

POLITECHNIKA POZNAŃSKA

Wydział Technologii Chemicznej Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej Zakład Technologii Chemicznej



ROZPRAWA DOKTORSKA

Aktywne biologicznie ciecze jonowe z kationami pochodzącymi od chininy i diglikoloaminy

Tomasz Rzemieniecki

Praca doktorska została wykonana pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Juliusza Pernaka

Poznań 2020

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi mojej rozprawy doktorskiej Panu Profesorowi Juliuszowi Pernakowi za gotowość do dzielenia się wiedzą, wielką życzliwość i cenne rady udzielone podczas realizacji założeń niniejszej pracy. Za owocną współpracę naukową uprzejmie dziękuję Pracownikom Instytutu Ochrony Roślin – Państwowego Instytutu Badawczego w Poznaniu:

Panu prof. dr. hab. Tadeuszowi Praczykowi, Pani dr hab. Katarzynie Marcinkowskiej i Panu dr. inż. Tomaszowi Klejdyszowi

oraz Panu dr. hab. Tomaszowi Kleiberowi, prof. UPP pracownikowi Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.

Podziękowania składam również wszystkim członkom zespołu badawczego Pana Profesora Juliusza Pernaka

w szczególności Pani dr hab. inż. Katarzynie Maternie, prof. PP i Panu dr. hab. inż. Michałowi Niemczakowi

oraz Koleżankom i Kolegom: mgr. inż. Damianowi K. Kaczmarkowi, mgr inż. Darii Szymaniak, mgr inż. Marcie Wojcieszak, i mgr. inż. Witoldowi Stachowiakowi

z którymi miałem prawdziwą przyjemność współpracować w ciągu ostatnich lat.

Niniejszą dysertację doktorską dedykuję mojej Ukochanej Agnieszce, moim Rodzicom – Bogumile i Markowi oraz wszystkim najbliższym, którzy ani razu nie zwątpili, że uda mi się osiągnąć założone cele.

SPIS TREŚCI

	WPRO	WADZENIE	8
2.	Część	TEORETYCZNA	9
2	.1. Cie	cze jonowe 3. generacji	9
	2.1.1.	Rys historyczny i generacje cieczy jonowych	9
	2.1.2.	Ciecze jonowe aktywne farmakologicznie	14
	2.1.3.	Ciecze jonowe w agrochemii	19
2 c	.2. Ch ieczach j	olina i jej analogi jako źródła kationów w aktywnych biologicznie onowych	31
	2.2.1.	Cholina jako kation cieczy jonowych	31
	2.2.2.	Pochodne choliny jako źródło kationów cieczy jonowych	33
2	.3. Alk	aloidy kory chinowej	37
	2.3.1.	Rys historyczny, właściwości chemiczne i biologiczne	37
	2.3.2.	Alkaloidy kory chinowej w syntezie związków jonowych	45
3.	CEL PI	RACY	51
4.	Część	DOŚWIADCZALNA	52
4	.1. Prz	ygotowanie substratów	52
4	.2. Me	tody prowadzenia syntez	53
	4.2.1.	Synteza soli alkalicznych kwasów herbicydowych	53
	4.2.2.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu	53
	4.2.2. 4.2.3. dimetyl	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym	53 /lo]- 54
	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym	53 /lo]- 54 55
	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy	53 /lo]- 54 55 56
	 4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy	53 /lo]- 54 55 56 57
	 4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. 	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy	53 /lo]- 54 55 56 57 58
4	 4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. 3. Ans 	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy	53 /lo]- 54 55 56 57 58 59
4	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. .3. An 4.3.1.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy aliza uzyskanych produktów Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania	53 /lo]- 54 55 56 57 58 59
4	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. .3. An 4.3.1. 4.3.2.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- syetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy aliza uzyskanych produktów Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania Analiza spektralna	53 Plo]- 54 55 55 56 57 58 59 59 60
4	 4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. .3. An 4.3.1. 4.3.2. 4.3.3. 	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- cyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy aliza uzyskanych produktów Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania Temperatura topnienia	53 Plo]- 54 55 55 56 57 58 59 60 60
4	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. .3. An 4.3.1. 4.3.2. 4.3.3. 4.3.4.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- cyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy aliza uzyskanych produktów Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania Temperatura topnienia Gęstość	53 Plo]- 54 55 55 56 57 58 59 60 60 61
4	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. .3. Ans 4.3.1. 4.3.2. 4.3.3. 4.3.4. 4.3.5.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- cyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy. Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy. Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania. Analiza spektralna Temperatura topnienia Gęstość. Współczynnik załamania światła.	53 Plo]- 54 55 55 56 57 58 59 60 61 61
4	4.2.2. 4.2.3. dimetyl 4.2.4. hydroks 4.2.5. 4.2.6. 4.2.7. .3. Ans 4.3.1. 4.3.2. 4.3.3. 4.3.4. 4.3.5. 4.3.6.	Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)ety oamoniowym Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2- cyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym Deprotonacja chlorowodorku chininy Alkilowanie chininy Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy aliza uzyskanych produktów Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania Temperatura topnienia Gęstość Współczynnik załamania światła Lepkość	53 Plo]- 54 55 56 57 58 59 60 61 61 62

