

CHEMIA

cztery etapy do sukcesu
na maturze

etap 1.

ZBIÓR ZADAŃ



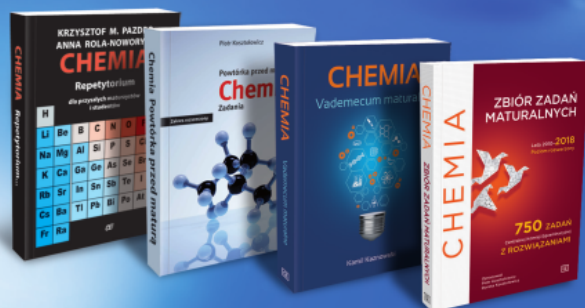
etap 2.

ZADANIA PRZEDMATURALNE



etap 3.

POWTÓRKA PRZED MATURĄ



etap 4.

PRÓBNE ARKUSZE



ISBN 978-83-7594-170-8



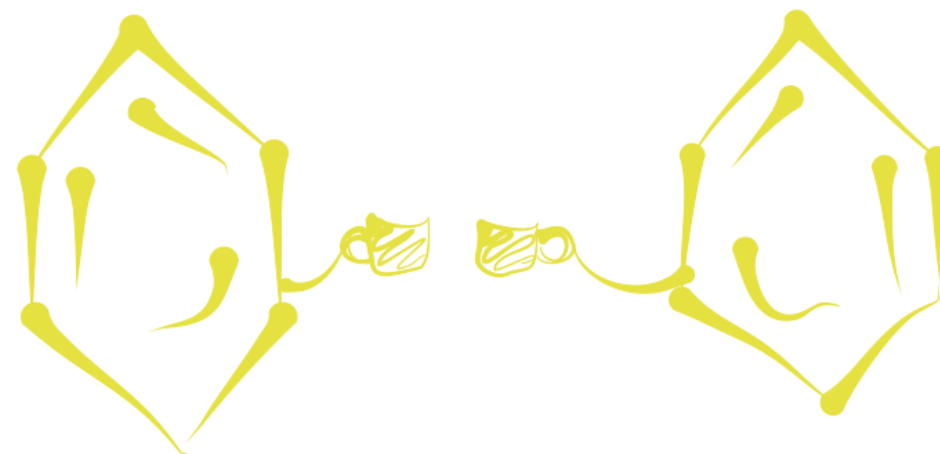
www.pazdro.com.pl



OFICyna
EDUKACYJNA
KRZYSZTOF PAZDRO



SEKCJA STUDENCKA
POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO



„KWADRANS DLA CHEMII”

MONOGRAFIA

ZJAZD WIOSENNY
SEKCJI STUDENCKIEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

25-29.04.2018 r.
SKORZĘCIN



OFICyna
EDUKACYJNA
KRZYSZTOF PAZDRO



**OFICyna
EDUKACYJNA**

KRZYSZTOF PAZDRO



www.pazdro.com.pl



ZARZĄD SEKCJI STUDENCKIEJ Polskiego Towarzystwa Chemicznego



mgr inż. Hanna Makowska
Przewodnicząca SSPTChem
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny



mgr Gabriela Handzlik
Wiceprzewodnicząca SSPTChem
Uniwersytet Jagielloński
Wydział Chemii



mgr Maciej Cieślak
Członek Zarządu
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk



mgr Anna Fajkiel
Członek Zarządu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Wydział Farmaceutyczny



mgr inż. Paulina Filipczak
Członek Zarządu
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny



mgr Tomasz Kostrzewa
Członek Zarządu
Uniwersytet Gdański
Wydział Chemii



mgr Przemysław Piątek
Członek Zarządu
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
Wydział Chemii



dr Justyna Piechocka
Doradca Zarządu
Uniwersytet Łódzki
Wydział Chemii



mgr inż. Małgorzata Skarbek
Członek Zarządu
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności



mgr Piotr Stasiewicz
Członek Zarządu
Uniwersytet w Białymstoku
Wydział Biologiczno-Chemiczny



Dr hab. Jacek Lipok, prof. UO
Doradca SSPTChem
Uniwersytet Opolski
Wydział Chemii



mgr inż. Anna Stefaniuk-Grams
Doradca SSPTChem
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny

www.ssptchem.pl

MONOGRAFIA

„KWADRANS DLA CHEMII”

Aktualne badania i doniesienia
ze świata chemii

Słowa kluczowe: *1,3-benzodioxol-5-ol, anticancer and antibiotic activity, benzoksazole, biomarkomolekuły, biosynthetic pathway, choroby nieuleczalne, CV, dendrymery, drug discovery, EIS, elektroda z węgla szklistego, emulsje wielokrotne, fungal natural products, immunosensory, impedancja, nanomedycyna, nanonośniki, polimeryzacja kationowa, polimeryzacja rodnikowa, sondy molekularne, systemy kontrolowanego uwalniania leków, technologie sond fluorescencyjnych, terapia genowa, wieloemulsje, woltamperometria*

Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej
Polskiego Towarzystwa Chemicznego

25-29 kwietnia 2018 r.
Skorzęcin

Recenzenci:

prof. dr hab. Wojciech Kamysz (Gdański Uniwersytet Medyczny)
prof. dr hab. Zofia Lipkowska (Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie)
dr hab. Anna Adach (Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach)
dr hab. inż. Marcin Kozanecki (Politechnika Łódzka)
dr hab. Bogumiła Kupcewicz (Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy)
dr hab. Jacek Lipok, prof. UO (Uniwersytet Opolski)
dr hab. inż. Izabela Madura (Politechnika Warszawska)
dr hab. Kamilla Małek (Uniwersytet Jagielloński w Krakowie)
dr hab. Paweł Zagrodzki (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie)

Wszystkie opublikowane artykuły zostały pozytywnie zrecenzowane
Wersja kolorowa monografii dostępna jest na stronie internetowej www.ssptchem.pl

© Copyright by Sekcja Studencka PTChem

ISBN 978-83-7594-170-8

ILOŚĆ ARKUSZY WYDAWNICZYCH: 8,33

Wydawca:



Oficyna Edukacyjna * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o.

Redakcja naukowa i skład:

mgr Tomasz Kostrzewa
mgr Piotr Stasiewicz
Tomasz Swebocki
mgr inż. Paulina Filipczak

Niniejsza pozycja jest monografią naukową dotyczącą aktualnych badań i doniesień ze świata chemii. Jej rozdziały zostały opublikowane po zaakceptowaniu przez recenzentów przesłanych artykułów przez czynnych uczestników Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018. SSPTChem nie ponosi odpowiedzialności za treść prezentowanych artykułów.

Komitety Naukowy Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej PTChem 2018

prof. dr hab. Marzenna Dudzińska (Politechnika Lubelska)
dr hab. inż. Izabela Madura (Politechnika Warszawska)
prof. dr hab. Wojciech Kamysz (Gdański Uniwersytet Medyczny)
dr hab. Jacek Lipok, prof. UO (Uniwersytet Opolski)

Komitet Organizacyjny Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej PTChem 2018

mgr Tomasz Kostrzewa – Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
mgr inż. Hanna Makowska – Przewodnicząca Sekcji Studenckiej PTChem
mgr Maciej Cieślak
mgr Anna Fajkiel
mgr inż. Paulina Filipczak
mgr Gabriela Handzlik
mgr inż. Małgorzata Skarbek
mgr Piotr Stasiewicz
dr Justyna Piechocka - Doradca

dr hab. Jacek Lipok, prof. UO

Opiekun Sekcji Studenckiej PTChem

Przedmowa

Jest nam niezmiernie miło, że do Państwa rąk trafiła już trzecia edycja monografii „Kwadrans dla Chemii” wydanej po Zjeździe Wiosennym Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego, który odbył się dniami 25-29 kwietnia 2018 roku w Skorzęcinie.

W niniejszej monografii naukowej uczestnicy Zjazdu Wiosennego SSPTChem 2018 mieli szansę publikacji artykułów na temat wybranych badań i doniesień chemicznych. Rozdziały zostały napisane zarówno na podstawie badań własnych autorów, jak i przeglądu literaturowego. Ponadto, w niniejszej pozycji znajduje się artykuł podsumowujący działania Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego w latach 2015-2018 oraz relację ze Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018.

Mamy nadzieję, że kolejny zjazd SSPTChem przyniesie wydanie kolejnej edycji monografii „Kwadrans dla Chemii”.

Pragniemy podziękować Oficynie Edukacyjnej * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o. za wydanie niniejszej pozycji. Liczymy na dalszą owocną współpracę z Państwa wydawnictwem.

Przyjemnej lektury życzy
Komitet Organizacyjny Zjazdu Wiosennego
Sekcji Studenckiej PTChem 2018

SPIS TREŚCI

Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018	6
<i>Tomasz Kostrzewa, Hanna Makowska, Maciej Cieślak, Anna Fajkiel, Paulina Filipczak, Gabriela Handzlik, Małgorzata Skarbek, Piotr Stasiewicz, Justyna Piechocka, Tomasz Swebocki</i>	
Podsumowanie kadencji Zarządu Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego w latach 2015-2018	20
<i>Hanna Makowska</i>	
Dendrymery – związki o potencjale aplikacyjnym w nanomedycynie	42
<i>Maciej Cieślak</i>	
Nowe chromofory aromatyczne jako fluorescencyjne sondy molekularne w procesach polimeryzacji	50
<i>Nikola Fajkis, Ewa Witek, Mariusz Galek</i>	
Fungal natural products: cure or poison?	76
<i>Dorota Jakubczyk</i>	
Woltamperometryczne badania 1,3-benzodioksol-5-olu	88
<i>Kamila Morawska, Sylwia Smarzewska, Radovan Metelka, Natalia Festinger, Witold Ciesielski</i>	
Na pograniczu chemii i elektroniki – elektrochemiczna spektroskopia impedancyjna w analizie biomakromolekularnej	98
<i>Tomasz Swebocki, Karolina Dziąbowska, Daniel Firganek, Tadeusz Ossowski, Anna Wcisło</i>	
Emulsje wielokrotne	113
<i>Jakub Tadeusz Zieliński</i>	
Indeks autorów	122

Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018

Spring Meeting of Student Section of Polish Chemical Society 2018

**Tomasz Kostrzewa, Hanna Makowska, Maciej Cieślak, Anna Fajkiel,
Paulina Filipczak, Gabriela Handzlik, Małgorzata Skarbek, Piotr Stasiewicz,
Justyna Piechocka, Tomasz Swebocki**

Sekcja Studencka Polskiego Towarzystwa Chemicznego
ul. Freta 16, 00-227 Warszawa
ssptchem@ptchem.pl

STRESZCZENIE

W dniach 25-29 kwietnia 2018 r. odbył się kolejny już Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Zjazd odbył się w Skorzęcinie k. Gniezna, w Hotelu *Biały**** położonym nad malowniczym jeziorem Białym.

W tym roku na zaproszenie organizatorów w konferencji udział wzięło łącznie 82 uczestników z 19 ośrodków naukowych w całej Polsce, którzy przedstawili łącznie 30 komunikatów ustnych oraz 51 posterów (w tym 38 z badań własnych). Uczestnicy poza zaprezentowaniem własnej tematyki badawczej mieli również okazję wysłuchać wykładów plenarnych znakomitych polskich uczonych w dwóch oddzielnych sesjach: „*Doświadczony Naukowiec*” oraz „*Młody Naukowiec*”. Nowością podczas tegorocznego Zjazdu Wiosennego była sekcja „*Chemia i Przemysł*”, podczas której uczestnicy mieli okazję wysłuchać krótkich wykładów przedstawicieli branży chemicznej, którzy przybliżyli perspektywę pracy po studiach chemicznych.

Nie samą nauką żyje człowiek. W czasie wolnym rozgrywane były zawody w kręglach oraz bilardzie – a walka o pierwsze miejsca była niezwykle zacięta. Do dyspozycji uczestników oddano również możliwość skorzystania z hotelowej sauny oraz jacuzzi, które cieszyły się nie mniejszym zainteresowaniem. Niezwykle atrakcyjne położenie hotelu również zachęcało do złapania chwili oddechu. Malowniczy pejzaż lasów zapraszał do przejścia się krótkimi szlakami wokół Jeziora Białego. Mamy nadzieję, że czas spędzony podczas tegorocznego Zjazdu Wiosennego pozwolił Państwu na rozwinięcie swoich zainteresowań, zapoznanie się z nową tematyką naukową oraz nawiązanie nowych znajomości.

Zapraszamy, do zapoznania się z krótkimi notkami biograficznymi naszych tegorocznych wykładowców oraz laureatów nagród na najlepsze zaprezentowane komunikaty ustne i prezentacje posterowe.

ABSTRACT

Spring Congress of the Polish Chemical Society Students' Section was organized on the 25th-29th April 2018. The meeting took place at the Hotel *Biały**** in Skorzęcin near Gniezno, nearby the picturesque Białe Lake.

This year, a total of 82 participants from 19 research centers in Poland participated and presented a total of 30 oral communications and 51 posters (including 38 based on own research). Participants, apart from presenting their own research topic, also had the opportunity to attend to plenary lectures given by outstanding Polish scientists in two separate sessions: "*Lectures of Experienced Scientists*" and "*Lectures of Young Scientists*". A novelty during this year's Spring Congress was the "*Chemistry and Industry*" section, during which the participants had the opportunity

to listen to short lectures delivered by representatives of the chemical industry, who brought closer the perspectives of work after chemical studies.

Life is not only about the science. During the free time there were bowling and billiards games - and the fight for the first place was extremely fierce. The participants were also given the opportunity to use the hotel sauna and jacuzzi, which were also in a point of interest. Extremely attractive location of the hotel also encouraged participants to catch a breath between sessions. The picturesque landscape of forests invited participants to take short walks around the Białe lake.

We hope that the time spent during this year's Spring Congress has allowed you to develop your interests, get acquainted with new scientific topics and make new professional relationships. We encourage you to familiarize yourself with biographical notes of our lecturers and winners of the best oral and poster presentations contestants.

DOŚWIADCZENI NAUKOWCY

Dr hab. inż. Izabela Madura

Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny
Katedra Chemii Nieorganicznej

Dr hab. inż. Izabela Madura jest naukowcem i wykładowcą Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Zajmuje się badaniami na pograniczu chemii, fizyki i biologii związanymi z analizą budowy związków chemicznych w fazie krystalicznej. Celem tych badań podstawowych jest powiązanie budowy związku z jego właściwościami, a w konsekwencji projektowanie związków o predefiniowanych właściwościach. Współpracuje z licznymi grupami badawczymi z Wydziału Chemicznego PW, Wydziału Chemii UW i Wydziału Chemii UG oraz Wydziału Farmaceutycznego WUM. Jest autorką ponad 50 publikacji naukowych i około 70 wystąpień na konferencjach. Od wielu lat prowadzi zajęcia dydaktyczne z zakresu chemii ogólnej i nieorganicznej oraz krystalografii. W 2013 roku Samorząd Studentów PW wyróżnił ją nagrodą „Złotej Kredy” dla najlepszego nauczyciela akademickiego Wydziału Chemicznego prowadzącego ćwiczenia. W 2014 roku jako stypendystka Polsko-Amerykańskiej Komisji Fulbrighta w programie Senior Research Award przebywała na półrocznym stażu w Lawrence Berkeley National Laboratory. Aktywnie działa na rzecz społeczności akademickiej oraz społeczeństwa m.in. w ramach Polskiego Towarzystwa Chemicznego (obecnie pełni funkcję wiceprezesa Zarządu Głównego) i prowadzonego przez Towarzystwo Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Jest mentorem w programie TopMinds powstałego z inicjatywy Komisji Fulbrighta i Top500 Innovators. Organizuje konferencje, spotkania z ciekawymi ludźmi nauki, kultury i sztuki, zajęcia dla dzieci i młodzieży oraz wiele innych zadań, których misją jest upowszechnianie nauki i kultury. Podczas zjazdu dr hab. inż. Izabela Madura przedstawiła wykład „*Krystalografia Stosowana*”, podczas którego przybliżyła problematykę badawczą krystalochemii oraz jej potencjalne zastosowania.

Prof. dr hab. Wojciech Kamysz

Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej

Wojciech Kamysz jest profesorem nauk farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest specjalistą w zakresie chemii leków, ze szczególnym uwzględnieniem syntezy peptydów o właściwościach biologicznych. Pełni rolę kierownika Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej na Wydziale Farmaceutycznym GUMed. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na projektowaniu i otrzymywaniu aktywnych biologicznie peptydów - głównie związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Ponadto zajmuje się opracowywaniem nowych procedur syntezy i rozdziału, a także badaniami konformacyjnymi czy też projektowaniem syntez w skali laboratoryjnej i półprzemysłowej. Jest autorem przeszło 180 publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz ponad 150 doniesień konferencyjnych. Laureat licznych nagród, w tym Stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, Nagrody Fundacji Polpharmy, Stypendium Polityki, Indywidualnych i Zespołowych Nagród Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego czy też Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. Wiceprzewodniczący Gdańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Podczas zjazdu prof. Wojciech Kamysz wygłosił wykład pt.: „HPLC w dwa kwadranse”, którego celem było m.in. zaprezentowanie przykładowego schematu efektywnych zajęć z podstaw obsługi HPLC.

Prof. dr hab. Marzenna Dudzińska

Politechnika Lubelska

Wydział Inżynierii Środowiska

Katedra Jakości Powietrza Wewnętrznego i Zewnętrznego

Prof. dr hab. Marzenna Dudzińska pochodzi z Lublina. W czasie studiów chemicznych na UMCS w Lublinie została uhonorowana nagrodą specjalną Sekretarza Naukowego Polskiej Akademii Nauk im. Wojciecha Świątosławskiego. Była pierwszą przewodniczącą Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W czasie studiów rozwinęły się także jej zainteresowania środowiskiem człowieka i jego ochroną. Od 1988 r. jest związana z Politechniką Lubelską. W latach 1989-1990 jako stypendystka Fulbright'a na University of Houston prowadziła badania nad usuwaniem kompleksów jonów metali ciężkich i chelatów metodami jonowymiennymi, które stały się podstawą doktoratu obronionego z wyróżnieniem na Wydziale Chemii UMCS w Lublinie w roku 1992 i nagrodzonego przez Ministra Nauki. W 2004 r. uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk technicznych. Jej badania naukowe dotyczą przemian i przemieszczania zanieczyszczeń niebiodegradowalnych w środowisku człowieka, w ściekach i osadach ściekowych oraz w procesach utylizacji odpadów, a ostatnio w powietrzu wewnętrznym. Autorka/współautorka 179 prac opublikowanych w czasopismach naukowych i rozdziałów w monografiach,

3 książek, a także redaktor/współredaktor 9 monografii opublikowanych w wydawnictwach międzynarodowych i 12 w wydawnictwach krajowych oraz autor 2 patentów. Brała udział w 6 projektach badawczych, kierowała 5 projektami. Rozwija współpracę międzynarodową, m.in. z kilkoma czołowymi ośrodkami duńskimi (DTU Lyngby, Aalborg), TTZ, Bremerhaven, Niemcy, Empa, Dubendorf, Szwajcaria, Queensland University of Technology, Australia i University of Cassino, Włochy. Pełni funkcje Prodziekana ds. nauki oraz kierownika Katedry Jakości Powietrza Wewnętrznego i Zewnętrznego. W roku 2014 uzyskała tytuł profesora nauk technicznych. Podczas zjazdu prof. Marzena Dudzińska przedstawiła wykład „Czym oddychamy – czyli powietrze wewnętrzne - jego stan i wpływ na zdrowie człowieka”.

MŁODZI NAUKOWCY

Dr Dorota Jakubczyk

Universite de Lorraine, Nancy, France

Dr Dorota Jakubczyk w 2009 roku została absolwentką Wydziału Chemii, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza (UAM) w Poznaniu ze specjalizacją w chemii organicznej. Studia zakończyła obroną pracy magisterskiej zatytułowanej „*Stereoselektywne addycje nukleofilowe odczynników metaloorganicznych do pochodnych 3,4-dihydro- β -karboliny*”. Podczas studiów aktywnie działała w Naukowym Kole Chemików UAM. W 2009 roku dr Dorota Jakubczyk rozpoczęła badania do pracy doktorskiej w niemieckim Karlsruhe Institute of Technology (KIT) pod kierownictwem prof. Stefana Bräse nad syntezą i znakowaniem izotopowym *N*-acylowych pochodnych laktonu L-homoseryny. W 2012 roku obroniła pracę doktorską zatytułowaną „*Synthesis of isotope labelled and photoactivatable N-acyl-L-homoserine lactones – inter-kingdom signalling molecules*”. Następnie dr Jakubczyk przeniosła się do Anglii na pierwszy staż typu Post-Doc do laboratorium prof. Sarah O'Connor na Uniwersytecie Wschodniej Anglii i w John Innes Centre w Norwich, gdzie pracowała nad biosyntezą alkaloidów sporyszu, a w szczególności nowej pochodnej, cykloklawiny (cycloclavine) oraz unikalnej oksydazy EasH katalizującej powstawanie pierścienia cyklopropanowego w cykloklawinie. Obecnie dr Dorota Jakubczyk odbywa drugi Post-Doc w grupie prof. Kiry Weissman na Uniwersytecie Lotaryńskim w Nancy, we Francji, gdzie nabywa doświadczenie w dziedzinie enzymologii strukturalnej mega enzymów ze szczególną uwagą na syntazy poliketydowe biorące udział w biosyntezie lankacydyny, potencjalnego leku antynowotworowego. Wykład dr Jakubczyk pt.: „*Fungal natural products: cure or poison?*”, skupiał się na tematyce ostatnich odkryć w dziedzinie produktów naturalnych pochodzących od grzybów jako potencjalnych leków antynowotworowych.

Dr Dawid Frąckowiak

Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
Centrum Zaawansowanych Technologii UAM

Dr Dawid Frąckowiak jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2009 roku obronił pracę dyplomową pt. *„Aktywacja wiązania SiO-H w reakcji z winylometaloidami katalizowana kompleksami rutenu(0)”* i podjął studia doktoranckie w Zakładzie Chemii Metaloorganicznej Wydziału Chemii UAM, gdzie pod kierunkiem prof. dr hab. Bogdana Marcińca prowadził badania w tematyce związanej z katalitycznymi reakcjami O-metylacji hydroksypochodnych pierwiastków bloku p, a także rozpoczął badania nad syntezą i reaktywnością winylogermasilseskwioksanów klatkowych. W 2015 roku obronił pracę doktorską zatytułowaną *„Katalityczna aktywacja wiązania OH w hydroksypochodnych pierwiastków bloku P (Si, Ge, B, Sn) przez winylometaloidy”*. Obecnie, dr Dawid Frąckowiak zatrudniony jest na stanowisku adiunkta w Centrum Zaawansowanych Technologii UAM w Poznaniu, gdzie prowadzi badania w kilku obszarach szeroko pojętej chemii metaloorganicznej pierwiastków bloku p (m.in., synteza, charakterystyka i reaktywność funkcjonalizowanych heterosileskwio-ksanów). Dr Frąckowiak jest obecnie promotorem pomocniczym pracy doktorskiej dotyczącej aktywności nienasyconych pochodnych silatranów w katalitycznej reakcji trans-metalacji. Autor i współautor 9 publikacji naukowych, 3 patentów oraz 3 zgłoszeń patentowych; współautor skryptu *„Ćwiczenia laboratoryjne z podstaw chemii nieorganicznej”*. Wykonawca w 3 grantach badawczych (NCN – Maestro, NCBR – Nanosil, Presil). Zainteresowania naukowe dr Dawida Frąckowiaka skoncentrowane są na chemii klatkowych związków makromolekularnych bloku p (m. in. silseskwioksanów i heterosileskwioksanów oraz borofosfonianów), a także na syntezie mechanochemicznej i jej zastosowaniu w chemii organicznej, koordynacyjnej oraz metaloorganicznej. Podczas zjazdu dr Dawid Frąckowiak przedstawił wykład *„Mechanochemia – alternatywa przyszłości”*, podczas którego przybliżył tematykę mechanochemii oraz jej potencjalne zastosowania w nowoczesnej syntezie.

Dr Szymon Chorąży

Uniwersytet Jagielloński
Wydział Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej

Dr Szymon Chorąży jest asystentem naukowym w Zespole Nieorganicznych Materiałów Molekularnych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2014 roku otrzymał tytuł doktora nauk chemicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, broniąc pracy doktorskiej wykonanej pod opieką prof. dr hab. Barbary Siekluckiej w ramach Międzynarodowych Projektów Doktoranckich - programu Funduszu na Rzecz Nauki Polskiej, we współpracy z Zespołem Chemii Fizycznej Ciała Stałego profesora Shin-ichi Ohkoshiego Wydziału Chemii Uniwersytetu Tokijskiego (Japonia). Po otrzymaniu doktoratu dr Szymon

Choraży odbył dwuletni staż w charakterze asystenta naukowego na Wydziale Chemii Uniwersytetu Tokijskiego, a następnie dołączył do Zespołu prof. Barbary Siekluckiej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jego zainteresowania badawcze obejmują projektowanie, syntezę i charakterystykę fizykochemiczną nowych funkcjonalnych magnetycznych materiałów molekularnych wykazujących różnorodne zjawiska optyczne, magnetyczne, magneto-optyczne oraz przejścia fazowe. Ostatnio jego praca badawcza poszerzyła się o dogłębne badanie właściwości materiałów fotoluminescencyjnych opartych na sieciach koordynacyjnych z mostkami cyjanowymi. Podczas zjazdu dr Szymon Choraży wygłosił wykład „*Fotoluminescencyjne heterometaliczne sieci koordynacyjne oparte na policyjano-metalanach i kompleksach lantanowców*”.

CHEMIA I PRZEMYSŁ

Dr Dawid Łyżwa

AstraZeneca

Dr Dawid Łyżwa Jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie w 2015 roku obronił pracę doktorską skupiającą się na zagadnieniach wykorzystania organokatalitycznej reakcji Michaela do otrzymania γ -aminokwasów, będących między innymi pochodnymi baklofenu (stosowany w leczeniu uzależnień) czy pregabaliny (stosowana w leczeniu bólu). Ze względu na interesującą tematykę oraz potencjał komercjalizacyjny badania uzyskały finansowanie ze środków programu Ventures Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. W latach 2009-2014 był członkiem zarządu Sekcji Studenckiej PTChem. Ukończył szereg studiów podyplomowych w zakresie ochrony zdrowia (Biostatystyka i Analiza Danych w Ochronie Zdrowia Publicznego, Prowadzenie i Monitorowanie Badań Klinicznych, Marketing Produktów Farmaceutycznych). Od 2014 roku pracuje dla międzynarodowych koncernów farmaceutycznych przy wprowadzaniu na rynek innowacyjnych leków z zakresu onkologii, pediatrii oraz schorzeń układu krążenia. Podczas wykładu zatytułowanego „*Od substancji aktywnej biologicznie do innowacyjnego leku*” dr Dawid Łyżwa przybliżył drogę jaką należy przebyć od odkrycia substancji aktywnej biologicznie do ustawienia opakowania z lekiem na aptecznej półce.

Dr Krzysztof Dudziński

Łazewski DEPO & Partners

Dr Krzysztof Dudziński jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie w 2015 roku obronił pracę doktorską z zakresu chemii organicznej. W trakcie przygotowywania się do kariery zawodowej ukończył studia podyplomowe na Wydziale Zarządzania Uniwersytetu Warszawskiego (kierunek: Marketing Produktów Farmaceutycznych) oraz szereg kursów poszerzających jego wiedzę (posiada między innymi certyfikat dobrej praktyki klinicznej, GCP). W trakcie

studiów doktoranckich został również laureatem prestiżowego programu Ventures Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, dzięki czemu miał możliwość samodzielnego kierowania i zarządzania innowacyjnym projektem badawczym. Szerokie spektrum zainteresowań, a przy tym chęć do popularyzowania nauki sprawiły, że współpracował również jako konsultant naukowy z kanałem Discovery UK (program Breaking Magic). W ciągu ostatniego roku rozpoczął przygotowania do uzyskania tytułu Europejskiego Rzecznika Patentowego i uczestniczy obecnie w kursie organizowanym przez Centre for International Intellectual Property Studies (CEIPI), gdzie zapoznaje się z tematyką Europejskiej Konwencji Patentowej. Specjalizuje się postępowaniach spornych dotyczących naruszeń patentów z dziedziny chemii, biotechnologii i farmacji jak również mechaniki. W trakcie studiów magisterskich oraz doktoranckich intensywnie działał w strukturach Polskiego Towarzystwa Chemicznego, będąc przez cztery lata (2009-2013) członkiem zarządu Sekcji Studenckiej. Podczas wykładu *„Od naukowca do rzecznika patentowego - słów kilka o tym jak chronić własność przemysłową”* dr Krzysztof Dudziński przybliżył rolę rzecznika patentowego w naukach ścisłych. Ponadto uczestnicy mogli dowiedzieć się o szczegółowych celach wymienionej ochrony, o sposobach jej uzyskiwania oraz o czynnikach, które należy wziąć pod uwagę, jeśli w toku badań rozważa się wnioskowanie o patent czy wzór użytkowy.

Mgr Emil Jarosz

Norwegian University of Life Science,

Department of Environmental Sciences and Natural Resource Management

Manager i członek Stowarzyszenia „Środowisko dla Środowiska” koordynującego program stypendialny dla krajów Europy Środkowej i Wschodniej (MOE Austauschprogramm) oferowany przez niemiecką organizację Deutsche Bundesstiftung Umwelt. Absolwent Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. W 2016 roku obronił swoją pracę magisterską w Zakładzie Teoretycznych Podstaw Chemii Analitycznej. Po ukończeniu studiów pracował na stanowisku młodszego specjalisty w Instytucie Ochrony Środowiska badając dystrybucję dioksyn w materiale roślinnym. W 2017 roku w ramach programu DBU przebywał na rocznym stypendium naukowym w Umweltforschungszentrum Leipzig – Halle w Departamencie Bioanalitiky i Ekotoksykologii zajmując się problematyką toksyczności pestycydów oraz śledzenia ich szlaku metabolicznego na embrionach *Danio rerio*. Obecnie jako doktorant na Norwegian University of Life Science w Oslo zajmuje się badaniem i modelowaniem toksyczności radionuklidów pochodzenia przemysłowego na organizmy morskie. Podczas Zjazdu mgr Emil Jarosz przybliżył uczestnikom możliwości jakie niesie ze sobą program stypendialny *„Deutsche bundesstiftung umwelt”*.

WYRÓŻNIENI UCZESTNICY

Jak co roku, uczestnicy, którzy podczas Zjazdu zaprezentowali najlepsze wystąpienia zostali nagrodzeni podczas zakończenia konferencji. W tym roku, przykładem lat poprzednich, nagrody zostały przydzielone zarówno decyzją Komitetu Naukowego (w skład, którego wchodził: prof. dr hab. Marzenna Dudzińska, dr hab. inż. Izabela Madura, prof. dr hab. Wojciech Kamysz, dr hab. Jacek Lipok, prof. UO) oraz głosami publiczności. Z racji na wysoki poziom oraz zróżnicowaną tematykę prezentowaną podczas zjazdu Komitet Naukowy postanowił przyznać nagrody w kategoriach: studentów studiów I, II i III stopnia zarówno w przypadku komunikatów ustnych jak i posterowych.

Nagrody komisji naukowej

Zuzanna Lawera, Komunikat ustny – studia I stopnia

Uniwersytet Warszawski

„Anizotropowe ułożenie nanocząstek półprzewodnikowych i ich zastosowanie w fotowoltaice”

Studentka Inżynierii Nanostruktur na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Pracuje w grupie badawczej w Pracowni Syntezy Nanomateriałów Organicznych i Biomolekuł na Wydziale Chemii UW. Jest stażystką w projekcie REINFORCE prowadzonym przez dr. Wiktora Lewandowskiego. Na wiosennym zjeździe SSPTChem w Skorzęcinie wygłosiła prezentację pod tytułem *„Anizotropowe ułożenie nanocząstek półprzewodnikowych i ich zastosowanie w fotowoltaice”*. Przedstawione badania prowadzone są w ramach projektu REINFORCE realizowanego w ramach programu First Team Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Michał Magott, Komunikat ustny – studia II stopnia

Uniwersytet Jagielloński

„Modyfikacja magnetycznych polimerów koordynacyjnych poprzez [2+2] fotocyklizację w ciele stałym”

W 2016 roku ukończył studia licencjackie na kierunku chemia (Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie) broniąc pracy *„Magnetyczne i fotomagnetyczne łańcuchy koordynacyjne oparte na $[Mn(bpy)_n]^{2+}$ i oktacyjanometalanach”*, która została nagrodzona pierwszą nagrodą w konkursie „Złoty Medal Chemii” na najlepszą pracę licencjacką. W roku 2018 obronił pracę magisterską (*„Porowate układy fotomagnetyczne oparte na trzech różnych centrach metalicznych”*) oraz rozpoczął studia doktoranckie na Uniwersytecie Jagiellońskim. W 2013 roku zdobył złoty medal na 45. Międzynarodowej Olimpiadzie Chemicznej w Moskwie. Od początku studiów pracuje w Zespole Nieorganicznych Materiałów Molekularnych pod opieką dr hab. Dawida Pinkowicza. Obecnie uczestniczy w realizacji projektu

badawczego Sonata Bis finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki „*Nanomagnesy kwantowe oparte na kompleksach metali o nietypowej geometrii i z użyciem nowych, nietypowych ligandów*” oraz jest kierownikiem projektu Diamentowy Grant finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego „*Racjonalne projektowanie i synteza magnetycznych porowatych polimerów koordynacyjnych oraz molekularnych multiferroików*”. Jest współautorem czterech publikacji naukowych w czasopismach Inorganic Chemistry, European Journal of Inorganic Chemistry, Chemistry – A European Journal, Angewandte Chemie – International Edition. W swoim dorobku ma również 9 wystąpień na konferencjach międzynarodowych (Japonia, Hiszpania, Rumunia) oraz 5 wystąpień na konferencjach krajowych, w tym na Zjeździe Wiosennym PTChem 2018 w Skorzęcinie, gdzie wygłosił prezentację „*Modyfikacja magnetycznych polimerów koordynacyjnych poprzez [2+2] fotocyklizację w ciele stałym*”. Jego zainteresowania naukowe obejmują multifunkcjonalne materiały molekularne wykazujące wpływ magnetyzmu na inne właściwości fizyczne i *vice versa* (przewodnictwo elektryczne, absorpcję światła, generację drugiej harmonicznej, polaryzację elektryczną), przełączanie właściwości magnetycznych i dielektrycznych za pomocą światła, związki metaloorganiczne o niskich liczbach koordynacyjnych, nanomagnesy kwantowe, molekularne kubity.

Magdalena Rychlicka, Komunikat ustny – studia III stopnia

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

„*Otrzymywanie nowej grupy nutraceutyków na bazie fosfatydylocholiny wzbogaconej w biologicznie aktywne kwasy fenolowe oraz izomery sprzężonego kwasu linolowego*”

W roku 2011 rozpoczęła studia na Wydziale Nauk o Żywności, na kierunku biotechnologia. Po uzyskaniu w 2015 roku tytułu inżyniera w zakresie biotechnologii żywności kontynuowała naukę na tym samym wydziale na studiach magisterskich uzyskując w kolejnym roku (2016) tytuł magistra w zakresie biotechnologii żywności. Od 1 października 2016 roku rozpoczęła studia doktoranckie w Katedrze Chemii na Wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Pracę badawczą wykonuje pod kierunkiem dr hab. Anny Gliszczyńskiej i dotyczy ona otrzymywania fosfolipidowych pochodnych naturalnych związków fenolowych w procesie chemoenzymatycznej syntezy i na drodze procesów biotechnologicznych z udziałem komercyjnie dostępnych lipaz. Mgr inż. Magdalena Rychlicka jest współautorem pracy naukowej opublikowanej w czasopiśmie Molecules, dotychczas swoje wyniki prezentowała na konferencjach krajowych i zagranicznych w formie 8 komunikatów ustnych i 15 posterów.

Adam Walczak, Komunikat posterowy – studia I stopnia

Politechnika Łódzka

„Otrzymywanie i charakterystyka właściwości nanokompozytów poli-(metakrylanu metylu) z TiO_2 ”

Adam Walczak jest studentem nanotechnologii na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej. Przygody w laboratorium rozpoczął naukowymi wolontariatami w pierwszym semestrze studiów, wytwarzając kompozyty ceramizujące pod opieką dr inż. Rafała Anyszki, jednocześnie wstępując do SKN Nano zdobył doświadczenie w przygotowywaniu chemicznych pokazów promujących Wydział Chemiczny. Wraz z wyjazdem dotychczasowego opiekuna nastąpiła migracja do Katedry Fizyki Molekularnej, gdzie pod opieką dr Izabeli Bobowskiej rozpoczął badania nad syntezą nanocząstek TiO_2 na drodze termohydrolizy TiCl_4 .

Przemysław Siarkiewicz, Komunikat posterowy – studia II stopnia

Politechnika Łódzka

„Próbniki boronowe do detekcji reaktywnych form tlenu i azotu”

Można powiedzieć, że zawód naukowca wybrał już w podstawówce. Od początku wykazywał zainteresowanie naukami ścisłymi dzięki czemu po zdaniu egzaminu maturalnego dostał się na wymarzony kierunek technologii chemicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej w roku akademickim 2013/2014. W pierwszych dniach studiów przystąpił do Koła Naukowego Studentów Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej "Trotyl", gdzie od samego początku brał aktywny udział w popularyzowaniu nauki. W roku akademickim 2015/2016 był wiceprezesem KNS WCh PŁ "Trotyl" przejmując jednocześnie na dwa lata obowiązki przewodniczącego sekcji eksperymentalnej Koła. W okresie od czerwca 2017 do maja 2018 roku był koordynatorem własnego projektu badawczego, na który uzyskał dofinansowanie z Konkursu Rady Kół Naukowych Politechniki Łódzkiej. Podjęte wolontariaty w projektach badawczych (z czego pierwszy na II semestrze studiów I stopnia) pozwoliły na udział w wielu ogólnopolskich konferencjach. Wystąpienia na poniższych konferencjach uzyskały wyróżnienia:

- Zjazd Zimowy SSPTChem (Lublin, 2016 - nagroda publiczności za najlepszy przedstawiony poster z badań własnych),
- IX Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików (Łódź, 2018 - nagroda główna JM Rektora Politechniki Łódzkiej, nagroda Dziekana Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej, wyróżnienie Dyrektora Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi).

W 2017 roku obronił pracę inżynierską zatytułowaną *"Profluorescencyjne próbniki do detekcji reaktywnych form tlenu i azotu - synteza, właściwości, zastosowanie"*, którą wykonywał pod kierunkiem dr hab. Radosława Podsiadłego, prof. PŁ. Aktualnie pod kierunkiem prof. Podsiadłego kończy pracę magisterską pt. *"Badanie reaktywności wybranych próbników boronowych"*, po której obronie zamierza podjąć się studiów doktoranckich. Główne zainteresowania naukowe orientują się wokół

szerokiego tematu, jakim są barwniki do zastosowań specjalnych. Wymienić można tu barwniki, które mogą mieć potencjalnie znaczenie w badaniach komórek żywych. W tej dziedzinie znajdują się między innymi próbniki boronowe, które mogą zostać wykorzystane do detekcji reaktywnych form tlenu i azotu. W trakcie badań skupia się nie tylko na syntezie i ocenie reaktywności sensorów i produktów ich reakcji. Poszukuje również relacji pomiędzy strukturą i rozkładem gęstości elektronowej cząsteczki, a ich reaktywnością. Badanie tych relacji opiera na obliczeniach kwantowomechanicznych z wykorzystaniem metod DFT.

Ewa Kozłowska, Komunikat posterowy – studia III stopnia

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

“Microorganisms in the fight against doping in sport”

W 2012 r. ukończyła Farmację na Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W roku 2013 obroniła pracę magisterską pt. *„Biotransformacje androstendionu w kulturach mieszanych”* uzyskując tym samym tytuł magistra inżyniera na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu (UPWr) na kierunku Biotechnologia. W trakcie studiów na UPWr była członkiem, a w latach 2011-2013 prezesem, Studenckiego Koła Naukowego „OrgChem”. Czynnie uczestniczyła w wielu konferencjach naukowych, uzyskując wyróżnienia za prezentacje wyników swoich badań. Od października 2015 roku jest studentką studiów doktoranckich na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Celem jej pracy doktorskiej jest ocena zdolności nowo wyizolowanych entomopatogennych grzybów strzępkowych do biotransformacji związków steroidowych. Doktorantka jest współautorką siedmiu publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach: *Microbial Cell Factories*, *RSC Advances*, *Molecules*, *Bioorganic Chemistry*; a także czterech patentów i czterdziestu zgłoszeń patentowych. Od 2018 roku jest także kierownikiem grantu PRELUDIUM.

Magdalena Pilzak, Wyróżnienie

Uniwersytet Jagielloński

„Techniki pipetowania i konserwacja pipet”

Magdalena Pilzak jest studentką I roku Chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Uczestniczyła w wolontariacie w Zakładzie Biologii i Obrazowania Komórki w Instytucie Zoologii i Badań Biomedycznych na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ. Obecnie prowadzi badania w Zespole Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej w Zakładzie Chemii Nieorganicznej. Jest wiceprezesem Naukowego Koła Chemików UJ. Podczas Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018 komisja naukowa, z uwagi na wysoki poziom prezentowanej pracy, postanowiła przyznać jej wyróżnienie, które stanowi jej pierwszą nagrodę w rozpoczynającej się karierze naukowej.

Nagrody publiczności

Kamila Pyra, Komunikat ustny

Uniwersytet Jagielloński

„Anizotropowe ułożenie nanocząstek półprzewodnikowych i ich zastosowanie w fotowoltaice”

Kamila Pyra ukończyła studia licencjackie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Obecnie jest studentką drugiego roku studiów magisterskich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pracę magisterską pt.: *„Wpływ tekstury oraz właściwości kwasowo-redoksowych glinokrzemianowych materiałów hierarchicznych na procesy transformacji tworzyw sztucznych oraz biopolimerów”* realizuje w Grupie Chemii Zeolitów pod opieką dr hab. Kingi Góry-Marek. Od roku 2016 aktywnie uczestniczy w życiu społecznym na Uniwersytecie poprzez pełnienie funkcji Przewodniczącej Wydziałowej Komisji Wyborczej Samorządu Studentów Wydziału Chemii UJ, a także jako przedstawiciel studentów uczestniczy w posiedzeniach Rady Wydziału Chemii UJ. W roku akademickim 2017/2018 pełni funkcję Przewodniczącej Naukowego Koła Chemików UJ.

Anna Wychowaniec, Komunikat posterowy - popularnonaukowy

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

„Sondy fluorescencyjne jako narzędzia detekcji interakcji molekuł IN VITRO”

Ukończyła Liceum Ogólnokształcące im. św. Jadwigi Królowej w Kielcach. W 2017 roku uzyskała tytuł licencjata na specjalności „Analityka chemiczna” na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Obecnie kontynuuje studia na tym samym Wydziale na specjalności „Chemia biologiczna”. Pracę magisterską realizuje w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Zakładzie Sond Molekularnych i Proleków pod kierownictwem dra Jacka Kolanowskiego. Z Instytutem związana jest od 2016 roku, kiedy to rozpoczęła tam pracę jako stażystka. Doświadczenie zdobyte w IChB PAN wpłynęło na ukierunkowanie jej zainteresowań w obszarze z pogranicza chemii i biologii. Od roku akademickiego 2017/2018 realizuje Indywidualny Program Studiów wzbogacający jej plan zajęć o kursy prowadzone na Wydziale Biologii UAM. Od początku studiów jest ponadto członkiem Naukowego Koła Chemików UAM, gdzie w roku akademickim 2016/2017 pełniła funkcję Wiceprezesa w organizacji. Obecnie odbywa staż w Instytucie Chemii Organicznej Węgierskiej Akademii Nauk w Zakładzie Biologii Chemicznej pod kierownictwem dra Pétera Kele. Podczas Zjazdu zaprezentowała poster popularnonaukowy związany z tematyką jej pracy magisterskiej. Prezentacja poruszała zagadnienia dot. projektowania i wykorzystania małowymiarowych sond fluorescencyjnych do selektywnego znakowania analitów w biologii i medycynie.

Jordan Sycz, Komunikat posterowy – badania własne

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

„Biotransformacje pochodnych progesteronu w kulturze szczepu Isaria Farinosa KCH KW 1.1”

Obecnie jest studentem biotechnologii na wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Jako członek studenckiego koła naukowego „OrgChem” w katedrze chemii, realizuje swoje zainteresowania i pasję uczestnicząc w różnych projektach i inicjatywach związanych z działalnością naukową. Do jego zainteresowań należą analiza instrumentalna, chemia związków naturalnych oraz szeroko pojęte nauki biologiczne.

