu	500	Reaktor okresowy	60	20	18
Trawa	500	Reaktor ze złożem fluidalnym	61	13	11
Łuski ryżu	600	Reaktor ze złożem fluidalnym	22	35	26

UWAGI KOŃCOWE

Wykorzystanie odpadów do produkcji energii jest bardziej przyjazne dla środowiska naturalnego w porównaniu z wykorzystaniem paliw kopalnych. Wadą biopaliw pozyskiwanych z biomasy jest ich duża lepkość, ograniczona stabilność chemiczna oraz to, że mogą one także powodować korozję. Dlatego istotne jest poszukiwanie takich surowców, które zapewniają możliwie najwyższą jakość pozyskiwanego biopaliwa. Utylizacja odpadów oraz ich składowanie jest problematyczne, dlatego przetwarzanie odpadów w paliwo pozwala na zmniejszenie ich ilości poprzez uzyskanie paliw do procesów energetycznych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R.Z. Vigouroux, *Pyrolysis of biomass*, Stockholm 2001.
- [2] W. Pudlik, *Termiczna Przeróbka odpadów Podstawy teoretyczne*, Wadawnictwo Politechniki Gdańskiej, Gdańsk 2015.
- [3] J. Nadziakiewicz, K. Waclawiak, S. Stelmach, *Procesy termiczne utylizacji odpadów*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2012.
- [4] J. Czarnocka, *The Archives of Automotive Engineering – Archiwum Motoryzacji*, 2015, **67**, 141.
- [5] Ch.U. Pittman, P.H. Steele, *Energy & Fuels*, 2006, **20**, 848.
- [6] D. Meier, H. Klaubert, S. Scholl, *Sposób do ablacyjnej pirolizy biomasy, zastosowanie sposobu do ablacyjnej pirolizy*, Patent WO04/076591 2004.

- [7] Y. Prins, Catalytic fast pyrolysis of biomass. [online], IEA Bioenergy, [dostęp: 2017-03-01]. Dostępny w internecie: <http://task34.ieabioenergy.com>
- [8] P. Kaushal, J. Abedi, *J. Ind. Eng. Chem.*, 2010, **16**, 748.
- [9] J. Sokołowski, M. Marczewski, G. Rokicki, Recykling termiczno-katalityczny poliolefin i polistyrenu. [online], [dostęp: 2006-01-17]. Dostępny w internecie: <https://bit.ly/2H9SnT1>
- [10] D.M. Charles, U. Pittman, P.H. Steel, *Energy & Fuels*, 2006, **20**, 848.
- [11] M. Ryms, K. Januszewicz, W.M. Lewandowski, E. Klugmann-Radziemska, *Ecol. Chem. Eng.*, 2013, **20**, 93.
- [12] C. Roy, A. Chaala, H. Darmstadt, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 1999, **51**, 201.
- [13] A.V. Bridgwater, D. Meier, D. Radlein, *Org. Geochem.*, 1999, **30**, 1479.
- [14] A.V. Bridgwater, G.V. Peacocke, *Renew. Sust. Rev.*, 2000, **4**, 1.
- [15] H. Yang, R. Yan, H. Chen, D.H. Lee, C. Zeng, *Fuel*, 2007, **86**, 1781.
- [16] B. Chen, Z. Chen, *Chemosphere*, 2009, **76**, 127.
- [17] L. Aguiar, F. Marquez-Montesinos, A. Gonzalo, J.L. Sanchez, J. Arauzo, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2008, **83**, 124.
- [18] R. Miranda, D. Bustos-Martinez, C. Sosa Blanco, M.H. Gutierrez Villarreal, M.E. Rodriguez Cantu, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2009, **86**, 245.
- [19] M. Wądrzyk, J. Jakóbiec, *Acta Acrophysica*, 2011, **17**, 405.
- [20] Y. Chisti, *Biotechnol. Adv.*, 2007, **24**, 294.
- [21] G. Lopez, M. Olazar, R. Aguado, *J. Bilbao, Fuel*, 2010, **89**, 1946.
- [22] W. Kaminsky, C. Mennerich, Z. Zhang, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2009, **85**, 334.
- [23] P.T. Williams, *Waste Management*, 2013, **33**, 1714.
- [24] P.T. Williams, A.J. Brindle, *Fuel*, 2002, **81**, 2425.
- [25] M. Pakdel, D.M. Pantea, C. Roy, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2001, **57**, 91.
- [26] W. Kaminsky, I.J.N. Zorriqueta, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 2007, **79**, 368.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 marca 2018

**PRZEWODNICTWO PROTONOWE W SIECIACH
METALO-ORGANICZNYCH – NOWE MOŻLIWOŚCI
W TECHNOLOGII OGNIW PALIWOWYCH**

**PROTON CONDUCTION IN METAL-ORGANIC
FRAMEWORKS – NEW POSSIBILITIES IN FUEL CELL
TECHNOLOGY**

Monika Szufla

*Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków
e-mail: monika.szufla@student.uj.edu.pl*

*Praca wyróżniona w konkursie Krakowskiego Oddziału PTChem na konferencji
studenckiej Horyzonty Nauki – Forum prac Dyplomowych 2017*

Abstract

Wprowadzenie

1. Definicja sieci metalo-organiczej
2. Rodzaje przewodnictwa protonowego
3. Przewodnictwo protonowe w sieciach metalo-organiczych
 - 3.1. Strategie wprowadzania nośników protonów do struktury materiału
 - 3.2. MOF-y przewodzące w temperaturze poniżej 100°C
 - 3.3. MOF-y przewodzące w temperaturze powyżej 100°C

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Monika Szufła – w 2014 r. rozpoczęła studia licencjackie na kierunku chemia na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Pracę licencjacką wykonywała w Zespole Chemii Koordynacyjnej pod kierunkiem dr. hab. Dariusza Matogi. Od 2017 r. kontynuuje naukę chemii na studiach magisterskich. Tematyka prowadzonych badań dotyczy syntezy nowych sieci metalo-organicznych oraz ich funkcjonalizacji w kontekście materiałów przewodzących protonowo.

ABSTRACT

Nowadays energy demands are huge and still increasing. This fact drives the search for modern technologies which are economically advantageous and environmentally friendly. A fuel cell technology is one of many solutions and hydrogen fuel cells are especially important. The essential element of such a cell is the electrolytic membrane which makes proton transfer possible.

In this article, selected examples of metal-organic frameworks (MOFs) that can be used as proton-conducting membranes are described. Porous structure of such materials as well as the existence of proton-donating and accepting groups on their pore walls allow for creation of hydrogen bonding network enabling the proton hopping (Grotthuss's conduction mechanism). The conduction can also occur on the way of diffusion of bigger ions, e.g. H_3O^+ (vehicular conduction mechanism)

Proton conducting MOFs can be divided according to temperature in which these materials can operate. There are two regimes – below 100°C – conductivity in MOFs is aided by the presence of water molecules, and above 100°C – conductivity does not depend on humidity. Important group among MOFs conductive under low-temperature conditions are oxalate-based frameworks. Taking into account synthetic methods, interesting case is the MOF reported by Matoga and co-workers, which was obtained on the way of economically and environmentally friendly mechanosynthesis.

High proton conductivity in metal-organic frameworks can be achieved not only when channels are filled with water molecules but also by introduction of non-volatile organic compounds to framework voids or by incorporating them into the framework. Imidazole, 1,2,4-triazole, pyrazoline or histamine may play the role of such compounds. Remarkable examples of this strategy include the MOF reported by Kitagawa and co-workers, where 1,2,4-triazole molecules are incorporated into the framework as well as the material in which proton conduction occurs owing to the presence of imidazole guest molecules.

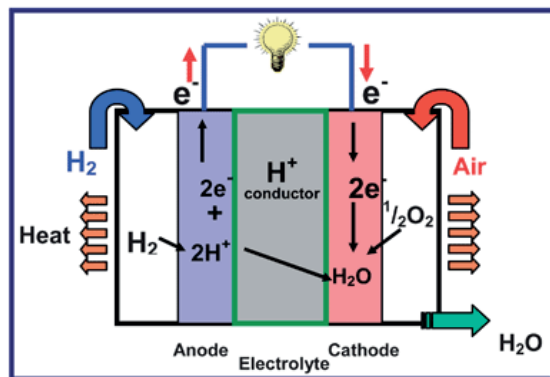
Keywords: metal-organic framework, proton conduction, fuel cell

Słowa kluczowe: sieć metalo-organiczna, przewodnictwo protonowe, ogniwo paliwowe

WPROWADZENIE

Postępująca urbanizacja, rozwój społeczeństw, wzrastająca liczba ludności - to fakty dotyczące dzisiejszego świata, posiadające niewątpliwe zalety, ale niestety też i wady. To zagadnienia pociągające za sobą wyzwania zarówno dla świata nauki jak i dla środowiska naturalnego. Oznaczają one między innymi wzrastające zapotrzebowanie na energię oraz konieczności radzenia sobie ze skutkami ubocznymi jej wytwarzania. Postęp nowoczesnych technologii jest nastawiony na produkcję energii z możliwie największą wydajnością przy wytwarzaniu jak najmniejszej ilości zanieczyszczeń lub by wytwarzane produkty uboczne były neutralne dla środowiska. Nowe rozwiązania powinny być optymalizowane pod względem kosztów wytwarzania i eksploatacji, aby odniosły sukces komercyjny i mogły konkurować z obecnie używanymi [1]. Ważnym elementem tej układanki są ogniwa paliwowe (ang. *fuel cells*). Ich praca polega na generowaniu energii w wyniku reakcji utleniania dostarczanego z zewnątrz paliwa, takiego jak wodór czy metanol. Spośród wielu rodzajów ogniw paliwowych [2], istotną kategorię stanowią wodorowe ogniwa paliwowe (ang. *hydrogen fuel cells*).

Działanie takiego ogniwa opiera się na pobieraniu elektronów od wodoru na anodzie, a następnie ich transport przez obwód zewnętrzny na katodę, co skutkuje wytwarzaniem prądu stałego. Protony natomiast przenoszone są w przez membranę elektrolityczną na katodę, gdzie następuje konwersja energii chemicznej w energię elektryczną (Rys. 1) [3]. Produktami ubocznymi tej przemiany są jedynie ciepło i woda, dzięki czemu proces ten jest przyjazny dla środowiska [1]. Jednakże kwestie ekonomiczne nakazują ulepszenie tej obiecującej technologii.



Rysunek 1. Schemat ogniwa wodorowego. Rysunek zaczerpnięty z Energy Environ. Sci., 2008, 1, 621 za zgodą Royal Society of Chemistry [3]

Figure 1. Fuel cell diagram. Reproduced from Energy Environ. Sci., 2008, 1, 621 with permission from the Royal Society of Chemistry [3]

Jednym z elementów wodorowego ogniwa paliwowego jest membrana przewodząca protony. Jako potencjalne przewodniki protonów może służyć wiele

substancji: od tlenków metali, poprzez organiczne polimery, aż do supramolekularnych materiałów metalo-organicznych [4]. Jednakże materiały te, aby były użyteczne, muszą spełniać rygorystyczne wymagania, takie jak: duża wytrzymałość mechaniczna, dobra stabilność termiczna i chemiczna, możliwość uformowania w cienką powłokę oraz kompatybilność z innymi elementami ogniwa. Co oczywiste, materiały te muszą wykazywać wysokie wartości przewodności protonowej (ang. *high proton conductivity*). Obecnie, najbardziej eksploatowanym materiałem przewodzącym protonowo jest Nafion, wprowadzony na rynek przez firmę DuPont, wykazujący przewodność w zakresie od 10^{-1} do 10^{-2} S cm⁻¹, przy temperaturze nieprzekraczającej 85°C. Związek ten, będący kopolimerem tetrafluoroetenu i perfluorowanego eteru oligowinyloвого, zawierającym grupy sulfonowe, posiada jednak wady, takie jak konieczność pracy w wilgotnych warunkach, a w przypadku ich braku – spadek wydajności, czy wysokie koszty produkcji [5].

W związku z powyższymi wymaganiami, dobrze rokującymi materiałami są sieci metalo-organiczne (ang. *metal-organic frameworks*, MOFs) zwanymi również w literaturze porowatymi polimerami koordynacyjnymi (ang. *porous coordination polymers*, PCPs). W tym przeglądzie przybliżone zostanie zagadnienie sieci metalo-organicznej, możliwe mechanizmy przewodzenia oraz przykłady MOF-ów wykazujących przewodnictwo protonowe w warunkach wodnych i bezwodnych.

1. DEFINICJA SIECI METALO-ORGANICZNEJ

Zgodnie z definicją, siecią metalo-organiczną nazywamy polimer koordynacyjny lub sieć koordynacyjną, zawierającą organiczne ligandy oraz potencjalne wolne przestrzenie [6]. W strukturze sieci możemy wyróżnić węzły (ang. *nodes*), których rolę pełnią atomy metalu lub klastry metaliczne oraz organiczne łączniki (ang. *organic linkers*). W potencjalnych wolnych przestrzeniach mogą znajdować się cząsteczki gości (ang. *guest molecules*), które, za pomocą odpowiednich czynników zewnętrznych, można wymienić lub usunąć. Cząsteczki gości mogą być nieuporządkowane – mogą nie zajmować dokładnie przypisanego miejsca w kanale, lub zajmować konkretne miejsce w przestrzeni – mogą być unieruchomione np. przez wiązania wodorowe.

2. RODZAJE PRZEWODNICTWA PROTONOWEGO

Ze względu na sposób transportu protonów możliwe jest wyróżnienie dwu mechanizmów – Grotthussa oraz nośnikowego (ang. *Grotthuss and vehicular mechanisms*). W mechanizmie Grotthussa protony przenoszone są poprzez tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy kolejnymi cząsteczkami, będącymi kwasami lub zasadami Brønsteda, np. wody. Jon H⁺ przyłącza się do cząsteczki H₂O, tworząc jon H₃O⁺. Następnie, zrywając to wiązanie, równocześnie tworzy kolejne z sąsiadującą

cząsteczką wody. Powtarzając ten proces, jon H^+ „przeskakuje” pomiędzy cząsteczkami wody, tworzącymi ścieżkę przewodzenia. Mechanizm nośnikowy cechuje się natomiast dyfuzją nośników protonów - w odróżnieniu od mechanizmu Grotthussa, ruchliwy nie jest sam proton, ale cała cząsteczka, której jest częścią (np. H_3O^+) [5, 7, 8].

Rodzaj mechanizmu przewodzenia określa się ze względu na wartość energii aktywacji, którą można oszacować na podstawie Równania (1), gdzie σ oznacza przewodność, T – temperaturę w Kelwinach, A jest czynnikiem przedeksponencjalnym, E_{akt} oznacza energię aktywacji, natomiast k – stałą Boltzmana [4]:

$$\sigma T = A \exp\left(\frac{-E_{akt}}{kT}\right) \quad (1)$$

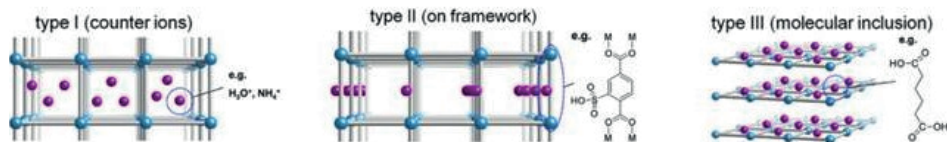
Wartością graniczną energii aktywacji uznaje się $E_{akt} = 0,4$ eV. Poniżej tej wartości, występujące przewodnictwo uważa się za zgodne z mechanizmem Grotthussa, natomiast powyżej – z mechanizmem nośnikowym, gdyż transport jonów o większej masie niż proton wymaga większego wkładu energetycznego, dlatego też przewodnictwo zachodzące zgodnie z mechanizmem Grotthussa przyjmuje wyższe wartości.

3. PRZEWODNICTWO PROTONOWE W SIECIACH METALO-ORGANICZNYCH

MOF-y są klasą związków hybrydowych. Właściwie nieskończone możliwości syntetyczne pozwalają na zaprojektowanie materiału, który będzie miał budowę pozwalającą na przewodzenie protonów. Do takich cech z pewnością zalicza się porowata struktura – kanały, wzdłuż których będzie występował ruch protonów – jest to warunek konieczny, jednak niestety niewystarczający. Aby materiał wykazywał wysoką przewodność protonową, w jego strukturze muszą znajdować się ugrupowania będące donorami i akceptorami protonów. Ugrupowania te mogą być zarówno elementem szkieletu jak i dokowanymi w porach cząsteczkami gości.

3.1. STRATEGIE WPROWADZANIA NOŚNIKÓW PROTONÓW DO STRUKTURY MATERIAŁU

W zależności od rodzaju i miejsca usytuowania w strukturze materiału nośników protonów, MOF-y dzieli się na trzy typy (Rys. 2) [9].



Rysunek 2. Schematyczna ilustracja podstawowych strategii wprowadzania nośników protonów do MOF-ów. Rysunek zaczerpnięty z ChemPlusChem, 2016, **81**, 691 za zgodą Wiley Online Library [9]

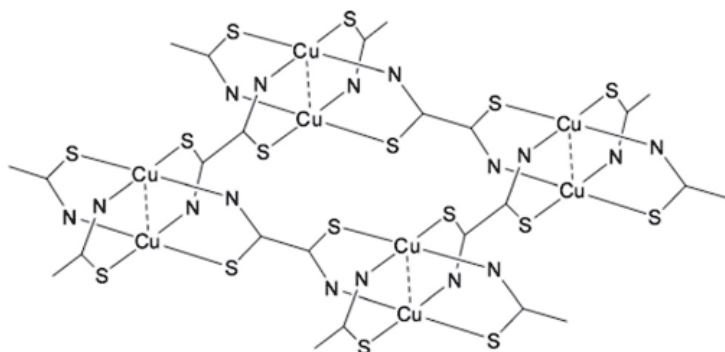
Figure 2. Schematic illustration of basic designs to introduce proton carriers into MOFs. Reproduced from ChemPlusChem, 2016, **81**, 691 with permission from the Wiley Online Library [9]

Typ I jest metodą polegającą na bezpośrednim wprowadzeniu nośników protonów do kanałów jako przeciwnyony. Takimi jonami mogą być np. NH_4^+ , H_3O^+ , HSO_4^- . Typ II sprowadza się do umieszczenia w sieci cząsteczek, które po wbudowaniu w strukturę posiadają kwaśny proton. Typ III polega natomiast na wprowadzeniu pozbawionych ładunku molekuł z kwaśnymi ugrupowaniami do porów sieci. W tym przypadku w sieci powinno być także miejsce na dodatkowe cząsteczki wody lub inne molekuły, będące kwasami lub zasadami Brønsteda, mogące zbudować sieć wiązań wodorowych [4].

Jednak jeśli rozważamy potencjalne użycie MOF-ów jako przewodników, podział ten nie jest w pełni użyteczny. Ze względu na to zastosowanie, MOF-y zazwyczaj grupuje się w obrębie 2 obszarów temperatur – MOF-y przewodzące w temperaturze niższej niż 100°C – zależne od wilgotności otoczenia, i przewodzące powyżej 100°C – niezależne od obecności wody.

3.2. MOF-Y PRZEWODZĄCE W TEMPERATURZE PONIŻEJ 100°C

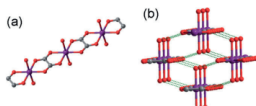
Dla zdecydowanej większości zsyntezowanych do tej pory przewodzących protonowo MOF-ów, przewodność jest zależna od wilgotności środowiska – oznacza to, że mogą być one stosowane jedynie w warunkach niskotemperaturowych. Pierwszy przypadek występowania przewodnictwa protonowego w sieci metalo-organicznej został otrzymany przez grupę Kandy w 1979 roku. MOF ten zbudowany był z jonów miedzi(II) oraz ligandów ditiooksoamidowych (dtoa) (Rys. 3.) [10]. Wykazywał on wartość przewodności protonowej równą $2,2 \cdot 10^{-6} \text{ S cm}^{-1}$ w temperaturze 27°C i przy wilgotności względnej (ang. *relative humidity*, RH) równej 100%. Wartość ta była silnie zależna od wilgotności i przy RH równej 45% spadała do $2,6 \cdot 10^{-9} \text{ S cm}^{-1}$.



Rysunek 3. Struktura sieci metalo-organicznej opartej na miedzi(II) oraz ligandach ditioksoamidowych. Rysunek zaczerpnięty z Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 3296 za zgodą Chemical Society of Japan
 Figure 3. The structure of a MOF composed of copper(II) and dithiooxamide ligands. Reproduced from Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 3296 with permission from the Chemical Society of Japan [10]

Mimo iż wartość przewodności nie była zbyt wysoka, odkrycie to otworzało drogę przyszłym sieciom metalo-organicznym wykazującym przewodnictwo protonowe.

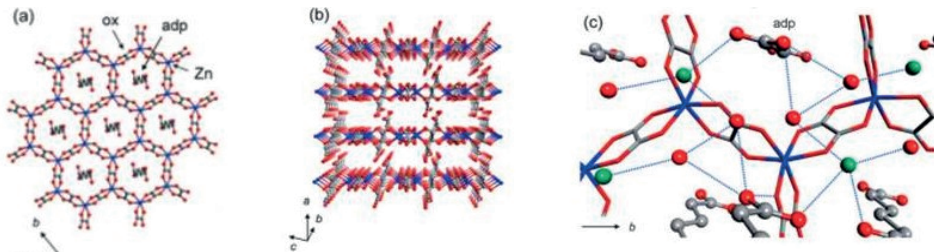
Ważnymi ligandami, budującymi MOF-y wykazujące przewodnictwo protonowe, są szczawiany (ox). Oparte na nich sieci tworzą zarówno jedno, dwu, jak i trójwymiarowe struktury. Przykładem sieci jednowymiarowej może być związek $[\text{Fe}(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})_2]$ [11]. Ligandy szczawianowe tworzą mostki pomiędzy dwoma atomami żelaza(II) poprzez koordynację w ekwatorialnych pozycjach centrów Fe^{II} , co skutkuje utworzeniem jednowymiarowych łańcuchów (Rys. 4a).



Rysunek 4. a) Jednowymiarowa struktura łańcuchowa związku $[\text{Fe}(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})_2]$; b) Perspektywny widok związku $[\text{Fe}(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})_2]$, wiązania wodorowe zaznaczone zielonymi przerywanymi liniami. Fe – fioletowy, O – czerwony, C – szary. Rysunek zaczerpnięty z Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 2688 za zgodą Wiley Online Library [1]
 Figure 4. a) 1D chain structure of $[\text{Fe}(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})_2]$; b) Perspective view of $[\text{Fe}(\text{ox})(\text{H}_2\text{O})_2]$, hydrogen bonding is shown as green dashed lines. Fe – purple, O – red, C – gray. Reproduced from Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 2688 with permission from the Wiley Online Library [1]

Dwie aksjalne pozycje centrów żelazowych są skoordynowane przez cząsteczki wody w taki sposób, by tworzyć silne wiązania wodorowe ze szkieletem ($\text{O}\cdots\text{O}$ 2,71 Å) (Rys. 4b). Taka struktura zapewnia ścieżkę dla przewodności protonowej, której wartość wynosi $1,3 \cdot 10^{-3} \text{ S cm}^{-1}$ z energią aktywacji równą 0,37 eV w temperaturze pokojowej i 98% RH, co wskazuje na przewodzenie zgodne z mechanizmem Grotthussa.

Dwuwymiarowe sieci metalo-organiczne, zawierające w strukturze mostki szczawianowe, są zazwyczaj tworzone z dwuwartościowymi jonami metali grupy 3 bloku d. Przykładem takiego związku może być trójwodny szczawian cynku z jonami amonowymi oraz kwasem adypinowym (adp) wewnątrz kanałów, $(\text{NH}_4)_2(\text{adp})[\text{Zn}_2(\text{ox})_3]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, posiadający strukturę plastra miodu (Rys. 5a). Cząsteczki gości, zlokalizowane w przestrzeniach międzypłaszczyznowych (Rys. 5a,b), tworzą silne oddziaływania zarówno pomiędzy sobą, jaki i z atomami tlenu ligandów szczawianowych (Rys. 5c) [12].



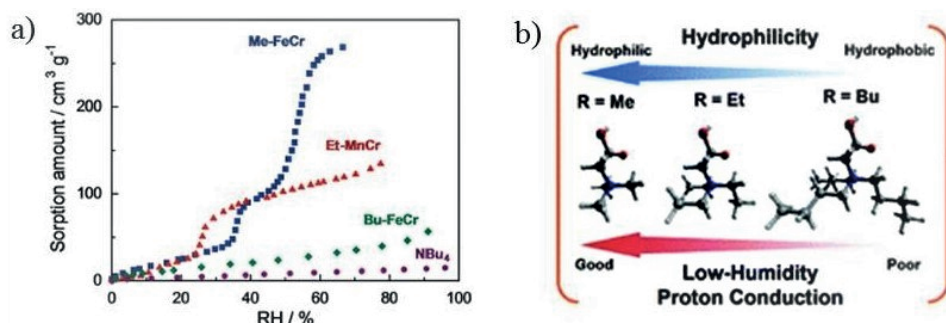
Rysunek 5. a) Struktura plastra miodu związku $(\text{NH}_4)_2(\text{adp})[\text{Zn}_2(\text{ox})_3]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$; b) Perspektywiczny widok wzdłuż osi b; c) Sieć wiązań wodorowych (niebieskie przerywane linie) pomiędzy ugrupowaniami $-\text{COOH}$, H_2O i NH_4^+ w przestrzeniach międzypłaszczyznowych; Zn – niebieskie, O – czerwony, C – szary, N – zielony. Rysunek zaczerpnięto z J. Am. Chem. Soc., 2009, **131**, 3144 za zgodą American Chemical Society [12]

Figure 5. a) Honeycomb layer structure of $(\text{NH}_4)_2(\text{adp})[\text{Zn}_2(\text{ox})_3]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$; b) Perspective view along the b axis; c) Hydrogen-bond network (blue dotted lines) of $-\text{COOH}$, H_2O , and NH_4^+ in the interlayer spaces; Zn – blue, O – red, C – gray, N – green. Reprinted with permission from J. Am. Chem. Soc., 2009, **131**, 3144. Copyright 2009 American Chemical Society [12]

Zmierzona przewodność protonowa wynosi $8\cdot 10^{-3} \text{ S cm}^{-1}$ w 25°C i 98% RH, natomiast przy wilgotności równej 70% spadła do $6\cdot 10^{-6} \text{ S cm}^{-1}$. Ta silna zależność wartości przewodności od wilgotności otoczenia świadczy o ważnej roli cząsteczek wody w tworzeniu ścieżek transportu protonów.

Ciekawym przypadkiem przewodzących protonowo, dwuwymiarowych, opartych na szczawianach MOF-ów, zawierających jako cząsteczki gości jony tris(3-hydroksypropylo)amonowe, $[\text{NH}(\text{proI})_3]^+$, jest grupa związków $[\text{NH}(\text{proI})_3][\text{M}(\text{ox})_3]$, gdzie $\text{M} = \text{Mn}^{\text{II}}, \text{Fe}^{\text{II}}, \text{Co}^{\text{II}}$ [13]. Wprawdzie przy podobnych warunkach otoczenia posiadają mniejszą wartość przewodności niż opisany wcześniej związek, $1\cdot 10^{-4} \text{ S cm}^{-1}$, jednak wykazują one interesującą zależność przy zmianie cząsteczek gości. Gdy jon $[\text{NH}(\text{proI})_3]^+$ zostanie zamieniony na $\{\text{NR}_3(\text{CH}_2\text{COOH})\}^+$, gdzie R = Me (gr. metylowa), Et (gr. etylowa) lub Bu (gr. n-butyłowa), zmienia się przewodność materiałów – maleje zgodnie z wymienioną kolejnością. Wpływ na to ma hydrofilowość kolejnych grup. W celu jej sprawdzenia zmierzono izotermy adsorpcji wody poszczególnych związków (Rys. 6a). Na tej podstawie można wnioskować, iż przewodność rośnie wraz ze wzrostem hydrofilowości wprowadzonego kationu. (Rys. 6b) [14]. Na przykład, związek zawierający najbardziej hydrofilowy

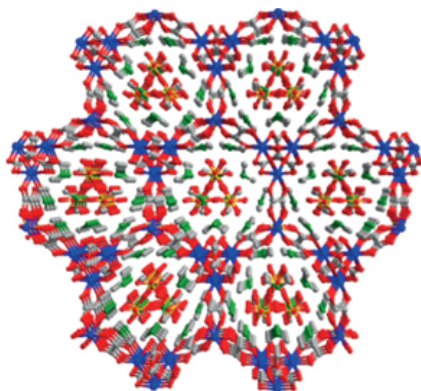
kation, $[N(CH_3)_3(CH_2COOH)][FeCr(ox)_3]$, wykazuje wysoką przewodność protonową nawet przy niskiej RH (65%), równe $8,0 \cdot 10^{-5} \text{ S cm}^{-1}$.