	011	JINLOUI
4.3.8.	Przemiany fazowe	63
4.3.9.	Stabilność termiczna	
4.3.10.	Właściwości powierzchniowe	
4.3.11.	Aktywność herbicydowa	64
4.3.12.	Aktywność deterentna	67
4.3.13.	Wpływ na skład chemiczny roślin uprawnych	
5. О мóv	VIENIE WYNIKÓW	71
5.1. Po	jedyncze herbicydowe ciecze jonowe z kationem alkilo[2-(2-hyd	lroksy-
etoksy)et	ylo]dimetyloamoniowym	
5.1.1.	Rektyfikacja dimetylodiglikoloaminy	71
5.1.2.	Synteza bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamo	niowych 72
5.1.3.	Synteza cieczy jonowych	75
5.1.4.	Właściwości fizykochemiczne uzyskanych cieczy jonowych	80
5.1.5.	Rozpuszczalność	
5.1.6.	Analiza termiczna	
5.1.7.	Aktywność powierzchniowa	
5.1.8.	Aktywność herbicydowa	
5.2. Po etoksy)et	dwójne herbicydowe ciecze jonowe z kationem alkilo[2-(2-hydro ylo]dimetyloamoniowym i anionami MCPA i dikamby	oksy- 93
5.2.1.	Synteza szeregu homologicznego podwójnych cieczy jonowych	
5.2.2.	Właściwości fizykochemiczne	
5.2.3.	Rozpuszczalność	100
5.2.4.	Analiza termiczna	101
5.2.5.	Aktywność powierzchniowa	103
5.2.6.	Aktywność herbicydowa	104
5.3. Wi etoksv)et	elokrotne herbicydowe ciecze jonowe z kationem alkilo[2-(2-hy vlo]dimetvloamoniowym i anionami MCPA, MCPP-P i dikamb	droksy- v 106
5.3.1.	Synteza wielokrotnych cieczy jonowych	106
5.3.2.	Właściwości fizykochemiczne	110
5.3.3.	Rozpuszczalność	114
5.3.4.	Analiza termiczna	115
5.3.5.	Aktywność powierzchniowa	116
5.3.6.	Aktywność herbicydowa	118

5. [2 ai	.4. Poo 2-(2-hyd nionów]	łwójne herbicydowe ciecze jonowe z kationem heksadecylo- roksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym i zmiennym udziale molowym MCPA i dikamby12	20	
	5.4.1.	Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem heksadecylo-	0	
	5 4 2	Gestość	.0 24	
	543	Analiza termiczna 12	, 26	
	5.4.4	Aktywność powierzchniowa 12	27	
	5.4.5	Aktywność herbicydowa 12	29	
5.	.5. Svi	iteza bromków 1-alkilochininy	31	
	5.5.1.	Otrzymywanie chininy w postaci wolnej zasady	31	
	5.5.2.	Synteza bromków 1-alkilochininy	32	
	5.5.3.	Analiza termiczna	10	
5. n	.6. Cie aturalny	ecze jonowe z kationami 1-butylochininy i 1-dodecylochininy i anionan /mi14	ni 1	
	5.6.1. 1-alkilo	Synteza cieczy jonowych pochodzenia naturalnego z kationem ochininy	1	
	5.6.2.	Rozpuszczalność 14	6	
	5.6.3.	Analiza termiczna	17	
	5.6.4.	Aktywność deterentna14	8	
5.	.7. Cie	cze jonowe z kationem 1-alkilochininy i anionem indolilo-3-octanowyr 	n 50	
	5.7.1.	Synteza indolilo-3-octanów 1-alkilochininy	50	
	5.7.2.	Rozpuszczalność	52	
	5.7.3.	Analiza termiczna	54	
	5.7.4.	Analiza składu chemicznego roślin uprawnych15	55	
6.	Podst	J MOWANIE I WNIOSKI15	9	
7.	LITERATURA		5 4	
8.	STRESZCZENIE			
9.	ABSTRACT			
10.	AKTYWNOŚĆ NAUKOWA			
AN	EKS	NOŚNIK ELEKTRONICZN	Y	