Zuzanna Lawera z Uniwersytetu Warszawskiego otrzymała dodatkowo nagrodę pieniężną w wysokości 150 EURO ufundowaną przez firmę EVONIK i European Young Chemists' Network za najlepszą prezentację ustną. Bony na zadania badawcze ufundowane przez MOLNET.EU otrzymali: **Magdalena Pilzak** (Uniwersytet Jagielloński), **Anna Wychowaniec** (Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu), **Jordan Sycz** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) oraz **Kamila Pyra** (Uniwersytet Jagielloński).

PODSUMOWANIE

Partnerami Zjazdu Wiosennego SSPTChem 2018 byli: Studenckie Koło Naukowe Politechniki Poznańskiej „Bioinicjatywa”, Naukowe Koło Chemików Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu oraz Stowarzyszenie „Środowisko dla Środowiska”.

Patronat Honorowy nad Zjazdem objęli: Polskie Towarzystwo Chemiczne, Polskie Towarzystwo Chemiczne Oddział Poznański, Prezydent Miasta Poznania Jacek Jaśkowiak, Marszałek Województwa Wielkopolskiego Marek Woźniak, JM Rektor Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prof. dr hab. Andrzej Tykarski, JM Rektor Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu prof. UAM dr hab. Andrzej Lesicki. Ponadto **Patronat** nad Zjazdem objęli: Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu prof. dr hab. Henryk Koroniak, Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Dziekan Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prof. dr hab. Lucjusz Zaprutko. **Patronat Medialny** nad Zjazdem objęli: Laboratorium - Przegląd Ogólnopolski Elamed Media Group, www.molnet.eu, www.openin.pl.

Słowa podziękowań kierujemy również do grona **sponsorów**: ABLE&E-Jasco Polska Sp. z o.o., Boryszew S.A., Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Evonik Industries AG, European Young Chemists Network, Genore chromatografia, Grupa Azoty S.A., HYDRLOLAB Sp. z o.o. sp.k., Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Kancelaria prawna LDS Łazewski Depo i Wspólnicy, KAMUSH, Kronospan Szczecinek, MedPharm Polska, Oficyna Edukacyjna* Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., OKNO Badania Kliniczne – Onkologia, Poznań Tourism Organisation, Wydawnictwo Naukowe PWN, SHIM-POL A.M. Borzymowski, Synthos

S.A., TriMen Chemicals S.A, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Ziaja Ltd Zakład Produkcji Leków sp. z o.o.

Mamy nadzieję, że czas spędzony z nami na tegorocznym Zjeździe Wiosennym pozwolił na nawiązanie nowych więzi i przyjaźni w świecie Młodych Chemików, na rozwinięcie swoich naukowych możliwości, zaowocował nowymi badawczymi pomysłami oraz pomógł rozwijać horyzonty dzięki zróżnicowanej tematyce zaprezentowanych wykładów. Do wysokiego poziomu konferencji przyłożyli się znacznie uczestnicy, których prezentacje zarówno ustne jak i plakatu pokazały jak wiele ciekawych i trudnych problemów badawczych rozwiązują tak młodzi naukowcy. Cieszymy się, że jak co roku Zjazd Wiosenny cieszył się ogromnym zainteresowaniem i wierzymy, że następne Zjazdy Sekcji Studenckiej pokażą, jak duża, zintegrowana i wysoko wykształcona jest społeczność młodych chemików w Polsce.



Rys. 1. Wspólne zdjęcie uczestników Zjazdu Wiosennego SSPTChem 2018 (fot. Krzysztof Witecki)

Podsumowanie kadencji Zarządu Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego w latach 2015-2018

Summary of the cadence of the Board of Students' Section of Polish Chemical Society in the years 2015-2018

Hanna Makowska

Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, Katedra Fizyki Molekularnej
hanna.makowska@edu.p.lodz.pl

STRESZCZENIE

Sekcja Studencka Polskiego Towarzystwa Chemicznego jest organizacją zrzeszającą młodych adeptów nauk chemicznych pod egidą Towarzystwa, które 6 czerwca 2019 roku świętować będzie stulecie swojego powstania. Jednych z nas pasjonują kryształy, innych badanie procesów biochemicznych, jeszcze innych chemia materiałowa i nanotechnologia, a nawet wybuchy, jednak nadrzędnym celem naszej działalności jest wymiana doświadczeń, dzielenie się wiedzą i wspólna nauka. W ramach działalności Sekcji wielu studentów i doktorantów rozpoczyna swoją przygodę z chemią, która jak każda z nauk potrzebuje dyskusji, pytań i rozszerzania dotychczasowej wiedzy. To Ci młodzi ludzie w przyszłości będą współtworzyć największą polską organizację chemiczną, ale także zasilą swoim potencjałem intelektualnym różne gałęzie gospodarki.

ABSTRACT

The Students' Section of the Polish Chemical Society is an organization which associate young students of chemical sciences under the aegis of the Society, which on June 6th, 2019 will celebrate the centenary of its creation. Some of us are passionate about crystals, others research on biochemical processes, others materials chemistry and nanotechnology, and even explosions, but the overarching goal of our activity is to exchange experiences, share knowledge and learn together. As part of the activity of the Section, many students and PhD students begin their adventure with chemistry, which, like every science needs discussion, questions and expanding of existing knowledge. These young people in future will co-create the largest Polish chemical organization, but also supply various branches of the economy with their intellectual potential.

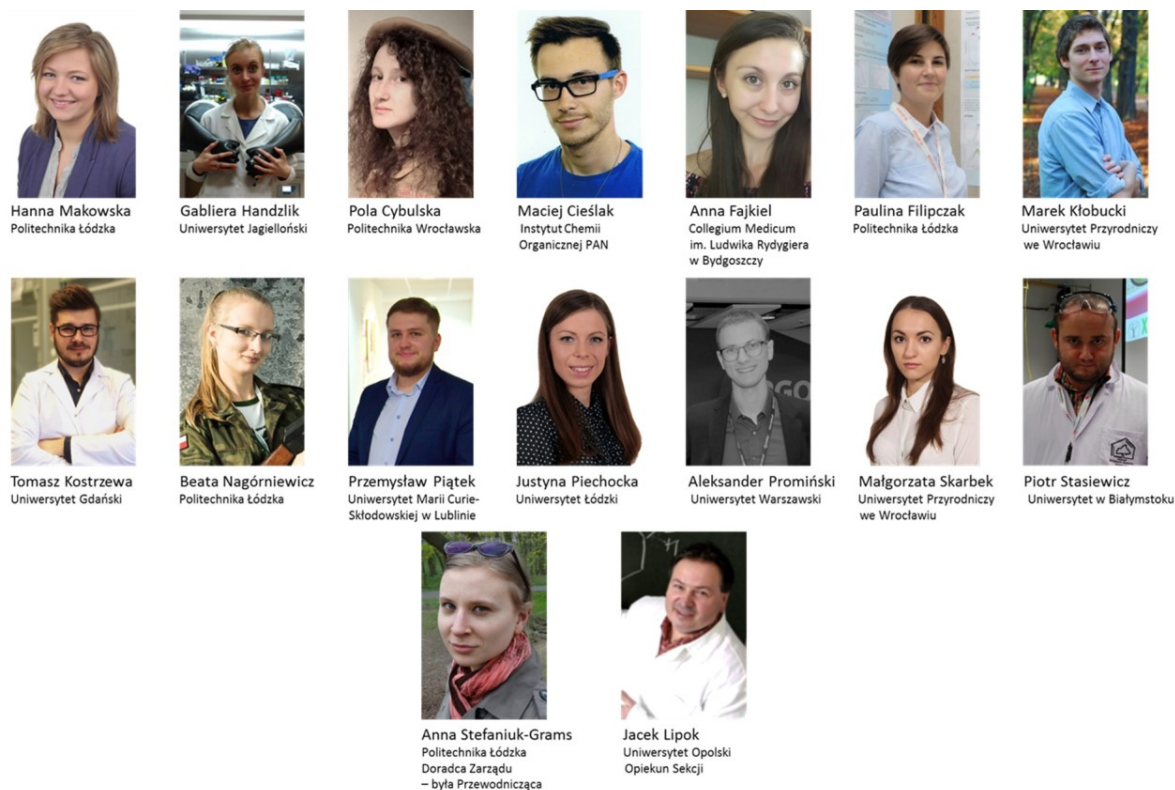
Do najważniejszych wydarzeń organizowanych przez Sekcję Studencką Polskiego Towarzystwa Chemicznego należą:

- **Doroczny Wiosenny Zjazd Naukowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego:** Zjazd Wiosenny jest konferencją cykliczną, organizowaną od ponad 20 lat. Tematyka konferencji obejmuje zagadnienia ogólnchemiczne, jak również te z pogranicza chemii, biologii, medycyny, technologii chemicznej, fizyki i nanotechnologii. Główne cele organizacyjne Zjazdu Wiosennego, wpisujące się także w założenia działalności SSPTChem, to: wymiana doświadczeń naukowych z dziedziny chemii oraz pokrewnych nauk przyrodniczych wśród środowiska studenckiego wszystkich poziomów, zapoznanie przyszłych chemików z rynkiem chemicznym w Polsce, poznanie perspektyw rozwoju w zawodach chemicznych i około-chemicznych w naszym kraju, promocja polskiej nauki oraz kariery w nauce i przemyśle, integracja środowiska młodych chemików i entuzjastów chemii z całej Polski, wspomaganie rozwijania sieci ogólnopolskiej współpracy naukowej, poprzez kojarzenie osób o podobnych zainteresowaniach naukowych, propagowanie myśli ekologicznych i współpracy w trosce o środowisko naturalne oraz zbliżanie do siebie środowiska akademickiego z przemysłowym.

- **Doroczny Zimowy Zjazd Naukowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego:** Przez kilkanaście lat Zjazdy Zimowe organizowane były w stolicy naszego kraju, a gospodarzami spotkań były Politechnika Warszawska i/lub Uniwersytet Warszawski. Począwszy od grudnia 2013 roku, zjazdy odbywają się na Uczelniach w różnych częściach Polski, dzięki czemu możemy bliżej współpracować z Kołami Naukowymi działającymi przy tych Uczelniach. Zjazd Zimowy jest okazją do wspólnego spotkania, podzielenia się wiedzą i dyskusji na temat działań organizacji w przyszłości.

- **Forum Młodych w ramach Zjazdów Polskiego Towarzystwa Chemicznego:** W ramach Forum Młodych organizowane są spotkania młodych chemików będące integralną częścią Zjazdów Polskiego Towarzystwa Chemicznego, odbywających się cyklicznie w największych ośrodkach naukowych w Polsce. Przedsięwzięcie organizowane jest we współpracy z lokalnymi kołami naukowymi działającymi przy jednostkach uczelnianych oraz przy współudziale i wsparciu władz Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

W 2018 roku obchodzimy 35-lecie istnienia Sekcji Studenckiej PTChem. W tym czasie objęło swą kadencję 13 Zarządów, w których pracowało blisko 60 osób, pasjonatów chemii, biologii, fizyki i innych nauk pokrewnych. W ostatniej kadencji Przewodniczącą Zarządu była mgr inż. Hanna Makowska, która wybrana została w głosowaniu tajnym przez pełnoprawnych członków Sekcji Studenckiej obecnych na Zjeździe Wiosennym SSPTChem 2015 w Dobieszkowie k. Łodzi. W trakcie jej kadencji łącznie współpracowało z nią w Zarządzie 15 osób na różnym poziomie edukacji (od studiów I stopnia po studia doktoranckie) pochodzących z 11 różnych ośrodków naukowych w Polsce, natomiast opiekę nad Sekcją pełnił dr. hab. Jacek Lipok, prof. Uniwersytetu Opolskiego, członek Prezydium Polskiego Towarzystwa Chemicznego (**rys. 1**). W tym czasie Wiceprzewodniczącymi Zarządu były: Gabriela Handzlik (lata: 2017-2018) i inż. Pola Cybulska (lata 2015-2017).



Rys. 1. Pełny skład Zarządu Sekcji Studenckiej PTChem w latach 2015-2018.

Wyżej wymieniony Zarząd w czasie swojej działalności zorganizował 3 Zjazdy Wiosenne oraz 3 Zjazdy Zimowe. Poniżej znajduje się kilka informacji o tych Zjazdach w chronologicznej kolejności.

Dnia 5 grudnia 2015 roku w Krakowie odbył się Zjazd Zimowy SSPTChem. Dzięki uprzejmości Władz Uniwersytetu Jagiellońskiego, mogliśmy gościć na Wydziale Chemii UJ. W Zjeździe wzięło udział 149 uczestników, z licznych ośrodków akademickich w Polsce, którzy przedstawili 123 postery. W trakcie obrad uczestnicy Zjazdu mieli niepowtarzalną okazję wysłuchania wykładów zaproszonych gości:

- **prof. dr hab. Andrzeja Kotarby** (Uniwersytet Jagielloński) *„Jak skutecznie promować katalizatory - od badań podstawowych do zastosowań przemysłowych”*,
- **dr hab. Roberta Podgajnego** (Uniwersytet Jagielloński) *„Różnorodność strukturalna oraz wielokierunkowa funkcjonalizacja kompleksów wielordzeniowych - Rzecz o policyjanometalanach”*,

oraz prezentacji laureatów konkursu na najlepszy plakat zaprezentowany podczas Zjazdu Wiosennego SSPTChem 2015:

- **Ewy Szczepańskiej** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) *„Mikrobiologiczne biotransformacje jako metoda enancjoselektywnego utleniania mezo-dioli”*,

- **Wojciecha Raja** (Politechnika Łódzka) „*Szczepienie akrylanu tert-butyłu na włóknie para aramidowym za pomocą polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu ATRP*”,
- **Sylwii Polakiewicz** (Uniwersytet Warszawski) „*Ciekłokrystaliczne układy hybrydowe w pigułce*”,

a także wystąpień Przedstawicieli Biznesu reprezentujących firmy:

- **ABL&E-JASCO Polska Sp.z o.o.**,
- **Synthos S.A.**
- **Akademickie Centrum Komputerowego CYFRONET AGH.**

Pierwszy raz podczas Zjazdu Zimowego, uczestnicy mogli wziąć udział w bezpłatnym szkoleniu zorganizowanym specjalnie dla nich. Szkolenie zostało zorganizowane przez Akademickie Centrum Komputerowe CYFRONET AGH i dotyczyło: *Efektywnego wykorzystania Komputerów Dużej Mocy w chemii obliczeniowej*. W trakcie Zjazdu Zimowego po raz kolejny wyłoniliśmy autorów najlepszych posterów. Komisja w składzie: dr hab. Ewa Witek (Przewodnicząca Oddziału Krakowskiego PTChem), prof. dr hab. Krystyna Wieczorek-Ciurowa (Wiceprzewodnicząca Oddziału Krakowskiego PTChem), dr hab. Andrzej Eilmes (Prodziekan ds. Nauki i Informatyzacji Wydziału Chemii UJ) oraz dr hab. Jacek Lipok, prof. UO (Opiekun SSPTChem), przyznała nagrody:

- 1 miejsce - **inż. Marta Romaniszyn** (Politechnika Łódzka) „*Enancjoselektywna synteza fosfonowych analogów leucyny i fenyloglicyny*”,
- 2 miejsce - **lic. Aneta Andruszkiewicz** (Uniwersytet Warszawski) „*Synteza promezogenicznego liganda do kontrolowanej samoorganizacji nanocząstek srebra*”,
- 3 miejsce - **inż. Michał Kania** (Politechnika Łódzka) „*Wykorzystanie włókien polimerowych w celu zwiększenia wytrzymałości na zginanie zapraw cementowych*”,
- Nagroda publiczności - **Tomasz M. Staniek** (Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie) „*Analiza składu wybranych olejków eterycznych pozyskanych z ziela roślin z rodziny Geraniaceae*”,
- Wyróżnienie publiczności - **mgr inż. Krzysztof Piechocki** (Politechnika Łódzka) „*Spaliny Przemysłowe Jako Surowiec Budowlany. Gips Syntetyczny i Jego Zastosowania*”.

Podziękowania należą się członkom Naukowego Koła Chemików Uniwersytetu Jagiellońskiego za ich pomoc, entuzjazm oraz ogromny wkład pracy w organizowaniu Zjazdu Zimowego SSPTChem 2015. Słowa podziękowań kierujemy również do grona sponsorów: Władz Uniwersytetu Jagiellońskiego i Oddziału Krakowskiego PTChem jak również firm: ABL&E-JASCO Polska Sp.z o.o., Trimen Chemicals Sp. z o.o., Lipopharm.pl, VWR International Sp. z o.o., Synthos S.A., Wydawnictwo Naukowe PWN oraz Akademickiego Centrum Komputerowego CYFRONET AGH, to dzięki ich pomocy pierwszy Zjazd organizowany przez nowy Zarząd odniósł wielki sukces!



Rys. 2. Zdjęcia ze Zjazdu Zimowego 2015 w Krakowie oraz logo Zjazdu.

W dniach **13 - 17 kwietnia 2016 roku w Białowieży odbył się Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej PTChem**. W Zjeździe wzięło udział 97 uczestników, z licznym ośrodków akademickich w Polsce, którzy wygłosili 38 komunikatów ustnych oraz przedstawili 55 posterów. W trakcie obrad uczestnicy Zjazdu mieli również niepowtarzalną okazję wzięcia udziału w wycieczce po Rezerwacie Ścisłym Białowieckiego Parku Krajobrazowego oraz wysłuchania wykładów zaproszonych gości:

- **Prof. dr hab. Krzysztofa Winklera** (Uniwersytet w Białymstoku) „*Endohedralne metalofuleryny - chemiczne marakasy*”,
- **Dr Doroty Zarzeczńskiej** (Uniwersytet Gdański) „*Badanie równowag w roztworze w aspekcie rozpoznawania molekularnego*”,
- **Dr inż. Tomasza Troniny** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) „*Biotransformacje i biokataliza jako alternatywa dla klasycznej syntezy chemicznej*”.

Podczas Zjazdu Wiosennego 2016 po raz kolejny wyłoniliśmy autorów najlepszych komunikatów ustnych. Nagrody otrzymali:

- 1 miejsce - **Mateusz Jakubowski** (Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu) „*Dikarboksylowe kompleksy platyny(II) o potencjalnych właściwościach antynowotworowych*”,

- 2 miejsce - **Piotr Szustakiewicz** (Uniwersytet Warszawski) „*Grafen powierzchniowo zmodyfikowany nanocząstkami metali – synteza i charakterystyka materiału hybrydowego*”,
- 2 miejsce - **Michał Magott** (Uniwersytet Jagielloński) „*Niemagnetyczny łańcuch zbudowany z bardzo magnetycznych elementów*”,
- Wyróżnienie - **Małgorzata Krocak** (Politechnika Wrocławska) „*Effect of thermal pollution on basic surface waters parameters*”,
- Nagroda publiczności - **Justyna Wróbel** (Politechnika Łódzka) „*Rozkład stężeń radionuklidów ^{210}Po i ^{210}Pb w strukturze morfologicznej mchów*”.

Podczas Zjazdu Wiosennego 2016 po raz kolejny wyłoniliśmy również autorów najlepszych posterów. W kategorii poster z badań własnych nagrody otrzymali:

- 1 miejsce - **Marcin Pryczek** (Politechnika Wrocławska) „*Fotodegradacja związków organicznych na katalizatorze SiC-TiO_2* ”,
- Nagroda publiczności - **Maciej Cieślak** (Uniwersytet Gdański) „*Peptydy Tat jako potencjalne modulatory aktywności proteasomu*”.

W kategorii poster popularnonaukowy nagrodę otrzymali:

- 1 nagroda - **Marta Bielawska** (Politechnika Wrocławska) „*Metformina w terapii antyrakowej*”,
- Nagroda publiczności - **Kamila Babkiewicz** (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej) „*Zastosowanie chemiluminescencji do ujawniania śladów krwawych*”.

Pragniemy podziękować współorganizatorom Zjazdu Wiosennego SSPTChem 2016: Uniwersytetowi w Białymstoku, Instytutowi Chemii Uniwersytetu w Białymstoku, Politechnice Łódzkiej, Oddziałowi Białostockiemu PTChem i Kołu Naukowemu Chemików UwB POZYTON. Słowa podziękowań kierujemy również do grona sponsorów: Władz Uniwersytetu w Białymstoku, Politechniki Łódzkiej, Oddziału Białostockiego PTChem jak również firm: ABL&E-JASCO Polska Sp. z o.o., CIECH S.A., Lipopharm.pl, Oficyna Edukacyjna * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., Wydawnictwo Naukowe PWN, Synthos S.A. oraz Trimen Chemicals Sp. z o.o. Warto również zaznaczyć, że patronat honorowy nad Zjazdem Wiosennym SSPTChem 2016 objęli: Polskie Towarzystwo Chemiczne, Wojewoda Podlaski, Uniwersytet w Białymstoku, Politechnika Łódzka, Instytut Chemii Uniwersytetu w Białymstoku i gmina Białowieża.



Rys. 3. Zdjęcia ze Zjazdu Wiosennego 2016 w Białowieży oraz logo Zjazdu.

Dnia **17 grudnia 2016 roku w Lublinie odbył się Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej PTChem**. Dzięki uprzejmości Władz Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, gościliśmy na Wydziale Chemii UMCS. W Zjeździe wzięło udział 129 uczestników, z licznych ośrodków akademickich w Polsce, którzy przedstawili 26 posterów popularnonaukowych oraz 78 posterów z badań własnych. W trakcie obrad uczestnicy Zjazdu mieli okazję wysłuchania wykładów zaproszonych gości:

- **dr hab. Andrzeja Komosy, prof. UMCS** (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej) *„Oznaczanie izotopów promieniotwórczych w czasach Marii Curie-Skłodowskiej i dziś”*,
- **prof. dr hab. Janusza Ryczkowskiego** (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej) *„Energia - środowisko - dwutlenek węgla”*,
- **dr hab. Pawła Szabelskiego, prof. UMCS** (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej) *„Symulacje Monte Carlo samoorganizacji cząsteczek na powierzchniach krystalicznych”*,

oraz prezentacji laureatów konkursu na najlepszy plakat zaprezentowany podczas Zjazdu Wiosennego SSPTChem 2016:

- **Marcina Pryczka** (Politechnika Wrocławska) *„Wpływ modyfikacji TiO_2 na jego aktywność w procesach fotodegradacji związków organicznych”*,
- **Macieja Cieślaka** (Instytut Chemii Organicznej PAN) *“Peptide dendrimers as novel systems for siRNA delivery to cancer cells”*.

Podczas Zjazdu Zimowego 2016 po raz kolejny wyłoniono autorów najlepszych posterów. Komisja w składzie: dr hab. Dorota Kołodyńska, prof. UMCS (Prodziekan ds. Dydaktyki Wydziału Chemii UMCS), dr hab. Piotr Borowski (Prodziekan ds. Ogólnych Wydziału Chemii UMCS), prof. dr hab. Janusz Ryczkowski (członek Prezydium PTChem) oraz dr hab. Jolanta Narkiewicz-Michalek, prof. UMCS (Przewodnicząca Oddziału Lubelskiego PTChem), przyznała nagrody:

- 1 miejsce w kategorii studia I stopnia - **Adam Andrzejewski** (Politechnika Poznańska) *„Numeryczne rozwiązanie całkowitego równania Warda-Tordai z wykorzystaniem metody sum skończonych”*,

- 1 miejsce w kategorii studia II stopnia - **Anna Fajkiel** (Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy) *„Oddziaływania w strukturze krystalicznej związku a jego aktywność biologiczna na przykładzie wybranych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II”*,
- 1 miejsce w kategorii studia III stopnia - **mgr Magdalena Szaniawska** (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej) *„Antyoksydanty w żywności”*,
- 1 miejsce w kategorii Nagroda publiczności - **Daria Jaworska** (Politechnika Łódzka) *„Wpływ temperatury na procesy pęcznienia i dehydratacji termoczułych hydrożeli polimerowych”*,
- 1 miejsce w kategorii Nagroda publiczności - **Przemysław Siarkiewicz** (Politechnika Łódzka) *„Badania nad użytecznością próbnika do detekcji reaktywnych form tlenu i azotu”*.

Podziękowania należą się członkom Koła Naukowego Alkahest za ich wkład pracy w sprawne zorganizowanie Zjazdu Zimowego SSPTChem 2016. Słowa podziękowań kierujemy również do grona sponsorów: Władz Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej i Oddziału Lubelskiego PTChem, jak również firm: ABL&E-JASCO Polska Sp. z o.o., BRUKER Polska Sp. z o.o., Corning Optical Communications Polska, Merck Sp. z o.o., NETZSCH Group, Oficyna Edukacyjna * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., SHIM-POL A.M. Borzymowski, Synthos S.A., Trimen Chemicals Sp. z o.o. oraz Wydawnictwo Naukowe PWN. Warto również zaznaczyć, że patronat honorowy nad Zjazdem Zimowym SSPTChem 2016 objęli: Polskie Towarzystwo Chemiczne, Polskie Towarzystwo Chemiczne Oddział Lubelski, Marszałek Województwa Lubelskiego Sławomir Sosnowski, Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Rektor Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej oraz Prezydent Miasta Lublin Krzysztof Żuk.



Rys. 4. Zdjęcia ze Zjazdu Zimowego 2016 w Lublinie oraz logo Zjazdu.

W dniach **5 - 9 kwietnia 2017 roku w Steganie odbył się Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej PTChem**. W Zjeździe wzięło udział 83 uczestników, z licznych ośrodków akademickich w Polsce, którzy wygłosili 24 komunikaty ustne oraz

przedstawili 51 posterów. W trakcie obrad uczestnicy Zjazdu mieli również niepowtarzalną okazję wzięcia udziału w szkoleniach zorganizowanych przez J.S Hamilton Poland S.A.:

- „Wykorzystanie technik analitycznych w badaniach nietypowych produktów na przykładzie badania obiektów archeologicznych”, które poprowadziła **dr inż. Monika Czarnecka - Partyka**;
- „Podstawowe wymagania dla materiałów do kontaktu z żywnością”, które poprowadził **mgr Adam Fotek**.

Podczas Zjazdu Wiosennego 2017 mieliśmy okazję wysłuchać następujących wykładów Doświadczonych Naukowców:

- **Prof. dr hab. inż. Jerzy Błażejowski** (Uniwersytet Gdański) „Termodynamika w opisie reaktywności połączeń chemicznych i zachowania przyrody”,
- **Dr inż. Marcin Kozanecki** (Politechnika Łódzka) „Rola wody w termoczułych żelach polimerowych”,
- **Dr hab. inż. Łukasz Chrzanowski** (Politechnika Poznańska) „BIO-MIT, czyli o wpływie biodiesla na biodegradację oleju napędowego”,
- **Prof. dr hab. Wojciech Pisula** (Max Planck Institute for Polymer Research, Politechnika Łódzka) „Self-Assembly and Charge Carrier Transport in Donor-Acceptor Polymers”.

Oprócz wystąpień Doświadczonych Naukowców - Wykładowców Akademickich, zaprosiliśmy również Młodych Naukowców, którzy mogą pochwalić się już znaczącym dorobkiem naukowym.

- **Mgr inż. Wojciech Zajączkowski** (Max Planck Institute for Polymer Research) „Self-assembly properties of sterically demanding π -systems by conjugation with oligoprolines”,
- **Dr inż. Krzysztof Źamojć** (Uniwersytet Gdański) „Badania fizykochemiczne potencjalnych biosensorów molekularnych reaktywnych form azotu i tlenu”,
- **Dr Łukasz Półtorak** (Delft University of Technology) „Electrified soft interface”,
- **Dr Dominika Pawcenis** (Uniwersytet Jagielloński) „Kwaśny Papier”.

Podczas Zjazdu Wiosennego 2017 po raz kolejny komisja naukowa wyłoniła autorów najlepszych komunikatów ustnych. Nagrody otrzymali:

- Nagroda główna - **Karol Steckiewicz** (Gdański Uniwersytet Medyczny) „Kliniczne zastosowanie nanocząstek metali - przyszłość medycyny czy zagrożenie?”
- Wyróżnienie - **Agata Walkowiak** (Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu) „Zastosowanie spektroskopii w zakresie podczerwieni i różnych metod chemometrycznych w celu wykrywania zafałszowań suplementów zawierających ekstrakt Ginko Biloba”
- Wyróżnienie - **Marek Skiba** (Uniwersytet Jagielloński) „Badanie mechanizmu transportu ładunku w spinelu kobaltowym metodami chemii obliczeniowej”

- Nagroda publiczności - **Mariusz Mąkiewicz** (Politechnika Łódzka) „*Badania możliwości zastosowania pochodnych benzofenoksazyny jako fotoinicjatorów polimeryzacji*”

Podczas Zjazdu komisja naukowa wyłoniła również autorów najlepszych plakatów:

- Nagroda główna - **Małgorzata Skarbek** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) „*Porównanie technik chromatograficznych w analizie β -sitosterolu w makuchu Inianym*”
- Wyróżnienie - **Bartosz Mozgawa** (Uniwersytet Jagielloński) „*Funkcjonalizacja materiałów porowatych związkami molibdenu*”
- Nagroda publiczności za poster z badań własnych - **Adrianna Kondas** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) „*Mikrobiologiczna transformacja chlorowcolaktonów z układem trimetylocykloheksenu z wykorzystaniem grzybów strzępkowych*”
- Nagroda publiczności za poster popularnonaukowy - **Tomasz Swebocki** (Uniwersytet Gdański) „*Czym pachnie śmierć? Trupi jad*”

Podczas Zjazdu przyznano również nagrodę specjalną za plakat z badań własnych przyznaną przez firmę **Kamush.com**, którą otrzymał **Paweł Lemieszczuk** (Politechnika Łódzka): „*Hydrofobizacja powierzchni nanocząstek tlenku tytanu*”.

Płatny staż ufundowany przez firmę **Synthos S.A.** wygrała **Nikola Fajkis** z Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Wraz z firmą **Hydrolab Sp. z o.o. sp.k.**, zorganizowaliśmy również dwa konkursy, których celem było zebranie największej liczby polubień pod postem zamieszczonym na portalu społecznościowym Facebook.

- „*Na Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2017 jadę z HYDROLABEM*” wygrał **Mateusz Baluk** (866 polubień)
- „*Pozdrowienia ze Zjazdu Wiosennego 2017*” wygrał **Konrad Rudnicki** (136 polubień)

Podziękowania należą się Naukowemu Kołu Chemików Uniwersytetu Gdańskiego za ich zaangażowanie i pomoc w organizacji Zjazdu oraz partnerom Zjazdu: Uniwersytetowi Gdańskiemu, Wydziałowi Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Study in Gdansk oraz J.S. Hamilton Polnad S.A. Patronat Honorowy nad Zjazdem objęli: Prezydent Miasta Gdańska Paweł Adamowicz, Marszałek Województwa Pomorskiego Mieczysław Struk, Wojewoda Pomorski Dariusz Drelich, Polskie Towarzystwo Chemiczne, Oddział Gdański Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Patronat Medialny nad Zjazdem objęli: Radio Mors UG oraz Pomorskie.eu.

Słowa podziękowań kierujemy również do grona sponsorów: Władz Uniwersytetu Gdańskiego, Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej, Oddziału Gdańskiego PTChem jak również firm: ABL&E-

JASCO Polska Sp. z o.o., Browar Amber Sp. z o.o. sp.k, BRUKER Polska Sp. z o.o., Hydrolab Sp. z o.o. sp.k., Kamush.com, Köttermann GmbH & Co KG, Lipopharm.pl, nLab sp. z o.o., Oficyna Edukacyjna * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., Wydawnictwo Naukowe PWN, SHIM-POL A.M. Borzymowski, Synthos S.A., Trimen Chemicals Sp. z o.o., Ziaja Ltd, VISIT GDANSK.



Rys. 5. Zdjęcia ze Zjazdu Wiosennego 2017 w Steganie oraz logo Zjazdu.

W dniach 8-9 grudnia 2017 roku w Collegium Medicum w Bydgoszczy odbył się **Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej PTChem**. Był to pierwszy Zjazd Zimowy trwający pełne 2 dni, zorganizowany został w ramach Jubileuszu Sekcji Studenckiej PTChem. W Zjeździe wzięło udział 105 uczestników, z licznych ośrodków akademickich w Polsce. Przedstawiono 68 posterów z badań własnych oraz 22 postery popularnonaukowe. W trakcie obrad uczestnicy Zjazdu mieli również niepowtarzalną okazję wzięcia udziału w szkoleniu: „Zastosowanie biotransformacji oraz magnetycznej nanotechnologii w otrzymywaniu enancjomerycznie czystych związków leczniczych pochodnych kwasu 2-arylopropionowego” przeprowadzonego przez **dr Tomasza Siódmiaka** (Collegium Medicum UMK).

Podczas Zjazdu Zimowego SSPTChem mieliśmy okazję wysłuchać aż 7 wykładów zaproszonych gości, warto wspomnieć, że pięcioro z nich to byli członkowie Zarządu SSPTChem:

- **dr hab. Bogumiła Kupcewicz** (Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy) „*Falszowanie leków i suplementów diety - problem dla pacjenta/konsumenta, wyzwanie dla chemii analitycznej*”,
- **dr hab. Kamilla Małek** (Uniwersytet Jagielloński) „*Co wspólnego ma diagnostyka medyczna z archeologią czy ochroną dzieł sztuki? Identyfikacja markerów biologicznych poprzez obrazowanie FTIR i ramanowskie*”,
- **dr hab. Jacek Lipok, prof. UO** (Uniwersytet Opolski) „*Biokatalityczne zdolności cyjanobakterii, czyli dlaczego wciąż warto podglądać naturę*”,
- **dr Jakub Milczarek** (Politechnika Łódzka) „*Broń chemiczna - widmo przeszłości, czy współczesny problem? 20 lat OPCW i Konwencji o zakazie broni chemicznej*”,

- **prof. dr hab. Marcin Drąg** (Politechnika Wrocławska) *„Zastosowanie chemii kombinatorycznej w badaniu enzymów proteolitycznych”*,
- **płk dr n. biol. Robert Zdanowski** (Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii) *„Czy naturalne zawsze znaczy bezpieczne? - Badania bezpieczeństwa stosowania wyciągu z Rhodiola Kirilowii”*,
- **dr Małgorzata Zaitz-Olsza** (Samsung R&D Institute Poland) *„Czego uczą nas studia a zapomniano nam o tym powiedzieć”*.

Tradycyjnie wysłuchaliśmy laureatów konkursu na najlepszy zaprezentowany poster podczas Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej PTChem 2017. W tym roku byli to:

- **Adrianna Kondas** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) *„Mikrobiologiczne transformacje laktonów”*,
- **Paweł Lemieszczuk** (Politechnika Łódzka) *„Wytwarzanie i charakterystyka hydrożeli z poli(kwasu akrylowego) z nanocząstkami Fe_3O_4 ”*,
- **Małgorzata Skarbek** (Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu) *„Synteza i biotransformacja związków aktywnych biologicznie”*,
- **Tomasz Swebocki** (Uniwersytet Gdański) *„Electrochemical methods for detection of hydrogen peroxide and oxygen on FTO and GC electrodes”*.

Podczas Zjazdu tradycyjnie Komitet Naukowy, w którego skład wchodził: prof. dr hab. Janusz Ryczkowski, dr hab., prof. UO. Jacek Lipok, dr hab. Bogumiła Kupcewicz, dr hab. Kamilla Małek, dr Małgorzata Zaitz-Olsza, dr Jakub Milczarek, płk dr Robert Zdanowski, wyłonił autorów najlepszych posterów. Nagrody w kategorii najlepszy poster z badań własnych otrzymali:

- I miejsce - **Natalia Jurga** (Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu) *„Przestrajalna luminescencja upkonwersyjna w nanoluminoforach fluorkowych”*. Dodatkowo Natalia Jurga za zdobycie I miejsca za poster z badań własnych, oprócz nagród książkowych otrzymała nagrodę pieniężną w wysokości 150 EURO ufundowaną przez firmę **Evonik Industries AG** oraz **European Young Chemists' Network**.
- II miejsce - **Łukasz Sobczak** (Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy) *„Co ślina na włókno przyniesie..., czyli udoskonalenie techniki oznaczania popularnych substancji odurzających i psychotropowych w płynie pochodzącym z jamy ustnej z zastosowaniem metody SPME-LC-MS”*,
- III miejsce - **Łukasz Bartos** (Uniwersytet Łódzki) *„Oznaczanie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego techniką elektroforezy kapilarnej”*,
- III miejsce - **Paulina Goryńska** (Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy) *„HRMS jako przydatne narzędzie w analizach metabolomicznych”*.

Nagrody w kategorii najlepszy poster popularnonaukowy otrzymali:

- I miejsce - **Szymon Dąbrowski** (Politechnika Łódzka) *„Substancje chemiczne wykorzystywane podczas wykonywania kar śmierci”*,
- II miejsce - **Konrad Kozłowski** (Politechnika Łódzka) *„Chemia mięśniem przyszłości - o protezach bionicznych”*,

- III miejsce - **Monika Góralik** (Uniwersytet Jagielloński) „*Uprawa nanobambusa, czyli o uzyskiwaniu nanorurek węglowych na drodze katalitycznego rozkładu węglowodorów*”,
- Nagroda publiczności - **Maciej Bagiński** (Uniwersytet Warszawski) „*Dynamiczna samoorganizacja nanocząstek metali pokrytych ligandami promezogenicznymi pod wpływem zmian temperatury*”

Podczas Zjazdu firma **Trimen Chemicals Sp. z o.o.** wręczyła również nagrodę specjalną, którą otrzymała - **Alicja Zielińska** (Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu) „*Substytucja protu deuterem jako potencjalny czynnik wpływający na właściwości substancji aktywnych biologicznie*”. Nagroda specjalna przyznana przez **Dziekana Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy** oraz **Studenckie Koło Chemii Analitycznej CM UMK** otrzymała - **Karolina Augustyniak** (Uniwersytet Jagielloński) „*Wykorzystanie spektroskopii w podczerwieni jako metody obrazowania i nowoczesnej spektrohistopatologii*”.

Podczas Zjazdu zorganizowany był również Bankiet z okazji jubileuszu Sekcji Studenckiej, na który zostały zaproszone osoby działające wcześniej w Zarządach od prawie samego początku istnienia SSPTChem. Z tej okazji narodził się również pomysł wydania Almanachu opisującego historię naszej małej społeczności, mamy nadzieję, że pojawi się on już niedługo.

Patronat Honorowy nad Zjazdem objęli: Polskie Towarzystwo Chemiczne, Wojewoda Kujawsko-Pomorski, Dziekan Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Prorektor ds. Collegium Medicum w Bydgoszczy, Rektor Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Rektor Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego w Bydgoszczy, Dziekan Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego w Bydgoszczy. Patronat Medialny nad Zjazdem objęli: Polskie Radio PiK, portal kierunekchemia.pl, Chemia Przemysłowa oraz Laboratorium PRZEGLĄD OGÓLNOPOLSKI.

Podziękowania należą się Studenckiemu Kołu Chemii Analitycznej CM UMK za pomoc i wytrwałość w organizacji Zjazdu oraz gronu sponsorów za wsparcie konferencji: ABL&E-JASCO Polska Sp.z o.o., ALCHEM Grupa Sp. z o.o., European Young Chemists' Network, Evonik Industries AG, Genore chromatografia, Hydrolab Sp. z o.o. sp.k., Kamush.com, Medpharm Polska Sp. z o.o., nLab sp. z o.o., Oficyna Edukacyjna * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., PIK INSTRUMENTS, Wydawnictwo Naukowe PWN, SHIM-POL A.M. Borzymowski, Synthos S.A., Samorząd Studencki Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy, Trimien Chemicals Sp. z o.o., Dziekan Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy, Studenckie Towarzystwo Naukowe CM UMK w Bydgoszczy, Bydgoskie Centrum Informacji, Bydgoski Park Przemysłowo-Technologiczny.



Rys. 6. Zdjęcia ze Zjazdu Zimowego 2017 w Bydgoszczy oraz logo Zjazdu.

W dniach **25-29 kwietnia 2018 roku w Hotelu Biały*** w Skorzęcinie odbył się Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej PTChem**. W Zjeździe wzięło udział 82 uczestników, z licznych ośrodków akademickich w Polsce. Przedstawiono 30 komunikatów ustnych oraz 38 posterów z badań własnych i 13 posterów popularnonaukowych.

Podczas Zjazdu Wiosennego SSPTChem mieliśmy okazję wysłuchać następujących wykładów Doświadczonych Naukowców:

- **Dr hab. inż. Izabela Madura** (Politechnika Warszawska) „*Krystalografia Stosowana*”,
- **Prof. dr hab. Wojciech Kamysz** (Gdański Uniwersytet Medyczny) „*HPLC w dwa kwadransy*”,
- **Prof. dr hab. Marzena Dudzińska** (Politechnika Lubelska) „*Czym oddychamy. Czyli powietrze wewnętrzne - jego stan i wpływ na zdrowie człowieka*”.

Wzorem ubiegłego roku zaprosiliśmy na Zjazd Młodych Naukowców:

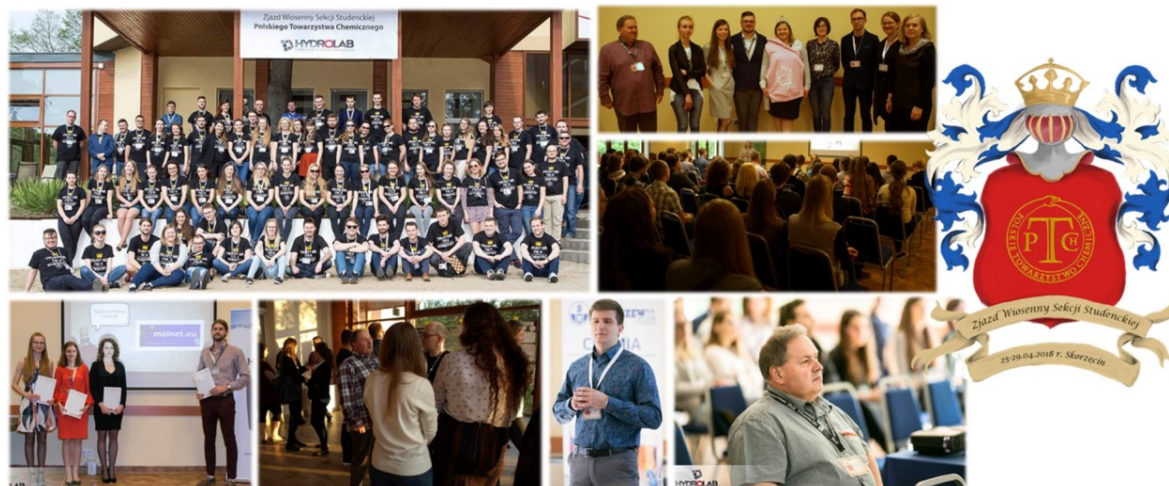
- **Dr Dorota Jakubczyk** (Universite de Lorraine) „*Fungal natural products: Cure or poison?*”,
- **Dr Dawid Frąckowiak** (Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu) „*Mechanochemia - alternatywa Przyszłości*”,
- **Dr Szymon Chorąży** (Uniwersytet Jagielloński) „*Fotoluminescencyjne heterometaliczne sieci koordynacyjne oparte na policyjanometalanach i kompleksach lantanowców*”.

W tym roku zaprosiliśmy uczestników Zjazdu do wysłuchania wykładów w nowym panelu szkoleniowo-dyskusyjnym „*Chemia i przemysł*”:

- **Dr Dawid Łyżwa** (AstraZeneca) „*Od substancji aktywnej biologicznie do innowacyjnego leku*”,
- **Dr Krzysztof Dudziński** (Łazewski DEPO&Partners) „*Od naukowca do rzecznika patentowego - słów kilka o tym jak chronić własność przemysłową*”,
- **Mgr Emil Jarosz** (Norwegian University of Life Science, Stowarzyszenie Środowisko dla Środowiska) „*Program stypendialny Deutsche Bundesstiftung Umwelt*”.

Zjazd Wiosenny SSPTChem 2018 zakończył kadencję Zarządu Hanny Makowskiej, podczas konferencji odbyły się wybory. Na nowego Przewodniczącego Zarządu Sekcji Studenckiej PTChem na kadencję 2018-2021 został wybrany Tomasz Kostrzewa z Uniwersytetu Gdańskiego.

Więcej informacji o Zjeździe znajduje się w artykule „Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018”.



Rys. 7. Zdjęcia ze Zjazdu Wiosennego 2018 w Skorzecinie oraz logo Zjazdu.