Rysunek 6. a) Izoterma adsorpcji pary wodnej dla MOF-ów w 298 K. Niebieskie, czerwone, zielone i fioletowe symbole odnoszą się odpowiednio do Me-FeCr, Et-MnCr, Bu-FeCr i NBu_4 ; b) Schemat zależności przewodności protonowej od hydrofilowości cząsteczek. Rysunek zaczerpnięto z J. Am. Chem. Soc., 2012, **134**, 5472 za zgodą American Chemical Society [14]

Figure 6. a) Water vapor adsorption isotherms of the MOFs at 298 K. The blue, red, green, and purple symbols correspond to Me-FeCr, Et-MnCr, Bu-FeCr, and NBu_4 , respectively. b) Scheme of dependence of proton conduction on hydrophilicity. Reprinted with permission from J. Am. Chem. Soc., 2012, **134**, 5472. Copyright 2012 American Chemical Society [14]

Spśród struktur trójwymiarowych, warta uwagi jest sieć otrzymana przez grupę Ghosha, $[(Me_2NH_2)_3(SO_4)]_2[Zn_2(ox)_3]$ (Rys. 7) [15].



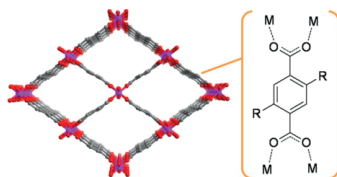
Rysunek 7. Struktura krystaliczna związku $[(Me_2NH_2)_3(SO_4)]_2[Zn_2(ox)_3]$. Rysunek zaczerpnięto z Angew. Chem. Int. Ed., 2014, **53**, 2638 za zgodą Wiley Online Library [15]

Figure 7. Crystal structure of $[(Me_2NH_2)_3(SO_4)]_2[Zn_2(ox)_3]$. Reproduced from Angew. Chem. Int. Ed., 2014, **53**, 2638 with permission from the Wiley Online Library [15]

Szkielet związku tworzony jest przez $[Zn_2(ox)_3]^{2-}$, natomiast funkcję cząsteczek gości pełnią jony $[(Me_2NH_2)_3(SO_4)]^{2+}$. Obecność cząsteczek wody nie jest potwierdzona, natomiast pomiary adsorpcji wskazują na pochłanianie dużej ilości wody przy wysokiej wilgotności. Uważa się że przewodnictwo protonowe występuje dzięki obecności jonów $(Me_2NH_2)^+$, które dostarczają protony. W temperaturze

25°C oraz 98% RH zmierzona przewodność protonowa wynosi $4,2 \cdot 10^{-2} \text{ S cm}^{-1}$, co jest wartością porównywalną z przewodnością powszechnie stosowanego polimeru – Nafionu.

Wśród struktur trójwymiarowych, warta uwagi jest także rodzina izostruktuuralnych związków, zgłoszonych przez grupę Kitagawy i współpracowników. Badania przez nich wykonane miały na celu kontrolę przewodności protonowej poprzez wprowadzenie różnych grup funkcyjnych do ligandów tworzących szkielet MOF-u. Związki te, oparte na strukturze sieci metalo-organicznej MIL-53 (Rys. 8) [16], o wzorze $M(\text{OH})(\text{bdc-R})$, gdzie $M = \text{Al}$ dla $R = \text{H}, \text{NH}_2$ lub OH oraz $M = \text{Fe}$ dla $R = (\text{COOH})_2$ wykazywały zmienną przewodność w zależności od grupy R [17].



Rysunek 8. Schematyczny obraz struktury sieci MIL-53. Rysunek zaczerpnięto z ChemPlusChem, 2016, **81**, 691 za zgodą Wiley Online Library [9]

Figure 8. Schematic view of a framework structure of MIL-53. Reproduced from ChemPlusChem, 2016, **81**, 691 with permission from the Wiley Online Library [9]

Kluczowym czynnikiem była kwasowość grupy funkcyjnej – im mniejszym pK_a charakteryzowała się dana grupa, tym większą przewodnością cechował się związek. Uzyskane w temperaturze 25°C i 95% RH wartości przewodności wynosiły $2,3 \cdot 10^{-9} \text{ S cm}^{-1}$, $2,3 \cdot 10^{-8} \text{ S cm}^{-1}$, $4,2 \cdot 10^{-7} \text{ S cm}^{-1}$ i $2,0 \cdot 10^{-6} \text{ S cm}^{-1}$ kolejno dla $R = \text{NH}_2, \text{H}, \text{OH}$ i $(\text{COOH})_2$. W przypadku grup OH i $(\text{COOH})_2$, wartości energii aktywacji wynosiły 0,21 oraz 0,27 eV, co wskazuje na mechanizm przewodzenia Grotthussa, natomiast dla grupy NH_2 oraz dla H wartości te przekraczały 0,4 eV, co świadczy o nośnikowym mechanizmie przewodzenia.

Jak już wcześniej wspomniano, silnie kwasowe ugrupowania w teorii Brønsteda są pożądaną strukturą MOF-u ze względu na możliwość zapewnienia protonów. Jednak rozumiejąc sieci metalo-organiczne jako kompleksy kwasu Lewisa (węzły) z zasadami (ligandy), możemy wnioskować, iż będą one niestabilne w silnych kwasach lub zasadach ze względu na protonowanie ligandów lub hydroksylowanie centrów metalicznych. Jednak metodą postsyntetycznych modyfikacji udało się uzyskać MOF oparty na cyrkonie oraz na ligandach zawierających grupy sulfonowe, UiO-66(SO_3H) [18].

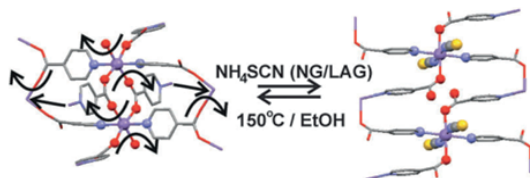


Rysunek 9. a) Struktura krystaliczna sieci UiO-66(SH)₂; b) Schemat postsyntetycznej modyfikacji UiO-66(SH)₂, przeprowadzonej w celu wprowadzenia kwaśnych grup sulfonowych. Rysunek zaczerpnięto z ChemPlusChem, 2016, **81**, 691 za zgodą Wiley Online Library [9]

Figure 9. a) Crystal structure of UiO-66(SH)₂; b) Scheme of the postsynthetic modification of UiO-66(SH)₂ to introduce sulfonic acid groups. Reproduced from ChemPlusChem, 2016, 81, 691 with permission from the Wiley Online Library [9]

Wychodząc od związku UiO-66(SH)₂ (Rys. 9a) [19] i utleniając ugrupowania tiolowe za pomocą H₂O₂ w środowisku kwaśnym [18], otrzymano związek UiO-66(SO₃H), wykazujący wysoką przewodność protonową, równą 8,4·10⁻² S cm⁻¹ w temperaturze 80°C i 90% RH. Jest to najwyższa otrzymana jak dotąd wartość wśród przewodzących protonowo MOF-ów.

Ciekawym przypadkiem wśród materiałów przewodzących protonowo jest otrzymany przez Matogę i współpracowników układ MOF oparty na centrach manganowych oraz anionach kwasu izonikotynowego (ina), zawierający jako gości jony NH₄⁺ i NCS⁻ oraz cząsteczki wody: {(NH₄)₂[Mn(ina)₂(NCS)₂]}n·xH₂O (JUK-2) [20, 21]. Cechą wyróżniającą go spośród pozostałych materiałów jest sposób, w jaki został otrzymany – jest to pierwszy przypadek przewodzącego protonowo MOF-u, który został pozyskany dzięki reakcji w ciele stałym sieci MOF ze związkiem jonowym, obejmującej niezwykle przegrupowanie wiązań koordynacyjnych (Rys. 10). Mechanosynteza posiada niewątpliwe zalety – jest zazwyczaj szybka, ekonomiczna oraz przyjazna dla środowiska. JUK-2 został otrzymany poprzez ucieranie jego prekursora, JUK-1 [22] z solą amonową, NH₄SCN w wariacie z dodatkiem bardzo małej ilości cieczy – LAG (ang. *liquid-assisted grinding*) lub bez – NG (ang. *neat grinding*) (Rys. 10) [21, 22]. Obydwa warianty prowadzą do powstania tego samego produktu.



Rysunek 10. Szczegóły strukturalne molekularnego przegrupowania pomiędzy związkami JUK-1 a JUK-2, wskazane przez czarne strzałki (atomy H pominięto, Mn – fioletowy, O – czerwony, N – niebieski, S – żółta, C – szary). Rysunek zaczerpnięto z Chem. Commun., 2015, **51**, 7637 za zgodą Royal Society of Chemistry [20]

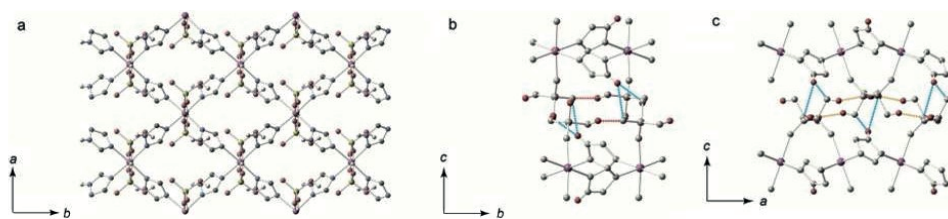
Figure 10. Structural details of molecular rearrangement between JUK-1 and JUK-2 indicated by black arrows (H atoms omitted, Mn – purple, O – red, N – blue, S – yellow, C – grey). Reproduced from Chem. Commun., 2015, 51, 7637 with permission from the Royal Society of Chemistry [20]

W zależności od wilgotności otoczenia, dla JUK-2 możliwe jest wyróżnienie dwu obszarów przewodności – niska przewodność ($< 4 \cdot 10^{-6} \text{ S cm}^{-1}$) w 25°C i przy niskiej wilgotności względnej oraz wysoka przewodność protonowa ($> 4 \cdot 10^{-4} \text{ S cm}^{-1}$) w 25°C przy wysokiej wilgotności. W obszarze niskiej przewodności obserwuje się wysokie energie aktywacji (0,73 eV), wskazujące na nośnikowy mechanizm przewodzenia, natomiast w przypadku wysokiej przewodności energie aktywacji są niskie (0,15 eV), świadczące o przewodnictwie zgodnym z mechanizmem Grotthussa.

3.3. MOF-Y PRZEWODZĄCE W TEMPERATURZE POWYŻEJ 100°C

Mimo że większość zgłoszonych do tej pory MOF-ów wykazuje przewodność protonową w zależności od wilgotności, podobnie jak Nafion, poszukuje się materiału, którego przewodność nie będzie powiązana z obecnością wody. Warunki bezwodne stosowanej membrany oferują szerszy zakres temperaturowy pracy ogniwa ($100\text{--}250^\circ\text{C}$) oraz nie zmniejszają wydajności jego pracy przy mniejszej wilgotności. Otrzymanie takiej właściwości jest trudne, gdyż to właśnie woda jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za przewodzenie protonowe. Jednak osiągnięcie tego celu jest możliwe poprzez dokowanie w kanałach materiałów nietlotnych cząsteczek organicznych, takich jak imidazol, 1,2,4-triazol, pirazol czy histamina, posiadających potencjalne miejsca donorowe i akceptorowe wiązania wodorowego [23–25]. Co więcej, istnieje też możliwość uniezależnienia transportu protonów od cząsteczek gości poprzez funkcjonalizację szkieletu odpowiednimi grupami funkcyjnymi.

Pierwszy przypadek sieci metalo-organicznej, przewodzącej bez udziału cząsteczek gości został zgłoszony przez grupę Kitagawy. Zbudowana przez nich sieć oparta była na cynku, fosforanie oraz triazolu (TzH), $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{TzH})_2]$ [26]. (Rys. 11a).

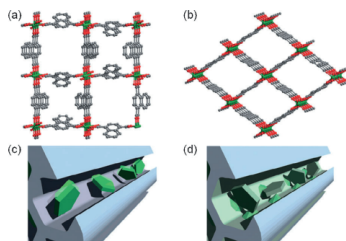


Rysunek 11. a) Struktura krystaliczna dwuwymiarowej sieci $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{TzH})_2]$. (b, c) Sieć wiązań wodorowych w $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{TzH})_2]$, ukazana wzdłuż (b) kierunku $[100]$ i (c) kierunku $[010]$. Zn – fioletowe, H – czerwone, inne atomy szare. Wiązania wodorowe POH...OP (wewnątrz- i międzypłaszczyznowe) i NH...OP (międzypłaszczyznowe) zaznaczone kolejno jako czerwone, pomarańczowe i niebieskie przerywane linie. Rysunek zaczerpnięto z *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 12780 za zgodą American Chemical Society [26]

Figure 11. a) Crystal structure of a 2D coordination sheet of $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{TzH})_2]$; (b, c) Hydrogen-bonding network of $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2(\text{TzH})_2]$ viewed from the (b) direction $[100]$ and (c) direction $[010]$. Zn purple, H red, respectively, and the other atoms are grey. POH...OP (intra- and interlayer) and NH...OP (interlayer) hydrogen bonds are represented by red, orange, and blue dashed lines, respectively. Reprinted with permission from *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 12780. Copyright 2012 American Chemical Society [26]

Pomiędzy warstwami oraz wewnątrz warstw danego MOF-u zostały utworzone wiązania wodorowe (Rys. 11 b,c), co spowodowało pojawienie się ścieżki transportu dla protonów. Zmierzona przewodność wyniosła $1,2 \cdot 10^{-4} \text{ S cm}^{-1}$ w 150°C z energią aktywacji równą $0,6 \text{ eV}$, co wskazuje na nośnikowy mechanizm przewodzenia.

Jak zostało wspomniane, imidazol może być wykorzystany jako nośnik protonów i wbudowany do materiału w celu uzyskania wysokiej przewodności protonowej. Ze względu na występowanie w dwóch formach tautomerycznych, może uczestniczyć w tworzeniu wiązań wodorowych przy międzycząsteczkowym transporcie protonów. Zostało to wykorzystane przy projektowaniu MOF-u opartego na glinie, anionie kwasu 1,4-naftalenodikarboksyłowego, (1,4-ndc), lub kwasu 1,4-benzenodikarboksyłowego (1,4-bdc), kolejno $\text{Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$ [16], [27] i $\text{Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$ (Rys. 12 a,b) [28], średnica kanałów w obydwu sieciach jest porównywalna.



Rysunek 12. a) Struktura krystaliczna $\text{Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$, widok wzdłuż osi c ; b) Struktura krystaliczna $\text{Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$, widok wzdłuż osi a ; c) Uwzględnienie cząsteczek imidazolu w kanałach $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$ bez silnych oddziaływań gospodarz-gość; d) Uwzględnienie cząsteczek imidazolu w kanałach $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$ z silnymi oddziaływaniami gospodarz-gość. Rysunek zaczerpnięto z *Nat. Mater.*, 2009, 8, 831 za zgodą Nature Publishing Group [28]

Figure 12. a) Crystal structure of $\text{Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$ viewed along the c axis; b) Crystal structure of $\text{Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$ viewed along the a axis; c) Included imidazole in a channel of $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$ without strong host-guest interaction; d) Included imidazole in a channel of $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$ with strong host-guest interaction. Reproduced from *Nat. Mater.*, 2009, 8, 831 with permission from the Nature Publishing Group [28]

Do obydwu związków zostały wprowadzone cząsteczki imidazolu. Materiały te w temperaturze pokojowej wykazywały niską przewodność (10^{-8} – 10^{-10} S cm^{-1} , podobnie jak sam imidazol), natomiast wzrastała ona znacznie w temperaturze 120°C – do $2,2 \cdot 10^{-5}$ S cm^{-1} dla $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$ i do $1,0 \cdot 10^{-7}$ S cm^{-1} $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$. Energie aktywacji wynosiły odpowiednio 0,6 eV i 0,9 eV. Różnice te najprawdopodobniej wynikają z różnej hydrofilowości kanałów. Bardziej hydrofobowe kanały sieci $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-ndc})$ oddziałują słabiej z cząsteczkami gości, dzięki czemu mają one większą swobodę poruszania się i przekaz protonu jest ułatwiony. Natomiast w przypadku związku $\text{Im@Al}(\mu_2\text{-OH})(1,4\text{-bdc})$ potencjalne ścieżki przewodzenia tworzone są przez bardziej hydrofilowe elementy szkieletu, co wpływa na występowanie silniejszych interakcji pomiędzy szkieletem a cząsteczkami imidazolu (Rys. 12 c,d). Pociąga to za sobą występowanie niższej przewodności. Nie trudno zauważyć, iż w tym przypadku sytuacja przedstawia się odwrotnie niż dla MOF-ów przewodzących w zależności od wilgotności, gdzie większa hydrofilowość kanałów była czynnikiem pożądanym dla zwiększenia przewodności protonowej.

Przykładem przewodzącego protonowo MOF-u, zawierającego jako cząsteczki gości 1,2,4-triazol, można podać sieć opartą na sodzie oraz anionie kwasu 2,4,6-trihydroksy-1,3,5-benzenosulfonowego, $\beta\text{-PCMOF-2}(\text{TzH})_x$ [29] Wprowadzono do niej różne ilości TzH: $x = 0,3; 0,45$ i $0,6$. Niezależnie od ilości wbudowanego 1,2,4-triazolu, przewodność protonowa mieściła się w zakresie $1\text{--}5 \cdot 10^{-4}$ S cm^{-1} , w temperaturze 150°C , w warunkach bezwodnych, natomiast energie aktywacji dla poszczególnych ilości TzH były różne. Co więcej, przeprowadzono eksperyment polegający na skonstruowaniu wodorowego ogniwa paliwowego z $\beta\text{-PCMOF-2}(\text{TzH})_{0,45}$ jako membraną. Uzyskano napięcie obwodu otwartego równe 1,18 V, w temperaturze

100°C przez 72 h, co dowodzi użyteczności przewodzących protonowo sieci metalo-organicznych jako membran ogni w paliwowych.

UWAGI KOŃCOWE

W przeglądzie tym zostały przedstawione przykłady przewodzących protonowo sieci metalo-organicznych, ich zastosowania oraz cechy, które są potrzebne aby przewodnictwo mogło wystąpić. Co ważne dla zagadnienia ogni w paliwowych, MOF-y dzieli się zazwyczaj na dwa typy – przewodzące w zależności od wilgotności oraz niezależnie od niej. Pierwszy rodzaj jest podobny do Nafionu, który nie jest materiałem idealnym, dlatego też rozwój tej tematyki powinien podążać w stronę konstruowania układów uniezależnionych od obecności wody. Chcąc stworzyć nowatorski materiał, który spełniałby wymogi niezbędne do powszechnego zastosowania, należy skupić się nie tylko na tym, by uniezależnić jego przewodność od wody, ale równie ważne jest to, by był on stabilny w warunkach pracy ogniwa oraz by jego wytwarzanie było korzystne ekonomicznie. Sieci MOF, jako grupa materiałów mogących stanowić membranę ogni wodorowych, są jeszcze słabo zbadane pod tym kątem, jednakże mają duży potencjał, który będzie rozwijany w ciągu następnych lat.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Yoon, K. Suh, S. Natarajan, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 2688.
- [2] G.W. Crabtree, M.S. Dresselhaus, *MRS Bull.*, 2008, **33**, 421.
- [3] A. Manthiram, A. Vadivel Murugan, A. Sarkara, T. Muraligantha, *Energy Environ. Sci.*, 2008, **1**, 621.
- [4] M. Sadakiyo, T. Yamada, H. Kitagawa, *ChemPlusChem*, 2016, **81**, 691.
- [5] P. Ramaswamy, N.E. Wong, G.K.H. Shimizu, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 5913.
- [6] S. Batten, N. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. P. Suh, J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.*, 2013, **85**, 1715.
- [7] K.-D. Kreuer, *Chem. Mater.*, 1996, **8**, 610.
- [8] W. Weppner, K.-D. Kreuer, A. Rabenau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1982, **122**, 208.
- [9] M. Sadakiyo, T. Yamada, H. Kitagawa, *ChemPlusChem*, 2016, **81**, 691.
- [10] S. Kanda, K. Yamashita, K. Ohkawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, **52**, 3296.
- [11] T. Yamada, M. Sadakiyo, H. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 3144.
- [12] T. Yamada, M. Sadakiyo, H. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 9906.
- [13] H. Okawa, A. Shigematsu, M. Sadakiyo, T. Miyagawa, K. Yoneda, M. Ohba, H. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 13516.
- [14] M. Sadakiyo, H. Okawa, A. Shigematsu, M. Ohba, T. Yamada, H. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 5472.
- [15] S.S. Nagarkar, S.M. Unni, A. Sharma, S. Kurungot, S.K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 2638; *Angew. Chem.*, 2014, **126**, 2676.

- [16] C. Serre, F. Millange, C. Thouvenot, M. Nogues, G. Marsolier, D. Louer, G. Ferey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 13519.
- [17] A. Shigematsu, T. Yamada, H. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 2034.
- [18] W. J. Phang, H. Jo, W. R. Lee, J. H. Song, K. Yoo, B. Kim, C. S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 5142; *Angew. Chem.*, 2015, **127**, 5231.
- [19] J.H. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K.P. Lillerud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13850.
- [20] D. Matoga, M. Oszejca, M. Molenda, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 7637.
- [21] D. Matoga, K. Roztocky, M. Wilke, F. Emmerling, M. Oszejca, M. Fitta, M. Bałanda, *CrystEngComm*, 2017, **19**, 2987.
- [22] D. Matoga, B. Gil, W. Nitek, A.D. Todd, C.W. Bielawski, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 4959.
- [23] W. Munch, K.D. Kreuer, W. Silvestri, J. Maier, G. Seifert, *Solid State Ionics*, 2001, **145**, 437.
- [24] K.-D. Kreuer, A. Fuchs, M. Ise, M. Spaeth, J. Maier, *Electrochim. Acta*, 1998, **43**, 1281.
- [25] M. Casciola, U. Costantino, A. Calevi, *Solid State Ionics*, 1993, **61**, 245.
- [26] D. Umeyama, S. Horike, M. Inukai, T. Itakura, S. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 12780.
- [27] A. Comotti, S. Bracco, P. Sozzani, S. Horike, R. Matsuda, J. Chen, M. Takata, Y. Kubota, S. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13664.
- [28] S. Bureekaew, S. Horike, M. Higuchi, M. Mizuno, T. Kawamura, D. Tanaka, N. Yanai, S. Kitagawa, *Nat. Mater.*, 2009, **8**, 831.
- [29] J.A. Hurd, R. Vaidhyanathan, V. Thangadurai, C.I. Ratcliffe, I.L. Moudrakovski, G.K.H. Shimizu, *Nat. Chem.*, 2009, **1**, 705.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 marca 2018

INTELIĞENTNE POLIMERY I ICH STOSOWANIE W KONTROLOWANYM UWALNIANIU INSULINY PODCZAS LECZENIA DIABETOLOGICZNGO

SMART POLYMERS AND THEIR USE IN CONTROLLED INSULIN RELEASE DURING DIABETIC THERAPY

Nikola Fajkis

*Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
Wydział Chemii,
ul. Gronostajowa 2, 30-387, Kraków
e-mail: nikola.fajkis@gmail.com*

*Praca wyróżniona w konkursie Krakowskiego Oddziału PTChem na konferencji
studenckiej Horyzonty Nauki – Forum prac Dyplomowych 2017*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Inteligentne polimery jako nośniki leków; 1.1. Budowa nośników; 1.2. Sposoby wykorzystania polimerów w celu przedłużonego czasu uwalniania substancji czynnej
2. Cukrzyca i sposoby jej leczenia; 2.1. Cukrzyca jako jednostka chorobowa; 2.2. Etiologia cukrzycy; 2.3. Leczenie cukrzycy
3. Inteligentne polimery jako nanonośniki insuliny; 3.1. Zarys działania inteligentnych polimerów podczas kontrolowanego przedłużonego uwalniania insuliny; 3.2. Poli(kwas metakrylowy-g-glikol etylenowy); 3.3. Kwas hialuronowy; 3.4. Koniugaty insulina-transferyna; 3.5. Poli(hydroksomaślan-co-hydroksoheksanianu); 3.6. Chitozan

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Nikoła Fajkis, studentka V roku chemii (specjalność: polimery i kompozyty) na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pracę licencjacką realizowała pod opieką prof. dr. hab. Leszka Fiedora na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ. Odebrała staże naukowe w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie, Centralnym Laboratorium Pomiarowo-Badawczym, Photo High Technologies, Selvita i w Synthos S.A. Pracę magisterską wykonuje w firmie Photo High Technologies. Jest aktywnym członkiem Naukowego Koła Chemików, Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Samorządu Studentów Wydziału Chemii UJ.

ABSTRACT

This overview will discuss the smart polymers as drug nanocarriers, their construction and shapes showing their using for controlled insulin release. The report will focus on diabetes mellitus as a disease unit, its etiology and treatment by injection and by using smart polymers. The ingredients described in this article are: poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol), hyaluronic acid, G-CSF-transferrin conjugate in cultured enterocyte-like Caco-2 monolayers, poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate) and chitosan. Such “intelligent” polymers and their use in a controlled insulin release in diabetic therapy are immensely promising.

Keywords: smart polymers, drug delivery system, diabetes mellitus, insulin

Słowa kluczowe: inteligentne polimery, system przenoszenia leków, cukrzyca, insulina

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DDS	– system przenoszenia leków (ang. <i>drug delivery system</i>)
PE	– polietylen (ang. <i>polyethylene</i>)
PP	– polipropylen (ang. <i>polypropylene</i>)
PVC	– polichlorek winylu (ang. <i>poly(vinyl chloride)</i>)
PVA	– poli(alkohol winylowy) (ang. <i>poly(vinyl alcohol)</i>)
PVAc	– poli(octan winylu) (ang. <i>poly(vinyl acetate)</i>)
PAA	– kwas poliakrylanowy (ang. <i>poly(acrylic acid)</i>)
MC	– metyloceluloza (ang. <i>methylcellulose</i>)
EC	– etyloceluloza (ang. <i>ethylcellulose</i>)
NC	– nitroceluloza (ang. <i>nitrocellulose</i>)
AC	– octan celulozy (ang. <i>cellulose acetate</i>)
HPMC	– hydroksopropylometyloceluloza (ang. <i>hydroxypropyl methylcellulose</i>)
PS	– polistyren (ang. <i>polystyrene</i>)
CMC	– karboksymetyloceluloza (ang. <i>carboxymethylcellulose</i>)
HLA	– ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigen</i>)
LADA	– autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych o późnym początku (ang. <i>late-onset autoimmune diabetes of adults</i>)
s.c.	– podskórnice (ang. <i>subcutaneously</i>)
i.v.	– dożylnie (ang. <i>intravenously</i>)
GLP-1	– glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
DPP-4	– peptydaza dipeptydylowa IV (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
P(MMA-g-EG)	– poli(kwas metakrylowy-g-glikol etylenowy) (ang. <i>poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol)</i>)
PEG	– poli(glikol etylenowy) (ang. <i>poly(ethylene glycol)</i>)
PMAA	– poli(kwas metakrylowy) (ang. <i>poly(methacrylic acid)</i>)
HA	– kwas hialuronowy (ang. <i>hyaluronic acid</i>)
PHBHHx	– poli(hydroksymaślan-co-hydroksyheksanianu) (ang. <i>poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate)</i>)
ESI-MS	– elektrosprej sprzężony ze spektrometrem mas (ang. <i>electrospray ionization – mass spectrometry</i>)

WPROWADZENIE

Szacuje się, że liczba chorujących na cukrzycę w przeciągu 30 lat wzrośnie o około 195 milionów. W 2000 roku odnotowano 171 milionów chorych, zaś do 2030 roku liczba zachorowań może wzrosnąć do 366 milionów.

