

AKADEMIA im. JANA DŁUGOSZA W CZĘSTOCHOWIE



Wydział Matematyczno-Przyrodniczy

Dr Tomasz Girek

Autoreferat

Polimery cyklodekstrynowe sieciowane przy pomocy bezwodników
kwasów dikarboksylowych – struktura i zastosowanie

Częstochowa, 2014

Spis treści

1.	Imię i Nazwisko.....	3
2.	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania	3
3.	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
4.	Wskazanie osiągnięcia naukowego	4
4.1.	Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:	4
4.2.	Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:	4
4.3.	Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:	7
4.4.	Cel badań i omówienie najważniejszych wyników.....	16
4.5.	Podsumowanie najważniejszych osiągnięć badawczych w cyklu prac habilitacyjnych.	39
4.6.	Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.	39
4.7.	Spis literatury cytowanej w powyższym rozdziale (z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego – [H1-H14]).....	42

1. Imię i Nazwisko

Tomasz Girek

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania

Stopień magistra chemii w specjalności nauczycielskiej uzyskałem w 1987 roku na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Częstochowie. Temat mojej pracy magisterskiej: „**N-podstawione pochodne układów azaaromatycznych i ich reaktywność**”. Promotor - dr Teresa Zujewska

Stopień doktora nauk chemicznych uzyskałem w 1994 roku na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego, na podstawie pracy doktorskiej: „**Reakcje cyklizacji pochodnych diazafenantrenów**”, której promotorem była Pani Prof. dr hab. Wanda Śliwa

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1994.10.01 – nadal	adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej Instytutu Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Częstochowie (od 1.10.2004 roku Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie)
1987.10.01 – 1994.09.30	asystent w Zakładzie Chemii Organicznej Instytutu Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Częstochowie
1987.03.06 – 1987.09.30	stażysta w Zakładzie Chemii Organicznej Instytutu Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Częstochowie

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz 595 ze zm.):

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Polimery cyklodekstrynowe sieciowane przy pomocy bezwodników kwasów dikarboksylowych – struktura i zastosowanie.

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

Poniższe zestawienie obejmuje cykl 14 publikacji wchodzących w zakres niniejszej rozprawy habilitacyjnej [H1-H14], są to prace poświęcone w większości polimerom cyklodekstrynowym sieciowanym przy pomocy bezwodników kwasów dikarboksylowych oraz jedna praca nakreślająca dalszy kierunek prowadzenia moich badań naukowych poświęconych koniugatam cyklodekstrynowo-białkowym, który to temat jest obecnie przeze mnie rozwijany.

Prace zostały przedstawione w kolejności ich omawiania w poniższym autoreferacie.

[H1] **Tomasz Girek**, Dong-Hoon Shin, Seung-Taik Lim; *Polymerization of β -cyclodextrin with maleic anhydride and structural characterization of the polymers*, Carbohydrate Polymers, 2000, 42, (1), 59–63. (IF=1,184)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez, samodzielnym wykonaniu wszystkich pomiarów mas cząsteczkowych otrzymanych próbek przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI-MALLS, dokonaniu pełnej analizy widm HNMR, interpretacji wyników badań, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

[H2] J.-K. Choi, **T. Girek**, D.-H. Shin, S.-T. Lim; *Structural and physical characterization of octenylsuccinyl β -cyclodextrin*; Carbohydrate Polymers 2002, 49, 286-296 (IF=1,655)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, pomocy w wykonaniu syntez oraz pomiarów mas cząsteczkowych otrzymanych próbek przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI-MALLS, dokonaniu analizy widm NMR, częściowej interpretacji wyników badań, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

[H3] W. Śliwa, **T. Girek**; *Metallocyclodextrins and related species*; Heterocycles, 2003, 60, 2147 (IF=1,082)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dokonaniu przeglądu literaturowego, częściowym dokonaniu analizy zebranego materiału, napisaniu niektórych podrozdziałów manuskryptu, oraz wykonaniu wszystkich schematów. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

[H4] **T. Girek**, C.A. Kozłowski, J. J. Kozioł, W. Walkowiak, I. Korus, *Polymerisation of β -cyclodextrin with succinic anhydride. Synthesis, characterization, and ion flotation of transition metals*, Carbohydrate Polymers, 2005, 59, 211-215 (IF=1,583)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu części badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez, pomocy w wykonaniu pomiarów mas cząsteczkowych otrzymanych próbek przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI oraz współudziale w wykonaniu eksperymentów związanych z wykorzystaniem otrzymanych polimerów w procesach flotacji jonowej, dokonaniu interpretacji wyników chromatografii, dokonaniu analizy widm NMR, częściowej interpretacji wyników badań, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

[H5] W. Śliwa, **T.Girek**, J.J.Kozioł; *Cyclodextrin oligomers*; Current Organic Chemistry, 2004, 8, 1445-1462 (IF=2,775)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dokonaniu przeglądu literaturowego, częściowym dokonaniu analizy zebranego materiału, napisaniu niektórych podrozdziałów manuskryptu, oraz wykonaniu wszystkich schematów. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

[H6] C. A. Kozłowski, **T. Girek**, W. Walkowiak, J. Kozłowska, *The effect of β -CD polymers structure on the efficiency of copper (II) ion flotation*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2006, 55 (1-2), 71-77 (IF=1,251)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu części badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez, wykonaniu pomiarów mas cząsteczkowych otrzymanych próbek przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI oraz współudziale w wykonaniu eksperymentów związanych z wykorzystaniem otrzymanych polimerów w procesach flotacji jonowej, dokonaniu interpretacji wyników chromatografii, dokonaniu analizy widm NMR, częściowej interpretacji wyników badań, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

[H7] W. Sliwa, **T. Girek**; *Noncovalently-bound Cyclodextrin Dimers and related compounds*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, 41, 1343-1361 (IF=0,134)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dokonaniu przeglądu literaturowego, częściowym dokonaniu analizy zebranego materiału, napisaniu niektórych podrozdziałów manuskryptu, oraz wykonaniu wszystkich schematów. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

[H8] C.A. Kozłowski, **T. Girek**, W. Walkowiak, J. J. Kozioł, *Application of hydrophobic β -cyclodextrin polymer in separation of metal ions by plasticized membranes*, Separation and Purification Technology, 2005, 46, 136-144. (IF=1,752)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu części badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez próbek polimerów, wykonaniu pomiarów mas cząsteczkowych otrzymanych próbek przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI oraz współudziale w wykonaniu eksperymentów związanych z wykorzystaniem otrzymanych polimerów

w procesach otrzymywania membran, dokonaniu interpretacji wyników chromatografii, dokonaniu analizy widm NMR, częściowej interpretacji wyników badań, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

[H9] C.A. Kozłowski, W. Walkowiak, **T. Girek**, *Modified cyclodextrin polymers as selective ion carriers for Pb(II) separation across plasticized membranes*, Journal of Membrane Science, 2008, 310(1+2), 312-320 (IF=3,247)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu części badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez próbek polimerów, wykonaniu pomiarów mas cząsteczkowych otrzymanych próbek przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI oraz współdziałanie w wykonaniu eksperymentów związanych z wykorzystaniem otrzymanych polimerów w procesach otrzymywania membran, dokonaniu interpretacji wyników chromatografii, dokonaniu analizy widm NMR, częściowej interpretacji wyników badań, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

[H10] **T. Girek**, W. Ciesielski, *Polymerization of β -cyclodextrin with maleic anhydride along with thermogravimetric study of polymers*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2011, 69(3-4), 445-451 (IF=1,399)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez próbek polimerów, współwykonaniu pomiarów termogravimetrycznych z wykorzystaniem analizatora termicznego STA 409 firmy NETSCH, dokonaniu interpretacji wyników badań DSC-TG-DTG oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

[H11] **T. Girek**, W. Ciesielski, *Polymerization of β -cyclodextrin with succinic anhydride and thermogravimetric study of the polymers*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2011, 69(3-4), 439-444 (IF=1,399)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, samodzielnym wykonaniu wszystkich syntez próbek polimerów, współwykonaniu pomiarów termogravimetrycznych z wykorzystaniem analizatora termicznego STA 409 firmy NETSCH, dokonaniu interpretacji wyników badań DSC-TG-DTG, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

[H12] **Girek, T.:** *Cyclodextrin-based rotaxanes*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2012, 74(1-4), 1-21 (IF=1,399)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dokonaniu przeglądu literaturowego, dokonaniu analizy zebranego materiału, napisaniu manuskryptu, oraz wykonaniu wszystkich schematów. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

[H13] **Girek, T.:** *Cyclodextrin-based polyrotaxanes*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2013, 76, 237-252 (IF=1,399)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dokonaniu przeglądu literaturowego, dokonaniu analizy zebranego materiału, napisaniu manuskryptu, oraz wykonaniu wszystkich schematów. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

[H14] **Girek T.,** Goszczynski T., Girek B., Ciesielski W., Boratynski J., Rychter P.: *β -Cyclodextrin/protein conjugates as a innovative drug systems: synthesis and MS investigation*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry., 2013, 75 293-296 (IF=1,399)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu części badań, samodzielnym wykonaniu syntez pochodnych cyklodekstrynowych, dokonaniu analizy widm NMR i MS, częściowej interpretacji wyników badań, oraz współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Prace oznaczone [H1-H14](#) w poniższym opracowaniu odnoszą się do spisu prac podanego w pkt 4.2

Wprowadzenie

Po powrocie ze stażu naukowego w Japonii, rozpocząłem poszukiwania nowych obszarów wiedzy chemicznej, w której mógłbym rozwijać swoje zainteresowania naukowe. Zdobyte doświadczenie postanowiłem wykorzystać w kierunku badań prowadzonych nad produktami pochodzenia naturalnego. W celu zdobycia odpowiedniej wiedzy i doświadczenia w pracy nad układami cyklodekstrynowymi pojawiła się możliwość wyjazdu na roczny staż naukowy do Graduate School of Biotechnology, Korea University w Seoulu w Korei Południowej, do pracy w grupie badawczej prof. Seung-Taik Lima. Praca w zespole Profesora umożliwiła mi też zdobycie doświadczenia w badaniach biotechnologicznych nad naturalnymi polimerami węglowodanowymi, w szczególności w poznaniu wielu technik chromatograficznych w tym techniki oznaczania mas cząsteczkowych polimerów skrobiowych i cyklodekstrynowych z wykorzystaniem chromatografii HPLC-SEC-RI-MALLS.

Od tego czasu cyklodekstryny, ich modyfikacje oraz możliwość polimeryzacji i wykorzystania polimerów cyklodekstrynowych stanowią moje główne zainteresowanie naukowe.

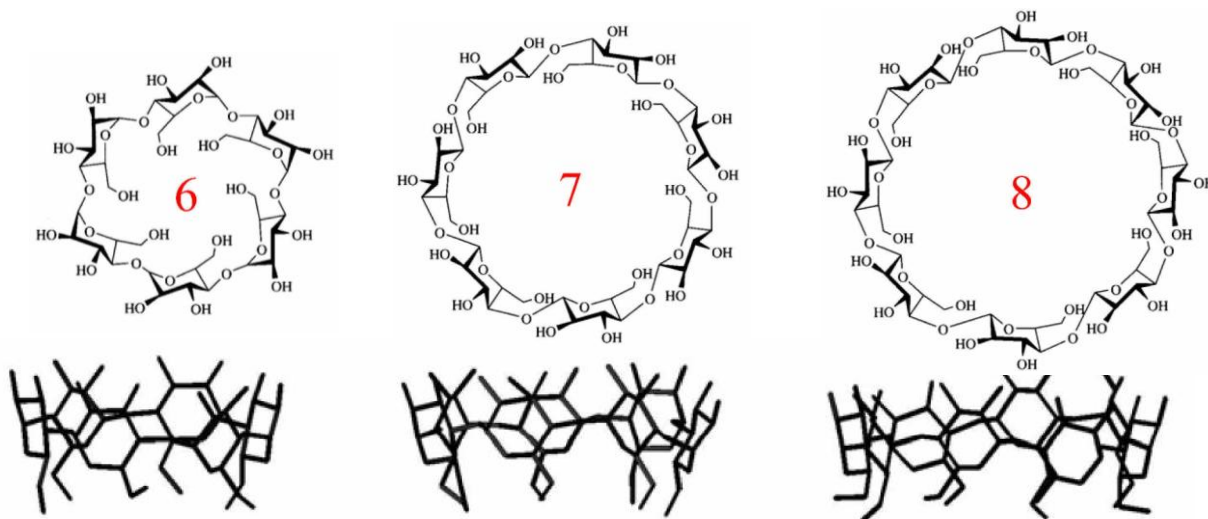
Cyklodekstryny – podstawowe wiadomości

Cyklodekstryny to bardzo kuszące dla nauki oraz wszelkiego przemysłu cząsteczki; są ciekawe dla badania samego w sobie, a także znajdują wiele zastosowań w różnych dziedzinach nauki i techniki, np.: farmacji i medycynie, przemyśle spożywczym, kosmetycznym i rolniczym, w różnych dziedzinach ochrony środowiska i biotechnologii. Są to związki pochodzenia naturalnego; otrzymywane ze skrobi w prostym procesie enzymatycznym. Obecnie są produkowane w dużej ilości (wielu tysięcy ton rocznie) przy wykorzystaniu technologii przyjaznych dla środowiska. Ich właściwości chemiczne mogą być w prosty sposób, a jednocześnie w znacznym stopniu, modyfikowane. W chwili obecnej ewentualna toksyczność ma drugorzędne znaczenie i może być wyeliminowana przez odpowiednią modyfikację lub odpowiednie zastosowanie. Cyklodekstryny mogą być spożywane przez ludzi jako dodatki do żywności, leków i kosmetyków. Istnieje już wiele komercyjnych produktów wykorzystujących cyklodekstryny.

Do cyklodekstryn, oprócz trzech znanych i otrzymywanych na skalę przemysłową związków zalicza się także wiele rzadkich, większych, a także mniejszych cyklicznych oligosacharydów.

Trzy główne cyklodekstryny są to krystaliczne, jednorodne, niehygroskopijne substancje, które mają kształt torusa, są to makropierścienie zbudowane z jednostek glukopiranozy.

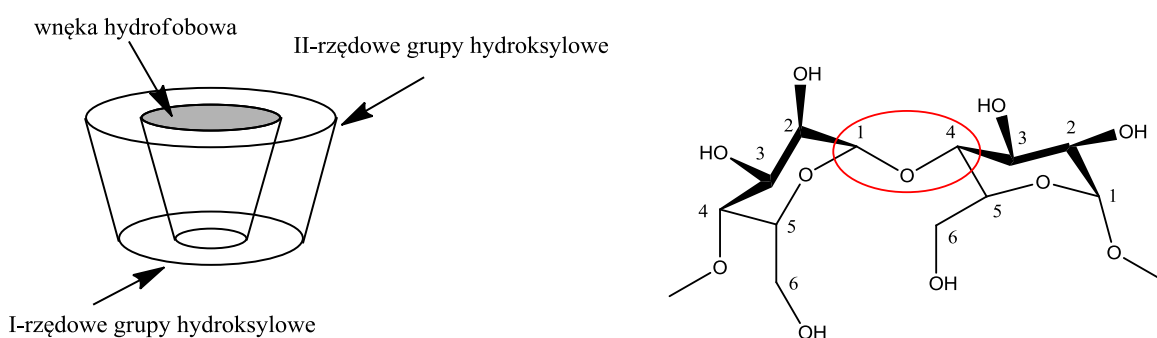
- α -cyklodekstryna, (Schardinger's α -dextrin, cyclomaltohexaose, cyclohexaglucan, cyclohexaamylose, α -CD, ACD, C6A) zawiera 6 jednostek glukopiranozy,
- β -cyklodekstryna (Schardinger's β -dextrin, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucan, cycloheptaamylose, β -CD, BCD, C7A) zawiera 7 jednostek glukopiranozy,
- γ -cyklodekstryna (Schardinger's γ -dextrin, cyclomaltooctaose, cyclooctaglucan, cyclooctaamylose, γ -CD, GCD, C8A) zawiera 8 jednostek glukopiranozy.



Pierścień cyklodekstryny jest w rzeczywistości cylindrem, a lepiej można powiedzieć stożkowym cylindrem, choć wydaje się, że lepiej charakteryzuje je nazwa „donica”, „pączek” lub „wieniec w kształcie ściętego stożka”. Atomy wodoru, oraz atomy tlenu wiązania glikozydowego są skierowane do środka wnęki. Niewiążące pary elektronowe glikozydowych atomów tlenu są tym bardziej skierowane do wnętrza cząsteczki nadając jej pewnych cech zasady Lewisa, ma to duże konsekwencje w tworzeniu kompleksów inkluzyjnych, w których cyklodekstryny są wykorzystywane jako cząsteczki gospodarza.

Poszczególne cząsteczki glukopiranozy są połączone ze sobą wiązaniami 1-4-glikozydowymi.

Jednocześnie wszystkie drugorzędowe grupy hydroksylowe są umieszczone po jednej stronie torusa (szerszej), a pierwszorzędowe grupy hydroksylowe są umieszczone po przeciwnej stronie (węższej).



Właściwości fizykochemiczne cyklodekstryny są znane i szeroko opisane w różnego rodzaju źródłach[1-18]

Na uwagę jednak zasługuje nietypowa rozpuszczalność cyklodekstryny w wodzie. W temperaturze pokojowej rozpuszczalność dla poszczególnych cyklodekstryn przedstawia się następująco: α -CD = 14,5g/100ml; β -CD = 1,85 g/100ml; γ -CD = 23,2 g/100ml wody. Wyjaśnienie dla nietypowej rozpuszczalności β -CD znajdujemy w możliwości tworzenia wiązań wodorowych wewnątrz- i międzycząsteczkowych przez poszczególne cyklodekstryny.