1. WPROWADZENIE

Wszelkie procesy biologiczne zachodzące w organizmach żywych wynikają z faktu, że pomiędzy związkami chemicznymi składającymi się na dany organizm zachodzą bardzo liczne, skomplikowane interakcje. Istnienie tych oddziaływań umożliwia zastosowanie konkretnych związków chemicznych w celu zmiany funkcji biologicznych danej formy życia. Obecne innowacje w zakresie badań nad związkami aktywnymi biologicznie mają na celu wynalezienie nowych, unikatowych substancji bądź polepszenie aktywności związków znanych nauce. Jedną ze strategii ulepszania istniejących substancji aktywnych jest przekształcanie ich w aktywne biologicznie ciecze jonowe, określane jako ciecze jonowe 3. generacji. Mnogość kombinacji dwóch lub większej ilości jonów umożliwia dokładne dostosowanie właściwości nowej formy składnika aktywnego, a połączenie niektórych jonów może ponadto skutkować wystąpieniem korzystnych efektów synergistycznych. Zalety te mogą okazać się powodem do używania cieczy jonowych zamiast form konwencjonalnych.

W ostatnim dziesięcioleciu szczególnym zainteresowaniem cieszy się strategia syntezy cieczy jonowych 3. generacji z jonami naturalnymi lub pochodzącymi od naturalnych. Ze względu na większe podobieństwo strukturalne do substancji występujących w przyrodzie związki takie są lepiej biodegradowalne i stanowią mniejsze obciążenie dla środowiska niż ich w pełni syntetyczne analogi. Najpopularniejszym kationem pochodzenia naturalnego stosowanym w syntezie cieczy jonowych jest cholina, której użycie w roli przeciwjonu wielokrotnie zwiększa rozpuszczalność substancji aktywnych w wodzie. Zjawisko to pozytywnie wpływa na biodostępność anionów. Istnieje również znaczna ilość naturalnych i półsyntetycznych analogów kationu choliny, które zdolne są zapewniać cieczom jonowym pożądane parametry, a przy tym charakteryzują się podobnym poziomem biozgodności.

Alkaloidy kory chinowej są liczną grupą naturalnych związków chemicznych, wśród których najpowszechniej w naturze występuje chinina – chiralna substancja znana z aktywności przeciwmalarycznej. W wyniku derywatyzacji możliwe jest przekształcenie chininy w formę kationową i zastosowanie jej w syntezie cieczy jonowych 3. generacji. Różnorodność potencjalnych kombinacji takich kationów z anionami organicznymi potencjalnie umożliwia wzmocnienie aktywności biologicznej chininy, uzyskanie związków o więcej niż jednym typie aktywności lub syntezę pochodnych o obniżonej toksyczności w porównaniu do naturalnej formy chininy.