Zarząd Sekcji pracujący w latach 2015-2018 brał również udział w organizacji Forum Młodych podczas Zjazdów Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

W 2015 roku w dniach 21-25 września w Gdańsku odbył się 58 Ogólnopolski Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Obrady odbywały się na terenie Bałtyckiego Kampusu Uniwersytetu Gdańskiego. Podczas konferencji Sekcja Studencka PTChem współpracowała z Naukowym Kołem Chemików Uniwersytetu Gdańskiego i pomagała w organizacji Forum Młodych, podczas którego Młodzi Uczestnicy Zjazdu mogli wziąć udział w wykładzie Prof. dr hab. inż. Marka Kwiatkowskiego nt. chemii wysokowej oraz konkursie na najszybsze ułożenie układu okresowego z pamięci oraz imprezie integracyjnej. Ponadto, reprezentanci SSPTChem zaprezentowali wyniki badań własnych w postaci jednego wystąpienia ustnego oraz trzech plakatów.

W 2017 roku w dniach 17-21 września we Wrocławiu odbył się 60 Ogólnopolski Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Sekcja Studencka, we współpracy ze studentami z Politechniki Wrocławskiej zorganizowała Forum Młodych podczas którego Młodzi Naukowcy mogli wysłuchać wykładu pt.: „Domowe laboratorium roślinnych kultur *in vitro*”, który przedstawił Bartłomiej Skalny oraz wziąć udział w imprezie integracyjnej.

Przez ostatnie 3 lata Sekcja Studencka reprezentowana była także na wielu konferencjach międzynarodowych, poniżej znajduje się kilka informacji o tych wyjazdach w chronologicznej kolejności:

1. 10th Delegates' Assembly of European Young Chemists' Network - EYCN (Międzynarodowy Zjazd Delegatów Sekcji Młodych EuChemS)

- Data i miejsce obrad: 08-12 kwietnia 2015 r., Berlin (Niemcy).
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka (Stachniuk) - UŁ, Łódź.
 - Anna Stefaniuk-Grams - PŁ, Łódź,
- Podczas Zjazdu Hanna Makowska przedstawiła prezentację promującą Sekcję Studencką PTChem pt.: *"Polish Chemical Society 2014-2015"*.
- Podczas Zjazdu zaprezentowano również poster informacyjny promujący Sekcję Studencką pt.: *"Students' Section of Polish Chemical Society"*.

2. 4.Berliner Chemie Symposium JCF Berlin 2015.

- Data i miejsce obrad: 09 kwietnia 2015 r., Berlin (Niemcy).
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
 - Anna Stefaniuk-Grams - PŁ, Łódź,
- Podczas konferencji zaprezentowano trzy plakaty o charakterze naukowym:
 - *"Synthesis and surface modification of titanium dioxide nanoparticle"* (H. Makowska).
 - *"Application of hydrophilic interactions chromatography with UV detection in determination of cysteine and homocysteine in human plasma"* (J. Piechocka),
 - *"Photogeneration of charge carriers in [6,6]-phenyl- C61-butyric acid methyl ester"* (A. Stefaniuk-Grams),

3. 18th JCF-Frühjahrssymposium 2016 - spring symposium Kiel, zorganizowane przez Sekcję Studencką (JungChemikerForum) Niemieckiego Towarzystwa Chemicznego (Gesellschaft Deutscher Chemiker - GDCh)

- Data i miejsce obrad: 16-19 kwietnia 2016 r., Kiel (Niemcy)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Marek Kłobucki - UPWr, Wrocław
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas konferencji zaprezentowano trzy plakaty o charakterze naukowym:
 - *"Chemoenzymatic preparation of new phospholipids containing dehydroepiandrosterone (DHEA)"* (M. Kłobucki)
 - *"Synthesis and surface modification of ceramic materials - TiO₂"* (H. Makowska)

- *“High performance liquid chromatography method for determination of main endogenic salivary aminothiols in the form of their 2-S-lepidinium derivatives”* (J. Piechocka)

4. 11th Delegates' Assembly European Young Chemists' Network - EYCN

- Data i miejsce obrad: 26-30 kwietnia 2016 r., Guimarães (Portugalia)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas Zjazdu Hanna Makowska przedstawiła prezentację promującą Sekcję Studencką PTChem pt.: *“Students' Section of Polish Chemical Society”*
- Podczas Zjazdu zaprezentowano również poster informacyjny promujący Sekcję Studencką pt.: *“Students' Section of Polish Chemical Society”*.

5. 5th Portuguese Young Chemists Meeting (5th PYCheM) and 1st European Young Chemists Meeting (1st EYCheM)

- Data i miejsce obrad: 26-29 kwietnia 2016 r., Guimarães (Portugalia)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas konferencji zaprezentowano dwa plakaty o charakterze naukowym:
 - *“Surface modification of TiO₂ nanoparticles”* (H. Makowska).
 - *“Correlations between salivary and plasma levels of sulfur-containing amino acids”* (J. Piechocka)

6. 68. Sjezd Chemických Společností organizovaný przez Česká společnost Chemická (Czeskie Towarzystwo Chemiczne) i Slovenská chemická spoločnosť (Słowackie Towarzystwo Chemiczne)

- Data i miejsce obrad: 04-07 września 2016 r., Praga (Czechy)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
 - Paulina Filipczak - PŁ, Łódź
- Podczas konferencji zaprezentowano dwa wystąpienia ustne o charakterze naukowym:
 - *“Raman analysis of graphene”* (P. Filipczak)
 - *“On-column derivatization by o-phthalaldehyde - pros and cons”* (J. Piechocka)

7. 19th JCF-Frühjahrssymposium 2017 - spring symposium

- Data i miejsce obrad: 29 marca - 01 kwietnia 2017 r., Mainz (Niemcy)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Paulina Filipczak - PŁ, Łódź,

- Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas konferencji zaprezentowano wystąpienie ustne o charakterze naukowym:
 - *“Surface Enhanced Raman Scattering of Water”* (P. Filipczak)
- Podczas konferencji zaprezentowano plakat o charakterze naukowym:
 - *“A simple and fast method to determine and quantify urinary and salivary creatinine”* (J. Piechocka)

8. 19th Postgraduates Conference on Chemistry

- Data i miejsce obrad: 02-04 maja 2017 r., Heraklion (Grecja)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas konferencji zaprezentowano dwa plakaty o charakterze naukowym:
 - *“Fluorination of Naphtalenediimide-Benzothiadiazole-Based Dual Acceptor Copolymers for Ambipolar Field Effect Transistors”* (H. Makowska)
 - *“o-phthaldialdehyde as an effective reagent for on-column derivatization of some homocysteine related compounds”* (J. Piechocka)

9. 12th Delegates' Assembly European Young Chemists' Network - EYCN

- Data i miejsce obrad: 04-07 maja 2017 r., Heraklion (Grecja)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas Zjazdu Hanna Makowska przedstawiła prezentację promującą Sekcję Studencką PTChem pt.: *“Students' Section of Polish Chemical Society”*
- Podczas Zjazdu Hanna Makowska została wybrana na członka nowego Zarządu European Young Chemists' Network w funkcji *Science Team Leader*.

10. 69. Zjazd Chemikov organizowany przez Slovenská chemická spoločnosť (Słowackie Towarzystwo Chemiczne) i Česká společnost Chemická (Czeskie Towarzystwo Chemiczne)

- Data i miejsce obrad: 11-15 września 2017 r., Wysokie Tatry (Słowacja)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Przemysław Piątek - UMCS, Lublin
- Podczas konferencji zaprezentowano wystąpienie ustne o charakterze naukowym:
 - *“Fluorination of naphthalenediimide-benzothiadiazole - based dual-acceptor copolymers for ambipolar field-effect transistors”* (H. Makowska)

- Podczas konferencji zaprezentowano plakat o charakterze naukowym:
 - *“Determination of tin traces in water samples by adsorptive stripping voltammetry”* (P. Piątek)

11. 13th Delegates' Assembly European Young Chemists' Network - EYCN oraz EYCN Symposium, 1st edition

- Data i miejsce obrad: 04-07 maja 2017 r., Turyn (Włochy)
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź,
 - Justyna Piechocka - UŁ, Łódź
- Podczas Zjazdu Hanna Makowska przedstawiła prezentację promującą Sekcję Studencką PTChem pt.: *“Students' Section of Polish Chemical Society”*
- Podczas konferencji zaprezentowano wystąpienie ustne o charakterze naukowym:
 - *“Organic field effect transistors with X-ray photoresponse”* (H. Makowska)

Warto wspomnieć, że Sekcja Studencka jest bardzo aktywna w działalności EYCN, Justyna Piechocka od 4 lat jest członkiem Membership Team, a Hanna Makowska przez pierwsze 2 lata była członkiem Communication Team, a obecnie jest Liderem grupy Science Team.



Rys. 8. Zdjęcia ze Zjazdów Delegatów EYCN (od góry z Portugalii – 2016, Grecji - 2017 i Włoch – 2018) oraz skład Zarządu EYCN na lata 2017-2019.

Sekcja reprezentowana była również na Ogólnopolskich Szkołach Chemii organizowanych przez Akademickie Stowarzyszenie Studentów Chemii:

a) XLII Ogólnopolskiej Szkoły Chemii „*Chemia z głębi ziemi*”

- Data i miejsce obrad: 30 kwietnia - 04 maja 2015 r., Lubenia (Polska).

- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź.
- Podczas konferencji zaprezentowano plakat o charakterze naukowym:
 - „*Nanocząstki TiO_2 - synteza i modyfikacja powierzchni*” (H. Makowska).

b) XLIII Ogólnopolskiej Szkoły Chemii „*Chemia wydobyta wiedzą*”

- Data i miejsce obrad: 07-11 listopada 2015 r., Pokrzywna (Polska).
- Reprezentanci SSPTChem:
 - Hanna Makowska - PŁ, Łódź.
- Podczas konferencji zaprezentowano wystąpienie ustne o charakterze naukowym:
 - „*Modyfikacja powierzchniowa nanocząstek ceramicznych - TiO_2* ” (H. Makowska).

Poprzez prężną działalność Sekcji Studenckiej udało nam się nawiązać liczne współprace m.in. z wydawnictwami naukowymi: Oficyna Edukacyjna * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., Wydawnictwo Naukowe PWN, Medpharm Polska Sp. z o.o., Wydawnictwo Naukowe UAM. Dzięki życzliwości wyżej wymienionych wydawnictw rozdajemy wspaniałe nagrody podczas naszych Zjazdów - są to pozycje książkowe, o tematyce związanej z chemią i naukami pokrewnymi, które nierzadko są zbyt drogie, aby studenci mogli je sobie kupić i korzystają z nich tylko w bibliotekach. Współpraca z Oficyną Edukacyjną * Krzysztof Pazdro Sp. z o.o. zaowocowała również w coroczne już wydawanie Monografii pokonferencyjnej oraz Książek abstraktów z naszych Zjazdów.



Rys. 9. Okładki wydanych monografii po Zjazdach Wiosennych SSPTChem.

Prowadzimy również bliską współpracę z kilkoma firmami, które dodatkowo organizują dla uczestników naszych Zjazdów atrakcyjne nagrody takie jak bony badawcze, tablety, nagrody pieniężne, gadżety oraz staże naukowe. Do grona tych

firm należą: Kamush.com, Hydrolab Sp. z o.o. sp.k., Synthos S.A., Molnet.eu, Trimen Chemicals Sp. z o.o., EVONIC Industries AG we współpracy z EYCN.

Wiele firm oraz organizacji współpracuje z nami nieprzerwanie przez kilka lat, stąd też nazywamy ich „Przyjaciółmi Sekcji Studenckiej”, są to firmy, na których wiemy, że możemy polegać, kiedy przychodzi czas na organizację kolejnego Zjazdu i wiemy, że będą z nami w trakcie trwania konferencji, są to: Polskie Towarzystwo Chemiczne, European Chemical Society, European Young Chemists' Network, ABL&E-JASCO Polska Sp.z o.o., Lipopharm.pl, Kamush.com, Oficyna Edukacyjna* Krzysztof Pazdro Sp. z o.o., Synthos S.A., Trimen Chemicals Sp. z o.o., Wydawnictwo Naukowe PWN.

Przez ostatnie 3 lata łącznie otrzymaliśmy wsparcie od ponad 30 firm i organizacji (**rys. 10**):



Rys. 10. Logo części firm i organizacji wspierających nas przez ostatnie 3 lata działalności Sekcji Studenckiej.

Ostatnie trzy lata działalności Sekcji pokazały, że będąc młodym, dopiero zaczynającym naukowcem, można bardzo wiele osiągnąć, wystarczy chcieć, dać coś od siebie i poświęcić trochę czasu, a rezultaty mogą okazać się zadziwiające. Dzięki zaangażowaniu wszystkich członków Zarządu oraz wsparciu Przyjaciół, Sympatyków Sekcji, Prezydium Polskiego Towarzystwa Chemicznego, grona sponsorów oraz uczestników Zjazdów możliwe było zorganizowanie tak wielu świetnych konferencji. Podczas nich nawiązują się nowe znajomości, przyjaźnie

i tworzy się coś najbardziej znaczącego i cennego dla świata nauki i przemysłu – sieć młodych, ciekawych świata, chętnych do pracy osób.

Od siebie jak zstępująca Przewodnicząca Zarządu mogę tylko dziękować, wszystkim tym którzy przyczynili się do sukcesów Sekcji. Jestem wdzięczna za okazaną mi pomoc i wsparcie w chwilach zwątpienia i bezsilności. To ja spijałam „śmietankę” sukcesów Sekcji, ale za nimi stoi cały sztab ludzi, którzy pomimo braku czasu, ze względu na studia, pracę i sprawy rodzinne pracowali wytrwale na rzecz Sekcji Studenckiej, bez nich wszystko to co udało nam się zorganizować oraz osiągnąć nie byłoby możliwe. Dziękuję za te wspaniałe trzy lata! Będę je długo wspominać!

Na koniec nie pozostaje mi nic innego jak życzyć nowemu Przewodniczącemu tak wspaniałych przyjaciół w Sekcji, na których pomoc będzie mógł liczyć w każdej chwili.

Dendrymery – związki o potencjale aplikacyjnym w nanomedycynie

Dendrimers – compounds with application potential in nanomedicine

Maciej Cieślak

Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk

ul. Kasprzaka 44/52, 01-224, Warszawa

mac.cieslak@yahoo.com

Słowa kluczowe: *nanomedycyna, dendrymery, nanonośniki, terapia genowa, choroby nieuleczalne*

STRESZCZENIE

Leczenie wielu chorób, w tym chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych i zakaźnych stanowi główne wyzwanie terapeutyczne we współczesnej medycynie. Brak selektywności i rozwój lekooporności ograniczają zdolność do projektowania optymalnych leków. Dlatego podjęto próby poprawy bezpieczeństwa i skuteczności „starych” leków przy użyciu różnych metod, w tym opracowanie nowych systemów dostarczania, umożliwiających lepszą farmakodynamikę leku, kontrolowaną szybkość uwalniania leku, dostarczenie leków do miejsc docelowych itp. Jednakże, aby osiągnąć sukces terapeutyczny wymagane są skuteczne i bezpieczne nośniki, które mogą przekraczać bariery biologiczne i docierać do miejsca docelowego selektywnie dostarczając geny lub leki. Dlatego opracowanie nowych nośników jest jednym z niezbędnych kroków współczesnej nanomedycyny.

Aby przezwyciężyć te problemy, w ostatnich latach uwaga grup badawczych skupiła się wokół dendrymerów i dendronów. Dendrymery są potencjalnymi niewirusowymi wektorami do skutecznego dostarczania leków i kwasów nukleinowych do mózgu i komórek nowotworowych. Te polimery są silnie rozgałęzionymi, trójwymiarowymi makrocząsteczkami o funkcjonalnie zmodyfikowanych powierzchniach, posiadają wewnętrzne luki, co czyni je atrakcyjnymi jako wektory transportujące geny. Ponadto mają one całkowicie zdefiniowaną strukturę, która pozwala na ich precyzyjną syntezę. Łącząc w jednej cząsteczce właściwości związków biologicznie czynnych oraz dendronów, jesteśmy w stanie tworzyć koniugaty o znacznej wartości terapeutycznej z potencjałem aplikacyjnym w onkologii i nanomedycynie.

ABSTRACT

Treatment of many diseases including cancer, neurodegenerative and infectious diseases represents major therapeutic challenge in modern medicine. Lack of selectivity and development of drug resistance limit our ability to design optimal drugs. Therefore, improving safety and efficacy of “old” drugs has been attempted using different methods including development of new delivery systems enabling better drug pharmacodynamics, controlled rate of drug release, targeted delivery, etc. However, to achieve therapeutic success effective and safe carriers that can cross biological barriers and reach the target site to achieve selective delivery of genes or drugs are required. Therefore, the development of novel delivery tools is one of the necessary steps of contemporary nanomedicine.

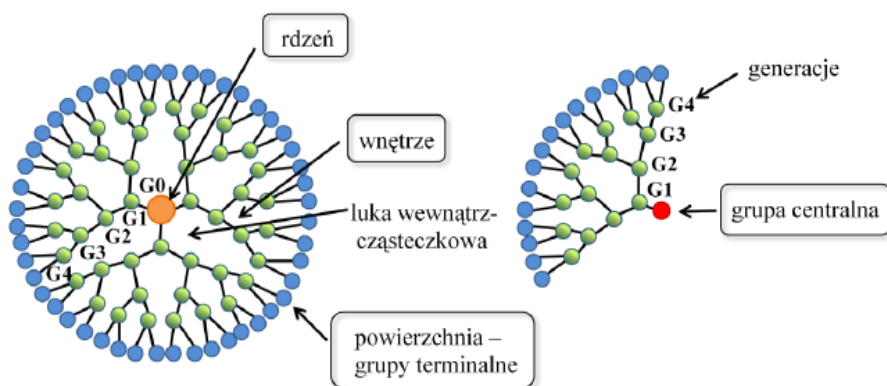
To overcome the problems, research groups have gained interest in dendrimers and dendrons in recent years. Dendrimers are potential non-viral vectors for efficient delivery of drugs and nucleic acids to the brain and cancer cells. These polymers are highly branched, three-dimensional macromolecules with modifiable surface functionalities and available internal cavities, what make them attractive as delivery agents for gene delivery applications. Moreover, they have a completely defined structure, which allows their precise synthesis. By combining in one molecule the properties

of biologically active compounds and dendrimers, we are able to create conjugates with significant therapeutic value with application potential in oncology and nanomedicine.

WPROWADZENIE

Syntetyczne polimery można podzielić ze względu na ich strukturę na cztery główne klasy, tj. polimery liniowe, usieciowane, rozgałęzione i dendrytyczne. Polimery dendrytyczne stanowią jak dotychczas najmłodszą grupę polimerów, charakteryzującą się silnie rozgałęzioną i gęsto upakowaną budową. Dendrymery zaliczane są do nanocząstek i bywają określane mianem superrozgałęzionych polimerów. Są to poliwalentne, monodispersyjne organiczne makrocząsteczki o rozgałęzionej strukturze. Zbudowane są z dendronów, które stanowią gałęzie (mery) tworzonych dendrymerów. Chociaż uważane są za związki polimeryczne, mają całkowicie zdefiniowaną i regularną strukturę, co umożliwia ich precyzyjne projektowanie i syntezę.¹

W 1941 r. została po raz pierwszy zaproponowana idea tworzenia silnie rozgałęzionych związków polimerycznych przez Flory'ego², jednakże dopiero w roku 1978 pierwsze związki zostały otrzymane przez Vögtle'a. W 1981 roku zostały opatentowane pierwsze wysokocząsteczkowe dendrymery polilizynowe (PLL), a w roku 1985 w grupie Donalda Tomali (pioniera w dziedzinie chemii dendrymerów) zostały zsyntezowane pierwsze trójwymiarowe wysokocząsteczkowe dendrymery poliamidoamidowe (PAMAM) kształtem przypominające kulę. Określenie tych związków nazwą „dendrymer” (z greckiego *dendron* = drzewo, *meros* = część) zostało zaproponowane przez Tomalię.³



Rys. 1. Budowa dendrymeru i dendronu⁴

W budowie dendrymeru przedstawionego na **rys. 1** możemy wyróżnić trzy główne elementy:

- **rdzeń** stanowiący centralny element dendrymeru i na ogół nazywany generacją zerową;
- **wnętrze** zawierające powtarzające się po sobie rozgałęzione monomery tworzące warstwy dendrymeru, tj. generacje oraz luki wewnątrzcząsteczkowe. Właściwości wnętrza uwarunkowane są przez rodzaj monomeru zastosowanego do syntezy dendrymeru. Możliwości zaprojektowania wnętrza posiadającego luki wewnątrzcząsteczkowe

o żądanych wymiarach, jak i ściśle określone mikrośrodowisko, pozwalają na enkapsulację rozmaitych związków;

- **powierzchnię** dendrymeru, która tworzona jest przez grupy terminalne (peryferyjne) odpowiadające za właściwości fizykochemiczne i biologiczne całej makrocząsteczki.⁵

W strukturze szczególnie istotny jest dobrze zdefiniowany i powtarzalny schemat rozgałęzień, przypominający gałęzie drzewa. Dzięki możliwościom wykorzystania szerokiej gamy substratów i typów reakcji chemicznych, otrzymywanie nowych struktur dendrymerycznych jest praktycznie nieograniczone. Synteza dendrymerów jest w większości przypadków wielokrotną sekwencją dwóch prostych reakcji chemicznych, podczas której operuje się dwiema bądź trzema różnymi grupami funkcyjnymi. Każda całkowita sekwencja prowadzi do dendrymeru wyższej generacji z podwojoną liczbą grup końcowych i w przybliżeniu podwojoną masą cząsteczkową w porównaniu do generacji poprzedniej. Umiejętnie dobierając rdzeń oraz bloki budulcowe (monomery) można skonstruować dendrymer o żądanych parametrach strukturalnych, takich jak np. rozmiar, kształt, giętkość czy wielkość wolnych przestrzeni wewnątrzcząsteczkowych. Można także zaplanować właściwości fizyczne i chemiczne dendrymeru wprowadzając na obrzeża odpowiednie grupy funkcyjne. Teoretycznie synteza dendrymeru wydaje się być procesem łatwym do przeprowadzenia, jednakże w rzeczywistości jest to wyjątkowo żmudna i czasochłonna procedura. Projektując dendrymery a następnie syntezując je, należy rozpatrzyć czynniki stereochemiczne, takie jak długości i kąty wiązań, odległości międzyatomowe, rozmiary atomów rdzenia i bloków budulcowych dendrymeru. Ponadto, największy problem podczas syntezy może stanowić przestrzenna dostępność grup funkcyjnych.

Wyróżnia się dwie podstawowe strategie klasycznej syntezy dendrymerów - synteza rozbieżna (*ang. divergent, inside out*) oraz synteza zbieżna (*ang. convergent, outside in*). Widoczną różnicą między obiema metodami jest kierunek syntezy dendrymeru – w procedurze syntezy rozbieżnej dendrymeru przebiega od rdzenia do jego peryferii, w procedurze zbieżnej odwrotnie, od peryferii do rdzenia. Synteza zbieżna została przeprowadzona po raz pierwszy w zespole Frechet'a w 1990 roku.⁶

Dendrymery zróżnicowano pod względem budowy i właściwości na kilkadziesiąt grup. Najbardziej znane i najczęściej badane są dendrymery polilizynowe, poliamidoamidowe oraz polipropylenoiminowe (PPI).

POTENCJAŁ APLIKACYJNY DENDRYMERÓW

Do niedawna choroby zakaźne wywołane przez chorobotwórcze mikroorganizmy, w tym bakterie, wirusy pasożyty i grzyby, były zwalczane w racjonalny sposób przez szeroki zakres środków przeciwdrobnoustrojowych. Powszechne użycie antybiotyków i środków przeciwdrobnoustrojowych doprowadziło jednak do pojawienia się wielu nowych, zmutowanych i odpornych na leczenie szczepów.⁷ Bezsprzecznie pojawiła się potrzeba odkrycia nowych związków o szerokim spektrum działania. Uwaga kilku grup badawczych skupiła się na dendrymerach,

które wykazywały zarówno aktywność przeciwwirusową, jak i przeciwdrobnoustrojową.⁸

Odkrycia dokonane przez Chena i Coopera⁹, Mintzera i Grinstaffa¹⁰ oraz Balogha¹¹ były znaczące, gdyż w swoich pracach wykazali oni szeroką aktywność antypatogenną dendrymerów, które miały odpowiednio zmodyfikowaną powierzchnię. Ta szeroka aktywność może wynikać z interferencji z patogenną komórką, w której uszkodzane są błony bakteryjne, następuje hamowanie tworzenia biofilmu, a użyte aktywne związki naśladują działanie detergentów oraz peptydów przeciwdrobnoustrojowych.¹² Przeciwdrobnoustrojowe dendrymery wykazują niską cytotoksyczność dla eukariotycznej komórki i są one badane jako nowe leki na różne choroby zakaźne, szczególnie te, które są, wysoce śmiertelne lub nieuleczalne.¹³ Grupa Choi¹⁴ wykazała, że koniugaty dendrymerów z wankomycyną zwiększają powinowactwo do bakterii gram-dodatnich. Ponadto, aktywność wankomycyny w koniugacie jest o cztery do pięciu rzędów większa niż wolnej wankomycyny. Zespół Shaunaka¹⁵ zbadał zastosowanie koniugatu dendrymeru i glukozaminy (PETIM-DG) w szerokim spektrum zakaźnych chorób biegunkowych wywołanych przez *E. Coli*, enterotoksyczny *E. coli*, *Salmonelli* i *Clostridium difficile*. Autorzy wykazali, iż koniugat PETIM-DG stanowi inhibitor dla rodzaju *Shigella*, hamując uszkodzenie ścian nabłonka jelit u królików. Równocześnie minimalizuje on inwazję bakterii oraz ogranicza ekspresję lokalnych cytokin.¹⁶

Dendrymery typu PAMAM zostały użyte do zapobiegania przedwczesnym porodom wywołanymi infekcją *E. coli* w modelu zapalenia błon płodowych i łożyska świnki morskiej. Zakończoną grupą hydroksylową dendrymery PAMAM trafiały do szyjki macicy zapobiegając tym samym przedostaniu się bakterii *E. Coli* do macicy i uniemożliwiając dotarcie do płodu oraz powstrzymując w ten sposób przedwczesny poród.¹⁷ Inne badania wykazały możliwość zastosowania koniugatu PEGylowanego dendrymeru PPI z ryfampicyną jako kontrolowanego nanoonośnika do leczenia gruźlicy.¹⁸

W ciągu kilku ostatnich lat wykazano, że dendrymery mają zdolność interferencji *in vitro* z agregatami amyloidowymi typowymi w początkowym stadium i w trakcie rozwoju choroby Alzheimera oraz chorób prionowych. Dendrymery mogą służyć jako potencjalne inhibitory hamujące formowanie cytotoksycznych złogów amyloidowych. W wyniku przeprowadzonych badań zaobserwowano, iż dendrymery PAMAM oraz fosforowe mogą interferować z dwoma modelowymi peptydami: hydrofilowym Aβ (1-28) oraz długim amyloidem o 40-42 resztach aminokwasowych, znajdujących się w blaszkach amyloidowych i segmencie ludzkiego białka prionowego (Prp185-206). Stwierdzono, że dendrymery PAMAM oraz dendrymery fosforowe (posiadające w swojej strukturze różne pochodne kwasu fosforowego) interferują w procesie formowania fibryli amyloidowych przez spowalnianie i/lub hamowanie ich tworzenia.¹⁹

Zarówno ostry jak i przewlekły stan zapalny tkanki nerwowej jest istotnym czynnikiem w patogenezie wielu chorób neurologicznych takich jak: porażenie mózgowe, autyzm, stwardnienie rozsiane i choroba Alzheimera. Aktywacja mikrogleju i astrocytów, odgrywających kluczową rolę w regulacji i odporności

ośrodkowego układu nerwowego (OUN), może przynieść znaczące korzyści terapeutyczne. Badania przeprowadzone w 2012 roku donoszą o podaniu doszkliskowym (iniekcja do oka) dendrymerów typu PAMAM, które wykazały nową właściwość selektywnego aktywowania mikrogleju i astrocytów w mózgu.²⁰ Koniugaty zawierające dendrymer PAMAM i lek wykazały w badaniach przedklinicznych potencjalną skuteczność w łagodzeniu stanów zapalenia nerwów związanych z chorobami oczu i mózgu.²¹

Pojęcie „terapia genowa” wprowadzili po raz pierwszy w 1962 roku Elizabeth i Wacław Szybalscy, którzy przeprowadzili transformację genetyczną komórek eukariotycznych. Terapia genowa polega na wprowadzeniu obcego materiału genetycznego (DNA lub RNA) do komórek ciała, w celu uzyskania określonego efektu np. usunięcie szkodliwych dla organizmu skutków mutacji. Główne cele terapii genowej to kompensacja defektu genetycznego, korekta mutacji punktowych lub genowych, inaktywacja wybranych genów, eliminacja nieprawidłowych komórek, nadanie komórkom nowych cech fenotypowych.

Efektywne dostarczenie materiału genetycznego (lub leku) wymaga obecności nośnika, który zmniejszy identyfikację/rozpoznanie powstałego kompleksu materiał genetyczny/nośnik przez zewnątrzkomórkowy układ enzymatyczny, przetransportuje materiał genetyczny przez membranę do wnętrza komórki i finalnie uwolni w cytoplazmie w postaci dostępnej do oddziaływać.²² Kompleks powinien być membrano-aktywny, a nośnik bezpieczny i nietoksyczny. Bardzo dobrymi kandydatami do realizacji tego celu wydają się być dendrymery i dendrony, które tworząc kompleksy z kwasami nukleinowymi neutralizują ich ujemny ładunek.

Pierwszymi kationowymi cząsteczkami badanymi pod kątem terapii genowej były niskotoksyczne i biokompatybilne dendrymery polilizynowe. Anionowe reszty fosforanowe kwasu nukleinowego i grupy aminowe lizyn, poprzez oddziaływania elektrostatyczne i tworzenie wiązań wodorowych, tworzą supramolekularne kompleksy (dendrypleksy), zawierające kwas nukleinowy (DNA, RNA lub antysensowne oligonukleotydy). Właściwości takiego kompleksu zależą głównie od stosunku stechiometrycznego obydwu składników (dendrymeru i materiału genetycznego), ustalonego jako proporcja azotu (N) do fosforu (P) i określanego jako tzw. N/P.²³ Na przykład, amfifilowe polilizynowe dendrony drugiej generacji badane w zespole kierowanym przez Lipkowską wykazują dużą selektywność - są toksyczne dla komórek glejaka, ale nie uszkodzają astrocytów i neuronów dzielących anatomicznie tę samą przestrzeń co nowotwór.²⁴

W roku 2015 grupa Muñoz-Fernándeza zbadała możliwość wykorzystania karbosilanowego dendrymeru drugiej generacji do dostarczania materiału genetycznego do astrocytów zainfekowanych wirusem HIV-1, oraz czy związek ten ma zdolność do przekraczania bariery krew-mózg i jest wychwytywany przez astrocyty. Kationowy dendrymer kompleksowano ze specyficznym siRNA (małe interferujące RNA) wyciszającym ekspresję HIV-1 Nef, genu odpowiedzialnego za wirus HIV-1. Komórki astrocytów ludzkich poddane działaniu dendrypleksu wykazywały wysoką skuteczność wyciszania Nef, zmniejszając znacznie ilość cząsteczek wirusa w komórkach.²⁵

Dendrymer PAMAM piątej generacji stosowano również jako wektor do dostarczania siRNA w humanizowanych modelach myszy do leczenia infekcji wywołanej wirusem HIV-1. Te dendrypleksy silnie hamowały infekcję HIV-1 oraz były w stanie tłumić infekcje wielokrotne.²⁶ Terapia genowa jest szansą na wyleczenie wielu chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych lub uważanych obecnie za nieuleczalne. Co ciekawe, w chwili obecnej prowadzonych jest 2597 badań klinicznych terapii genowej na całym świecie, z czego 6 w Polsce.²⁷

PODSUMOWANIE

Dendrymery mogą znaleźć zastosowanie w nauce, przemyśle i medycynie dzięki wyjątkowej strukturze i posiadaniu unikatowych właściwości fizykochemicznych.

Przykłady zastosowań dendrymerów:

- jako czynniki kontrastujące w badaniach rezonansem magnetycznym np. gadomer 17 - dendrymer lizynowy zawierający chelaty jonów gadolinu wykorzystywany w badaniach *in vivo*;
- jako szczepionki np. przeciwko malarii –dendrymery typu MAP (Multiple Antigenic Peptide), znajdujące się w fazie badań klinicznych²⁸ lub szczepionki przeciwko HIV tworzone z wykorzystaniem różnego rodzaju dendrymerów²⁹ na etapie badań *in vivo*;
- do terapii genowej np. SuperFect® (Qiagen) – dostępny komercyjnie czynnik transfekcyjny stworzony na bazie dendrymerów PAMAM³⁰;
- jako leki przeciwwirusowe oraz przeciwbakteryjne np. dostępny komercyjnie VivaGel® (Starphearma Ltd.) będący lekiem dla kobiet opracowanym na bazie dendrymerów polilizynowych (G4), zabezpieczający przed zakażeniem wirusem HIV;
- leczenie chorób neurodegeneracyjnych np. dendrymery PAMAM G3, G4, G5 hamujące tworzenie się złożeń amyloidowych i rozkładające już istniejące agregaty³¹ będące na etapie badań *in vivo*;
- środki przeciwzapalne np. dendrymery PAMAM (G4.5) z glukozaminą hamujące wydzielanie prozapalnych chemokin i cytokin przez komórki układu odpornościowego będące na etapie badań *in vivo*.

Dendrymery mogą być wykorzystywane w postaci kompleksu z innymi cząsteczkami, jednakże istnieje możliwość zastosowania ich jako samodzielnych substancji czynnych. Łącząc w jednej cząsteczce właściwości związków biologicznie czynnych oraz dendrymerów, możliwa jest synteza koniugatów o znacznej wartości terapeutycznej z potencjałem aplikacyjnym w onkologii i nanomedycynie. W artykule zwrócono szczególną uwagę na potencjalne zastosowania tych związków w nanomedycynie, na co wskazują przedstawione z kilku ostatnich lat prace i badania wielu grup naukowych.

Zastosowanie biogodnych, wielofunkcyjnych nanonośników umożliwi w przyszłości zastosowanie ich do leczenia różnych chorób neurodegeneracyjnych, chorób nowotworowych lub chorób zakaźnych.

Praca powstała podczas realizacji projektu UMO-2015/19/B/ST5/03547 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

LITERATURA:

- ¹ Carlmark, A.; Hawker, C.; Hult, A.; Malkoch, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 352-362.
- ² Flory, P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 3091-3096.
- ³ Tomalia D.A i in., *Polymer J.*, **1985**, 17, 117-132.
- ⁴ Sowińska M., Urbanczyk-Lipkowska Z., *New J. Chem.*, **2014**, 38, 2168-2203; Rys. 1 pochodzi z pracy doktorskiej pani Marty Sowińskiej, Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa, 2013.
- ⁵ Baars, M.W.P.L. *Dendritic Macromolecules Host-Guest Chemistry and Self-Assembly by Design*, Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven, **2000**, doi: 10.6100/IR531004.
- ⁶ Hawker, C.J.; Frechet, J.M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7638-7647.
- ⁷ Projan S.J., *Drug Discovery Today*, **2008**, 13, 279-80.
- ⁸ Castonguay A, Ladd E, van de Ven TGM, Kakkar A, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 199- 204.
- ⁹ Chen CZ, Cooper SL., *Biomaterials*, **2002**, 23, 3359-68.
- ¹⁰ Mintzer MA, Grinstaff MW., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 173-90.
- ¹¹ Balogh L, Swanson DR, Tomalia DA, Hagnauer GL, McManusAT, *Nano Lett*, **2001**, 1, 18-21.
- ¹² Mintzer MA, Dane EL, O'Toole GA., *Mol. Pharm.*, **2012**, 9, 342-54.
- ¹³ Lazniewska J, Milowska K, Gabryelak T., *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2012**, 4, 469-91.
- ¹⁴ Choi SK, Myc A, Silpe JE i in., *ACS Nano*, **2013**, 7, 214-28.
- ¹⁵ Shaunak S, Thomas S, Gianasi E i in., *Nat. Biotechnol.*, **2004**, 22, 977-84.
- ¹⁶ Teo I, Toms SM, Marteyn B i in., *EMBO Mol Med*, **2012**, 4, 86681.
- ¹⁷ Wang B, Navath RS, Menjoge AR i in., *Int. J. Pharm.*, **2010**, 395, 298-308.
- ¹⁸ Kumar PV, Agashe H, Dutta T, Jain NK, *Curr Drug Deliv*, **2007**, 4, 11-9.
- ¹⁹ Menjoge AR, Kannan RM, Tomalia DA, *Drug Discov Today*, **2010**, 5-6, 171-85.
- ²⁰ Kannan S, Dai H, Navath RS i in., *Sci Transl Med*, **2012**, 4, 130-46.
- ²¹ Mishra MK, Beaty CA, Lesniak WG i in., *ACS Nano*, **2014**, 8, 2134-47.
- ²² Van Woensel, M.; Wauthoz, N.; Rosiere, R.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Lefranc, F.; Steelant, B.; Dilissen, E.; Van Gool, S. W.; Mathivet, T.; Gerhardt, H.; Amighi, K.; De Vleeschouwer, S., *J Control Release*, **2016**, 227, 71-81.
- ²³ Sadler K, Tam JP, *J. Biotechnol*, **2002**, 90, 195-229.
- ²⁴ Janiszewska J, Posadas I, Jativa P, Bugaj-Zarebska M, Urbanczyk-Lipkowska Z, CeñaV. *PLoS ONE*, **2016**, 11(11):e0165704.
- ²⁵ Serramia, M. J.; Alvarez, S.; Fuentes-Paniagua, E.; Clemente, M. I.; Sanchez-Nieves, J.; Gomez, R.; de la Mata, J.; Munoz-Fernandez, M. A., *J Control Release*, **2015**, 200, 60-70.
- ²⁶ Zhou J, Neff CP, Liu X i in., *Mol Ther*, **2011**, 19, 2228-38.
- ²⁷ www.wiley.co.uk/genmed/clinical_data dostępu: 9.07.2018r
- ²⁸ Urbańczyk-Lipkowska Z., *Gaz Farm*, **2008**, 11, 34-36
- ²⁹ Dzmitruk V., Shcharbin D., Pedziwiatr E., Bryszewska M., *Advances in Nanocomposite Technology*, IntechOpen, Londyn, 2011, rozdział 16.
- ³⁰ Leng Q., Mixson A.J., *Nucleic Acids Res.* **2005**, 33, 4, e40.
- ³¹ Klajnert B., Cortijo-Arellano M., Cladera J., Bryszewska M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2006**, 345, 21-28.

Nowe chromofory aromatyczne jako fluorescencyjne sondy molekularne w procesach polimeryzacji

New aromatic chromophores as fluorescent probes in polymerization processes

Nikola Fajkis^{1,2,3}, Ewa Witek², Mariusz Galek³

¹ Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Wydział Farmaceutyczny

² Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Chemii, Zakład Chemii Polimerów

³ Photo High Technologies, Jagiellońskie Centrum Innowacji

nikola.fajkis@gmail.com

Słowa kluczowe: sondy molekularne, technologie sond fluorescencyjnych, benzoksazole, polimeryzacja kationowa, polimeryzacja rodnikowa

STRESZCZENIE

Otrzymano piętnaście pochodnych benzoksazolu podstawionych w pozycji drugiej, piątej oraz jednocześnie w obu tych pozycjach, które testowano jako potencjalne sondy fluorescencyjne w procesach fotopolimeryzacji kationowej i rodnikowej. W oparciu o pomiary emisyjne procesów fotopolimeryzacji wyznaczono współczynnik R jako miarę stopnia konwersji w czasie i oszacowano czułość sond korzystając z odpowiednich wzorów matematycznych.

Najlepszymi sondami molekularnymi okazały się związki o najbardziej złożonej budowie (z podstawnikami w pozycji drugiej oraz piątej). W przypadku fotopolimeryzacji kationowej największą czułość wykazywała sonda z podstawnikiem elektronoakceptorowym w pozycji piątej, zaś w przypadku polimeryzacji rodnikowej pozycja ta była zajęta przez podstawnik elektronodonorowy. Obie te sondy charakteryzowały się podstawnikiem *p*-metoksyfenylowym w pozycji drugiej.

ABSTRACT

Fifteen derivatives of benzoxazole that were substituted in second, fifth and both positions simultaneously were produced. These derivatives were tested as potential fluorescent probes for cationic and anionic photopolymerisation processes. Based on the data obtained from emission measurements of photopolymerisation processes, R coefficient was acquired and further used as a measure of the conversion rate over time. The sensitivity and specificity of these probes were estimated using suitable mathematical formulas.

The most complex molecules were found to be the best molecular probes (with substituents in the second and fifth positions). In case of cationic photopolymerisation, the probe with the electron-withdrawent substituent in the fifth position showed the highest sensitivity, whereas in case of radical polymerization this position was occupied by the electron donating substituent. Both of these probes were substituted in the second position with *p*-methoxyphenyl.

WSTĘP

Fotopolimeryzacja

Fotopolimeryzacja to rodzaj polimeryzacji przebiegającej w obecności fotoinicjatora, który pod wpływem światła z zakresu widzialnego (Vis) lub ultrafioletowego (UV) ulega rozpadowi. Temu procesowi towarzyszy jednocześnie wytworzenie centrum aktywnego (wolnego jonu lub rodnika), co jest zapoczątkowaniem procesu fotopolimeryzacji.^{1,2}

Szerokie spektrum zastosowań fotopolimeryzacji zapewnia szybki rozwój technologii opartych na wykorzystaniu tego procesu.³ Coraz częściej obserwuje się zastosowanie fotopolimerów w technologii druku 3D, polegającej na wtryskiwaniu światłoczułego fotopolimeru utwardzanego wiązką światła ultrafioletowego.⁴ Technologia ta pozwala na projektowanie funkcjonalnych prototypów (np. narzędzi, urządzeń), a także modeli anatomicznych wykorzystywanych w medycynie.^{5,6,7}

Kolejnym zastosowaniem procesu fotopolimeryzacji (w obecności mikromacierzy DNA) jest szybka i opłacalna identyfikacja genotypu bakterii np. *Escherichia Coli*. Badania te prowadzone są ze względu na wytwarzaną przez nie toksynę Shiga, która przenoszona za pomocą pokarmu wywołuje dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Metoda ta bazuje na zastosowaniu fotopolimeru jako sondy molekularnej skierowanej na geny wirulencji bakterii *E. Coli*.^{8,9}

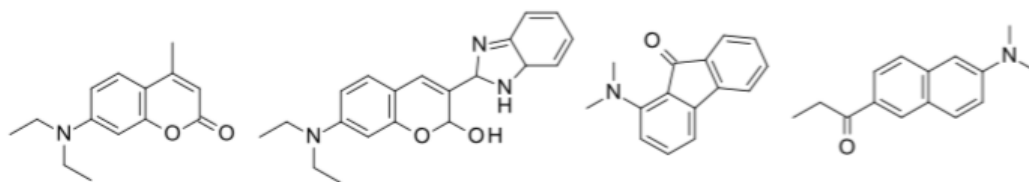
Szerokie zastosowanie fotopolimerów ma również swe odzwierciedlenie w stomatologii, która wykorzystuje oparte na ich budowie kleje, kompozyty uszczelniające i powłoki ochronne. Kompozyty dentystyczne zawierają inicjator, najczęściej w postaci kamforochinonu oraz matrycę zawierającą metakrylan z domieszką nieorganicznych wypełniaczy.¹⁰

Głównymi zaletami stosowania procesu fotopolimeryzacji są niskie wymagania w stosunku do towarzyszących jej parametrów – temperatury (pokoowej) oraz szybkości utwardzenia powłoki polimerowej (kilka – kilkanaście sekund). Ponadto, podczas procesu fotopolimeryzacji nie następuje emisja lotnych związków organicznych (najczęściej w postaci rozpuszczalników – toluenu, heksanu, octanu etylu czy acetonu).^{11,12,13}

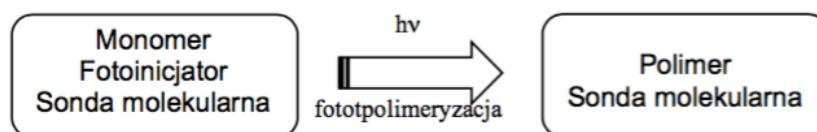
Technologia sond fluorescencyjnych

Szerokie spektrum zalet technologii sond molekularnych (FPT; ang.: *Fluorescence Probe Technology*) pozwala na wygodniejsze monitorowanie procesów polimeryzacji zarówno metodą *online* jak i *offline*.¹⁴ Ta niedestruktywna metoda charakteryzuje się wysoką czułością oraz krótkim czasem odpowiedzi ($<10^{-9}$ s).¹⁵

FPT bazuje na zastosowaniu sensorów molekularnych jako dodatku do kompozycji, która zostaje poddana procesowi polimeryzacji. Dodanie małych ilości sond (0,01-0,1 %) do układu reakcyjnego pozwala na monitorowanie przebiegającej reakcji za pomocą spektroskopii fluorescencyjnej. Poniżej przedstawiono przykładowe sensory molekularne stosowane w FPT (**schemat 1**) oraz schemat polimeryzacji z zastosowaniem metody FPT (**schemat 2**).