Grupa hydroksylowa C-2-OH jednej jednostki glukopiranozy może tworzyć wiązanie wodorowe z grupą hydroksylową C-3-OH sąsiednich jednostek glukopiranozy. Dzięki temu mechanizmowi, wokół cząsteczki cyklodekstryny tworzy się pas wiązań wodorowych co nadaje sztywność całej cząsteczce. Te wewnątrzcząsteczkowe wiązania są prawdopodobnie odpowiedzialne za małą rozpuszczalność β -CD. Pas wiązań wodorowych w cząsteczce α -CD składa się tylko z czterech wiązań przez co jedna jednostka glukopiranozy nie ma możliwości utworzenia wiązań, więc grupy OH mogą brać udział w procesie rozpuszczania w wodzie tworząc międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. Natomiast γ -CD będąca ze względu na swoją wielkość jako najbardziej elastyczna, jest także najbardziej rozpuszczalna [3]

β -cyklodekstryna rozpuszcza się relatywnie dobrze w glicerynie (43 g β -cyklodekstryny w 100 ml gliceryny w 25 °C) a także w niektórych rozpuszczalnikach aprotowych takich jak dimetyloformamid (DMF) czy dimetylosulfotlenek (DMSO).

Zastosowanie β -CD (najpopularniejszej i jednocześnie najtańszej) można rozszerzyć przeprowadzając modyfikacje I i II rzędowych grup hydroksylowych. W ten sposób można spowodować wzrost „elastyczności” cząsteczki, a przede wszystkim w prosty sposób rozwiązać problem słabej rozpuszczalności. Można przeprowadzić na przykład metylowanie lub hydroksyalkilowanie dowolnych grup -OH. Powstające pochodne β -CD wykazują o wiele lepszą rozpuszczalność od cyklodekstryn macierzystych [18].

Modyfikacje cyklodekstryn

Proces modyfikacji cyklodekstryn jest dla chemika wyzwaniem i okazją do otrzymania nowych i interesujących pochodnych. Może on być jednak, ze względu na obecność hydrofobowej wnęki i dużej liczby grup hydroksylowych, dość skomplikowany.

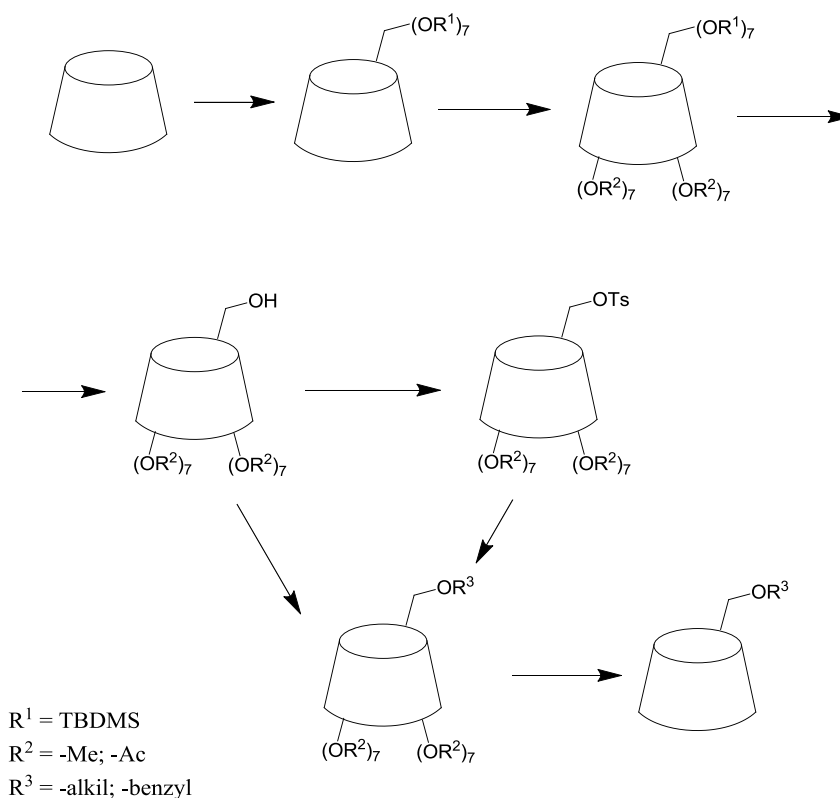
Grupy -OH, znajdujące się w pozycjach „2”, „3” oraz „6” konkurują między sobą w reakcjach z różnymi substancjami, co sprawia że selektywna modyfikacja staje się niezwykle trudna. Z kolei hydrofobowa wnęka posiada tendencję do kompleksowania reagentów, co zmienia w nieoczekiwany sposób ich reaktywność [14].

Istnieje wiele przyczyn, dla których przeprowadza się modyfikacje cyklodekstryn, np. osiągnięcie rozpuszczalności w pożądanym rozpuszczalniku, czy też umożliwienie obserwacji modelowych reakcji katalizowanych enzymatycznie. Strategia modyfikacji zależy od przeznaczenia produktu końcowego. Chemiczne modyfikacje cyklodekstryn przyczyniają się do zmian w ich właściwościach, co niejednokrotnie zwiększa ich przydatność w przemyśle i szczególnie w badaniach nad nowymi preparatami farmaceutycznymi [19-22] lub sztucznymi enzymami [23-25]

Istnieje wiele metod selektywnej modyfikacji cyklodekstryn, jednak większość z nich sprowadza się do zastosowania jednej z trzech ogólnych metod [14]:

Metoda „*inteligentna*”; produkt otrzymuje się w wyniku możliwie najkrótszej ścieżki reakcji. Jest to metoda „czysta” i bardzo skuteczna, jednak bardzo rzadko stosowana, bo niewiele substratów użytych do modyfikacji może tworzyć stabilne i dobrze zorientowane kompleksy typu gość-gospodarz z cząsteczką cyklodekstryny. Przykładem takiej reakcji jest tosyłowanie II-rzędowych grup hydroksylowych w pozycji „2” Produkt ten otrzymano w reakcji β -cyklodekstryny z tosyłaniem *m*-nitrofenolu. W reakcji tej wykorzystano zdolność kompleksowania cyklodekstryny, przez co grupa tosyłowa kierowana jest w pozycje drugorzędowe. Dzięki temu reakcja nie przebiegła na pierwszorzędowym obrzeżu, na których tendencyjnie do nich dochodzi.

Metoda „*długa*”; jest to seria reakcji polegających na zabezpieczeniu i odbezpieczeniu poszczególnych grup -OH, prowadzona w celu selektywnego podstawienia wybranych pozycji. Ta metoda służy głównie do alkilowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych [26].



Trzecia stosowana w modyfikacji cyklodekstryn metoda nosi nazwę „*młota kowalskiego*” – „*Sledgehammer*”; dzięki tej metodzie cyklodekstryna reaguje z różnymi związkami „na ślepo”, dając mieszaninę produktów, z której następnie spośród innych izomerów i/lub homologów można wyizolować pożądany produkt za pomocą metod chromatograficznych. Jako doskonały przykład może posłużyć reakcja ditosylowania drugorzędowych grup hydroksylowych cyklodekstryny. W tym przypadku chlorek tosyłu reaguje z cyklodekstryną, a następnie uzyskuje się mieszaninę produktów, którą rozdziela się na składniki za pomocą HPLC.

Poprzez zastosowanie odpowiednich warunków reakcji i wykorzystanie niewielkich różnic we właściwościach chemicznych grup hydroksylowych I i II-rzędowych, można przewidywać i dzięki temu w pewien sposób kontrolować przebieg modyfikacji cyklodekstryn.

Spośród trzech rodzajów grup -OH występujących w cyklodekstrynach, te obsadzone w pozycjach „6” są najbardziej zasadowe (często także nukleofilowe), a te obsadzone w pozycjach „2” wykazują najbardziej kwasowy charakter.

Pozycje „3” są najbardziej niedostępne. W normalnych warunkach elektrofili atakuje pozycje „6”.

Interesującą właściwością CD, jest zdolność do tworzenia kompleksów, można tę właściwość wykorzystać w celu ich modyfikacji.

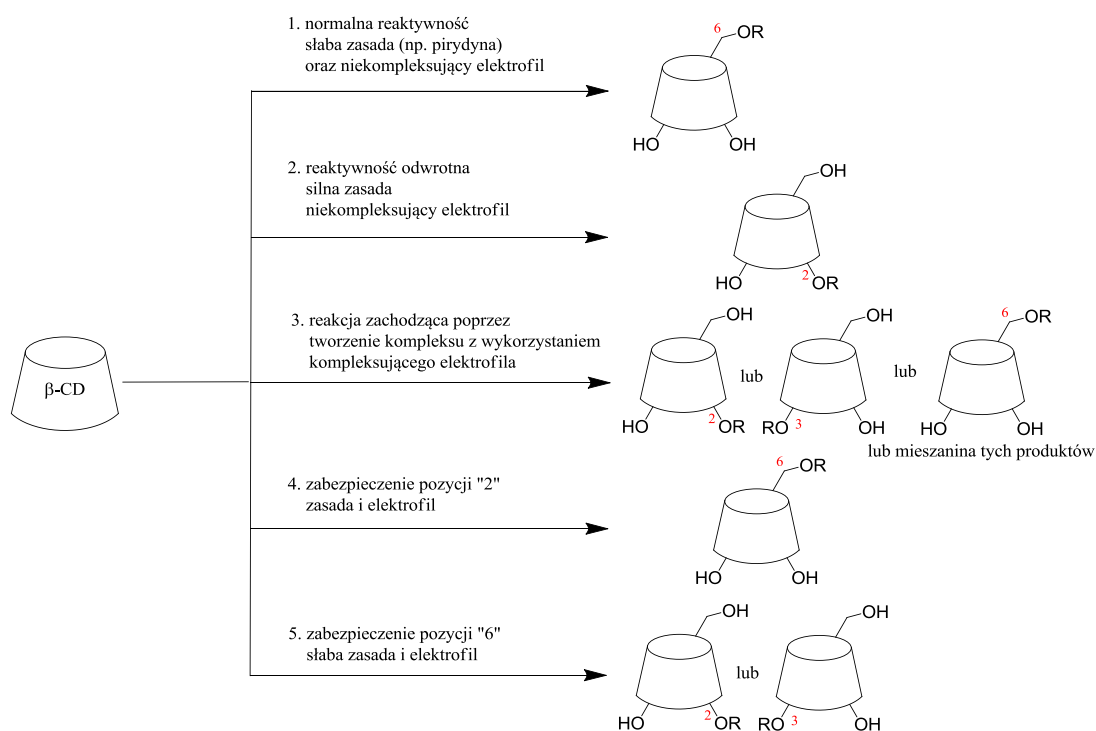
Jeżeli elektrofiliowy reagent utworzy kompleks z cyklodekstryną, wówczas orientacja tego reagenta wewnątrz kompleksu pociągnie za sobą konieczność wprowadzenia dodatkowego czynnika, dzięki któremu możliwe będzie określenie charakteru produktu.

Aby uniknąć komplikacji związanych z „uwieżeniem” reagenta we wnęce cyklodekstryny, należy zabezpieczyć jedne grupy -OH i skierować reagent wyłącznie do innych grup -OH.

Na przykład, przy pomocy jednego reagenta zabezpieczamy pozycję „2”, a za pomocą drugiego kierujemy elektrofila w pozycję „6”.

Podobnie zabezpieczenie pierwszorzędowego obrzeża umożliwia atakującemu elektrowi skierowanie swego działania wyłącznie na grupę hydroksylową obsadzoną w pozycji „2”.

Ogólny schemat możliwości modyfikacji cyklodekstryn przedstawia poniższy rysunek:



Polimery cyklodekstrynowe

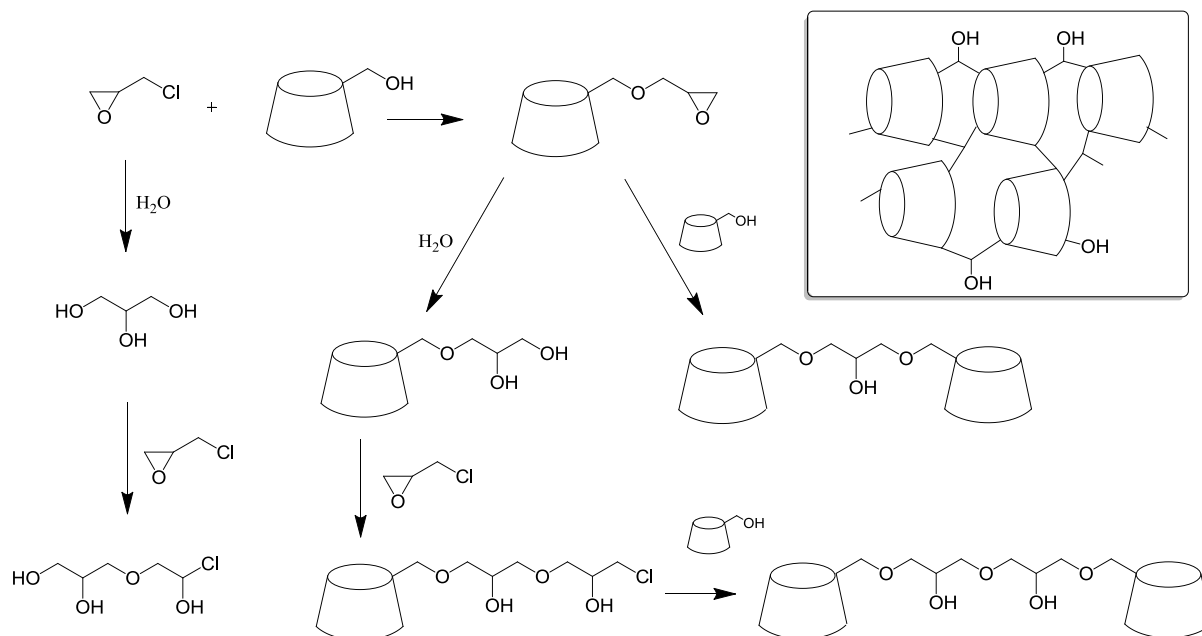
Polimery cyklodekstrynowe są pochodnymi cyklodekstryn, charakteryzującymi się dużym ciężarem cząsteczkowym, przekraczającym 3000Da. W czasie polimeryzacji niektórych pochodnych cyklodekstrynowych powstają homopolimery. Kopolimery natomiast powstają wskutek reakcji z bi- lub polifunkcyjnym związkiem, charakteryzującym się możliwością sprzęgania z grupami hydroksylowymi cyklicznej dekstryny. Te ostatnie nazywane są również „żywicą cyklodekstrynową”. Do określonego ciężaru cząsteczkowego polimery są rozpuszczalne w wodzie. Wzrost masy cząsteczkowej oraz stopnia usieciowania prowadzi do powstania nierozpuszczalnej struktury żelowej [27-31]

Model polimerów cyklodekstrynowych opiera się na reaktywności grup OH, lub na ich właściwościach do tworzenia kompleksów gość-gospodarz z łańcuchami polimerowymi lub z łańcuchami bocznymi szkieletu polimerowego na skutek sił hydrofobowych. Można

przewidzieć, że takie układy można wykorzystać do konkretnych zastosowań np. w procesach rozdzielania, katalizy i kontrolowanego uwalniania związków aktywnych biologicznie.

W ostatnich latach, CD i ich pochodne zostały wielokrotnie wykorzystane, jako monomery do budowy wielu różnych sieci polimerowych i ich zespołów. Materiały polimerowe, w tym, hydrożele, nanomateriały i micelle, są często badane przez koncerny farmaceutyczne i biomedyczne w kierunku ich zastosowań do uwalniania i ukierunkowanego dostarczania substancji bioaktywnych (np. leków o niskiej masie cząsteczkowej, peptydów, białek, i materiału genetycznego, takiego jak pDNA i siRNA), dla inżynierii tkankowej i diagnostyki medycznej [32-34]. Wiele nowych sieci polimerowych, które niedawno zostały zaprojektowane, są albo chemicznie (na stałe) usieciowane lub fizycznie połączone przez co uzyskują wyjątkowe właściwości mechaniczne i odpowiednie charakterystyki uwalniania leku.

Sieci polimerowe zawierające CD były początkowo wykorzystywane jako wypełnienia w chromatografii, natomiast od 1980 znalazły także zastosowanie do celów farmaceutycznych. Pierwsze polimery powstały przez sieciowanie chemiczne CD (α , β lub γ) z epichlorohydryną (EPH) użytą jako dwufunkcyjny środek sieciujący w środowisku alkalicznym, co prowadzi do powstania polimerowych hydrożeli. Liczne badania wykazały, że te sieci mają zdolność kompleksowania wielu różnych słabo rozpuszczalnych w wodzie leków [27, 35].

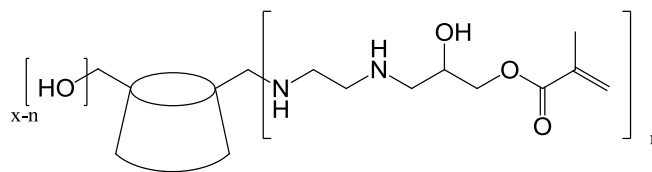
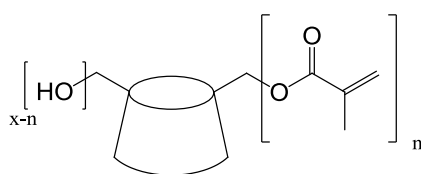
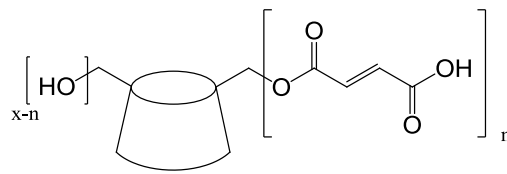
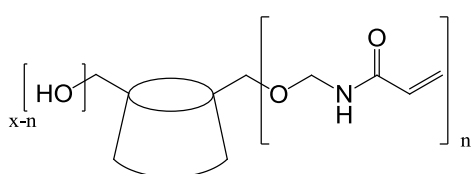


Schemat reakcji sieciowania CD za pomocą EPH [30]

Aby dostosować właściwości mechaniczne polimeryzowanych sieci CD, usieciowanych przy użyciu EPH, diepoksydu lub za pośrednictwem diizocyjanianu, sieciowanie następuje często w obecności rozpuszczalnych w wodzie polimerów, takich jak poli(alkohol winylowy) (PVA) lub hydroksypropylometyloceluloza (HPMC) [36,37].

Poza polimeryzacją CD za pomocą cząsteczek o niskiej masie cząsteczkowej, kowalencyjnie usieciowane systemy zostały również opracowane przez sprzężenie CD z wieloma polimerami. Wiele cyklodekstryn zawierających sieci polimerowe zostało przygotowane na przykład przez użycie CD jako środka sieciującego. Możliwe jest w ten sposób tworzenie sieci polimerowych powstałych poprzez ogrzewanie wodnych roztworów zawierających poli(kwas akrylowy) (PAA) i β -CD w zakresie temperatur 90-120 °C [38].