Cukrzyca charakteryzuje się podwyższonym poziomem glukozy we krwi. Wynika to z nieprawidłowego działania insuliny lub jej błędnej produkcji przez komórki beta wysp Langerhansa. Insulina jest hormonem niezbędnym do przekształcania składników pokarmowych w energię.

Najbardziej powszechnym sposobem na regulowanie poziomu cukru we krwi jest iniekcja insuliny do ciała pacjenta. Niestety jest to również najbardziej kłopotliwy, niewygodny i bolesny sposób leczenia. Alternatywne metody to przeszczepienie trzustki, przeszczepienie wysp Langerhansa, zastosowanie wszczepialnej pompy insulinowej sterowanej glikemią, operacje bariatryczne, a także stosowanie inteligentnych polimerów jako nanoprzenośników.

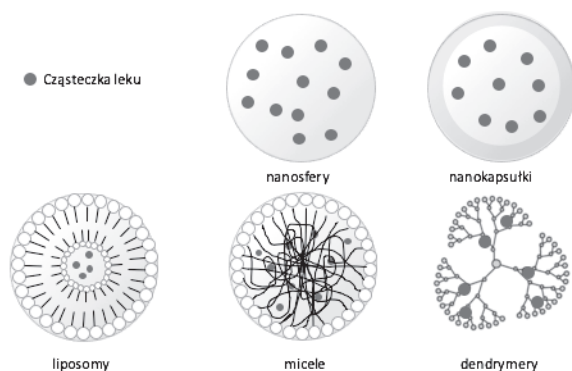
Opracowywane są sposoby doustnego podawania hormonu zamkniętego w nanocząstkach polimerowych. Dzięki temu insulina uwalniana jest w określonym miejscu w organizmie pacjenta. Główną funkcją leków o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej jest utrzymanie jej stałego stężenia w organizmie pacjenta przez określony czas, bez konieczności wielokrotnego przyjmowania terapeutyku.

Trwają również badania nad polimerowymi plastrami zbudowanymi z usieciowanej matrycy kwasu hialuronowego. Plastry te posiadają ultra cienkie igiełki, które wprowadzają insulinę do tkanki podskórnej zanurzając się w płynie międzyfazowym. Prawidłowy poziom glukozy we krwi podczas stosowania plastrów polimerowych jest utrzymywany do dziewięciu godzin. Wykazano również, że seryjne podawanie inteligentnych plastrów pozwala na osiągnięcie długoterminowej kontroli poziomu glukozy we krwi.

1. INTELIĞENTNE POLIMERY JAKO NOŚNIKI LEKÓW

1.1. BUDOWA NOŚNIKÓW [4-9]

Jednym z najważniejszych zastosowań inteligentnych polimerów jest system dostarczania leków (DDS). Zależy on od nośników, które zapewniają precyzyjną dystrybucję oraz czasowe uwalnianie cząstek aktywnych w miejscu docelowym. Nośniki te, jako integralne elementy DDS, występują w różnych formach – jako nanokapsułki, mikrokapsułki, kapsosomy, liposomy, micelle, dendrymery (Rys. 1). W zależności od kształtu nośnika, wyróżnia się różne sposoby przyłączenia cząsteczek leku.



Rysunek 1. Schemat form występowania nośników
 Figure 1. A scheme of carriers' form

Główną funkcją leków o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej jest utrzymanie jej stałego stężenia w organizmie pacjenta przez określony czas, bez konieczności wielokrotnego przyjmowania terapeutyku. Ze względów toksykologicznych preferowane są biodegradowalne makrocząsteczki, które powlekają, wbudowują, kompleksują lub wiążą cząsteczki leku w jonitach. W tym celu najczęściej wykorzystywane są polimery naturalne i ich pochodne (chitozan, celuloza, skrobia), jak również polimery syntetyczne: PE, PP, PVC, PVA, PVAC, PAA i inne. Wyróżnia się trzy główne sposoby uwalniania substancji czynnej poza obszar otoczki polimerowej: dyfuzję, wypłukiwanie leku przez warstwę polimerową, a także erozję substancji czynnej. Leki o przedłużonym uwalnianiu są wykorzystywane między innymi w leczeniu chorób serca, naczyń wieńcowych oraz przewodu pokarmowego, a także zapobieganiu cukrzycy i chorobom psychicznym.

1.2. SPOSOBY WYKORZYSTANIA POLIMERÓW W CELU PRZEDŁUŻONEGO CZASU UWALNIANIA SUBSTANCJI CZYNNEJ [7]

Pierwszy sposób stosowany do kontrolowanego, przedłużonego uwalniania substancji aktywnej polega na powlekanii cząsteczek leku odpowiednio dobranymi polimerami. To, czy zbudowana z nich powłoka polimerowa zostaje rozpuszczona jest związane z wartością pH środowiska, w którym się znajduje. Ze względu na jego różną wartość, zależną od miejsca w układzie pokarmowym, możliwe jest docelowe podawanie leku. Budowa nośnika wpływa również bezpośrednio na sposób wydostawania się leku z otoczki polimerowej. W przypadku gdy buduje ją polimer nierozpuszczalny w wodzie (np. EC, NC, AC), substancja aktywna zostaje uwolniona poprzez dyfuzję. Drugi ze sposobów powlekania opiera się na poroforach (np. octoftalan celulozy, celuloza mikrokryształiczna, skrobia), które w trakcie wędrówki przez przewód pokarmowy pęcznieją lub rozpuszczają się. Wzrasta zatem przepuszczalność powłoki, dzięki czemu substancja lecznicza może wydostać się na zewnątrz otoczki polimerowej.

Kolejnym sposobem jest wbudowywanie polegające na naniesieniu substancji aktywnej w nośniku. Opóźnione uwalnianie jest możliwe dzięki zastosowaniu nośników hydrofilowych (MC, karmeloza sodu, HPMC, PAA), lipofilowych oraz „nierozpuszczalnych” w przewodzie pokarmowym (PVC, PE, AC, EC, PS itd.). W pierwszym przypadku zastosowany polimer zaczyna pęcznieć tworząc hydrożel, który zwiększając lepkość opóźnia uwalnianie substancji czynnej. W przypadku nośnika lipofilowego lek uwalniany jest przy określonej wartości pH środowiska pod wpływem odpowiednich enzymów. Polimery „nierozpuszczalne” w wodzie determinują powolne wypłukiwanie leku. Proces ten odbywa się dzięki kapilarom, które mają różne właściwości.

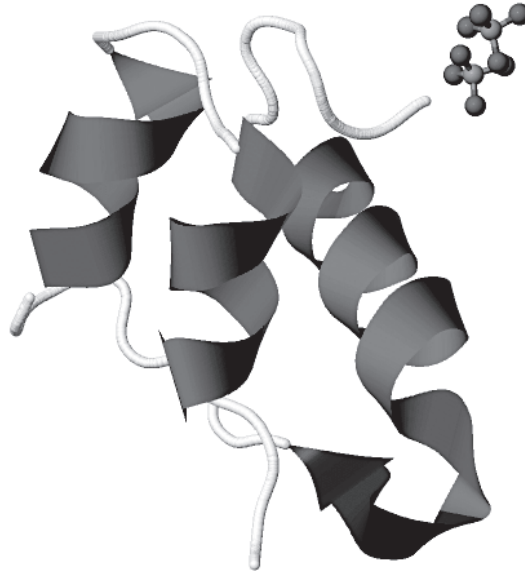
Metoda kompleksowania opiera się na syntezie trudno rozpuszczalnego kompleksu składającego się z substancji leczniczej i polimeru (CMC, dekstran, kwas poligalakturonowy). Substancja czynna uwalniana jest podczas stopniowego rozpadu związku kompleksowego.

Mechanizm uwalniania substancji leczniczej osadzonej na jonitach polega na wymianie jonowej. Jest ona możliwa w przypadku zastosowania leku o charakterze zarówno kwasowym jak i zasadowym.

2. CUKRZYCA I SPOSOBY JEJ LECZENIA

2.1. CUKRZYCA JAKO JEDNOSTKA CHOROBY [10-13]

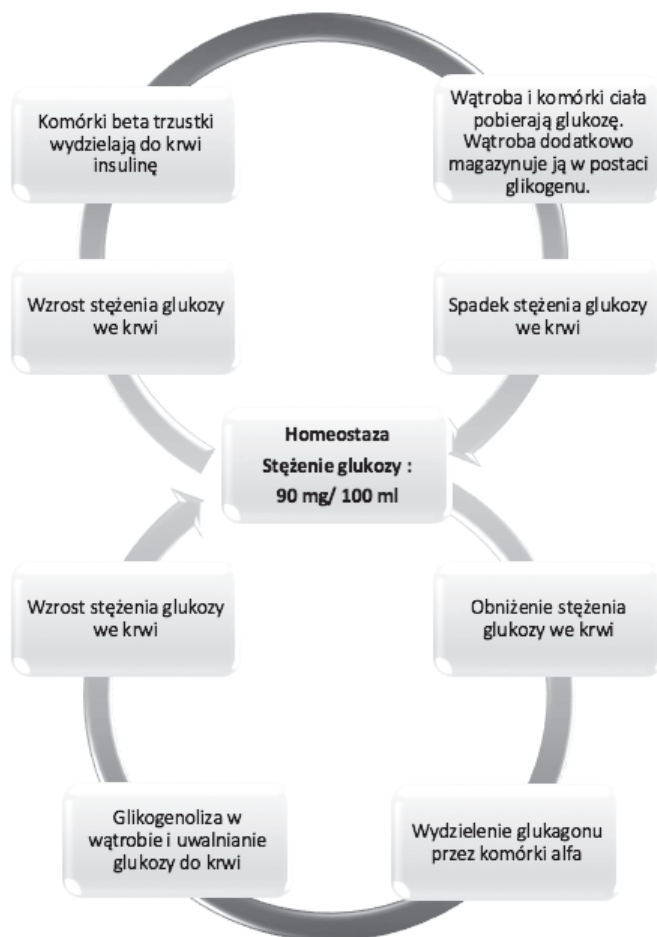
Cukrzyca, jedna z najczęstszych chorób metabolicznych, charakteryzuje się podwyższonym poziomem glukozy we krwi wynikającym z nieprawidłowego działania insuliny (Rys. 2) lub jej błędnej produkcji przez komórki beta. Antagonistą insuliny jest glukagon. Oba te hormony działając poprzez pojedynczą, krótką pętlę metaboliczną ujemnego sprzężenia zwrotnego, utrzymują prawidłowe stężenie glukozy we krwi (90 mg/100 ml). Natomiast jego nieprawidłowa wartość prowadzi do zaburzeń bioenergetycznych oraz homeostatycznych organizmu.



Rysunek 2. Część insuliny [baza: Protein Data Bank]
Figure 2. An insulin molecule

Zarówno glukagon jak i insulina produkowane są przez trzustkę, gdzie można wyodrębnić narząd wyspowy (wyspki Langerhansa). Składa się on zarówno z komórek alfa produkujących glukagon jak i komórek beta syntezujących insulinę.

Sprężenie zwrotne ujemne, oparte na działaniu dwóch antagonistów, pozwala na utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Przy nadmiernej ilości cukru następuje wyrzut insuliny, co stymuluje pobór tego cukru przez tkanki. Determinuje to skuteczne obniżenie glukozy we krwi. Zaś w sytuacji odwrotnej – przy niedoborze glukozy – sekrecja glukagonu powoduje uwolnienie cukru z tkanek (Rys. 3).



Rysunek 3. Antagonistyczne działanie insuliny i glukagonu [11]
 Figure 3. The antagonistic effect of insulin and glucagon

2.2. ETIOLOGIA CUKRZYCY [11, 14]

W znanych typach cukrzycy następuje wzrost stężenia glukozy we krwi. Zależnie od przyczyny wzrostu wartości stężenia glukozy wyróżnia się dwa typy cukrzycy.

Cukrzyca typu I (insulinozależna) jest chorobą autoimmunologiczną, w której komórki beta zostają niszczone przez układ odpornościowy. Dzieje się tak w przypadku, gdy osoba predysponowana (posiadająca haplotypy genów zgodności tkankowej HLA-DR3 i – DR4 oraz HLA-DP i HLA-DQb) jest narażona na czynnik wyzwalający, którym może być np. zakażenie (wirus Coxsackie B4, wirus zapalenia przyusznic), związki azotowe lub toksyny.

Typ ten pojawia się najczęściej w dzieciństwie i jest leczony za pomocą iniekcji insuliny do ciała pacjenta. Początek choroby jest nagły, a pierwszymi objawami są kwasica ketonowa i śpiączka. Zdarza się, że osoby po 65. roku życia również zaczynają chorować na cukrzycę typu I tzw. LADA. Objawami tego rodzaju są przede wszystkim zmęczenie, złe samopoczucie, utrata masy ciała, zaburzenia widzenia, kwasica ketonowa i wymioty.

Obecnie insulinę otrzymuje się z genetycznie modyfikowanych bakterii. Trwają badania nad komórkami macierzystymi zdolnymi do przekształcenia się w nowe, zdolne do produkcji insuliny komórki beta.

Cukrzyca typu II (niezależna od insuliny) charakteryzuje się nieprawidłową odpowiedzią komórek docelowych na dostarczoną insulinę. Mimo tego, że jest ona produkowana, tkanka nie jest w stanie pobrać jej cząsteczek z krwi, poprzez co rośnie jej miejscowe stężenie. Wyodrębniono wiele genów mogących sprzyjać jej powstawaniu. Są to geny transportera glukozy 2, kanałów potasowych, sulfonylomocznika, kanałów wapniowych oraz białek strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny. Drugą z kolei przyczyną choroby jest nadwaga ciała oraz związane z nią parametry – źle zbilansowana dieta oraz brak aktywności fizycznej. Przedłużająca się hiperglikemia może powodować uszkodzenie komórek beta. Objawami cukrzycy drugiego typu są przede wszystkim: pragnienie, częstomocz, zmęczenie, złe samopoczucie, pogarszający się wzrok i zaburzenia psychiczne. W Stanach Zjednoczonych cukrzyca typu II stanowi ogromny problem i jest siódmą w kolejności przyczyną wszystkich zgonów.

Powikłania można podzielić na ostre (śpiączka cukrzycowa, ketonowa, hipermolalna i mleczanowa), przewlekłe (mikroangiopatie: retinopatia oraz nefropatia, makroangiopatie: zmiany w naczyniach wieńcowych, miażdżyca naczyń mózgowych, choroby naczyń obwodowych, a także neuropatie: przewlekła neuropatia obwodowa, ostre zapalenie nerwów obwodowych, mononeuropatia, amiotrofia, neuropatia wegetatywna) oraz zmiany skórne.

2.3. LECZENIE CUKRZYCY [14, 15]

Leczenie cukrzycy obejmuje pięć kolejnych kroków: edukację pacjenta, leczenie nefarmakologiczne (odpowiednia dieta i wysiłek fizyczny), leczenie hipoglikemizujące, zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz leczenie powikłań cukrzycy.

Szkolenie chorych pacjentów jest tak samo ważne jak dieta, aktywność fizyczna i farmakoterapia. To właśnie ono zapewnia dobrą współpracę w relacji pacjent-lekarz. Chorzy nie powinni również zapominać o monitorowaniu i notowaniu wszelkich zmian oraz pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Kolejnym krokiem jest zastosowanie odpowiedniej diety opartej na regularnie przyjmowanych posiłkach o odpowiedniej podaży kalorii. Ważną kwestią jest również zbliżona kaloryczność posiłków każdego dnia oraz skład jakościowy diety.

Konsultowane są także zasady bezpiecznego podejmowania wysiłku fizycznego przez pacjenta.

Leczenie farmakologiczne opiera się na iniekcji insuliny do ciała pacjenta. Ze względu na budow chemiczną wyroznia si insulinę ludzką i jej analogi. Innym kryterium podziału jest czas działania hormonu. Wyroznia si analogi insuliny szybko działające zakresem działania 3–5 godzin (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające – 6–8 godzin (neutralna), insuliny srednio dłuo działające – 18–20 godzin (izofanowa) oraz analogi dłuo działające – powyżej 24 godzin (detemir, glargina, degludec). Dwa pierwsze rodzaje są klasyfikowane do insulin posiłkowych, które wstrzykiwane są przed posiłkiem zwykle trzy razy dziennie. Dwa ostatnie rodzaje objęte są grup insulin podstawowych, które naśladowuj podstawowe wydzielanie insuliny endogennej. Zazwyczaj podaje się je s.c. raz lub dwa razy dziennie. Podstawowe wydzielanie insuliny naśladowuj również szybko działające analogi lub krótko działające insuliny ludzkie. Dzieje się tak tylko wtedy, gdy są one podawane i.v. w pompie infuzyjnej lub w ciągłym wlewie s.c. z osobistej pompy insulinowej.

Podaje się również doustne leki przeciwcukrzycowe, które pod względem chemicznym można zakwalifikowa jako pochodne biguanidu (metformina), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glikwidon, glimepiryd), inhibitor α -glukozydazy (akarboza), agonista receptora jądrowego PPAR- γ (pioglitazon), inhibitoru kotransportera sodowo-glukozowego 2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna).

Dodatkowo mogą być podawane leki inkretynowe, które również obniżają poziom glukozy według różnych mechanizm. Ich działanie jest podobne do endogennego hormonu inkretynowego – GLP-1. Lekami, które działają jak antagoniści receptora GLP-1 to eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd, albiglutyd. Ich działanie opiera się na zwiększeniu zależnego od glukozy wydzielania insuliny oraz hamowaniu wydzielania glukagonu. Drugą grup leków inkretynowych są inhibitory DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna). Hamują one inaktywacj endogennych inkretyn (GLP-1), a także zwiększają wraliwo komerek beta na glukozę.

Alternatywne metody leczenia to przeszczepienie trzustki, przeszczepienie wysp Langerhansa, zastosowanie wszczepialnej pompy insulinowej sterowanej glikemi, operacje bariatryczne, a także stosowanie inteligentnych polimerów jako nanoprzenosnikw.

3. INTELIGENTNE POLIMERY JAKO NANONOŚNIKI INSULINY

3.1. ZARYS DZIAŁANIA INTELIGENTNYCH POLIMERÓW PODCZAS KONTROLOWANEGO PRZEDŁUŻONEGO UWALNIANIA INSULINY [15–24]

Iniekcyjne podawanie insuliny jest skutecznym sposobem regulowania stężenia glukozy we krwi, jednak bardzo uciążliwym i niekomfortowym. Naprzeciw tym problemom wyszli naukowcy zajmujący się DDS. Badania dotyczące inteligentnych polimerów i ich aplikacji w kontrolowanym, przedłużonym uwalnianiu insuliny są bardzo przyszłościowe. Nie tylko ułatwią one codzienne życie diabetyków, ale również mogą okazać się przełomowym odkryciem i zastosowaniem chemii polimerów.

Pierwszym parametrem, na którego zmiany potrafią reagować inteligentne polimery, jest wartość pH. Na zmianę odczynu środowiska szczególnie wrażliwe są polimery jonowe, które posiadają zasadowe lub kwasowe grupy boczne. Reakcja polimerów na zmianę parametru jest możliwa dzięki zastosowaniu jednej z dwóch poznanych strategii działania: zmiany konformacji jonizowanych grup w celu osiągnięcia rozpuszczalności, a także wykorzystanie wiązań wrażliwych na niskie wartości pH, które w odczynie kwaśnym ulegają rozerwaniu, a w trakcie tego zjawiska uwalniana jest cząsteczka zakotwiczona w szkielecie.

Rozróżnia się hydrożele anionowe lub kationowe. Pierwsze z nich są jonizowane przy wyższych wartościach pH niż pK_a sieci polimerowej. Właściwość ta jest szczególnie ważna dla leków, których uwalnianie docelowe ma się rozpocząć w jelitach (górnym odcinku jelita cienkiego i grubego). Cząsteczki biologicznie aktywne są zatem bezpieczne i chronione przed degradacją i denaturacją przy niskich wartościach pH żołądka. Na pęcznienie hydrożeli ma również wpływ siła jonowa roztworu. Dla wartości pH niższej niż wartość pK_a , występuje minimalny wpływ siły jonowej na pęcznienie, ponieważ polimer znajduje się w stanie zwiniętym. Wraz ze wzrostem siły jonowej stopień spęcznienia zmniejsza się. Zjawisko to obserwujemy przy wyższej wartości pH niż pK_a sieci polimerowej.

Druga grupa to hydrożele kationowe, które zjonizowane są przy niższych wartościach pH niż pK_a sieci polimerowej. Ta grupa makrocząsteczek nadaje się do uwalniania leku w żołądku lub środowiskach wewnątrzkomórkowych przy dość niskich wartościach pH. Zatem w wyższych odcinkach układu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk) lek ma zapewnioną ochronę. Dodatkowo, ze względu na niską rozpuszczalność hydrożeli kationowych przy pH obojętnym, stosuje się je także jako preparaty maskujące smak.

Innowacyjnym sposobem bezbolesnej iniekcji insuliny jest plaster polimerowy, który został opracowany w oparciu o technologię druku atramentowego HP. Jest on wyposażony w ultra cienkie igielki, które wprowadzają insulinę podskórną. Dodatkowo zawiera on mikroprocesor, który zarządza wprowadzaniem jednego lub kilku leków w ściśle ustalonych dawkach o konkretnej porze dnia.

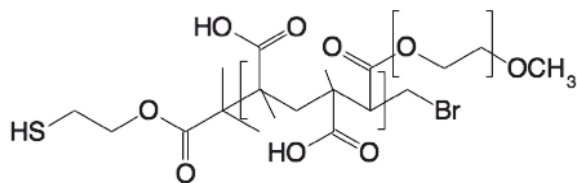
Poniżej przedstawiono niektóre polimery stosowane do kontrolowanego uwalniania insuliny podczas leczenia diabetologicznego.

3.2. POLI(KWAS METAKRYLOWY-g-GLIKOL ETYLENOWY) [25-32]

Poli(kwas metakrylowy-g-glikol etylenowy) to kopolimer PEG szczepiony PMAA otrzymany w wyniku polimeryzacji w suspensji. Polimer ten wykazuje właściwości hydrożelu anionowego wrażliwego na zmianę wartości pH otaczającego środowiska. Dzięki temu podawana p.o. insulina jest chroniona przed kwaśnym odczynem żołądka. Ochronę przed degradacją proteolityczną zapewnia zwinięty hydrożel, który chroni cząsteczki insuliny znajdujące się wewnątrz niego. Przy wyższych wartościach pH kompleksy ulegają dysocjacji, co powoduje szybkie pęcznienie żelu i uwolnienie leku w górnym odcinku jelita cienkiego. Udowodniono również, że łańcuchy PEG o masie cząsteczkowej 1000 wykazały najwyższy stopień skomplikowania przy niskich wartościach pH. Zaś największą liczbę kompleksów tworzą równomierne ilości MAA i PEG.

Dodatkowo, pod wpływem pH w kopolimerze P(MAA-g-EG) mogą być zrywane wiązania PEG. Odłączone cząsteczki polimerowe zaczynają działać jako mukoadhezyjne promotory na powierzchni polimerowej. Łańcuchy PEG przeplatają warstwę śluzu jelita cienkiego, tworząc wiązania wodorowe z komponentami polisacharydowymi. Mukoadhezja zdecydowanie zwiększa czas przebywania nośnika w miejscu wchłaniania, co sprzyja zwiększonej biodostępności. Ponadto łańcuchy PEG hamują działanie enzymów luminalnych zależnych od wapnia (trypsyna, α -chemotrypsyna). Jest to możliwe dzięki zdolności grup bocznych (karboksylowych) do chelatowania tego pierwiastka. Prowadzi to do lokalnego podwyższenia stężenia leku w miejscu absorpcji.

Badano P(MAA-g-EG) pod względem działania cytotoksycznego, elektrofizjologicznego i transportującego insulinę na monowarstwach enterocytów za pomocą linii komórkowej Caco-2. Stwierdzono, że hydrożele P(MAA-g-EG) wykazały niewielkie działanie cytotoksyczne niezależne od składu kopolimeru. Poza tym właściwości chelatujące Ca^{2+} odgrywają ważną rolę w określaniu zdolności i skuteczności hydrożelu do otwierania szczelnych połączeń, które regulują przenikanie przez szlak transportowy. W badaniach wykazano, że P(MAA-g-EG) może być cytokompatybilnym nośnikiem insuliny do enterocytów.

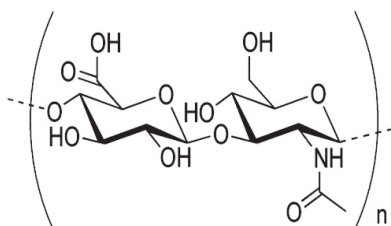


Rysunek 4. Część cząsteczki poli(kwasu metakrylowego-g-glikolu etylenowego)

Figure 4. A poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) molecule

3.3. KWAS HIALURONOWY [33–39]

Kwas hialuronowy (HA) jest polimerem naturalnym, który można zakwalifikować do anionowych glikozaminoglikanów. Polimer ten reaguje na zmieniającą się wartość pH środowiska. Odpowiedzialna jest za to grupa karboksylowa występująca w polimerze, jak również usieciowana struktura hydrożelu. Spekulowano, że HA jest opłacalną alternatywą dla doustnych układów dostarczania insuliny. Potwierdzono tę tezę badając skuteczność dostarczania leku przez szlak transkórnkowy za pomocą nośników zbudowanych właśnie z kwasu hialuronowego. Wykazano zdecydowanie większą skuteczność niż w przypadku DDS z zastosowaniem P(MAA-g-EG).



Rysunek 5. Część cząsteczki kwasu hialuronowego

Figure 5. A hyaluronic acid molecule

HA zaczęto wykorzystywać jako jeden ze związków chemicznych używanych w nowoczesnym sposobie dostarczania insuliny do krwi pacjenta – w inteligentnych plastrach insulinowych. System ten jest oparty na nanocząstkach, które zawierają oksydazę glukozy i insulinę. Ich ścianka zbudowana jest z kwasu hialuronowego skoniugowanego z 2-nitroimidazolem. Oksydaza działając na glukozę utlenia ją. Występuje zatem miejscowe niedotlenienie, które determinuje hydrofilowość ścianki nanocząstek. Powoduje to rozpuszczenie otoczki i uwolnienie insuliny. Zapoczątkowuje to nową, lepszą metodę podawania insuliny pacjentom diabetologicznym. Pozwala ona przede wszystkim na szybsze dostarczenie leku do ciała pacjenta niż zezwalają na to systemy oparte na zmianie wartości pH. Dodatkową innowacją jest stosowanie plastrów zbudowanych z usieciowanej matrycy HA. Plastry te posiadają ultracienkie igiełki, które wprowadzają insulinę do tkanki pod-

skórnej, zanurzając się w płynie międzofazowym. Prawidłowy poziom glukozy we krwi jest utrzymywany do dziewięciu godzin. Wykazano również, że seryjne podawanie inteligentnych plastrów pozwoliło na osiągnięcie długoterminowej kontroli poziomu glukozy we krwi.

3.4. KONIUĞAT INSULINA-TRANSFERYNA [40–48]

Insulina i transferyna z wiązaniami disiarczkowymi tworzą koniugat, który ułatwia transkomórkowe dostarczanie białek terapeutycznych. Zdecydowanie poprawia to biodostępność doustną insuliny. Strategie oparte na połączeniu hydrożeli kompleksowych oraz koniugatów insuliny-transferyny dają obiecujące rezultaty. W celu badania modyfikacji insuliny podczas jej reakcji z transferyną dogodnie jest użycie spektroskopii ESI-MS.

Transferyna jest białkiem, które pozwala na zwiększenie wychwytu środków terapeutycznych (tu: insuliny) przez komórkę. Naturalnie jest ono zaangażowane w transport żelaza. Pobieranie transferyny zostało wykorzystane do zwiększenia transcytozy środków terapeutycznych i nośników leków w polaryzowanych komórkach nabłonkowych i śródbłonkowych.