Schemat 1. Przykładowe sondy używane w FPT.

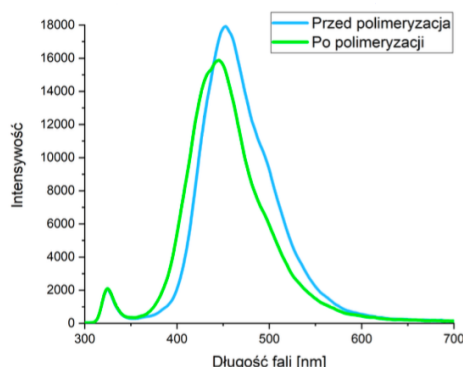


Schemat 2. Schemat działania FPT.

Działanie sond molekularnych polega na zmianie charakterystyki fluorescencji (tj. właściwości fotofizycznych oraz fotochemicznych) w odpowiedzi na otaczające środowisko.

Pierwszym parametrem wpływającym na zmianę charakterystyki fluorescencji jest zmiana polarności układu reakcyjnego. Parametr ten jest oparty na zmianie momentu dipolowego sondy typu elektronodonor-elektronoakceptor, która zawiera układ wiązań sprzężonych (np. związków aromatycznych). W stanie podstawowym sensory te wykazują niewielki moment dipolowy, który wraz ze wzbudzeniem osiąga wyższe wartości - ze względu na wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie elektronu. Dodatkowo, wraz ze wzrostem polarności danego stanu rośnie wartość obniżenia energii rotacji w polarnym rozpuszczalniku. Wiąże się z tym zależność pomiędzy tymi stanami – spadek energii stanu wzbudzonego ze wzrostem polarności układu reakcyjnego jest mniejszy niż spadek energii stanu podstawowego. Podczas procesu polimeryzacji rosnąca, wraz ze spadkiem polarności układu, różnica pomiędzy stanem podstawowym i wzbudzonym daje obserwowalne rezultaty - przesunięcie maksimum emisji fluorescencji w kierunku fal krótszych.

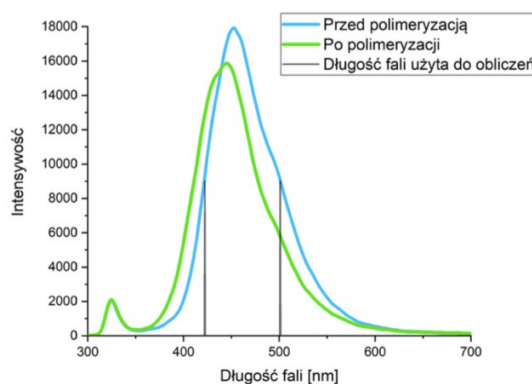
Drugim parametrem wpływającym na zmianę charakterystyki fluorescencji jest zmiana lepkości układu reakcyjnego. Monitorowanie procesu polimeryzacji wiąże się w tym przypadku z nieosiągnięciem najkorzystniejszej konformacji przez sondy molekularne. W środowisku o małej lepkości wzbudzone cząsteczki, w wyniku drgań wibracyjnych i przejść rotacyjnych, rozpraszają część energii i osiągają najbardziej korzystną konformację – w energetycznym minimum lokalnym. W przypadku wzrostu lepkości układu wzbudzona cząsteczka ulega relaksacji zbyt szybko – tak, że emituje promieniowanie będąc jednocześnie konformacją o wyżej energii. Powoduje to przesunięcie maksimum widma fluorescencji w kierunku fal krótszych.



Schemat 3. Przykładowe widmo fluorescencji zapisane przy różnym stopniu konwersji w trakcie procesu polimeryzacji.

Ze względu na te korelacje FPT znalazło szerokie zastosowanie podczas śledzenia procesów fotopolimeryzacji. Opracowano szereg metod monitorowania reakcji – od zmian intensywności maksimum fluorescencji do przesunięcia widma w kierunku fal krótszych.^{16,17} Ze względu na zmianę intensywności fluorescencji dopiero po osiągnięciu punktu żelu oraz zbyt szerokie pasma fluorescencji pochodzące od związków organicznych odeszło się od stosowania powyższych metod.

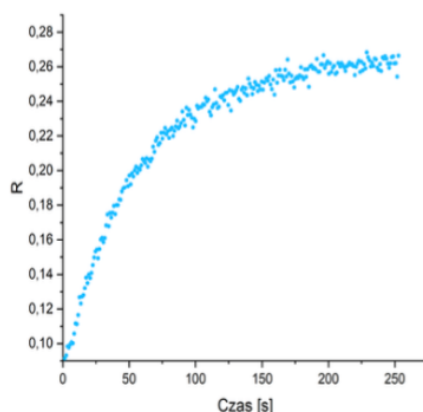
Obecnie stosowanym parametrem jest stosunek intensywności fluorescencji (R). W celu wyznaczenia tego stosunku biera się dwie długości fali (λ_1 i λ_2) zlokalizowane po obu stronach maksimum fluorescencji odpowiadające również połowie maksymalnej intensywności fluorescencji.



Schemat 4. Przykładowe długości fali wykorzystane do wyznaczenia R .

Wzrastający stosunek R wraz z postępem reakcji polimeryzacji może być ilościowym wyznacznikiem tego procesu, wyrażającym się wzorem:

$$R = \frac{I(\lambda_1)}{I(\lambda_2)}$$



Schemat 5. Przykładowy profil kinetyczny wyznaczony dla procesu polimeryzacji.

Dodatkowo, precyzyjność tego pomiaru jest zadowalająca ze względu na brak zależności wyniku od stężenia sondy oraz od wymiarów geometrycznych próbki.

Zdarza się, że współczynnik R nie jest odpowiednim parametrem służącym do kontrolowania reakcji polimeryzacji. Dzieje się tak w przypadku ubocznej reakcji fotochemicznej, która jest prekursorem nowego, fluoryzującego związku. Jego widmo nakłada się na widmo pochodzące od sondy fluorescencyjnej, co powoduje szybszy wzrost wartości intensywności przy danej długości fali. Konsekwencją tego zdarzenia jest wzrastający współczynnik R , nawet po zakończeniu procesu polimeryzacji lub malejący współczynnik R - w zależności od położenia widma fluorescencyjnego względem widma sondy. Poza tym sondy molekularne niebędące wrażliwe na zmianę polarności nie wykazują przesunięcia widm fluorescencji.

W związku z powyższymi problemami wprowadzono nowy wskaźnik postępu reakcji - znormalizowaną intensywność fluorescencji (I/I_0). Dzięki znormalizowaniu współczynnika R eliminuje się wpływ stężenia sondy w układzie reakcyjnym, grubości warstwy badanej próbki, odległości głowicy od badanej próbki oraz czułości spektrofotometru. Wadą wykonywania tego pomiaru są warunki stacjonarne tj. próbka oraz aparatura muszą być utrzymywane w pozycji nieruchomej podczas całego badania.

METODY BADAWCZE

Spektroskopia UV-Vis

Pomiary widm absorpcji elektronowej dokonano przy użyciu spektrofotometru StellarNet inc. (US). Parametry pomiarowe: czas integracji 3 s, punkty pomiarowe co 0,4 nm. Pomiary wykonywano w kuwetach kwarcowych w temperaturze pokojowej.

Spektroskopia fluorescencyjna

Pomiary widm emisyjnych wykonywano przy pomocy spektrometru StellarNet inc. (US). Widma emisyjne mierzono stosując wzbudzenie o długości fali 320 nm. Pomiary wykonywane przy pomocy detektora UV-Vis rejestrowano w parametrach: czas integracji 1 s, punkty pomiarowe co 0,4 nm, liczba skanów - 3 przy prędkości

skanowania jeden skan na sekundę. Pomiary wykonywano w kuwetach kwarcowych w temperaturze pokojowej.

Technologia sond fluorescencyjnych

Pomiary FPT wykonano przy pomocy aparatury składającej się ze źródła światła (dioda LED emitująca światło UV o długości fali 320 nm służące do prowadzenia reakcji polimeryzacji), spektrometru StellarNet inc. (US) oraz światłowodów. Pomiary wykonywane przy pomocy detektora rejestrowano w parametrach: czas integracji 1 s, punkty pomiarowe co 1 sekundę, liczba skanów – 250 przy prędkości skanowania 1 skan na sekundę. Pomiary zostały wykonane na próbkach cienkowarstwowych (0,1 mm) w termostатовanej komorze pomiarowej w stałej temperaturze.

PRZYGOTOWANIE PRÓBEK DO BADAŃ FLUORESCENCYJNYCH

W kolbach miarowych o objętości 10 cm³ przygotowano roztwory sond molekularnych o stężeniu 1 mg / 50 ml. Zastosowanym rozpuszczalnikiem był acetonitryl. Pomiar widm wykonywano w temperaturze pokojowej.

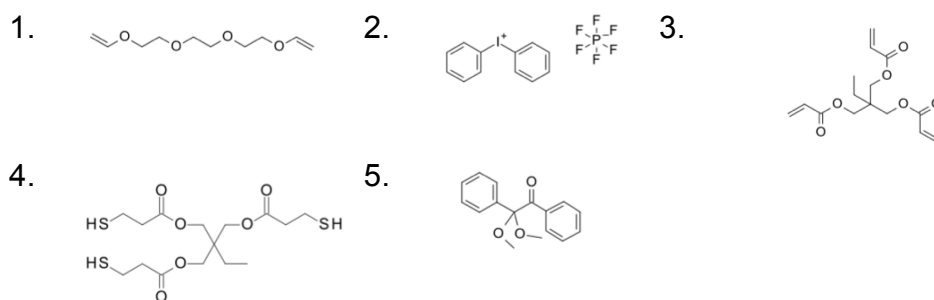
Przygotowanie próbek do FPT

Sporządzono kompozycje zawierające 0,001 g sondy molekularnej, 1 g monomeru oraz 0,1 g fotoinicjatora. Układ owinięto folią aluminiową w celu wyeliminowania dostępu światła. Próbkę słabo rozpuszczalną umieszczano w łaźni ultradźwiękowej. Kilka kropel kompozycji nakładano na unieruchomione szkiełka mikroskopowe rozdzielone przekładkami dystansowymi, które determinowały grubość warstwy. Układ umieszczano w głowicy pomiarowej i rozpoczynano pomiar. Badania wykonywano w temperaturze pokojowej.

Poniżej przedstawiono składy kompozycji stosowane podczas procesu fotopolimeryzacji (**tabela 1**).

Tabela 1. Składy kompozycji stosowanych do pomiarów FPT.

Mechanizm polimeryzacji	Monomer	Fotoinicjator	Sonda molekularna
Kationowa	TEGDVE	HIP	Dla każdej polimeryzacji zbadano wszystkie sondy molekularne
Rodnikowa	TMPTA	OMEGA	
	TMPTA:MERCAPTO 1:1		

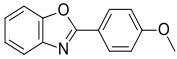
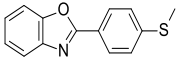
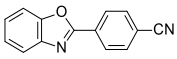
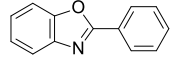
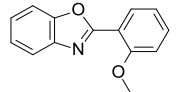
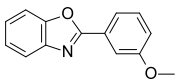
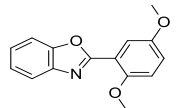


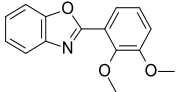
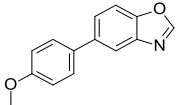
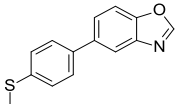
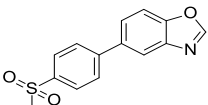
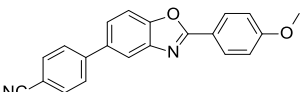
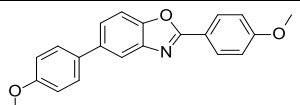
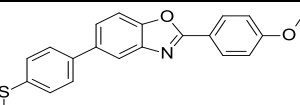
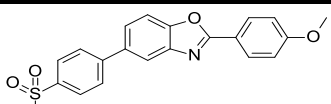
Schemat 6. Struktura chemiczna kolejno: TEGDVE (1), HIP (2), TMPTA (3), MERCAPTO (4), OMEGA (5).

Synteza organiczna

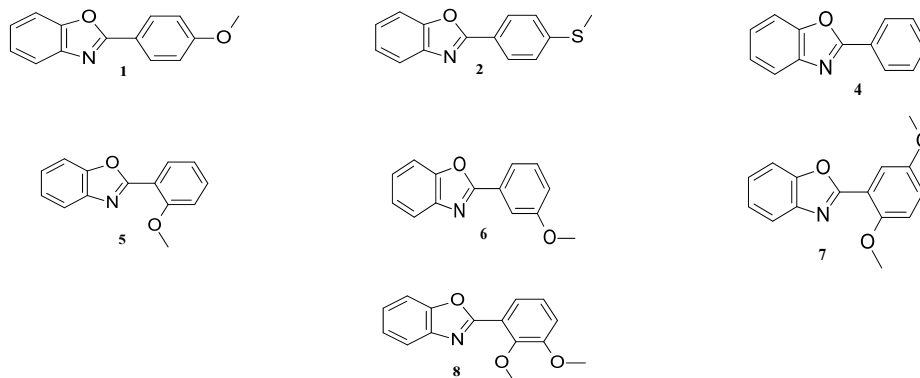
Celem syntezy organicznej było otrzymanie sensorów molekularnych, które zestawiono w tabeli poniżej (**tabela 2**). W celu zbadania wpływu podstawników na zdolność sond do monitorowania procesów polimeryzacji potencjalne sondy molekularne zostały podzielone na trzy grupy. Pierwsza z nich (grupa A) charakteryzowała się podstawnikami elektronodonorowymi oraz elektronoakceptorowymi w pozycji 2 cząsteczki benzoksazolu. Grupa B charakteryzowała się podstawnikami w pozycji 5, które wykazywały charakter elektronodonorowy. Ostatnia grupa (C) była podstawiona zarówno w pozycji drugiej, przez grupę *p*-metoksyfenylową, jak i w pozycji piątej przez podstawniki elektronodonorowe oraz elektronoakceptorowe.

Tabela 2. Sondy molekularne użyte do monitorowania procesów polimeryzacji.

Grupa	Numer związku	Nazwa chemiczna	Wzór strukturalny
A	1	2-(4'-metoksyfenylo)benzoksazol	
	2	2-(4'-tiometylo-fenylo)benzoksazol	
	3	2-(4'-cyjanofenylo)benzoksazol	
	4	2-fenylobenzoksazol	
	5	2-(2'-metoksyfenylo)benzoksazol	
	6	2-(3'-metoksyfenylo)benzoksazol	
	7	2-(2',5'-dimetoksyfenylo)benzoksazol	

	8	2-(2',3'-dimetoksyfenylo)benzoksazol	
B	9	5-(4'-metoksyfenylo)benzoksazol	
	10	5-(4'-tiometylofenylo)benzoksazol	
	11	5-(4'-metylosulfonylofenylo) benzoksazol	
C	12	2-(4'-metoksyfenylo)-5-(4'-cyjanofenylo)-benzoksazol	
	13	2-(4'-metoksyfenylo)-5-(4'-metoksyfenylo)benzoksazol	
	14	2-(4'-metoksyfenylo)-5-(4'-tiometoksyfenylo)benzoksazol	
	15	2-(4'-metoksyfenylo)-5-(4'-metylosulfonylofenylo)benzoksazol	

Pierwszym zaproponowanym przeze mnie sposobem otrzymania pochodnych benzoksazolu była reakcja 2-aminofenolu (lub 4-bromo-2-aminofenolu) z odpowiednim aldehydem w środowisku KCN przy użyciu DMF lub stężonego kwasu octowego jako rozpuszczalnika. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej przez 16 h. Tą metodą otrzymano następujące pochodne:



Schemat 7. Struktury chemiczne otrzymanych pochodnych w reakcji aldehydu z 2-aminofenolem w środowisku KCN przy użyciu DMF jako rozpuszczalnika.

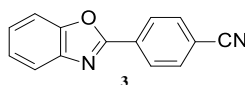
Niestety ta metoda nie prowadziła do otrzymania 2-(4'-cyjanofenylo)-benzoksazolu. Analiza literaturowa pozwoliła na wyznaczenie kolejnych ścieżek otrzymania tej pochodnej, które zestawiono w tabeli **tabeli 3**.

Tabela 3. Reakcje, które miały prowadzić do otrzymania 2-(4'-cyjanofenylo)benzoksazolu.

Substraty	Katalizator	Rozpuszczalnik	Warunki reakcji
2-aminofenol, <i>p</i> -cyjanobenzaldehyd	Chlorek cynku(II)	brak	Ucieranie w moździerzu
	Wodorotlenek mocznika	DMF	Temperatura pokojowa, 16 h
	Mononadsiarczan potasu		
	Nadboran sodu		
	Wodorosiarczyny sodu	Woda	
	Węgiel	Kumen	Temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 4 h
	Manganian(VII) potasu	Kwas octowy	Ucieranie w moździerzu
	Tlenek krzemu(IV)	Woda	Temperatura pokojowa, 0,5 h
	Chloranil	Izopropanol, chloroform	Temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 3 h
	Nadtlenek benzoilu		
	Etanolan sodu	THF	
2-aminofenol, chlorek kwasowy	Kwas metanosulfonowy	Dioksan	Warunki bezwodne, 120 °C, 6 h
	Pirydyna	NMP	0 °C przez 1 h, a po dodaniu pirydyny: temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 2 h
2-aminofenol, kwas karboksylowy	Brak	PPA	120 °C, 4 h
	Kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy	Toluen	Temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 3 h
2-aminofenol, ester kwasu karboksylowego	Kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy	Toluen	temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 3 h
Benzoksazolu, halogenek arylu	Octan palladu(II), trifenylofosfina, fosforan(V) potasu	DMF	Warunki bezwodne i beztlenowe, 110 °C, 16 h
	Octan palladu(II), octan miedzi(II), trifenylofosfina, węglan potasu	Toluen	temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 3 h
	Xantfos, octan palladu(II), <i>tert</i> -butanolan sodu	Dimetoksyetan	Warunki bezwodne, 100 °C, 12 h

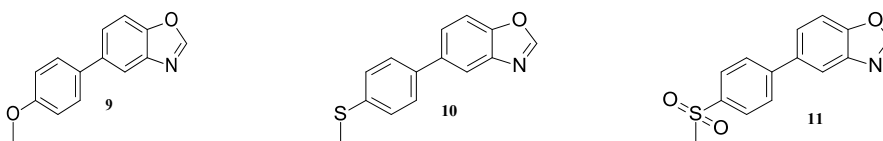
	Jodek miedzi(I), fenantrolina, fosforan(V) potasu	Dioksan	Warunki bezwodne, 100 °C, 12 h
	Nanocząstki tlenku miedzi, węglanpotasu	DMF Dioksan	temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 3 h

Dopiero reakcja aldehydu z 2-aminofenolem w obecności octanu miedzi(II) przy zastosowaniu toluenu jako rozpuszczalnika pozwoliła na otrzymanie oczekiwanej pochodnej. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną przez 16 h. Za pomocą tej metody udało się otrzymać 2-(4'-cyjanofenyl)benzoksazol.



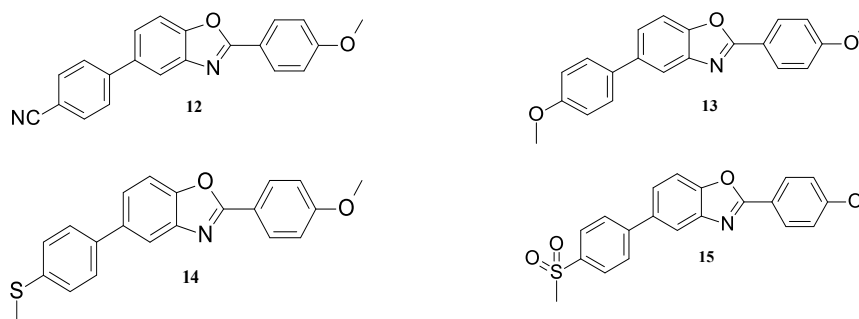
Schemat 8. Struktura chemiczna otrzymanej pochodnej w reakcji aldehydu z 2-aminofenolem w środowisku octanu miedzi(II) przy użyciu toluenu jako rozpuszczalnika.

Pochodne podstawione w pozycji 5 cząsteczki benzoksazolu otrzymano w wyniku reakcji Suzukiego-Miaury. Pierwszym etapem tej syntezy było otrzymanie 5-bromobenzoksazolu. W tym celu 2-amino-4-bromofenol mieszało z ortomrówczanem trimetylu, a reakcję prowadzono przez 3 h pod chłodnicą zwrotną. W ten sposób otrzymany 5-bromobenzoksazol poddano reakcji Suzukiego-Miaury, która polegała na użyciu odpowiedniego kwasu boronowego, katalizatora, zasady oraz rozpuszczalników. Najlepszą metodą okazała się kombinacja: Pd(dppf)xDCM, węglanu cezu i dioksanu. Tą metodą otrzymano następujące pochodne:



Schemat 9. Struktury chemiczne otrzymanych pochodnych w reakcji Suzukiego.

Pochodne podstawione z obu stron otrzymano w dwóch etapach. Pierwszym z nich była synteza 5-bromo-2-(4'-metoksyfenyl)benzoksazolu. Reakcje te prowadzono na 2-amino-4-bromofenolu w towarzystwie *p*-metoksybenzaldehydu w temperaturze pokojowej w DMF w obecności KCN. Otrzymaną pochodną poddano reakcji Suzukiego, która pozwoliła na otrzymanie następujących pochodnych:



Schemat 10. Struktury chemiczne otrzymanych pochodnych w reakcji Suzukiego.

Alternatywną reakcją otrzymania 5-bromo-2-(4'-metoksyfenylo) benzoksazolu była synteza oparta na 2-amino-4-bromofenolu oraz chlorku kwasowym w towarzystwie kwasu *p*-toluenosulfonowego. Chlorek kwasowy otrzymano zaś w reakcji kwasu karboksylowego z chlorkiem oksalilu.

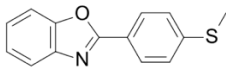
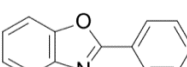
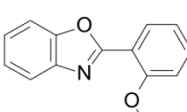
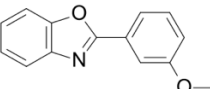
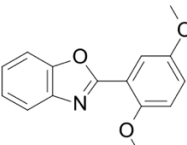
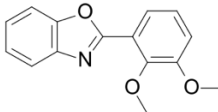
Do wszystkich mieszanin poreakcyjnych (oprócz chlorków kwasowych) dodano wodę i wyekstrahowano ją octanem etylu. Warstwy organiczne połączono i wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu. Mieszaniny przesączono i odparowano na wyparce próżniowej. Związki oczyszczono za pomocą chromatografii flash.

OTRZYMANE POCHODNE I ICH CHARAKTERYSTYKA

W wyniku powyższych reakcji otrzymano piętnaście pochodnych benzoksazolu, które były badane pod kątem przydatności do roli fluorescencyjnych sond molekularnych monitorujących procesy polimeryzacji kationowej i rodnikowej. Podstawowe dane o otrzymanych związkach zebrano w **tabeli 4**.

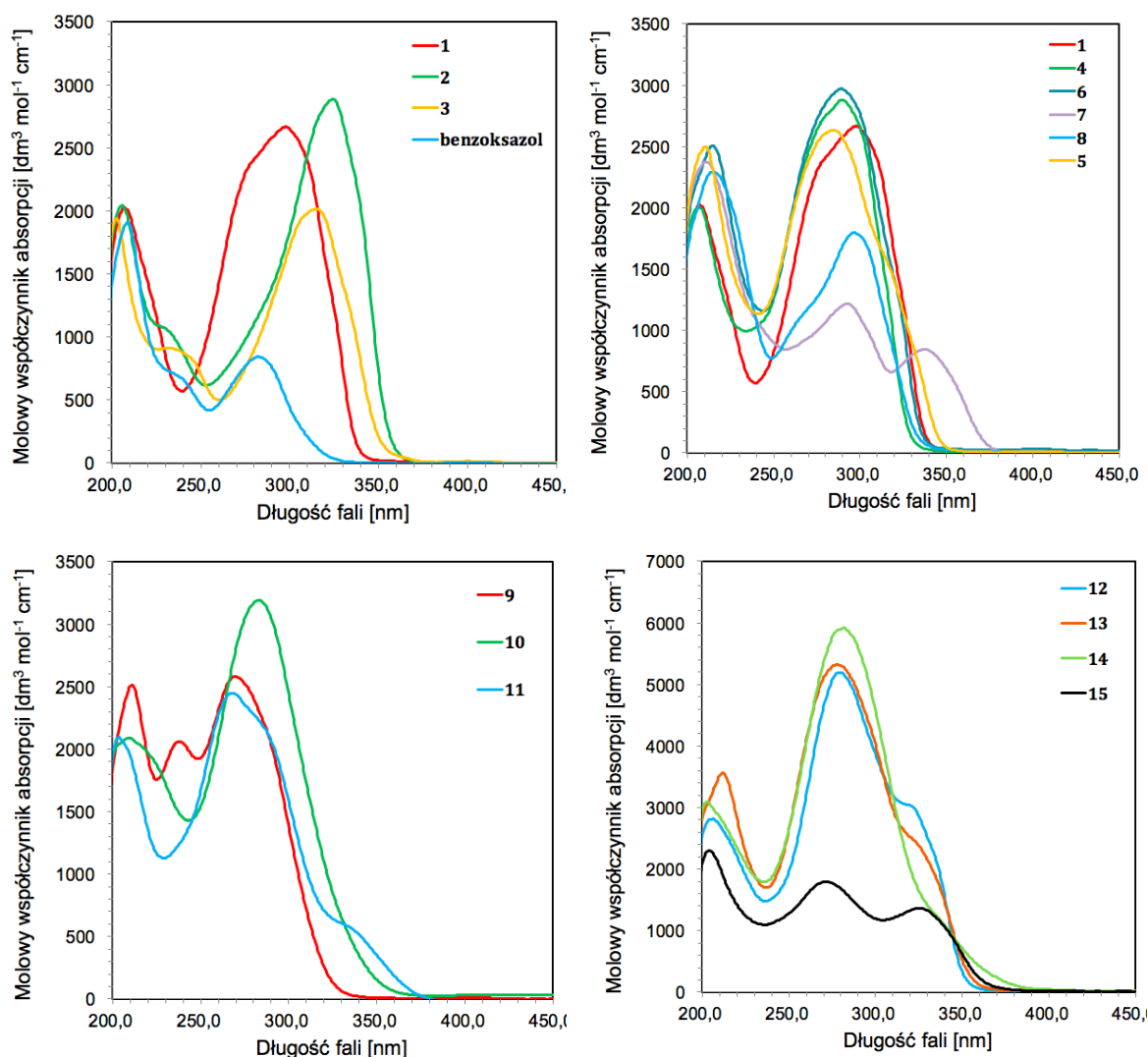
Tabela 4. Podstawowe dane o otrzymanych związkach

Struktura chemiczna	Forma oczyszczenia Dane fizykochemiczne Wydajność	Dane spektroskopowe	Uwagi
	Chromatografia flash $R_f = 0,56$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_r = 82-88\text{ }^\circ\text{C}$ lit. $t_r = 83-85\text{ }^\circ\text{C}$ Żółty osad 68 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J = 10.8, 6.7, 4.3\text{ Hz}$, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).	18
	Chromatografia flash $R_f = 0,61$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_r = 103-105\text{ }^\circ\text{C}$ lit. $t_r = 85-87$ Biały osad 62 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.09 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 2H).	19

	Chromatografia flash $R_f = 0,58$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_R = 190-200\text{ }^\circ\text{C}$ Biały osad 52 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.14 – 8.09 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).	20
	Chromatografia flash $R_f = 0,75$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_R = 62-64\text{ }^\circ\text{C}$ lit. $t_R = 95-96\text{ }^\circ\text{C}$ Żółty osad 50 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.26 – 8.18 (m, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.48 – 7.39 (m, 2H).	21
	Chromatografia flash $R_f = 0,44$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_R = 71-73\text{ }^\circ\text{C}$ lit. $t_R = 55-57\text{ }^\circ\text{C}$ Biały osad 55 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, $J = 7.7, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.41 (dt, $J = 11.4, 4.0\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H).	22
	Chromatografia flash $R_f = 0,66$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_R = 58-60\text{ }^\circ\text{C}$ lit. $t_R = 63-66\text{ }^\circ\text{C}$ Biały osad 36 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.90 – 7.75 (m, 3H), 7.71 (dd, $J = 2.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.22 (ddd, $J = 8.3, 2.6, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 3.96 – 3.77 (m, 3H).	23
	Chromatografia flash $R_f = 0,33$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_R = 73-75\text{ }^\circ\text{C}$ lit. $t_R = 70-72\text{ }^\circ\text{C}$ Żółty osad 23 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 2H).	24
	Chromatografia flash $R_f = 0,44$ (Hex:EtOAc 4:1) $t_R = 58-60\text{ }^\circ\text{C}$ Żółty osad 76 %	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.6, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 6H).	25

BADANIA SPEKTROSKOPOWE

Pierwszym etapem badań była ocena pochodnych benzoksazolu pod kątem właściwości spektroskopowych. Pomiary widm UV-Vis wykonano rozpuszczając sondy molekularne w acetonitrylu cz.d.a. Pomiary widm absorpcji wykonano za pomocą spektrofotometru UV-Vis. Na **schemacie 11** załączono otrzymane widma, a w **tabeli 5** zebrano dane spektroskopowe uzyskane podczas pomiarów.

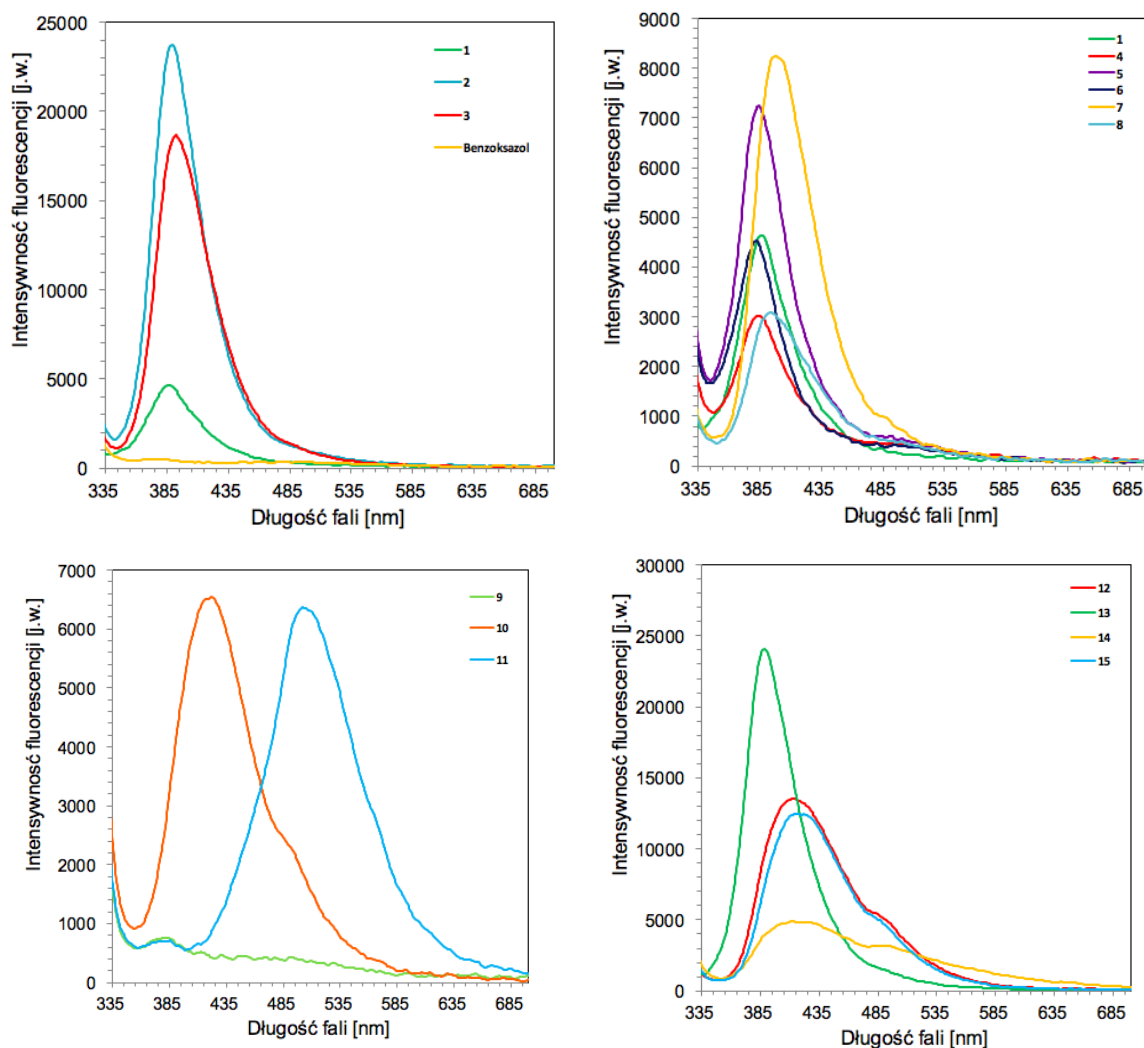


Schemat 11. Wykresy zależności molowego współczynnika absorpcji od długości cząsteczki benzoksazolu oraz jego pochodnych.

W zależności od struktury cząsteczki obserwuje się różne położenie pasm. Ze względu na najprostszą budowę związek odniesienia była cząsteczka benzoksazolu, która wykazywała jednocześnie najmniejszy molowy współczynnik absorpcji. Wzrost jego wartości zapewniły podstawniki w pozycji 2 i 5 cząsteczki benzoksazolu. Największe wartości molowego współczynnika absorpcji wykazuje grupa C, czyli związki podstawione zarówno w pozycji 2 jak i 5 (**12**, **13**, **14**). Związki te, a w szczególności pochodna **14**, wykazują efekt hipsochromowy, czyli przesunięcie maksimum w kierunku fal krótszych. Przeciwnie do tego zjawisko – efekt batochromowy – wykazują zaś związki z arylopodstawnikiem w pozycji 2 (sondy: **1**, **2**, **4**, **6**, **7**, **8**) oraz związek **15**, który podstawiony jest zarówno w pozycji 2 jak i 5. Wszystkie związki wykazujące efekt batochromowy charakteryzują się podstawnikiem o charakterze elektronodonorowym w pozycji 2 lub w pozycji 2 i 5.

Kolejnym etapem badań był pomiar widm fluorescencji sond molekularnych. W tym celu sporządzone wcześniej roztwory wzbudzano za pomocą światła (dioda

UV-LED) o długości fali 320 nm. Otrzymane widma załączono na **schemacie 12**, a w **tabeli 5** zebrano dane spektroskopowe uzyskane podczas pomiarów.



Schemat 12 Wykresy zależności intensywności fluorescencji dla cząsteczki benzoksazolu oraz jego pochodnych.

Analizując wykresy zależności maksimum intensywności fluorescencji od długości fali i jednocześnie odnosząc ich maksymalne wartości do widma cząsteczki benzoksazolu, zauważa się przesunięcie batochromowe, zwłaszcza dla związku **11**. Wszystkie otrzymane pochodne wykazują większą wartość maksimum intensywności fluorescencji niż wzorzec. Największą wartością charakteryzują się związki **2** oraz **13**.

Dla wszystkich otrzymanych pochodnych obliczono również przesunięcie stokesowskie (**tabela 5**, **tabela 6** oraz **tabela 7**), którego wartość jest proporcjonalna do czasu życia stanu wzbudzonego. Największą wartość przesunięcia stokesowskiego wykazała sonda **14**, co jest pożądaną cechą sensora molekularnego.

BADANIA PRZYDATNOŚCI POCHODNYCH BENZOKSAZOLU DO ROLI FLUORESCENCYJNYCH SOND MOLEKULARNYCH

Badanie przydatności sond molekularnych do roli sensorów molekularnych w fotopolimeryzacji kationowej monomeru TEGDVE.

W celu zbadania przydatności otrzymanych pochodnych do roli fluorescencyjnych sond molekularnych sporządzono kompozycje o następującym składzie: 1,00 g monomeru (TEGDVE), 0,1 g inicjatora (HIP) oraz sondę molekularną, której stężenie w roztworze monomeru wynosiło $8,39 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$. Badanie prowadzono wzbudzając kompozycje promieniowaniem o długości fali 320 nm. Otrzymane wyniki analizowano pod kątem przesunięcia maksimum fluorescencji oraz zmiany jego intensywności. Wyniki zebrano w **tabeli 5**.

Każda z badanych sond molekularnych wykazywała inną wrażliwość na zmiany otoczenia podczas procesu fotopolimeryzacji. W związku z tym do obliczeń wprowadzono parametr S, którego wartość pozwala na jasne określenie wpływu poszczególnych grup funkcyjnych na czułość sondy.

Tabela 5. Właściwości spektroskopowe pochodnych benzoksazolu w acetonitrylu.

Grupa	Numer sondy	Przed polimeryzacją		Po polimeryzacji		Przesunięcie		Czułość sondy S [%]
		λ_{max} [nm]	I_{max} [j.w.]	λ_{max} [nm]	I_{max} [j.w.]	$\Delta\lambda_{\text{max}}$ [nm]	ΔI_{max} [j.w.]	
A	1	388	24244	399	44153	11	19909	239,24
	2	389	12352	423	35242	34	22890	276,60
	3	393	2486	392	10412	1	7926	27,39
	4	384	25253	408	17371	24	7882	295,58
	5	384	15647	404	11100	20	4547	358,75
	6	383	3023	385	8816	2	5793	29,60
	7	397	23646	491	14589	94	9057	405,22
	8	496	31439	491	8750	5	22689	65,04
B	9	389	1494	393	1442	4	52	94,06
	10	412	1455	422	1264	10	191	2,38
	11	495	20487	493	6563	2	13924	58,30
C	12	387	28261	404	26547	17	1714	404,35
	13	409	8590	400	30014	9	21424	59,38
	14	500	1017	512	1524	12	507	15,32
	15	392	1038	396	1900	4	862	0,32
Wzorzec - Benzoksazol		392	303	392	299	0	4	1,83

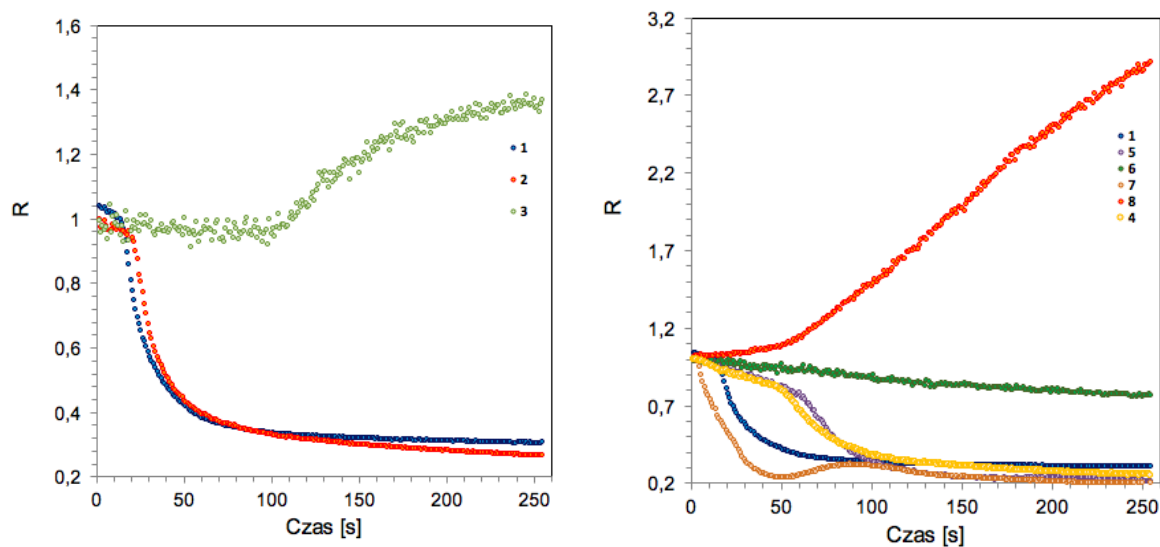
Analizując dane zebrane w tabeli zauważa się, że maksima większości sond przesunięte są w stronę fal dłuższych lub krótszych. Największą zmianę obserwuje się dla związku 7. Może to być spowodowane budową tej sondy i wpływem dwóch grup metoksyliowych ustawionych w pozycji para względem siebie.

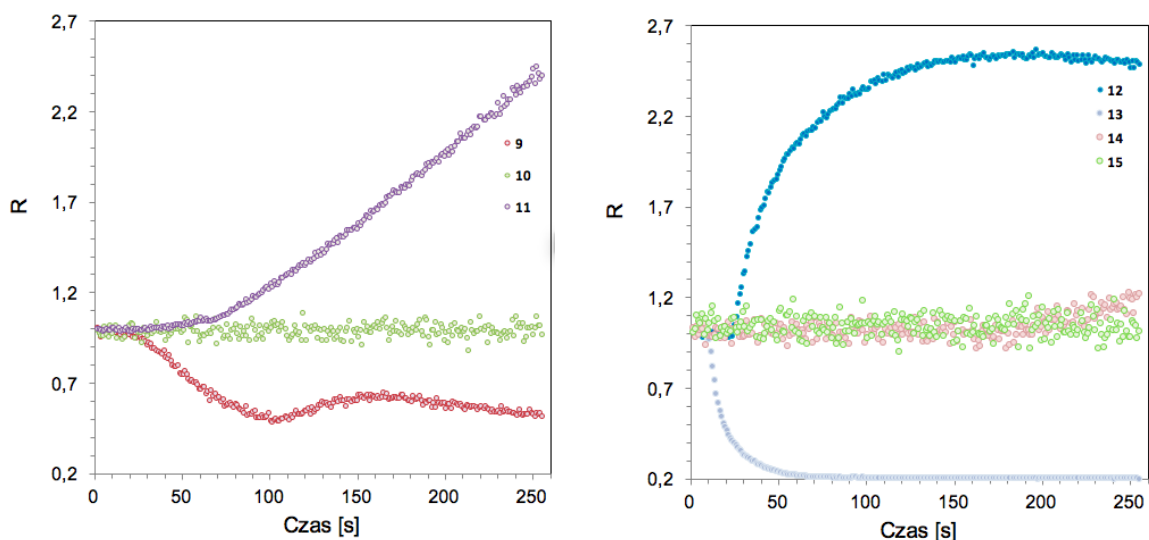
Analizując zaś kolejne grupy cząsteczek, wnioskuje się, że sondy z podstawnikami o charakterze elektronodonorowym wykazują większą różnicę

w intensywności fluorescencji, a wzrasta ona wraz z liczbą przyłączonych podstawników metoksyowych (grupa A). Podstawniki, nawet te elektronodonorowe, w pozycji 5 (grupa C) wykazują zdecydowanie mniejszą różnicę intensywności fluorescencji, niż analogiczne podstawniki w pozycji 2. Sondy molekularne podstawione z obu stron w większości nie wykazują dużej różnicy w intensywności fluorescencji, nie licząc związku **13**, który w obu pozycjach podstawiony jest grupami *p*-metoksyfenylowymi. Jeżeli zaś porównać związki z dwoma grupami metoksyowymi, okazuje się, że lepszą zmianą intensywności charakteryzują się te, których grupy donorowe znajdują się po jednej stronie cząsteczki benzoksazolu (w pozycji 2), niż te których grupy wbudowane są po obu jej stronach.

Porównując zmiany widm z wartościami otrzymanymi dla wzorca - cząsteczki benzoksazolu ($\lambda_{\text{max}} = 392 \text{ nm}$) – wnioskuje się, że wszystkie sondy wykazują lepsze właściwości niż niepodstawiona cząsteczka benzoksazolu.

Jako parametr określający zmiany zachodzące w otoczeniu sondy przyjęto stosunek intensywności fluorescencji R . Długości fali dobierano indywidualnie do każdej sondy tak, aby odpowiadały one połowie maksymalnej intensywności i jednocześnie znajdowały się po obu stronach maksimum. Pozwoliło to na ujednolicenie wartości R (równej 1,0) na początku procesu fotopolimeryzacji dla każdej sondy. Na **schemacie 13** załączono wykresy parametru R w zależności od czasu procesu polimeryzacji.