2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

2.1. CIECZE JONOWE 3. GENERACJI

2.1.1. Rys historyczny i generacje cieczy jonowych

Intensywny rozwój tematyki badawczej związanej z syntezą i analizą cieczy jonowych (ang. *ionic liquids*, ILs), definiowanych jako organiczne związki jonowe o temperaturze topnienia nieprzekraczającej 100°C, trwa nieprzerwanie od drugiej połowy lat 90. XX wieku do dnia dzisiejszego.^[1] Początków badań nad niskotopliwymi solami organicznymi należy szukać znacznie wcześniej.^[2] Już na przełomie XIX i XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o związkach jonowych z kationem organicznym, które ulegały topnieniu w temperaturze nieprzekraczającej temperatury wrzenia wody,^[3,4] co odróżniało je od znanych wówczas soli. Natomiast w roku 1914 Paul Walden pierwszy raz opisał sól ciekłą w temperaturze pokojowej – azotan(V) etyloamoniowy o temperaturze topnienia równej 12°C.^[4,5] Zalety wynikające z występowania związku jonowego w stanie ciekłym nie zostały dostrzeżone przez środowisko naukowe i w ciągu kolejnych 60 lat po odkryciu Waldena w literaturze pojawiło się zaledwie kilka doniesień dotyczących substancji jonowych będących cieczami w niskich temperaturach.

W latach 70. i 80. XX wieku odkryto potencjał cieczy jonowych z czwartorzędowymi kationami amoniowymi i anionami kompleksowymi. Szczególną uwagę poświęcano cieczom jonowym z anionem chloroglinianowym, które z powodzeniem zastosowano m.in. jako elektrolity^[6] lub media reakcyjne.^[7] Należy podkreślić, że to w przypadku niskotopliwych chloroglinianów pod koniec lat 70. po raz pierwszy użyto określenia "ciecze jonowe" w obecnym jego znaczeniu, w celu odróżnienia nowych niskotopliwych związków jonowych od znanych uprzednio "stopionych soli" (ang. *molten salts*), do których zaliczano również ciekłe związki nieorganiczne o wysokiej temperaturze topnienia.^[8] Badania dotyczące cieczy jonowych z anionem chloroglinianowym nie były kontynuowane na szeroką skalę ze względu na ich bardzo niską stabilność w atmosferze powietrza. Konieczność utrzymywania atmosfery ochronnej utrudniała analizę i czyniła ją niedostępną dla większości zespołów badawczych. Dopiero synteza stabilniejszych związków, m.in. sulfonianów (RSO₃⁻),^[9] tetrafluoroboranów (BF4⁻)^[10] lub bis(trifluorometylosulfonylo)imidków (NTf2⁻)^[11] umożliwiła badania nad cieczami jonowymi naukowcom na całym świecie.

Na lata 1995–2000 przypadł czas licznych odkryć wielu nowych struktur cieczy ujednolicenia perspektyw wynikających z ich jonowych i zastosowania w zrównoważonych procesach chemicznych. Najpopularniejsze typy kationów i anionów, z których składała się większość "klasycznych" cieczy jonowych, przedstawiono na rysunku 1. Wśród zalet zastosowania cieczy jonowych (zwłaszcza roli nowoczesnych "zielonych" rozpuszczalników) wskazywano głównie w zaniedbywalną lotność w porównaniu do konwencjonalnych rozpuszczalników organicznych^[12] i wielką różnorodność struktur chemicznych, z których można wybrać związek o optymalnych właściwościach dla danego procesu.^[13] W 1998 roku ciecze jonowe określono mianem "projektowalnych rozpuszczalników", wskazując na łatwość optymalizacji właściwości nowego związku poprzez dobór kationu i anionu o odpowiednich strukturach chemicznych.^[14] Podejście to zaowocowało gwałtownym rozwojem nowoczesnych badań nad cieczami jonowymi w pierwszej dekadzie XXI wieku, a do głównych propagatorów nowo powstającej tematyki badawczej zalicza się Kennetha R. Seddona^[13,15] i Toma Weltona^[16] z Queen's University of Belfast oraz Robina D. Rogersa^[17,18] z University of Alabama. W 2000 roku po raz pierwszy podano obecną definicję cieczy jonowych,^[19] a w kolejnych latach zrealizowano pierwsze wdrożenia zrównoważonych technologii wykorzystujących ciecze jonowe.^[20]



Rysunek 1. Popularne kationy i aniony cieczy jonowych syntezowanych na przełomie XX i XXI wieku