Wykazano, że koniugat insuliny-transferyny wykazuje powolny i długi efekt hipoglikemiczny w porównaniu z insuliną natywną ludzką, która była podawana szczurom. Należy jednak pamiętać, że receptor transferyny występuje głównie w błonie śródbłonkowej komórek nabłonkowych, co może ograniczać wybór miejsca docelowego. Mimo tego insulina i czynnik stymulujący kolonie granulocytów sprzężone z transferyną były transportowane przez monowarstwy komórek Caco-2. Komórki te służą jako dobrze scharakteryzowany model jelita *in vitro*. Umożliwia to ocenę zdolności przechodzenia substancji chemicznych przez barierę jelitową.

Transport koniugatu insulina-transferyna opiera się na hydrożelach kompleksujących. Przykładem polimeru wchodzącego w skład takiego kompleksu jest P(MAA-g-EG) opisany w Rozdziale 3.2. Wyróżnia się wiele zalet takiego połączenia. Przede wszystkim insulina w postaci skoniugowanej jest chroniona przez steryczną przeszkodę jaką jest transferyna. Atak proteolityczny jest zatem utrudniony. Dodatkowo, ze względu na potencjał hydrożeli i wykorzystywanej przez niego mukoadhezji, większość koniugatu zostaje uwolniona dopiero w jelicie cienkim, w którym będzie on przebywał przez dłuższy czas. Należy podkreślić, że koniugat może przechodzić przez barierę jelitową drogą transkomórkową, w której pośredniczą receptory transferyny. Może to dodatkowo zwiększyć wchłanianie insuliny.



Rysunek 6. Częśćeczka transferyny [baza: Protein Data Bank]

Figure 6. A transferrin molecule [base: Protein data Bank]

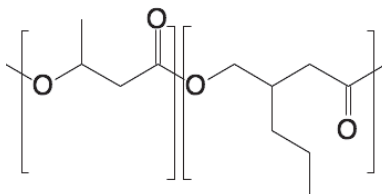
3.5. POLI(HYDROKSYMAŚLAN-CO-HYDROKSYHEKSANIANU) [49-52]

PHBHHx może być zastosowany jako inteligentny polimer służący do kontrolowanego, przedłużonego uwalniania insuliny tylko dzięki zastosowaniu nanocząstek ulegających biodegradacji przez fosfolipidy insuliny. Wykazuje on kulisty kształt o średniej wielkości cząsteczek 186,2 nm, potencjale dzeta $-38,4$ mV i skuteczności wyczytywania równej 89,73%.

Poprzednio PHBHHx był używany jako nanoprzełącznik leków hydrofobowych. Właśnie ze względu na jego silne właściwości lipofilowe, insulina nie może być w nim przechowywana, gdyż wykazuje silne powinowactwo do wody. Aby kapsułkować hydrofilowe leki w lipofilowe lub hydrofobowe materiały, należy stosować metodę podwójnej emulsji. Ze względu na jej niską wydajność, szukano nowych metod.

Wykazano, że kompleks fosfolipidowy leku zdecydowanie zwiększa lipofilość insuliny, a to pozwala na jej kapsułkowanie. Równie ważną substancją jest dezoksycholan sodu. Jako związek powierzchniowo czynny, zwiększa on ujemny ładunek powierzchni przedstawiony jako potencjał dzeta nanocząstek. Umożliwia utrzymanie stabilności nanocząsteczki poprzez oddziaływanie elektrostatyczne. Równocześnie zapobiega to agregacji cząsteczek i wyciekowi insuliny.

Ze względu na mały rozmiar cząsteczki PHBHHx a jednocześnie wysoki potencjał dzeta nanocząstek istnieją trudności z oddzieleniem leku od otoczki polimerowej.



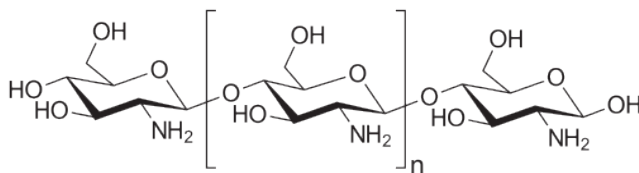
Rysunek 7. Część cząsteczki poli(hydrokomaślanu-co-hydroksyheksanianu)
 Figure 7. A poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate) molecule

3.6. CHITOZAN [53–63]

Chitozan jest liniowym polisacharydem złożonym z D-glukozyaminy oraz N-acetylo-D-glukozyaminy. Część cząsteczki ta jest stabilna w środowisku zasadowym i obojętnym. Dopiero przy niskich wartościach pH zachodzi protonowanie wolnych grup aminowych. Prowadzi to do zwiększenia jego rozpuszczalności.

Chitozan pozwala na dostarczanie insuliny doustnie, donosowo i podskórną. Dzięki mechanizmowi mukoadhezyjnemu przedłuża się czas retencji uwalniania insuliny. Chroni ją także przed przedwczesną enzymatyczną degradacją. Stosuje się również chitozan modyfikowany chemicznie o małym ciężarze cząsteczkowym, który zwiększa hydrofilowość. Jego połączenie z kwasami tłuszczowymi (występującymi w postaci nanocząstek hydrofobowych) zwiększa biodostępność farmakologiczną – absorpcję insuliny przez tkanki limfatyczne. Pozytywny wpływ chitozanu na dostarczanie przeszczepów insuliny opiera się na jego zdolności do otwierania szczelności połączeń międzykomórkowych nabłonka. Ułatwia to transport leku poprzez redystrybucję F-aktyny, która warunkuje przepływ na drodze parakomórkowej.

Obserwowano różne postaci połączenia insulina-chitozan (lub jego pochodnych): płynna mieszanina, nanocząsteczki, nanokompleksy, mieszanina proszków, mikrocząstki, liposomy, dojelitowe kapsułki, tabletki, hydrożele. Wykazano [62, 63], że biodostępność farmakologiczna insuliny jest o 20% większa niż podczas podawania iniekcyjnego.



Rysunek 8. Część cząsteczki chitozanu
 Figure 8. A chitodan molecule

UWAGI KOŃCOWE

Inteligentne polimery znajdują szerokie zastosowania w kontrolowanym uwalnianiu insuliny w miejscu docelowym. Dzięki temu możliwe jest stałe kontrolowanie stężenia glukozy w organizmie pacjenta i utrzymywanie go na odpowiednim poziomie. Jest to szczególnie ważne u osób chorych, które na co dzień muszą się borykać z uciążliwym i bolesnym podskórnym wstrzykiwaniem leku.

Nanonośniki wykorzystują różne schematy działania – m.in. stężenie glukozy oraz zmieniające się wartości pH w układzie pokarmowym człowieka. Ze względów toksykologicznych preferowane są biodegradowalne makrocząsteczki, które powlekają, inkorporują, kompleksują lub wiążą cząsteczki leku w jonitach.

Badania dotyczące inteligentnych polimerów i ich aplikacji w kontrolowanym, przedłużonym uwalnianiu insuliny są bardzo przyszłościowe. Mogą one nie tylko ułatwić codzienne życie diabetyków, ale również stać się przełomowym odkryciem chemii polimerów.

PODZIĘKOWANIA

Składam serdeczne podziękowania Pani dr hab. Ewie Witek za cenne uwagi dotyczące pracy i poświęcony czas. Dziękuję również Kolegom: studentowi medycyny Bartoszowi Franczakowi za pomoc merytoryczną oraz Konradowi Dąbrowskiemu za weryfikację tekstu angielskiego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Ukielski, P. Sobiecki, *Polimery*, 2008, **53**, 793.
- [2] T. Takagi, *Proc. Int. Symp. Microsys. In-tell. Mater. Robots*, 1995, 3.
- [3] C.A. Rogers, *Sci. Am.*, 1995, **273**, 154.
- [4] T.M. Allen, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2002, **2**, 750.
- [5] J.M. Harris, R.B. Chess, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003, **2**, 214.
- [6] G. Orive, E. Anitua, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2009, **10(9)**, 682.
- [7] B. Devasier, K. Sanghyo, *Polymer Nanoparticles for Smart Drug Delivery*, Intech, 2014.
- [8] M. Sobczak, E. Olędzka, W.L. Kołodziejski, R. Kuźmicz, *Polimery*, 2007, **52**, 411.
- [9] K.E. Uhrich, S.M. Cannizzaro, R.S. Langer, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 3181.
- [10] K.I. Rother, *N. Engl. J. Med.*, 2007, 1499.
- [11] N. Campbell, J. Reece, L. Urry, M. Cain, S. Wasserman, P. Moinorsky, R. Jackson, *Biologia*, REBIS, Poznań 2013.
- [12] F.S. Greenspan, D.G. Grandner, *Endokrynologia ogólna i kliniczna*, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
- [13] A. Klein, *Molekularne mechanizmy regulacji hormonalnej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2010.
- [14] B. Zahorska-Markiewicz, E. Małecka-Tendera, *Patofizjologia kliniczna*, Elsevier, Wrocław 2009.
- [15] P. Gajewski, A. Szczeklik, *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016.

- [16] S. Mura, J. Nicolas, P. Couvrer, *Nat. Mater.*, 2013, **12**(11), 991.
- [17] B. Kim, N. Peppas, *Biomed. Microdevices*, 2003, **5**(4), 333.
- [18] R. Siegel, B. Firestone, *Macromolecules*, 1988, **21**(11), 3254.
- [19] A. Khare, N. Peppas, *Biomaterials*, 1995, **16**(7), 559.
- [20] S. De, N. Aluru, B. Hohnson, *J. Microelectromech. Syst.*, 2002, **11**(5), 544.
- [21] K. Raemdonck, J. Demeester, S. Smedt, *Soft Matter.*, 2004, **5**(4), 707.
- [22] T. Yoshida, T.C. Lai, G.S. Kwon, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2013, **10**(11), 1497.
- [23] D. Douroumis, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2011, **8**(5), 665.
- [24] *Rewelacyjny, inteligentny plaster HP* [online], Hewlett-Packard, [dostęp: 13.05.2017] <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=1373>
- [25] A.M. Lowman, M. Morishita, M. Kajita, T. Nagai, N.A. Peppas, *J. Pharm. Sci.*, 1999, **88**(9), 933
- [26] J. Klier, A.B. Scranton, N.A. Pappas, *Macromolecules*, 1990, **23**(23), 4944.
- [27] L. Sharpe, A. Daily, S. Horawa, P. Nicholas, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2014, **11**(6), 901.
- [28] C.L. Bell, N.A. Pappas, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1996, **7**(8), 671.
- [29] A.M. Lowman, N.A. Peppas, *Polymer*, 2000, **41**(1), 73.
- [30] N.A. Pappas, Y.B. Huang, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2004, **56**(11), 1675.
- [31] Y. Huang, W. Leobandung, A. Foss, *J. Control. Release*, 2000, **65**(1), 63.
- [32] A.M. Lowman, M. Morishita, M. Kajita, T. Nagai, N.A. Pappas, *J. Pharm. Sci.*, 1999, **88**(9), 933.
- [33] H. Ichikawa, N. Peppas, *J. Biomed. Mater. Res.*, 2003, **67**(2), 609.
- [34] G. Pitarresi, E.F. Craparo, F.S. Palumbo, B. Carlisi, G. Giammona, *Biomacromolecules*, 2007, **8**(6), 1890.
- [35] C. Fiorica, G. Pitarresi, F.S. Palumbo, A. Abruzzo, R. Altomare, G. Damiano, M.C. Giovale, G. Tomasello, M. Licciarde, V.D. Palumbo, G. Giammona, A.I. Monte, *Int. J. Polym. Sci.*, 2014, ID 689390.
- [36] L.N. Han, Y.F. Zhao, L.F. Yin, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2012, **13**(3), 836.
- [37] J. Yu, Y. Zhang, Y. Ye, R. DiSanto, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2015, **122**, 8260.
- [38] M. Cros, Elsevier, 2016, **63**, 143.
- [39] Z. Zhu, H. Luo, W. Lu, H. Luan, Y. Wu, J. Luo, Y. Wang, J. Pi, C.Y. Lim, H. Wang, *Pharm. Res.*, 2014, **31**(12), 3348.
- [40] *Insulinowy plaster zamiast zastrzyków*. [online], PAP, [dostęp: 13.05.2017] <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,405699>.
- [41] C.Q. Xia, J. Wang, W.C. Shen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, **295**, 594.
- [42] D. Shah, W.C. Shen, *J. Pharm. Sci.*, 1996, **85**, 1306.
- [43] S. Gosk, C. Vermehren, G. Storm, T. Moos, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, **24**, 1993.
- [44] S.V. Vinogradov, E.V. Batakova, A.V. Kabanov, *Bioconjug. Chem.*, 2004, **15**, 50.
- [45] J.R. Burdo, D.A. Antonettim, E.B. Wolpert, J.R. Connor, *Neuroscience*, 2003, **121**, 883.
- [46] N. Kavimandan, E. Losi, J. Wilson, J. Brodbelt, N. Peppas, *Bioconjug. Chem.*, 2006, **17**(6), 1376.
- [47] A. Widera, Y. Bai, W.C. Shen, *Pharm. Res.*, 2004, **21**, 278.
- [48] I.D. Angelis, L. Turco, *Curr. Protoc. Toxicol.*, 2011, **20**(6), 47.
- [49] Q. Peng, Z.R. Zhang, T. Gong, G.Q. Chen, X. Sun, *Biomaterials*, 2012, **33**(5), 1583.
- [50] B. Sarmento, S. Martins, D. Ferreira, E.B. Souto, *Int. J. Nanomedicine*, 2007, **2**, 743.
- [51] S. Xie, S. Wang, B. Zhao, C. Han, M. Wang, W. Zhou, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2008, **67**, 199.
- [52] F. Cui, K. Shi, L. Zhang, A. Tao, Y. Kawashima, *J. Control. Release*, 2006, **114**, 242.
- [53] T.W. Wong, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, 2009, **3**(1), 8.
- [54] S. Sadigh-Eteghad, M. Talebi, M. Farhoudi, J. Mahmoudi, B. Reyhani, *Neurosciences*, 2013, **18**(3), 281.
- [55] L. Chanoong, D.W. Lee, *Carbohydrate Polymers*, 2015, **117**(6), 887.
- [56] Y. Gao, L. He, H. Katsumi, T. Sakne, *Int. J. Pharm.*, 2008, **359**, 70.

- [57] M.R. Avadi, A. Jalali, A.M. Sadeghi, *Int. J. Pharm.*, 2005, **293**, 83.
- [58] A.H. Krauland, D. Guggi, A. Bernkop-Schnurch, *J. Control. Release*, 2004, **95**, 547.
- [59] H. Tozaki, J. Komoike, C. Tada, *J. Pharm. Sci.*, 1997, **86(9)**, 1016.
- [60] Y. Pan, Y.J. Li, H.Y. Zhao, J.M. Zheng, H. Xu, G. Wei, J.S. Hao, F.D. Cui, *Int. J. Pharm.*, 2002, **249**, 139.
- [61] S. Mao, O. Germershaus, D. Fischer, T. Linn, R. Shnepf, *Pharm. Res.*, 2005, **22(12)**, 2058.
- [62] Z. Ma, T.M. Lim, L.Y. Lim, *Int. J. Pharm.*, 2005, **293**, 271.
- [63] S. Yu, Y. Zhao, F. Wu, Z. Wang, H. Niu, C. Li, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, **68**, 526.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 marca 2018

AKUMULATORY LITOWO-JONOWE STOSOWANE W PRZEMYŚLE MOTORYZACYJNYM

THE APPLICATIONS OF LITHIUM-ION BATTERIES IN AUTOMOTIVE INDUSTRY

Rafał Knura*, Joanna Pacek

*Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii, Zakład Technologii Chemicznej,
Zespół Technologii Materiałów i Nanomateriałów
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków
e-mail: rafal.knura@student.uj.edu.pl

*Praca wyróżniona w konkursie Krakowskiego Oddziału PTChem na konferencji
studenckiej Horyzonty Nauki – Forum prac Dyplomowych 2017*

Abstract

Wprowadzenie

Wstęp

1. Podział samochodów wyposażonych w napęd elektryczny
2. Zasada działania ogniw litowo-jonowych
3. Akumulatory stosowane w samochodach elektrycznych i hybrydowych
4. Konwencjonalne materiały elektrodowe używane w przemyśle motoryzacyjnym
5. Alternatywne materiały elektrodowe dla akumulatorów litowo-jonowych
6. Satysfakcja z użytkowania samochodów elektrycznych

Piśmiennictwo cytowane



Rafał Knura jest studentem V roku Zaawansowanych Materiałów i Nanotechnologii na specjalności Nanomateriały realizowanych na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej oraz Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. W ramach pracy magisterskiej zajmuje się syntezą oraz optymalizacją parametrów elektrochemicznych materiałów katodowych na bazie kompozytu CCL/LiFePO₄.



Mgr Joanna Pacek w 2013 roku ukończyła studia chemiczne realizowane na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Obecnie jest doktorantką w Zakładzie Technologii Chemicznej, w Zespole Technologii Materiałów i Nanomateriałów. W pracy naukowej zajmuje się badaniami innowacyjnych, nanokompozytowych materiałów katodowych o podwyższonych parametrach użytkowych do bezpiecznych akumulatorów litowo-jonowych.

ABSTRACT

Due to limited resources of fossil fuels and overproduction of greenhouse gases, a need for alternative means for vehicle communication appeared. Because of that hybrid electric vehicles, as well as battery electric vehicles, were proposed to replace some of conventional vehicles based on internal combustion engine [3]. To their advantages over conventional cars belong environmental friendliness and better performance (in case of hybrid electric vehicles), but they also suffer from greater purchase costs and limited range (in case of most battery electric vehicles) [4, 6].

Presented work briefly characterizes four types of vehicles equipped with electric motor (mild hybrid, full hybrid, plug-in hybrid and battery electric vehicles) along with generalised presentation of their battery requirements [4, 6].

Further in this work, the lithium-ion (Li-ion) battery working principle was explained, along with characterisation of its limitations due to its design and requirements for inactive components e.g. 4-fold drop in specific capacity and energy density while moving from pure electrode material level to battery level [20].

Next, present Li-ion active components, such as LiCoO_2 , LiMnO_2 and LiFePO_4 cathodes and graphite anode along with their capacities and energy densities as well as other characteristic regarding (e.g. environmental friendliness, safety and cost) are shown. Moreover electrode materials e.g. nanocomposite anodes and cathodes, multi-electron cathodes (e.g. $\text{Li}_2\text{MnSiO}_4$), as well as Li-metal and $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ anodes, with their advantages and disadvantages were described [15, 20].

Presented article was summarized by gathered opinions of battery electric vehicles users, who share their experience regarding their electric cars in a survey. One can tell that they are fairly satisfied with their purchase and that improvement in range of battery electric vehicles along with predictable government policy regarding electrification of cars are the most important factors when considering purchase of electric vehicle [36].

Keywords: Li-ion, electrode materials, HEV, BEV

Słowa kluczowe: Li-ion, materiały elektrodowe, samochody hybrydowe, samochody elektryczne

WPROWADZENIE

W ciągu ostatnich kilku lat na rynku pojawiło się wiele ofert i reklam promujących zakup samochodu hybrydowego lub elektrycznego, jednakże ceny proponowanych samochodów wyposażonych w silnik elektryczny są zwykle większe niż ich odpowiedników bazujących jedynie na konwencjonalnym silniku spalinowym. Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie czytelnikowi sylwetek różnych typów samochodów elektrycznych. Ponadto autorzy starają się wyjaśnić co jest przyczyną ograniczeń oraz zalet charakteryzujących samochody hybrydowe i elektryczne w oparciu o opis działania akumulatora służącego do ich zasilania. Praca oferuje również przedstawienie najważniejszych kierunków rozwoju akumulatorów litowo-jonowych. Podsumowanie rozważań stanowi przedstawienie czytelnikowi wyników ankiety przeprowadzonej wśród posiadaczy samochodów elektrycznych.

WSTĘP

PRZESŁANKI WSKAZUJĄCE NA POTRZEBĘ ROZWIJANIA TECHNOLOGII AKUMULATORÓW DO ZASTOSOWAŃ W PRZEMYSŁE MOTORYZACYJNYM

Samochody wyposażone w napęd elektryczny, mimo iż znane były już na początku ubiegłego wieku utraciły na popularności z powodu braku możliwości konkurowania z silnie rozwijającymi się w XX wieku samochodami napędzanymi silnikiem o spalaniu wewnętrznym [1]. Jednakże obecnie zainteresowanie pojazdami elektrycznymi wzrasta, co jest spowodowane wyczerpywaniem się zasobów paliw kopalnych, potrzebą efektywniejszego wytwarzania energii z uwagi na jej rosnące zużycie, dbałością o środowisko naturalne oraz dążeniem do autonomiczności ekonomiczno-energetycznej krajów [2–4].

Warto zauważyć, że przemysł motoryzacyjny oparty na konwencjonalnych silnikach zasilanych paliwami bazującymi m.in. na ropie naftowej, przyczynia się do emisji gazów cieplarnianych (np.: dwutlenku węgla). Konwencjonalny samochód osobowy o rocznym przebiegu 18 tys. km (50 km dziennie) emituje około 4.7 tony dwutlenku węgla rocznie [4], podczas gdy samochody elektryczne lub hybrydowe o podobnym zasięgu (długości trasy, którą samochód jest w stanie pokonać przy jednokrotnym ładowaniu akumulatora lub napełnieniu zbiornika paliwa) przy użyciu jedynie akumulatora pozwoliłoby na znaczną redukcję ilości emitowanego dwutlenku węgla (10–24% [5]), zwłaszcza przy pozyskiwaniu potrzebnej do zasilania energii ze źródeł odnawialnych takich jak elektrownie słoneczne lub wiatrowe [3]. Szczegółowe rozważania dotyczące tego tematu zaprezentowane są w pracy O. Gröger et al. [3].

PARAMETRY CHARAKTERYZUJĄCE PRACĘ OGNIWA

W celu obiektywnego porównania omawianych w artykule zagadnień dotyczących pojemności akumulatorów przydatne jest zdefiniowanie takiego pojęcia jak gęstość magazynowanej energii. Oznacza ono ilość energii magazynowanej w akumulatorze w przeliczeniu na jednostkę wielkości tego akumulatora. W szczególności wyróżnia się dwa jej rodzaje: gęstość energii grawimetryczną – ilość magazynowanej energii na jednostkę masy, wyrażana w Wh/kg oraz gęstość energii wolumetryczną – ilość magazynowanej energii na jednostkę objętości, wyrażana w Wh/L. Analogicznie zdefiniować można grawimetryczną i wolumetryczną gęstość mocy wyrażając je w jednostkach W/kg i W/L.

Aby odpowiednio porównać same materiały elektrodowe używać można gęstości energii przy założeniu, że ich potencjał odpowiada wartości potencjału liczonej względem np.: metalicznego litu, jednakże bardziej uniwersalnym parametrem jest pojemność przeliczona na jednostkę masy wyrażana w mAh/g. Odpowiada ona gęstości upakowania jonów litu w jednostkowej ilości materiału aktywnego (ładunkowi jonów litu zdolnych do migracji między wnętrzem a otoczeniem materiału elektrodowego). Dzięki tak zdefiniowanej pojemności możliwe jest porównywanie materiałów elektrodowych bez odwoływania się do użytej elektrody przeciwnej.

Innym parametrem charakteryzującym ogniwo jest jego wydajność kulombowska. Określa ona ilość energii pobranej z ogniwa w stosunku do ilości energii zużytej podczas ładowania ogniwa. Wyrażona jest w procentach.

AKUMULATORY STOSOWANE W MOTORYZACJI

Niemal każdy pojazd wyposażony jest w akumulator, do którego zadań należy zasilanie systemów elektrycznych niezwiązanych z napędem podczas postoju pojazdu (np.: reflektorów) oraz umożliwienie rozruchu silnika [6, 7]. Funkcje te pełnią zwykle akumulatory kwasowo-ołowiowe, które dzięki swojej niskiej cenie i dużej gęstości mocy sprawdzają się znakomicie [6, 7]. Ponadto ich stosowanie rozszerzyć można o system wyłączania silnika na biegu jałowym (ang. *Idle Stop*). Rozwiązanie to pozwala na zmniejszenie zużycia paliwa, a przez to również emisji dwutlenku węgla, poprzez wyłączenie silnika gdy przechodzi on na bieg jałowy i przywrócenie jego pracy w momencie wrzucania biegu. Samochody wyposażone w system *Idle Stop* nazywa się pojazdami mikro hybrydowymi (ang. *Micro Hybrid*) ze względu na ich zdolność do redukcji zużycia paliwa. Technologia ta pozwala na około 5% oszczędność kosztów paliwa [4, 6, 8].

Znacznie niższe gęstości przechowywanej energii ogniw kwasowo-ołowiowych czy niklowo-metalowo-wodorkowych w porównaniu z ogniwami litowo-jonowymi [6, 7] stanowią przyczynę, przez którą rzadziej są one brane pod uwagę w przypadkach akumulatorów zasilających pojazdy o napędzie elektrycznym [6]. Z tego

powodu ich opis w tej pracy został pominięty. Dokładniejsze informacje o tych technologiach, jak również o podstawowych parametrach charakteryzujących ogniwa wtórne oferuje praca dr Moniki Bakierskiej i dr Agnieszki Chojnackiej pod tytułem „Akumulatory Litowe Jako Współczesne Systemy Magazynowania Energii” [7].

1. PODZIAŁ SAMOCHODÓW WYPOSAŻONYCH W NAPĘD ELEKTRYCZNY

Wraz z rozwojem zasobników energii o coraz większych oferowanych pojemnościach i mocach, na rynku oprócz pojazdów całkowicie elektrycznych pojawiły się również samochody hybrydowe łączące napęd elektryczny z silnikiem o spalaniu wewnętrznym. Wyróżnić można trzy podstawowe typy pojazdów hybrydowych korzystających z akumulatorów w celu wspomagania konwencjonalnego silnika: Mild Hybrid, Full Hybrid (określane skrótem HEV – ang. *Hybrid Electric Vehicles*, hybrydowe samochody elektryczne) oraz Plug-In Hybrid [4, 6].

MILD HYBRID

Samochody hybrydowe niezdolne do jazdy jedynie przy użyciu napędu elektrycznego (częściowo, łagodnie hybrydowe; ang. *Mild Hybrid*) posiadają akumulator o względnie niewielkich pojemności i mocy w stosunku do akumulatorów omawianych w dalszej części [6, 8]. Napęd elektryczny samochodu Mild Hybrid służy jedynie do inteligentnego wspomagania napędu konwencjonalnego. Ładowanie akumulatora odbywa się podczas hamowania rekuperacyjnego oraz podczas pracy silnika na niskich obrotach, natomiast zwrot zmagazynowanej energii realizowany jest poprzez wspomaganie silnika podczas rozruchu w czasie korzystania z funkcji Idle Stop oraz podczas przyspieszania pojazdu w trakcie dynamicznej jazdy [4, 9]. Ten typ samochodu hybrydowego pozwala na oszczędzenie od około 10% do 15% (30% [8]) paliwa w czasie jazdy po mieście [6]. Zastosowanie silnika elektrycznego niskiej mocy oraz akumulatora o niewielkiej pojemności pozwoliło na wprowadzenie tego systemu przy niewielkim wzroście kosztów pojazdu [10]. Większość akumulatorów używanych w tej technologii to ogniwa niklowo-metalowo-wodorkowe, jednakże od 2010 roku w tym celu montuje się również akumulatory litowo-jonowe (np.: Mercedes S400 hybrid) [6].