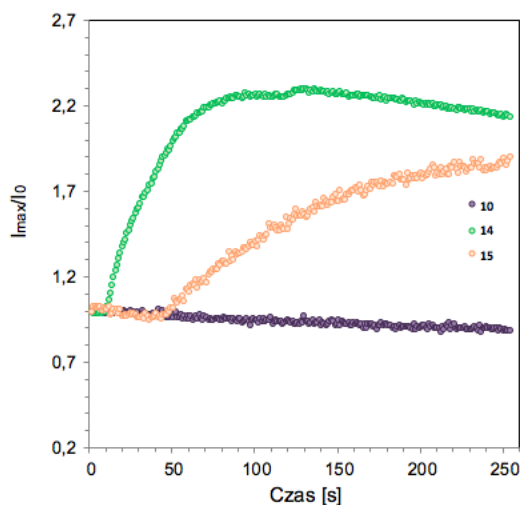
Schemat 13. Wykresy przebiegu fotopolimeryzacji kationowej monomeru TEGDVE monitorowanej za pomocą cząsteczki benzoksazolu oraz jej pochodnych.

Dobrą sondę molekularną charakteryzuje szybki wzrost współczynnika R , a następnie osiągnięcie plateau. W związku z tym do roli sond molekularnych nadają się następujące związki: **3** oraz **12**.

Poza tym, do monitorowania procesów fotopolimeryzacji nadają się również sondy: **1, 2, 4, 5, 7, 9, 12 oraz 13**, które charakteryzują się malejącym stosunkiem intensywności fluorescencji w miarę upływu czasu fotopolimeryzacji. W związku z tym do badań porównawczych należałoby zastosować odwrotność parametru R .

Najlepszą sondą molekularną z badanego zestawu jest związek **13**. Przesuwa on maksimum fluorescencji w kierunku fal krótszych, zmniejsza intensywność fluorescencji oraz charakteryzuje się wysoką wartością czułości. Poza tym od początku prowadzenia procesu polimeryzacji charakteryzuje się on dużym przyrostem parametru R i osiągnięciem plateau po zakończonej reakcji.

Otrzymane wykresy pozwoliły wyeliminować związki **10, 14** oraz **15** do roli fluorescencyjnych sond molekularnych, których zadaniem byłoby monitorowanie procesu polimeryzacji za pomocą metody stosunku intensywności fluorescencji R . Nie wykazały one wystarczającej zmienności położenia maksimum fluorescencji podczas prowadzenia procesu fotopolimeryzacji. W związku z tym zastosowano inny sposób monitorowania polimeryzacji – stosunek intensywności maksymalnej do intensywności początkowej w funkcji czasu, który może zostać monitorowany za pomocą sondy **14** oraz **15**. Otrzymane wyniki przedstawiono na **schemacie 14**.



Schemat 14. Wykres przebiegu fotopolimeryzacji kationowej monomeru TEGDVE monitorowanej za pomocą stosunku intensywności.

Badanie przydatności sond molekularnych do roli sensorów molekularnych w fotopolimeryzacji rodnikowej monomeru TMPTA.

W celu zbadania przydatności otrzymanych pochodnych do roli fluorescencyjnych sond molekularnych sporządzono kompozycje o następującym składzie: 1,00 g monomeru (TMPTA), 0,1 g inicjatora (OMEGA) oraz sondę molekularną, której stężenie w roztworze monomeru wynosiło $8,48 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$. Badanie prowadzono wzbudzając kompozycje promieniowaniem o długości fali 320 nm. Otrzymane wyniki analizowano pod kątem przesunięcia maksimum fluorescencji oraz zmiany jego intensywności. Wyniki zebrano w poniższej w tabeli 6.

Tabela 6. Właściwości spektroskopowe pochodnych benzoksazolu w acetonitrylu.

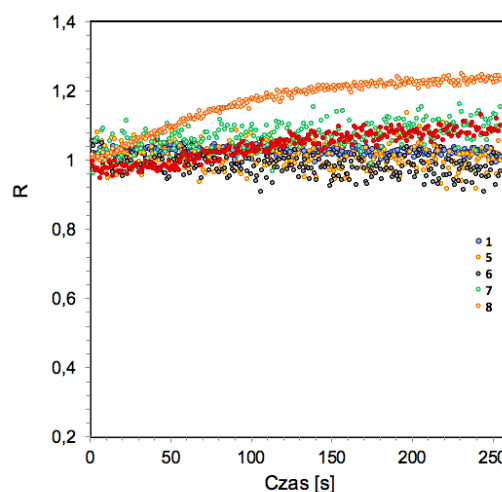
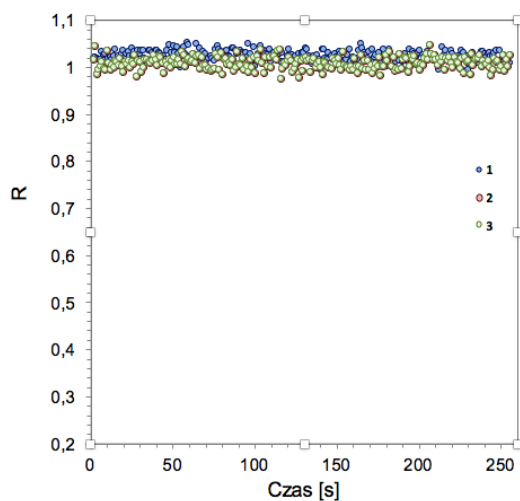
Grupa	Numer sondy	Przed polimeryzacją		Po polimeryzacji		Przesunięcie		Czułość sondy [%]
		$\lambda_{\max}$ [nm]	$I_{\max}$ [j.w.]	$\lambda_{\max}$ [nm]	$I_{\max}$ [j.w.]	$\Delta\lambda_{\max}$ [nm]	$\Delta I_{\max}$ [j.w.]	
A	1	388	7338	388	5850	0	1488	0,82
	2	389	4811	388	4315	1	496	0,89
	3	392	5277	389	4751	3	525	0,89
	4	386	4801	384	4214	2	587	9,48
	5	384	1847	385	1404	1	443	0,66
	6	384	2379	384	2980	0	601	8,96
	7	398	11715	395	8365	3	3350	12,25
	8	398	14738	395	11486	3	3252	17,48
B	9	385	871	384	870	1	1	3,12
	10	386	739	388	804	2	65	19,05
	11	381	693	405	1592	24	899	81,83

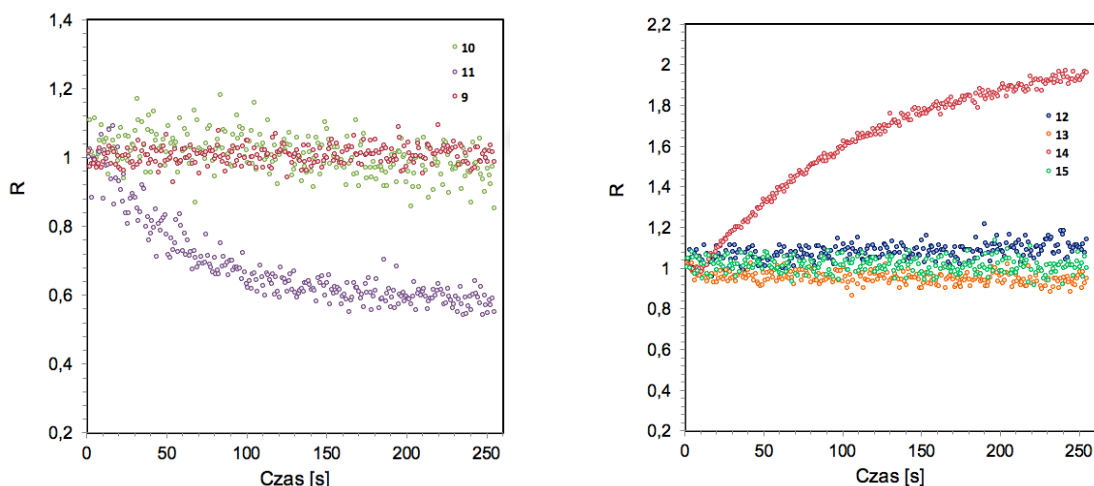
C	12	325	2322	325	2198	0	123	7,89
	13	324	2077	325	2074	1	3	10,11
	14	324	2268	325	2254	1	14	48.51
	15	325	2214	325	2133	0	81	0,66
Wzorzec - Benzoksazol		405	238	413	236	7	2	9,56

W przypadku polimeryzacji rodnikowej w większości badanych sond nie zauważa się przesunięcia długości fali, przy którym występuje maksimum intensywności. Jedyną sondą wykazującą przesunięcie jest związek **11**. Obserwuje się natomiast zmianę intensywności fluorescencji, zwłaszcza dla związków **7** oraz **8**, które posiadają w swej strukturze dwie grupy metoksyowe w pierścieniu fenylowym, przyłączonym do cząsteczki benzoksazolu w pozycji 2.

Poza tym związki **9** oraz **10** nie wykazały zmiany intensywności fluorescencji, co od razu dyskwalifikuje je z roli sondy molekularnej. Porównując wyniki otrzymane dla sond molekularnych z wynikami cząsteczki benzoksazolu, obserwuje się zdecydowanie większą różnicę intensywności w przypadku pochodnych wzorca, co klasyfikuje je jako lepsze potencjalne sondy molekularne.

Jako parametr określający zmiany zachodzące w otoczeniu sondy podczas procesu fotopolimeryzacji rodnikowej przyjęto stosunek intensywności fluorescencji R. Na **schemacie 15**. przedstawiono otrzymane wykresy zależności R od czasu polimeryzacji.





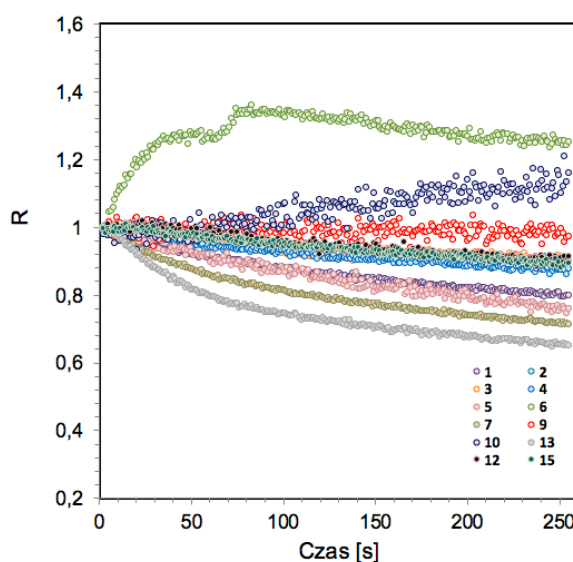
Schemat 15. Wykres przebiegu polimeryzacji rodnicowej monomeru TMPTA monitorowanej za pomocą cząsteczki benzoksazolu oraz jego pochodnych

Najlepszą sondą molekularną monitorującą proces polimeryzacji rodnicowej jest związek **14**. Charakteryzuje się on również krótkim czasem indukcji. Nieco mniejszą tendencję wzrostową obserwuje się również dla sondy **8**.

Sonda **11** charakteryzuje się malejącym stosunkiem intensywności fluorescencji w miarę upływu czasu fotopolimeryzacji. W związku z tym do badań porównawczych należałoby zastosować odwrotność parametru R.

Profile kinetyczne pochodnych benzoksazolu w większości dyskwalifikują związki do roli sond molekularnych (**1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **9**, **10**, **12**, **13** oraz **15**) przy zastosowaniu współczynnika R jako parametru monitorującego.

W związku z tym przeprowadzono analizę zmiany stosunku intensywności maksymalnej do intensywności początkowej w funkcji czasu. Otrzymane wyniki przedstawiono na **schemacie 16**.



Schemat 16. Wykres przebiegu fotopolimeryzacji kationowej monomeru TEGDVE monitorowanej za pomocą stosunku intensywności.

Badanie przydatności sond molekularnych do roli sensorów molekularnych w fotopolimeryzacji rodnikowej monomerów TMPTA i MERCAPTO w stosunku wagowym 1:1.

W celu zbadania przydatności otrzymanych pochodnych do roli fluorescencyjnych sond molekularnych sporządzono kompozycje o następującym składzie: 0,5 g monomeru TEGDVE, 0,5 g monomeru MERCAPTO, 0,1 g inicjatora (OMEGA) oraz sondę molekularną, której stężenie w roztworze monomerów wynosiło $9,20 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$. Badanie prowadzono wzbudzając kompozycje promieniowaniem o długości fali 320 nm. Otrzymane wyniki analizowano pod kątem przesunięcia maksimum fluorescencji oraz zmiany jego intensywności. Wyniki zebrano w **tabeli 7**.

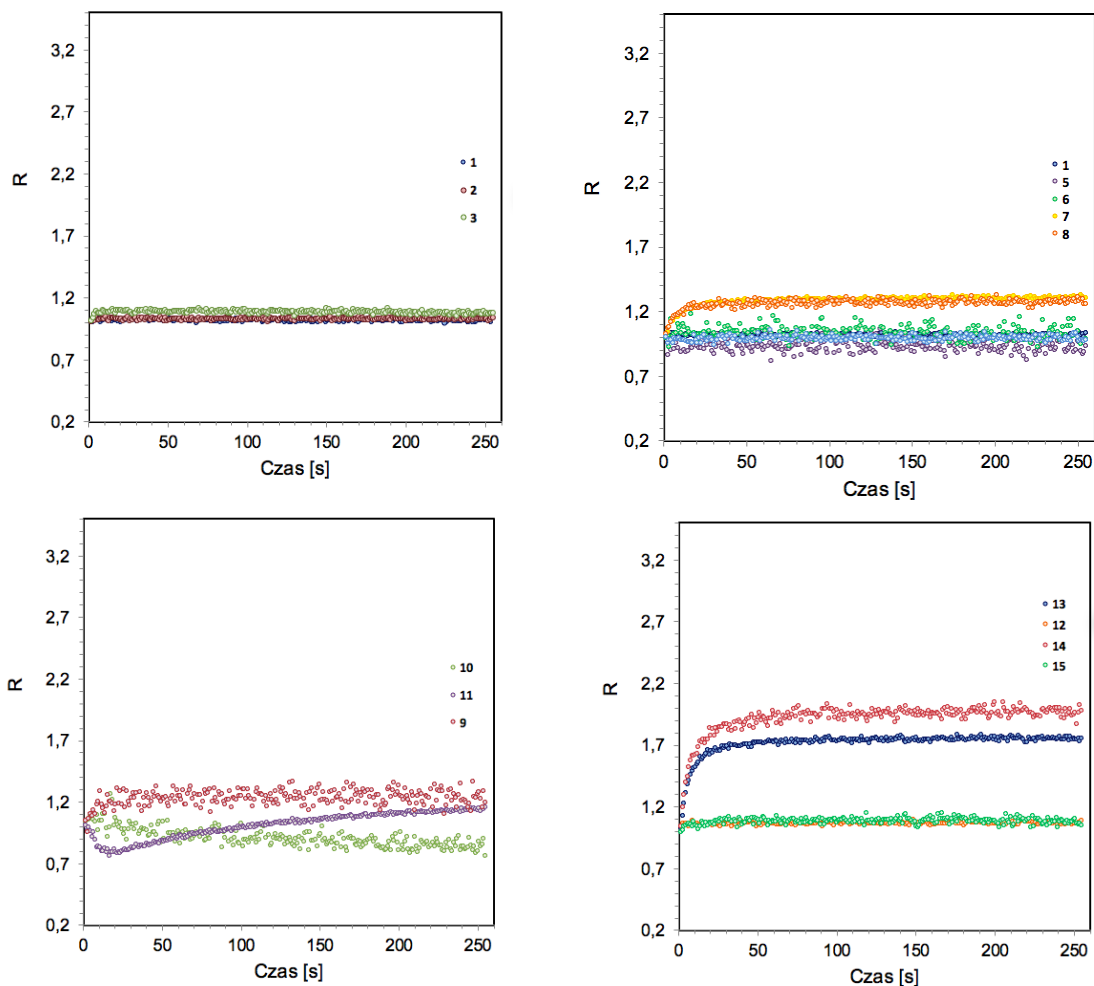
Tabela 7. Właściwości spektroskopowe i czułość pochodnych benzoksazolu w acetonitrylu.

Grupa	Numer sondy	Przed polimeryzacją		Po polimeryzacji		Przesunięcie		Czułość sondy [%]
		λ_{max} [nm]	I_{max} [j.w.]	λ_{max} [nm]	I_{max} [j.w.]	$\Delta\lambda_{\text{max}}$ [nm]	ΔI_{max} [j.w.]	
A	1	388	10499	388	9628	0	863	1,92
	2	391	13893	391	17489	0	3596	3,02
	3	392	8219	391	7483	1	736	5,62
	4	388	2790	389	2637	1	153	2,45
	5	386	979	384	934	2	-44	7,09
	6	388	1053	384	1193	4	140	0,90
	7	397	11692	396	10953	1	739	22,17
	8	392	2765	390	2736	2	61	18,36
B	9	388	1028	392	1209	4	181	12,08
	10	388	682	387	1898	1	1216	37,16
	11	450	1086	437	10419	13	9333	13,26
C	13	398	18645	393	16998	5	1667	3,87
	12	388	9009	388	9457	0	477	41,50
	14	497	5103	490	4102	7	999	47,22
	15	395	2680	395	2296	0	384	5,11
Wzorzec - Benzoksazol		385	251	388	268	3	17	3,12

Podobnie jak w przypadku polimeryzacji rodnikowej monomeru TMPTA, polimeryzacja rodnikowa monomerów TMPTA i MERCAPTO w stosunku wagowym 1:1 nie przesuwają znacząco długości fali, przy którym występuje maksimum intensywności. Największą wartość przesunięcia charakteryzuje związek **11**, podobnie jak w przypadku polimeryzacji rodnikowej TMPTA. Ta sonda również wykazała największą różnicę intensywności. Porównując otrzymane wyniki sond molekularnych z danymi otrzymanymi dla cząsteczki benzoksazolu zauważa się, że wszystkie sensory wykazały się lepszymi właściwościami spektroskopowymi.

Jako parametr określający zmiany zachodzące w otoczeniu sondy podczas procesu fotopolimeryzacji rodnikowej przyjęto stosunek intensywności fluorescencji

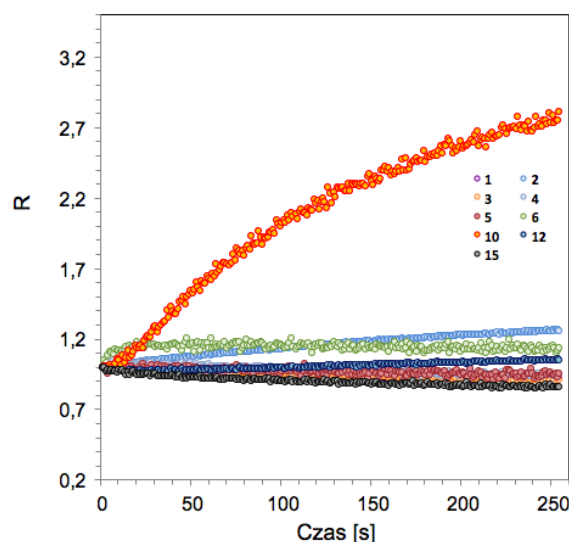
R. Na **schemacie 17**. przedstawiono otrzymane wykresy zależności R od czasu polimeryzacji.



Schemat 17. Wykres przebiegu polimeryzacji rodnikowej monomerów TMPTA i MERCAPTO monitorowanej za pomocą cząsteczki benzoksazolu i jej pochodnych.

Najlepszą sondą molekularną okazał się związek **14**, który wykazuje szybki i duży przyrost wartości R. Nieco mniejsza wartość charakteryzuje związek **13**, który również posiada szybką tendencję wzrostową. Nieco niższy stosunek, a jednocześnie dobry profil, osiągają związki **7** oraz **8**, które w swej strukturze zawierają dwie grupy metoksyłowe przyłączone do pierścienia fenyłowego podstawionego w pozycji 2 benzoksazolu.

Analizując otrzymane profile kinetyczne do roli sond molekularnych, przy zastosowaniu parametru R, odrzuca się następujące związki: **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **10**, **12** oraz **15**. Przeanalizowano stosunek intensywności maksymalnej do intensywności początkowej w funkcji czasu. Tę zależność przedstawiono na **schemacie 18**.



Schemat 18. Wykres przebiegu fotopolimeryzacji kationowej monomerów TMPTA i MERCAPTO monitorowanej za pomocą stosunku intensywności.

Największą czułością charakteryzował się związek **14**, który również wykazywał największą wartość podczas polimeryzacji rodnikowej TMPTA. Niewiele niższą wartość czułości wykazał związek **13**. Profile kinetyczne tych sond charakteryzują się intensywnym wzrostem wartości R oraz szybkim osiągnięciem plateau.

WNIOSKI

- Otrzymano piętnaście pochodnych benzoksazolu, z czego 5 było związkami nieopisanymi wcześniej w literaturze. Zdecydowanie trudniejsza synteza dotyczyła związków, które w swej strukturze miały podstawniki elektronowyciągające.
- Przebadano 15 potencjalnych sond molekularnych - pochodnych benzoksazolu. Wszystkie związki wykazywały większe wartości molowych współczynników absorpcji oraz intensywności fluorescencji niż wzorzec - cząsteczka benzoksazolu.
- Największe przesunięcie stockesowskie zaobserwowano dla sondy **14**. Jego wartość jest proporcjonalna do czasu życia stanu wzbudzonego, co jest pożądaną cechą sensora molekularnego.
- Analizując badania FPT zauważa się, że część z otrzymanych związków wykazywała przesunięcie pasm emisji a także zmianę parametru R , aby można było zakwalifikować je do roli fluorescencyjnych sond molekularnych monitorujących przebieg polimeryzacji metodą FPT.
- Podczas fotopolimeryzacji kationowej monomeru winylowego TEGDVE przy wzbudzeniu o długości fali 320 nm największym przesunięciem widma emisji charakteryzowała się sonda **7**, której różnica w długościach fali wynosiła 94 nm.

Poza tym wszystkie sondy wykazują lepsze właściwości niż niepodstawiona cząsteczka benzoksazolu.

6. Większą różnicą intensywności fluorescencji podczas procesu fotopolimeryzacji kationowej monomeru TEGDVE charakteryzują się pochodne z podstawnikami o charakterze elektronodonorowym, a wraz z jego wzrostem rośnie różnica intensywności pomiędzy widmami emisji przed i po procesie. Wartość tej różnicy jest większa w przypadku podstawienia grupy elektronodorowej w pozycji 2 cząsteczki benzoksazolu niż w przypadku pozycji 5. Podstawienie grupami p-metoksyfenylowymi w obu tych pozycjach pozwala na otrzymanie sondy o najlepszym profilu kinetycznym.

Poza wyżej wymienioną sondą, do monitorowania procesu fotopolimeryzacji kationowej monomeru TEGDVE nadają się również sondy: **1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12** oraz **13**.

Związki, które wykazywały stały współczynnik R podczas przebiegu procesu fotopolimeryzacji badano pod kątem przydatności przy użyciu innego parametru - stosunku intensywności maksymalnej do intensywności początkowej w funkcji czasu. Tą metodą również sondy **14** oraz **15** nadają się jako potencjalne sondy do monitorowania procesów.

7. Największą czułością fotopolimeryzacji TEGDVE charakteryzowała się sonda **7**, a drugim w kolejności był związek **12**. Najmniejsze wartości czułości wykazywały sondy, w których cząsteczki wbudowane były grupy tiometylowe oraz metylosulfonowe.
8. Podczas fotopolimeryzacji rodnikowej monomeru TMPTA przy wzbudzeniu o długości fali 320 nm większość maksimum emisji badanych sond nie przesuwiała się w żadnym kierunku. Jediną sondą, która wykazała taką właściwość jest sonda **11** o przesunięciu maksimum równym 24 nm. Największą zmianę intensywności obserwuje się dla związków **8** oraz **10**.
9. Niewiele sond nadaje się do monitorowania polimeryzacji rodnikowej monomeru TMPTA. Jedyne związki, które z powodzeniem monitorują proces polimeryzacji, z zastosowaniem współczynnika R jako parametru, to **8, 11** oraz **14**. Zdecydowanie lepiej sondy te sprawdzają się przy zastosowaniu stosunku maksymalnej intensywności do intensywności początkowej w funkcji czasu.
10. Największymi wartościami czułości podczas polimeryzacji rodnikowej TMPTA charakteryzują się związki **11** oraz **14**. Ten drugi jednocześnie jest najlepszą sondą molekularną ze względu na najlepszy profil kinetyczny, wysoką wartość czułości oraz krótki czas indukcji fotopolimeryzacji. Jednocześnie należy zaznaczyć, że nawet największe wartości czułości zbadanych sond molekularnych pod kątem polimeryzacji rodnikowej monomeru TMPTA są

mniejsze o rząd wielkości od czułości podczas fotopolimeryzacji kationowej TEGDVE.

11. Podczas fotopolimeryzacji monomerów TEGDVE oraz MERCAPTO przy wzbudzeniu światłem o długości fali 320 nm większość badanych sond molekularnych nie przesunęła długości fali, przy której występuje maksimum. Jedyną sondą, która wykazała tę właściwość był związek **11**, a wartość tego przesunięcia wynosiła 13 nm. Związek ten jednocześnie charakteryzował się największą różnicą intensywności.
12. Podobnie jak w przypadku polimeryzacji rodnikowej, tylko niewielka część sond pozwalała na monitorowanie procesu za pomocą współczynnika R. Związki, które nadawały się do tej roli to **7**, **8**, **13** oraz **14**. Ostatnia z wymienionych sond okazała się najlepszym sensorem do monitorowania procesu. Charakteryzował ją szybki i duży przyrost współczynnika R, charakterystyczne wypłaszczenie wykresu, a także krótki okres indukcji (czas od zapoczątkowania polimeryzacji do początku wzrostu łańcuchów). Pozostałe związki analizowano pod kątem monitorowania polimeryzacji przy zastosowaniu parametru stosunku intensywności maksymalnej do intensywności początkowej. W tym przypadku również związek **10** wykazywał pożądaną profil kinetyczny.
13. Największą czułością monitorowania procesu polimeryzacji monomerów TMPTA i MERCAPTO charakteryzował się związek **14**, który też posiadał najlepszy profil kinetyczny.

LITERATURA:

- ¹ Aberi, M. Doroodmand, J. Iran. Chem. Soc., **2012**, 9(2), 189.
- ² J. Pączkowski, Fotochemia Polimerów. Teoria i Zastosowanie; Wydawnictwo Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń, 2003, 107-166.
- ³ J.P. Fouassier, X. Allonas, D. Burget, *Elsevier*, **2003**, 47, 16-36.
- ⁴ R. Pandey, *Plastic Technology*, **2014**, 1, 1-20.
- ⁵ Druk 3D MJM, [online], dostęp: 27 stycznia 2018. Dostępny w Internecie <http://3d-up.pl/technologie/druk-3d-mjm-fotopolimery/>
- ⁶ Y. Hashem, M. Dayal, S. Savanah, G. Strkalj, *Med. Educ.*, **2015**, 20, 16-23.
- ⁷ F. Renier, A. Mehndiratta, H. Tengg-Kobligk, C.M. Zechmann, R. Unterhinninghofen, H.U. Kauczor, *Int. J. Compy. Assist. Radiol. Surg.*, **2010**, 5, 335-341.
- ⁸ M.A. Karmal, *Kidney Int Suppl*, **2009**, 1, 4-7.
- ⁹ B. Quinones, C.T. Parker, J.M. Janda, W.G. Miller, *Appl Environ Microbiol*, **2007**, 73, 3645-3655.
- ¹⁰ A. Santini, I.T. Hallegos, C.M. Felix, *Prim Dent J*, **2013**, 2(4), 30-33.
- ¹¹ E. Andrzejewska, A. Marcinkowska, M. Podgórska, I. Stępnia, M. Sądej, *Polimery*, **2009**, 5, 325-404.
- ¹² J. Pączkowski, Fotochemia Polimerów. Teoria i Zastosowanie; Wydawnictwo Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń, 2003, 111-118.
- ¹³ E. Reichmanis, J. Crivello, *Chem. Mater.*, **2014**, 26, 533-548.
- ¹⁴ A. Bajorek, K. Trzebiatowska, J. Pączkowski, *Polimery*, **2007**, 52(7-8), 556-561.
- ¹⁵ J. Ortyl, K. Sawicz, R. Popielarz, *Czasopismo Techniczne*, **2010**, 10, 233-242.
- ¹⁶ D. Asthagiti, L.R. Pratta, M.E. Paulaitis, *J. Chem. Phys.*, **2006**, 125,
- ¹⁷ J. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(2), 169.
- ¹⁸ J. Azizian, P. Torabi, J. Noei, *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57(2), 185.
- ¹⁹ W. Chang, Y. Syn, Y. Huang, *Heteroatom Chem.*, **2017**, 28(2).
- ²⁰ S. Vahdat, R. Mohammed, G. Shima, S. Bagheri, *J. Chem. Sci.*, **2014**, 126, 579.
- ²¹ V. Bochatay, P. Boissarie, J. Murpy, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78(4), 1471.
- ²² W. Chang, Y. Syn, Y. Huang, *Heteroatom Chem.*, **2017**, 28(2).
- ²³ W. Chang, Y. Syn, Y. Huang, *Heteroatom Chem.*, **2017**, 28(2).
- ²⁴ J. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(2), 169.
- ²⁵ H. Sharghi, M. Aberi, M. Doroodmand, J. Iran. Chem. Soc., **2012**, 9(2), 189.

Fungal natural products: cure or poison?

Produkty naturalne z grzybów: leki czy trucizna?

Dorota Jakubczyk

University of Lorraine, UMR 7365 CNRS-UL, Laboratory of Molecular Engineering and Articular Pathophysiology (IMoPA), 9 avenue de la Forêt de Haye, CS 50184, 54506 Vandoeuvre-Les-Nancy CEDEX – FRANCE
dorota.jakubczyk@univ-lorraine.fr

Słowa kluczowe: *fungal natural products, biosynthetic pathway, drug discovery, anticancer and antibiotic activity*

ABSTRACT

Fungal natural products have been known to human already in the ancient history. Exemplarily, ergot alkaloids produced by filamentous fungi growing on rye were poisoning thousands of people and livestock in the Middle Ages. They were found to be a poison. However, their later medicinal applications followed by the discovery of the first class of antibiotics, such as penicillins and the other drugs of fungal origin, have altered unfortunate reputation of fungal “toxins”. Development of new antimicrobial and anticancer drugs is at present a major global challenge. Limitations of target-based, combinatorial synthetic approach for drug discovery led to renaissance of models from nature such as natural products, as major drugs components. Therefore, the structures, biosynthesis and bioactivity of selected fungal natural products are described here, not as a poison but as a cure.

STRESZCZENIE

Produkty naturalne z grzybów były znane ludziom już w starożytności. Przykładowo, alkaloidy sporyszu wytwarzane przez grzyby nitkowate rosnące na życie zatruwały tysiące ludzi i zwierząt w średniowieczu. Uznawano je za trucizny. Jednak ich późniejsze zastosowania medyczne, a następnie odkrycie pierwszej klasy antybiotyków, takich jak penicylina i inne leki pochodzenia grzybiczego, zmieniły niefortunną reputację grzybowych. Opracowanie nowych leków przeciwdrobnoustrojowych i przeciwnowotworowych stanowi obecnie główne, globalne wyzwanie. Ograniczenia tak zawnego podejścia, do odkrywania nowych leków doprowadziły do odrodzenia modeli pochodzących z natury, takich jak produkty naturalne jako substancje czynne leków. Dlatego też przedstawiono tutaj struktury, biosyntezę oraz bioaktywność wybranych produktów naturalnych z grzybów, nie jako trucizn, lecz jako leków.

INTRODUCTION

Natural products (NP) are an invaluable source of drugs as they constitute more than two-thirds of clinically used antibiotics and 50% of anticancer drugs.¹ Natural products biosynthesised by fungi constitute exceptionally interesting and useful group of NPs. Plant endophytic and pathogenic fungi produce many secondary metabolites which play important roles in virulence and plant disease and therefore might also exhibit high activity against human pathogenic microbes, parasites or tumours. On the other hand, marine fungi constitute very underrepresented resource of diverse natural products. It is also hard to not to mention a few of very important natural products from *Streptomyces sp.* which are not fungi, however these *Actinobacteria* share some traits with fungi, such as spores production.

Limitations of target-based approach in drug discovery has recently led back to infallible natural products and to creation of a novel approach so-called 'target deconvolution' strategies in drug discovery.² In this approach selected small molecules of natural origin are tested in microbial strains, mammalian cells, organoids or model organisms to determine whether they induce any phenotypic changes which is followed by target deconvolution to identify targets (receptors, pathways, mechanisms) responsible for the observed phenotypic effects, thus for their bioactivity.

Herein, the highlights of the history, position in the drug discovery, structures, biosynthesis and bioactivity of selected novel, natural products from fungi are presented.

HISTORICAL IMPORTANCE OF FUNGAL NATURAL PRODUCTS

Fungal natural products have an exceptional place in human history. Ergot alkaloids (EA) which are produced by filamentous fungi of the genus *Claviceps*, have been referenced already in ancient history. Abnormally infected grain was noticed as early as 1900–1700 BC, in Mesopotamia³. References to grain diseases have also been found in the Bible, in the Old Testament (850–550 BC). EA were used in 1100 BC in China for the treatment of number of obstetric conditions. The Eleusinian Mysteries of ancient Greece were linked to hallucinations caused by ergots. In the Middle Ages, the first reported ergotism epidemic was noted in 944–1000 AD. About half the population of the Aquitaine region of France (about 60000 people) died of ergot poisoning.^{3,4}

The gangrenous form of the disease (*Ergotismus gangraenosus*) was commonly known as "ergotism", "holy fire" or "St. Anthony's fire". Symptoms include delirium, hallucinations, muscle spasms, convulsions and gangrene of the limbs. Livestock was also subjected to similar symptoms upon poisoning by EA. Ergotism was associated with the Salem Witch Trials and the Great Fear of the French Revolution.⁴ At the end of the 17th century, ergotism was finally associated with the consumption of infected rye and general awareness and knowledge reduced these mass poisonings. We could then conclude that this example of fungal natural products is an example of a poison!

Although, the first medicinal uses of ergots were documented in 1582, for a “quickenening childbirth”. However, after the number of stillborn neonates increased, the Medical Society of New York reduced the use of ergots only to control postpartum haemorrhage. The history of ergots has overshadowed their beneficial medicinal properties. Further research and screening of ergot analogues for oxytocic activity in 1938 resulted in the synthesis of lysergic acid diethylamide (LSD) (**fig. 1A, 3**). LSD is a hallucinogen that has become infamous for its use as an illicit “recreational drug”.⁵ Currently, ergot alkaloids are the inspiration for numerous semi-synthetic derivatives that have been applied for a wide range of medicinal treatments such as against migraines (ergotamine, **fig. 1D, 5**), parkinsonism, and tumor growth (fumigaclavine C, **fig. 2**). The diverse bioactivity exhibited by ergot alkaloids is related to its ability to act as an agonist or antagonist toward neuroreceptors for dopamine, serotonin, and adrenaline.^{6,7} It is worth to mention that the crystal structure of an LSD bound human serotonin receptor has been published only in early 2017 which demonstrates that there is still a lot that we can learn about these neuroactive compounds.⁸

The history of medicinal applications of ergot alkaloids is very rich, due to their high bioactivity and, still, further applications remain to be discovered.

Another great example of the historical fungal natural product was penicillin. The invention of this first antibiotic from the mold *Penicillium notatum* by Sir Alexander Fleming in 1928, was a breakthrough and revolution in drug discovery.⁹ Ever since the penicillin has been invented, the completely new era of chemotherapy has started thereby changing the quality of human life. This was a life-saving discovery of a cure for many people.

The development of penicillin has initiated the golden era of natural antibiotics. Next big group of antibacterials were compounds isolated from *Streptomyces* species.¹⁰ We are benefiting from these antibiotics from diverse chemical classes against pathogenic bacteria until today. Over 350 agents have reached the world market as antimicrobials.¹¹ They include natural products, semi-synthetic antibiotics and synthetic compounds.^{11,12} The wide use of antibiotics, however, has resulted in the development of resistant microbes due to the evolutionary selection pressure driven by antibiotics.¹³ The number of effective therapeutics against life-threatening bacterial and fungal infections has fallen dramatically because of the emerging multidrug-resistant (MDR) pathogens.

CURRENT SITUATION IN DRUG DISCOVERY

Current needs

Two of the key research areas of the European Union Commission are Antimicrobial Resistance (AMR) and Cancer.^{14,15} AMR occurs when microbes such as bacteria, fungi, viruses and parasites acquire resistance to one or more drugs. The drug resistance is the main obstacle in treating infectious diseases worldwide which has been observed followed by introduction of every antimicrobial agent into clinical practice. It is difficult to quantify the global human burden posed by drug resistant

infections but only in the European Union 25000 people die every year due to drug resistant bacterial infections.¹⁴

Cancer refers to a group of diseases defined as uncontrolled growth and spread of abnormal cells. It is needless to say that cancer related diseases are one of the major threats and biggest killers of the 21st century. Now cancer corresponds to a quarter of all deaths and is a cause of most of deaths of people aged 45-64 in an increasing Member States, overtaking cardiovascular diseases.¹⁵

Therefore, there is a constant need of discovery of new drugs and exploring mechanisms of microbial and cancer diseases and drugs action.

Synthetic biology for fungal natural products drug discovery

The explosion of genomic data in the early 2000s has caused an emergence of the new discipline although the onset of the synthetic biology is dated for the early 1990s. The exact definition of synthetic biology is still speculative question to many. One popular definition is "designing and constructing biological modules, biological systems, and biological machines for useful purposes".¹⁶ Since the discovery of the restriction enzymes (Szybalski and Skalka, 1978), engineering of microorganisms for production of the chemical compounds has been followed for a long time. This concept has been also extensively used in the discovery and understanding of natural product research in different microorganisms.¹⁷

Concerning synthetic biology in the fungal natural product research much has been done using a model organism, *Saccharomyces cerevisiae*, because of its great toolkit in genomic manipulation.¹⁸ However, because of some limitations with *S. cerevisiae* system for instance with toxicity of the newly engineered and produced metabolites, alternative host organisms such as filamentous fungi, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* or another yeast, *Pichia pastoris* are being applied.¹⁹

SELECTED EXAMPLES OF NOVEL, BIOACTIVE FUNGAL NATURAL PRODUCTS

Selected scaffolds of bioactive natural products from fungi

Ergot alkaloids (EA). All naturally occurring ergot alkaloids share a common tetracyclic scaffold, the so-called "ergoline scaffold" (**fig. 1A**). EA are divided into three major classes based on the substituents that decorate this scaffold: clavines (festuclavine and agroclavine derivatives), simple lysergic acid derivatives and ergopeptides.²⁰

The clavines include partially or fully saturated ring species D such as agroclavine or festuclavine (**fig. 1B,1,2**). Simple lysergic acid derivatives consist of the basic D-lysergic acid structure as an alkyl amide (**fig. 1C**) and ergopeptides based also on D-lysergic acid and a cyclic tripeptide moiety (**fig. 1D**). Cycloclavine is a newly characterised and reproduced *in vitro* ergot alkaloid with an unusual ring system, where ring D has been transformed into a new 5 + 3 membered rings fusion.²¹

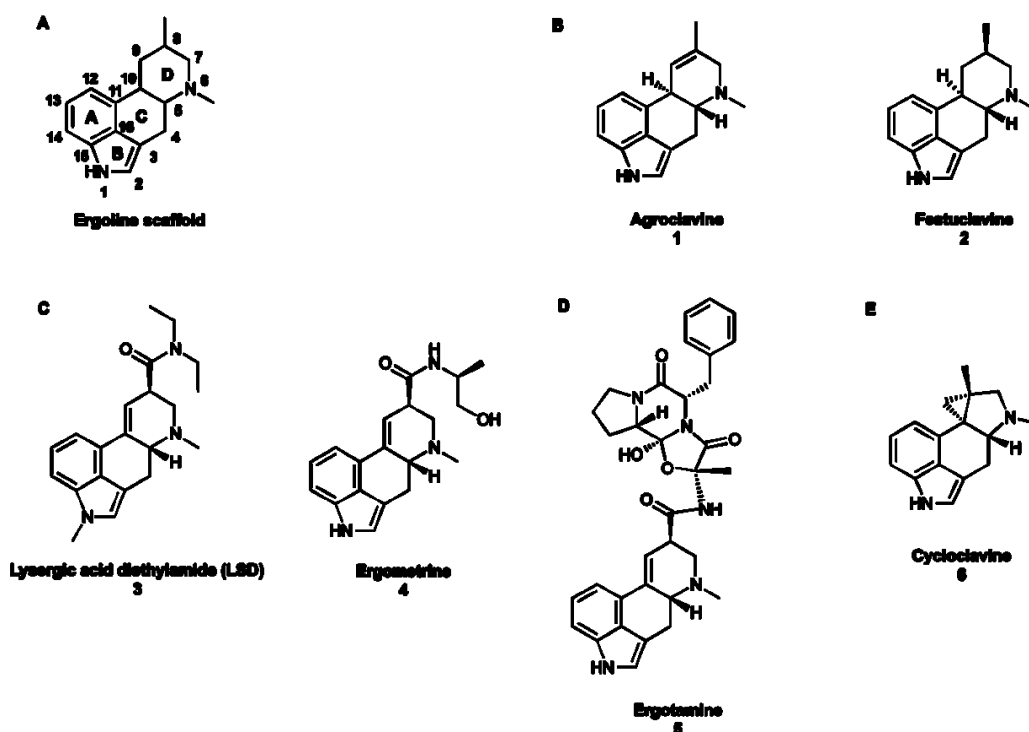


Fig. 1. (A) 6,8-Dimethylergoline tetracyclic ring structure with conventional numbering and lettering. (B) Examples of clavines. (C) Simple lysergic acid derivatives. (D) Ergopeptides consists of D-lysergic acid with a cyclic tripeptide moiety. (E) Unusual ergoline scaffold of cycloclavine²⁵

Ergot alkaloids are produced by fungi occupying distinct ecological niches. *Clavicipitaceous* species such as *Clavicepspurpurea* and *Neotyphodiumlolii* from the order *Eurotiales* are plant parasites and biotrophic symbionts. *Aspergillus fumigatus* from the same order, *Eurotiales* is an opportunistic pathogen of mammals.^{22,23} Cycloclavine is biosynthesised in nature by *Aspergillus japonicus* which is frequently responsible for post-harvest decay of fresh fruit (apples, pears, peaches, citrus, grapes, figs, strawberries, tomatoes or melons) and some vegetables (especially onions, garlic, and yams).²⁴

Biosynthetic pathway of ergot alkaloids has been well studied and almost totally understood. As this pathway has been published elsewhere in detail^{25,26}, only a brief description will be presented here (**fig. 2**). The first step of ergot alkaloid biosynthesis is the prenylation of L-tryptophan by dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP), to yield 4-(γ,γ -dimethylallyl)tryptophan (DMAT). The next step involves the N-methylation of DMAT to yield 4-dimethyl-L-abrine (N-Me-DMAT). Subsequently, a proposed series of successive oxidation steps catalyse the intramolecular cyclization of the prenyl and indole moieties to form ring C in tricyclic chanoclavine-I, which is in turn is oxidized to form chanoclavine-I-aldehyde (**fig. 2**). Chanoclavine-I-aldehyde is the last common precursor of all classes of ergot alkaloid. At this branch point, chanoclavine-I-aldehyde can undergo intramolecular cyclization to form either ring D of tetracyclic agroclavine (*C. purpurea*, *N. lolii*; not shown) or festuclavine (*A. fumigatus*). Subsequently festuclavine is further biotransformed into fumigaclavines, as shown in **fig. 2**. The new branch of this pathway is an unusual

oxidation of the cyclic iminium form of chanoclavine-I-aldehyde catalysed by non-heme iron and α -ketoglutarate dependent oxidase EasH, to form a very unique cyclopropyl ring moiety which is fused to five-membered ring, in cycloclavine (**fig. 2**). The structure of EasH and possible mechanism of formation has been published recently.²⁷

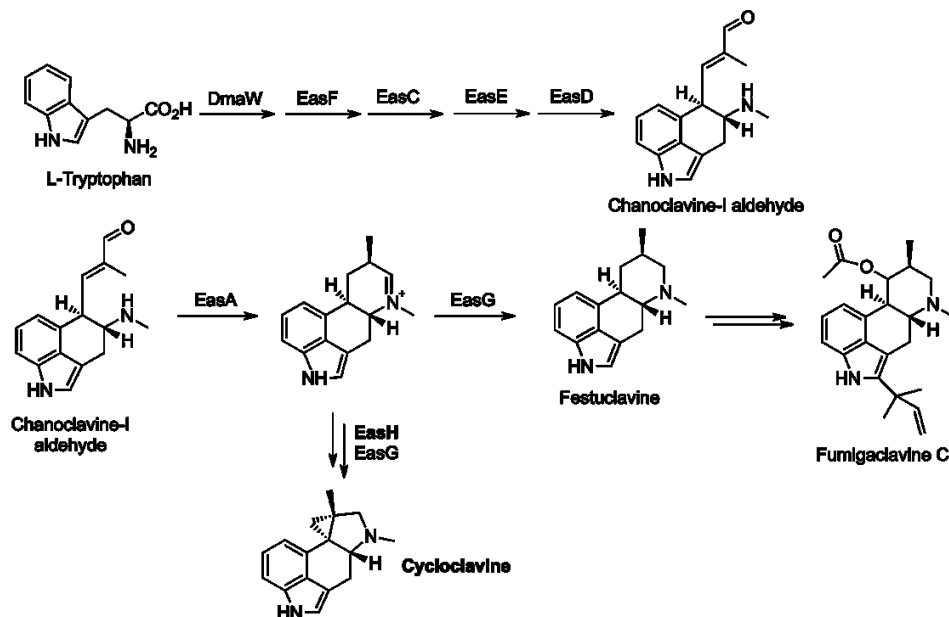


Fig. 2. Brief scheme of biosynthetic pathway of ergot alkaloids. A new branch presents formation of cycloclavine only in the presence of EasH oxidase^{21,27}

Another interesting scaffold of natural products is an anthraquinone scaffold. Anthraquinones constitute an important class of compounds with a wide array of applications. Anthraquinone plant extracts, e.g., rhubarb and aloe, have been used for more than 4000 years in folk medicine.²⁸ Biologically active anthraquinone derivatives have also been found in bacteria, fungi, and insects.^{29,30} Both natural and synthetic anthraquinones are also used in textile dyeing, paints, imaging devices, foods, cosmetics, and pharmaceuticals.²⁸ They are also applied as catalysts in many chemical and biochemical processes, such as reductive degradation of contaminants, based on their redox potential.²⁸ Anthraquinone derivatives show a wide range of pharmacological activities including laxative, anticancer, antiinflammatory, antifungal, antibacterial, antiviral, and neuroprotective effects.³¹⁻³³

Anthracycline antibiotics are an important class of anticancer drugs with high potency against a variety of solid and hematological tumours. Structurally, they are consisted of an anthraquinone-based fused tetracyclic ring system, which is typically linked to an amino-sugar. The discovery of daunorubicin in the early 1960s isolated from *Streptomyces peucetius* and doxorubicin from *S. peucetius* subsp. *caesius*, a mutant strain of *S. peucetius* as the first anthracycline antibiotics with a marked anticancer activity in humans was a great breakthrough in oncology.³⁴ Acute leukemias were always lethal until the discovery of anthracyclines.