Najczęściej stosowana strategia przygotowania sieci CD/polimer polega na kopolimeryzacji (chemicznej lub metodą radiacyjną) pochodnych winylowych lub (met)akryloilowych CD z innymi powszechnie stosowanymi monomerami winylowymi, takimi jak kwas akrylowy (AA), 2-hydroksyetylo metakrylan (HEMA) i N-izopropylakryloamid (NIPAAm) [39]. Zgodnie z tym podejściem, można było otrzymać hydrożele oparte na cyklodekstrynach funkcjonalizowanych przy pomocy poli (hydroksyetylometakrylanu) (pHEMA), które są uważane za przydatne jako trwale uwalniające leki w miękkich soczewkach kontaktowych [40].

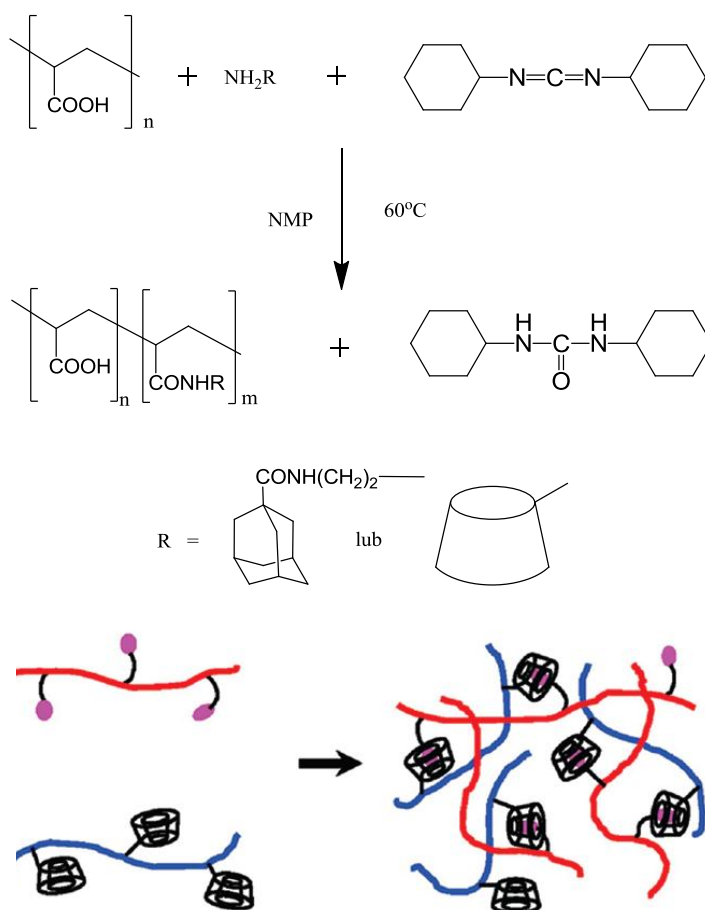


Polimeryzacja monomerów CD [30].

Przedstawione powyżej, a także wiele innych, sieci CD były połączone ze szkieletem polimerowym za pomocą wielu polimerowych miejsc reaktywnych. W wielu przypadkach może to doprowadzić do zmniejszenia rotacji CD oraz ograniczyć ich dostępność dla innych cząsteczek. Dlatego też dużo lepsze ze względu na dostępność wydają się polimery czy koniugaty przygotowane z monopochodnych CD zawierających tylko jedną grupę reaktywną.

Inną bardzo ciekawą i obiecującą metodą syntezy polimerów cyklodekstrynowych jest zdolność cyklodekstryn do tworzenia kompleksów inkluzyjnych co daje szerokie możliwości tworzenia polimerów supramolekularnych [41].

Często omawianym przykładem układu tego typu jest tworzenie kompleksów inkluzyjnych między pochodnymi adamantanu (ADA) i β -CD, co jest często wykorzystywane do montażu sieci polimerowych, ze względu na wysokie stałe wiązania (np. K_a dla adamantanu karboksylowego (ACA) i β -CD = $3.2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$). Np. Li i inni dokonali syntezy polimerów przez dwa dodatkowe szczipienia: albo z 6-monoamino- β -CD lub z aminową pochodną adamantanu (N-(2-aminoetylo)-adamantano-1-karboksyamidu); do poli(kwasu akrylowego) (pAA), używając dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) jako odczynnika sprzęgającego. Mieszanie obu polimerów w roztworze wodnym doprowadziło do powstania odwracalnej sieci polimerowej, które mogą być rozłączone przez dodanie konkurencyjnej nie związanej β -CD lub poprzez wzrost temperatury ($> 40^\circ\text{C}$). Największe tego typu sieci otrzymano przy równomolowych ilościach zaszczipionych β -CD i grup ADA (1:1), co sugeruje, że binarne oddziaływania między tymi grupami funkcyjnymi są odpowiedzialne za tworzenie tych sieci [42].



Powstawanie sieci polimerowych z wykorzystaniem pasujących do siebie polimerów [42]

4.4. Cel badań i omówienie najważniejszych wyników

Celem moich badań zapoczątkowanych w grupie prof. Seung-Taik Lima w Korea University, było zbadanie możliwości syntezy polimerów cyklodekstrynowych przy pomocy bezwodników kwasów dikarboksylowych. W tym celu opracowałem oryginalną metodę sieciowania cyklodekstryn opierającą się na możliwości aktywizacji II-rzędowych grup hydroksylowych w środowisku bezwodnego dimetyloformamidu (DMF) przy pomocy wodoru sodu. W tych warunkach podobnie jak w reakcjach cyklodekstryny w środowisku wysoce alkalicznym zachodzi substytucja nukleofilowa związków difunkcyjnych co prowadzi do powstania sieci polimerowej o różnym podstawieniu cyklodekstryn. W odróżnieniu jednak od reakcji w stężonym wodnym roztworze NaOH, gdzie reakcja deprotonacji zachodzi niespecyficycznie, w bezwodnym DMF preferowany jest kierunek deprotonacji w pozycji „2” [43]. Jednocześnie w tych warunkach można zaobserwować, że utworzony oxoanion w pozycji „3” ulega konwersji do 2,3-epoxydu cyklodekstrynowego [44].

Jako modelowy układ służący do sieciowania został użyty bezwodnik kwasu maleinowego. Reakcja pomiędzy oxoanionem, a bezwodnikiem została przeprowadzona i przebadana w szerokim zakresie temperatur i stosunków molowych reagentów. W celu sprawdzenia warunków sieciowania przy założeniu aktywacji głównie pozycji „2” w β -cyklodekstrynie użyłem różnego stosunku molowego β -CD do NaH (1:1; 1:2; 1:4; 1:7). Miało to na celu aktywację określonych ilości II-rzędowych grup hydroksylowych w cyklodekstrynie. Bezwodnik maleinowy (MA) dodano w stosunku molowym od 1:1 do 1:11. Reakcje sieciowania były prowadzone w szerokim zakresie temperatur, od temp. pokojowej do 130 °C. Uzyskano w ten sposób kilkadziesiąt próbek o różnym stopniu usieciowania, co pozwoliło określić najlepsze warunki powstawania polimeru cyklodekstrynowego. W pierwszym etapie przeprowadziłem pomiar mas cząsteczkowych otrzymanych układów metodą HPLC-SEC z wykorzystaniem systemu chromatografii wyposażonego w kolumny typu SEC i dwa detektory: RI oraz MALLS firmy Wyatt Technology [H1].

B-CD:MA	B-CD:NaH			
	1:1	1:2	1:4	1:7
1:1	1300 (23%) 1700 (10,3%) 1970 (10,3%) 3560 (6,1%)	1250 (11,6%) 2160 (3,7%) 3880 (18%)	1200 (18,3%) 2100 (13,1%) 2300 (10,5%)	1260 (20,3%) 1780 (7,9%) 1830 (8,4%) 6550 (1,1%)
1:2	1400 (27,7%) 1600 (19,4%) 2770 (12,8%) 5330 (10,4%)	1300 (38,8%) 1500 (18,2%) 2800 (19,6%)	1650 (22,8%) 2100 (12,9%) 4200 (8,5%)	1300 (21,7%) 1600 (16,6%) 2000 (20,3%) 5500 (7,1%)
1:4	1400 (20,6%) 1500 (27,5%) 2300 (14,7%) 5100 (24,8%)	1500 (24,6%) 1700 (15,4%) 2700 (10,7%) 6330 (35,3%)	1600 (14%) 1800 (14,6%) 2100 (14,5%) 7270 (21,3%)	1350 (12,1%) 1500 (24,6%) 2700 (29,2%) 6800 (17,8%)
1:7	1800 (31%) 2600 (16,9%) 3900 (19,3%) 13.500 (17,4%)	2300 (24,9%) 3500 (10,4%) 5900 (28,7%) 19.950 (17,8%)	1800 (25,7%) 3450 (6,1%) 6200 (34,3%) 27.300 (15,5%)	2500 (7,9%) 3500 (8,7%) 5400 (63,4%) 60.000 (15,8%)
1:11	1800 (26,9%) 2600 (15,7%) 3400 (25,1%) 12.600 (22,4%)	4000 (17,2%) 9400 (54,9%) 42.000 (22,5%)	3800 (19,3%) 18.700 (43,8%) 104.000 (21,7%)	4100 (8,4%) 20.000 (55,5%) 170.000 (31,6%)

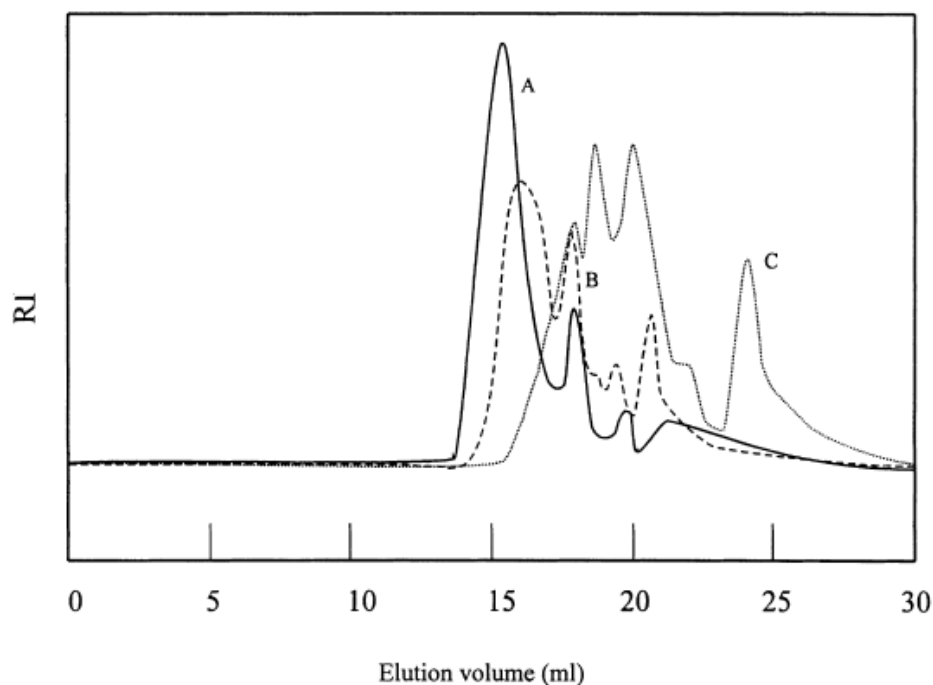
Tabela 1: Wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych (M_w) dla układów otrzymanych w temperaturze 60 °C i czasie reakcji 12 godzin, przy różnym stosunku molowym reagentów [H1].

	4 h	12 h	24 h
25°C	1300 (13%) 6500 (67%)	Nie badano	1300 (47,5%) 2300 (40,7%)
60°C	2700 (15%) 9100 (80%) 43.000 (2,4%)	Nie badano	1900 (12%) 3800 (50%) 17.000 (20%) 46.000 (5,3%)
100°C	4200 (17,5%) 12.000 (43%) 18.000 (17%) 88.000 (19%)	12.000 (8,4%) 31.000 (15%) 47.000 (24%) 88.000 (24%) 288.000 (14%)	17.000 (5,3%) 28.000 (11%) 78.000 (49%) 380.000 (18%)
130°C	225.000 (17,2%) 466.000 (40,6%)	250.000 (14,6%) 530.000 (39%)	Nie badano

Tabela 2: Wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych (M_w) dla układów otrzymanych przy stosunku molowym reagentów 1:7:7 w różnych temperaturach i przy różnym czasie reakcji [H1].

Powyższe tabele przedstawiają część danych dotyczących średnich mas cząsteczkowych (M_w) oraz udziału procentowego każdej z frakcji w otrzymanej w danych warunkach próbce. W tabeli 1 przedstawiono wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych dla układów otrzymanych w temperaturze 60 °C i trakcie reakcji prowadzonej przez 12 godzin. W tych warunkach, niezależnie od stosowanego stosunku molowego reagentów otrzymane próbki wykazywały tylko nieznaczny udział układów o średnich masach cząsteczkowych powyżej 20 000 Da. Tego typu układy powstawały tylko przy zastosowaniu najwyższych przebadanych stosunków molowych substratów. Przeprowadzona analiza wyników pozwala stwierdzić, że głównymi produktami w tych warunkach są pochodne CD zawierające od jednego do kilku podstawników estrowych kwasu butenowego, ewentualnie dimery lub oligomery CD o niewielkich masach cząsteczkowych.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych dla układów otrzymanych przy stosunku molowym reagentów 1:7:7 w różnych temperaturach i przy różnym czasie reakcji. Wzrost temperatury reakcji do 100 °C i 130°C spowodował, że w otrzymanych produktach nie stwierdzono obecności monomerów estrowych o średnich masach cząsteczkowych poniżej 1500 Da. W tych warunkach reakcji, głównymi produktami były układy o średnich masach cząsteczkowych powyżej 10 000 Da, a w zasadzie większość otrzymanych próbek zawierała układy o masach powyżej 100 000 Da. Jednocześnie układy te charakteryzowały się niewielką polidispersyjnością, co świadczyło o ich dużej jednorodności.

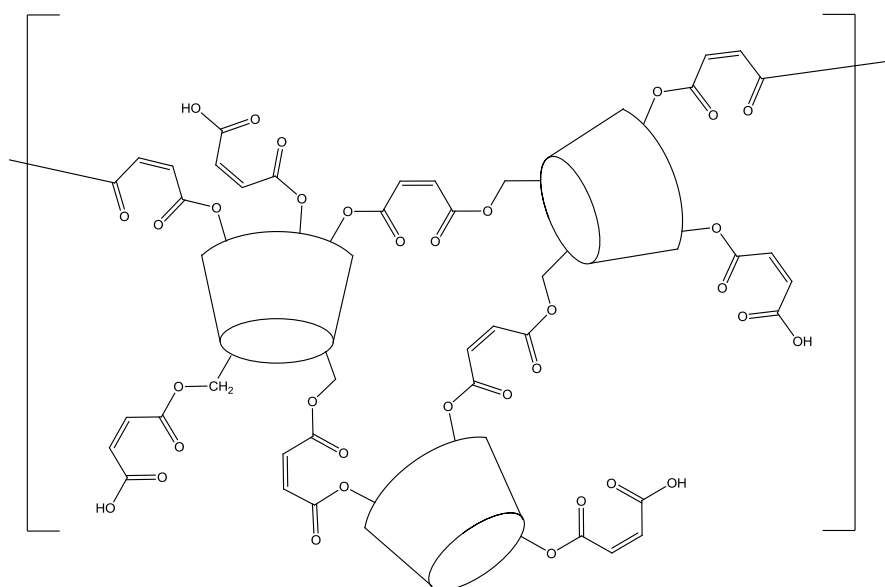


Schemat 1: Typowy chromatogram dla produktów polimeryzacji: stosunek molowy substratów β -CD:NaH:MA wynosi 1:7:7, temperatura reakcji 100 °C, czas reakcji A-24h; B-12h; C-4h) [H1].

Szczegółowa analiza przedstawionego powyżej chromatogramu dla reakcji prowadzonej w temp. 100 °C pozwala wyciągnąć ciekawe wnioski na temat przebiegu reakcji w czasie. Po 4 godzinach reakcji w produktach można stwierdzić stosunkowo dużą polidispersyjność próbek, a pomiary średnich mas cząsteczkowych wykazują jednoznacznie istnienie niewielkich układów takich jak pochodne CD zawierające od jednego do kilku podstawników estrowych kwasu butenowego, ewentualnie dimery lub oligomery CD o niewielkich masach cząsteczkowych. W trakcie dalszego ogrzewania zanikają niewielkie oligomery CD, łącząc się w bardziej złożone struktury o średnich masach cząsteczkowych od 20 000 do 90 000 Da. Jednocześnie nie stwierdza się już obecności pochodnych estrowych CD. Dalsze wydłużenie czasu reakcji powoduje tylko tyle, że zmniejsza się polidispersyjność otrzymanych próbek, jednocześnie wzrasta udział frakcji o dużych masach cząsteczkowych powyżej 100 000 Da.

Układy otrzymane w temperaturze 130 °C (w zamkniętym naczyniu umieszczonym w autoklawie) już po 4 godzinach reakcji wykazywały średnie masy cząsteczkowe powyżej 200 000 Da. Dalsze wydłużenie czasu reakcji w tym wypadku nie skutkowało otrzymaniem układów o większych masach cząsteczkowych.

W reakcji pomiędzy β -CD i NaH powstają oxoaniony CD. Układy te reagują z więcej niż dwoma cząsteczkami bezwodnika maleinowego dając w efekcie układy polimerowe w których cząsteczki β -CD są połączone mostkami estrowymi kwasu butenowego.