FULL HYBRID

Samochody w pełni hybrydowe (ang. *Full Hybrid*) różnią się od samochodów Mild Hybrid wielkością posiadanego silnika elektrycznego oraz akumulatora, które oprócz pełnienia funkcji właściwych dla pojazdów Mild Hybrid pozwalają na jazdę jedynie przy użyciu silnika elektrycznego [6, 8]. Zasięg samochodu w trybie elek-

trycznym ograniczony jest przez pojemność zainstalowanego w nim akumulatora i osiąga wartości rzędu kilku kilometrów. Ładowanie akumulatora odbywa się, podobnie jak w przypadku pojazdów Mild Hybrid, podczas hamowania rekupe-racyjnego oraz podczas korzystania z konwencjonalnego silnika przy użyciu niż-szej od optymalnej mocy do napędzania pojazdu [6, 9]. Rozwiązanie to pozwala na osiągnięcie do 40% oszczędności w zużyciu paliwa [8, 10], jednakże wymaga zastosowania silnika elektrycznego o większej mocy oraz akumulatora o większej pojemności, co niekorzystnie wpływa na masę pojazdu oraz zwiększa jego cenę [10]. Akumulatory stosowane w tej wersji samochodów hybrydowych to głównie akumu-latory nikielowo-metalowo-wodorkowe, oferujące zasięg w trybie elektrycznym około 1,5 km (Toyota Prius) oraz akumulatory litowo-jonowe, oferujące większe wolumet-ryczne gęstości energii i mocy oraz zasięg około 4 km (BMW Active Hybrid 3) [6].

PLUG-IN HYBRID

Hybrydowe samochody elektryczne wyposażone w możliwość ładowania z sieci (ang. *Plug-In Hybrid Electric Vehicles*, PHEV) stanowią ogniwo łączące wcze-sniej opisane samochody hybrydowe z samochodami w pełni elektrycznymi. Posia-dają one możliwość magazynowania energii zarówno w formie konwencjonalnych paliw jak i w formie elektrochemicznej [6, 9, 10]. Pojazdy tego typu można ładować z sieci energetycznej podczas postoju, a zmagazynowaną energię elektryczną użyć na początku podróży [8, 10]. Gdy energia elektryczna zmagazynowana w akumula-torach zostanie wyczerpana, samochód automatycznie uruchamia silnik spalinowy, natomiast moduł elektryczny używany jest w tym czasie w sposób identyczny jak w pojazdach Full Hybrid. Akumulatory stosowane w tego typu pojazdach to głównie ogniwa litowo-jonowe, gdyż zapewniają one wystarczające gęstości energii i mocy, aby zasięg samochodów PHEV w trybie elektrycznym osiągał użyteczne wartości [6] (zasięg w trybie elektrycznym to około 40 km w przypadku Toytoy Prius PHEV [11] i 85 km dla Chevroleta Volt [12]).

SAMOCHÓD ELEKTRYCZNY

Samochody elektryczne (ang. *Battery Electric Vehicles*, BEV) w odróżnieniu od pojazdów hybrydowych nie posiadają konwencjonalnych silników o spalaniu wewnętrznym. Energia do ich zasilania pobierana jest w całości z pakietu ogni-w stanowiących akumulator. Rozwiązanie to pozwala na całkowitą eliminację emisji dwutlenku węgla podczas jazdy [3, 6, 9, 10]. W celu zwiększenia zasięgu wyposaża się je również w systemy odzyskiwania energii z hamowania. Z powodu rygorystycz-nych wymagań dotyczących grawimetrycznej i wolumetrycznej gęstości energii, jak również innych aspektów użytkowania (wymienionych w kolejnym punkcie), aku-mulatory zasilające pojazdy elektryczne bazują w znacznej większości na pakietach

ogniwi litowo-jonowych [6]. Dzięki eliminacji elementów wyposażenia związanych z konwencjonalnym silnikiem spalinowym możliwe stało się wyposażenie pojazdów elektrycznych w większe akumulatory niż w przypadku PHEV, co zapewnia im większy zasięg (średnio około 170 km w przypadku Nissana LEAF [3], 400 km w przypadku modeli Tesla Roadster S [3, 13]).

PODSUMOWANIE POWYŻSZYCH ROZWIĄZAŃ

Poniższa tabela poglądowo podsumuje zapotrzebowanie wyżej wymienionych typów pojazdów elektrycznych i hybrydowych pod względem wymaganych gęstości mocy i energii.

Tabela 1. Podsumowanie dotyczące wymagań gęstości mocy i energii stosowanych w samochodach wyposażonych w napęd elektryczny [6]

Table 1. Summary of energy and power densities in relations to various types of hybrid electric vehicles and battery electric vehicles [6]

Wymagania – typ pojazdu	Mild Hybrid	Full Hybrid	PHEV	BEV
Gęstość energii	niewielka	niewielka	średnia	duża
Gęstość mocy*	średnia	duża	duża	duża

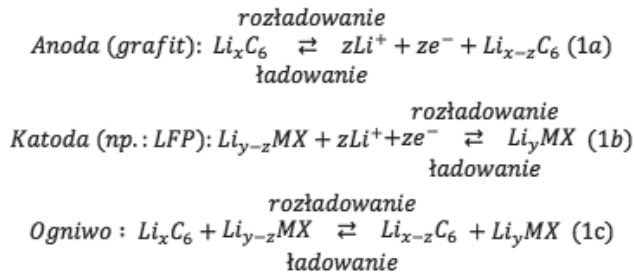
* określenie „niewielka” można by przypisać niewymienionemu w tabeli typowi Micro Hybrid.

Ponadto w celu lepszego zobrazowania porównań dotyczących pojemności wpływającej bezpośrednio na zasięg omawianych pojazdów elektrycznych, warto nadmienić, że średnie zużycie energii waha się między 0,12 a 0,19 kWh/km. Można zatem prosto obliczyć, że pojazd elektryczny zużywający średnio 0,16 kWh/km, charakteryzujący się bazową 70%-ową aktywną pojemnością ogniwi o nominalnym zasięgu 100km powinien mieć akumulator o pojemności około 23 kWh. Biorąc pod uwagę wydajność kulombowską rzędu 90%, pobierałby on z sieci około 18 kWh (proponowana cena energii elektrycznej na 2017 rok to 0,4986 zł/kWh +VAT [14]) podczas ładowania [3].

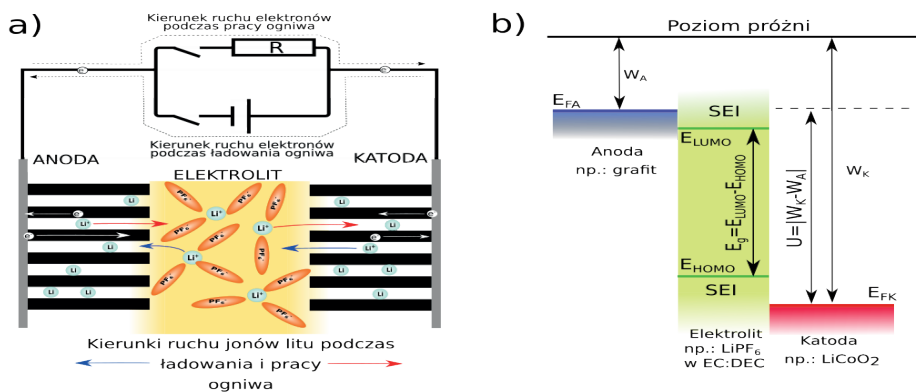
2. ZASADA DZIAŁANIA OGNIWI LITOWO-JONOWYCH

Zasada działania ogniwi litowo-jonowych opiera się na transporcie jonów litu pomiędzy elektrodami poprzez elektrolit oraz transporcie elektronów zewnętrznym obwodem, gdzie zdolne są do wykonania pracy (Równania 1a-c, Rys. 1a). Zamknięcie obwodu elektrycznego między kolektorami prądowymi ogniwa umożliwia dyfuzję jonów litu z materiału anodowego do katodowego, która jest procesem samorzutnym i odwracalnym. Następuje wtedy rozładowanie ogniwa, a prąd płynący przez zamknięty obwód może wykonać pracę – np.: zasilić silnik elektryczny. Przyłożenie odpowiedniego potencjału do kolektorów prądowych ogniwa wymusza

przepływ jonów litu oraz elektronów z materiału katodowego do anodowego – ładowanie ogniwa [7, 15, 16].



gdzie M jest metalem przejściowym, X tlenem lub polianionem, x , y i z są współczynnikami stechiometrycznymi przy założeniu że: $0 \leq x \leq 1$, $0 \leq y \leq 1$, $z \leq x$ oraz $z \leq y$, a LFP oznacza fosforan litowo-żelazowy o wzorze LiFePO_4 .



Rysunek 1. a) zasada działania ogniwa Li-ion, b) schemat poziomów energetycznych materiałów elektrodowych i elektrolitu

Figure 1. a) Li-ion battery working principle, b) energy levels of electrode materials and electrolyte

CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWYCH ELEMENTÓW AKTYWNYCH OGNIWA

Materiały elektrodowe stosowane w ogniwach litowo-jonowych powinny cechować się zdolnością interkalacji jonów litu do swojej struktury. Interkalacją określa się proces odwracalnej migracji jonów litu z otoczenia do wnętrza ziaren materiału aktywnego. Procesem do niego odwrotnym jest deinterkalacja. Ponadto, w celu minimalizacji oporu wewnętrznego ogniwa, materiały elektrodowe powinny charakteryzować się wysokimprzewodnictwem jonowym i elektronowym oraz dostatecznie krótkimi drogami dyfuzji jonów litu w celu uzyskania możliwie wysokich potencjalnych mocy ogniwa – są one proporcjonalne do strumienia jonów litu biorących udział w procesach interkalacji i deinterkalacji [15, 17].

Elektrolity powinny charakteryzować się wysokim przewodnictwem jonowym oraz niskim przewodnictwem elektronowym, aby zapobiegać wewnętrznemu zwarceniu ogniwa i wymuszać przepływ prądu zewnętrznym obwodem, gdzie jest on zdolny do wykonania pracy [7, 15, 18].

Istotnymi cechami, które należy rozważyć w przypadku projektowania ogniw litowo jonowych są również potencjały elektrod względem litu metalicznego oraz poziomy HOMO (ang. *Highest Occupied Molecular Orbital* – najwyższy obsadzony orbital molekularny) i LUMO (ang. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* – najniższy nieobsadzony orbital molekularny) elektrolitu, które wpływać będą między innymi na potencjał oraz stabilność pracy ogniwa w przypadku niewłaściwego użytkowania [18].

Materiał katodowy (o niskiej zawartości litu w przypadku naładowanego ogniwa) powinien mieć możliwie niski potencjał względem litu metalicznego, podczas gdy materiał anodowy (o wysokiej zawartości litu w przypadku naładowanego ogniwa) powinien mieć niższy lecz możliwie zbliżony potencjał do potencjału litu metalicznego. Taka struktura energetyczna materiałów elektrodowych pozwala na osiągnięcie maksymalnej różnicy potencjałów (napięcia ogniwa) oraz zapobiegnie wytrącaniu się metalicznego litu, który mógłby doprowadzić do wewnętrznego zwarcia ogniwa [18].

Ponadto poziomy HOMO i LUMO elektrolitu, w celu zapobiegania samorozładowaniu ogniwa, powinny znajdować się odpowiednio powyżej poziomu HOMO materiału katodowego i poniżej poziomu LUMO materiału anodowego. Z powodu możliwości powstawania warstwy stałego elektrolitu na granicy faz elektroda–elektrolit (ang. *Solid Electrolyte Interphase*, SEI) nie jest to wymóg konieczny, jednakże jego spełnienie pozwala na osiągnięcie większego poziomu bezpieczeństwa pracy ogniw w przypadku np.: uszkodzenia mechanicznego, na które narażone są akumulatory w zastosowaniach motoryzacyjnych [18, 19] (Rys. 1b).

POZOSTAŁE ELEMENTY AKUMULATORA

Do pozostałych elementów składowych akumulatora należą kolektory prądowe pełniące również funkcję podłoża pod warstwę materiału aktywnego, separatory zapobiegające mechanicznemu zwarceniu elektrod oraz obudowa zapewniająca szczelność konstrukcji, stanowiąca osłonę mechaniczną ogniwa i umożliwiającą przyłączenie zewnętrznego oporu [20]. Ponadto akumulatory charakteryzujące się dużymi pojemnościami i napięciami, czyli takie, które znajdują zastosowanie w zasilaniu pojazdów elektrycznych i hybrydowych wyposażonych w tryb elektryczny, muszą zostać wyposażone w system kontroli (ang. *Battery Management System*, BMS). Mechanizm ten odpowiada za pomiar najważniejszych parametrów poszczególnych pakietów ogniw w akumulatorze (np.: napięcia, poziomu naładowania, temperatury czy prądu ładowania) oraz zarządzanie systemami kontrolującymi te parametry w celu zapewnienia jak najbardziej optymalnych warunków pracy akumulatora.

Poprawnie działający BMS pozwala na korzystanie z akumulatora w sposób zapewniający jego dłuższą żywotność i wyższy poziom bezpieczeństwa w stosunku do akumulatora pozbawionego tego systemu [4, 21].

3. AKUMULATORY STOSOWANE W SAMOCHODACH ELEKTRYCZNYCH I HYBRYDOWYCH

KLUCZOWE PARAMETRY AKUMULATORA

Najważniejszymi parametrami elektrochemicznymi charakteryzującymi akumulator zasilający pojazd elektryczny i wpływającymi bezpośrednio na komfort użytkownika związany z jego zasięgiem oraz niezawodnością są między innymi pojemność, oferowana moc oraz zakres temperatur pracy. Wszystkie powyższe parametry zależą bezpośrednio od użytej kombinacji materiałów elektrodowych i elektrolitu [6].

Grawimetryczna i wolumetryczna pojemności akumulatora, określane odpowiednio w jednostkach Wh/kg i Wh/L, zależą bezpośrednio od napięcia ogniwa oraz gęstości upakowania mobilnych jonów litu w strukturze materiału elektrodowego (atom litu może zjonizować się oddając tylko jeden elektron, zatem w przypadku gęstości upakowania litu używa się jednostek mAh/g). Warto również nadmienić, że zwiększanie pojemności akumulatora realizowane poprzez zwiększanie ilości ogniw, przyczynia się do zwiększenia masy całkowitej pojazdu, a zatem zwiększenia zużycia energii podczas jazdy. Wynika z tego, że zależność zasięgu samochodu elektrycznego od pojemności jego akumulatora nie jest wprost proporcjonalna.

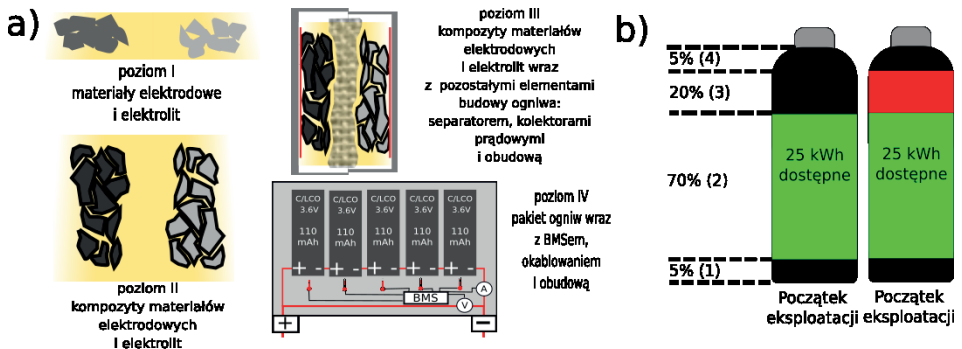
Na zakres temperatur pracy oraz maksymalne potencjały elektrod ogniwa wpływa bezpośrednio rodzaj zastosowanego elektrolitu. Elektrolitem najczęściej jest sól litu rozpuszczona w mieszaninie rozpuszczalników organicznych (np.: komercyjnie stosowana sól LiPF_6 rozpuszczona w mieszaninie węgla etylenu i dietylowęglanu) [7, 22].

BUDOWA AKUMULATORA I WYNIKAJĄCE Z NIEJ OGRANICZENIA POJEMNOŚCI

Akumulator zasilający pojazdy elektryczne zbudowany jest z hierarchicznie ułożonych elementów. Ogólnie jego budowę opisać można na czterech poziomach. Poziom pierwszy dotyczy materiału aktywnego charakteryzującego się dobrze określoną teoretyczną pojemnością (gęstością upakowania jonów litu, mAh/g). Poziom drugi obejmuje materiał elektrodowy – kompozyt materiału aktywnego z dodatkami mającymi na celu zwiększenie jego przewodnictwa i utrzymanie w zwartej formie na kolektorze prądowym. Poziom trzeci to ogniwo składające się z materiałów aktywnych – elektrod i elektrolitu oraz elementów biernych nie biorących bezpo-

średniego udziału w magazynowaniu energii – separatorów, obudowy, kolektorów prądowych. Na poziom czwarty składają się ogniwa wraz z BMSem oraz obudową akumulatora i okablowaniem. Każdy kolejny poziom zwiększa masę i objętość produktu końcowego, co powoduje spadek grawimetrycznej i wolumetrycznej gęstości energii akumulatora w stosunku do gęstości energii materiałów aktywnych, które stanowią jego główną część [6, 20] (Rys. 2a).

Obserwuje się około czterokrotny spadek grawimetrycznej gęstości magazynowanej energii (kWh/kg) w przypadku przejścia od poziomu pierwszego do czwartego. Szczegółowe rozważania dotyczące powyższego tematu znaleźć można w pracy Andre et al. [20].



Rysunek 2. a) cztery wyróżnione poziomy akumulatora, b) realistyczna realizacja wykorzystania akumulatora. (1) i (4) – pojemności zabezpieczające przed nadmiernym ładowaniem i rozładowaniem, (2) – pojemność aktywna, (3) – pojemność tracona podczas eksploatacji akumulatora

Figure 2. a) four distinguished battery levels, b) realistic implementation of battery capacity usage (1) and (4) – capacities, used to prevent overdischarge and overcharge, (2) – active capacity, (3) – capacity that is lost during battery exploitation

POZOSTAŁE OGRANICZENIA GĘSTOŚCI ENERGII AKUMULATORA

Poza ograniczeniem gęstości magazynowanej energii związanym z koniecznością stosowania elementów biernych akumulatora, na jego efektywną pojemność składają inne czynniki takie jak na przykład potrzeba zapobiegania przeładowaniu i całkowitemu rozładowaniu ogniwa czy zużycie akumulatora podczas pracy skutkujące zanikiem jego odwracalnej pojemności. Z powyższych powodów, jak również z potrzeby określenia gwarantowanego przebiegu pojazdu, producenci wprowadzają nadmiar ogniw, przez co część oferowanej pojemności może pozostawać nieużywana przy początkowej fazie eksploatacji akumulatora. Mimo spadku pojemności takiego akumulatora wywołanej zużyciem materiału, dolny limit przebiegu ciągle pozostaje osiągalny przez cały okres żywotności. Tego typu rozwiązanie jest nieefektywne z punktu widzenia bilansu energetycznego samochodu, jednakże pozwala na ścisłe zdefiniowanie minimalnej żywotności akumulatora i zasięgu pojazdu w przedziale czasowym sięgającym kilku lat [23] (Rys. 2b).

4. KONWENCJONALNE MATERIAŁY ELEKTRODOWE UŻYWANE W PRZEMYSŁE MOTORYZACYJNYM

Historia komercyjnie stosowanych ogniw litowo-jonowych sięga zaledwie lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, kiedy zostały one wprowadzone na rynek jako elementy zasilające przenośne urządzenia elektroniczne [7]. Z biegiem lat, oprócz pierwotnie używanego systemu na bazie tlenku litowo-kobaltowego i grafitu w użyciu pojawiły się inne materiały elektrodowe oferujące poprawę wybranych parametrów ogniw [24].

KOMERCYJNIE STOSOWANE MATERIAŁY KATODOWE

Związki chemiczne stosowane jako materiały katodowe w zastosowaniach związanych z elektromobilnością to głównie tlenki metali przejściowych – kobaltu, niklu oraz manganu a także polianionowy materiał – fosforanem litowo-żelazowym [20].

Historycznie najstarszym materiałem katodowym używanym komercyjnie jest warstwowy tlenek litowo-kobaltowy, który jednak nie jest powszechnie stosowany w pojazdach elektrycznych i hybrydowych, ze względu na obecność kobaltu, który charakteryzuje się toksycznością oraz wysoką ceną. Wraz z rozwojem warstwowych tlenków w zastosowaniach elektrochemicznych zainteresowanie skupiło się na zastąpieniu lub podstawieniu atomów kobaltu pierwiastkami mniej toksycznymi i tańszymi, np.: manganem lub niklem [17].

Spinel litowo-manganowy (LMO, LiMn_2O_4) charakteryzuje się wysokim potencjałem względem litu metalicznego wynoszącym 4,1 V, jednakże niewielką odwracalną grawimetryczną pojemnością – 120 mAh/g, co pozwala osiągnąć około 500 Wh/kg. Powyższa wartość limituje jego zastosowania w samochodach elektrycznych i hybrydowych o dużym zasięgu, nie jest on jednakże wykluczony z zastosowań komercyjnych. Do jego zalet należy niska cena związana z powszechnością materiałów i stabilność termiczna. Podczas użytkowania LMO należy jednak wziąć pod uwagę spadek odwracalnej pojemności wywołany rozpuszczalnością jonów manganu w elektrolicie w podwyższonych temperaturach [20, 25].

Nieznacznie większą grawimetryczną gęstością energii charakteryzuje się fosforan litowo-żelazowy (LFP, LiFePO_4). Dla tego materiału wynosi ona 580 Wh/kg, co zawdzięcza większej pojemności w stosunku do LMO – 170 mAh/g oraz mniejszemu potencjałowi względem litu metalicznego – około 3,45 V. Do jego wad należą niskie przewodnictwo jonowe oraz elektronowe, są one jednak kompensowane. Niskie przewodnictwo jonowe przez zmniejszenie rozmiaru ziaren, co ogranicza drogę dyfuzji jonów litu, a niskie przewodnictwo elektronowe przez stosowanie przewodzących dodatków węglowych [20, 26]. Podobnie jak w przypadku spinelu litowo-manganowego, zaletami LFP są stabilność termiczna i powszechność występowania materiałów do jego syntezy co wpływa pozytywnie na jego cenę [26].

Oprócz LMO oraz LFP, komercyjnie używanymi materiałami katodowymi są również: NMC-111 ($\text{Li}_{1.1}[\text{Ni}_{0.33}\text{Mn}_{0.33}\text{Co}_{0.33}]\text{O}_2$), oraz NCA ($\text{Li}[\text{Ni}_{0.80}\text{Co}_{0.15}\text{Al}_{0.05}]\text{O}_2$). Z powodu zawartości jonów kobaltu oraz niklu, materiały te są droższe od wyżej wymienionych materiałów elektrodowych, jednakże pozwalają na osiągnięcie gramometrycznych gęstości energii odpowiednio około 600–650 i 700–750 Wh/kg na poziomie materiału aktywnego, mimo teoretycznej pojemności rzędu 270 mAh/g i napięć zbliżonych do napięcia LMO i wynoszącego około 4,1 V. W przypadku tych materiałów obecne są również procesy degradacji, na które składają się rozpuszczanie jonów metali przejściowych w elektrolicie, przemiany fazowe oraz utlenianie elektrolitu związane z wysokim potencjałem tych materiałów [20].

KOMERCYJNIE STOSOWANE MATERIAŁY ANODOWE

Obecnie najpowszechniej stosowanym materiałem anodowym w przypadku ogniw litowo-jonowych jest grafit. Wynika to z wielu powodów, z których najistotniejszymi wydają się być niska cena, łatwość obróbki oraz powszechność występowania [6, 15]. Do jego zalet pod względem elektrochemicznym zaliczyć można teoretyczne pojemności gramometryczną i wolumetryczną wynoszące odpowiednio 372 mAh/g oraz 830 Ah/L, jak również potencjał względem litu metalicznego o wartości 0,1 V, co wystarcza aby zapobiec wydzielaniu się metalicznego litu mogącego zewrzeć elektrody wewnątrz ogniwa, a jednocześnie w niewielkim stopniu obniża potencjał pracy ogniwa [7, 15].

Mechanizm działania anody grafitowej polega na dyfuzji jonów litu pomiędzy płaszczyzny grafenowe, co jest możliwe dzięki słabym oddziaływaniom interkalujących jonów z warstwami grafenowymi. Hybrydyzacja sp^2 atomów węgla umożliwia przewodnictwo elektronowe wymagane w przypadku pracy ogniwa [15].

4. ALTERNATYWNE MATERIAŁY ELEKTRODOWE DLA AKUMULATORÓW LITOWO-JONOWYCH

Eksplloatowane obecnie systemy ogniw litowo-jonowych, bazujące na tlenkach warstwowych lub materiałach polianionowych wymienionych w poprzednim punkcie stosowanych jako materiałach katodowych oraz graficie jako materiale anodowym, charakteryzują się jednakże zbyt niskim poziomem bezpieczeństwa, stabilności pracy czy gęstością magazynowanej energii w stosunku do swojej ceny, masy i wielkości aby zapewnić konkurencyjność samochodów elektrycznych wobec pojazdów zasilanych konwencjonalnie. Z tego powodu zaistniała potrzeba dalszego rozwoju zarówno materiałów aktywnych, jak i elementów biernych akumulatorów, tak aby umożliwić masową produkcję samochodów elektrycznych o podobnych możliwościach i cenie co samochody o spalaniu wewnętrznym [15].

ALTERNATYWNE MATERIAŁY KATODOWE

Materiały katodowe są głównym czynnikiem limitującym wydajność ogniwa, zarówno pod względem elektrochemicznym – mają one zwykle niższe grawimetryczne i wolumetryczne pojemności niż materiały anodowe, a ponadto oferują zwykle niższe gęstości prądu – jak i cenowym, gdyż z powodu zawartości pierwiastków takich jak kobalt czy nikiel są one droższe niż materiały anodowe bazujące na węglu [3]. Wyróżnić można dwie drogi prowadzące do uczynienia ich bardziej efektywnymi i przystępnymi dla masowego rynku. Pierwszą z nich jest tworzenie nanokompozytów wraz z kontrolą ich parametrów fizykochemicznych takich jak wielkość ziaren, porowatość, przewodnictwo elektronowe czy obecność domieszek. Drugą drogą jest poszukiwanie nowych materiałów katodowych o polepszonych parametrach pracy takich jak m.in. pojemność, wśród których bardzo istotnymi wydają się być materiały posiadające w swoim składzie stechiometrycznym więcej niż jeden swobodnie interkalujący do struktury jon litu, oferujące reakcje wieloelektronowe [20].

NANOKOMPOZYTOWE MATERIAŁY KATODOWE

W przypadku LiFePO_4 redukcja rozmiarów ziaren materiałów aktywnych pozwala na zmianę sposobu interkalacji jonów litu z mechanizmu opierającego się na współlistnieniu dwóch faz na mechanizm, w którym całe ziarno bierze udział w reakcji w fazie stałej przechodząc transformację z fazy o niskiej zawartości litu do fazy o wysokiej zawartości litu. Dzięki temu możliwe jest otrzymywanie stabilnie i efektywnie działającego materiału przy większych prądach ładowania i rozładowania [15]. Ponadto brak segregacji objętości ziaren na fazy o niskiej i wysokiej zawartości litu eliminuje pętlę histerezy w przypadku wysokich prądów ładowania i rozładowania (odpowiadających czasom ładowania i rozładowania rzędu 25 h) [27, 28].

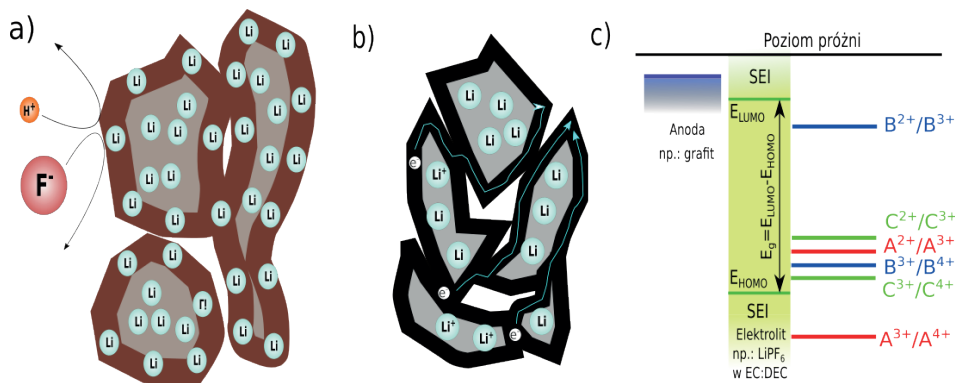
Zmniejszenie rozmiarów ziaren do skali nanometrycznej wraz z kontrolą ich morfologii pozwala na skracanie dróg dyfuzji, a przez to łatwiejszy proces interkalacji, który jest szczególnie istotny w przypadku materiałów katodowych o niskim i anizotropowym przewodnictwie jonowym, takich jak na przykład LFP [15].