A large number of natural, semisynthetic, and synthetic anthraquinones analogues have been synthesized and tested for their biological and clinical properties.³⁵ So far five members of this class are approved by the Food and Drug Administration (FDA), USA, for clinical use: daunorubicin, idarubicin, doxorubicin, epirubicin, and valrubicin (**fig. 3**).³⁶

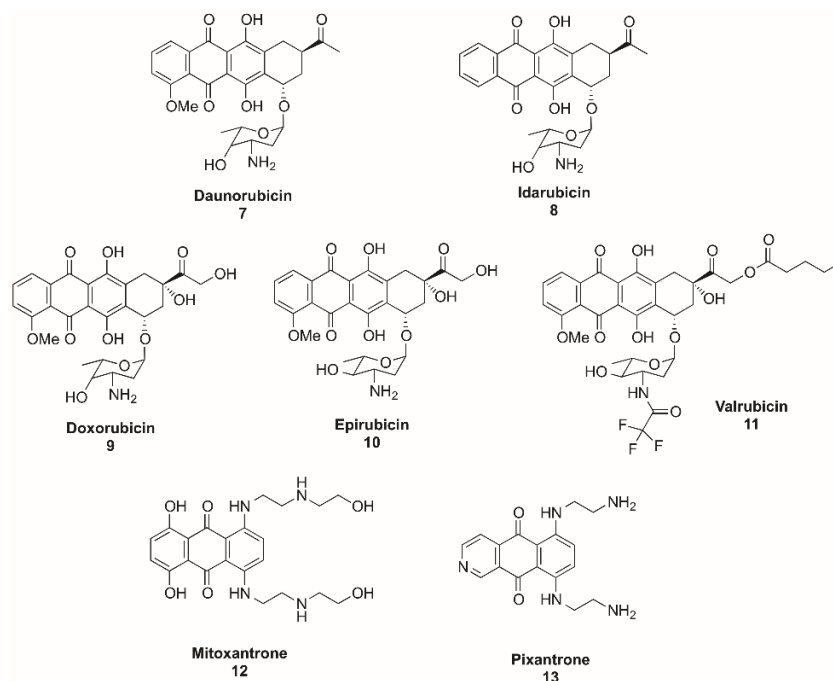


Fig. 3. Clinically approved anthracyclines and structurally derived anthraquinone derivatives^{35,36}

Daunorubicin and idarubicin are mainly used for the treatment of leukemias. Doxorubicin and epirubicin are effective in the treatment of solid tumors, and valrubicin is used specifically for the treatment of bladder cancer.³⁶ Mitoxantrone and pixantrone are synthetic analogues. They are bis-substituted aminoalkylamino-anthraquinones lacking ring D of the anthracyclines. The amino-sugar moiety of the anthracyclines is replaced by amino-substituted alkyl residues (**fig. 3**). Mitoxantrone is mainly used for the treatment of leukemia, lymphoma, breast cancer, and prostate cancer whereas pixantrone is a monotherapeutic for refractory aggressive cases of non-Hodgkin B-cell lymphomas.³⁷

Special attention deserves less explored group of anthraquinone dimers which are found mostly in pathogenic fungi.³⁸ For instance, arthropod-pathogenic *Torrubiella* fungi that attacks spiders, scale-insects and hoppers, produces derivatives of uredinorubellin I and II (**fig. 4**) that exhibited significant antimalarial (*Plasmodium falciparum*), antifungal (*Candida albicans*) and antibacterial (*Bacillus cereus*) activities, and also showed comparable magnitude of cytotoxicity to cancer cell lines.³⁸ Genus *Torrubiella* is related to *Ramularia* as they belong to the same family, *Clavicipitaceae*. *Ramularia collo-cygni* (*Rcc*) is an ascomycete fungus responsible for the important plant disease Ramularia leaf spot (RLS).³⁹ RLS is primarily a disease of barley but the fungus can infect other grain crops such as wheat and oat as well as other grass hosts. *Rcc* produces a range of secondary

metabolites including rubellinanthraquinones (**fig.4**).⁴⁰ Rubellins are non-host-specific phytotoxins with photodynamic properties.⁴¹ Heiser *et al.*⁴¹ observed that rubellins induce fatty acid peroxidation in a light-dependent manner, in an *in vitro* biochemical model system as well as in barley and tobacco leaves which might be associated with production of reactive oxygen species (ROS). Therefore, these compounds might be responsible for the leaf necrosis in RLS. Miethbauer *et al.*⁴² showed that rubellins are biosynthesised *via* a polyketide pathway, by demonstrating incorporation of both [1-¹³C]-acetate and [2-¹³C]-acetate into the rubellins during their formation. McGrann, Dussart and co-workers have recently sequenced and analysed *Rcc* genome and found out that it contains the genetic architecture to synthesise a wide range of secondary metabolites, including rubellins and suggests that co-expression of PKSs and hybrid PKS/NRPSs is associated with competitive colonisation of the host plant and early symptom development.^{43,44} However, no exact determination of the biosynthetic pathway of rubellins, have been elucidated yet.

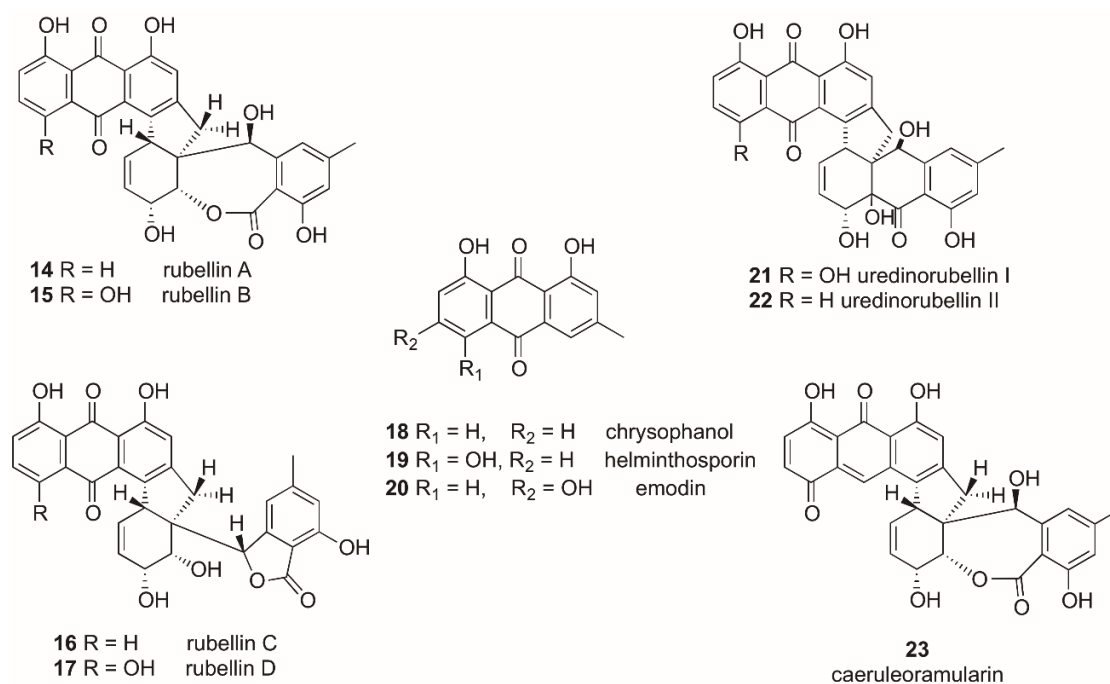


Fig. 4. Structures of the rubellins A-D (**14-17**), possible precursors: chrysophanol**18**, helminthosporin**19**, emodin**20** as well as uredinorubellins I and II (**21** and **22**) and caeruleoramularin**23**.^{38,40}

Despite the pathogenic properties of rubellins and other *Rcc* metabolites in plants, these compounds may have beneficial pharmaceutical applications. Miethbauer *et al.*⁴⁵ have observed initial activities against gram-positive bacteria, including MDR strains. These highly bioactive molecules have exhibited antimicrobial, antiproliferative, cytotoxic and tau aggregation inhibitory activity in the initial tests.⁴⁵

Therefore, there is a continuous interest in the development of new anthraquinone derivatives displaying biological activities, especially less known anthraquinone dimers.

CHEMODIVERSITY OF FUNGAL NATURAL PRODUCTS

Natural products of fungal origin belong to many diverse chemical classes of compounds. Ergot alkaloids mentioned before are tryptophan derived polycyclic structures whereas anthraquinone derivatives such as rubellins, most likely come from polyketide biosynthetic pathway.

Fungi are particularly talented in producing unique terpenes analogues such as lovastatin, sesquiterpene, illudin S or blazeispirol A (**fig. 5**). Lovastatin is a drug which belongs to the statins group, and it is used for lowering cholesterol to reduce risk of cardiovascular disease. Lovastatin is a naturally occurring compound found in low concentrations in fungi such as oyster mushroom or *Pleurotus ostreatus*.⁴⁶ The oyster mushroom is a common edible mushroom which was first cultivated in Germany during World War I and is now grown commercially around the world for food. The illudins such as (**fig. 5**) from *Lampteromyces* and *Omphalotus* species (*Omphalotaceae*) are featuring an unusual cyclopropane ring and are currently developed as anti-cancer drugs.⁴⁷ Blazeispirol A from *Agaricussubrufescens* was discovered as selective agonist of the Liver X receptor (LXR alpha). Effects of blazeispirols in a mouse model were observed *in vivo* which might start the development of a new anti-hypercholesterolemic agent from cultures of a medicinal mushroom.⁴⁸

Another, complex group of fungal natural products are nonribosomal peptides produced in biosynthetic reactions catalysed by nonribosomal peptide synthetases (NRPSs), such as cyclosporine (**fig. 5**). Cyclosporine is an immunosuppressant drug.⁴⁹ It is also applied for medication against rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn's disease, nephrotic syndrome, and in organ transplants to prevent rejection.^{49,50}

Polyketide synthases (PKSs) are involved in bio-production of not only anthraquinone derivatives such as rubellins or viriditoxin, but also more unusual polyketides such as lindgomycin (**fig. 5**). Viriditoxin (**fig. 5**) belongs to the group of xanthoradones produced by *Penicillium radicum* FKI-3765-2. Xanthoradones exhibit activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by inhibiting FtsZ, the bacterial tubulin homolog which is crucial in formation of septum and recruiting of other proteins for cell division.⁵¹

Lindgomycin, an unusual antibiotic polyketide, contains two distinct structural domains, a bicyclic hydrocarbon and tetramic acid, which are connected by a carbonyl. Naturally occurring tetramic acid derivatives originating from a variety of marine and terrestrial fungi (Arctic fungus of the *Lindgomycetaceae* family) have attracted a great interest due to their broad-spectrum of biological activities and challenging structural complexity.^{52,53} The majority of the compounds isolated to date have exhibited mostly antibiotic or antiviral activity. Tetramic acids possessing an octahydronaphthalene skeleton also are active against Gram-positive bacteria but are rare.

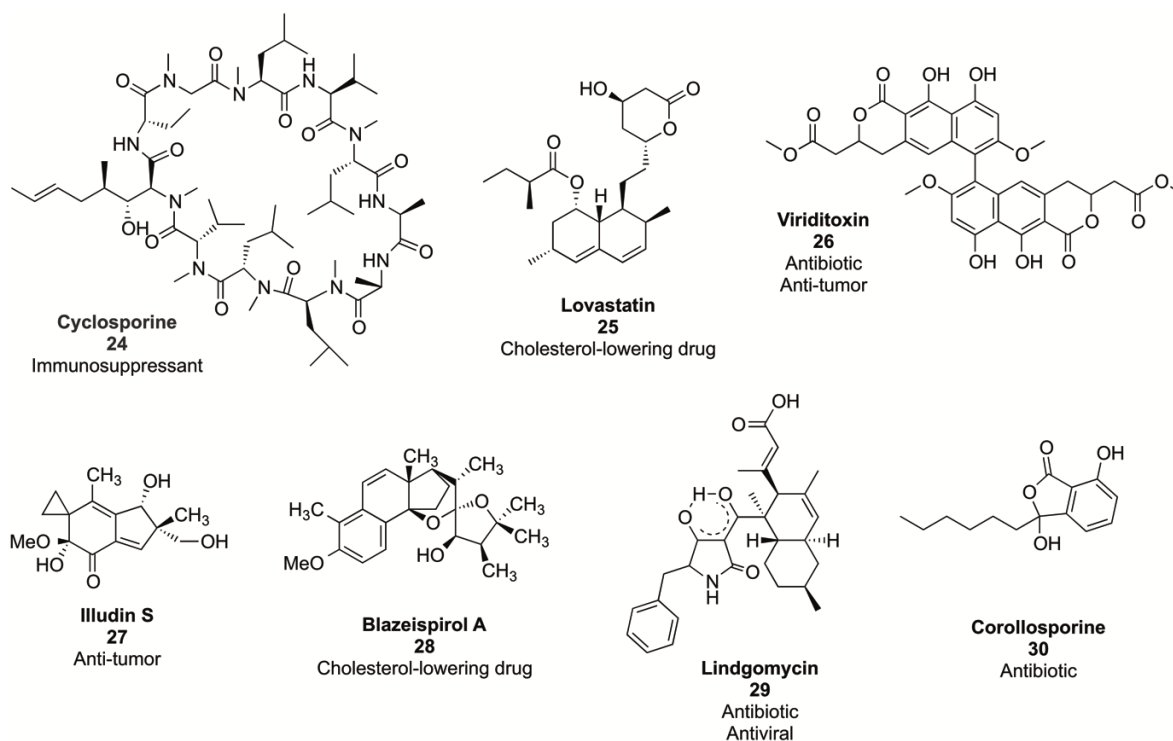


Fig. 5. Examples of chemodiversity of fungal natural products.^{47-49,51-54}

Another example of natural product from marine fungi is corollosporine (**fig. 5**), which is an antibacterial phthalide derivative from the fungus *Corollosporamaritima* isolated from driftwood found near the Island Helgoland, Germany.⁵⁴

Despite the feasibility of organic synthesis, Mancini *et al.* reported only three natural antibiotic compounds from marine fungi for which total synthesis was described by 2007 and the number has not increased since then.⁵⁵

CONCLUSIONS

In the era of increasing tumor and multidrug resistant bacteria related infections, there is a huge need of new drugs discovery. There is no, one good way offinding new medicines, however artificially tailored, targeted approach for development of bioactive molecules has many limitations. Therefore, recent research trends redirect back to the models found in nature. As evolution has created a variety of highly effective biologically active substances, whether in plants, animals, bacteria or fungi, each compound is designed to fulfil particular, important task in the organism.

Therefore, exploring new natural, “toxic” products, particularly from pathogenic fungi, we can make the cure out of the poison!

LITERATURE:

- ¹ Newman DJ, Cragg GM. *Journal of natural products*. **2012** 8; 75(3): 311-35.
- ² Terstappen GC, Schlüpen C, Raggiaschi R, Gaviraghi G. *Nature Reviews Drug Discovery*. **2007**, (11): 891-903.
- ³ Schiff Jr PL. *American journals of pharmaceutical education*. **2006**, 70(5): 98.
- ⁴ Dewick PM. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. John Wiley & Sons; **2002**.
- ⁵ Mukherjee J, Menge M. Progress and prospects of ergot alkaloid research. In: *New Products and New Areas of Bioprocess Engineering*. Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, 1-20.
- ⁶ Coyle CM, Panaccione DG. *Applied and environmental microbiology*. **2005**;71(6): 3112-8.
- ⁷ Pařenicová L, Skouboe P, Frisvad J, Samson RA, Rossen L, ten Hoor-Suykerbuyk M, Visser J. *Applied and Environmental Microbiology*. **2011**; 67(2): 521-7.
- ⁸ Wacker D, Wang S, McCorvy JD, Betz RM, Venkatakrishnan AJ, Levit A, Lansu K, Schools ZL, Che T, Nichols DE, Shoichet BK. *Cell*. **2017**, 26; 168(3): 377-89.
- ⁹ Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. In: *Seminars in pediatric infectious diseases*. WB Saunders. **2004**, 15: 52-57.
- ¹⁰ Zhu H, Swierstra J, Wu C, Girard G, Choi Y, van Wamel W, Sandiford S, van Wezel G. *Microbiology*, **2014**, 160(8): 1714-1725
- ¹¹ Versluis, Dennis. *Antibiotic resistance reservoirs*. Diss. Wageningen University, **2016**.
- ¹² Hamad, Bashar. "The antibiotics market." **2010**, 675.
- ¹³ Davies J, Davies D. *Microbiology and molecular biology reviews*. **2010**, 1;74(3): 417-33.
- ¹⁴ Smith, Elta, et al. "Evaluation of the EC action plan against the rising threats from antimicrobial resistance." **2016**.
- ¹⁵ Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, Esperou H, Grube B, Hamoir M, Henning G, Kelly J, Knox S. *European Journal of Cancer*. **2014**, 1;50(3): 475-80.
- ¹⁶ Wellhausen R, Oye KA. Intellectual property and the commons in synthetic biology: Strategies to facilitate an emerging technology. In: *Science, Technology and Innovation Policy*, Atlanta Conference on IEEE, **2007**, 1-2.
- ¹⁷ Mattern DJ, Valiante V, Unkles SE, Brakhage AA. *Frontiers in microbiology*. **2015**, 30:6:775.
- ¹⁸ Siddiqui MS, Thodey K, Trenchard I, Smolke CD. *FEMS yeast research*. **2012**, 1;12(2): 144-70.
- ¹⁹ Inglis DO, Binkley J, Skrzypek MS, Arnaud MB, Cerqueira GC, Shah P, Wymore F, Wortman JR, Sherlock G. *BMC microbiology*. **2013**, 13(1): 91.
- ²⁰ C. L. Schardl, D. G. Panaccione and P. Tudzynski, *Alkaloids Chem. Biol.*, **2006**, 63, 45–86.
- ²¹ Jakubczyk D, Caputi L, Hatsch A, Nielsen CA, Diefenbacher M, Klein J, Molt A, Schröder H, Cheng JZ, Naesby M, O'Connor SE. *Angewandte Chemie International Edition*. **2015**, 20;54(17): 5117-21.
- ²² N. P. Keller, G. Turner and J. W. Bennett, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2005**, 3, 937–947.
- ²³ J. L. Brookman and D. W. Denning, *Curr. Opin. Microbiol.*, **2000**, 3, 468–474.
- ²⁴ Perrone G, Susca A, Cozzi G, Ehrlich K, Varga J, Frisvad JC, Meijer M, Noonim P, Mahakarnchanakul W, Samson RA. *Studies in mycology*. **2007**, 59: 53-66.
- ²⁵ (A) Jakubczyk D, Cheng JZ, O'Connor SE. Natural product reports. **2014**, 31(10):1328-38.
(B) Bräse S, editor. Privileged scaffolds in medicinal chemistry: design, synthesis, evaluation. Royal Society of Chemistry; **2015**.
- ²⁶ Florea S, Panaccione DG, Schardl CL. *Phytopathology*. **2017**, 107(5): 504-18.
- ²⁷ Jakubczyk D, Caputi L, Stevenson CE, Lawson DM, O'Connor SE. *Chemical Communications*. **2016**, 52(99): 14306-9.
- ²⁸ Malik, Enas M., and Christa E. Müller. *Medicinal research reviews*. **2016**, 36.4: 705-748.
- ²⁹ Bonadonna G, Monfardini S, de Lena M, Fossati-Bellani F. Clinical evaluation of adriamycin, a new antitumour antibiotic. *Br Med J*. **1969**, 3(5669): 503-6.
- ³⁰ Gessler, N. N., A. S. Egorova, and T. A. Belozerskaya. *Applied biochemistry and microbiology* **2013**, 49.2: 85-99.
- ³¹ Wuthi-udomlert, Mansuang, PavenaKupittayanant, and WandeeGritsanapan. *J Health Res* **2010**, 24.3: 117-122.

- ³² Fosso MY, Chan KY, Gregory R, Chang CW. Library synthesis and antibacterial investigation of cationic anthraquinone analogs. *ACS combinatorial science*. **2012**, 14(3): 231-5.
- ³³ Barnard, Dale L., et al. "Anti-human cytomegalovirus activity and toxicity of sulfonated anthraquinones and anthraquinone derivatives." *Antiviral research* **1995**, 28.4: 317-329.
- ³⁴ Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, Spalla C. Biotechnology and bioengineering. **2000**, 67(6): 704-13.
- ³⁵ Nohl, Hans, Werner Jordan, and Richard J. Youngman. *Advances in Free Radical Biology & Medicine* **1986** 2.1: 211-279.
- ³⁶ Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*. **2004**, 56(2): 185-229.
- ³⁷ Graebe, C., and C. Liebermann. *European Journal of Inorganic Chemistry* **1869**, 2.1: 332-334.
- ³⁸ Isaka, Masahiko, et al. *The Journal of antibiotics* **2012**, 65.11: 571-574.
- ³⁹ Huss, H.; Liebermann, B.; Miethbauer, S. *Der Pflanzenarzt*, **2005**, 9-10: 8- 10.
- ⁴⁰ Miethbauer, S., I. Heiser, and B. Liebermann. *Journal of phytopathology* **2003**, 151.11-12: 665-668.
- ⁴¹ Heiser, Ingrid, et al. *Physiological and molecular plant pathology* **2004**, 64.3: 135-143.
- ⁴² Miethbauer, Sebastian, et al. *Phytochemistry* **2006**, 67.12: 1206-1213.
- ⁴³ McGrann GR, Andongabo A, Sjökvist E, Trivedi U, Dussart F, Kaczmarek M, Mackenzie A, Fountaine JM, Taylor JM, Paterson LJ, Gorniak K. *BMC genomics*. **2016**, (1): 584.
- ⁴⁴ Dussart F, Douglas R, Sjökvist E, Hoebe PN, Spoel SH, McGrann GR. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. **2018**, MPMI-12.
- ⁴⁵ Miethbauer, Sebastian, et al. *Planta medica* **2009**, 75.14: 1523-1525.
- ⁴⁶ Gunde-Cimerman N, Cimerman A. *Experimental mycology*. **1995**, 19(1): 1-6.
- ⁴⁷ Tanasova M, Sturla SJ. *Chemical reviews*. **2012**, 112(6): 3578-610.
- ⁴⁸ Grothe T, Stadler M, Köpcke B, Roemer E, Bitzer J, Wabnitz P, Küper T, inventors; GROTHE DR TORSTEN, STADLER PROF DR MARC, assignee. United States patent US 9,453,016. **2016**.
- ⁴⁹ World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report **2008**.
- ⁵⁰ Matsuda S, Koyasu S. *Immunopharmacology*. **2000**, 47(2-3): 119-25.
- ⁵¹ Schueffler A, Anke T. *Natural product reports*. **2014**, (10): 1425-48.
- ⁵² Royles BJ. *Chemical reviews*. **1995**, 95(6): 1981-2001.
- ⁵³ Marfori EC, Bamba T, Kajiyama SI, Fukusaki EI, Kobayashi A. *Tetrahedron*. **2002**, 58(33): 6655-8.
- ⁵⁴ Liberra K, Jansen R, Lindequist U. *Pharmazie*. **1998**, 53(8): 578-81.
- ⁵⁵ Mancini I, Defant A, Guella G. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry* **2007**, 6(1): 17-48.

Woltamperometryczne badania 1,3-benzodioksol-5-olu *Voltammetric study of 1,3-benzodioxol-5-ol*

Kamila Morawska¹, Sylwia Smarzewska¹, Radovan Metelka²,
Natalia Festinger¹, Witold Ciesielski¹

¹Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej/Zakład Analizy Instrumentalnej

²Uniwersytet w Pardubicach, Wydział Technologii Chemicznej, Katedra Chemii Analitycznej
kamila.morawska@uni.lodz.pl

Słowa kluczowe: woltamperometria, elektroda z węgla szklanego, 1,3-benzodioksol-5-ol

STRESZCZENIE

1,3-benzodioksol-5-ol (sezamol, sez) jest naturalnym antyoksydantem występującym w oleju sezamowym. Obecność sezamolu wpływa na wzrost stabilności oleju sezamowego w porównaniu z innymi olejami roślinnymi. Dodatkowo, sezamol wykazuje silne działanie przeciwutleniające, w tym: działa przeciwnowotworowo i przeciwzapalnie, chroni komórki wątroby, a także opóźnia procesy starzenia organizmu. W niniejszej pracy podjęto próbę wykorzystania technik woltamperometrycznych do badań sezamolu.

Badania sezamolu prowadzono na elektrodzie z węgla szklanego, stosując technikę woltamperometrii fali prostokątnej (SWV) oraz woltamperometrii cyklicznej (CV). W trakcie analizy sprawdzono wpływ różnych czynników na rejestrowane sygnały sezamolu, w tym skład i pH elektrolitu podstawowego oraz wartości parametrów techniki woltamperometrii fali prostokątnej (amplitudy, częstotliwości oraz kroku potencjału). Otrzymany zakres liniowej odpowiedzi natężenia prądu pikowego sezamolu od jego stężenia mieścił się w zakresie od 3.0×10^{-6} do 1.0×10^{-4} mol L⁻¹. Obliczona granica wykrywalności (LOD) wynosiła 5.02×10^{-7} mol L⁻¹, natomiast granica oznaczalności (LOQ) 1.67×10^{-6} mol L⁻¹.

Na podstawie otrzymanych wyników udowodniono, że techniki woltamperometryczne mogą być wykorzystywane do badań sezamolu. Do głównych zalet przedstawionej procedury należy jej duża szybkość, prostota oraz niskie koszty. Zastosowana procedura badawcza spełnia też zasady zielonej chemii.

ABSTRACT

Sesame seed oil is an expensive and high-quality edible oil with unique flavor. Despite its high degree of unsaturation, sesame seed oil is one of the most stable edible oils. 1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol) is the predominant active component of sesame oil. From chemical and biochemical point of view sesamol is a derivative of phenol with strong antioxidant activity. From biological and medical point of view, sesamol acts as a neuroprotective agent with anti-cancer, hepatoprotective, anti-aging and anti-inflammatory properties. The goal of this research was to examine electrochemical behavior of sesamol. The analysis was carried out on bare glassy carbon electrode. For analytical purposes square wave voltammetry (SWV) was utilized. The experimental conditions like supporting electrolyte composition or SWV parameters were optimized. The best results in terms of signal shape and intensity were recorded in Britton-Robinson buffer at pH 2.0. Using optimized conditions simple and sensitive square wave voltammetry procedure for sesamol determination was developed in the concentration range of 3.0×10^{-6} - 1.0×10^{-4} mol L⁻¹. Calculated limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were equal to 5.02×10^{-7} and 1.67×10^{-6} mol L⁻¹, respectively. Cyclic voltammetric studies indicated that oxidation of sesamol occurring on the glassy carbon electrode surface is a diffusion-controlled process.

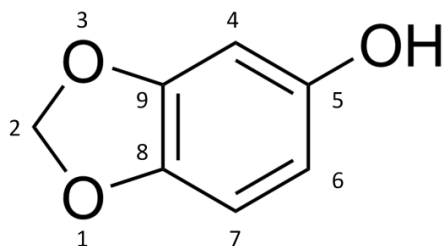
The obtained results allow us to state that it is possible to carry out quantitative analysis of sesamol on glassy carbon electrode. Additionally, short determination time, low cost and environmental friendliness are the main advantages of the proposed procedure.

WSTĘP

Wolne rodniki tlenowe odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu organizmów żywych. W niewielkim stężeniu mogą wspomagać działanie systemu odpornościowego, brać udział w regulowaniu metabolizmu i procesach detoksykacji. Nadmiar wolnych rodników natomiast może być przyczyną różnych schorzeń, stanów zapalnych oraz starzenia się organizmów.¹ Jednym z przykładów chorób powodowanych przez wolne rodniki jest miażdżyca. Wolne rodniki powodują uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych a także utleniają tłuszcze, które następnie łącząc się z cholesterolem i wapniem odkładają się w tętnicach w postaci tzw. blaszek miażdżycowych. Nagromadzanie się blaszek miażdżycowych prowadzi do powstawania skrzepów, które po oderwaniu się od ścian naczyń krwionośnych mogą prowadzić do zawału serca czy udaru mózgu. Co więcej, wolne rodniki mogą prowadzić do uszkodzeń kwasu deoksyrybonukleinowego powodując mutacje, których następstwem jest rak.

Żywność pochodzenia roślinnego stanowi bogate źródło substancji biologicznie czynnych. Liczna grupa tych związków wykazuje właściwości przeciwutleniające. Przeciwutleniacze hamują bezpośrednio reakcje z tlenem lub ozonem substancji podatnych na utlenianie, ale także działają pośrednio poprzez wiązanie niektórych prooksydantów.² Szczególnie podkreśla się zdolność naturalnie występujących w żywności antyoksydantów do neutralizowania aktywności wolnych rodników. Oleje roślinne zaliczają się do podstawowych składników diety człowieka. Dostarczają wielu substancji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania. Obfitują przede wszystkim w antyoksydanty określane mianem witaminy E. Witaminą E określa się grupę substancji lipofilnych zawierających dwupierścieniowy szkielet 6-chromanolu oraz łańcuch boczny zbudowany z 3 jednostek izoprenowych.³ Wyróżnia się 4 podstawowe formy tej witaminy: α , β , γ i δ , które różnią się liczbą podstawników metylowych na pierścieniu fenyłowym. Każda z tych form wykazuje nieco inną aktywność biologiczną. Przypisuje się im szereg korzystnych działań dla zdrowia człowieka, w tym wzmocnienie ścian naczyń krwionośnych, ochronę czerwonych krwinek, leczenie niepłodności, miażdżycy oraz chorób serca. Witamina E jest niezmiernie ważną, ale nie jedyną substancją o charakterze antyoksydacyjnym występującą w olejach roślinnych. Niektóre oleje zawierają unikalne i charakterystyczne tylko dla siebie składniki. Przykładem takiego związku jest sesamol występujący w oleju sezamowym. Sezam indyjski (*Sesamum indicum* L.) należący do rodziny poławkowatych (*Pedaliaceae*) to gatunek jednorocznej rośliny oleistej. Szacuje się, że jego uprawę rozpoczęto w Babilonie i Asyrii ponad 4000 lat temu, przez co jest uznawany za jedną z najstarszych roślin uprawianych przez człowieka. Obecnie głównymi producentami sezamu są Indie, Sudan i Chiny, ale także znaczący wkład mają Birma i Etiopia. Całkowita roczna produkcja sezamu wynosi około 3×10^9 kg, z czego 50% pochodzi z krajów azjatyckich.⁴ Przeważająca część, bo aż około 65% rocznej produkcji sezamu konsumowane jest w postaci

olejów jadalnych, resztę stanowią dodatki do żywności.⁴ Nasiona sezamu charakteryzują się wysoką zawartością tłuszczu, które stanowią aż 50% masy ziarna. Nasiona te obfitują w nienasycone kwasy tłuszczowe w tym w kwas oleinowy oraz linolowy. Ilość tych kwasów w oleju sezamowym oscyluje na poziomie 800 g kg⁻¹ wszystkich kwasów tłuszczowych obecnych w oleju.⁵ Pomimo tak wysokiej zawartości nienasyconych kwasów tłuszczowych olej sezamowy wykazuje znacznie większą stabilność niż inne oleje roślinne. Udowodniono, iż nie ulega on rozkładowi nawet po 50 dniach przechowywania w temperaturze 60 °C, dla przykładu olej sojowy czy kukurydziany ulega autooksydacji już po 10-20 dniach przechowywania.^{6,7} Tą wyjątkową aktywność antyoksydacyjną oleju sezamowego przypisuje się obecności naturalnych lignanów i tokoferoli ale także produktom reakcji Maillarda, które powstają podczas prażenia nasion sezamu.⁷ Spośród tokoferoli najobficiej występuje γ -tokoferol.⁷ Udowodniono, iż właśnie ta postać witaminy E wykazuje najsilniejsze działanie przeciwnowotworowe.³ Lignany wchodzące w skład oleju sezamowego można natomiast podzielić na dwie grupy, tj. lignany naturalne w tym sezamina i sezamolina, oraz lignany powstające głównie podczas procesu produkcji oleju czyli sezamol i sezamolinol. Łączna zawartość lignanów w oleju sezamowym waha się w zakresie od 6.5 do 17.3 g kg⁻¹ oleju.^{8,9} W największej ilości występują sezamina oraz sezamolina, to jest odpowiednio 0.7-8.85 i 0.2-4.8 g kg⁻¹ oleju. Obydwa te związki są nietrwałe i stosunkowo łatwo ulegają hydrolizie czy przekształceniu w inne substancje. Zawartość sezamolu waha się w granicach od 50 do 100 mg kg⁻¹ oleju. Sezamol wykazuje silną aktywność przeciwutleniającą przez co uznawany jest za niezwykle skuteczny antyoksydant. Jego zawartość w oleju z prażonego sezamu jest znacznie wyższa niż oryginalna zawartość w ziarnach, które nie zostały poddane obróbce termicznej (<7 mg kg⁻¹).⁷ Wynika to z obecności niestabilnej sezamoliny, która podczas ogrzewania hydrolizuje do sezamolu, reakcja ta uznawana jest za główną przyczynę wysokiej stabilności oleju sezamowego. W badaniach *in vitro* udowodniono, że sezamol efektywnie neutralizuje wolne rodniki, tj. anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy i inne. Zdolność sezamolu do wymiatania wolnych rodników jest ponad 1.5-krotnie większa aniżeli witaminy C.⁷ Ze względu na te szczególne właściwości antyoksydacyjne przypisuje się mu liczne działania prozdrowotne dla człowieka w tym: działanie antymutagenne, antykancerogenne i hepatoprotekcyjne. Dodatkowo zawartość sezamolu wywiera znaczący wpływ na barwę oraz smak oleju, co powoduje, że określenie jego zawartości stanowi jeden z ważniejszych czynników określających jakość oleju sezamowego. Pod względem chemicznym sezamol, czyli 1,3-benzodioxol-5-ol, (**rys. 1**) jest heterocyklicznym związkiem chemicznym, zbudowanym z pierścienia benzenowego i połączonego z nim pierścienia dioksolowego. Sezamol jest związkiem polarnym o niskiej masie cząsteczkowej i dużej lotności.



Rys. 1. Wzór strukturalny 1,3-benzodioxol-5-olu (sezamolu).

Ze względu na swoje szczególne właściwości cieszy się zainteresowaniem wśród naukowców różnych dziedzin. Jak dotąd oznaczanie tego związku przeprowadzano głównie z użyciem technik chromatograficznych, w tym przede wszystkim wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z detekcją UV oraz chromatografii gazowej.¹⁰ Ze względu na skomplikowaną matrycę oleju, analizy sezamolu wymagają wcześniejszego oczyszczania i wzbogacania próbki, co jest uciążliwe oraz czasochłonne. Alternatywą dla technik chromatograficznych są techniki woltamperometryczne, które ze względu na swoje liczne zalety, są narzędziem, po które coraz częściej sięgają współcześni naukowcy. Cechuje je wysoka czułość i selektywność oznaczeń, szeroki zakres liniowości wskazań. Dodatkowo wykorzystywana aparatura jest stosunkowo tania i nieduża, przez co może być wykorzystywana w badaniach *in situ*. Techniki woltamperometryczne są coraz bardziej urozmaicane poprzez wykorzystanie różnych materiałów elektrodowych przez co rozszerzają się możliwości ich zastosowania. Przez wiele lat w analizach woltamperometrycznych stosowano głównie elektrody rtęciowe, które wykazywały doskonałe właściwości elektrochemiczne. Aktualnie dąży się do ograniczenia ilości zużywanej rtęci, przez co wykorzystanie elektrod rtęciowych zmniejsza się, na rzecz elektrod bardziej przyjaznych środowisku, spełniających wymagania zielonej chemii. Do elektrochemicznej analizy sezamolu wykorzystano elektrodę z węgla szklistego. Węgiel szklisty to niegrafityzująca postać węgla, łącząca właściwości szkła i ceramiki z właściwościami grafitu. Węgiel szklisty zbudowany jest z płaskich fragmentów grafenowych (sp^2) oraz wiązań występujących w płaszczyźnie poprzecznej, co nadaje mu strukturę splecionych mikrofibril. Węgiel szklisty charakteryzuje się niską opornością termiczną i elektryczną, wysoką odpornością chemiczną. Dodatkowo cechuje go duża twardość (7 w skali Mohsa), odporność na wysokie temperatury, niska gęstość, duża odporność na zanieczyszczenia. Węgiel szklisty może być stosowany w szerokim zakresie potencjałów co czyni go niezwykle użytecznym materiałem elektrodowym. Aktualnie jest to jeden z najczęściej stosowanych materiałów w produkcji elektrod roboczych. Elektroda z węgla szklistego jest także prosta w użyciu, aby przygotować ją do pracy należy wypolerować jej powierzchnię na zawiesinie tlenku glinu oraz poddać działaniu ultradźwięków.

W niniejszej pracy podjęto próbę wykorzystania technik woltamperometrycznych do badań sezamolu. Wykorzystano w tym celu głównie technikę woltamperometrii fali prostokątnej (SWV). W toku analizy sprawdzono wpływ różnych czynników

na rejestrowane sygnały sezamolu, w tym skład i pH elektrolitu podstawowego oraz wartości parametrów techniki woltamperometrii fali prostokątnej.

WARUNKI POMIARÓW

Badania 1,3-benzodioxol-5-olu przeprowadzono stosując technikę woltamperometrii cyklicznej (CV) oraz woltamperometrii fali prostokątnej (SWV). Zakres stosowanych potencjałów dla woltamperometrii cyklicznej mieścił się w zakresie od 0.5 do 1.1 V, natomiast dla SWV od 0.3 do 1.0 V. W pomiarach woltamperometrycznych stosowano μ Autolab Typ III (EcoChemie) sterowany oprogramowaniem GPES (General Purpose Electrochemical System), który został połączony ze statywem M164 (mtm-anko). Wykorzystano klasyczny układ trójelektrodowy: elektroda z węgla szklatego ($\phi = 3\text{ mm}$) – elektroda pracująca, Ag/AgCl (3 mol L⁻¹ KCl) – elektroda odniesienia oraz drut platynowy – elektroda pomocnicza. Powierzchnię elektrody pracującej polerowano przed każdym pomiarem, wykorzystywano w tym celu filc oraz zawieszinę Al₂O₃. Pomiary przeprowadzano w temperaturze pokojowej (22 °C). Wszystkie odczynniki zakupiono w firmie Sigma-Aldrich.

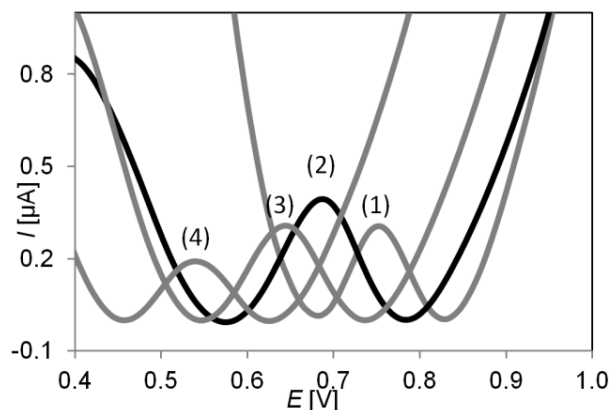
Roztwór podstawowy sezamolu o stężeniu 0.1 M przygotowano poprzez rozpuszczenie odpowiedniej ilości analitu w wodzie destylowanej. Roztwór ten następnie poddawano rozcieńczaniu celem otrzymania zadanego stężenia. Jako elektrolit podstawowy wykorzystano bufor Brittona-Robinsona (pH 2.0). Bufor Brittona-Robinsona jest uniwersalnym elektrolitem, który może być stosowany w szerokim zakresie pH. Jest on mieszaniną trzech kwasów: kwasu borowego (0.04 M), kwasu fosforowego V (0.04 M) oraz kwasu octowego (0.04 M). Po dodaniu do kolby wszystkich składników, otrzymaną mieszaninę należy poddać miareczkowaniu roztworem wodorotlenku sodu o stężeniu 1.0 M w celu uzyskania odpowiedniej wartości pH. Roztwór buforu chlorkowego przygotowano poprzez zmieszanie odpowiedniej ilości chlorku potasu (0.2 M) i kwasu solnego (0.2 M). Roztwór buforu cytrynianowego stanowił mieszaninę cytrynianu sodu (0.1 M) i kwasu solnego (0.1 M). Wszystkie roztwory przechowywano w lodówce w temperaturze 4 °C.

DYSKUSJA WYNIKÓW

Badania wstępne

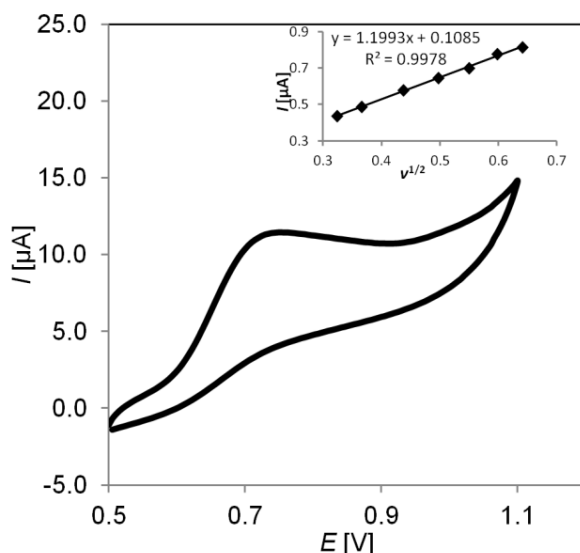
Woltamperometryczne badania 1,3-benzodioxol-5-olu rozpoczęto od sprawdzenia aktywności elektrochemicznej tego związku na elektrodzie z węgla szklatego. W tym celu rejestrowano serię woltamperogramów dla rosnącego stężenia analitu. W badanym zakresie potencjałów zaobserwowano pojedynczy sygnał przy potencjale ok. 0.65V pochodzący od sezamolu. Skład elektrolitu podstawowego jest jednym z głównych czynników wpływających na wysokość i morfologię sygnałów woltamperometrycznych. W związku z tym dobór optymalnego typu oraz pH elektrolitu stanowi podstawę każdej analizy elektrochemicznej. Analizowano zatem wpływ rodzaju buforu oraz jego pH na sygnał pochodzący od sezamolu. Wykorzystując bufor BR (pH w zakresie 1.1-10.0) sprawdzono wpływ pH na rejestrowane sygnały sez. Wraz ze wzrostem pH pik pochodzący od sezamolu

przesuwał się w kierunku mniej dodatnich potencjałów, co świadczy o tym, że w mechanizm elektrodowego utleniania sezamolu zaangażowane są protony. W pH wyższym od 7.0 w badanym zakresie potencjałów nie zaobserwowano sygnałów pochodzących od analitu. Najwyższe piki uzyskano w kwaśnym pH (pH 2.0) co ilustruje **Rys. 2**. Sprawdzone następnie wpływ innych buforów tj. cytrynianowego oraz chlorkowego na rejestrowane sygnały. Ze względu na kształt i morfologię uzyskanych pików za optymalny do badań sez uznano bufor Brittona-Robinsona o pH 2.0.