Rozprawa doktorska | Tomasz Rzemieniecki CZĘŚĆ TEORETYCZNA

Rezultaty późniejszych badań udowodniły, że wskazywana uprzednio przez Seddona perspektywa wyboru właściwej cieczy jonowej dla odpowiedniego zastosowania z tryliona unikatowych struktur^[13] miała odwzorowanie w rzeczywistości. Otrzymano liczne ciecze jonowe o zastosowaniach zarówno konwencjonalnych (m.in. jako medium reakcyjne lub ekstrahent), jak i unikatowych, w tym: rozpuszczalniki do przetwórstwa biomasy,^[18,21] absorbenty ditlenku węgla,^[22] promotory syntezy enzymatycznej^[23] oraz media i materiały w technice kosmicznej.^[24] Synteza cieczy jonowych o takim potencjale aplikacyjnym nie byłaby możliwa, gdyby przy projektowaniu oprócz właściwości fizycznych nie ujęto również parametrów chemicznych nowych substancji. Ponadto, już w roku 1998 otrzymano pierwsze ciecze jonowe, które oprócz określonych właściwości fizykochemicznych charakteryzowały się również założoną aktywnością biologiczną. Związki otrzymane w wyniku połączenia kationów pochodzących od mikonazolu (znanego leku przeciwgrzybiczego) z anionem heksafluorofosforanowym charakteryzowały się ciekłym stanem skupienia oraz właściwościami fungistatycznymi charakterystycznymi dla wyjściowego leku.^[25] Na początku XXI wieku rozpoczęto również wnikliwe badania nad syntezą cieczy jonowych charakteryzujących się aktywnością biologiczną wobec mikroorganizmów chorobotwórczych – bakterii i grzybów.^[26,27]

Według bazy danych Scopus, w 2020 roku liczba artykułów zawierających sformułowanie *"ionic liquid"* lub *"ionic liquids"* w tytule, abstrakcie lub słowach kluczowych sięga prawie 72 000. Znaczną większość tych doniesień stanowią prace eksperymentalne, z których istotna część opisuje nowo otrzymane ciecze jonowe. Szybki rozwój tematyki badawczej i pojawienie się artykułów dotyczących aktywnych biologicznie cieczy jonowych doprowadziły do pojawienia się nowego kryterium podziału tej grupy związków – ze względu na rodzaj właściwości (fizyczne, chemiczne bądź biologiczne) odpowiadających za docelowe zastosowanie syntezowanego produktu. W roku 2007, w obliczu gwałtownego wzrostu liczby cieczy jonowych o zróżnicowanych właściwościach i zastosowaniach, zaproponowano podział znanych cieczy jonowych na 3 generacje w oparciu o wyżej opisane kryterium.^[28] Na rysunku 2. zilustrowano koncepcję generacji cieczy jonowych.





Według autorów przytoczonej pracy do najstarszej, 1. generacji cieczy jonowych winno się zaliczać związki o unikatowych właściwościach fizycznych (np. temperatura topnienia, gęstość, lepkość, przewodnictwo elektryczne, hydrofobowość), które mogą być dostosowywane poprzez odpowiednie modyfikacje strukturalne. Do tej grupy należy wiele cieczy jonowych otrzymanych przed rokiem 2000. Ciecze jonowe 1. generacji nie były projektowane z założeniem uzyskania produktów o konkretnych właściwościach chemicznych lub biologicznych, a odpowiednie właściwości fizyczne zwykle uzyskiwano poprzez wprowadzenie dużego, asymetrycznego kationu (zwykle 1,3-dialkiloimidazoliowego) i anionu kompleksowego (np. chloroglinianowego, tetrafluoroboranowego lub heksafluorofosforanowego).^[28,29]

Wraz z rozwojem tematyki badawczej zaobserwowano, że ciecze jonowe mogą powstać w wyniku połączenia wielu różnorodnych struktur organicznych o dostatecznie niskim stopniu symetrii.^[30] Ponadto dostrzeżono potencjał wynikający z interakcji

ciekłych związków jonowych z innymi substancjami chemicznymi, jak również fakt, że naturę tychże oddziaływań można łatwo modyfikować poprzez dostosowanie struktury chemicznej cieczy jonowej. Zastosowanie tego podejścia pozwoliło na wykorzystanie cieczy jonowych m.in. w roli związków kompleksujących metale,^[31] ekstrahentów,^[32–34] "projektowalnych" rozpuszczalników^[35] lub wydajnych surfaktantów jonowych.^[36,37] Według opisywanej koncepcji podziału cieczy jonowych, związki zaprojektowane do konkretnych zadań poprzez dobór przynajmniej jednego jonu gwarantującego odpowiednie właściwości chemiczne traktuje się jako ciecze jonowe 2. generacji. Dodatkową zaletę tych związków mogą również stanowić unikatowe właściwości fizyczne (podobnie jak w przypadku 1. generacji cieczy jonowych).