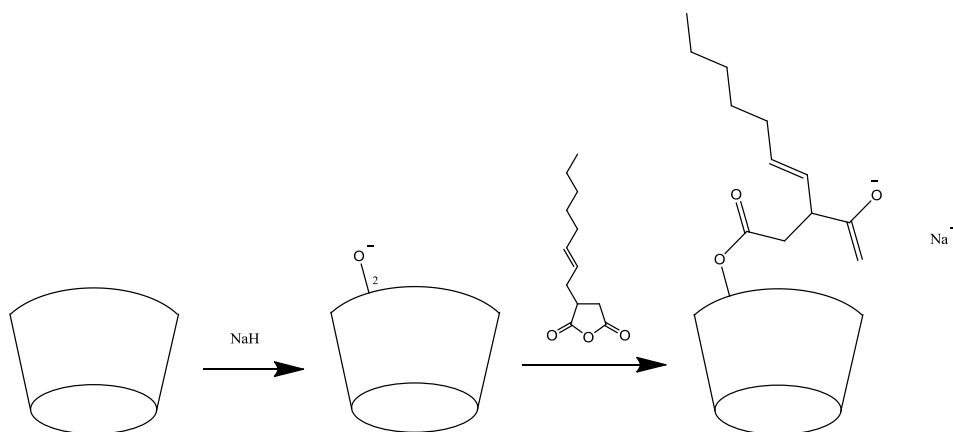
Powyższe rozważania znajdują potwierdzenie w analizie widm protonowych NMR otrzymanych produktów polimeryzacji. Wydłużenie czasu reakcji z 4 do 12 i później do 24 godzin powoduje powolny zanik sygnałów przypisywanych produktom estryfikacji β -cyklodekstryny, wzrasta natomiast intensywność sygnału odpowiadającego winylowym protonom w symetrycznym łączniku diestrowym łączącym poszczególne cząsteczki β -CD. Podobne obserwacje zostały poczynione dla produktów otrzymanych w coraz wyższej temperaturze.

Ze względu na możliwość przyszłych badań nad zastosowaniem otrzymanych usieciowanych cyklodekstryn, przeprowadzono też próby rozpuszczalności w wodzie dla badanych polimerów. Układy w których stosunek molowy substratów był mniejszy od 1:7:7 (β -CD:NaH:bezwodnik maleinowy) oraz temperatura reakcji była niższa niż 130 °C, niezależnie od czasu reakcji, były rozpuszczalne w wodzie (więcej niż 20%). Jednak dla układów otrzymanych w temperaturze 130°C i najwyższych stosunków molowych substratów (1:7:7, oraz 1:7:11) rozpuszczalność drastycznie spadła do poziomu 4,2%, a układy ogrzewane powyżej 12 godzin stały się praktycznie nierozpuszczalne w wodzie.

Możliwość łatwego modyfikowania II-rzędowych grup hydroksylowych cyklodekstryn przy pomocy bezwodników kwasów dikarboksylowych w obecności NaH, pozwala w szerokim zakresie modyfikować właściwości kompleksotwórcze cyklodekstryn. W trakcie badań postawiliśmy pytanie w jaki sposób obecność długiego łańcucha hydrofobowego (jednego lub kilku) wpłynie na zdolności kompleksowania układów o podobnej budowie. Jako związek modelowy użyto bezwodnika 2-oktenylobursztynowego, często używanego do modyfikacji powierzchni skrobi w celu zwiększenia ich właściwości sorpcyjnych oraz emulgacyjnych [45].

Struktura bezwodnika 2-oktenylobursztynowego wykazuje właściwości amfifilowe poprzez obecność w swojej strukturze hydrofobowego łańcucha oktenyloвого oraz hydrofilowej grupy bursztynianowej. W celu próby wykorzystania zmodyfikowanej β -cyklodekstryny w przemyśle spożywczym, oprócz syntezy i określenia struktury otrzymanego produktu, przeprowadzono też próby zastosowania produktu w procesie emulgowania kwasów tłuszczowych.

Synteza oktynylobursztynianu β -cyklodekstryny została przeprowadzona w podobnych warunkach jak reakcja β -CD z bezwodnikiem maleinowym, jednak opierając się na zdobytej poprzednio wiedzy, czas reakcji, temperatura procesu oraz stosunek molowy substratów został tak dobrany aby w wyniku reakcji otrzymać tylko mono- i wielopodstawione produkty estryfikacji i aby nie powstawały ewentualne układy oligo- czy polimerowe [H2].



Stosunek molowy β -Cd/NaH/OSA*	Temperatura reakcji i czas		DS**
	Deprotonacja	Reakcja przyłączenia	
1:3:3	25°C; 6 h	25°C; 3 h	0,518
1:1:1	25°C; 6 h	25°C; 3 h	0,178
1:1:1	25°C; 3 h	25°C; 3 h	0,179
1:1:1	25°C; 1 h	25°C; 3 h	0,150
1:1:1	25°C; 6 h	100°C; 3 h	0,147
1:1:1	100°C; 3 h	100°C; 3 h	0,115
1:1:1	100°C; 1 h	100°C; 3 h	0,123

*OSA = Bezwodnik 2-oktenylobursztynowy (2-oktynylsuccinic anhydride)

**DS = Stopień podstawienia (Degree of substitution)

Tabela 3: Warunki reakcji otrzymywania oktenylobursztynianu β -cyklodekstryny [H2].

Zmiana warunków przebiegu reakcji (temperatura i czas reakcji), oraz użycie odpowiedniego stosunku reagentów pozwala na zmianę stopnia podstawienia β -cyklodekstryny. W przeprowadzanych próbach stwierdzono, że temperatura nie ma zasadniczego wpływu na przebieg procesu, jedynie wydłużenie czasu reakcji pozwala uzyskać nieznacznie większy stopień podstawienia. Zasadniczy wpływ na stopień podstawienia cyklodekstryny ma natomiast stosunek molowy użytych reagentów w szczególności użycie większej ilości wodoru sodu, a także bezwodnika 2-oktenylobursztynowego, co przyczynia się do wzrostu stopnia podstawienia. Analiza widm protonowych dla poszczególnych frakcji potwierdza, że reakcja przebiega na II-rzędowych grupach hydroksylowych deprotonowanych przy pomocy NaH. Stopień podstawienia (DS) został wyliczony na podstawie stosunku integracji dla obszaru odpowiadającego grupie metylowej podstawnika oktenylowego i integracji obszaru protonu anomerycznego glukozy (H_1). Pozwoliło to na stwierdzenie, że liczba podstawników przyłączonych do jednej cząsteczki β -CD dla poszczególnych próbek waha się średnio od 5 do 1. Dla potwierdzenia otrzymanych wyników przeprowadzono pomiar mas cząsteczkowych z wykorzystaniem systemu chromatografii HPLC-SEC-RI-MALLS. Uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie stopnia podstawienia wyliczonego w oparciu o dane spektroskopowe. Próbką o najwyższym stopniu podstawienia wykazywała średnią masę cząsteczkową ok. 5500 Da, a inne od 3800 do 2200. Masa cząsteczkowa dla mono oktenylobursztynianu β -cyklodekstryny wynosi 1345. Różnica pomiędzy metodą spektroskopową, a analizą SEC wynika ze stosunkowo małej zdolności rozdzielczej detektora MALLS dla małych cząsteczek. Zakładając, że jednak te dane są poprawne, można zasugerować dwa rozwiązania istniejącego problemu niezgodności danych doświadczalnych. Jednym z nich jest możliwość utworzenia dimeru cyklodekstrynowego połączonych przy pomocy mostka butanowego, drugim rozwiązaniem może być otrzymanie kompleksu w której łańcuch oktenylowy jest gościem dla drugiej cząsteczki β -cyklodekstryny.

Otrzymane oktenylobursztyniany β -cyklodekstrynowe o różnym stopniu podstawienia (DS ok. 5; oraz DS ok. 1) zostały poddane próbom rozpuszczalności w roztworze woda-etanol oraz w roztworze buforu cytrynianowego. Wiedza na temat rozpuszczalności pochodnych cyklodekstrynowych jest niezbędna dla znalezienia dla nich konkretnych zastosowań, w szczególności w przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym lub spożywczym.

Oktenylobursztyniany β -cyklodekstryny wykazują dużo większą rozpuszczalność w roztworze etanol-woda niż czysta cyklodekstryna. Niepodstawiona β -cyklodekstryna ma małą rozpuszczalność w czystej wodzie (ok 1,8g/100ml H₂O), która wzrasta nieznacznie w miarę dodawania etanolu do roztworu, aby po osiągnięciu maximum rozpuszczalności w 25% roztworze (ok. 4g/100ml) gwałtownie spaść praktycznie do zera w 75% roztworze etanolu [3]. Wielopodstawiona pochodna wykazuje wyjątkowo dużą rozpuszczalność w 75% roztworze etanolowym, na poziomie powyżej 40g/100ml roztworu. Natomiast monooktenylobursztynian β -CD ma stosunkowo niską rozpuszczalność na poziomie ok 3,9 g/100ml, natomiast jego rozpuszczalność w 25% roztworze etanolowym jest bardzo wysoka i przekracza 40g/100ml roztworu. Poczynione obserwacje wydają się być zgodne z różnicą hydrofobowości jaką wykazują wiele i mono-podstawione cyklodekstryny zawierające długie łańcuchy alkilowe [1].

Bardzo ciekawe i jednocześnie przydatne informacje można uzyskać analizując wyniki rozpuszczalności badanych próbek w buforze cytrynianowym o pH=5 lub pH=3, a także w rozcieńczonym roztworze HCl o tym samym pH. Wyższa rozpuszczalność monooktenylobursztynianu β -CD w buforze cytrynianowym niż w roztworze HCl o tym samym pH wynika z możliwości tworzenia kompleksów w przypadku roztworu buforowego. Natomiast wielopodstawiona β -CD wykazuje zdecydowanie mniejszą rozpuszczalność w buforze co jest związane z obecnością dużej ilości wolnych grup kwasowych, których obecność nie przyczynia się do wzrostu siły jonowej [18]. Niska rozpuszczalność może być korzystna w przypadku próby wykorzystania otrzymanego układu np. jako przenośnika leku, ponieważ w tym wypadku rozpuszczalność kompleksu można by kontrolować poprzez zmianę pH roztworu.

W celu określenia możliwości stabilizowania emulsji tłuszczowych przy pomocy otrzymanych pochodnych cyklodekstrynowych przygotowano emulsję woda-olej(kwas linolowy) do której dodano niepodstawioną β -cyklodekstrynę oraz mono i wielopodstawione grupą oktenylobursztynianową pochodne β -cyklodekstryny. Tak przygotowane mieszaniny poddano procesowi homogenizacji i pozostawiono w temperaturze pokojowej w celu obserwowania stabilności wytworzonej emulsji. Próba zawierająca natywną β -CD wykazała prawie całkowitą separację oleju już po upływie 30 min, jednak obserwacja mikroskopowa pozwala stwierdzić, że nawet w tym przypadku nie mamy do czynienia z całkowicie czystą separacją jak w układzie woda-olej. Związane jest to z częściowym kompleksowaniem kwasu linolowego i akumulowaniem cząsteczek kompleksu w warstwie pomiędzy wodą a olejem.

Emulsje powstałe z dodatkiem oktenylobursztynianu β -CD wykazują doskonałą stabilność bez obserwowania jakiegokolwiek separacji warstw nawet po 24 godzinach. Stabilność tego typu emulsji wykorzystujących amfifilowe właściwości pochodnych β -CD może mieć bardzo duże znaczenie w wielu różnych obszarach przemysłowych poczynając od przemysłu spożywczego, a kończąc na różnych sposobach oczyszczania ścieków.

Poprzednio użyto bezwodnika 2-oktenylobursztynowego do otrzymania amfifilowych pochodnych β -cyklodekstryny, obecnie postanowiłem wykorzystać niepodstawiony bezwodnik bursztynowy jako czynnik sieciujący do otrzymania polimerów cyklodekstrynowych o dużych masach cząsteczkowych, oraz sprawdzić możliwości zastosowania otrzymanych układów w procesie jonowej flotacji metali przejściowych co może mieć kolosalne znaczenie w procesach wydobywania metali rzadkich lub w procesach oczyszczania ścieków ze związków niebezpiecznych dla środowiska.

B-CD:NaH:SA *	Temperatura reakcji (°C)		
	25	60	100
1:1:1	Polymer A 1759 (6,27%) 2155 (10,43%) 2641 (15,51%) 3237 (21,43%) 4861 (9,99%)	Nie badano	Nie badano
1:7:7	Nie badano	Polymer B 3237 (7,30%) 3967 (6,45%) 4861 (5,83%) 55,789 (4,93%) 68,369 (5,70%) 102,681 (6,23%) 125,837 (5,09%)	Polymer C 2641 (5,35%) 3237 (8,54%) 3967 (6,08%) 4861 (6,37%) 5958 (5,50%) 83,787 (3,19%) 102,681 (3,67%) 154,213 (4,37%) 188,989 (4,24%)

*OSA = Bezwodnik bursztynowy (succinic anhydride)

Tabela 4: Wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych dla układów otrzymanych przy różnym stosunku molowym reagentów i w różnych temperaturach i przy różnym czasie reakcji [H4].

Podobieństwo w budowie i reaktywności do bezwodnika maleinowego pozwalało sądzić, że także w tym przypadku można uzyskać podobne wyniki usieciowania cyklodekstryny. Stosując podobne warunki prowadzenia reakcji, uzyskano szereg produktów których średnie masy cząsteczkowe zostały zbadane przy pomocy chromatografii HPLC-SEC-RI z wykorzystaniem standardów pullulanowych jako wzorców mas cząsteczkowych. Podobnie jak w przypadku poprzednich reakcji, największy wpływ na powstanie próbek zawierających frakcje o średnich masach cząsteczkowych ponad 50 000 Da

ma temperatura prowadzonego procesu. W wyniku reakcji prowadzonych w temperaturze pokojowej, niezależnie od użytego stosunku reagentów, uzyskano tylko mono i wielobursztyniany β -cyklodekstrynowe, z nieznacznym udziałem dimerów i oligomerów cyklodekstrynowych. Średnie masy cząsteczkowe dla uzyskanych związków były w zakresie 1000 do 5000 Da. Jednak w trakcie reakcji prowadzonych w temperaturze 60 i 100°C, przy stosunku molowym reagentów 1:7:7 (β -CD:NaH:SA), udało się uzyskać duży udział frakcji polimerowych o średnich masach cząsteczkowych od 50 000 do ponad 200 000 Da [H4].

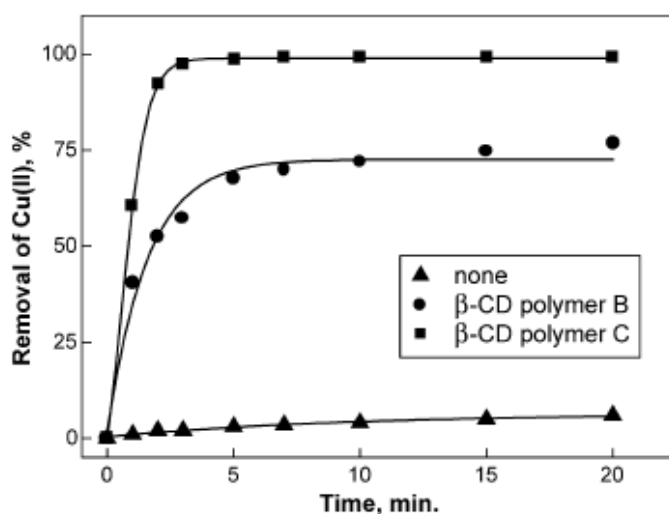
Dużym wsparciem dla określenia struktury i wyznaczenie stopnia podstawienia w polimerach cyklodekstrynowych jest analiza widm protonowych NMR. Możliwe w ten sposób było wykazanie, że w próbkach otrzymanych w temperaturze pokojowej istotnie można stwierdzić występowanie układów zawierających tylko grupy bursztynianowe przyłączone do cząsteczki β -cyklodekstryny. Natomiast widma próbek otrzymanych w wyższych temperaturach wykazują obecność sygnału odpowiedzialnego za obecność dwóch identycznie otoczonych grup metylenowych w diestrowym mostku butanodiowym łączącym sąsiednie cząsteczki β -CD. Stopień podstawienia (DS) został wyliczony na podstawie stosunku integracji dla obszaru odpowiadającego grupom metylenowym i integracji protonu anomerycznego glukozy (H_1). Pozwoliło to na stwierdzenie, że dla układów monoestrowych otrzymanych w temperaturze pokojowej mamy do czynienia z monosubstytucją, gdyż tylko jedna cząsteczka bezwodnika bursztynowego przyłączyła się do cząsteczki cyklodekstryny. Układy otrzymane w wyższej temperaturze posiadają średnio 2 połączenia diestrowe pomiędzy poszczególnymi cząsteczkami CD oraz od 3 do 5 wolnych grup bursztynianowych. Układy o takiej strukturze mogą wykazywać ciekawe właściwości kompleksotwórcze, wynikające nie tylko z obecności cząsteczek cyklodekstryny, ale również z obecności wielu wolnych grup kwasowych.

Jednocześnie z prowadzeniem oryginalnych badań nad usieciowanymi cyklodekstrynami oraz poszukiwaniem dla nich potencjalnych zastosowań, prowadziłem rozległe studia literaturowe mające na celu poznanie poziomu wiedzy na temat cyklodekstryn, ich polimerów, oraz reakcji kompleksowania z metalami, mając na uwadze przyszłe zastosowanie polimerów cyklodekstrynowych w różnych procesach ochrony środowiska. Rezultatem prowadzonych badań literaturowych było kilka prac przeglądowych wydanych w znaczących czasopismach naukowych, oraz przygotowana wspólnie z Panią Profesor Wandą Śliwą książka „Chemistry of Cyclodextrin” [46], która została wydana w wydawnictwie Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie. Pierwsza praca przeglądowa wpisująca się w ówczesnie prowadzone badania podstawowe dotyczyła metalocyklodekstryn. Opublikowana praca w pierwszej części omawia kompleksy cyklodekstryn z miedzią(II) oraz platyną(IV), co miało znaczenie w związku z prowadzonymi w tym czasie badaniami. W pracy omówiono także kompleksy cyklodekstryn z ferrocenem i jonami rutenu związanymi z układami heterocyklicznymi jako ligandami. W następnej części omawianej pracy przeglądowej skupiłem się na kompleksach cyklodekstryn z jonami różnych metali związanymi z ligandami porfiryńowymi i ftalocyjanowymi. Ostatni rozdział omawia

układy cyklodekstrynowe modyfikowane przy pomocy nanocząsteczek złota, srebra i palladu [H3].