Ulepszenie parametrów elektrochemicznych materiałów katodowych możliwe jest również poprzez tworzenie struktury rdzeń-powłoka (ang. *core-shell*) – pokrycie ziaren materiału aktywnego odpowiednio zaprojektowaną warstwą. Stosowane powłoki mogą pełnić różne funkcje, np.: zabezpieczać materiał aktywny przed zgubnym wpływem reakcji zachodzących na wyeksponowanej przez nanostrukturyzację powierzchni [19], zwiększyć przewodnictwo materiału katodowego w przypadku materiałów aktywnych o niskim przewodnictwie elektronowym [27, 29] lub zapewnić buforową objętość mającą na celu relaksację naprężeń wywołanych zmianą objętości materiału aktywnego podczas pracy ogniwa [15].

Pierwszą z wymienionych funkcji realizować można poprzez pokrycie ziaren materiału aktywnego cienką warstwą ceramiczną (np.: Al_2O_3 lub ZnO), której grubość nie przekracza kilku nanometrów. Takie rozwiązanie pozwala na ochronę materiału rdzenia przed szkodliwym działaniem elektrolitu, który może rozpuszczać jony metali przejściowych tworząc defekty w strukturze materiału aktywnego, co negatywnie wpływa na jego odwracalną pojemność [15, 19, 29]. W przypadku projektowania i pokrywania materiału katodowego warstwą ceramiczną należy jednak pamiętać o elektrycznie izolującej naturze ceramiki, która w przypadku zbyt szczelnych i grubych warstw może izolować materiał aktywny od kolektora elektrycznego oraz w znacznym stopniu utrudniać interkalację jonów litu. Jest to przyczyną trudności z otrzymywaniem funkcjonalnych pokryć ceramicznych na dużą skalę [15, 29].

Funkcja ochronna może być również realizowana poprzez powłoki z bardziej odpornych na negatywne skutki działania elektrolitu materiałów aktywnych. Tego typu powłoka, w przeciwieństwie do wcześniej omawianych warstw ceramicznych, daje dodatkowy wkład do pojemności materiału oraz w mniejszym stopniu limituje dyfuzję jonów litu do rdzenia kompozytu [19, 20, 29] (Rys. 2a).

Funkcje drugą i trzecią – zapewnienie przewodnictwa oraz relaksację naprężeń wywołanych pracą materiału aktywnego – pełnić może przewodząca warstwa węglowa [31] (Rys. 2b). Jest to mezoporowata, amorficzna struktura zbudowana z płaszczyzn grafitu o grubości kilku nanometrów na powierzchni ziaren materiału aktywnego zdolna do dyfuzji jonów litu oraz transportu elektronów z powierzchni ziaren materiału aktywnego do kolektora prądowego [26]. Zastosowanie jej jako powłoki wokół nanoziaren fosforanu litowo-żelazowego (LFP) o bardzo niskim przewodnictwie właściwym umożliwiło otrzymanie nanokompozytu charakteryzującego się wysoką pojemnością przy dużych prądach rozładowania [30]. Jest to materiał o predyspozycjach do zasilania pojazdów Full Hybrid i Plug-In Hybrid.



Rysunek 3. Struktury rdzeń-powłoka a) powłoka z zabezpieczającego materiału aktywnego, b) powłoka z przewodzącej warstwy węglowej. c) Schemat poziomów energetycznych wieloelektronowego materiału katodowego. Warianty A i B – zbyt wysoki lub zbyt niski potencjał jednej z par stopni utlenienia metalu, wariant C – możliwa realizacja reakcji wieloelektronowej

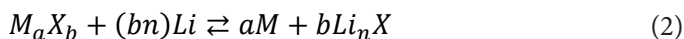
Figure 3. Core-shell structures, a) shell made of protecting type of active material, b) shell made of conductive carbon layer. c) Energy levels of multi-electron cathode material. Variants A and B – too high or too low potential of one pair of oxidative states of metal, variant C – possible realisation of multi-electron reaction

MATERIAŁY KATODOWE OFERUJĄCE REAKCJE WIELOELEKTRONOWE

Na pojemność właściwą materiału katodowego wpływa stosunek ilości jonów litu do masy, zatem alternatywną strategią do zmniejszania masy cząsteczkowej materiału katodowego jest zwiększanie ilości jonów litu zdolnych do interkalacji – zwiększenie ilości elektronów biorących udział w reakcji. Istnieją dwa podejścia pozwalające zrealizować powyższy cel [15]. Pierwszym z nich jest wykorzystanie związków zdolnych do interkalacji więcej niż jednego jonu litu. Zaprojektowanie tego typu materiału katodowego jest jednak trudne, gdyż oprócz wcześniej omówionych wymagań stawianych tym materiałom musi on spełniać dodatkowe dwa. Metal przejściowy musi być w stanie przyjmować 3 stopnie utlenienia (II, III, IV) oraz potencjały redoksove par M^{2+}/M^{3+} oraz M^{3+}/M^{4+} muszą być odpowiednio wysokie aby maksymalizować gęstość energii i jednocześnie niższe niż maksymalny potencjał katody wyznaczony przez elektrolit. Zbyt niski potencjał pary M^{2+}/M^{3+} spowoduje niemożność stosowania danego materiału jako katody (np.: V^{2+}/V^{3+}). W innym wypadku potencjał pary M^{3+}/M^{4+} może być zbyt wysoki dla obecnie używanych elektrolitów (np.: w przypadku Co lub Cr) [20] (Rys. 3c). Istnieją jednakże materiały spełniające powyższe wymagania, do tej grupy należy między innymi krzemian litowo-manganowy (LMS, Li_2MnSiO_4). Mimo znakomitej teoretycznej pojemności (330 mAh/g) LMS oraz dużych gęstości energii rzędu 1300 Wh/kg i 4000 Wh/L materiał ten nie może jeszcze być używany komercyjnie z powodu niestabilności

strukturalnej powodującej znaczne obniżenie odwracalnej pojemności po kilku cyklach pracy [20, 32].

Drugą strategią jest stosowanie zupełnie innego mechanizmu opierającego się na redukcji metalu przejściowego do jego metalicznego stanu według równania (równanie 2):



gdzie M jest metalem przejściowym, X jest anionem (np.: F, P, S...), n jest stopniem utlenienia anionu, a a i b są współczynnikami stechiometrycznymi materiału elektrodowego.

Przykładami katod działających według powyższego równania reakcji są FeF_3 , CoF_2 lub NiF_2 . Ten typ materiałów katodowych charakteryzuje się dużymi oferowanymi pojemnościami (nawet do 700 mAh/g, co zawdzięcza reakcjom wieloelektrowym), stabilnością termiczną oraz niskim kosztem otrzymywania. Do jego wad należą niskie przewodnictwo elektronowe i jonowe, reorganizacja struktury i duże zmiany objętości podczas pracy [20].

ALTERNATYWNE MATERIAŁY ANODOWE

Redukcja masy i objętości materiału anodowego w stosunku do całości masy i objętości ogniwa również będzie miała pozytywny wpływ na gęstość energii magazynowanej w akumulatorze. Wśród kierunków rozwoju materiałów anodowych wyróżnić można kilka głównych nurtów. Należą do nich: optymalizacja anod na bazie litu metalicznego [3], tworzenie nanokompozytowych materiałów anodowych, oraz poszukiwanie nowych materiałów np.: materiał anodowy oparty na tlenku tytanu [15].

ANODA NA BAZIE LITU METALICZNEGO

Anoda na bazie metalicznego litu, z powodu niskiej gęstości tegoż materiału, charakteryzuje się dużą teoretyczną grawimetryczną pojemnością (3680 mAh/g) co umożliwi znaczną redukcję masy ogniwa, a zatem poprawienie gęstości magazynowanej energii akumulatora. Mimo prób wprowadzenia na rynek akumulatorów z anodą litową, musiały one zostać wycofane ze względu na niewystarczające parametry bezpieczeństwa tych ogniw, co wywołane było niepożądanymi reakcjami zachodzącymi na anodzie – pojawianiem się litowych struktur dendrytycznych mogących doprowadzić do wewnętrznego zwarcia ogniwa, a w konsekwencji nawet do wybuchu [7]. Anoda bazująca na metalicznym litie jest szczególnie istotna w przypadku konstrukcji ogniw litowo-powietrznych oraz litowo-siarkowych oferujących jedne z największych gęstości energii obecnie dostępnych dla ogniw elektrochemicznych [3].

NANOKOMPOZYTOWE MATERIAŁY ANODOWE

Krzem z powodu swojej dostępności, niskiej ceny oraz bardzo dużej zdolności do odwracalnego przyłączania jonów litu sięgającej 4,4 (wartość teoretyczna) i 3,75 (wartość praktyczna) moli litu na 1 mol krzemu, co jest równoważne odpowiednio około 4200 mAh/g i 3500mAh/g [15, 33], jest jednym z najważniejszych kandydatów na przyszły materiał anodowy [33]. Jednakże, jak dowiedziono, podczas interkalacji jonów litu do struktury krzemu następuje jego amorfizacja i podział fazowy, które mogą negatywnie wpływać na jego pojemność i wydajność kulombowską [15, 33]. Ponadto, kolejną wadą tego materiału jest duży iloraz objętości fazy o wysokiej zawartości litu w stosunku do fazy o niskiej zawartości litu sięgający powyżej 300% [33, 34]. Może to być przyczyną powstawania naprężeń w materiale elektrodowym, co z kolei skutkuje jego pękaniem i ostatecznie utratą efektywnie pracującego materiału anodowego. Aby temu zaradzić stosuje się nanometryczne cząstki krzemu, gdyż one lepiej przenoszą naprężenia, zatopione w matrycach na bazie węgla zdolnych do pochłaniania zmian objętości związanych z pracą nanocząstek krzemu [15, 34]. Ponadto stosowanie matryc węglowych pozwala na wzbogacenie układu o dodatkową pojemność jonów litu. Innym podejściem jest umieszczenie nanocząstek krzemu w przestrzeniach pomiędzy płaszczyznami grafenowymi. Podobnie jak w przypadku poprzedniego rozwiązania, płaszczyzny grafenowe zapewnią dodatkową pojemność, relaksację naprężeń wywołanych zmianą objętości oraz przewodnictwo elektronowe niezbędne do pracy anody [35].

Innymi pierwiastkami zdolnymi do pracy w podobny do krzemu sposób są cyna oraz german. Z powodu podobnych do stopu krzemu z litem stechiometrii oraz ich większej masy osiągają one pojemności rzędu odpowiednio około 960 mAh/g dla cyny i 1600 mAh/g dla germanu [15, 33].

MATERIAŁY ANODOWE NA BAZIE TLENKU TYTANU (LTO)

Tlenki metali przejściowych zdolne do interkalacji jonów litu mogą również służyć jako anody w przypadku ogniw litowo-jonowych. W takim przypadku istotnym jest aby spełniały one warunek wartości potencjału odpowiadający materiałom anodowym. Jednym z przykładów materiałów tlenkowych znajdujących zastosowanie jako materiał anodowy jest tlenek litowo-tytanowy o wzorze sumarycznym $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ w przypadku fazy o niskiej zawartości litu i $\text{Li}_7\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ w przypadku fazy o wysokiej zawartości litu [15, 33]. Jak widać z powyższych wzorów, materiał ten zdolny jest do interkalacji aż trzech moli jonów litu na jeden mol fazy o niskiej zawartości litu, co odpowiada pojemności około 170 mAh/g [15, 33]. Potencjał LTO względem litu (około 1,5 V [2, 15, 33]) ma wartość większą niż potencjał grafitu, przez co ogranicza napięcie, a zatem i gęstość energii całego ogniwa, jednakże charakteryzuje się dobrymi parametrami żywotności i bezpieczeństwa co umożliwiło jego zastosowanie komercyjne [2, 15] (Honda Fit EV) [19]. Warto również nad-

mienić, że materiał ten cechuje się również brakiem znaczących różnic w objętości faz o wysokiej i niskiej zawartości litu przez co umożliwia eksploataowanie go przy dużych prądach [15].

6. SATYSFAKCJA Z UŻYTKOWANIA SAMOCHODÓW ELEKTRYCZNYCH

Można się spodziewać, że zalety samochodów hybrydowych, szczególnie w przypadku PHEV, czyli łączących plusy zarówno samochodów konwencjonalnych jak i elektrycznych, w znacznym stopniu przeważają nad ich wadami. W przypadku samochodów elektrycznych (BEV) sytuacja wydaje się nie być tak oczywista, gdyż do grona ich wad należy również znacznie niższy zasięg takiego pojazdu w stosunku do samochodu z silnikiem o spalaniu wewnętrznym, co w połączeniu z wyższą ceną może powstrzymać konsumentów od inwestycji w samochód tego typu.

Jednym z państw z najwyższym odsetkiem samochodów elektrycznych na jednego mieszkańca jest Norwegia. Sytuacja ta wykreowana została przez norweską politykę, sprzyjającą takim inwestycjom poprzez znaczne ulgi zarówno finansowe np.: niższy podatek przy kupnie samochodu elektrycznego oraz ułatwieniami podróży np.: możliwość korzystania z pasów przeznaczonych do transportu zbiorowego podczas jazdy samochodem [36]. Jak przedstawiono w pracy podsumowującej wyniki ankiety przeprowadzonej wśród norweskich właścicieli samochodów elektrycznych opracowanej przez Haugnelanda i Kvisle [36], statystycznym posiadaczem samochodu elektrycznego jest zadowolony z zakupu BEV ojciec rodziny, posiadający wyższe wykształcenie i zarobki. Jest to związane z większym początkowym kosztem inwestycji spowodowanym między innymi brakiem rynku wtórnego samochodów elektrycznych. Statystycznie najczęściej kupowanym modelem jest Nissan LEAF. Ładowanie pojazdów odbywa się głównie w gospodarstwach domowych lub w pracy, rzadziej w publicznych stacjach ładowania. Z powodu ograniczonego zasięgu pojazdy elektryczne wykorzystywane są na co dzień i na krótkie dystanse, a w przypadku wyjazdów dalszych i wakacyjnych używany jest drugi samochód – posiadający napęd konwencjonalny. Zdaniem posiadaczy samochodów elektrycznych zwiększenie zasięgu oraz przewidywalna polityka związana z popularyzacją samochodów elektrycznych są kluczowymi czynnikami wpływającymi na decyzję czy warto zainwestować w samochód elektryczny [36].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Campillo, N. Ghaviha, N. Zimmerman, E. Dahlquist, *Flow batteries use potential in heavy vehicles*, IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE, Esars, 2015.
- [2] B. Scrosati, J. Garche, *J. Power Sources*, 2010, **195**, 2419.
- [3] O. Gröger, H.A. Gasteiger, J.-P. Suchsland, *J. Electrochem. Soc.*, 2015, **162**, A2605.
- [4] A. Opitz, P. Badami, L. Shen, K. Vingaroban, A.M. Kannan, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **68**, 685.

- [5] A. Cunha, F.P. Brito, J. Martins, N. Rodrigues, V. Monteiro, J.L. Afonso, P. Ferreira, *Energy*, 2016, **115**, 1478.
- [6] P. Miller, *Johnson Matthey Technol. Rev.*, 2015, **59**, (1), 4.
- [7] M. Bakierska, A. Chojnacka, *Wiad. Chem.*, 2014, **68**, 855.
- [8] H.S. Das, C.W. Tan, A.H.M. Yatim, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, 2017, **76**, 268.
- [9] www.fueleconomy.gov [online, dostęp: 08.05.2017].
- [10] www.afdc.energy.gov [online, dostęp: 08.05.2017].
- [11] www.toyota.com/priusprime [online, dostęp: 08.05.2017].
- [12] www.chevrolet.com/volt-electric-car [online, dostęp: 08.05.2017].
- [13] www.tesla.com [online, dostęp: 08.05.2017].
- [14] Informacja Prezesa Urzędu Regulacji Energetyki nr 22/2017, [online, dostęp: 16.05.2017, www.ure.gov.pl].
- [15] C.M. Hayner, X. Zhao, H.H. Kung, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, 2012, **3**, 445.
- [16] M. Winter, J.O. Besenhard, M.E. Spahr, P. Novák, *Adv. Mater.*, 1998, **10**, 725.
- [17] M.S. Whittingham, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 4271.
- [18] Y.B. Goodenough, Y. Kim, *Chem. Mater.*, 2010, **22**, 587.
- [19] C.M. Julien, A. Mauger, H. Groult, K. Zaghbi, *Thin Solid Films*, 2014, **572**, 200.
- [20] D. Andre, S.-J. Kim, P. Lamp, S.F. Lux, F. Maglia, O. Paschos, B. Stiaszny, *J. Mater. Chem. A*, 2015, **3**, 6709.
- [21] L. Lu, X. Han, J. Li, J. Hua, M. Ouyang, *J. Power Sources*, 2013, **226**, 272.
- [22] D. Aurbach, Y. Talyosef, B. Markovsky, E. Markevich, E. Zinigrad, L. Asraf, J.S. Gnanaraj, H.-J. Kim *Electrochim. Acta*, 2004, **50**, 247.
- [23] www.batteryuniversity.com, BU-1003: Electric Vehicle (EV), [online, dostęp: 10.05.2017].
- [24] Z.Li, D.Zhang, F.Yang, *J. Mater. Sci.*, 2009, **44**, 2435.
- [25] O.K. Park, Y. Cho, S. Lee, H.-C. Yoo, H.-K. Song, J. Cho, *Energy Environ. Sci.*, 2011, **4**, 1621.
- [26] M. Molenda, M. Świętosławski, A. Milewska, M.M. Zaitz, A. Chojnacka, B. Dudek, *R. Dziembaj Solid State Ionics*, 2013, **251**, 47.
- [27] W.C. Chueh, F.E. Gabaly, J.D. Sugar, N.C. Bartelt, A.H. McDaniel, K.R. Fenton, K.R. Zavadil, T. Tyliszczak, W. Lai, K.F. McCarty, *Nano Lett.*, 2013, **13**, 866.
- [28] V. Srinivasan, J. Newman, *Electrochem. Solid-State Lett.*, 2006, **9**, A110.
- [29] D. Zuo, G. Tian, X. Li, D. Chen, K. Shu, *J. Alloys Compd.*, 2017, **706**, 24.
- [30] J. Song, B. Sun, H. Liu, Z. Ma, Z. Chen, G. Shao, G. Wang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, **8**, 15225.
- [31] Y.-X. Li, Z.-L. Gong, Y. Yang, *J. Power Sources*, 2007, **174**, 528.
- [32] R. Chen, R. Luo, Y. Huang, F. Wu, L. Li, *Adv. Sci.*, 2016, **3**, 1600051.
- [33] S. Goriparti, E. Miele, F. De Angelis, E. Di Fabrizio, R.P. Zaccaria, C. Capiglia *J. Power Sources*, 2014, **257**, 421.
- [34] J. Park, G.-P. Kim, I. Nam, S. Park, J. Yi, *Nanotechnology*, 2013, **24**, 25602.
- [35] X. Zhao, C.M. Hayner, M.C. Kung, H.H. Kung, *Adv. Energy Mater.*, 2011, **1**, 1079.
- [36] P. Haugneland, H.H. Kvisle, Norwegian electric car user experiences, EVS27 International Battery, Hybrid and Fuel Cell Electric Vehicle Symposium, Barcelona 2013.

ZASTOSOWANIA BIOLOGICZNE TETRAZOLI I ICH POCHODNYCH

BIOLOGICAL APPLICATIONS OF TETRAZOLES AND THEIR DERIVATIVES

Agata Olszewska^{1*}, Weronika Strzemppek^{2,3}

¹ *Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii, Zespół Chemii Koordynacyjnej,
ul. Ingardena 3, 30-060 Kraków*

² *Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii,
Zespół Katalizy i Fizykochemii Ciała Stałego,
ul. Ingardena 3, 30-060 Kraków*

³ *Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
Wydział Farmacji, Katedra Farmakobiologii,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków*

**e-mail: agata.mrowiec@doctoral.uj.edu.pl*

*Praca wyróżniona w konkursie Krakowskiego Oddziału PTChem na konferencji
studenckiej Horyzonty Nauki – Forum prac Dyplomowych 2017*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Właściwości przeciwbakteryjne
2. Właściwości przeciwgrzybicze
3. Właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe
4. Właściwości przeciwnowotworowe
5. Właściwości przeciwdrgawkowe
6. Właściwości przeciwpasożytnicze

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Agata Olszewska jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Pracuje jako doktorantka w Zakładzie Chemii Nieorganicznej w Zespole Chemii Koordynacyjnej UJ w Krakowie. Jej zainteresowania naukowe dotyczą syntezy i badania właściwości nowych związków koordynacyjnych z metalami bloku d, w tym materiałów wysokoenergetycznych. Szczególną uwagę poświęca badaniom możliwej koordynacji tetrazoli oraz ich pochodnych do centrum metalicznego, które stanowią tematykę pracy doktorskiej.



Mgr Weronika Strzemppek jest studentką studiów III stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Swoje badania realizuje z Zespole Katalizy i Fizykochemii Ciała Stałego Wydziału Chemii UJ oraz w Zakładzie Cytobiologii Katedry Farmakobiologii Collegium Medicum UJ. Jej główne zainteresowania naukowe dotyczą właściwości oraz zastosowań biologicznych materiałów MOF.

ABSTRACT

Due to the wide range of applications of tetrazoles, in recent years the number of publications and patents describing the synthesis, structural and physicochemical studies of compounds that contain tetrazole fragments in their structure has increased significantly [1].

Tetrazoles are unique compounds containing some of the most electron deficient aromatic rings so that they have one of the highest electron affinity [3]. They also have a whole range of coordination possibilities from simple monodentate ligands to complex polymer systems in which several of nitrogen atoms per tetrazole molecule are involved in the metal coordination. The presence of the metal allows a much wider application, combining the simple geometries and properties of organic compounds with the wealth of structure and properties of the metals.

The discussed heterocyclic compounds are not only the most modern high energetic materials for military purposes [5], but also fungicides [6], herbicides [7], a promising component in many modern therapies [8] and drugs [11] (e.g. derivatives of indomethacin, drug for arthritis [1]). One of the most important fields in which tetrazoles and their derivatives are widely used is medicinal chemistry. Because of their high physiological activity and low toxicity, they are versatile in both biochemical and pharmaceutical applications [9]. Moreover, different compounds containing tetrazoles have antimicrobial (Fig. 1) [11, 13–17], antifungal (Fig. 2) [18–20], antiparasitic (Fig. 13–16) [34–36], antiviral (Fig. 17–19) [37–41], analgesic and anti-inflammatory (Fig. 3, 4) [17, 21–24], anti-epileptic, anticonvulsant (Fig. 10–13) [30–33], antihypertensive, antitumor (Fig. 5–9) [25–29], antidiabetic and other properties [12]. This article is a review of the selected tetrazoles and their derivatives in terms of their biological applications.

Keywords: tetrazoles, tetrazoles derivatives, biological applications

Słowa kluczowe: tetrazole, pochodne tetrazoli, zastosowania biologiczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A 549	– ludzka linia komórkowa gruczolakoraka płuc (ang. <i>human epithelial lung carcinoma</i>)
A2780	– ludzka linia komórkowa raka jajnika (ang. <i>human ovarian carcinoma</i>)
AT	– aminotransferaza (ang. <i>aminotransferase</i>)
DNA	– kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DU 145	– ludzka linia komórkowa nowotworu prostaty (ang. <i>human prostate carcinoma</i>)
ED ₅₀	– średnia dawka efektywna (ang. <i>median effecting dose</i>)
GABA	– kwas γ -aminomasłowy (ang. <i>γ-aminobutyric acid</i>)
HCV	– wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HD ₅₀	– dawka wywołująca pożądany efekt terapeutyczny dla połowy badanej populacji (ang. <i>effective dose</i>)
HeLa	– ludzka linia komórkowa raka szyjki macicy (ang. <i>human epithelial cervix adenocarcinoma</i>)
HepG2	– ludzka linia komórkowa nowotworu wątroby (ang. <i>human liver hepatocellular carcinoma</i>)
HIV	– ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
IC ₅₀	– stężenie inhibitora hamujące w 50% funkcje biologiczne i biochemiczne organizmów) (ang. <i>inhibitory concentration</i>)
komórki NK	– naturalni zabójcy (ang. <i>Natural Killer</i>)
LD ₅₀	– dawka powodująca zgon połowy osobników (ang. <i>lethal dose</i>)
MCF7	– ludzka linia komórkowa gruczolakoraka piersi (ang. <i>human epithelial breast adenocarcinoma</i>)
MTX	– metotreksat (ang. <i>methotrexate</i>)
NMDA	– kwas N-metylo-D-asparaginowy
PI	– indeks bezpieczeństwa (ang. <i>protective index</i>)
RAW 264.7	– mysie makrofagi krwi (ang. <i>murine macrophage from blood</i>)
RNA	– kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
scPTZ	– test podskórnego pentylenotetrazolu (ang. <i>subcutaneous pentylenetetrazole test</i>)
TD ₅₀	– dawka wywołująca toksyczność u połowy osobników (ang. <i>toxic dose</i>)
test MES	– test maksymalnego elektrowstrząsu (ang. <i>maximal electroshock seizure test</i>)

TMV	- wirus mozaiki tytoniowej (ang. <i>tobacco mosaic virus</i>)
TS	- syntaza tymidyłanowa (ang. <i>thymidylate synthetase</i>)
W1L2	- ludzka linia komórkowa limfoblastów (ang. <i>human lymphoblastoid</i>)

WPROWADZENIE

Ze względu na szeroki zakres zastosowania tetrazoli, w ostatnich latach ilość publikacji i patentów opisujących syntezy, badania strukturalne i fizykochemiczne związków, które zawierają w swej strukturze fragmenty tetrazoli, znacząco wzrosła [1]. Tetrazole to krystaliczne ciała stałe barwy od białej do jasnożółtej o słabym charakterystycznym zapachu. Są rozpuszczalne w wodzie i alkoholu. Heterocykliczny pięcioatomowy pierścień tetrazolu o wzorze sumarycznym CN_4H_2 zawiera dwa wiązania podwójne oraz cztery atomy azotu, które stanowią aż osiemdziesiąt procent całkowitej masy cząsteczki. Jest to najwyższa wartość dla stabilnych podstawionych układów heterocyklicznych [2]. Z uwagi na obecność kilku atomów azotu tetrazole posiadają charakter kwasowy. Dodatkowo ulegają elektrofilowemu, a także nukleofilowemu podstawieniu. Tetrazole nie występują naturalnie w przyrodzie.

Tetrazole to związki zawierające silnie elektronowo-deficytowe pierścienie aromatyczne czego konsekwencją jest wysokie powinowactwo elektronowe [3]. Koordynacja poliazotowych związków do centrum metalicznego stanowi nie tylko pośredni etap w ich syntezie [4], ale pozwala także na otrzymywanie bardziej zaawansowanych strukturalnie związków i przyczynia się do wzrostu stabilności termicznej samych tetrazoli.

Omawiana klasa związków posiada szerokie spektrum możliwości koordynacyjnych, od prostych ligandów jednowiązujących, aż do rozbudowanych chelatowych układów polimerycznych. Łączenie związków organicznych o dobrze poznanej strukturze i własnościach z bogactwem związków nieorganicznych pozwala na zwiększenie możliwości aplikacyjnych tetrazoli o układy hybrydowe (nieorganiczno-organiczne). Cechą charakterystyczną tych układów jest posiadanie na poziomie molekularnym własności zdecydowanie innych od tworzących je elementów.

Tetrazole znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach, są stosowane jako najnowocześniejsze materiały wysokoenergetyczne dla celów militarnych [5], ale również jako selektywne fungicydy [6] i herbicydy [7] o niskiej szkodliwości dla środowiska. Stanowią składniki licznych nowoczesnych terapii [8] i leków (np. pochodnej indometacyny, leku na artretyzm) [1].