Konsekwencją dalszego rozwoju tematyki było odkrycie, że zmiana elementów strukturalnych jednego z jonów (np. podstawnika alkilowego w kationie) może zaowocować pojawieniem się aktywności biologicznej wobec organizmów żywych.^[26] Rozpoczęto również badania nad syntezą cieczy jonowych zawierających jeden lub obydwa jony o aktywności biologicznej.^[25,28] Według opisywanego podziału układy zaprojektowane ze względu na ich aktywność biologiczną (a przy tym mogące posiadać korzystne właściwości fizyczne i chemiczne) zalicza się do 3. generacji cieczy jonowych. Obecnie ciecze jonowe 3. generacji analizowane są m.in. pod względem interakcji z szerokim zakresem biocząsteczek i organizmów z różnych grup taksonomicznych:

- białkami,^[38]
- enzymami,^[39]
- wirusami,^[40]
- mikroorganizmami (bakterie, protisty, grzyby),^[41,42]
- roślinami,^[43–45]
- zwierzętami.^[46–48]

Koncepcja przekształcania substancji aktywnych biologicznie w ciecze jonowe znacząco zwiększa możliwość dostosowywania optymalnych właściwości gotowego produktu poprzez wybór odpowiedniego przeciwjonu. Możliwe jest zastosowanie przeciwjonu nadającego cieczy jonowej korzystne właściwości (np. obniżającego toksyczność, dostosowującego rozpuszczalność lub poprawiającego aktywność jonu czynnego biologicznie) lub wprowadzenie drugiego składnika o komplementarnej aktywności biologicznej i wytworzenie dwufunkcyjnej cieczy jonowej 3. generacji.^[49]

Należy również podkreślić, że sama obecność substancji czynnej w stanie ciekłym jest korzystna, pozwala bowiem na uniknięcie potencjalnych problemów związanych ze spontaniczną krystalizacją form amorficznych substancji aktywnej^[50,51] lub krystalicznego składnika aktywnego W różnych występowaniem formach polimorficznych.^[49,52] To ostatnie zjawisko może przyczyniać się do znaczącego spadku aktywności biologicznej, jeśli substancja przekształci się w formę polimorficzną o ograniczonej biodostępności lub nierozpuszczalną w medium roboczym. Przykładem takiego przypadku jest brak odpowiedniego działania kapsułek Norvir w roku 1998, który zasadniczo wynikał z niekorzystnej przemiany fazowej substancji czynnej – rytonawiru (leku przeciw AIDS).^[53,54] W celu wyeliminowania możliwości powstawania niekorzystnej formy polimorficznej konieczne było opracowanie ciekłej formy leku zawierającego rytonawir.^[55] Nie jest to przypadek jednostkowy – wiele substancji aktywnych biologicznie wykazuje polimorfizm, co rodzi znaczne problemy natury prawnej (w Stanach Zjednoczonych możliwe jest opatentowanie innej formy polimorficznej tego samego związku jako odrebnej substancji) i finansowej.^[52]

2.1.2. Ciecze jonowe aktywne farmakologicznie

Możliwość łatwego dostosowywania właściwości fizycznych i chemicznych cieczy jonowych 3. generacji w porównaniu do wyjściowych substancji aktywnych biologicznie jest niebagatelną zaletą w przypadku nowych leków. Obecnie ciekłe substancje aktywne są w przemyśle farmaceutycznym w wielu przypadkach traktowane jako formy przejściowe,^[54] pomimo że nie dotyczą ich wyżej opisane problemy związane ze spontaniczną krystalizacją, przemianami fazowymi w ciele stałym, a ich formy ciekłe charakteryzują się znacznie wyższą biodostępnością niż postaci stałe.^[56] Substancje czynne są w większości przypadków (ok. 60–70%) dostępne handlowo w formie proszku lub tabletek, które mogą zawierać dany związek chemiczny w postaci czystej, solwatu, kokryształu z inną substancją albo w formie jonowej – w postaci soli.^[49] Należy podkreślić, że ze względu na lepszą rozpuszczalność w wodzie i biodostępność połowa substancji czynnych jest dostępna w postaci soli, a otrzymywanie nowych związków aktywnych biologicznie w postaci jonowej jest jednym z istotnych etapów prac badawczo-rozwojowych związanych z wynajdywaniem nowych leków.^[57] Synteza cieczy jonowych aktywnych biologicznie nie stanowi zatem podejścia odrębnego