Prowadzenie na naszym Wydziale badań w zakresie ochrony środowiska, a w szczególności nad technikami separacji i wydzielania jonów metali oraz metali grup przejściowych z rud oraz ścieków przemysłowych, zaowocowało ciekawą współpracą nad możliwością zastosowania cyklodekstrynowych układów polimerowych w tych procesach. Procesy pianotwórcze i metody flotacji jonowej to uznane metody stosowane w przemyśle wydobywczym w procesach koncentracji rud. Jest znanych wiele prac omawiających kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn z metalami [24, 47-49], także pochodne CD mogą tworzyć tego typu kompleksy, co zostało opisane w pracy przeglądowej której jestem współautorem [H3].

Jakkolwiek oddziaływania pomiędzy pochodnymi cyklodekstryn, a jonami metali są słabe, podjąłem próbę zastosowania usieciowanych hydrofilowych pochodnych cyklodekstrynowych w procesie flotacji jonowej. Było to pierwsze oryginalne zastosowanie tego typu związków w procesach tego typu. W celu szerokiego zbadania wpływu obecności układu polimerowego na proces flotacji jonowej przeprowadzono pomiar odzysku jonów miedzi(II) z roztworu przy pomocy metody potencjometrycznej [50]. Największy odzysk jonów miedzi(II) z badanego roztworu uzyskano w próbkach zawierających polimery o największych masach cząsteczkowych. Jednocześnie maksimum odzysku nastąpiło w bardzo krótkim czasie prowadzenia procesu, już po ok 5 minutach. Okazało się także, że wiązanie badanych jonów metali z polimerem cyklodekstrynowym jest ściśle zależne od pH roztworu i zachodzi tylko w przypadku gdy pH wynosi poniżej 4,5. W roztworach o pH w zakresie 4,5-5,6 jest praktycznie stałe i wynosi ok 70%, jednak wraz ze zwiększeniem kwasowości roztworu, wiązanie jonów wzrasta i jest możliwe wtedy praktycznie całkowite usunięcie jonów miedzi(II) z roztworu w procesie flotacji jonowej.



Schemat 2: Usuwanie jonów miedzi (II) z roztworu wodnego w procesie flotacji jonowej przy użyciu polimerów cyklodekstrynowych [H4].

Ponieważ w przypadku miedzi uzyskano ciekawe wyniki dotyczące procesu flotacji jonowej podjęto próbę zbadania selektywności usuwania jonów metali z roztworu. W tym celu przygotowano roztwór zawierający jony Zn(II), Cd(II) i Cu(II), uzyskując w pierwszej kolejności potwierdzenie, że zastosowanie polimerów o najwyższych średnich masach cząsteczkowych sprzyja usunięciu jonów metali z roztworu. Stwierdzono, że istotnie w procesie flotacji jonowej istnieje konkurencja w usuwaniu badanych jonów metali z roztworu. Dla polimerów o najwyższych średnich masach cząsteczkowych szereg selektywności przedstawia się następująco Zn(II)>Cd(II)>Cu(II). Najprostszym wyjaśnieniem tego faktu wydaje się zgodność wielkości wnęki CD z poszczególnymi jonami metali. Właśnie w przypadku jonu Zn(II) następuje najwyższa zgodność w wielkości wnęki co może tłumaczyć najwyższy stopień usuwania jonów Zn(II) z roztworu w procesie flotacji jonowej [H4].

Innym opracowaniem teoretycznym nad którym współpracowałem z pracownikami Instytutu Chemii i Ochrony Środowiska AJD w Częstochowie, była praca poświęcona syntezie i właściwościom oligomerów cyklodekstrynowych. Omówiony został ówczesny poziom wiedzy na temat dimerów cyklodekstrynowych oraz większych układów oligomerowych takich jak trimery i tetrametry cyklodekstrynowe. Połączenie dwóch cząsteczek cyklodekstryny przy pomocy cząsteczkowego łącznika prowadzi do powstania dimeru który posiada dwa ośrodki kompleksowania w jednej molekuale. Większe powinowactwo dimeru w porównaniu z wolną cząsteczką cyklodekstryny wynika z współwiązania cząsteczki gościa przez dwie wolne wnęki cyklodekstryn wchodzące w skład dimeru. Powoduje to też większą selektywność dimeru. Stwierdzono także większe właściwości kompleksotwórcze dimerów związanych drugorzędowymi obrzeżami w porównaniu do dimerów związanych pierwszorzędowymi obrzeżami. Budowa dimerów cyklodekstrynowych oraz ich właściwości kompleksotwórcze pozwalają na znalezienie dla nich wielu potencjalnych zastosowań, takich jak procesy chemiczne w których dimery mogą pełnić rolę centrów aktywnych sztucznych enzymów mających wpływ na szybkość i kierunek reakcji chemicznych. Należą do nich np. dimery w których dwie cząsteczki cyklodekstryny są połączone układem bipyrydylowym który to dimer ułatwia reakcje kondensacji benzoinowej lub zwiększa szybkość hydrolizy fosfodiesterów. Wiele dimerów zawierających łącznik alkenylowy, mogą być wykorzystywane jako fotouczulacze w fotodynamicznej terapii przeciwnowotworowej. Wiele dimerów, a także oligomerów cyklodekstrynowych może znaleźć zastosowanie w rozpoznaniu chiralnym, a także w budowie maszyn molekularnych w nanoskali [H5].

Obok zastosowania prostych alkilowych bezwodników kwasów dikarboksylowych, zostały także przebadane bezwodniki kwasu ftalowego i 3-nitroftalowego jako układy sieciujące cyklodekstryny [H6]. Także one zostały przebadane pod kątem zastosowania w procesie flotacji jonowej. Podobnie jak w poprzednich tego typu reakcjach przebadano możliwości sieciowania cyklodekstryn w różnych warunkach temperatury i czasu reakcji oraz przy różnych stosunkach molowych reagentów. Zastosowanie bezwodników kwasów dikarboksylowych posiadających układ aromatyczny w swojej strukturze dało zaskakujące wyniki. W przypadku zastosowania stosunku molowego reagentów 1:1:1 oraz temperatury

pokoju proces, uzyskano próbki posiadające średnie masy cząsteczkowe 1000-7400 Da, przy ogólnym udziale 53-79%. Wraz ze zwiększeniem temperatury procesu do 65°C w otrzymanych próbkach pojawiły się frakcje polimerowe o średnich masach cząsteczkowych ponad 100 kDa, jednak o niewielkim udziale procentowym. Pewnym zaskoczeniem w tym wypadku jest, że wraz ze wzrostem temperatury reakcji do 100°C nie zaobserwowano żadnych frakcji polimerowych powyżej 10 kDa. W przypadku zastosowania stosunku molowego reagentów 1:7:7 (β -CD:NaH:bezwodnik kwasu ftalowego), frakcje zawierające największe masy cząsteczkowe zostały zaobserwowane wtedy gdy reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej, przy czym aż 10% frakcji posiadało średnie masy cząsteczkowe powyżej 400 kDa. Prowadzenie procesu w temperaturze 65°C zaowocowało drastycznym spadkiem średniej masy cząsteczkowej do ok. 50-65 kDa, jednak przy bardzo niewielkim udziale procentowym w całej próbce (poniżej 5%). W przypadku procesu prowadzonego w temperaturze 100°C można było stwierdzić obecność tylko nieznacznych frakcji o średnich masach cząsteczkowych powyżej 30 kDa (ok 2%). W próbkach stwierdzono głównie obecność niewielkich układów będących raczej podstawionymi cyklodekstrynami, a nie większymi układami oligomerowymi czy polimerowymi.

β -CD:NaH:PA*	Temperatura reakcji (°C)		
	25	65	100
1:1:1	<1000 (5%) 1000-6000 (58%) 6000-46.000 (36%) >46.000 (1%)	<1000 (1%) 1000-6000 (62%) 6000-240.000 (30%) >240.000 (1%)	<1000 (1%) 1000-7400 (86%) >7400 (13%)
1:7:7	<1000 (20%) 1000-6000 (16%) 6000-430.000 (54%) >430.000 (10%)	<1000 (35%) 1800-30.400 (21%) >65.000 (5%)	<1000 (56%) 1000-6000 (25%) 6000-38.000 (17%) >38.000 (2%)

*PA = Bezwodnik ftalowy (Phtalic Anhydride)

Tabela 4: Wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych dla układów otrzymanych przy różnym stosunku molowym reagentów, oraz w różnej temperaturze [H6].

W reakcji bezwodnika 3-nitroftalowego jako czynnika sieciującego stwierdzono natomiast bardzo wąskie przedziały mas cząsteczkowych w otrzymanych próbkach. Polidispersyjność badanych układów wynosiła ok. 1,5 w porównaniu do 6,4, która to wartość występowała jako średnia w przypadku układów sieciowanych przy użyciu bezwodnika kwasu ftalowego. W przypadku układów otrzymanych przy stosunku molowym reagentów 1:1:1, niezależnie w jakiej temperaturze był prowadzony proces, to próbki wykazywały dużą jednorodność i niewielkie średnie masy cząsteczkowe, głównie w przedziale 1000-5000 Da. W tym przypadku biorąc pod uwagę niedokładność pomiaru

przy wykorzystaniu systemu chromatografii HPLC-SEC-RI, możliwe że w próbkach występowały głównie pochodne cyklodekstrynowe przy niewielkim udziale dimerów, ew. trimerów cyklodekstrynowych. Pomiar mas cząsteczkowych próbek otrzymanych przy stosunku molowym reagentów 1:7:7, wykazał obecność niewielkiego udziału mas cząsteczkowych ok 20-30 kDa, jednak podobnie jak w przypadku układów sieciowanych niepodstawionym bezwodnikiem ftalowym, tutaj także wraz ze wzrostem temperatury reakcji można było zaobserwować mniejszy udział frakcji o większych średnich masach cząsteczkowych.

β -CD:NaH:3N-PA*	Temperatura reakcji (°C)		
	25	65	100
1:1:1	<1000 (3,74%) 1000-5000 (92,62%) >5000 (1,9%)	<1000 (3,4%) 1000-6000 (91,32%) >6000 (3,77%)	<1000 (2,55%) 1000-5000 (83,05%) >50400 (8,26%)
1:7:7	<1000 (1%) 1000-5000 (41,38%) 5000-20.000 (29,5%) >20.000 (25%)	<1000 (2,25%) 1800-5000 (42,17%) 5000-20.000 (27,1%) >20.000 (11%)	<1000 (7%) 1000-5000 (79%) 6000-38.000 (11%)

*3N-PA = Bezwodnik 3-nitroftalowy (3-Nitroftalic Anhydride)

Tabela 5: Wyniki pomiarów średnich mas cząsteczkowych dla układów otrzymanych przy różnym stosunku molowym reagentów, oraz w różnej temperaturze [H6].

Potwierdzeniem otrzymanych powyżej wyników jest analiza widm ^1H NMR otrzymanych próbek polimerów. W przypadku obu bezwodników dostępność i jednocześnie nienakładalność obszaru protonów aromatycznych i obszaru protonów cyklodekstrynowych pozwalała na precyzyjne policzenie stopnia podstawienia β -cyklodekstryny przez podstawniki ftalowe. Stopień podstawienia został policzony poprzez stosunek integracji pomiędzy obszarem protonów aromatycznych, a protonu anomerycznego H_1 obecnego w każdej cząsteczce β -CD. Dla układów w których stosunek molowy reagentów wynosił 1:1:1 liczba łącników ftalowych i 3-nitroftalowych przypadających na 1 cząsteczkę β -CD wynosi poniżej 1, a dodatkowo zmniejsza się wraz ze wzrostem temperatury. Natomiast, przy stosunku molowym 1:7:7, gdy większa liczba II-rzędowych grup hydroksylowych cyklodekstryny została aktywowana, liczba łącników przypadająca na 1 cząsteczkę β -CD wzrasta do 4, a gdy reakcja jest prowadzona w temperaturze 100°C do prawie 6, w przypadku reakcji z bezwodnikiem ftalowym. Wyniki te są bardzo dobrze zgodne z pomiarem średnich mas cząsteczkowych dla poszczególnych otrzymanych układów.

Warunki reakcji (Stosunek molowy/temperatura)	β -CD	Łącznik	
		ftalowy	3-nitroftalowy
1:1:1; 25°C	1	0,58	0,6
1:1:1; 65°C	1	0,52	0,66
1:1:1; 100°C	1	0,2	0,34
1:7:7; 25°C	1	4,53	2,44
1:7:7; 65°C	1	4,56	3,35
1:7:7; 100°C	1	5,92	3,10

Tabela 6: Stopień podstawienia linkerów w polimerach cyklodekstrynowych sieciowanych przy pomocy bezwodników ftalowego i 3-nitroftalowego [H6].

Zastosowanie bezwodników kwasu ftalowego i 3-nitroftalowego dało bardzo ciekawy efekt w porównaniu z stosowanymi do tej pory bezwodnikami kwasów alkilowych. Obecność w strukturze fragmentu pierścienia aromatycznego skutecznie zaburzyła możliwość tworzenia dużych struktur polimerowych o wielkich masach cząsteczkowych. Jednocześnie można stwierdzić że w tym wypadku preferowana była reakcja w kierunku otrzymania pochodnych cyklodekstryny podstawionych grupami ftalowymi, a nie w kierunku tworzenia dużych struktur przestrzennych. Wynika to najprawdopodobniej z pewnego rodzaju usztywnienia bezwodników zawierających układ aromatyczny w odróżnieniu od alifatycznych bezwodników kwasów dikarboksylowych, w szczególności w przypadku bezwodnika bursztynowego, dysponujących dużo większą łatwością zmiany konformacji w szczególności w wyższej temperaturze prowadzenia reakcji. Obecność pierścienia aromatycznego skutecznie blokowała możliwości sieciowania cyklodekstryn, a jednocześnie bliskość pierścienia aromatycznego w pochodnych ftalowych cyklodekstryny nie pozwala na utworzenie kompleksu inkluzyjnego z drugą cząsteczką cyklodekstryny co znacząco mogłoby przyspieszyć reakcje dimeryzacji lub nawet oligomeryzacji w tego typu reakcjach [1,4].

Biorąc pod uwagę możliwość zastosowania tego typu układów w procesie jonowej flotacji, podobnie jak poprzednio przebadanych polimerów, został przebadany wpływ otrzymanych układów na proces flotacji jonowej jonów miedzi Cu(II). Podobnie jak w poprzednich badaniach tutaj także tylko frakcje zawierające układy polimerowe o dużych masach cząsteczkowych wykazują większe możliwości usuwania jonów miedzi Cu(II) z roztworów wodnych. W przypadku próbek otrzymanych przy stosunku molowym 1:1:1, czyli zawierających głównie pochodne ftalowe cyklodekstryny stopień usuwania jonów miedzi w procesie flotacji jest średnio na poziomie 35-50%. Zastosowanie choćby niewielkiego udziału polimerów w otrzymanych próbkach, czyli przebadanie próbek otrzymanych przy zastosowaniu stosunku reagentów 1:7:7, pozwoliło uzyskać stopień usuwania jonów miedzi na poziomie 70-97% w zależności od użytego bezwodnika. Większy udział frakcji o większych średnich masach cząsteczkowych, w przypadku zastosowania bezwodnika 3-nitroftalowego jako czynnika sieciującego, sprzyjał podniesieniu efektywności

usuwania jonów miedzi Cu(II) w procesie flotacji jonowej. Trzeba jednak zauważyć że niewielkie masy cząsteczkowe uzyskanych układów nie sprzyjają wykorzystaniu tego typu układów w procesach flotacji [H6].

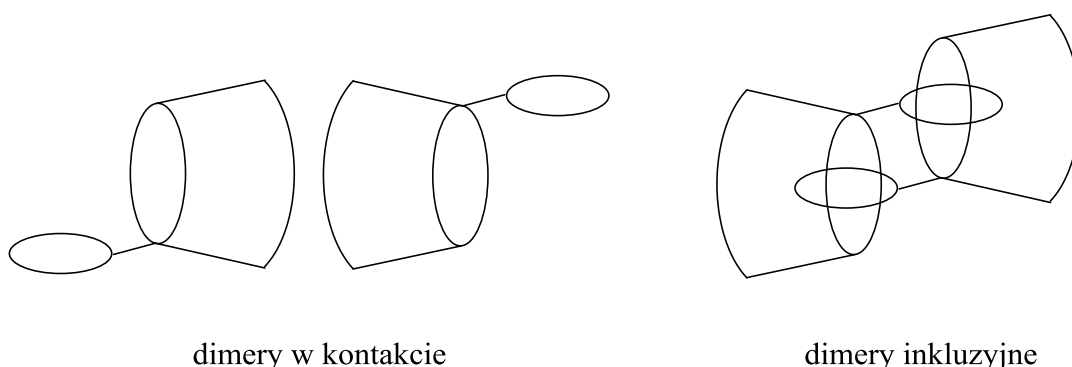
Łącznik	Warunki reakcji			
	20°C		100°C	
	1:1:1	1:7:7	1:1:1	1:7:7
Ftalowy	35%	68%	40%	73%
3-nitroftalowy	38%	85%	49%	93%

Tabela 7: Usuwanie jonów miedzi (II) z roztworu wodnego w procesie flotacji jonowej przy użyciu polimerów cyklodekstrynowych sieciowanych przy pomocy bezwodników ftalowego i 3-nitroftalowego [H6].

Wydaje się że zastosowanie układów o dużych masach cząsteczkowych tak jak w przypadku polimerów sieciowanych bezwodnikiem kwasu bursztynowego sprzyja efektywności procesu flotacji jonowej. W tym wypadku duże znaczenie może mieć zmiana napięcia powierzchniowego niejonizowalnego surfaktanta użytego w procesach flotacji w obecności polimeru cyklodekstrynowego wykazującego cechy układu micelnego, jednak o nieregularnym kształcie [51-53].