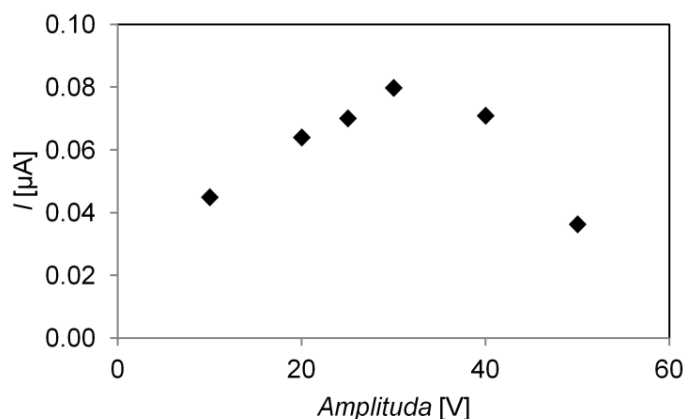
Rys. 2. Zestawienie voltamperogramów sezamolu (sez) ($1.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) zarejestrowanych w buforze Brittona-Robinsona o pH 1.1 (1), 2.0 (2), 3.0 (3), 5.0 (4).

W kolejnym etapie badań celem wyjaśnienia natury zachodzącego procesu elektrodowego rejestrowano sygnały sezamolu wykorzystując technikę voltamperometrii cyklicznej. Na **rys. 3** umieszczono przykładowy voltamperogram cykliczny sezamolu. W badanym zakresie potencjałów na voltamperogramie cyklicznym obserwujemy pojedynczy sygnał utleniania tego związku, występujący przy potencjale ok. 0.7 V. Nie zarejestrowano natomiast sygnałów pochodzących od redukcji sezamolu, co potwierdza nieodwracalny charakter reakcji elektrodowej. Wykorzystując voltamperometrię cykliczną analizowano wpływ szybkości skanowania na rejestrowane prądy analitu badania takie pozwalają stwierdzić czy badany proces jest kontrolowany poprzez proces dyfuzji czy zjawisko adsorpcji. Szybkość skanowania zmieniano w przedziale $10\text{--}1000 \text{ mV s}^{-1}$. Na podstawie liniowej zależności natężenia prądu piku sez od wartości pierwiastka z szybkości skanowania stwierdzono, że rejestrowane prądy mają charakter dyfuzyjny (**rys. 3**). Dodatkowo wartość współczynnika nachylenia krzywej zależności logarytmu natężenia prądu piku sezamolu od logarytmu z szybkości skanowania ($\log I_p = 0.4339 \log v + 0.1134$) ze względu na podobieństwo do wartości teoretycznej potwierdza dyfuzyjny charakter rejestrowanych prądów.¹¹



Rys. 3. Woltamperogram sezamolu ($1.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) zarejestrowany przy szybkości skanowania 75 mV s^{-1} ; Wykres wewnętrzny: Zależności natężenia prądu piku sezamolu od wartości pierwiastka z szybkości skanowania.

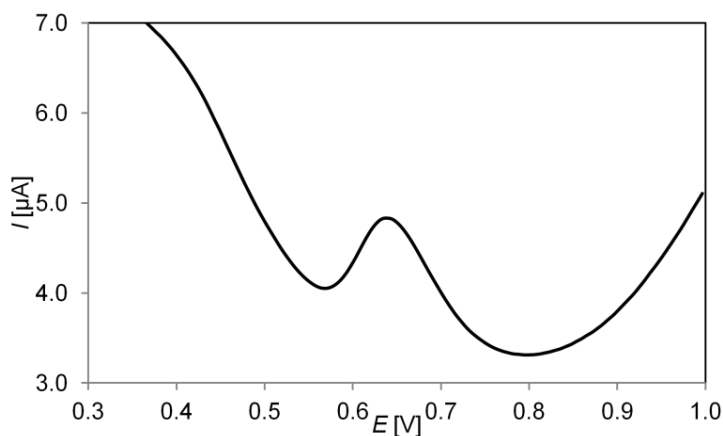
Następnie przeprowadzono optymalizację parametrów techniki woltamperometrii fali prostokątnej, w tym: częstotliwości (10-100 Hz), amplitudy (10-100 mV) i kroku potencjału (1-10 mV). Zaobserwowano, iż wraz ze wzrostem częstotliwości rośnie natężenie rejestrowanych prądów, niestety jednocześnie pogarsza się morfologia piku, najlepszy kształt sygnałów uzyskano przy wartości 10 Hz. Zależność rejestrowanych prądów pików od zmian amplitudy miała charakter paraboliczny, swoje maksimum osiągnęła przy wartości 30 mV (**rys. 4**).



Rys. 4. Zależność natężenia prądu piku sezamolu ($5.0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) od wartości amplitudy.

W przypadku kroku potencjału powyżej wartości 6 mV wystąpiło plateau, zatem wyższe wartości tego parametru nie mogły zostać wykorzystane. Podsumowując najwyższe sygnały, o najlepszej morfologii uzyskano dla wartości częstotliwości 10 Hz, amplitudy 30 mV i kroku potencjału 6 mV. Wskazane wartości tych parametrów wykorzystano do dalszych badań. Przykładowy woltamperogram

uzyskany techniką SWV zarejestrowany przy optymalnych parametrach przedstawiono na **rys. 5**.

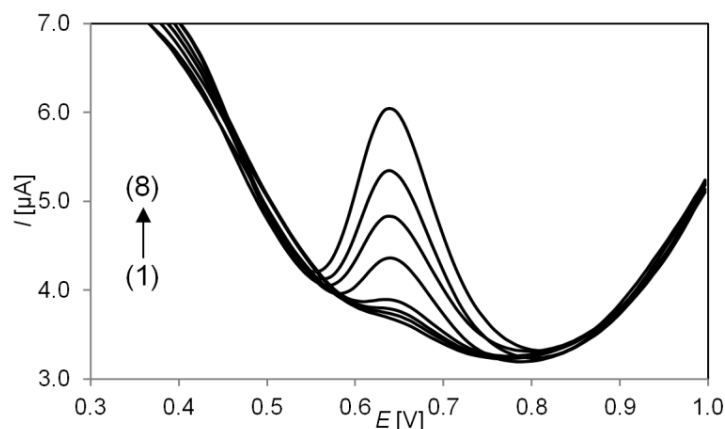


Rys. 5. Przykładowy woltamperogram sezamolu ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) uzyskany techniką SWV w buforze BR o pH 2.0; amplituda 30 mV, krok potencjału 6 mV, częstotliwość 10 Hz.

W toku analiz sprawdzono również wpływ wartości czasu oraz potencjału zatężania, jednakże proces zatężania nie wpływał na czułość prowadzonych analiz, co stoi w zgodzie z wynikami wcześniejszych badań¹², w których nie zaobserwowano procesu adsorpcji sezamolu na elektrodzie z węgla szklanego.

OZNACZANIE SEZAMOLU

Oznaczanie sezamolu wykonano przy użyciu techniki woltamperometrii fali prostokątnej, wykorzystując dobrane wcześniej warunki eksperymentu. Natężenie prądu piku sezamolu zależało liniowo od stężenia analitu w zakresie od 3.0 do 100.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Uzyskane woltamperogramy przedstawiono na **rys. 6**.



Rys. 6. Zestawienie woltamperogramów dla wzrastającego stężenia sezamolu, c(sez) (1) 3.0, (2) 5.0, (3) 7.0, (4) 10.0, (5) 30.0, (6) 50.0, (7) 70.0, (8) 100.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Obliczono granicę wykrywalności (LOD) oraz granicę oznaczalności (LOQ) metody. W tym celu wykorzystano zależność: kSD/b , gdzie dla LOD $k=3$, dla LOQ

$k=10$, b - nachylenie krzywej kalibracyjnej, SD - odchylenie standardowe wyrazu wolnego. W **tabeli 1** zamieszczono charakterystykę krzywej kalibracyjnej.

Tabela 1. Podstawowe parametry krzywej kalibracyjnej, $n=3$.

Zakres liniowy [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]	$3.0\cdot 10^{-6} - 1.0\cdot 10^{-4}$
Nachylenie krzywej kalibracyjnej	$0.022 (\mu\text{A L mol}^{-1})$
Wyraz wolny [μA]	0.023
Współczynnik korelacji	0.999
LOD [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]	$5.02\cdot 10^{-7}$
LOQ [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]	$1.67\cdot 10^{-6}$

WNIOSKI

1,3-benzodioksol-5-ol wykazuje aktywność elektrochemiczną na elektrodzie z węgla szklanego. Jego utlenianie jest procesem nieodwracalnym, kontrolowanym poprzez proces dyfuzji. Zakres liniowej odpowiedzi natężenia prądu pikowego od jego stężenia mieści się w przedziale: $3.0 \times 10^{-6} - 1.0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Wartości granicy wykrywalności i oznaczalności wynoszą odpowiednio 5.02×10^{-7} , $1.67 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. Opracowana procedura elektrochemicznego oznaczania sesamolu na elektrodzie z węgla szklanego cechuje się dużą szybkością i prostotą analiz, dodatkowo nie wymaga wysokich nakładów finansowych.

Badania finansowane z projektu realizowanego w ramach dotacji celowej na działalność związaną z prowadzeniem badań naukowych lub prac rozwojowych oraz zadań z nimi związanych, służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich w roku 2018, przyznanego na podstawie decyzji numer B1811100001859.02.

LITERATURA:

-
- ¹ M. Karbarz, *Zeszyty Naukowe SGSP*, **2014**, 40, s. 59-67.
 - ² A. Szajdek, J. Borowska, *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, **2004**, 4, s. 5-28.
 - ³ S. Michałkiewicz, *Aparatura badawcza i dydaktyka*, **2012**, 3, s. 57-64.
 - ⁴ G. Zhao, *Journal of Cereals and Oilseeds*, **2005**, 1, s. 31-32.
 - ⁵ I. Kim, E. Choe, *Journal of Food Science*, **2005**, 70, s. 48-52.
 - ⁶ P. Budowski, *Journal of the American Oil Chemists Society*, **1950**, 27, s. 377-380.
 - ⁷ Y. Wan, H. Li, G. Fu, X. Chen, F. Chen, M. Xie, *Society of Chemical Industry*, **2015**, 95, s. 2571-2578.
 - ⁸ W. Wu, *Food Chemistry*, **2007**, 104, s. 341-344.
 - ⁹ S. Hemalatha, *Journal of the American Oil Chemists Society*, **2004**, 81, s. 467-470.
 - ¹⁰ W. Sun, R. Xiao, *Analytical Methods*, **2014**, 6, s. 6432-6436.
 - ¹¹ D.K. Gosser, *Cyclic Voltammetry*; VCH, New York, **1994**.
 - ¹² S. Shiragami, O.S. Kim, K. Kusuda, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **1994**, 379, s. 315-319.

Na pograniczu chemii i elektroniki – elektrochemiczna spektroskopia impedancyjna w analizie biomakromolekularnej

Electrochemical Impedance Spectroscopy regarding biomacromolecular analysis – where chemistry meets electronics

Tomasz Swebocki¹, Karolina Dziąbowska¹, Daniel Firganek¹,
Tadeusz Ossowski¹, Anna Wcisło²

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Analitycznej

²Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej

tomasz.swebocki@etoh.chem.univ.gda.pl

Słowa kluczowe: EIS, immunosensory, CV, impedancja, biomakromolekuły

STRESZCZENIE

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się wzrost zainteresowania nowymi sposobami detekcji oraz analizy biomakromolekuł. Obecnie stosowane techniki, m.in. chromatograficzne, spektroskopowe, czy metody oparte na migracji cząstek w polu elektrycznym, są kluczowe dla nowoczesnej analityki chemicznej. Powszechność tych metod wynika przede wszystkim z ich uniwersalności oraz wysokiej precyzji. Jednym z głównych celów grup badawczych zajmujących się analizą supramolekularną jest nie tylko opracowanie nowych metod analizy biomakromolekuł, lecz także projektowanie i konstrukcja nowych narzędzi pozwalających na dokładne, precyzyjne i szybkie oznaczenia jakościowe oraz ilościowe. Obecnie, aby zminimalizować czas niezbędny na scharakteryzowanie analitu, metody te wykorzystują narzędzia bazujące na specyficznych mechanizmach detekcji. Pomimo braku uniwersalności tych metod znajdują one zastosowanie m.in. w biomolekularnych czujnikach elektrochemicznych. Przykładem zaawansowanych bioczujników mogą być immunosensory, pozwalające na detekcję specyficznych antygenów. Aby móc scharakteryzować taki układ stosuje się między innymi elektrochemiczną spektroskopię impedancyjną EIS (ang. *electrochemical impedance spectroscopy*). EIS jest techniką pozwalającą na pomiary zmian impedancji układu oraz zaadsorbowanych na powierzchni elektrody warstw chemicznych i biologicznych. Dokonując pomiaru EIS, otrzymuje się całe spektrum impedancji w danym zakresie częstotliwości, a następnie dane modeluje się oparciu o tzw. obwody zastępcze (ang. *equivalent circuits*), które upraszczają układ pomiarowy do obwodu elektrycznego. Ponieważ bioczujniki są układami bardzo wrażliwymi, zarówno chemicznie, jak i mechanicznie, należy zwrócić szczególną uwagę na ich konstrukcję oraz właściwości warstw łączących przeciwciała z powierzchnią elektrody. Niniejszy rozdział ma na celu ściśle wyjaśnić zasady działania EIS oraz przedstawić przykłady praktycznych pomiarów z wykorzystaniem tej techniki w kontekście analizy biomakromolekuł.

ABSTRACT

Over the recent years, there has been a growing interest in development of new methods of detection and analysis of biomacromolecules. Currently used techniques, including chromatography, spectroscopy, or methods based on the migration of molecules in the electric field, are readily used in many areas of chemistry and are crucial to modern chemical analytics. The universality of these methods is primarily due to their versatility and high precision. One of the main goals of the many scientific groups focused on supramolecular analysis is not only the development of new methods for the analysis of biomacromolecules, but also the design and construction of new tools which enable precise and fast both, qualitative and quantitative analysis. Currently, in order to minimize the time frame necessary to characterize the analyte, these methods use the tools based on specific detection mechanisms. Despite the lack of universality of the mentioned methods, they are generally applied

in biomolecular electrochemical sensors (BES). An example of advanced BES can be immunosensors that allow the detection of specific antigens. In order to characterize such a system, a technique called electrochemical impedance spectroscopy (EIS) is often adopted. EIS is a technique that allows measurements of impedance changes in the system and chemical and biological layers adsorbed on the surface of the electrode. When measuring the EIS, the whole spectrum of impedance is obtained in a given frequency range. The data is modeled then on the basis of the so-called equivalent circuits, which simplify the measured system to an electrical circuit. As BES are very sensitive systems, both chemically and mechanically, special attention should be paid to their construction process and the properties of layers that connect the antibody to the surface of the electrode. This chapter aims to briefly explain the principles of EIS and provide examples of practical measurements using this technique in the context of biomacromolecular analysis.

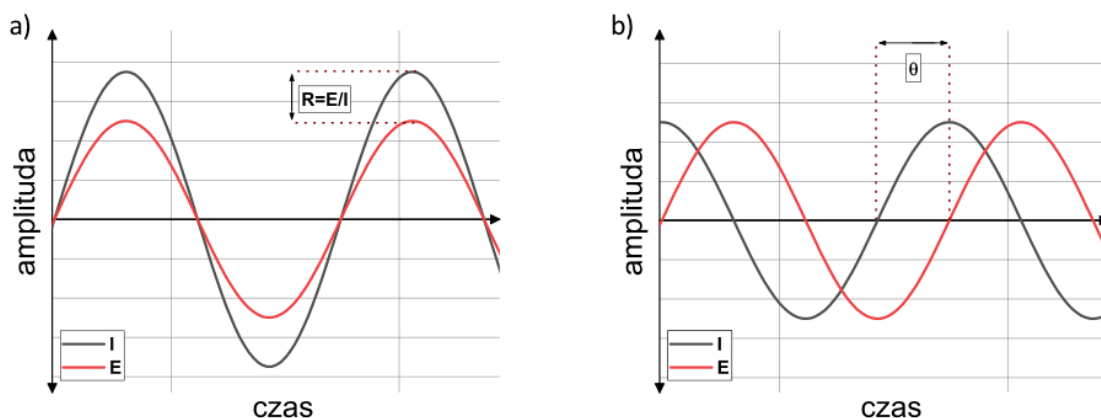
IMPEDANCJA JAKO ZMIENNA POMIAROWA

Elektrochemia jako dziedzina chemii bierze swoje początki w chemii fizycznej. Podstawowe metody stosowane w elektrochemii opierają się o reakcje redoks, w których kierunek reakcji jest związany bezpośrednio z przepływem ładunku, determinowanym przez dążenie układów do osiągnięcia stanu równowagi. Na przestrzeni lat dziedzina ta rozwinęła wiele technik, metod i narzędzi pomiarowych, zdolnych do analizy zjawisk zachodzących podczas reakcji oraz wyznaczania jej parametrów. Do najbardziej znanych technik należą m.in.: elektroliza, potencjometria, konduktometria, kulometria czy techniki woltamperometryczne. Większość wyżej wymienionych technik cechuje się wysoką dokładnością analityczną, jednakże często uzyskanie takiej dokładności wymaga dobrania szczególnych warunków w zależności od wykonywanego oznaczenia (np. w przypadku grawimetrii – oznaczanie obok siebie miedzi i niklu).¹

Narzędzia bardziej uniwersalne, takie jak woltamperometria cykliczna (CV), zazwyczaj pozwalają na pomiar kilku analitów jednocześnie obok siebie oraz badanie oddziaływań pomiędzy ich zredukowanymi i utlenionymi formami (o ile anality ulegają redukcji i utlenieniu, czyli są elektroaktywne). Niestety, nawet metody woltamperometryczne często nie pozwalają na charakterystykę tak dużych struktur jak np. białka, ze względu na brak występowania stabilnych wartości redoks (białka są zbyt skomplikowanymi strukturami, aby oznaczać je w sposób bezpośredni). EIS jest metodą polegającą na przyłożeniu przemiennego sygnału o małej amplitudzie do powierzchni elektrody np. napięcia (E) i jednoczesnym pomiarze odpowiedzi – natężenia (I). Zastosowanie zmiennej częstotliwości (f) pozwala na otrzymanie widma impedancji układu.²

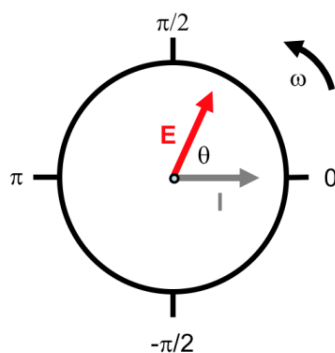
Zgodnie z prawem Ohma opór wyraża się jako stosunek napięcia do natężenia prądu płynącego w układzie. Tak wyrażony opór zakłada, że zarówno napięcie, jak i natężenie znajdują się w tej samej fazie i są niezależne od częstotliwości prądu. Należy jednak zaznaczyć, że prawo Ohma ma zastosowanie tylko do idealnych oporników. W rzeczywistości niewiele elementów znajdujących się w badanych układach elektrochemicznych zachowuje się jak idealny opornik, przez co, występują odstępstwa od prawa Ohma. W związku z tym, pomiary opierające się bezpośrednio na pomiarze stosunku napięcia do natężenia bez uwzględnienia częstotliwości nie mają zastosowania. Impedancja stanowi uogólnienie oporu i składa się zasadniczo z dwóch elementów: rezystancji (R , opisującej opór dla natężenia i napięcia w fazie –

dla idealnych oporników (**rys. 1.a**) i reaktancji (X opisującej opór dla natężenia i napięcia z występującym przesunięciem fazowym (θ) – dla innych elementów obwodu np.: kondensatora (C – ang. *capacitor*) lub cewki (L – ang. *inductor*) (**rys. 1.b**). Impedancja opisuje zatem ogólny opór jaki układ wykazuje w stosunku do przepływającego prądu.²



Rys. 1. a) opór dla natężenia (I) i napięcia (E) w fazie, b) przesunięcie fazowe (θ) w układzie.

Aby odpowiedź układu miała charakter liniowy (lub możliwie zbliżony do liniowego) stosuje się sygnał wzbudzący o niewielkiej amplitudzie (ang. *small excitation signal*), którym w pomiarach przy użyciu EIS najczęściej jest napięcie. Zastosowanie takiego sygnału skutkuje tym, że zarówno natężenie, jak i napięcie mają tę samą częstotliwość, a parametrem, który ulega zmianie jest przesunięcie fazowe (**rys. 2.**).



Rys. 2. Schemat przesunięcia fazowego oraz częstości kątowej.

Napięcie przepływające przez układ można więc zapisać jako:

$$E_t = E_0 \sin(\omega t)$$

gdzie E_t to potencjał w czasie t , E_0 to amplituda sygnału a ω to częstość kątowa ($\omega = 2\pi f$).

Jako że natężenie również ma charakter falowy to uwzględniając przesunięcie fazowe natężenie w czasie t będzie wyrażać się wzorem:

$$I_t = I_0 \sin(\omega t + \theta)$$

Stosując więc analogię do prawa Ohma impedancję można zapisać jako:

$$Z = \frac{E_t}{I_t} = \frac{E_0 \sin(\omega t)}{I_0 \sin(\omega t + \theta)} = Z_0 \times \frac{\sin(\omega t)}{\sin(\omega t + \theta)}$$

Stosując wzór Eulera:

$$e^{j\theta} = \cos(\theta) + j \sin(\theta); j = \sqrt{-1}$$

napięcie oraz natężenie można zapisać jako funkcje zespolone:

$$E_t = E_0 \exp(j\omega t); I_t = I_0 \exp(j\omega t - \theta)$$

Oznacza to, że impedancję można zapisać również jako funkcję zespoloną²:

$$Z(\omega) = Z_0(\cos \theta + j \sin \theta)$$

$$Z = \text{Re}Z + j\text{Im}Z$$

IMPEDANCJA RÓŻNYCH ELEMENTÓW W OBWODZIE, OBWODY ZASTĘPCZE

W elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej dokładnej charakterystyki badanego układu elektrochemicznego dokonuje się w sposób pośredni, wykorzystując obwody zastępcze. Obwód zastępczy może składać się z takich elementów elektrycznych jak np.: opornik, kondensator czy cewka indukcyjna. Impedancję każdego z elementów można przedstawić na płaszczyźnie zespolonej $f(\text{Re}Z) = -\text{Im}Z$ otrzymując wykres Nyquista. Innym sposobem na zobrazowanie impedancji jest wykres zależności przesunięcia fazowego oraz modułu impedancji ($|Z|$) od częstotliwości napięcia, zwany też wykresem Bodego.

Impedancja opornika w warunkach przepływu prądu przemiennego jest równa wartości oporopodczas przepływu przez obwód prądu stałego o takim samym natężeniu. Impedancja nie zawiera składowej urojonej, ponieważ prąd jest w fazie z napięciem wymuszającym. Zgodnie z wcześniejszymi rozważaniami, wartość impedancji opornika możemy obliczyć z prawa Ohma znając napięcie i natężenie prądu. Na wykresie Nyquista impedancja idealnego opornika przyjmuje postać punktu leżącego na osi rzeczywistej (osi X odpowiadającej wartości rzeczywistej impedancji, czyli rezystancji).

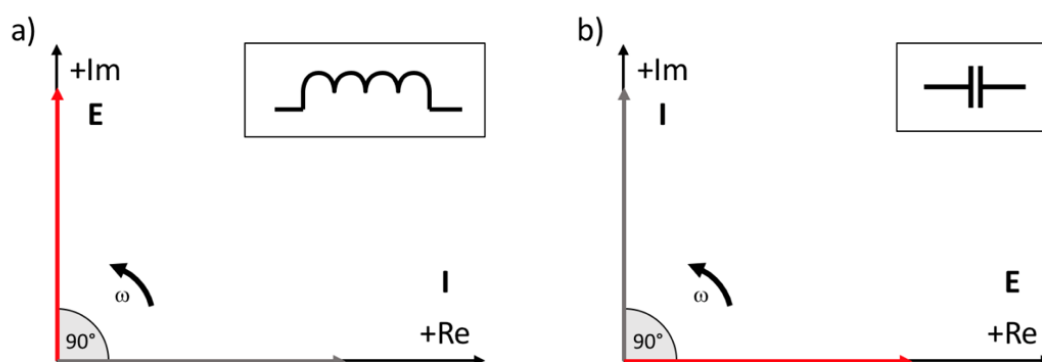
Sytuacja jest odmienna, gdy w obwodzie zawierającym źródło prądu przemiennego znajduje się kondensator lub cewka. Obydwa elementy wykazują reaktancję, urojoną część impedancji. Mimo pewnej analogii względem rezystancji zjawiska te nie są tożsame. Reaktancja jest zjawiskiem wynikającym bezpośrednio z indukcji lub pojemności elektrycznej elementu (może występować przesunięcie fazowe), dlatego idealny opornik nie wykazuje reaktancji, a jedynie rezystancję. Ponadto, reaktancja jest zależna od częstotliwości przyłożonego sygnału do obwodu.

Cechą charakterystyczną kondensatorów jest ich zdolność do gromadzenia ładunku. Gromadzenie ładunku zachodzi pomiędzy dwoma przewodnikami izolowanymi warstwą dielektryczną. Gdy podłączymy do układu zawierającego źródło prądu przemiennego kondensator to będzie się on ładował i rozładowywał zależnie od częstotliwości sygnału. Pojemność kondensatora (C) jest związana z reaktancją (X_C) wzorem:

$$jX_C = -\frac{1}{\omega C} = -\frac{1}{2\pi f C}$$

Na podstawie wzoru można zauważyć, że reaktancja będzie odwrotnie proporcjonalna do częstotliwości sygnału i pojemności kondensatora. Wynika to z faktu, że wraz ze wzrostem częstotliwości sygnału na okładkach kondensatora będzie się zbierał mniej ładunku zanim sygnał zmieni kierunek przepływu. Należy zaznaczyć, że zarówno ładowanie jak i rozładowywanie kondensatora nie zachodzi natychmiast i wymaga czasu, co skutkuje występowaniem przesunięcia fazowego. Dla idealnego kondensatora przesunięcie fazowe będzie wynosić 90° co skutkuje wystąpieniem składowej urojonej.

W wyniku przepływu prądu przez cewkę powstaje pole magnetyczne. W momencie, gdy w układzie obecne jest źródło prądu przemiennego, również i pole ulega oscylacyjnej zmianie, co skutkuje powstaniem prądu indukowanego. Zgodnie z prawem Lenz'a prąd indukowany będzie zawsze przeciwdziałał prądowi, który jest odpowiedzialny za jego indukcję (L). Konsekwencją prawa Lenz'a będzie występowanie przesunięcia fazowego, które dla idealnej cewki wynosi 90° . Impedancja cewki, podobnie jak w przypadku kondensatora, zawiera wyłącznie składową urojoną. Wektor impedancji cewki na wykresie fazowym jest skierowany w kierunku przeciwnym do wektora impedancji kondensatora, co obrazuje **rys. 3**.



Rys. 3. Przesunięcie fazowe: a) dla cewki, b) dla kondensatora.

W związku z występowaniem siły elektromotorycznej oraz prądu indukowanego, impedancję cewki można zapisać jako:

$$jX_L = \omega L = 2\pi fL$$

Całkowita impedancja obwodu składającego się z przedstawionych elementów elektrycznych jest wypadkową impedancji opornika (Z_R), kondensatora (Z_C) oraz cewki (Z_L). Obwód elektryczny może zawierać wiele elementów, które można łączyć równolegle lub szeregowo. W przypadku prostego obwodu RLC, dla połączenia szeregowego, wypadkowa impedancja układu może zostać obliczona według wzoru²:

$$Z = Z_R + Z_L + Z_C = R + j\omega L - \frac{j}{\omega C} = R + j\left(\omega L - \frac{1}{\omega C}\right)$$

dla połączenia równoległego:

$$\frac{1}{Z} = \frac{1}{Z_R} + \frac{1}{Z_L} + \frac{1}{Z_C} = \frac{1}{R} + \frac{1}{j\omega L} + j\omega C = \frac{1}{R} + j\left(\omega C - \frac{1}{\omega L}\right)$$

Powyższe wzory w sposób klarowny przedstawiają sytuację, w której rezystancja całego układu zależy od wartości rezystancji opornika, natomiast reaktancja obwodu jest różnicą impedancji cewki i kondensatora.

Dla przykładowego obwodu składającego się z kondensatora oraz opornika (zakładając powłokę w idealnie pojemnościową) spektrum impedancji może wyglądać jak na **rys. 4. a)**. Analizując takie widmo można zauważyć, że wartość rzeczywista impedancji (zależna od opornika) nie zależy od częstotliwości przyłożonego sygnału. Linia, która przebiega wzdłuż osi wartości urojonych ($-\text{Im}Z$) jest efektem zmiany impedancji kondensatora, której wartość jest odwrotnie proporcjonalna do częstotliwości.

Układy elektrochemiczne bardzo rzadko zachowują się jak idealne elementy elektryczne. Jest to związane między innymi z niedoskonałościami powierzchni elektrodowej, zwłaszcza w przypadku pomiarów z wykorzystaniem elektrod stałych. Porowatość powierzchni elektrody wpływa na zachowanie podwójnej warstwy elektrycznej, a w konsekwencji na występowanie odchyłeń od standardowej odpowiedzi idealnego kondensatora. W związku z zaistniałą potrzebą uwzględnienia zjawiska dyspersji pojemności, występującego na skutek niedoskonałości elementów układu, zastosowano tak zwany element stałofazowy CPE lub Q (ang. *constant-phase element*). Wzór na impedancję elementu stałofazowego przyjmuje postać:

$$Z = \frac{1}{T(j\omega)^N}$$

Parametr N jest związany z wartością kąta przesunięcia fazowego i odpowiada kątowi nachylenia wektora impedancji względem osi rzeczywistej w płaszczyźnie zespolonej.

$$\theta = N \left(\frac{\pi}{2} \right)$$

Ze względu na swoje znaczenie parametr N jest często nazywany współczynnikiem niedoskonałości elementu. Jego wartość zawiera się w przedziale $-1 < N < 1$ i dla idealnego kondensatora przyjmuje wartość 1, odpowiadającą nachyleniu wektora impedancji o 90° ($\theta = \pi/2$) względem osi X . Wartość N dla elektrod stałych o porowatych, niejednorodnych powierzchniach przyjmuje zwykle wartości mniejsze od 1, w takiej sytuacji widmo impedancji nie ma charakteru idealnie liniowego i cechuje się pewnym odchyleniem od osi Y , inaczej niż w przypadku czystej pojemności reprezentowanej przez standardowy kondensator. Elementem CPE mogą być przybliżane również inne elementy elektryczne, w zależności od wartości N . Gdy $N = 0$ część urojona znika (przyjmuje wartość 1), impedancja ma wymiar rzeczywisty i odpowiada rezystancji, charakterystycznej dla idealnego opornika. Dla idealnej cewki $N = -1$, a wektor impedancji w płaszczyźnie zespolonej jest skierowany pionowo w górę ($\theta = -\pi/2$). W przypadku, gdy $N = 0,5$ element CPE reprezentuje tak zwaną impedancję Warburga (Z_w , W), która związana jest z dyfuzją do powierzchni elektrody jonów ulegających reakcjom utlenienia i redukcji. Impedancja Warburga również składa się z części urojonej i rzeczywistej. Część urojona to tzw. pseudooporność, a część rzeczywista to tzw. pseudopojemność, Impedancja Warburga jest dana wzorem:

$$Z_W = \frac{\sigma}{\omega^{\frac{1}{2}}} - j \frac{\sigma}{\omega^{\frac{1}{2}}} = \frac{\sigma}{\omega^{\frac{1}{2}}} (1 - j)$$

σ to tzw. współczynnik Warburga:

$$\sigma = \frac{RT}{n^2 F^2 A \sqrt{2}} \left(\frac{1}{D_O^{\frac{1}{2}} C_O^0} + \frac{1}{D_R^{\frac{1}{2}} C_R^0} \right)$$

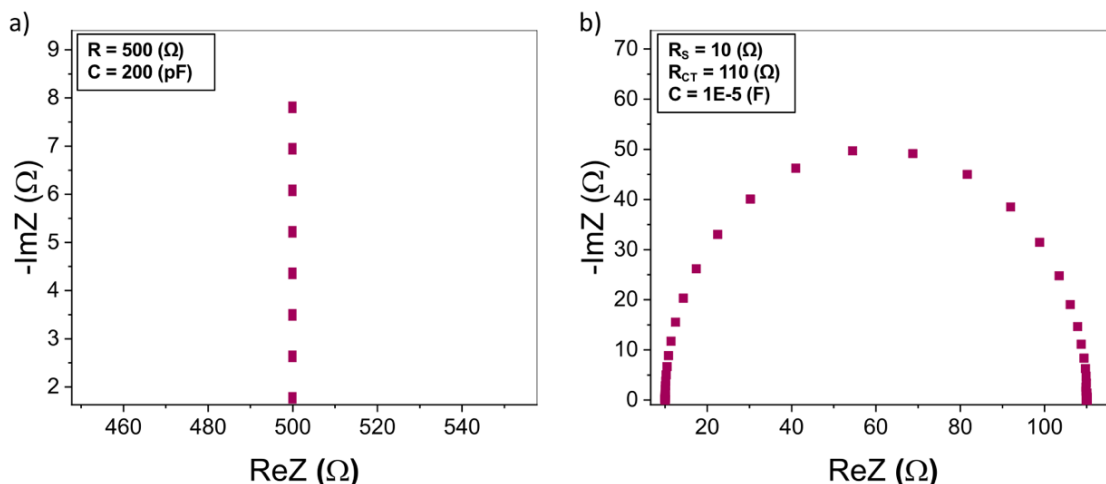
Gdzie: R to stała gazowa, T to temperatura pomiaru, n to ilość elektronów wymieniana podczas reakcji redoks, F to stała Faradaya, A to rzeczywista powierzchnia elektrody, D to współczynnik dyfuzji formy zredukowanej i utlenionej, a C^0 to stężenie początkowe formy zredukowanej (R) i utlenionej (O).³

Na wykresie Nyquista impedancja Warburga stanowi fragment prostoliniowy o nachyleniu 45°. Na widmie impedancyjnym, impedancja Warburga nie zawsze jest widoczna, szczególnie w przypadku procesów nieodwracalnych, gdy proces przeniesienia ładunku jest etapem najwolniejszym.⁴

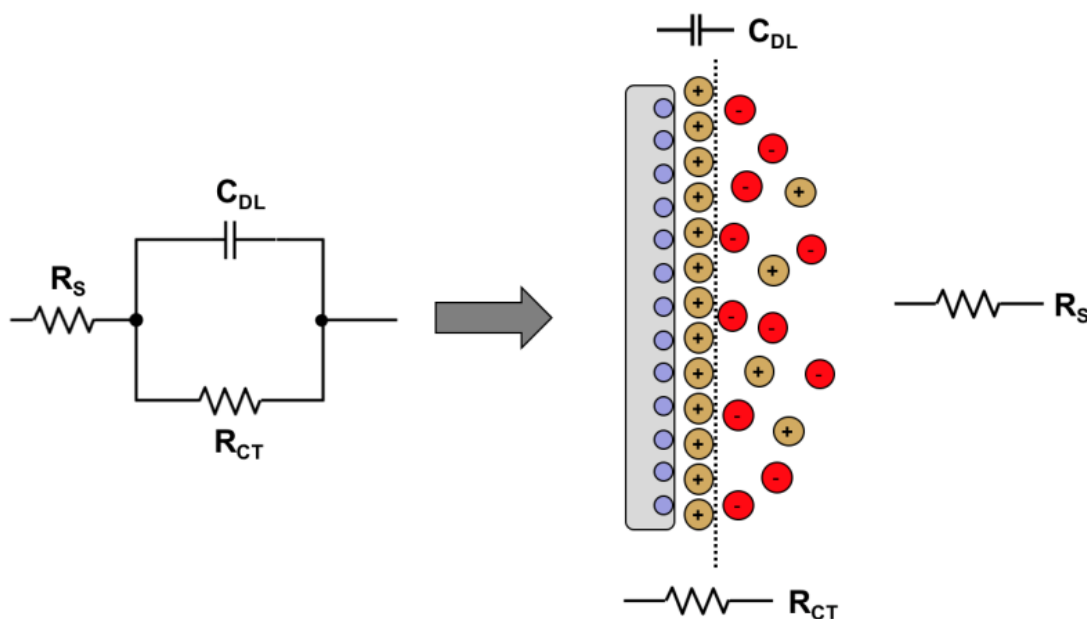
Istotą analizy w spektroskopii impedancyjnej jest przyporządkowanie procesom przebiegającym w układzie elektrochemicznym odpowiedniego układu zastępczego. Dopasowanie widma impedancyjnego układu modelowego do widma otrzymanego eksperymentalnie pozwala na wyznaczenie podstawowych parametrów opisujących badany układ. Pomiar impedancji dostarcza istotnych informacji o strukturze układu, reakcjach zachodzących na granicy faz elektroda – roztwór oraz migracji jonów w elektrolicie. Należy mieć na uwadze, że otrzymane wartości są ściśle związane z założonym modelem, dlatego elementy obwodu zastępczego i sposób ich połączenia powinny w jak najlepszym stopniu odpowiadać zjawiskom przebiegającym w badanym układzie. Największym utrudnieniem przy doborze odpowiedniego układu zastępczego jest fakt, że konkretny kształt widma impedancyjnego może być reprezentowany przez kilka obwodów zastępczych. Ponadto część procesów może nie być widocznych na widmie, ze względu na maskowanie przez inne zjawiska o podobnych stałych czasowych. Na wygląd rejestrowanych widm mogą mieć wpływ między innymi takie czynniki jak temperatura, obecność zewnętrznego pola elektromagnetycznego czy zjawiska związane z adsorpcją cząstek na powierzchni elektrody. W związku z powyższym, uwzględnienie zmian właściwości badanego układu wymaga często zastosowania kilku różnych obwodów zastępczych. Istnieje jednak konwencja, według której układ elektrochemiczny powinno się opisywać za pomocą możliwie najprostszego obwodu zastępczego.⁴

Rozważmy teraz obwód Randles'a (RCR) składający się z opornika oraz kondensatora i opornika podłączonych równolegle (**rys. 5**). Taki układ dobrze odwzorowuje sytuację, w której przy elektrodzie utworzyła się warstwa Helmholtza (podwójna warstwa elektryczna). Wtedy pierwszy opornik w układzie reprezentuje opór elektrolitu R_s (ang. *solution resistance*), kondensator warstwę Helmholtza, a drugi opornik związany jest z oporem podczas transferu ładunku R_{CT} (ang. *charge-transfer resistance*).⁵ **rys. 4. b)** prezentuje przykładowe widmo układu RCR. Równoległe połączenie elementów w układzie wynika z faktu, że procesy przez

nie reprezentowane są od siebie zależne. W przypadku obwodu typu RCR dotyczy to pojemności podwójnej warstwy elektrycznej (C) oraz oporu przeniesienia ładunku (R_{CT}) przez tę warstwę. Opór elektrolitu (R_s) jest od tych procesów niezależny, dlatego jest połączony szeregowo względem nich.

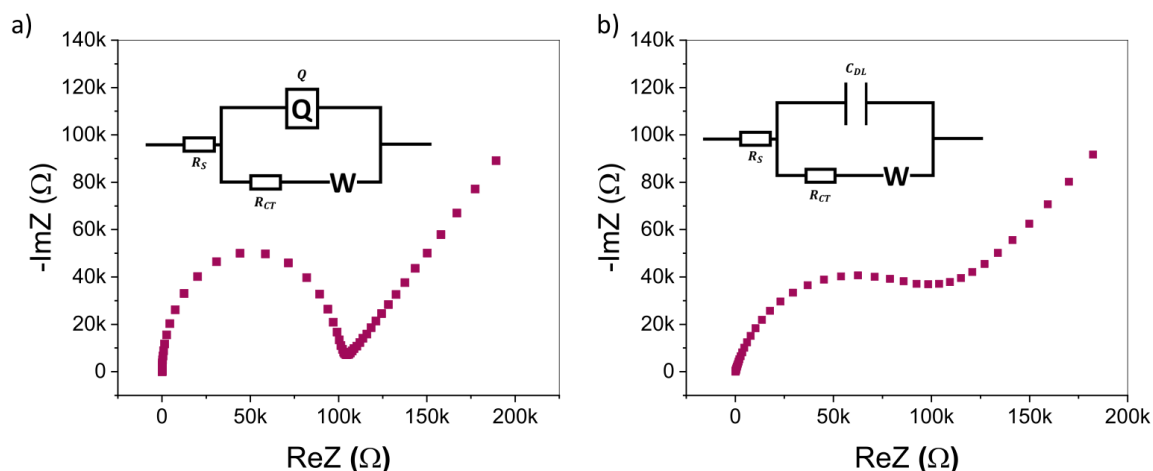


Rys. 4. Widmo impedancji dla: a) izolowanej warstwy pojemnościowej, b) obwodu Randles'a



Rys. 5. Obwód Randles'a oraz jego odpowiedniki w układzie elektrochemicznym

W praktyce rzadko znamy dokładne parametry opisujące dane elementy układu. Aby w pełni scharakteryzować nieznaną układ, pomiarów dokonuje się w szerokim zakresie częstotliwości (100mHz – 1MHz). W przypadku analizy biomakromolekularnej często obserwuje się widmo charakterystyczne dla układu $R(C(RW))$ lub $R(Q(RW))$. Kształt widm jest wypadkową wszystkich elementów układów i wymaga specjalnego oprogramowania do modelowania układów zastępczych (ZView, ZSimpWin itp.). Przykładowe widmo impedancji przedstawiono poniżej.



Rys. 6. Widmo impedancji dla różnych układów: a) symulowane widmo $R(Q(RW))$ dla idealnego Q (C o niskiej pojemności), b) eksperymentalne widmo zawierające warstwę „kondensującą” ładunek o dużej pojemności.

PRAKTYCZNE ZASTOSOWANIA EIS W ANALIZIE BIOMAKROMOLEKUŁ

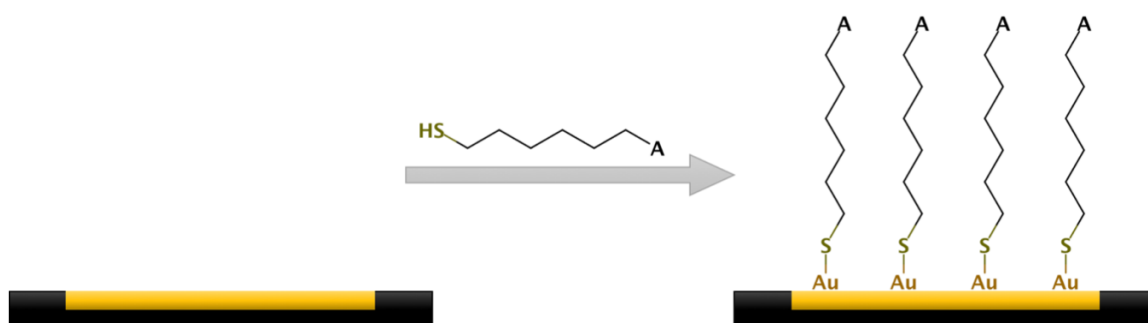
Ponieważ EIS jest stosunkowo młodą techniką pomiarową, dlatego wzbudza ciągle rosnące zainteresowanie wśród badaczy. Wynika to głównie z prostoty pomiarowej, możliwości automatyzacji oraz wielowymiarowych informacji uzyskiwanych na drodze pojedynczego pomiaru. Dzięki EIS można scharakteryzować parametry międzyfazowe układu, takie jak stała szybkości reakcji, współczynnik dyfuzji czy mechanizm reakcji oraz parametry samej elektrody, takie jak przewodnictwo, stała dielektryczna, grubość filmu lub struktura materiału (porowatość, szczelność).