od trendów w przemyśle farmaceutycznym, lecz jest naturalnym i efektywnym rozwinięciem obecnych rozwiązań.

Pomimo że koncepcję cieczy jonowych 3. generacji przedstawiono w roku 2007, w roku 2020 żadna aktywna farmaceutycznie ciecz jonowa nie została wprowadzona na rynek leków. Jak sugerują R. D. Rogers i współpracownicy,^[54] ten stan rzeczy wynika m.in. z niechęci firm farmaceutycznych do podjęcia ryzyka związanego z badaniem całkiem nowych form leków, a także z ograniczonej wiedzy chemików i farmaceutów na temat cieczy jonowych 3. generacji, ich projektowania i dopasowywania właściwości fizykochemicznych i biologicznych. Pomimo zmiany trendu w badaniach nad cieczami jonowymi w czasie ostatnich 20 lat, ta grupa związków nie jest zwykle uważana za źródło nowych form leków. Wynika to z faktu, że wielu badaczy nadal łączy ciecze jonowe wyłącznie z należącymi do 1. i 2. generacji "projektowalnymi rozpuszczalnikami" z przełomu XX i XXI wieku, które w wielu przypadkach składały się z nieobojętnych biologicznie kationów pochodzących od imidazolu i pirydyny oraz toksycznych anionów zawierających fluor (BF4⁻ lub PF6⁻). Częściowym potwierdzeniem tych przypuszczeń jest również fakt, że ciecze jonowe znacznie częściej badane są jako substancje polepszające transport i wnikanie leków niż jako związki aktywne farmaceutycznie, co odpowiada przypisywaniu im roli rozpuszczalników i substancji pomocniczych, a nie farmaceutyków. Na rysunku 3. przedstawiono wyniki analizy literatury z lat 2017–2018 wskazujące, że spośród publikacji opisujących ciecze jonowe 3. generacji 11% artykułów dotyczyło cieczy jonowych aktywnych farmaceutycznie, ale przedmiot badań 21% prac stanowiło wykorzystanie cieczy jonowych jako systemów dostarczania leków.^[58]



Rysunek 3. Orientacyjny udział prac nt. cieczy jonowych aktywnych farmaceutycznie (ang. *active pharmaceutical ingredient ionic liquids*, API-ILs) wśród opublikowanych w latach 2017–2018 artykułów nt. cieczy jonowych 3. generacji działających wobec określonych obiektów biologicznych

Istnieje szereg sposobów na przeprowadzenie substancji czynnej farmakologicznie w postać cieczy jonowej. Egorova i współautorzy^[59] dzielą aktywne

farmakologicznie ciecze jonowe na 3 typy (A, B i C) w zależności od rodzaju połączenia substancji czynnej z układem jonowym. Do typu A należą ciecze jonowe, w których substancja czynna stanowi kation lub anion (zwykle anion, rysunek 4A), natomiast przeciwjon o odpowiedniej strukturze zapewnia korzystne właściwości fizykochemiczne (m.in. hydrofobowość). Liczne leki zawierające grupę aminową lub amoniową mogą być w takich związkach stosowane w roli kationów (np. lidokaina, tetracyklina, prokaina, benzetonium), natomiast w formę aktywnego farmakologicznie anionu mogą być bedace kwasami organicznymi (diklofenak, przeprowadzone związki kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, kwas betulinowy).^[60] Do tej grupy zaliczają się również związki składające się z dwóch substancji czynnych, z których jedna występuje w formie kationowej, a druga w formie anionowej, np. dokuzynian lidokainy.^[28]