Poprzednia praca przeglądowa dotycząca oligomerów cyklodekstrynowych opisywała głównie dimery CD związane kowalencyjnie przy pomocy różnych łączników, jednak zadziwiające właściwości tego typu układów powodują, że prowadzone są też badania nad układami supramolekularnymi przypominającymi w swojej budowie dimery i oligomery cyklodekstrynowe. Moje zainteresowania polimerami cyklodekstrynowymi mającymi nie tylko budowę układu liniowego ale także prawdopodobną strukturę 3D, zaowocowało studiami literaturowymi nad niekowalencyjnie związanymi dimerami cyklodekstrynowymi, kompleksami cyklodekstrynowymi 2:1 oraz wzajemnie przenikającymi się oligomerami cyklodekstrynowymi. Kompleksy cyklodekstrynowe typu 2:1 (dwie cząsteczki β -cyklodekstryny, jedna cząsteczka gościa) pozwalają na kompleksowanie gościa o niewielkich rozmiarach w stosunku do wielkości wnęki cyklodekstryny. Możliwe jest, gdy cząsteczka gościa na to pozwala, nanizanie dwóch lub więcej cząsteczek CD. Możliwe jest wtedy powstanie rotaksanu w którym cząsteczki CD przesuwają się swobodnie po łańcuchu gościa, zmieniając jego właściwości fizykochemiczne. Ta ciekawa właściwość jest obecnie szeroko badana w celu budowy maszyn, a w szczególności przełączników molekularnych. Kompleksy typu 2:1 powstają jednak najczęściej gdy cząsteczka gościa jest zbyt duża aby utworzyć kompleks 1:1, a jednocześnie pewna jej część wykazuje duże powinowactwo do wnęki cyklodekstryny. Znanych jest wiele tego typu kompleksów. Mogą być to np. antybiotyki steroidowe, które dzięki temu są bardziej efektywnymi lekami. Duże cząsteczki jak porfiryny a nawet fullereny, mogą tworzyć kompleksy z cyklodekstrynami zmieniając całkiem swoje właściwości, np. jest możliwe stworzenie kompleksu 2:1 fullereny z dwoma cząsteczkami γ -cyklodekstryny, który jest rozpuszczalny w wodzie, tego typu kompleks może rozszczepiać DNA w nasyconym tlenem roztworze wodnym [H7].

Innymi układami opisanymi w pracy są samoorganizujące się dimery cyklodekstrynowe. Mogą one przyjmować dwa rodzaje położenia względem siebie. Mogą być to kompleksy będące w kontakcie, a także mogą być to kompleksy dimerowe samoprzenikające się. Sposób ułożenia się cząsteczek dimeru względem siebie zależy głównie od łańcucha bocznego przyłączonego do cyklodekstryny, a przede wszystkim od jego powinowactwa do wnęki. Jednocześnie tego typu kompleksy mogą być ułożone w pozycjach „głowa do ogona” lub „ogon do ogona”. W ten sposób mogą też powstawać większe samoorganizujące się układy takie jak trimery, a nawet tetramery cyklodekstrynowe w których długołańcuchowe monopochodne cyklodekstrynowe przenikają się wzajemnie. Tego typu samoorganizowanie się cząsteczek prowadzi przede wszystkim do zwiększenia rozpuszczalności układów w wodzie [H7].



Uzyskane do tej pory wyniki potwierdzają w całej rozciągłości możliwość syntezy polimerów cyklodekstrynowych w oparciu o oxoaniony β -CD powstałe w wyniku procesu deprotonacji II-rzędowych grup hydroksylowych przy pomocy wodoru sodu (NaH) w środowisku bezwodnym. Potwierdzono jednocześnie, że istnieją duże możliwości sterowania procesem cyklizacji poprzez dobranie odpowiednich warunków prowadzenia reakcji (czas i temperatura procesu) oraz poprzez zastosowanie odpowiedniego stosunku molowego reagentów. Zastosowanie bezwodnika 2-oktenylobursztynowego do otrzymania amfifilowych pochodnych zakończyło się także całkowitym sukcesem. Ciągłe poszukiwanie nowych materiałów o ciekawych właściwościach oraz zastosowanie ich w procesach separacji metali oraz transporcie poprzez ciekłe membrany polimerowe zwróciło moją uwagę na możliwość syntezy polimerów zawierających długie łańcuchy hydrofobowe. Wydaje się, że tego typu materiały mogą znaleźć zastosowanie jako makrocycliczne przenośniki w procesach separacji, które to procesy są wykorzystywane w naszych laboratoriach w celu znalezienia jak najlepszych metod oczyszczania ścieków przemysłowych i komunalnych z jonów metali ciężkich. W celu syntezy tego typu materiałów wykorzystałem pochodne bezwodnika bursztynowego zawierające jeszcze dłuższe łańcuchy alkilowe niż stosowany do tej pory bezwodnik 2-oktenylobursztynowy.

W celu otrzymania nowych układów polimerowych o zwiększonych właściwościach hydrofobowych wykorzystałem jako czynniki sieciujące bezwodnik 2-nonenylbursztynowy oraz bezwodnik 2-dodecenobursztynowy. W obu przypadkach mając na uwadze wcześniejsze doświadczenia oraz potrzebę otrzymania polimerów nierozpuszczalnych w wodzie, a rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach niepolarnych, takich jak chlorek metylenu, od samego początku założyłem że reakcje będziemy prowadzić w wysokiej temperaturze i przy najwyższych stosunkach molowych reagentów. Otrzymane polimery miały znaleźć zastosowanie w badaniach nad separacją jonów metali w transporcie przez polimerowe membrany inkluzyjne. W wyniku przeprowadzonych reakcji uzyskałem produkty które poddałem analizie chromatograficznej z wykorzystaniem systemu chromatografii żelowej HPLC-SEC-RI z wykorzystaniem standardów pullulanowych jako wzorców mas cząsteczkowych. W przypadku tego typu układów dało się zaobserwować ciekawą prawidłowość, która nie została jeszcze do końca wyjaśniona i wymaga ewentualnie dalszych badań. Dla układu polimerowego otrzymanego w reakcji oxoanionów β -CD z bezwodnikiem 2-nonenylbursztynowym (Polymer A) po raz pierwszy udało się zaobserwować frakcję o średniej masie cząsteczkowej powyżej 1 000 000 Da. Jednocześnie przebadana próbka zawierała tylko niewielki udział frakcji o średnich masach cząsteczkowych mniejszych niż 1 000 000 Da (ok. 15%) oraz tylko ślady monoestrów 2-nonenylbursztynianowych β -cyklodekstryny (0,4%). Otrzymana układ polimerowy jest rozpuszczalny w chlorku metylenu i wykazuje właściwości amfifilowe z powodu obecności łańcuchów alkilowych w łącznikach. Z analizy średnich mas cząsteczkowych oraz widma ^1H NMR można wyciągnąć wnioski na temat domniemanej struktury otrzymanego cyklodekstrynowego układu polimerowego. Analiza widma NMR potwierdza występowanie w badanym układzie oprócz linkerów łączących poszczególne cząsteczki cyklodekstryny także grupy nonenylbursztynianowe. Pomiar integracji pozwala stwierdzić, że stosunek CD do linkerów wynosi 1:3. Ta właśnie wartość DS oraz bardzo duża średnia masa cząsteczkowa układu, pozwala stwierdzić że proponowany układ makrocykliczny ma raczej strukturę trójwymiarową, a nie liniową. Najprawdopodobniej długie łańcuch alkilowe penetrują hydrofobowe wnętrza cząsteczek cyklodekstryny prowadząc do otrzymania struktury bardziej skondensowanej i splecionej [H8].

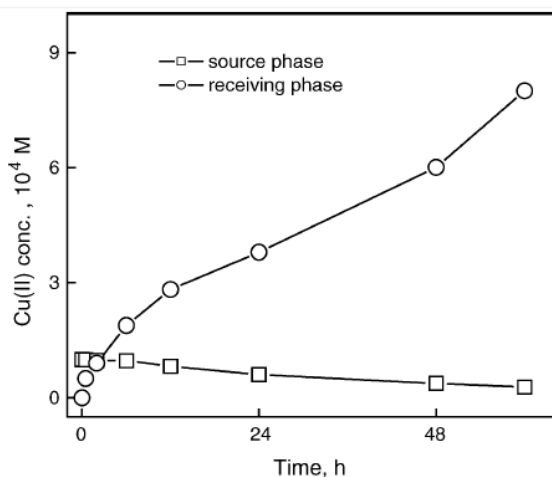
Zakres średniej masy cząsteczkowej M_w (Da)	Polymer A (%)	Polymer B (%)	Polymer C (%)
>1.000.000	84,60	1,70	-
100.000-1.000.000	9,24	4,39	-
11000-100.000	2,31	26,51	3,77
2000-11000	3,45	6,95	-
<2000	0,45	60,45	96,23

Tabela 8: Rozkład średnich mas cząsteczkowych dla polimerów uzyskanych w reakcjach z bezwodnikiem 2-nonenylbursztynowym (polimer A) [H8], bezwodnikiem 2-dodecenobursztynowym (polimer B) [H8] i bezwodnikiem 2-dokosenylbursztynowym (polimer C) [H9].

Sytuacja zgoła odmienna występuje w przypadku reakcji z bezwodnikiem 2-dedecylobursztynowym (Polymer B). Przy zastosowaniu tych samych warunków przeprowadzenia procesu główna frakcja (ok 60%), miała średnią masę cząsteczkową poniżej 2000 Da. W próbkę stwierdzono jednak obecność frakcji mającej średnią masę cząsteczkową powyżej 1 000 000 Da (ok 1,7%). Taki skład badanej próbki sugeruje obecność głównie pochodnych cyklodekstrynowych podstawionych grupami dodecynyloburszynyowymi które tylko w niewielkim stopniu ulegały reakcji sieciowania z cząsteczkami CD. Pomiar integracji w widmach ^1H NMR wykazuje, że stopień podstawienia wynosi średnio 1:4,45. Jednocześnie spektroskopia NMR potwierdza wcześniejsze założenie, że próbka zawiera głównie układy cyklodekstrynowe podstawione 4-5 grupami dedecynyloburszynyowymi. Tak duża ilość wolnych grup kwasowych powoduje, że cząsteczki nabierają większego charakteru hydrofilowego i tego typu układy mimo zawierania długich łańcuchów alkilowych są raczej rozpuszczalne w wodzie, a nie w rozpuszczalnikach o charakterze hydrofobowym. Trudności z wzajemnym przenikaniem grup alkilowych z cząsteczkami cyklodekstryn wynikają prawdopodobnie ze struktury otrzymanego układu polimerowego i wzajemnego ułożenia podstawników w przestrzeni.

Otrzymane polimery zostały wykorzystane w badaniach dotyczących separacji jonów metali ciężkich w transporcie poprzez polimerowe membrany inkluzyjne. Tego typu membrany są zazwyczaj zbudowane z polimeru (zazwyczaj trioctanu celulozy), plastyfikatora (np. eteru *o*-nitropentyloalkilowego) oraz przenośnika jonów (w naszym przypadku polimeru cyklodekstrynowego) [54]. W celu badania transportu jonów w rozcieńczonych roztworach zawierających jony metali, przygotowano szereg polimerowych membran inkluzyjnych zawierających różne ilości polimeru cyklodekstrynowego. Jednocześnie dla porównania przygotowano też membrany nie zawierające polimeru. W tym wypadku nie zaobserwowano żadnego transportu jonów.

Uzyskane wyniki pomiarów zawartości jonów metali np. Cu(II) pozwoliły określić najlepsze warunki do przygotowania membrany. Stężenie polimeru w membranie nie powinno być większe niż 0,02 M. Powyżej tej wartości nie obserwuje się wzrostu tempa transportu, jest to spowodowane przede wszystkim małą rozpuszczalnością polimeru w plastyfikatorze. Dla optymalnych warunków przeprowadzenia procesu transportu zaobserwowano, że po 24 godzinach prowadzenia eksperymentu 96% całkowitej zawartości jonów Cu(II) zostało przeniesione z roztworu źródłowego do odbieralnika zawierającego początkowo tylko wodę destylowaną. Przeprowadzone badania trwałości polimerowej membrany inkluzyjnej zawierającej 0,01 M polimeru cyklodekstrynowego wykazały, że membrana może zostać użyta wielokrotnie nie tracąc właściwości transportowych i nie ulegając znaczącym zmianom strukturalnym. Po 10 procesach odchylenie standardowe w pomiarze stężenia jonów Cu(II) w fazie odzysku wynosiło tylko 0,009 mM, co świadczy o niezwykłej trwałości tego typu układu oraz pozwala mieć nadzieję na zastosowanie tego typu membran w procesach oczyszczania roztworów środowiskowych z jonów metali ciężkich.



Schemat 3: Zmiana stężeń Cu(II) w fazie źródłowej i odbierającej w transporcie przez PIM [H8]

Dla badania selektywności procesu transportu przez membrany inkluzyjne zawierające różne ilości polimeru cyklodekstrynowego, użyto roztworu zawierającego jony: Cu(II), Co(II), Ni(II) i Zn(II). W tym przypadku selektywność procesu zmniejsza się w szeregu: Cu(II)>Co(II)>Ni(II)>Zn(II) i ponadto największą selektywność można zaobserwować w przypadku niższych stężeń polimeru w membranie [H8].

W celu sprawdzenia hipotezy dotyczącej wpływu długości łańcucha bocznego w podstawionym bezwodniku bursztynowym na możliwości tworzenia polimerów cyklodekstrynowych, przeprowadziłem reakcje sieciowania β -cyklodekstryny przy pomocy bezwodnika dokosenylobursztynowego (Polymer C). Podobnie jak w poprzednio opisanych i zbadanych przypadkach tu też skupiłem się na próbkach otrzymanych przy stosunku molowym 1:7:7. Otrzymane wyniki są w zasadzie zgodne z zaobserwowanym poprzednio schematem mówiącym, że wydłużenie bocznego łańcucha nie sprzyja powstawaniu frakcji o większych masach cząsteczkowych. W przypadku reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej, w próbce zaobserwowano głównie frakcję o średniej masie cząsteczkowej ok 2300 Da. Jedynie ok 4% przebadanej próbki miało średnią masę cząsteczkową powyżej 10 000 Da. Uzyskany wynik w pełni odpowiada, że w tych warunkach powstał jedynie dimer cyklodekstrynowy. W przypadku reakcji prowadzonej w temperaturze 100°C nie zaobserwowano powstania dimeru, jedynie wyższe frakcje oligomerowe i polimerowe o wyższych masach cząsteczkowych. Jednak najwyższe zaobserwowane średnie masy cząsteczkowe dla tak otrzymanej próbki wyniosły ok 34 kDa przy udziale procentowym w próbce poniżej 40%. Jednocześnie próbki otrzymane w obu temperaturach miały małą polidispersyjność i były stosunkowo jednolite. Analiza widm H NMR otrzymanych próbek potwierdziła w pełni wyniki uzyskane w chromatografii HPLC-SEC-RI. Pomiar integracji w przypadku frakcji zawierającej dimer CD potwierdził że jedna grupa dokosenylowa przypada na dwie cząsteczki cyklodekstryny, co w pełni potwierdza powstanie dimeru cyklodekstrynowego. W próbce uzyskanej w wyższej temperaturze pomiar stosunku

integracji protonów metylowych i protonu anomerycznego w cyklodekstrynie wskazuje że w tego typu polimerach nie więcej niż trzy grupy dokosenylowe przypadają na jedną cząsteczkę cyklodekstryny [H9].

Uzyskany dimer cyklodekstrynowy został wykorzystany do syntezy nowych polimerowych membran inkluzyjnych, a następnie tak otrzymane membrany zostały wykorzystane w badaniach dotyczących separacji jonów metali w transporcie przez tego typu membrany. Mimo niewielkiej ilości grup dokosynelowych w cząsteczce otrzymane układy wykazywały większą rozpuszczalność w plastyfikatorze, co wpłynęło na wzrost efektywności transportu, oraz na większą selektywność niż w przypadku układów z krótszym łańcuchem alkilowym. Przebadano także selektywność transportu różnych jonów metali ciężkich i w tym wypadku można było zaobserwować że tego typu membrany mogą być użyteczne do usuwania w szczególności jonów Pb(II) które były najszybciej i najbardziej efektywnie usuwane z rozcieńczonych roztworów wodnych.

Wykorzystanie bezwodnika bursztynowego z długim, zawierającym 21 atomów, alkilowym podstawnikiem, potwierdziło że wydłużenie alkilowego podstawnika nie sprzyja tworzeniu polimerów o dużych i bardzo dużych masach cząsteczkowych. Największe masy cząsteczkowe (powyżej 1000 KDa) zaobserwowano przy polimerach sieciowanych z wykorzystaniem bezwodnika 2-nonenylbursztynowego. W przypadku bezwodnika 2-dodecenobursztynowego udział tak wielkich układów w przebadanych próbkach był tylko śladowy, a w przypadku bezwodnika 2-dokosenylbursztynowego nie stwierdziłem obecności jakichkolwiek układów o średnich masach cząsteczkowych powyżej 35 KDa. W tym przypadku głównym, otrzymanym układem był dimer cyklodekstrynowy. Wydaje się, że istnienie długiego łącznika alkilowego w łączniku powoduje steryczne trudności w tworzeniu większych układów polimerowych. Może to być potwierdzeniem, że polimery cyklodekstrynowe otrzymane w wyniku sieciowania β -cyklodekstryny przy pomocy bezwodników kwasów dikarboksylowych są raczej układami przestrzennymi, a nie liniowymi. Tego typu polimery mogą znaleźć wiele zastosowań nie tylko w procesach ochrony środowiska ale też w farmakologii w badaniach nad poszukiwaniem nowych sposobów transportu leków onkologicznych poprzez błony biologiczne, a nawet poprzez wykorzystanie ich do przekraczania bariery krew-mózg [55].

Ze względu na udział wody w procesach separacji z wykorzystaniem pochodnych cyklodekstrynowych, wykonałem szereg badań DSC-TG z wykorzystaniem będącego na wyposażeniu Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego AJD w Częstochowie, symultanicznego analizatora do badań DSC-TG model STA 409C firmy NETZSCH. W tym celu przebadano kilka wybranych próbek polimerów sieciowanych przy pomocy bezwodnika maleinowego, oraz bezwodnika bursztynowego. Niezależnie od wybranego czynnika sieciującego, a także zastosowanych warunków reakcji, oraz stosunku molowego reagentów, badania termogravimetryczne pozwalają na stwierdzenie, że istnieją dwie ogólne formy otrzymanych polimerów: polimery bezwodne, czyli takie niezawierające w swojej strukturze

zainkludowanych cząsteczek wody, oraz polimery zhydratowane [H10,H11]. Ogólnie rzecz biorąc w przypadku tego typu polimerów cyklodekstrynowych przeprowadzone badania termogravimetryczne nie pozwalają na zbytne poszerzenie wiedzy na temat struktury otrzymanych układów. Przebieg krzywych rozkładu temperaturowego TG i DSC wskazuje na wiele podobieństw z niezwiązaną cyklodekstryną, jednocześnie można jednak stwierdzić, że struktura bezwodnych układów polimerowych wydaje się bardziej usieciowana, a przez to bardziej termicznie stabilna niż polimerów shydratowanych.