Jedną z najistotniejszych cech pomiarów EIS w porównaniu do innych technik elektrochemicznych jest jej niedestrukcyjny wpływ na analit. Dzięki temu nadaje się do analiz małych ilości próbek, mogą być to na przykład związki niskocząsteczkowe (jak cukry, pestycydy i inne), jak i makromolekuły (np. białka, całe komórki, kwasy nukleinowe i inne). Nie ma wymogu, by związki te były aktywne elektrochemicznie, tzn. ulegały reakcjom redoks przy ściśle określonym potencjale, jak w przypadku innych technik elektrochemicznych.

Szeroki wachlarz zastosowań EIS obejmuje badania korozji metali, analizy mikrobiologiczne czy kontrolę parametrów ludzkiego ciała. Do analiz mikrobiologicznych należy między innymi oznaczanie wzrostu kolonii bakteryjnych. Istniejące metody, takie jak PCR, metody immunologiczne (np. ELISA) czy metody zliczania kultur, cechują się dużą dokładnością, lecz są pracochłonne. EIS może rekompensować czas analizy, gdyż pomiar jest szybki, prosty i możliwy do automatyzacji. Liu i in. zaproponowali prostą metodę oznaczania stężenia bakterii *E. Coli* w mleku *in situ* za pomocą czujnika wykonanego ze złota na szklanym podłożu. Mimo braku modyfikacji powierzchni elektrody, wykazywała ona liniową zmianę impedancji wraz ze wzrostem ilości bakterii w próbce mleka w czasie. Zmiana ta wynikała głównie ze zmiany pojemności warstwy podwójnej spowodowanej rozkładem składników odżywczych mleka przy wzroście stężenia *E. Coli*. Potwierdzono również zależność zmiany impedancji od czasu wzrostu kolonii

oraz początkowego stężenia bakterii. Układ wykazywał liniowość w zakresie stężeń od $7,2$ do $7,2 \times 10^8$ komórek/mL. Autorzy potwierdzili możliwość stosowania sensora w zakładach przetwórstwa mlecznego.⁶

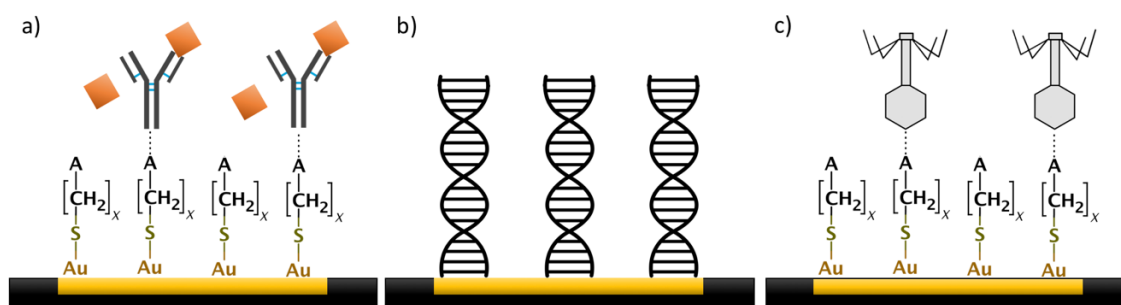
Główny sukces impedancyjnych metod detekcji zawdzięczany jest możliwościom modyfikacji powierzchni elektrod, najczęściej w celu zwiększenia czułości pomiarów oraz selektywności oznaczania analitu. Modyfikacje te obejmują układ: elektroda-łącznik-bioelement rozpoznawczy (**rys. 7.**). Przełomowe odkrycie Nuzzo i Allara wytworzenia metodą adsorpcyjną warstwy alkanotiole na złotej powierzchni otrzymało nazwę samoorganizującej się monowarstwy SAM (ang. *self-assembling monolayer*). Ultracienki film powstaje na zasadzie chemisorpcji i tworzenia wiązań różnych grup funkcyjnych (tiolowych, disulfidowych, aminowych i innych) z powierzchnią elektrody. Poza metalami (złotem, srebrem, miedzią), tworzenie SAM jest możliwe z niemetalami, np. powierzchniami węglowymi i ich pochodnymi. Modyfikacja łącznika poliwęglowego różnymi grupami funkcyjnymi pozwala na przyłączenie wielu elementów rozpoznawczych, np. enzymów.⁷



Rys. 7. Formowanie SAM za pomocą tioli z grupą aktywną (A)

Detekcję bakterii za pomocą technik impedancyjnych można podzielić na dwa rodzaje. W pierwszym stosuje się specyficzne bioelementy (przeciwciała, kwasy nukleinowe, bakteriofagi i inne, **rys. 8.**) zdolne do rozpoznawania bakterii. Są one zakotwiczone na powierzchni elektrody, nie tracąc swojej aktywności. W momencie dodania do układu odpowiedniego antygenu następuje jego rozpoznanie, co następnie skutkuje znacznym wzrostem impedancji. Przeciwciała uważane są za najlepszy rodzaj elementu rozpoznawczego układu ze względu na ich czułość i selektywność. Dodatkowo, EIS często łączy się z techniką dielektroforezy do zagęszczania próbek przed pomiarem. Przyłączenie przeciwciał może być dokonane na kilka sposobów. Najprostszym jest fizyczna adsorpcja do powierzchni za pomocą oddziaływań, takich jak wiązania wodorowe, siły van der Waalsa i inne. Jednak najczęściej preferowaną metodą jest tworzenie podłoży typu SAM. Kolejną metodą jest zastosowanie układu biotyna/streptawidyna o silnych zdolnościach wiązania przeciwciał. Kompleks ten działa na zasadzie łącznika między bioaktywnymi molekułami a materiałem elektrodowym. Poza detekcją całych komórek bakteryjnych, można wykrywać fragmenty bakteryjnego DNA, również za pomocą przeciwciał bądź dokonując reakcji hybrydyzacji pomiędzy sekwencjami DNA na powierzchni elektrody, co objawia się zmianami impedancyjnymi. Znana jest

też metoda zakotwiczenia na powierzchni elektrody bakteriofagów, czyli wirusów atakujących i replikujących się w bakteriach, które jak przeciwciała, są silnie specyficzne.⁸



Rys. 8. Przykładowe powierzchnie specyficznych biosensorów z wykorzystaniem:
a) przeciwciał, b) fragmentów DNA, c) bakteriofagów

Kolejnym rodzajem detekcji bakterii jest wykrywanie ich metabolitów produkowanych na skutek wzrostu kolonii. Jest to prosty pomiar zmiany impedancji przy zwiększaniu stężenia produktów jonowych. Przykładami są konwersja niezjonizowanej glukozy w dwie cząsteczki mleczanu oraz aktywny transport jonów K⁺ i Na⁺ przez kanały jonowe w błonie komórkowej.⁹ Takie rozwiązanie zostało szybko skomercjalizowane w systemach takich jak Bactometer (Niemcy). Sensory tego typu są przenośne, łatwe w obsłudze oraz zminiaturyzowane.

Impedancyjne sensory przeciw patogenom wirusowym mogą mieć istotne zastosowanie z punktu widzenia zdrowia publicznego i bezpieczeństwa życia. Dla przykładu - grypa powoduje miliony zgonów rocznie, atakując szczególnie dzieci, osoby starsze i osoby z niską odpornością. Głównym problemem jest podobieństwo objawów chorobowych grypy do innych infekcji dróg oddechowych, przez co diagnozy lekarzy bywają nietrafne. Wirus grypy szybko i łatwo mutuje, wymieniając materiał genetyczny między różnymi gatunkami (ludzie, świnie, ptaki i inne). W takich wypadkach skuteczność szczepionek drastycznie maleje.¹⁰ Czujniki wirusowe są bardzo korzystnym rozwiązaniem w sezonie infekcyjnym (jesień-wiosna), zwłaszcza w krajach uboższych, czy na terenach objętych zagrożeniem epidemii. Mogą służyć jako metoda uzupełniająca pracę medyków. Duża czułość EIS pozwala na wykrycie nawet kilku jednostek wirusa z próbki ludzkiej śliny. Nidzworski i in. skonstruowali szybki sensor wirusa grypy typu A. Elektrode diamentową sfunkcjonalizowano specyficznymi przeciwciałami anti-M wychwytyjącymi białko M1 macierzy wirusa. Dokonano elektrochemicznej modyfikacji powierzchni elektrody kwasem 4-aminobenzoowym tworzącym SAM, następnie zakotwiczone przeciwciała, a na końcu wolne przestrzenie zablokowane neutralnym białkiem BSA (ang. *bovine serum albumin*). Zaobserwowano liniowy wzrost impedancji wraz ze zwiększającym się stężeniem białka M1. Czas wykonania jednego testu wynosił 5 min., wykonywano go również na próbkach wirusa oraz próbkach mieszanych, tj. wirusa ze szczepami bakteryjnymi wykazując brak reakcji krzyżowych. Osiągnięto granicę wykrywalności równą 1fg/mL dla M1, co przekłada się na 5-10 wirusów w próbce.¹¹

Kolejnym wirusem niosącym śmiertelne skutki jest ludzki wirus niedoboru odporności HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) wywołujący zespół nabytego niedoboru odporności AIDS (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*). Shafiee i in. skonstruowali mikroczuJNIk wykrywający kilka podtypów HIV-1 z nanolizatu. Liza pozwoliła na uwolnienie jonów i naładowanych molekuł z wirusa, które mogłyby zmienić impedancję próbki. Metoda zaproponowana przez autorów wymagała wielu powtórzeń płukania próbki, lecz były to małe objętości (100 μL). Detekcja polegała na modyfikacji nanocząstek magnetycznych przeciwciałami anti-gp120 z użyciem linkera (biotyna-streptawidyna). Po dodaniu próbki wirusa wykonywano pomiar EIS w szerokim zakresie częstotliwości (od 100 Hz do 1 MHz). W porównaniu do próbki kontrolnej (supernatantu zawierającego zmodyfikowane nanocząstki magnetyczne w 1% roztworze Tritonu X-100) wykazującego zmiany wartości impedancji o około 9%, lizat powodował zmiany impedancji od 34 do 47% w zależności od podtypu wirusa. Wykazano brak reakcji krzyżowych w próbkach zawierających HIV-1 oraz wirusa Epsteina-Barra, co świadczy o wysokiej specyficzności testu. Silna replikacja i uwolnienie wirusa następują we wczesnym stadiach infekcji, gdy jego stężenie jest w zakresie $10^6 - 10^8$ kopii/mL. W takich stężeniach przeciwciała są niewykrywalne dostępnymi metodami. Natomiast mikroczuJNIk wykazywał pozytywny wynik testu na obecność HIV nawet w zakresie $10^6 - 10^9$ kopii/mL wychodząc naprzeciw potrzebom diagnostyki tego patogenu.¹²

Ważnym zastosowaniem spektroskopii impedancyjnej jest detekcja antybiotyków, pestycydów i innych szkodliwych substancji, których pozostałości trafiają do wód i gleb. Pichetsurnthorn i in. skonstruowali bioczuJNIk pestycydu atrazyny, którego spożycie jest szkodliwe dla organizmu. Zaproponowana metoda uważana była za odpowiednią do badania środowiskowych próbek wody. Autorzy użyli porowatej glinowej membrany, którą zmodyfikowano przeciwciałami. Porowaty charakter materiału pozwolił osiągnąć dużą czułość układu. Liniowość sensora mieściła się w zakresie 0,01ppt– 1ppm pestycydu.¹³

Elshafey i Radi zaproponowali platformę do detekcji kancerogennego alachloru (ALA), która również mogła być stosowana do innych herbicydów. Pozostałości alachloru znajduje się w wodach powierzchniowych i gruntowych, jak również w produktach spożywczych typu mięso, jaja, mleko. Autorzy wykonali film polimerowy z molekularnym nadrukiem MIP (ang. *molecularly imprinted polimer*), który osadzili na powierzchni elektrody z węgla szklanego na zasadzie elektrodepozycji mieszaniny o-fenilenodiaminy ze znaną ilością alachloru jako wzorca. Następnie inkubowano elektrodę herbicydem o znanym rosnącym stężeniu. Coraz intensywniejsze wiązanie się ALA do pozostałych „luk” w polimerze skutkowało liniowym wzrostem oporu wynikającego z utrudnionego transportu elektronów do powierzchni elektrody (pomiaru wykonywano w układzie redoks $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$). Zakres oznaczalności ALA wyniósł 1 nM – 1 μM , a granica oznaczalności 0,78 nM.¹⁴

Poza zastosowaniami biologicznymi, techniki EIS używa się w szeroko pojętej elektronice. Przykładowo, OLEDs (ang. *Organic Light-Emitting Diodes*), czyli diody emitujące organiczne światło, bazują na pomiarach impedancyjnych.

Autorzy wskazali, że otrzymane zależności $f(\text{Re}Z) = -\text{Im}Z$ są zależne od temperatury. Pomiary były wykonywane na materiale szklanym w trybie stałoprądowym w zakresie temperatur od -20 do 60°C . Potwierdzono, iż wraz ze wzrostem temperatury wartość natężenia prądu wzrastała przy stałym potencjale, gdyż ruchliwość przewodników ładunku jest temperaturowo zależna. Wyższe wartości temperatur powodują lepszą przewodność, co skutkuje wzrostem natężenia prądu. Wskazano również dla stałej wartości temperatury (20°C), zależność prądu stałego od impedancji. Wraz ze wzrostem natężenia prądu impedancja malała, gdyż ruchliwość ładunku rosła w rosnącym polu elektrycznym. Diody OLEDs mogą zatem służyć jako alternatywa dla konwencjonalnych metod pomiaru temperatury.¹⁵

Następnym przykładem zastosowania pomiarów impedancji są baterie, a dokładnie systemy zarządzania bateriami BMS (ang. *Battery Management Systems*). Impedancja baterii jest sumą wewnętrznej rezystancji i reaktancji przy stymulowaniu prądem przemiennym. By scharakteryzować żywotność baterii należy stosować niedestrukcyjne techniki pomiarowe, takie jak EIS. Pomiar impedancji dostarcza informacji nt. temperatury wewnętrznej, stanu naładowania oraz tzw. „stanu zdrowia” baterii. Przepływający prąd uważa się za parametr wejścia, a otrzymywane napięcie na końcach baterii za parametr wyjścia. Piret i in. zaproponowali metodę pomiarów EIS baterii w czasie rzeczywistym. Zastosowane algorytmy sprawdzono w symulowanych i prawdziwych bateriach litowych. Autorzy twierdzą, że ich metodę można stosować w każdym systemie elektrochemicznym, tj. bateriach pierwszo i drugorzędowych, czy ogniwach paliwowych.¹⁶

Poza podziałem zastosowania EIS ze względu na rodzaj biomakromolekuł, warto przyrzeć się rodzajom materiałów elektrodowych, na których detekcja jest dokonywana. Dużym zainteresowaniem cieszą się nanocząstki metali, niemetalu i ich pochodne (np. tlenki). Najczęściej wykorzystywanym materiałem jest złoto. Używa się go zarówno do tworzenia powierzchni elektrodowej, jak i do wzmacniania sygnału impedancyjnego tworząc koniugaty z biomolekułami, jak przeciwciała czy DNA. Głównymi korzyściami wynikającymi z użycia nanomateriałów jest zwiększona powierzchnia elektrody, a więc (teoretycznie) lepsza przewodność elektryczna. Poza klasyczną elektrodopozycją złota, istnieją też metody jego wprowadzania do filmów polimerowych za pomocą technik koloidalnych. Z grupy niemetalicznych nanocząstek najbardziej powszechne są nanocząstki węglowe, a szczególnie nanorurki węglowe CNTs (ang. *Carbon nanotubes*). Są to odmiany alotropowe węgla o strukturze węgla sp^2 zwinięte w kształt tuby. Rozróżnia się nanorurki jednościenne oraz wielościenne. Nanorurki wielościenne mają charakter przewodników, a ich przewodnictwo jest lepsze niż metali. Nanorurki jednościenne mogą zachowywać się jak metale i półprzewodniki, co czasami utrudnia ich użytkowanie jako elektrod sensorycznych. Poza nanorurkami, duże znaczenie mają też nanokartki, czy nanokompozyty węglowe. Te struktury znajdują szerokie zastosowanie w detekcji wielu antygenów za pomocą przeciwciał, komórek rakowych bądź reakcji hybrydyzacji DNA.^{17,18}

Impedancyjne biosensory są coraz częściej używane do kontroli jakości wód, gleby, żywności oraz analizy metabolitów w płynach fizjologicznych. Porównując

je do innych metod analitycznych, cechują się prostotą, szybkością detekcji, znaczną czułością, możliwością miniaturyzacji i stosunkowo niskimi kosztami. Modyfikacje powierzchni dodatkowo pozwalają na osiągnięcie granic wykrywalności i oznaczalności porównywalnych, a nawet lepszych niż w standardowych testach immunologicznych (np. ELISA).

LITERATURA:

- ¹ Cygański, Metody Elektroanalityczne; WNT, Warszawa, 1995, 13-30, 242-251
- ² Scholz, Electroanalytical Methods; Springer, Berlin, 2010, 159-172
- ³ Kiszka, Elektrochemia; WNT, Warszawa, 2001, 256-261
- ⁴ Barsoukov, Impedance Spectroscopy Theory, Experiment and Applications; John Wiley & Sons, Inc., 2005, Hoboken, 16-91
- ⁵ Lasia, Electrochemical Impedance Spectroscopy and its Applications; Springer, New York, 2014, 7-66
- ⁶ J.-T. Liu et al., *Electrochimica Acta*, **2015**, 182, 89–95
- ⁷ R. G. Nuzzo et al., *Journal of American Chemical Society*, **1983**, 105 (13), 4481–4483
- ⁸ Y. Wang et al., *Sensors*, **2012**, 12, 3449–3471
- ⁹ L. Yang, R. Bashir. *Biotechnology Advances*, **2008**, 26, 135-150
- ¹⁰ Bazy CDC: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm> [dostęp 20.06.2018]
- ¹¹ D. Nidzworski et al., *Sci. Rep.*, **2017**, 7, 15707
- ¹² H. Shafiee et al., *Small*, **2013**, 9, 2553–2563
- ¹³ P. Pichetsumthorn et al., *Biosensors and Bioelectronics*, **2012**, 32, **155–162**
- ¹⁴ R. Elshafey et al., *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **2018**, 813, 171–177
- ¹⁵ L. H. J. Raijmakers et al., *Measurement*, **2018**, 123, 26-29
- ¹⁶ H. Piret et al., *Journal of Power Sources*, **2016**, 312, 60-69
- ¹⁷ I. I. Suni, *Trends in Analytical Chemistry*, **2008**, 27, 604-611
- ¹⁸ T. B. Tran et al., *BioChip Journal*, **2016**, 10, 318-330

Emulsje wielokrotne ***Multiple emulsions***

Jakub Tadeusz Zieliński

Politechnika Wrocławska, Wydział Chemiczny, Zakład Technologii i Procesów Chemicznych (Z14)
jakub.zielinski94@gmail.com

Słowa kluczowe: *emulsje wielokrotne, wieloemulsje, systemy kontrolowanego uwalniania leków*

STRESZCZENIE

Praca przedstawia wybrane zagadnienia z zakresu emulsji wielokrotnych, czyli ciekłych układów co najmniej trójfazowych, w których każda kolejna faza zdyspergowana jest w poprzedniej w postaci kropeł. Niniejszy przegląd omawia ich budowę, podział, a także właściwości i zastosowanie. Przedstawione zostały również wady oraz zalety wieloemulsji w porównaniu z emulsjami prostymi, a także dostępne w literaturze metody wytwarzania wieloemulsji.

ABSTRACT

This work presents selected aspects of multiple emulsions – liquid multiphase systems, in which each phase is dispersed in another in form of droplets. This review focuses on structure, classification, properties and application of multiple emulsions. Advantages and disadvantages of multiple emulsions over simple emulsions and formulation methods are also discussed.

WSTĘP

Emulsje to ciekłe układy dyspersyjne, w których w jednej cieczy (zwanej fazą ciągłą lub zewnętrzną) zawieszone są kropelki drugiej cieczy (zwanej fazą rozproszoną lub wewnętrzną), przy czym fazy te są wzajemnie nierozpuszczalne. Podstawowy podział typów emulsji ze względu na ilość faz zdyspergowanych zakłada podział na:

1. emulsje proste (układy dwufazowe), a wśród nich:
 - a. emulsje O/W (olej rozproszony w wodzie) – woda stanowi fazę ciągłą, w której rozproszone są krople oleju,
 - b. emulsje W/O (woda rozproszona w oleju) – olej stanowi fazę ciągłą, w której rozproszone są krople wody,
2. emulsje wielokrotne (układy wielofazowe) zwane również wieloemulsjami, a wśród nich:
 - a. emulsje podwójne W/O/W – woda stanowi globalną fazę ciągłą, w której rozproszone są krople emulsji W/O,
 - b. emulsje podwójne O/W/O – olej stanowi globalną fazę ciągłą, w której rozproszone są krople emulsji O/W,
 - c. inne – układy tworzące bardziej skomplikowane struktury, z większą ilością faz, np. emulsja $O_1/W/O_1/W/O_2$, emulsja $W/O_1/O_2/O_3$.

Układ faz w emulsjach na przykładzie emulsji prostych W/O i O/W, a także emulsji wielokrotnych O/W/O i W/O/W przedstawiono na **schemacie 1**.



Schemat 1. Schematyczne przedstawienie różnych typów emulsji: górny rząd – emulsje proste, dolny rząd – wieloemulsje

Typ otrzymanej emulsji jest jednym z głównych czynników, od których zależą właściwości aplikacyjne emulsji. Zależy on od:

- rodzaju użytego stabilizatora (substancji powierzchniowo czynnej),
- metody emulsyfikacji,
- parametrów fizycznych faz tworzących emulsję,
- stosunku objętościowego faz tworzących emulsję.

Wynika stąd, że przy tym samym składzie i stosunku dwóch faz mających tworzyć docelową emulsję możemy otrzymać za pomocą jednej metody emulsyfikacji zarówno emulsję typu O/W jak i W/O jedynie poprzez zmianę użytego stabilizatora.

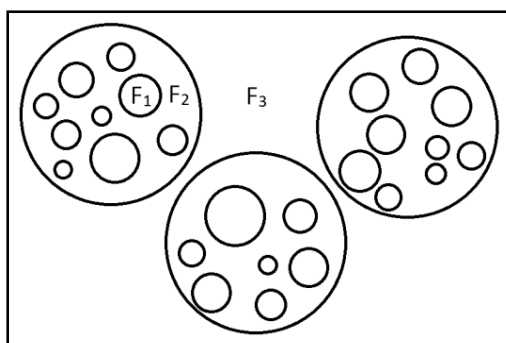
Podobnie, dwa typy emulsji otrzymamy stosując ten sam skład i stosunek dwóch faz mających tworzyć docelową emulsję oraz ten sam stabilizator, ale stosując różne metody emulsyfikacji, itd.

Oprócz typu emulsji bardzo ważnym parametrem wpływającym na właściwości emulsji jest wielkość kropeł fazy zdyspergowanej. Ze względu na średni rozmiar kropeł fazy zdyspergowanej emulsji (d_i) wyróżniamy¹:

- makroemulsje ($d_i > 1 \mu m$),
- emulsje submikronowe ($0,1 \mu m < d_i < 1 \mu m$),
- mikroemulsje ($0,01 \mu m < d_i < 0,1 \mu m$).

BUDOWA EMULSJI WIELOKROTNYCH

Emulsje wielokrotne są układami wielofazowymi, których struktura charakteryzuje się znacznie większym stopniem złożenia od emulsji prostych. Czasem określa się je mianem „emulsji w emulsji” wskazując na ich wielopoziomowy charakter rozproszenia. Do ich opisu najczęściej stosuje się zapis $F_1/F_2/F_3$, gdzie F_1 to najbardziej wewnętrzna faza emulsji (faza rozproszona), F_2 to zdyspergowana faza membranowa, a F_3 to ciągła faza zewnętrzna.² Strukturę emulsji wielokrotnej przedstawiono na **schemacie 2**.



Schemat 2. Struktura emulsji wielokrotnej (F_1 – faza wewnętrzna, F_2 – faza membranowa, F_3 – faza zewnętrzna)

Fazy wodne oraz organiczne w emulsji wielokrotnej mogą:

- być naprzemiennie rozproszone w sobie, np. $O_1/W/O_1/W/O_2$,
- współistnieć ze sobą wykorzystując różnicę w hydrofobowości i hydrofilowości faz, np. $W/O_1/O_2/O_3$.

W zależności od budowy emulsje wielokrotne wykazują odmienne właściwości fizykochemiczne. Są one w głównym stopniu wynikiem polarności fazy zewnętrznej.

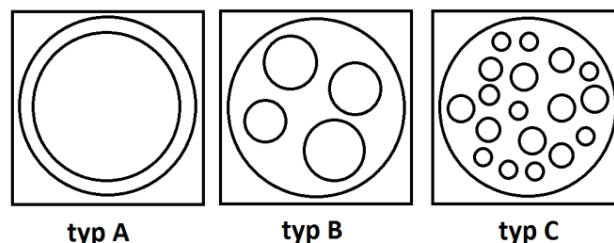
Podział emulsji wielokrotnych

Emulsje wielokrotne możemy podzielić:

1. Ze względu na skład fazy zewnętrznej oraz wewnętrznej³:
 - a. emulsje o różnym składzie – typu $W_1/O/W_2$ lub $O_1/W/O_2$,
 - b. emulsje o takim samym składzie – typu $W/O/W$ lub $O/W/O$.
2. Ze względu na rozmiar i liczbę kropli fazy wewnętrznej⁴:
 - a. typ A – faza wewnętrzna stanowi pojedyncze, duże krople,

- b. typ B – faza wewnętrzna stanowi kilka niedużych kropli,
- c. typ C – faza wewnętrzna stanowi bardzo liczne, małe krople (z reguły wykazują największą stabilność i są uznawane za posiadające lepsze właściwości jako układy do kontrolowanego uwalniania substancji czynnych niż dwa pozostałe typy).

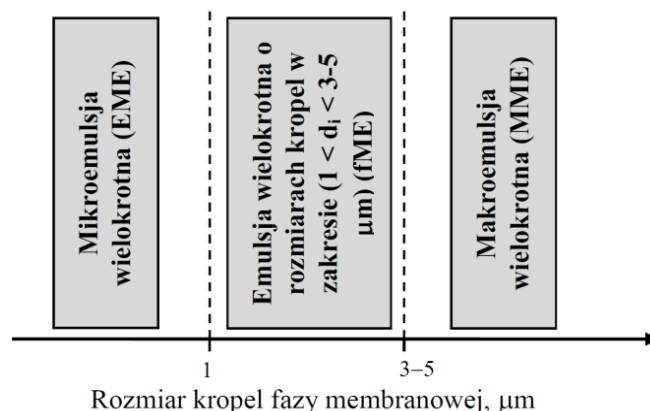
Budowę poszczególnych typów emulsji wielokrotnych przedstawiono na **schemacie 3**.



Schemat 3. Podział wieloemulsji ze względu na rozmiar i liczbę kropli fazy wewnętrznej

3. Ze względu na liczbę faz (rzędowość struktury wewnętrznej):
 - a. struktury I-rzędowe – tradycyjne emulsje proste,
 - b. struktury II-rzędowe – emulsje podwójne,
 - c. struktury III-rzędowe – układy, w których występują trzy fazy kolejno w sobie rozproszone,
 - d. struktury wyższych rzędów – w ogólności dla struktury n -tego rzędu obserwuje się n faz kolejno w sobie zdyspergowanych (wytworzenie struktur o rzędowości większej niż II wymaga precyzyjnych metod zapewniających powtarzalność otrzymywanych rezultatów; z powodu skomplikowania tego procesu emulsje tego typu nie znalazły do tej pory zastosowań przemysłowych).
4. Ze względu na wielkość kropli fazy membranowej⁵:
 - a. makroemulsje wielokrotne (MME) ($d_i > 3-5 \mu\text{m}$),
 - b. emulsje wielokrotne (fME) ($1 \mu\text{m} < d_i < 3-5 \mu\text{m}$),
 - c. mikroemulsje wielokrotne (EME) ($d_i < 1 \mu\text{m}$).

Podział emulsji wielokrotnych ze względu na wielkość kropli fazy membranowej przedstawiono na **schemacie 4**.



Schemat 4. Podział wieloemulsji ze względu na wielkość kropli fazy membranowej

WŁAŚCIWOŚCI EMULSJI WIELOKROTNYCH

Emulsje wielokrotnie, podobnie jak emulsje proste, są termodynamicznie nietrwałymi układami łatwo ulegającymi destabilizacji. Emulsje ulegają rozwarstwieniu dążąc do stanu o możliwie najniższej energii swobodnej w wyniku czego zmieniają się ich właściwości fizyczne. W celu zachowania stanu dyspersji wymagany jest dodatek stabilizatora w postaci związku powierzchniowo czynnego (emulgatora). Stabilizator gromadzi się na granicy faz, w wyniku czego obniża napięcie międzyfazowe i energię swobodną układu. Dzięki temu możliwe jest wytworzenie emulsji stabilnej kinetycznie, czyli emulsji wykazującej wysoką stabilność przez określony, krótki okres czasu.

Podstawowe zalety oraz wady emulsji wielokrotnych w porównaniu do emulsji prostych zostały zestawione w **tabeli 1**.

Tabela 1. Zalety oraz wady wieloemulsji w porównaniu z emulsjami prostymi⁶

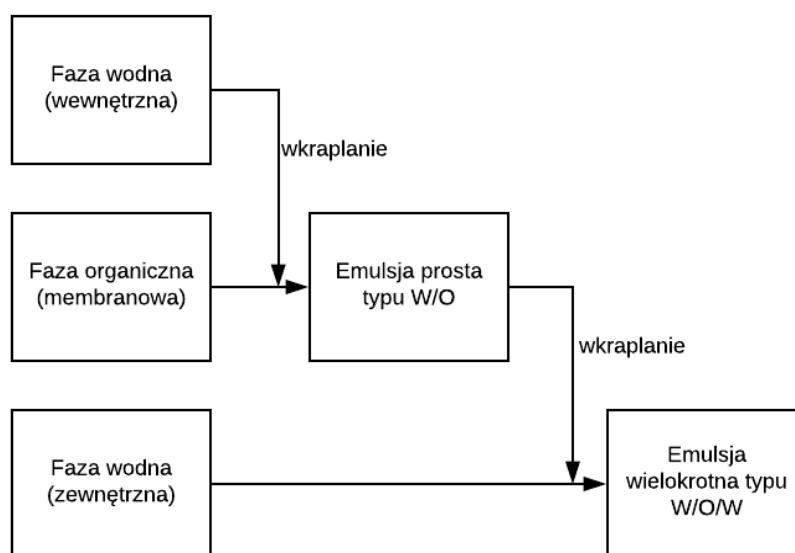
Zalety emulsji wielokrotnych
- fazy wewnętrzne emulsji wielokrotnych, podobnie jak w przypadku emulsji prostych, stanowią dobrze chronione środowisko dla związków wrażliwych na działanie czynników zewnętrznych (np. światło, UV, tlen), co zwiększa stabilność układu, - dzięki obecności dwóch lub więcej faz wewnętrznych mogących charakteryzować się całkowicie odmiennymi właściwościami, wieloemulsje zyskują możliwość zamykania wielu niekompatybilnych ze sobą substancji aktywnych w określonych fazach emulsji, - faza zewnętrzna emulsji wielokrotnej stanowi bardzo dobre środowisko dla związków wrażliwych na podwyższoną temperaturę ze względu na proces technologiczny jej otrzymywania. Zalety te sprawiają, że możliwe jest: - spowolnienie czasu uwalniania substancji czynnej z najbardziej wewnętrznej fazy emulsji wielokrotnej (wytworzenie układów dostarczania substancji czynnej)⁷, - zmniejszenie toksyczności, lotności i palności substancji poprzez zamykanie ich w fazie wewnętrznej emulsji⁸, - maskowanie smaku oraz zapachu niektórych substancji⁹, - zwiększenie trwałości preparatów na bazie wieloemulsji¹⁰,
Wady emulsji wielokrotnych
- większa niestabilność termodynamiczna od emulsji prostych, - bardziej skomplikowany proces technologiczny ich uzyskania względem emulsji prostych, - stosunkowo mały stopień powtarzalności sporządzania układów.

METODY WYTWARZANIA EMULSJI WIELOKROTNYCH

Najpopularniejszą metodą wytwarzania wieloemulsji jest klasyczna metoda dwustopniowa.^{6,11,12} W celu przygotowania wieloemulsji typu W/O/W, najpierw przygotowana jest prosta emulsja typu W/O poprzez stopniowe dodawanie

wewnętrznej fazy wodnej do fazy olejowej zawierającej odpowiednią ilość lipofilowego emulgatora. Emulgator taki powinien charakteryzować się niską wartością HLB (ang. *hydrophilic-lipophilic balance* – parametr opisujący hydrofilowość związku powierzchniowo czynnego), zazwyczaj 3-5. Bardzo ważnym czynnikiem podczas tego etapu jest jak najmniejsze rozdrobnienie fazy wewnętrznej, które w dużym stopniu decyduje o powstaniu emulsji wielokrotnej. Z tego względu zalecane jest homogenizowanie emulsji pierwotnych.⁶

W drugim etapie otrzymana emulsja pierwotna W/O jest dodawana do zewnętrznej fazy wodnej zawierającej odpowiednią ilość hydrofilowego emulgatora (o wysokiej wartości HLB, zazwyczaj 12-16). Etap ten przebiega w temperaturze pokojowej (zwykle 18-20 °C) oraz w warunkach wolnego mieszania (około 50 rpm).⁶ Zbyt intensywne mieszanie może prowadzić do koalescencji kropeł dwóch faz wodnych obecnych w układzie (fazy wewnętrznej emulsji pierwotnej oraz zewnętrznej fazy ciągłej) co prowadziłoby do zniszczenia struktury wieloemulsji i zamiany w emulsję prostą. Ideę dwustopniowego procesu wytwarzania emulsji wielokrotnej przedstawiono na **Schemacie 5**.



Schemat 5. Metoda dwustopniowego otrzymywania emulsji wielokrotnych na przykładzie emulsji W/O/W.

Analogicznie do przygotowania wieloemulsji typu O/W/O metodą dwuetapową należy najpierw przygotować emulsję O/W, którą następnie dodaje się do zewnętrznej fazy olejowej. Do powyższej metody opracowane zostały również modyfikacje ułatwiające powstawanie wieloemulsji takie jak np. etap „wstępnej emulsyfikacji”¹¹, czy też prowadzenie procesu z zastosowaniem membran.¹³

Emulsje wielokrotne można także wytwarzać poprzez emulsyfikację w mikrokanałach.¹⁴ Jest to również metoda dwustopniowa, której pierwszym etapem jest wytworzenie emulsji prostej za pomocą metod klasycznych. W drugim etapie natomiast wytworzona emulsja prosta jest wprowadzana do układu z fazą ciągłą

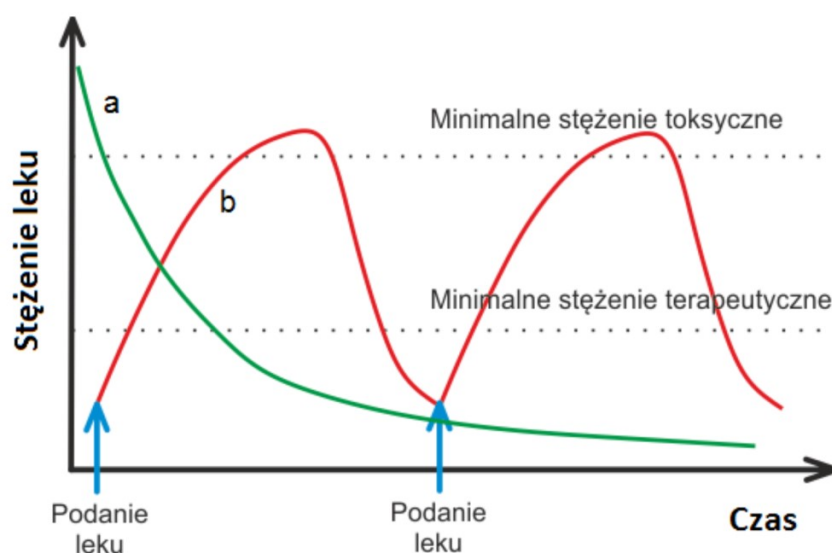
za pomocą mikrokanałów o różnej geometrii. Odmianą tej metody może być sposób, w którym pierwszy etap wytworzenia emulsji prostej także przebiega w mikrokanałach (otrzymuje się w ten sposób monodispersyjną emulsję prostą).

Innymi metodami wytwarzania wieloemulsji są:

- mikroprzepływ trzech strumieni¹⁵ – wytworzenie emulsji wielokrotnej w wyniku kontaktu płynących współprądowo fazy ciągłej oraz wewnętrznej, a także płynącej przeciwprądowo fazy zewnętrznej,
- rozpylanie elektrostatyczne¹⁶ – rozpylanie dwóch mikrostrumieni w ciągłym medium,
- inwersja faz¹⁷ – proces polegający na wytworzeniu stabilnej formy emulsji wielokrotnej w punkcie inwersji faz poprzez dodatek fazy ciągłej emulsji pierwotnej w obecności surfaktantów niejonowych,
- emulsyfikacja w przepływie helikoidalnym¹⁸ – przepływ trzech strumieni w szczeliny pierścieniowej pomiędzy dwoma cylindrami – ruchomym oraz nieruchomym,
- samorzutna emulsyfikacja¹⁹ – proces wykorzystujący naturalne cechy składników, nie wymaga doprowadzenia energii do układu.

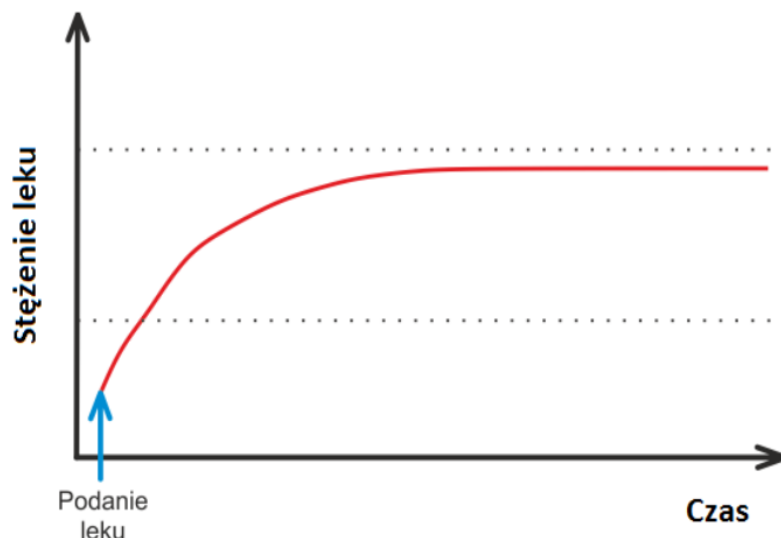
ZASTOSOWANIE EMULSJI WIELOKROTNYCH

Emulsje wielokrotne najszerzej wykorzystywane są w przemyśle farmaceutycznym, gdzie pełnią rolę systemów do kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej.^{11,20} Zadaniem tych układów jest zmiana profilu stężenia leku w organizmie tak, aby jak najdłużej znajdowało się ono w tzw. „oknie terapeutycznym”, czyli powyżej minimalnego stężenia terapeutycznego, ale poniżej minimalnego stężenia toksycznego²¹. Typowe zależności stężenia substancji aktywnej w organizmie od czasu dla klasycznych form podawania leku – dożylnego oraz doustnego przedstawiono na **schemacie 6**.



Schemat 6. Zależność stężenia leku w organizmie od czasu dla podania leku a) dożylnie, b) doustnie²¹

Jak widać w obu przypadkach stężenie leku utrzymuje się w oknie terapeutycznym jedynie przez krótki okres czasu. Dąży się do zmiany tego stanu rzeczy poprzez projektowanie i tworzenie nowoczesnych leków opartych na układach z kontrolowanym uwalnianiem substancji aktywnej. Po podaniu takiego leku czasowa zależność stężenia substancji aktywnej w organizmie mogłaby wyglądać tak jak przedstawiono na **schemacie 7**.



Schemat 7. Wyidealizowana zależność stężenia leku w organizmie uwalnianego z systemu kontrolowanego uwalniania leku²¹

PODSUMOWANIE

Emulsje wielokrotne są bardzo atrakcyjnymi układami znajdującymi zastosowanie m.in. w przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym, spożywczym oraz w ochronie odpowiednio zaprojektować i dostosować do wymagań stawianych układowi. Funkcjonalność ta wynika z obecności w jednym układzie wielu faz, z których część jest powinowatych. Umożliwia to m.in. wprowadzenie do układu substancji czynnych (które w typowych emulsjach mogłyby się wzajemnie wykluczać), czy też ścisłą kontrolę dawki oraz czasu uwalniania substancji z wewnętrznych faz emulsji wielokrotnej.

Niestety jednak wytworzenie emulsji wielokrotnych wiąże się z wieloma problemami. Głównymi z nich są łatwo zachodzące procesy destabilizacji emulsji wielokrotnych oraz trudność otrzymania układów o odpowiednim stopniu powtarzalności właściwości wytworzonych układów, co jest niezbędne zwłaszcza w przypadku przemysłu farmaceutycznego.

Wady te sprawiają, że niezbędny jest dalszy rozwój metod wytwarzania wieloemulsji. Poszukuje się obecnie sposobów, które pozwolą uzyskać produkt spełniający specyficzne wymagania (np. wieloemulsje monodispersyjne lub o określonym rozmiarze kropeł) przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej wydajności i powtarzalności procesu oraz niskich nakładach energetycznych.

LITERATURA:

- ¹ J. Goodwin, *Colloids and interfaces with surfactants and polymers: and introduction*; John Wiley & Sons, Chichester, 2004.
- ² A. Markowska-Radowska, *Mechanizmy dyfuzji i fragmentacji w procesie uwalniania składnika z emulsji wielokrotnych*; Rozprawa Doktorska, Warszawa, 2012.
- ³ E. Sheppard, *Journal of Colloid and Interface Science*, **1977**, 62, 564-565.
- ⁴ A. T. Florence, *Journal of Colloid and Interface Science*, **1981**, 79, 243-256.
- ⁵ A. J. Khopade, *Drug Delivery*, **2000**, 7, 105-112.
- ⁶ O. Malinowska, *Świat Przemysłu Kosmetycznego*, **2011**, 4, 30-31.
- ⁷ I. Negut, *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*; Elsevier, 2017.
- ⁸ E. Dłuska, *Nanomedicine*, **2017**, 18, 2183-2197.
- ⁹ G. Muschiolik, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **2007**, 12, 213-220.
- ¹⁰ V. Eisinaite, *Food Research International*, **2018**, 106, 722-728.
- ¹¹ V. R. Sinha, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2002**, 64, 191-199.
- ¹² S. Matsumoto, *Journal of Colloid and Interface Science*, **1976**, 57, 353-361.
- ¹³ Y. Mine, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **1996**, 6, 261-268.
- ¹⁴ T. Nisisako, *Chemical Engineering & Technology*, **2008**, 31, 1091-1098.
- ¹⁵ A. S. Utada, *Science*, **2005**, 308, 537-541.
- ¹⁶ Á. G. Marín, *Physical Review Letters*, **2007**, 98, 014502-1- 014502-4.
- ¹⁷ J. Allouche, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2003**, 42, 3982-3988.
- ¹⁸ S. Wroński, PL Patent 208325, 2005.
- ¹⁹ M. J. Devani, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2004**, 56, 307-316.
- ²⁰ A. Metera, *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, **2017**, 5, 305-310.
- ²¹ P. Nakielski, *Systemy uwalniania leków oparte na nanowłóknach*; Polska Akademia Nauk, Warszawa, 2015.

INDEKS AUTORÓW:

Ciesielski Witold	88
Cieślak Maciej	6, 42
Dziąbowska Karolina	98
Fajkiel Anna	6
Festinger Natalia	88
Filipczak Paulina	6
Firganek Daniel	98
Galek Mariusz	50
Handzlik Gabriela	6
Jakubczyk Dorota	76
Fajkis Nikola	50
Kostrzewa Tomasz	6
Makowska Hanna	6, 20
Metelka Radovan	88
Morawska Kamila	88
Ossowski Tadeusz	98
Piechocka Justyna	6
Skarbek Małgorzata	6
Smarzewska Sylwia	88
Stasiewicz Piotr	6
Swebocki Tomasz	6, 98
Wcisło Anna	98
Witek Ewa	50
Zieliński Jakub Tadeusz	113