Wybitne osiągnięcia chemii farmaceutycznej w ostatniej dekadzie są w znacznym stopniu związane z tworzeniem nowych leków zawierających pierścień tetrazolowy jako fragment strukturalny. Związki te wykazują znaczną aktywność biologiczną, ale są jednocześnie odporne na degradację biologiczną. Jedną z najważniejszych dziedzin, w której tetrazole i ich pochodne (np. kompleksy koordynacyjne zawierające grupę tetrazolową) znajdują powszechne zastosowanie to chemia medyczna. Związki te mogą stanowić metaboliczny substytut grupy karboksylowej. Właściwość ta umożliwia wykorzystanie tetrazoli jako izosterycznych podstawników różnych grup funkcyjnych w rozwoju substancji biologicznie czynnych. W wielu przypadkach tetrazolowe analogi są równie aktywne jak wyjściowe związki, natomiast stanowią one bardziej stabilne metabolicznie związki. Ze

względu na wysoką aktywność fizjologiczną, a także niską toksyczność, możliwe jest ich wszechstronne zastosowanie zarówno w zakresie biochemicznym, jak i farmaceutycznym [9]. Dodatkowo tetrazole to również znane składniki nowej generacji materiałów filtracyjnych służących do oczyszczania płynów biologicznych, takich jak krew czy limfa, z obecnych w nich metali ciężkich [10].

Tetrazole stanowią klasę pięcioczłonowych bogatych w elektrony wieloazotowych związków heterocyklicznych. Ich wyjątkowa budowa sprawia, że wiele pochodnych tetrazoli jest stosowanych w lekach [11]. Zróżnicowane związki heterocykliczne zawierające tetrazole posiadają właściwości: przeciwdrobnoustrojowe, przeciwrzybicze, przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwpadaczkowe, przeciwdrgawkowe, przeciwnadciśnieniowe, przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe i inne [12]. Ze względu na wszechstronne zastosowanie ugrupowania tetrazolowego oraz znaną aktywność farmakologiczną prowadzone są kolejne badania nad zastosowaniem ich właściwości w różnych schorzeniach.

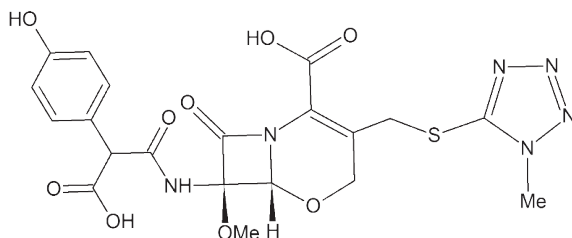
Pomimo tego, że ilość publikacji, opisujących zastosowanie tetrazoli w produktach farmaceutycznych wzrasta, istnieje nadal niewiele prac przeglądowych dotyczących tej klasy związków. Wciąż jest wiele właściwości, które należy zbadać w odniesieniu do tych wszechstronnych związków. Celem niniejszego artykułu jest zebranie i opisanie wybranych tetrazoli i ich pochodnych pod kątem właściwości biologicznych.

1. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWBAKTERYJNE

Przez dziesięciolecia choroby bakteryjne były uważane za szczególnie niebezpieczne. Do połowy XX wieku bakteryjne zapalenie płuc było prawdopodobnie główną przyczyną zgonów wśród osób starszych. Ze względu na wiele podjętych działań, między innymi poprawę stanu sanitarnego czy wprowadzenie szczepionek i antybiotyków, zmniejszyła się śmiertelność wywołana zakażeniami bakteryjnymi. Pomimo tego, wzrastająca oporność niektórych szczepów prowadzi do powrotu niektórych chorób. Na początku XXI wieku gruźlica spowodowana przez *Mycobacterium tuberculosis*, której kilka szczepów wykazało oporność na jeden lub więcej leków szeroko stosowanych w leczeniu infekcji, należała do najbardziej śmiertelnych chorób zakaźnych na całym świecie. Oporność bakterii na leki to poważny globalny problem zdrowotny, który wymaga opracowania nowych leków przeciwbakteryjnych skutecznie przeciwdziałających patogennym mikroorganizmom opornym na obecnie dostępne terapie.

Badania silnych i skutecznych środków przeciwbakteryjnych stanowią jedno z kluczowych wyzwań, nie tylko w zwalczaniu poważnych zakażeń, ale także w zapobieganiu i leczeniu niektórych zakaźnych powikłań oraz rozwoju innych metod terapeutycznych, takich jak chemioterapia czy chirurgia [13]. W literaturze istnieje wiele doniesień o silnych właściwościach bakteriobójczych pochodnych tetrazoli [11].

Najbardziej znanym przykładem leków zawierających 1-podstawiony fragment 5-tiotetrazolu są antybiotyki β -laktamowe należące do grupy cefalosporyn i penicylin. Takie antybiotyki mają niską toksyczność i szerokie spektrum aktywności. Jako główny fragment strukturalny zawierają pierścień β -laktamowy z różnymi podstawnikami w pozycjach 3 i 7, a ich aktywność przeciwbakteryjna związana jest z uszkodzeniem struktury ściany komórkowej i/lub błony komórkowej oraz zaburzeniem czynności prowadzących do jej odbudowy poprzez hamowanie syntezy mukopeptydów. Długo stosowanym antybiotykiem klasy 1-oksadetiacefalosporyny zawierającym fragment 5-tiotetrazolu był Latamoxef, który ze względu na liczne działania niepożądane został wycofany [14–16] (Rys. 1).



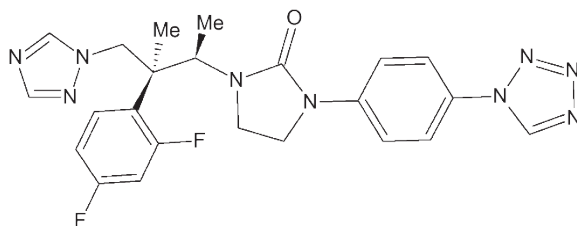
Rysunek 1. Struktura Latamoxefu [14–16]
Figure 1. Structure of the Latamoxef [14–16]

Antybiotyki klasy cefalosporyn są zwykle podzielone na generacje według ich właściwości przeciwbakteryjnych. Pochodne 1-podstawionych 5-tiotetrazoli są powszechnie obecne w każdym z pięciu istniejących pokoleń takich antybiotyków. Prowadzone są prace nad wprowadzeniem kolejnych generacji antybiotyków o lepszych właściwościach przeciwbakteryjnych i mniejszych skutkach ubocznych [17].

2. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWGRZYBICZE

W ciągu ostatniej dekady zakażenia grzybicze stały się jedną z przyczyn zachorowalności i umieralności osób z upośledzeniem systemu odporności, po zabiegach transplantacyjnych oraz chemioterapii [18]. Dlatego też w ostatnich latach wiele uwagi skupiono na rozwiązaniu problemu grzybów opornych na wiele leków.

Dotychczas 1-podstawione tetrazole nie były szeroko stosowane w procesie wytwarzania produktów farmaceutycznych stosowanych w terapiach przeciwgrzybiczych. Najbardziej znanymi są pewne pochodne antybiotyków β -laktamowych i optycznie aktywne preparaty przeciwgrzybicze typu azoli zawierające grupę tetrazolową zsyntezowane przez zespół Itchikawy [19, 20] (Rys. 2).

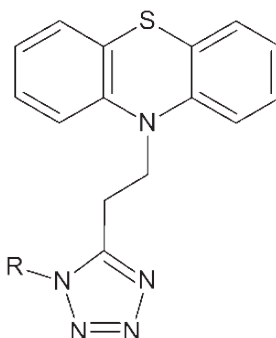


Rysunek 2. Struktura związku TAK-456 [19, 20]
 Figure 2. The structure of the TAK-456 compound [19, 20]

3. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWPALNE I PRZECIWBÓLOWE

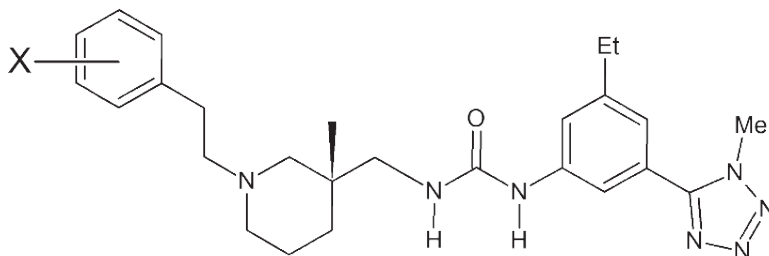
Ciało człowieka posiada szereg mechanizmów obronnych chroniących je od środowiska zewnętrznego. System odpornościowy składa się z odporności wrodzonej i nabytej. Pierwszy z nich odpowiada za obronę naszego ciała przed obcymi materiałami [21]. Kiedy ostre odpowiedzi zapalne trwają przez długi czas, tkanki lub narządy zaczynają nieprawidłowo funkcjonować. Uszkodzenie narządu prowadzi do licznych chorób, takich jak zapalenie żołądka, rak, cukrzyca i miażdżyca tętnic. Z tego względu konieczne jest opracowanie leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, które są bezpieczne i skuteczne tak, aby zapobiec chorobom powodującym uszkodzenie narządów [22].

Jednymi z szerzej badanych związków są aktywne biologicznie substancje zawierające 1,5-dipodstawiony fragment tetrazolu. Przykładem jest preparat przeciwzapalny oparty na fenotiazynie [23] (Rys. 3). Oprócz aktywności przeciwzapalnej, związki tego typu wykazują również słabe działanie przeciwrzodowe i przeciwbólowe.



Rysunek 3. Struktura związku opartego na fenotiazynie [23]
 Figure 3. The structure of the compound based on phenothiazine [23]

Innym przykładem środków przeciwzapalnych są związki opisane przez Batta i zespół [24] (Rys. 4).



Rysunek 4. Struktura związku o działaniu przeciwzapalnym opisanego przez Batta z zespołem [24]
Figure 4. The structure of the anti-inflammatory compound described by Batt and team [24]

Zasadą działania takich związków (Rys. 3, 4) jest blokowanie receptorów chemokin (cytokin chemotaktycznych), które są głównymi mediatorami procesów zapalnych w organizmie człowieka [17].

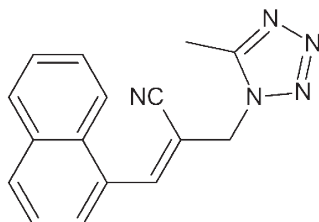
4. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE

Wspólnym mianem rodziny chorób nowotworowych jest zmiana komórek prawidłowych w nowotworowe pod wpływem różnych czynników oraz tworzenie się ich w dowolnych miejscach w organizmie. Mechanizm ten związany jest z szeregiem zmian genetycznych oraz epigenetycznych takich jak mutacje punktowe, translokacje chromosomalne, metylacja DNA, modyfikacje histonów i inne.

Na podstawie danych opublikowanych w 2013 roku przez National Center for Health Statistics, w Stanach Zjednoczonych, 25% zgonów było konsekwencją chorób nowotworowych. Pomimo lepszego rozwoju metod leczenia zmian onkologicznych obecnie stosowane techniki prowadzą do immunosupresji nowotworów. Chemioterapia oraz radioterapia, których podstawą jest niszczenie guzów pod wpływem odpowiednio toksycznych związków chemicznych oraz promieniowania jonizującego, charakteryzują się szeregiem efektów ubocznych takich jak m. in. niszczenie komórek szpiku kostnego, co w konsekwencji prowadzi do pojawienia się neutropenii. Dodatkowo, zastosowanie metod chirurgicznych może inicjować odpowiedź immunosupresyjną, której efektem jest znaczne zmniejszenie liczby limfocytów oraz komórek NK (ang. *Natural Killer* – naturalni zabójcy). Dlatego też, jednym z głównych celów współczesnej medycyny jest opracowanie terapii antynowotworowej charakteryzującej się między innymi: stosunkowo selektywnym niszczeniem komórek nowotworowych, bez znacznego wpływu na komórki prawidłowe, wysoką skutecznością, niską inwazyjnością oraz wielokierunkowością.

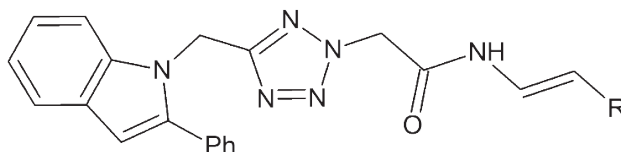
Jedną z obiecujących metod leczenia jest zastosowanie leków opartych na występowaniu w ich strukturze pierścienia tetrazolowego. Ugrupowanie to jest bioizosterycznym, stabilnym analogiem między innymi grup karboksylowych i *cis*-amidoowych. Jedne z obiecujących pochodnych tetrazoli, które mogą posiadać właściwości przeciwnowotworowe zostały opisane w pracy m.in. Kumara. Zaproponowana

struktura (Rys. 5) została przebadana pod kątem skuteczności niszczenia komórek nowotworowych linii HepG2 (nowotwór wątroby), A 549 (gruczolakorak płuc) oraz DU 145 (nowotwór prostaty). Potwierdzono wysoką skuteczność działania związku oraz określono mechanizm działania. Związek ten najprawdopodobniej wiąże się ze strukturą DNA tworząc stabilny kompleks wywołujący genotoksyczność [25].



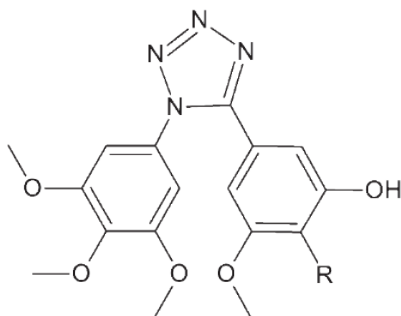
Rysunek 5. Struktura związku z pracy Kumara [25]
Figure 5. The structure of the compound from Kumar's work [25]

Inną strategią stosowaną w walce z chorobami nowotworowymi jest inhibicja polimeryzacji tubuliny (komponent profilamentów mikrotubuli) w komórkach nowotworowych. Prowadzi to do zahamowania syntezy wrzeciona kariokinetycznego co w konsekwencji powoduje zatrzymanie mitozy a następnie rozpoczęcie procesu apoptotycznego. Mechanizm ten może zostać aktywowany poprzez zastosowanie 1,5-diaryl-podstawionych-1,2,3,4-tetrazoli (Rys. 6). Związki tego typu prowadzą dodatkowo do uniemożliwienia łączenia się kolchicyny z tubuliną [26].



Rysunek 6. Struktura 1,5-diaryl-podstawionych-1,2,3,4-tetrazoli [26]
Figure 6. Structure of 1,5-diaryl-substituted-1,2,3,4-tetrazoles [26]

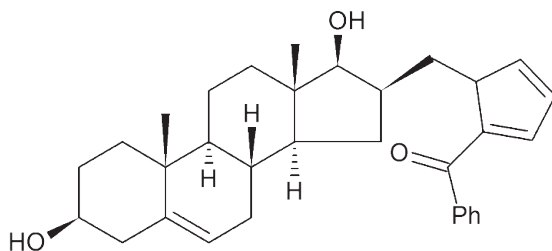
Jedhe oraz współpracownicy opracowali i ocenili grupę 1,5-dipodstawionych tetrazoli będących analogami kombretastatyny. Wykazano, że związki te (Rys. 7) dzięki obecności grup donorowych wiążących wodór w pozycjach *ortho*- i *meta*- na pierścieniu 4-etoksyfenylowym B posiadają aktywność antyproliferacyjną oraz hamują proces polimeryzacji tubuliny. Dodatkowo wartość IC_{50} została oznaczona na poziomie stężeń μM [27].



Rysunek 7. Struktura 1,5-dipodstawionych tetrazoli (gdzie R = OH lub NH₂) [27]

Figure 7. Structure of 1,5-disubstituted tetrazoles (where R = OH or NH₂) [27]

Kolejną grupę stanowią podstawione tetrazole steroidowe. Ich potencjalne właściwości przeciwnowotworowe zostały sprawdzone pod kątem leczenia nowotworów między innymi narządów rodnych kobiet. Badania *in vitro* przeprowadzono na liniach HeLa (rak szyjki macicy), MCF7 (gruczołakorak piersi) oraz A2780 (rak jajnika). Jednakże efekt został zaobserwowany jedynie w przypadku związku pokazanego na Rysunku 8 [28].



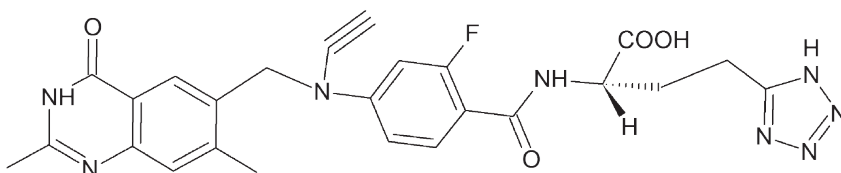
Rysunek 8. Struktura związku wykazującego właściwości antynowotworowe [28]

Figure 8. The structure of the compound showing anti-cancer properties [28]

Inną koncepcję walki z chorobami nowotworowymi zaproponował Jackman. Opracował on lek o nazwie ZD9331, który jest gamma-tetrazolowym analogiem folianu 2-dezamino-2,7-dimetylo-N10-propargil 2'fluoro-5,8-dideazy (ZM214888). Jego mechanizm działania oparty jest na inhibicji syntazy tymidylanowej (TS), enzymu zaangażowanego w syntezę prekursorów nukleotydów. ZD9331 wykazuje silną aktywność hamującą i cytotoksyczną w stosunku do linii komórkowej W1L2 (ludzkie limfoblasty) wartość IC₅₀ wynosi 7 nM.

Sprawdzono również specyficzność leku do TS. Do podłoża hodowlanego dodano tymidynę, co spowodowało zwiększenie wartości IC₅₀ o ponad 10 000 razy. ZD9331 (Rys. 9) jest transportowany do komórek przede wszystkim przez aktywny transport folianów odbywający się za pośrednictwem przenośników zredukowanych folianów (RFC) lub receptorów folianów (FR), które nie stanowią substratu dla syntazy foliopoliglutaminowej. Dlatego też uważany jest za związek konkurencyjny

do metotreksatu (MTX, leku stosowanego w chorobach nowotworowych działającego jako antagonistę kwasu foliowego) w procesie absorpcji do komórki. Badania przeprowadzone na modelu biologicznym TK $-/-$ L5178Y (mysi chłoniak) pozwoliły ustalić minimalną dawkę leczniczą związku, która wynosiła około 3 mg/kg/mc po ciągłym podawaniu przez 24-godziny. W przypadku pojedynczych wstrzyknięć dożylnych (i.v.) wynosiła 25–50 mg/kg/mc. Dodatkowo ZD9331 wykazuje aktywność przeciwnowotworową przeciwko nowotworowi L5178Y TK $+/-$, gdy jest podawany w sposób ciągły w czasie 7-dniowej terapii. Faza zahamowania wzrostu trwała dłużej niż 5 dni, po podaniu leku w dawce 25–50 mg/kg/dzień. Zastosowanie większych dawek powodowało pojawienie się skutków ubocznych takich jak: utrata wagi (toksyczność żołądkowo-jelitowa) oraz mielodysplazja (neutropenia i trombocytopenia) [29].



Rysunek 9. Struktura leku o nazwie ZD9331 [29]

Figure 9. The structure of the drug called ZD9331 [29]

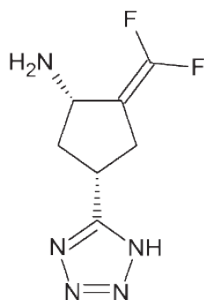
5. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWDRGAWKOWE

Padaczka zwana inaczej epilepsją jest chorobą neurologiczną obejmującą ośrodkowy układ nerwowy (o.u.n.). Schorzenie to charakteryzuje się nadmierną pobudliwością neuronów okolicy ruchowej kory mózgowej i pnia mózgu. Najczęstszymi objawami klinicznymi są: zaburzenia ruchowe, zmysłowe, świadomości, emocjonalne, wegetatywne.

Farmakoterapia epilepsji polega głównie na ograniczeniu oraz kontrolowaniu napadów oraz ich skutków. Działanie leków przeciw-padaczkowych polega między innymi na stabilizacji błony komórkowej neuronów co prowadzi do zatrzymania rozprzestrzeniania się impulsów. Mechanizm ten opiera się na hamowaniu działania prądu sodowego oraz odpowiednim oddziaływaniu na kanały potasowe oraz wapniowe. Drugą strategią jest pobudzenie neuroprzebieżności hamującego przez wpływ na układ gabaergiczny lub też hamowanie neuroprzebieżności pobudzającego czego konsekwencją jest blokowanie receptorów aminokwasów pobudzających NMDA (kwas *N*-metylo-*D*-asparaginowy). Działanie leków przywracających równowagę stężenia neuroprzebieżników polega z reguły na zwiększaniu ilości GABA (kwas γ -aminomasłowy) – naturalnej substancji zatrzymującej przewodzenie impulsu lub na wpływie na powinowactwo GABA do receptorów GABA-ergicznych zwiększając efektywność jego działania.

Różnorodność celów molekularnych w leczeniu epilepsji, powoduje, że większość leków działa wielokierunkowo. Jedną z grup o potencjalnych właściwościach przeciwdrgawkowych są pochodne tetrazoli.

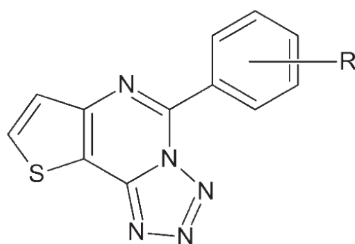
W pracy Yuana oraz współpracowników została opisana struktura (Rys. 10), której właściwości zbadano pod kątem inhibicji receptorów GABA-AT (AT- aminotransferazy). Związek wykazał się odpowiednią lipofilowością na poziomie $\text{ClogP} = -0,48$ a wartość Kinakt/KI została przeliczona na $0,28 \text{ min}^{-1} \cdot \text{mM}^{-1}$. Otrzymane dane pozwoliły na stwierdzenie, iż badany inhibitor neuroprzekaznika GABA występuje na niski poziomie w mózgu. Mechanizm ten poprzez hamowanie działania GABA-AT może prowadzić do zwiększenia stężenia GABA czego konsekwencją jest zapobieżenie powstawaniu drgawek [30].



Rysunek 10. Struktura związku opisanego przez Yuana [30]

Figure 10. The structure of the compound described by Yuan [30]

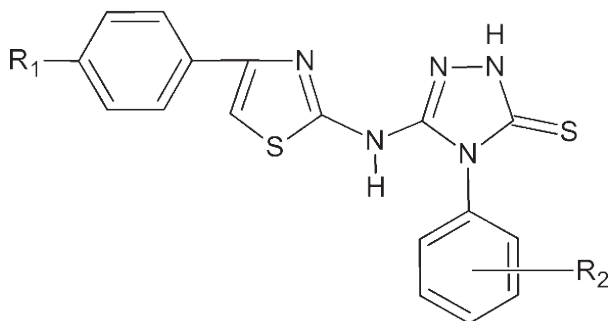
Wang oraz współpracownicy skupili się na charakterystyce grupy pochodnych 5-alkoksytetrazolo-[1,5-c]tieno[2,3-e]pirymidyny w kontekście możliwych właściwości przeciwdrgawkowych. Badania przeprowadzono na szeregu struktur jednak tylko cztery z nich wykazywały umiarkowaną aktywność. Najlepsze właściwości przeciwdrgawkowe posiadały związki przedstawione na Rysunku 11 [31].



Rysunek 11. Struktura pochodnych 5-alkoksytetrazolo-[1,5-c]tieno[2,3-e]pirymidyny (gdzie R = 2-NH₂ lub 4-Br) [31]

Figure 11. Structure of 5-alkoxytetrazolo-[1,5-c]thieno[2,3-e]pyrimidine derivatives (where R = 2-NH₂ or 4-Br) [31]

Siddigui w 2010 roku opublikował dane dotyczące 3-[4-(fenyl)-1,3-tiazol-2-ylamino]-4-(fenyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4,5-tiotriazolu. Struktury zo-stały zaprojektowane tak by łączyć w sobie ugrupowanie tiazolu oraz triazolu, które wchodzi w skład komercyjnych leków przeciwdrgawkowych. Charakterystykę *in vivo* przeprowadzono przy użyciu dwóch modeli napadu padaczkowego: testu MES (ang. *maximal electroshock seizure test*, test maksymalnego elektrowstrząsu) oraz testu drgawek rozniecających wywołanych bodźcem chemicznym jakim był pentylenotetrazol (ang. *scPTZ*, *subcutaneous pentylenetetrazole test*, test podskórnego pentylenotetrazolu). Dwa z omawianych w pracy związków (Rys. 12) wykazały wysoką aktywność przeciwdrgawkową dla obu testów. W przypadku testu MES, wartości ED₅₀ (ang. *Median Effecting Dose*, średnia dawka efektywna) dla wspomnianych związków wyniosła odpowiednio 23,9 mg/kg i 13,4 mg/kg masy ciała. Drugi z testów wykazał wartości na poziomie 178,6 mg/kg i 81,6 mg/kg. Dodatkowo charakteryzowały się szerokim marginesem bezpieczeństwa, który określono korzystając z wskaźnika PI (indeks ochrony), wartości HD₅₀ (ang. *effective dose*, dawka wywołująca pożądany efekt terapeutyczny dla połowy badanej) oraz LD₅₀ (ang. *lethal dose*, dawka powodująca zgon połowy osobników), których wartości były lepsze niż dla standardowych leków [32].

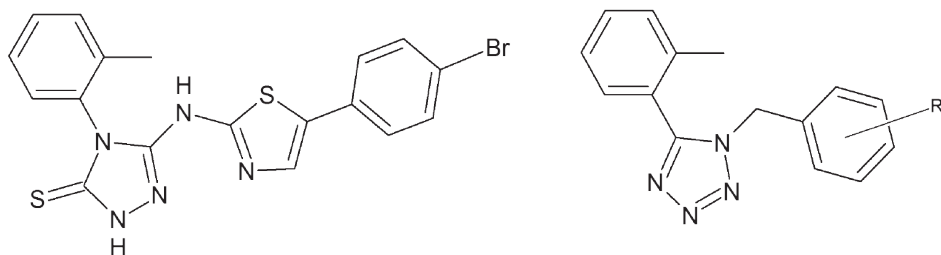


Rysunek 12. Struktury o najwyższej aktywności przeciwdrgawkowej (gdzie dla pierwszego związku R₁ = Cl R₂ = 4-OCH₃, dla drugiego R₁ = Br R₂ = 2-CH₃) [32]

Figure 12. Structures with the highest anticonvulsive activity (where for the first compound R₁ = Cl R₂ = 4-OCH₃, for the second R₁ = Br R₂ = 2-CH₃) [32]

Struktury zaproponowane przez Suddigui'ego oraz ich obiecujące właściwości przeciwdrgawkowe zapoczątkowały rozwój tej grupy związków. W oparciu o wspomniane uprzednio cechy, zauważono korelację między występowaniem grupy orto-metylofenylowej w cząsteczce a aktywnością. Najnowsze badania opublikowane w 2017 roku przez Donga oraz współpracowników [33] opierały się na charakterystyce pochodnych 5-(o-tolilo)-1H-tetrazolu jako środków o potencjalnych właściwościach przeciwdrgawkowych. Struktury projektowanych związków wraz ze związkiem wyjściowym pokazano na Rysunku 13 1-(2-metylobenzyl)-5-(o-tolilo)-1H-tetrazol wykazał aktywność przeciwdrgawkową wobec napadów wywołanych przez MES. Dodatkowo posiada niższą neurotoksyczność o wartości

ED₅₀ również 12,7 mg/kg, TD₅₀ (ang. *toxic dose*, dawka wywołująca toksyczność u połowy osobników) wyższej niż 500 mg/kg po wstrzyknięciu dootrzewnym myszy oraz wartości indeksu PI powyżej 39,4. Przedstawione wyniki dowodzą, że przeprowadzone modyfikacje w obrębie struktury pozwalają na otrzymanie analogów o jeszcze lepszych właściwościach przeciwdrgawkowych.