W ostatnim okresie podjąłem współpracę z zespołem profesora Janusza Boratyńskiego, kierownika Pracowni Chemii Biomedycznej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu w celu otrzymania koniugatów lek-nośnik w oparciu o zmodyfikowane przy pomocy pochodnych cyklodekstryn aktywne białka.

Terapia celowana, wykorzystując nowo poznane mechanizmy proliferujących komórek nowotworowych, zahamowuje rozwój nowotworu nie uszkadzając zdrowych komórek ustroju. Wraz z dynamicznie rozwijającymi się badaniami molekularnymi, w onkologii trwają obecnie intensywne prace nad poszukiwaniem nowych cząsteczek, które mogłyby znaleźć zastosowanie terapeutyczne [57].

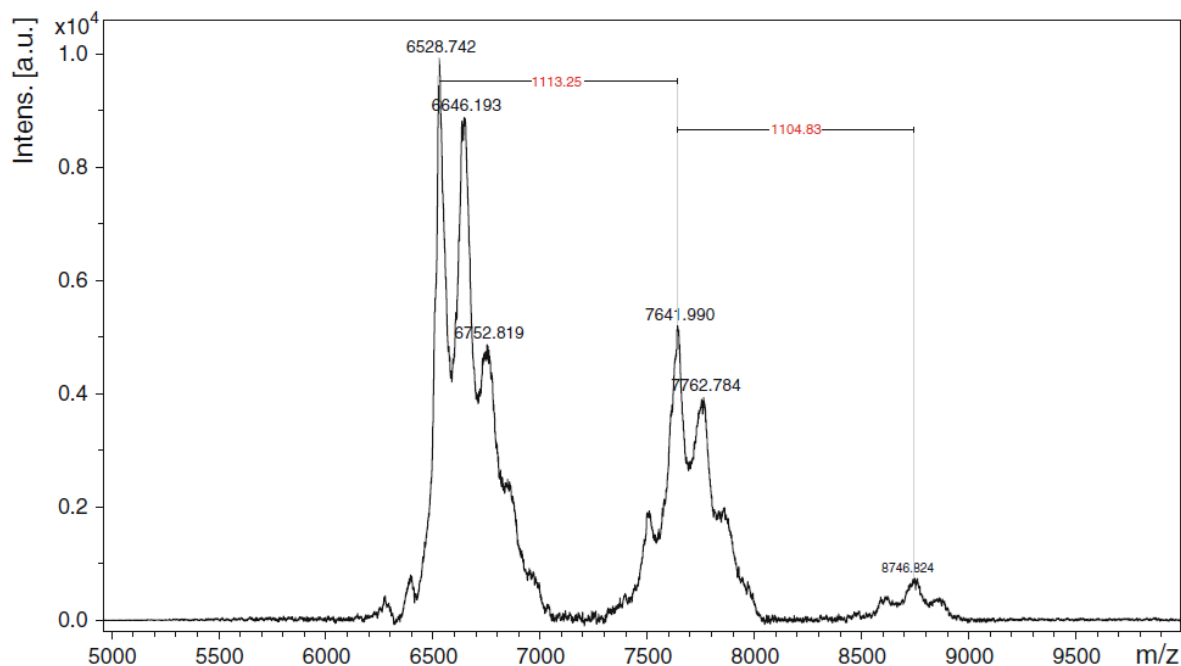
W wielu przypadkach małe cząsteczki leków przeciwnowotworowych są doskonałymi terapeutykami, jednak ze względu na brak specyficzności oraz niekorzystne właściwości fizykochemiczne takie jak rozpuszczalność, zmiana właściwości pod wpływem pH, szybki metabolizm w organizmie, istnieją poważne problemy w zastosowaniu tych leków w wielu terapiach przeciwnowotworowych.

Związanie cyklodekstryn z nośnikami pozwala na włączenie leku w hydrofobowe kieszenie koniugatu. Wykorzystując typowe właściwości nośnika będzie prawdopodobnie możliwe wybiórcze upośledzenie funkcji życiowych komórek docelowych.

Główną reakcją przyłączenia CD do cząsteczki białka jest reakcja pomiędzy terminalnym aminokwasem zawierającym wolną grupę aminową, a monoformylopo pochodnymi β -CD. W wyniku reakcji grupy aldehydowej z grupami aminowymi białek, w wysokiej temperaturze tworzą się trwałe wiązania chemiczne.

Koniugaty CD/białko zsyntezowane zostały z wykorzystaniem oryginalnej metody wysokotemperaturowej. [58,59]. Metoda polega na syntezie koniugatu w wysokiej temperaturze (90-125°C) w zliofilizowanej mieszaninie substratów. Zastosowana metoda pozwala na otrzymanie koniugatu bez utraty aktywności biologicznej i enzymatycznej białka użytego do reakcji, oraz bez naruszenia struktury chemicznej cząsteczki cyklodekstryny. Metoda jest prosta, tania i może być wykorzystana do syntezy produktów w dużej skali.

W trakcie badań otrzymano mono-6-*O*-formylo- β -CD który został poddany syntezie z białkami: lizozym i BPTI (Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor – Inhibitor Trypsyny z Trzustki). Analiza widm MALDI-TOF jednoznacznie wskazuje na powstanie koniugatu, w którym do cząsteczki białka przyłączyła się jedna lub dwie cząsteczki β -CD. Proponowana metoda syntezy charakteryzuje się dużą powtarzalnością co czyni ją użyteczną do celów farmaceutycznych [H14].

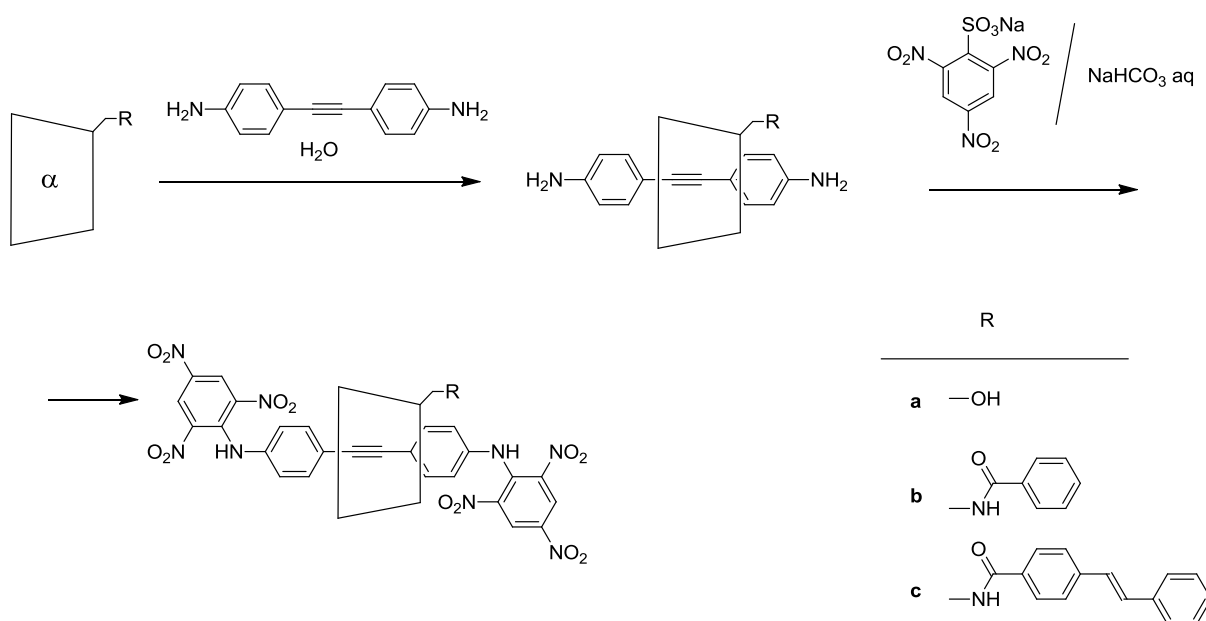


Schemat 4: MALDI-TOF dla koniugatu cyklodekstryna-białko(BPTI-(basic pancreatic trypsin inhibitor)) [H14].

Prace dotyczące koniugatów cyklodekstrynowych wpisują się szeroko pojęte badania dotyczące chemii farmaceutycznej co może skutkować w przyszłości znalezieniem praktycznych zastosowań dla badanych cząsteczek. Z drugiej jednak strony poznanie budowy i specyficznych oddziaływań w tak dużych biologicznie czynnych układach poszerza wiedzę w zakresie bardzo interesującej i szybko rozwijającej się obecnie chemii supramolekularnej.

Ze względu na dotychczasowe zainteresowania teoretyczne i praktyczne polimerowymi układami cyklodekstrynowymi, oraz biologicznie aktywnymi koniugatami cyklodekstryna-białko, podjąłem studia teoretyczne i przeglądowe na temat najnowszych badań i zastosowań cyklodekstryn w chemii supramolekularnej. W efekcie tych studiów powstały dwie prace przeglądowe omawiające najnowsze osiągnięcia w zastosowaniu cyklodekstryn w budowie rotaksanów i polirotaksanów. Poszerzenie wiedzy na temat zastosowania cyklodekstryn w chemii supramolekularnej pozwoli na kontynuowanie prac związanych z zastosowaniem cyklodekstryn w chemii medycznej i biotechnologii.

Rotaxany to układy supramolekularne, które ze względu na swoje możliwe zastosowania w syntezie maszyn i przełączników molekularnych, są obecnie bardzo szeroko badane w różnych ośrodkach naukowych na całym świecie. Właśnie cyklodekstryny, ze względu na swoją makrocykliczną budowę, są najczęściej wykorzystywane do syntezy rotaxanów. Typowa synteza [2]rotaxanu przedstawia się tak jak na poniższym schemacie. Częsteczka monopodstawionej α -cyklodekstryny zostaje nawleczonej na pasujący do jej wnętrza łańcuch difenyloacetyleny i zostaje zablokowana w tej postaci przy pomocy dwóch dużych grup blokujących np. 2,4,6-trinitrobenzenu. W zależności od wielkości podstawnika $-R$ można zaobserwować zmianę w swobodnej rotacji podstawnionej α -cyklodekstryny w stosunku do łańcucha przechodzącego przez jej wnętrze.



Omówione powyżej właściwości rotaxanów nie wykorzystują wszystkich możliwości ich zastosowań. Mogą one być np. stosowane do budowy sensorów wykorzystywanych w analizie chemicznej, oraz w badaniach biologicznych i środowiskowych [H12].

Podobnie jak rotaxany, także polirotaxany wykorzystujące w swojej strukturze cząsteczki cyklodekstryn są obecnie intensywnie badane ze względu na ich możliwe zastosowania. Polirotaxany powstają w przypadku zastosowania długiego łańcucha polimerowego, takiego jak PEG (polyetylene glikol), PEO (polyetylene oxide), PANI (polyaniline) lub PNIPA (poly(*N*-isopropylacrylamide) jako nici po której mogą swobodnie przemieszczać się cząsteczki cyklodektryn. Właśnie ze względu na tę specyficzną budowę mogą znaleźć zastosowanie jako przełączniki cząsteczkowe (ang.: molecular switches), izolowane kable molekularne (ang.: insulated molecular wires), diody LED (ang.: light emitting diodes), „sprytne” materiały (ang.: smart materials). Także w zakresie badań biomedycznych polirotaxany mogą w najbliższej przyszłości stanowić obiecujące materiały supramolekularne. Istnieje wiele doniesień literaturowych dotyczących możliwych

zastosowań polirotaxanów jako biosensorów, a także ich zastosowań jako przenośników leków (ang.: drug carriers), w szczególności w celowanej terapii przeciwnowotworowej i terapiach genowych [H13].

4.5. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć badawczych w cyklu prac habilitacyjnych.

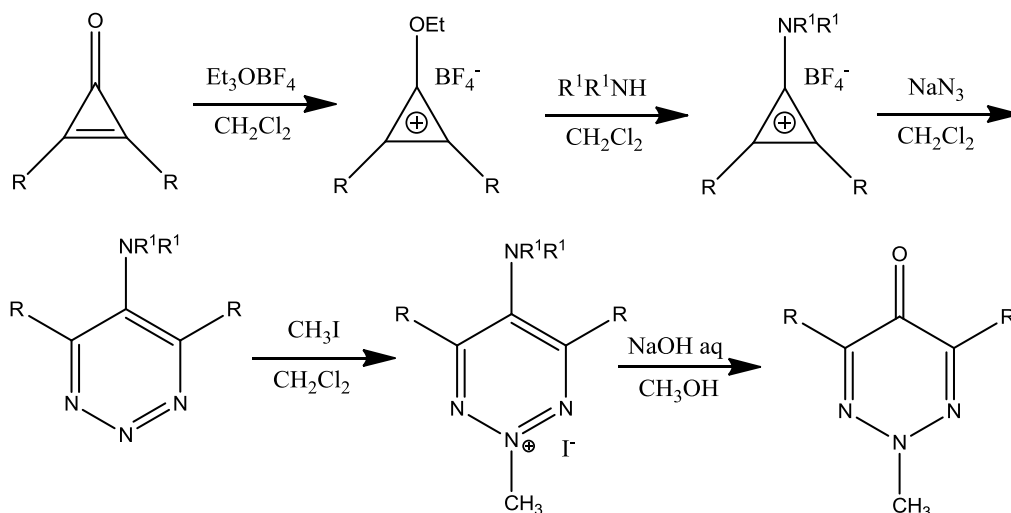
W ramach badań przedstawionych w cyklu prac habilitacyjnych przeprowadziłem reakcje syntezy polimerowych układów cyklodekstrynowych przy pomocy bezwodników kwasów dikarboksylowych. W tym celu opracowałem oryginalną metodę sieciowania cyklodekstryn opierającą na możliwości aktywizacji II-rzędowych grup hydroksylowych w środowisku bezwodnego dimetyloformamidu przy pomocy wodoru sodu. W tych warunkach podobnie jak w reakcjach cyklodekstryny w środowisku wysoce alkalicznym zachodzi substytucja nukleofilowa związków difunkcyjnych co prowadzi do powstania sieci polimerowej o różnym stopniu podstawienia cyklodekstryn. Za jedno z najważniejszych osiągnięć w mojej pracy eksperymentalnej uważam zbadanie reakcji sieciowania cyklodekstryn w pełnym, możliwym do zaakceptowania zakresie warunków prowadzenia reakcji i zastosowanych stosunków molowych reagentów. Wyniki tych badań, szczegółowo omówione w każdej z publikacji, dostarczyły szeregu ważnych informacji dotyczących warunków w jakich przebiega reakcja sieciowania, a także umożliwiają projektowanie polimerowych układów cyklodekstrynowych o pożądanych masach cząsteczkowych, oraz właściwościach fizykochemicznych. Umożliwiło to rozszerzenie zakresu badań naukowych na znalezienie zastosowań dla otrzymanych układów w procesach flotacji jonowej, oraz w przenikaniu jonów metali przez polimerowe membrany inkluzyjne.

4.6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Inne moje osiągnięcia naukowe są związane z badaniami dotyczącymi:

- chemii związków heterocyklicznych:
 - Synteza i badania fizykochemiczne IV-rzędowych pochodnych 4,6-diazaferantrenów i ich zastosowanie w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji [60,61]. Mimo, że reakcjami tego typu zajmowałem się przed doktoratem to nadal są one w polu moich zainteresowań naukowych. Obecnie pracuję nad otrzymywaniem monopochodnych cyklodekstryn (azydki, oraz propagrylopo pochodne wykorzystywanych w reakcjach dimeryzacji i trimeryzacji), będących prekursorami w reakcjach cyklizacji.

- Synteza i badania fizykochemiczne symetrycznych pochodnych difenylocykloproponu i ich zastosowaniu w syntezie 1,2,3-triazyn jako potencjalnych środków roślinobójczych [62-65]. Prace te realizowałem głównie w trakcie dwukrotnego pobytu w grupie prof. Kiyoshi Matsumoto w Kyoto University.



- W ramach poszerzania wiedzy z zakresu chemii związków heterocyklicznych a w szczególności związków zawierających atomy siarki, selenu i telluru, przygotowanie 3 rozdziałów w Science of Synthesis we współautorstwie z prof. Józefem Drabowiczem i współautorami. dotyczących głównie syntezy dialkilo pochodnych siarki, selenu i telluru oraz ich pochodnych [66-68].
- chemii polisacharydów i cyklodekstryn
 - Synteza i badania fizykochemiczne pirydynowych pochodnych β -cyklodekstryny, synteza konwencjonalna i pod wpływem pola mikrofalowego [69]. Próba połączenia badań nad związkami heterocyklicznymi z chemią cyklodekstryn zaowocowała jedną pracą oryginalną i komunikatem konferencyjnym. Prace wykonane w trakcie opieki nad pracą magisterską.
 - Badania termogravimetryczne β -cyklodekstryny i jej kompleksów z metalami [47]. Oprócz badań termogravimetrycznych układów otrzymanych w trakcie prac będących podstawą habilitacji, prowadziłem też badania w kierunku możliwości uzyskania kompleksów β -cyklodekstryny z jonami metali. Prace te były ciekawym uzupełnieniem wiedzy teoretycznej na temat możliwości tworzenia tego typu kompleksów w świetle wykorzystania polimerów cyklodekstrynowych w procesach jonowej flotacji, oraz transporcie jonów metali poprzez polimerowe membrany inkluzyjne.
 - Badania dotyczące zastosowania propargylowych pochodnych β -cyklodekstryny (monopodstawionej oraz per metylowanej) w reakcjach cyklotrimeryzacji katalizowanych kompleksami metali Ru(II). Synteza i badanie właściwości fizykochemicznych produktów cyklotrimeryzacji. W wyniku tych badań

otrzymałem jeden z produktów [2+2+2] cyklotrimeryzacji propargylo pochodnej β -cyklodekstryny z 1,6-diyną, jednocześnie ustalając warunki procesu przeprowadzenia reakcji. Praca realizowana w trakcie miesięcznego pobytu w Laboratorium Chemii Molecularnej i Tioorganicznej (Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique), ENSICAEN, CAEN, Francja. Współpraca z prof. Bernardem Witulskim w ramach stypendium rządu francuskiego

- W ramach poszerzania wiedzy z zakresu chemii cyklodekstryń przygotowanie monografii we współautorstwie z prof. Wandą Śliwą. W książce tej dokonałem przeglądu ówczesnych najnowszych doniesień literaturowych kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryń, omówiono też modyfikowane cyklodekstryny w aspekcie ich syntez, reaktywności i właściwości kompleksotwórczych. Przedstawiłem też dimery cyklodekstrynowe i układy polimerowo-cyklodekstrynowe. Scharakteryzowano też różnorodne możliwości zastosowań cyklodekstryń. [46].
- chemii supramolekularnej:
 - W ramach poszerzania wiedzy z zakresu chemii supramolekularnej przygotowanie cyklu artykułów we współautorstwie z prof. Wandą Śliwą i innymi pracownikami Instytutu Chemii i Ochrony Środowiska poświęconych głównie chemii supramolekularnej. Jednymi z omawianych szerzej związków są viologeny tj. układy zawierające w swojej strukturze jon 1,1'-dimetylo-4,4'-bipirydyniowy. Ze względu, że metyloviologeny przyjmują formę dikationu i są w roztworze bezbarwne, a jednocześnie silnie absorbują w obszarze UV, mogą znaleźć wiele zastosowań w budowie maszyn molekularnych, przetączników molekularnych, urządzeń optoelektronicznych czy też bramek logicznych [70,73]. Innymi układami mającymi duże znaczenie w chemii supramolekularnej są porfiryny, a w szczególności związki mające wbudowane w swoją strukturę czwartorzędowe układy azaaromatyczne. Opisano także właściwości fizykochemiczne, a także układy porfiryne wykazujące właściwości biologiczne. Na koniec przedstawiłem też możliwości kowalencyjnego i niekowalencyjnego wiązania układów porfirynowych zawierających czwartorzędowe układy azaaromatyczne z fulerenami i cyklodekstrynami [71]. Inna praca z zakresu zainteresowań chemią supramolekularną dotyczyła kompleksów calixarenów z jonami metali. Skupiłem się w niej na opisanu syntezy tego typu kompleksów oraz ich możliwych zastosowań w budowie sensorów chemicznych wykorzystywanych w ochronie środowiska [72].
- chemii środowiska:
 - Synteza i badania fizykochemiczne Kompleksów β -cyklodekstryny z herbicydami z grupy kwasów chlorofenoksyoctowych. Wykorzystując jedną z typowych do tworzenia kompleksów CD metod (kneading) otrzymano w stanie stałym kompleks z kwasem 2-4-dichlorofenoksyoctowym, którego właściwości fizykochemiczne określono przy użyciu badań termograwimetrycznych, oraz spektroskopii

w podczerwieni. Tak otrzymane kompleksy poddano badaniom kontrolowanego uwalniania herbicydu z kompleksu uzyskując przedłużone uwalnianie tego związku. Daje to nadzieję na możliwości zastosowania tego typu kompleksów w użytkowych pestycydach charakteryzujących się przedłużonym działaniem, co może skutkować ograniczeniem negatywnego wpływu komercyjnych preparatów na środowisko. Prace te są nadal kontynuowane w naszym Instytucie, a dotychczasowe wyniki były prezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach oraz zostały wysłane do druku w formie publikacji.

- Synteza i badania fizykochemiczne kompleksów β -cyklodekstryny z przyjaznymi dla środowiska związkami selenoorganicznymi. W ramach programu ERASMUS było możliwe nawiązanie współpracy, nie tylko dydaktycznej, ale także naukowej której owocem jest niewielki program naukowo-badawczy dotyczący kompleksów związków selenoorganicznych. Współpraca ta została nawiązana z prof. Claudio Santi z Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu w Perugii.

4.7. Spis literatury cytowanej w powyższym rozdziale (z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego – [H1-H14])

1. J. Szejtli, *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akademi Kiado, Budapeszt, 1982
2. E. M. Martin Del Valle, *Cyclodextrins and their uses: a review*, Process Biochemistry, Hiszpania 2003, 39, 1033-1046
3. J. Szejtli, *Cyclodextrins Technology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988
4. H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their complexes*, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2006
5. V.T. D'Souza, K.B. Lipkowitz, *Cyclodextrins: Introduction*, Chem. Rev., 1998, 98, 1741-1742
6. J. Szejtli, *Introduction and general Overview of Cyclodextrin Chemistry*, Chem. Rev., 1998, 98, 1743-1753
7. H.-J. Schneider, F. Hacket, V. Rüdiger, H. Ikeda, *NMR Studies of Cyclodextrins and Cyclodextrin Complexes*, Chem. Rev., 1998, 98, 1755-1785
8. W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffman, H. Sanabe, K. Koizumi, S.M. Smith, T. Takaha, *Structures of the Common Cyclodextrin and Their Larger Analogues-Beyond the Doughnut*, Chem. Rev., 1998, 98, 1787-1802
9. K. Harata, *Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State*, Chem. Rev., 1998, 98, 1803-1827
10. K.B. Lipkowitz, *Application of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins*, Chem. Rev., 1998, 98, 1829-1873
11. M.V. Rekharsky, Y. Inoue, *Complexation Thermodynamics of Cyclodextrin*, Chem. Rev., 1998, 98, 1875-1917

12. G. Gattuso, S.A. Nepogodiev, J.F. Stoddart, *Synthetic Cyclic Oligosaccharides*, Chem. Rev., 1998, 98, 1919-1958
13. S.A. Nepogodiev, J.F. Stoddart, *Cyclodextrin-Based Catenanes and Rotaxanes*, Chem. Rev., 1998, 98, 1959-1976
14. A.R. Khan, P. Forgo, K.J. Stine, V.T. D'Souza, *Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins*, Chem. Rev., 1998, 98, 1977-1996
15. R. Breslow, S.D. Dong, *Biomimetic Reaction Catalyzed by Cyclodextrin and Their Derivatives*, Chem. Rev., 1998, 98, 1997-2011
16. K. Takahashi, *Organic Reactions Mediated by Cyclodextrins*, Chem. Rev., 1998, 98, 2013-2033
17. A.R. Hedges, *Industrial Applications of Cyclodextrins*, Chem. Rev., 1998, 98, 2035-2044
18. K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Cyclodextrin Drug Carrier Systems*, Chem. Rev., 1998, 98, 2045-2076
19. S. Paney, B. Kumar, S.M.V. Swamy, A. Gupta, *A review on pharmaceutical application of cyclodextrins*, Int. J. Pharm. and Technology, 2010, 2(3), 281-319
20. K. Uekama, *Recent aspects of pharmaceutical applications of cyclodextrins*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2002, 44(1-4), 3-7
21. K.P.R. Chowdary, *Cyclodextrins – versatile pharmaceutical excipients*, Int. J. of Pharmaceutical Excipients, 2003, 70-74
22. T. Loftsson, *Pharmaceutical applications of β -cyclodextrin*, Pharmaceutical Technology Europe, 1999, 11(10), 20-32
23. Z. Dong, Q. Luo, J. Liu, *Artificial enzymes based on supramolecular scaffolds*, Chemical Society Reviews (2012), 41(23), 7890-7908
24. S.S. Braga, *Modern alchemy with metal complexes inside cyclodextrins, the molecular cauldrons*, Current Organic Chemistry (2010), 14(13), 1356-1361
25. R. Breslow, *Biomimetic Chemistry and Artificial Enzymes: Catalysis by Design*, Accounts of Chemical Research (1995), 28(3), 146-53
26. P. Fügedi, P. Nanasi, J. Szejtli, *Synthesis of 6-O- α -D-glucopyranosyl-cyclomaltoheptaose*, Carbohydrate Research, 1988, 175(2), 173-181
27. E. Fenyvesi, *Cyclodextrin polymers in the pharmaceutical industry*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 1988, 6(5), 537-545
28. A. Harada, *Preparation and structures of supramolecules between cyclodextrins and polymers*, Coordination Chemistry reviews, 1996, 148, 115-133
29. J.D. Heidel, *Linear cyclodextrin-containing polymers and their use as delivery agents*, Expert Opinion on Drug Delivery, 2006, 3(5), 641-646
30. F. van de Manakker, T. Vermonden, C.F. van Nostrum, W.E. Hennink, *Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, properties and Pharmaceutical/Biomedical Applications*, Biomacromolecules, 2009, 10(12), 3157-3175
31. F. Trotta, M. Zanetti, R. Cavalli, *Cyclodextrin-based nanosponges as drug carriers*, Bailstein Journal of Organic Chemistry, 2012, 8, 2091-2099

32. J. K. Oh, R. Drumright, D. J. Siegwart, K. Matyjaszewski, *The development of microgels/nanogels for drug delivery applications*, Progress in Polymer Science. 2008, 33, 448–477
33. N. A. Peppas, J. Z. Hilt, A. Khademhosseini, R. Langer, *Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular Principles to Bionanotechnology*, Advanced Materials 2006, 18, 1345–1360
34. W. E. Hennink, C. F. van Nostrum, *Novel crosslinking methods to design hydrogels*, Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54, 13–36
35. J. Szeman, E. fenyvesi, J. Szejtli, H. Ueda, Y. Machida, T. Nagai, *Water Soluble Cyclodextrin Polymers: Their Interaction with Drugs*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 1987, 5, 427-431
36. K. Sreenivasan, *Synthesis and characterization of poly(vinyl alcohol)- β -cyclodextrin copolymer*, Die Angewandte Makromolekulare Chemie, 1996, 235, 15-20 (eng)
37. Y.-Y. Liu, X.-D. Fan, Q. Zhao, *A Novel IPN Hydrogel Based on Poly (N-Isopropylacrylamide) and β -cyclodextrin Polymer*, Journal of Macromolecular Science, PartA: Pure and Applied Chemistry, 2003, 40(10), 1095-1105
38. H. Blanco-Fuente,; S. Anguiano-Igea,; F. J. Otero-Espinar,; J. Blanco-Mendez, *Kinetics of Anhydride Formation in Xerogels of Poly(acrylic acid)*, Biomaterials, 1996, 17, 1667-1675
39. N. Garcia-Gonzalez, I.W. Kellaway, H. Blanco-Fuente, S. Anguiano-Igea, B. Delgado-Charro, F.J. Otero-Espinar, J. Blanco-Mendez, *Influence of β -Cyclodextrin concentration and polyacrylic acid molecular weight on swelling and release characteristic of metoclopramide-containing hydrogels*, International Journal of Pharmaceutics, 1993, 100, 25-31
40. U. Siemoneit, C. Schmitt, C. Alvarez-Lorenzo, A. Luzardo, F. Otero-Espinar, A. Concheiro, J. Blanco-Mendez, *Acrylic/cyclodextrin hydrogels with enhanced drug loading and sustained release capability*, International Journal of Pharmaceutics, 2006, 312, 66-74
41. T. Nozaki, Y. Maeda, H. Kitano, *Cyclodextrin Gels Which Have a temperature Responsiveness*, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 1997, 35(8), 1535-1541
42. L. Li, X. Guo, J. Wang, P. Liu, R.K. Prud'homme, B.L. May, S.F. Lincoln, *Polymer Networks Assembled by Host-Guest Inclusion between Adamantyl and β -Cyclodextrin Substituents on Poly(acrylic acid) in Aqueous Solution*, Macromolecules, 2008, 41 8677-8681
43. D. Rong, V.T. D'Souza, *A convenient method for functionalization of the 2-position of cyclodextrins*, Tetrahedron Letters, 1990, 31(30), 4275–4278
44. A.R. Khan, V.T. D'Souza, *Epoxides of the secondary side of cyclodextrins*, Journal of Organic Chemistry, 1996, 61, 8301–8303

45. S.-J. Cho, H.S. Lim, H.-J. Park, H.-J. Hwang, S.-T. Lim, *Physical properties of octenylsuccinyl derivatives of corn amyloextrins as fat replacers in mayonnaise*, Food Science and Biotechnology, 1999, 8(5), 322-328
46. **T. Girek**, W. Sliwa, *Chemistry of cyclodextrins*, Wydawnictwo Akademii im. Jana Długosza, Częstochowa, 2006, 162 pp. ISBN 83-7098-980-2 (English)
47. W. Ciesielski, **T. Girek**, *Study of thermal stability of β -cyclodextrin/metal complexes in the aspect of their future applications*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2011, 69(3-4), 461-467
48. F. Bellia, D. La Mendola, C. Pedone, E. Rizzarelli, M. Saviano, G. Vecchio, *Selectivity functionalized cyclodextrins and their metal complexes*, Chemical Society Reviews, 2009, 38(9), 2756-2781
49. R. Fuchs, N. Habermann, P. Klufers, *Sandwich-type polynuclear complexes from deprotonated β -Cyclodextrin and cupric ions*, Angewandte Chemie Int. Ed. 1993, 32(6) 852-854
50. C.A. Kozłowski, M. Ulewicz, W. Walkowiak, **T. Girek**, J. Jabłonska, *The effect of tautomeric rearrangement on the separation of Zn(II) and Cd(II) in ion flotation process with 4-thiazolidinone derivatives*, Minerals Engineering, 2002, 15, 677-682
51. S. Gokturk, M. Mahramanloglu, M. Tuncay, *Surface tension studiem of lauryl sulfobetaine- β -cyclodextrin and dodecyltrimethylammonium bromide- β -cyclodextrin inclusion complexes in aqueous solution*, Canadian Journal of Chemistry, 1999, 77(7), 1208-1213
52. N. Kawasaki, M. Araki, T. Nakamura, L. Tong, *Inclusion Behavior of 4-Nonylphenol into Cyclodextrin Derivatives*, Journal of Colloid and Interface Science, 2001, 238(1), 215-218
53. C. Amiel, B. Sebillé, *Association between amphiphilic poly(ethylene oxide) and β -cyclodextrin polymers: aggregation and phase separation*, Advances in Colloid and Interface Science, 1999, 79(2-3), 105-122
54. C.A. Kozłowski, W. Walkowiak, *Removal of chromium(VI) from aqueous solutions by polimer inclusion membranes*, Water Research, 2002, 36(19), 4870-4876
55. E.S. Gil, L. Wu, L. Xu, T.L. Lowe, *β -Cyclodextrin-poly(β -Amino Ester) Nanoparticles for Sustained Drug Delivery across the Blood-Brain Barrier*, Biomacromolecules, 2012, 13(11), 3533-3541
56. F. Roman, *Paweł Ehrlich (1854-1915)-jego zasługi dla współczesnych nauk medycznych*, Postępy Mikrobiologii, 2000, 40(1), 107-115
57. A.H. Sikkema, W.F.A. den Dunnen, S.H. Diks, M.P. Peppelenbosch, E.S.J.M. de Bont, *Optimizing targeted cancer therapy: Towards clinical application of systems biology approaches*, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2012, 82(2), 171-186
58. J. Boratynski, R. Roy, *High temperature conjugation of proteins with carbohydrates*, Glycoconjugate Journal, 1998, 15, 131-138
59. J. Boratynski, *Dry reaction of proteins with carbohydrates at 120°C yields neoglycoconjugates*, Biotechnology Techniques, 1998, 12(9), 707-710

60. **T. Girek**, T. Zujewska, W. Sliwa, 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of 4,6-benzo[h]naphthyridinium-6-carboethoxymethylide, *Acta Chimica Hung.*, 1990, 127, 711
61. A. Plaziak, **T. Girek**, W. Sliwa, Electron Impact-induced Decomposition of Some Substitued 7-Ethoxycarbonyl piridopyrrolidenequinolines, *Organic Mass Spectrometry* 1992, 27, 783
62. K. Matsumoto, A. Okada, **T. Girek**, Y. Ikemi, J.C. Kim, N. Hayashi, H. Yoshida, A. Kakehi, *Synthesis of 2-methyl-4, 6-diaryl-1,2,3-triazinones via diarylcyclopropenones*, *Heterocyclic Communications* 2002, 8 (4), 325-328
63. K. Matsumoto, **T. Girek**, A. Okada, N. Hayashi, *First synthesis of 4,6-dialkyl-1,2,3-triazinones via dialkylcyclopropenones*, *Heterocycles*, 2003, 59(2), 477-480
64. E. Różycka-Sokołowska, **T. Girek**, B. Marciniak, V. Pavluyuk, J. Drabowicz, K. Matsumoto, *5-(N,N-Dimethylamino)4,6-diphenyl-1,2,3-triazine*, *Acta Cryst.* 2004, E61, 093-095
65. E. Rozycka-Sokolowska, **T. Girek**, B. Marciniak, V. Pavlyuk, *1-(N,N-Diethylamino)-2,3-diphenylcyclopropenylium tetrafluoroborate*; *Acta Cryst.*, 2006, E62, 0274-0275
66. J. Drabowicz, J. Lewkowski, W. Kudelska, **T. Girek**, *Science of Synthesis, Category 5 – Compounds with one Saturated Carbon-Heteroatom Bond, Vol. 39 – Sulfur, Selenium and Tellurium, Produkt Class 2: Acyclic Dialkyl Sulfones and Derivatives* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York, 2008
67. J. Drabowicz, J. Lewkowski, W. Kudelska, **T. Girek**, *Science of Synthesis, Category 5 – Compounds with one Saturated Carbon-Heteroatom Bond, Vol. 39 – Sulfur, Selenium and Tellurium, Produkt Class 15: Acyclic Dialkyl Selenones and Derivatives* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York, 2008
68. J. Drabowicz, J. Lewkowski, W. Kudelska, **T. Girek**, *Science of Synthesis, Category 5 – Compounds with one Saturated Carbon-Heteroatom Bond, Vol. 39 – Sulfur, Selenium and Tellurium, Produkt Class 28: Acyclic Dialkyl Tellurones and Derivatives* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York, 2008
69. R. Musiol, **T. Girek**, *Inclusion-dependent mechanism of modification of cyclodextrins with heterocycles*; *Central European Journal Of Chemistry*, 2005, 3(4): 742-746
70. W. Sliwa, B. Bachowska, **T. Girek**, *Viologens as componenets of supramolecular structures*, *Current Organic Chemistry*, 2007, 11(6), 497
71. W. Sliwa, B. Herman, **T. Girek**, *Porphyryns bearing quaternary azaaromatic moieties*, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2007, 11(1), 15
72. W. Sliwa, **T. Girek**, *Calixarene complexes with metal ions*, *J. Incl. Phenom. Macro.*, 2010, 66(1-2), 15-41
73. W. Sliwa, B. Bachowska, **T. Girek**, *Viologen-based Supramolecular Structures*, *Current Organic Chemistry* 2012, 16, 1332-1358