Rysunek 13. Struktura wyjściowego związku oraz struktura z uwzględnieniem miejsca modyfikacji 5-(o-tolil)-1H-tetrazolu [33]

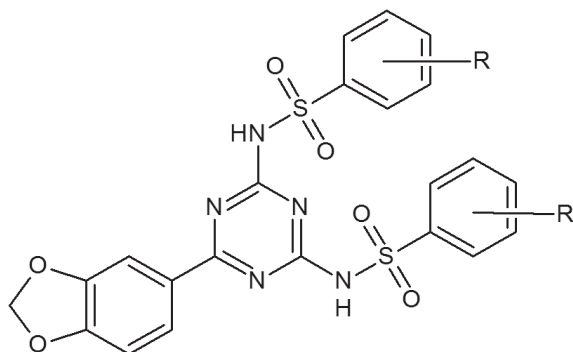
Figure 13. Structure of the starting compound and structure taking into account the site of modification of 5-(o-tolyl)-1H-tetrazole [33]

6. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWPASOŻYTNICZE

Choroby pasożytnicze dotyczą ponad 2 miliardy ludzi na całym świecie i powodują wysoką zachorowalność oraz śmiertelność szczególnie wśród najuboższych. Komercyjnie dostępne leki opierają się głównie na niszczeniu lub hamowaniu wzrostu pasożyta i są skuteczne wobec ograniczonej liczby pasożytów w określonej klasie. Dodatkowym mechanizmem jest blokowanie działania enzymów takich jak fosfofruktokinazy lub fumaryloreduktazy, które są odpowiedzialne za prawidłowy metabolizm węglowodanów. Zaburzenie działania układu oddechowego prowadzi do zahamowania produkcji energii a w konsekwencji do śmierci pasożyta. Leki, które opierają się na tej zasadzie to między innymi: niklosamid, albendazol, pyrvinium.

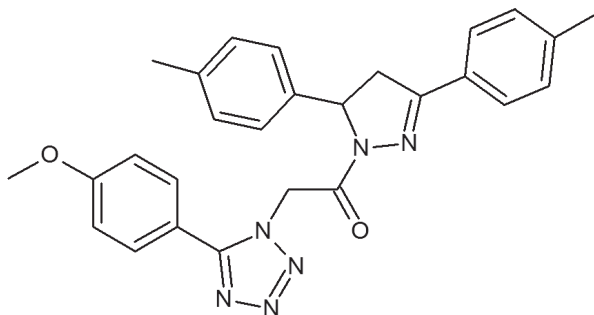
W literaturze można odnaleźć wiele pozycji, które opisują obiecujące właściwości pochodnych tetrazoli w leczeniu chorób pasożytniczych.

Wani oraz współpracownicy skupili się na określeniu aktywności przeciwbabowej struktur opartych na pierścieniu tetrazolu oraz triazyny sprzężonych z grupą SO₂NH. Najlepsze parametry spośród proponowanych związków posiadają dwa z nich (Rys. 14). Są one obiecującymi inhibitorami kosmopolitycznego, pasożytniczego pełzaka jelita grubego człowieka (*Entamoeba histolytica*). Wartości IC₅₀ (ang. *inhibitory concentration*, stężenie inhibitora hamujące w 50% funkcje biologiczne i biochemiczne organizmów) wynoszą odpowiednio 1,05 μM i 1,02 μM. Cytotoksyczność związków sprawdzono na linii komórkowej HpG2 (ludzka linia komórek nowotworowych wątroby). Wartość IC₅₀ opisująca cytotoksyczność jest dla obu struktur mniejsza niż 100 μM [34].



Rysunek 14. Struktura związków o aktywności przeciw *Entamoeba histolytica* (gdzie R= 4-Cl lub 4-NO₂) [34]
 Figure 14. Structure of compounds with activity against *Entamoeba histolytica* (where R = 4-Cl or 4-NO₂) [34]

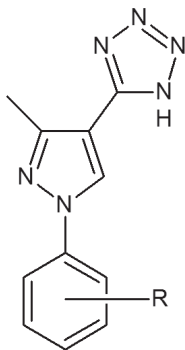
W kolejnej pracy autor scharakteryzował otrzymane pochodne pirazoliny pod kątem zastosowania jako inhibitory wzrostu szczepu *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS. Związek przedstawiony na Rysunku 15 wykazał w stosunku do innych zsyntezowanych struktur najsilniejsze zahamowanie wzrostu pasożyta, IC₅₀ na poziomie 0,86 μM, najniższą cytotoksyczność, IC₅₀ większe niż 100 μM) oraz wysoką wartość wskaźnika bezpieczeństwa wyższą niż 166,28. Otrzymane wyniki są dwukrotnie lepsze od parametrów charakteryzujących szeroko stosowany chemioterapeutyk metronidazol (IC₅₀ większe niż 55,55 μM) [35].



Rysunek 15. Struktura związku o działaniu przeciw *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS [35]
 Figure 15. The structure of the compound against *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS [35]

Pochodne tetrazoli wykazują również aktywność wobec pasożytniczych pierwotniaków należących do rodziny świdrowców. Badania przeprowadzone przez Faria dotyczyły pochodnych 5-(1-aryl-3-metyl-1H-pirazol-4-yl)-1H-tetrazolu oraz ich prekursora 1-aryl-3-metyl-1H-pirazol-4-karbonitrylu. Ich działanie przeciw-pasożytnicze sprawdzono wobec dwóch gatunków *Leishmania braziliensis* oraz *Leishmania amazonensis* w formie morfologicznej promastigota. Jako model biologiczny w badaniach cytotoksyczności wykorzystano komórki linii RAW 264.7 (mysie makrofagi krwi). Najlepsze parametry otrzymano dla związków podstawio-

nych chlorofenylem (chlor w pozycji 3) oraz dichlorofenylem (chlor w pozycji 3 i 4) (Rys. 16). Największą skuteczność zaobserwowano wobec gatunku *Leishmania braziliensis*. Wartości IC_{50} omawianych związków oraz leku referencyjnego (pentamidyny) wynoszą odpowiednio ($IC_{50}/24\text{ h} = 15 \pm 0,14\ \mu\text{M}$), ($IC_{50}/24\text{ h} = 26 \pm 0,09\ \mu\text{M}$) oraz pentamidyna $IC_{50} = 13 \pm 0,04\ \mu\text{M}$) [36].



Rysunek 16. Struktura związku o działaniu przeciwko *Leishmania amazonensis* (gdzie R = 3-Cl lub R = 3,4-diC) [36]

Figure 16. The structure of the compound with activity against *Leishmania amazonensis* (where R = 3-Cl or R = 3,4-diC) [36]

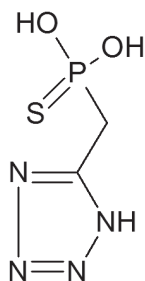
7. WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWWIRUSOWE

Większość chorób spowodowanych zakażeniami wirusowymi nie wymaga stosowania szczególnej terapii. Wyjątek stanowią te, które zostały wywołane przez wirusa HIV (ang. *human immunodeficiency virus*, ludzki wirus niedoboru odporności). Komercyjnie dostępne leki przeciwwirusowe są przeważnie stosowane przeciwko trzem grupom wirusów: opryszczki, zapalenia wątroby oraz grypy. Mechanizm działania farmaceutyków przeciw-opryszczkowych polega na zahamowaniu replikacji wirusa, służąc jako substraty konkurencyjne w procesie polimerazy wirusa DNA. Terapia stosowana w leczeniu grypy opiera się na hamowaniu białka M2 kanału jonowego lub enzymu neuraminidazy, który odpowiedzialny jest za rozpad błony komórkowej zarażonej komórki co umożliwia opuszczenie cząstek zakaźnych. Zapalenie wątroby typu C wywołane wirusem HCV (ang. *Hepatitis C Virus*, wirus zapalenia wątroby typu C), leczone jest poprzez połączenie działania interferonu- α oraz rybawiryny. W terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B przeważnie wykorzystany jest interferon lub analogi nukleozydowych/nukleotydowych. Walka z wirusem opiera się na hamowaniu replikacji wirusa poprzez konkurencyjne łączenie się z jego polimerazą DNA.

W obecnych czasach rośnie poziom oporności wirusów na klinicznie stosowane leki. Mechanizm ten związany jest głównie z pojawianiem się mutacji w obrębie genu polimerazy DNA wirusa lub w genach odpowiedzialnych za kodowanie

kinazy wirusowej, która jest wymagana do aktywacji pewnych leków np. acyklowiru i gancyklowiru. Szeroka oporność wirusów wymusza poszukiwanie nowych i bardziej skutecznych cząsteczek [37].

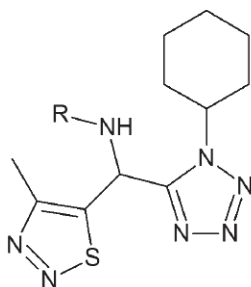
W pracy Hutchinsona oraz Naylora przedstawiono badania dotyczące aktywności przeciwwirusowej kwasów tetrazolofosfonowych i ich analogów. Działanie 5-(fosfonometylo)-1H-tetrazolu oraz szeregu jego pochodnych opisano pod kątem zahamowania polimerazy DNA wirusa opryszczki pospolitej (HHV-1 i HHV-2) oraz aktywności transkryptazy RNA wirusa grypy typu A. Na podstawie otrzymanych wyników postulowano, iż tylko 5-(fosfonometylo)-1H-tetrazol oraz 5-(tiofosfonometylo)-1H-tetrazol (Rys. 17) prowadziły do zahamowania transkryptazy wirusa grypy. Charakteryzowane związki nieznacznie hamowały polimerazę DNA wirusów HHV-1 oraz HHV-2. Niemniej jednak analog tio wykazał większą skuteczność jako inhibitor wspomnianych enzymów [38].



Rysunek 17. Struktura 5-(tiofosfonometylo)-1H-tetrazolu [35]

Figure 17. Structure of 5-(thiophosphonomethyl)-1H-tetrazole [35]

Yeung oraz współpracownicy w swoich badaniach skupili się na poszukiwaniu wśród pochodnych tetrazolowych związków będących inhibitorami przyłączenia wirusa HIV-1. 7-(2H-tetrazol-5-ilo)-1H-indolu (Rys. 18) okazał się silnym inhibitorem przyłączenia HIV-1. Na podstawie badań *in vivo* na szczurach, okazało się niestety, że związek po podaniu doustnym nie jest dostępny biologicznie. Najprawdopodobniej jedną z przyczyn takiego zachowania jest słaba absorpcja spowodowana kwaśnym charakterem ugrupowania tetrazolu [39, 40].



Rysunek 18. Struktura 7-(2H-tetrazol-5-ilo)-1H-indolu [39, 40]

Figure 18. The structure of 7-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indole [39, 40]

Tetrazole posiadają nie tylko medyczne zastosowania, w tym w lekach przeciw-wirusowych. Znane są także jako skuteczne pestycydy. W pracy Wanga oraz współpracowników opisano aktywność tetrazoli posiadających w strukturze pochodne 1,2,3-tiadiazolu (Rys. 19) przeciwko wirusowi TMV (ang. *tobacco mosaic virus*, wirus mozaiki tytoniowej). Badania mikrobiologiczne potwierdziły, że większość z zaproponowanych struktur posiada wymaganą aktywność. Wyniki porównano z komercyjnie stosowaną rybawiryną. Pochodne 1,2,3-tiadiazolowe posiadają większą skuteczność niż rybawiryna [41].

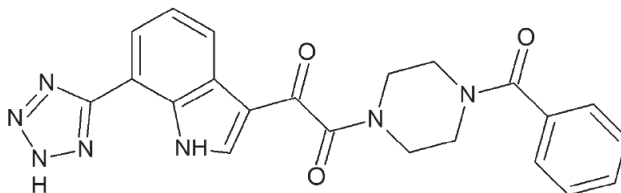
Rysunek 19. Struktura 1,2,3-tiadiazolowej pochodnej wykazującej aktywność przeciwko *tobacco mosaic virus* [41]

Figure 19. Structure of 1,2,3-thiadiazole derivative having activity against tobacco mosaic virus [41]

PODSUMOWANIE

Wiele tetrazoli i ich pochodnych posiada właściwości pozwalające na wykorzystanie ich w różnego typu terapiach między innymi: przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciwpasożytniczych czy też przeciwwirusowych. Wybrane związki z ugrupowaniem tetrazolowym wykazują także działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. Dodatkowo stanowią grupę leków, które pozwoliły ograniczyć śmiertelność spowodowaną przez choroby niegdyś uważane za nieuleczalne. Niniejsza praca stanowi podsumowanie i opis wybranych właściwości biologicznych związków zawierających w swej strukturze pierścień tetrazolowy, wraz z umieszczeniem struktur najważniejszych przedstawicieli.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. Popova, R. Trifonov, V. Ostrovskii, *Arkivoc*, 2012, **1**, 45.
- [2] L. Frija, A. Ismael, M. Cristiano, *Molecules*, 2010, **15**, 3757.
- [3] Y. Gong, P. Audebert, J. Tang, F. Miomandre, G. Clavier, S. Badre, *J. Electroanal. Chem.*, 2006, **592**, 147.
- [4] P. Lin, W. Clegg, R. Harrington, R. Henderson, *Dalton Trans.*, 2005, **14**, 2388.
- [5] R. Sivabalan, M. Anniyappan, S. Pawar, M. Talawar, G. Gore, S. Venugopalan, B. Gandhe, *J. Hazard. Mater.*, 2006, **137**, 672.
- [6] R. Herbst, C. Froberger, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 1050.
- [7] A. Curtis, N. Jenings, *Compr. Heterocycl. Chem. III*, 2008, **5**, 160.
- [8] G. Agelis, A. Resvani, M. Matsoukas, T. Tselios, K. Kelaidonis, D. Kalavrizioti, D. Vlahakos, J. Matsoukas, *Amino Acids*, 2011, **40**, 411-420.
- [9] P. Gaponik, S. Voitekhovich, O. Ivashkevich, *Russ. Chem. Rev.*, 2006, **75**, 507.
- [10] L. Ostrovskii, V. Zubarev, V. Putis, S. Trifonov, R. Popova, E. Pinchuk, *Khimicheskaya Promyshlennost*, 2005, **82**, 605.
- [11] C. Wei, M. Bian, G. Gong, *Molecules*, 2015, **20**, 5528.
- [12] M. Asif, *Pharm. Methods*, 2014, **5**, 1.
- [13] S. Rostom, H. Ashour, H. Razik, A. El Fattah, N. El-Din, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 2410.
- [14] R. Powers, B. Shoichet, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 3222.
- [15] P.-Y. Lee, W.-N. Chang, C.-H. Lu, M.-W. Lin, B.-C. Cheng, C.-C. Chien, C.-J. Chang, H.-W. Chang, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, **51**, 957.
- [16] R. Brown, J. Klar, S. Lemeshow, D. Teres, H. Pastides, M. Sands, *Arch. Intern. Med.*, 1986, **146**, 2159.
- [17] L. Myznikov, A. Hrabalek, G. Koldobskii, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2007, **43**, 1.
- [18] G. Turan-Zitouni, Z. Kaplancikli, M. Yildiz, P. Chevallet, D. Kaya, *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, **40**, 607.
- [19] T. Ichikawa, T. Kitazaki, Y. Matsushita, H. Hosono, M. Yamada, M. Mizuno, K. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, **48**, 1947.
- [20] T. Ichikawa, M. Yamada, M. Yamaguchi, T. Kitazaki, Y. Matsushita, K. Higashikawa, K. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, **49**, 1110.
- [21] S. Akira, K. Takeda, *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, **4**, 499-511.
- [22] J. Hofmanova, N. Strakova, A. Vaculova, Z. Tylichova, B. Safarikova, B. Skender, A. Kozubik, *Mediat. Inflamm.* 2014, 848632.
- [23] A. Rajasekaran, P. Thampi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, **39**, 273.
- [24] D. Batt, G. Houghton, J. Roderick, J. Santella, D. Wacker, P. Welch, Y. Orlovsky, E. Wadman, J. Trzaskov, P. Davies, C. Decicco, P. Carter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 787.
- [25] C. Kumar, D.K. Parida, A. Santhoshi, A.K. Kota, B. Sridhar, V.J. Rao, *Med. Chem. Commun.*, 2011, **2**, 486.
- [26] R. Romagnoli, P. Baraldi, M. Salvador, D. Preti, M. Tabrizi, A. Brancale, X. Fu, J. Li, S. Zhang, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, 2011, **55**, 475.
- [27] G. Jedhe, D. Paul, R. Gonnade, M. Santra, E. Hamel, T. Nguyen, G. Sanjayan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 4680.
- [28] Z. Kádár, D. Kovács, É. Frank, G. Schneider, J. Huber, I. Zupkó, T. Bartók, J. Wölfling, *Molecules*, 2011, **16**, 4786.
- [29] A. Jackman, R. Kimbell, G. Aherne, L. Brunton, G. Jansen, T. Stephens, M. Smith, J. Wardleworth, F. Boyle, *Clin. Cancer Res.*, 1997, **3**, 911.
- [30] H. Yuan, R. Silverman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 1651-1654.

- [31] S. Wang, X. Deng, Y. Zheng, Y. Yuan, Z. Quan, L. Guan, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **56**, 139.
- [32] N. Siddiqui, S. Arya, W. Ahsan, B. Azad, *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 2011, **3**, 55.
- [33] S. Dong, T. Wang, H. Wang, K. Qian, Z. Zhang, Y. Zuo, G. Luo, Y. Jin, Z. Wang, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2017, doi:10.1002/ardp.201600389.
- [34] M. Wani, A. Bhat, A. Azam, I. Choi, F. Athar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **48**, 313.
- [35] M. Wani, A. Bhat, A. Azam, I. Choi, F. Athar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **54**, 845.
- [36] J. Faria, M. dos Santos, A. Bernardino, K. Becker, G. Machado, R. Rodrigues, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 6310.
- [37] R. Raymund, M. Razonable, *Mayo Clin Proc.*, 2011, **86**, 1009.
- [38] D. Hutchinson, M. Naylor, *Nucl. Acids Res.*, 1985, **13**, 8519.
- [39] K. Yeung, Z. Qiu, Z. Yin, A. Trehan, H. Fang, B. Pearce, Z. Yang, L. Zadajura, C. D'Arienzo, K. Riccardi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 203.
- [40] K. Yeung, Z. Qiu, Z. Yin, A. Trehan, H. Fang, B. Pearce, Z. Yang, L. Zadajura, C. D'Arienzo, K. Riccardi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 209.
- [41] S. Wang, Z. Fang, Z. Fan, D. Wang, Y. Li, X.T. Ji, X. Hua, Y. Huang, T. Kalinina, V. Bakulev, *Chin. Chem. Lett.*, 2013, **24**, 8890.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 marca 2018

INFORMACJE

INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

CENY PRENUMERATY NA ROK 2018

Redakcja miesięcznika PTChem „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2018 r. będzie wynosiła **231 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTChem, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2018 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTChem, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTChem Warszawa, ul. Freta 16
Bank BGŻ
54 2030 0045 1110 0000 0261 6290

61. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego Kraków, 17-21 września 2018

Kraków
2018

W sumie Dratewka też był chemikiem....

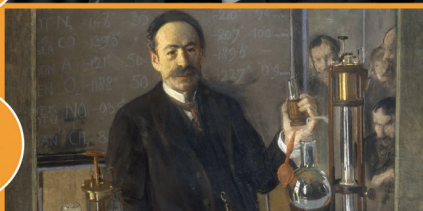


XX/XXI w.



Adam Bielanski

XIX/XX w.



Karol Olszewski

XVI/XVIII w.



Michał Sędziwój



dawno,
dawno
temu
...





Szanowni Państwo,

w imieniu organizatorów zapraszamy do udziału w konferencji „XII Copernican International Young Scientists Conference” (XII CIYSCon), która odbywać się będzie w dniach 28–29 czerwca 2018 r. w Toruniu, na Wydziale Chemii UMK.

XII CIYSCon, stanowi kontynuację, organizowanego od roku 2008 roku, Kopernikańskiego Seminarium Doktoranckiego. Organizowane seminaria mają charakter interdyscyplinarny oraz kierowane są przede wszystkim do młodych adeptów nauki z Polski i Europy, realizujących swoje badania w zakresie chemii, fizyki, nauk technicznych, farmacji, medycyny, biologii oraz innych szeroko pojętych nauk przyrodniczych.

Podczas XII CIYSCon uczestnicy zaprezentują wyniki swoich badań w formie ustnych wystąpień lub posterów na trwających równocześnie sekcjach: nauk chemicznych (Analytical chemistry, Chemical technology & organic chemistry, Inorganic & coordination chemistry) biologicznych i medycznych (Environmental science, Molecular biology & medical science) oraz techniczno-fizycznych (Thermodynamics, simulations, quantum mechanics & optoelectronics). Najlepsze wystąpienia ustne oraz postery będą nagradzane przez komisje oceniające. Celem spotkania będzie nie tylko wymiana doświadczeń i zapoznanie się z tematyką badawczą kolegów, ale przede wszystkim możliwość bezpośredniej wymiany pomysłów, wspólnych dyskusji i nawiązania współpracy międzyuczelnianej.

Więcej informacji można znaleźć na stronie internetowej <http://ciyscon.umk.pl/>.

**PATRONAT MEDIALNY PUBLIKACJI KSIĄŻKOWYCH
WYDAWNICTWA NAUKOWEGO PWN SA**

„Wiadomości Chemiczne” objęły patronatem medialnym ostatnie publikacje książkowe Wydawnictwa Naukowego PWN SA, które mogą być niezwykle interesujące i przydatne dla społeczności polskich chemików:

Maria Cieślak-Golonka, Jan Starosta, Anna Trzeciak
Chemia koordynacyjna w zastosowaniach

Wiktor Kubiński
Wybrane metody badania materiałów. Badanie metali i stopów

Praca zbiorowa pod redakcją Kamilli Małek
Spektroskopia oscylacyjna. Od teorii do praktyki

Zdzisław Migaszewski, Agnieszka Gałuszka
Geochemia środowiska

Robert J. Whitehurst, Marten Van Oort
Enzymy w technologii spożywczej

Jan F. Rabek
Współczesna wiedza o polimerach. Tom 1. Budowa strukturalna polimerów i metody badawcze

Jan F. Rabek
Współczesna wiedza o polimerach. Tom 2. Polimery naturalne i syntetyczne, otrzymywanie i zastosowania

Praca zbiorowa pod redakcją Anny Swiderskiej-Środy, Witolda Wojkowskiego, Małgorzaty Lewandowskiej i Krzysztofa J. Kurzydłowskiego
Świat nanocząstek

Praca zbiorowa pod redakcją Kamili Żelechowskiej
Nanotechnologia w praktyce

Gottfried W. Ehrenstein, Żaneta Brocka-Krzemińska
Materiały polimerowe. Struktura, właściwości, zastosowanie

Witold M. Lewandowski, Robert Aranowski
Technologie ochrony środowiska w przemyśle i energetyce

Praca zbiorowa pod redakcją Zdzisława E. Sikorskiego i H. Staroszczyk
Chemia żywności

t. 1 Składniki żywności oraz

t. 2 Biologiczne właściwości składników żywności

John McMurry, z ang. tłumaczyli Henryk Koroniak, Jakub Grajewski, Katarzyna Koroniak-Szejn, Jan Milecki
Chemia organiczna (tom 1-5)

W najbliższych numerach czasopisma „Wiadomości Chemiczne” ukażą się recenzje następujących książek objętych planem wydawniczym PWN na rok 2018

R. Zarzycki, G. Wielgoński
Technologie i procesy ochrony powietrza

Takemura Masaharu
Mangowy przewodnik. Biochemia

Krzysztof Schmidt-Szałowski, Krzysztof Krawczyk, Jan Petryk, Jan Sentek
Obliczenia technologiczne w przemyśle chemicznym

Andrzej Żarczyński
Emisje organicznych związków chloru. Źródła, oddziaływanie na środowisko i przeciwdziałanie

Praca zbiorowa
Inżynieria metali i ich stopów. Wyd. 2 zm. (I w PWN)

Renata Jastrząb Współautorzy: Romualda Bregier-Jarzębowska, Małgorzata Kaczmarek, Martyna Nowak
Zbiór zadań z podstaw chemii

Praca zbiorowa
Ochrona środowiska dla inżynierów

Zygfryd Witkiewicz, Waldemar Wardencki
Chromatografia gazowa. Wyd. 3 (I w PWN)

red. nauk. Anna Goździcka-Józefiak
Wirusologia

Lubert Stryer
Biochemia. Wyd. 5

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” informuje, że są u nas do nabycia następujące pozycje „Biblioteki Wiadomości Chemicznych”:

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

Nomenklatura węglowodanów. Zalecenia 1996, tłum. i red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 18 zł

I.Z. Siemion, *Bronisław Radziszewski i lwowska szkoła chemii organicznej*, cena 18 zł

K. Maruszewski, *Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach*, cena 18 zł

Praca zbiorowa, *Uporządkowane materiały mezoporowate*, red. B. Burczyk, cena 18 zł

Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywiduali chemicznych. Zalecenia 1993, red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 15 zł

I.Z. Siemion, *Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych część pierwsza*, cena 18 zł

M. Zabłocka-Malicka, *Ruchliwość jonów w podwójnych układach stopionych soli*, cena 8 zł.

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręk, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręk, cena 20 zł

Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994), red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

Od substancji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.

Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin, cena 12,00 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I. Nakład wyczerpany, dostępna wersja elektroniczna.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II. Nakład wyczerpany, dostępna wersja elektroniczna

Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik, cena 22,00 zł.

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

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

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPISIMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

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

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowi seria, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, gdzie publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” wydawane są zarówno w wersji drukowanej jak i elektronicznej. Wersja elektroniczna udostępniana jest bezpłatnie w Internecie.

Czasopismo jest indeksowane/abstraktowane w kilku bazach danych: Chemical Abstracts, Polska Bibliografia Naukowa, BazTech, Polska Bibliografia Lekarska, Index Copernicus, Baza ARIANTA.

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

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/20110216_MNISW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czasopisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.
- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamania i naruszania zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, łącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostatecznego wyboru anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

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

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

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

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

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

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

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

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

- **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**

- **notki o autorach** pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. **Pliki jakie należy przekazać do Redakcji**),

- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy haseł przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
 - **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
 - **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**
- **Tabele, rysunki, fotografie**
Tabele i rysunki **powinny być zamieszczone w przesyłanym tekście** oraz dodatkowo (po zatwierdzeniu pracy do druku, na etapie przygotowywania szczotki) dołączone w postaci osobnych plików zapisanych w formacie pdf, doc, jpg, tiff.
Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).
Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, **każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.**
 - **Piśmiennictwo cytowane**
Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.
W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.
[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.
[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.
W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.
[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.
[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999
W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.
[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie: <http://www.....>

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

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

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

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);
- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

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

Na etapie przygotowania szczotki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie stron, które w formie druku mają być kolorowe. Brak tej czynności będzie skutkowało **czarno-białym wydrukiem wersji papierowej**. W przypadku zmian w wersji drukowanej kolorowych rysunków na czarno-białe, prosimy o przesłanie dostosowanych do tego celu rysunków.

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

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Wspomnienie o Profesorze Jacku Młochowskim	105
Maurycy SZLENKIER: Aktywność biologiczna modyfikowanych nukleozydów. Część I	109
Monika RETAJCZYK, Agnieszka WRÓBLEWSKA: Piroliza biomasy jako źródło energii	127
Monika Szufa: Przewodnictwo protonowe w sieciach metalo-organicznych – nowe możliwości w technologii ogniw paliwowych	147
Nikola FAJKIS: Inteligentne polimery i ich stosowanie w kontrolowanym uwalnianiu insuliny podczas leczenia diabetologicznego	165
Rafał KNURA, Joanna ŚWIDER: Akumulatory litowo-jonowe stoowane w przemyśle motoryzacyjnym	185
Agata MROWIEC, Weronika STRZEMPEK: Zastosowania biologiczne tetrazoli i ich pochodnych	207
Informacje	229

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAZĄ SIĘ:

Maurycy SZLENKIER: Aktywność biologiczna modyfikowanych nukleozydów. Część II
Kazimiera LUKJAN: Dydaktyka na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego w latach 1945–2017