Rysunek 4. Typy aktywnych farmakologicznie cieczy jonowych

Alternatywnym sposobem otrzymania cieczy jonowej aktywnej farmakologicznie jest wytworzenie wiązania kowalencyjnego pomiędzy substancją aktywną i jednym z jonów soli organicznej (rysunek 4B). Synteza związków typu B jest trudniejsza w porównaniu z wprowadzaniem leku w postaci jonu, lecz pozwala na uzyskanie większej różnorodności strukturalnej i szerszego wachlarza właściwości fizykochemicznych. Typ C cieczy jonowych aktywnych farmakologicznie stanowi natomiast połączenie typów A i B: jon aktywny farmakologicznie łączy się z przeciwjonem, który w swojej strukturze również zawiera substancję czynną (rysunek 4C). Możliwe jest w ten sposób wprowadzenie podwójnej dawki leku do jednego związku chemicznego w celu zwiększenia aktywności farmakologicznej bądź zastosowanie dwóch różnych substancji aktywnych farmakologicznie i wytworzenie dwufunkcyjnej cieczy jonowej.

Transformacja leku w formę cieczy jonowej wywiera znaczący wpływ na właściwości fizyczne uzyskanej substancji. Różnica pomiędzy temperaturą topnienia (lub temperaturą zeszklenia) aktywnej farmaceutycznie cieczy jonowej a temperaturą topnienia substancji czynnej w wyjściowej postaci stałej może przekraczać 200°C: przykładowo, ibuprofen topi się w temperaturze 157°C, natomiast ciecz jonowa z anionem ibuprofenu i kationem didecylodimetyloamoniowym nie wykazuje temperatury topnienia, natomiast ulega zeszkleniu w temperaturze -73°C.^[28] Wprowadzenie asymetrycznego kationu didecylodimetyloamoniowego nie tylko utrudnia krystalizację związku i "upłynnia" lek, ale również zapewnia substancji silne właściwości antybakteryjne. Po połączeniu anionu dokuzynianowego z lidokainą lub ranitydyną zaobserwowano podobne, lecz nieco mniejsze różnice (odpowiednio 98°C i 89°C). Anion dokuzynianowy dodatkowo zapewnia nowo powstałym cieczom jonowym właściwości przeczyszczające.^[28] Analogiczne efekty zaobserwowano również dla innych aktywnych farmaceutycznych cieczy jonowych: nalidyksan choliny topi się w temperaturze -5°C, natomiast kwas nalidyksowy – w 230°C.^[61] Otrzymano również postaci jonowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych: ibuprofenu, ketoprofenu i naproksenu z kationami tetrabutyloamoniowym lub tetrabutylofosfoniowym. Związki te były cieczami w temperaturze pokojowej.^[62] Wszystkie te doniesienia potwierdzaja, że substancje aktywne farmakologicznie, które da się przeprowadzić w formę jonową, można relatywnie łatwo upłynnić poprzez dobór odpowiedniego przeciwjonu.

Synteza aktywnych farmakologicznie cieczy jonowych pozwala również rozwiązać liczne problemy związane z niesatysfakcjonującą rozpuszczalnością substancji czynnych w wodzie lub w olejach. Niska rozpuszczalność w wodzie wskazywana jest ograniczonej biodostepności jako jedna Z głównych przyczyn substancji czynnych,^[29,49,63] a około 70% nowo odkrytych leków jest charakteryzowanych jako substancje słabo rozpuszczalne w wodzie.^[64] Połączenie formy jonowej leku oraz wysoce hydrofilowymi przeciwjonami, Z biozgodnymi np. anionem

Rozprawa doktorska | Tomasz Rzemieniecki CZĘŚĆ TEORETYCZNA

glukonianowym^[65] lub kationem choliny^[61] może zatem znacząco zwiększyć jego rozpuszczalność w wodzie, nie zwiększając jednocześnie toksyczności nowej formy. Nawet wprowadzenie relatywnie hydrofobowego kationu z czterema podstawnikami butylowymi skutkuje zwiększeniem powinowactwa znanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych do wody.^[62] Analogiczny efekt zaobserwowano również w przypadku przeprowadzenia nowo zaprojektowanej substancji czynnej w postać cieczy jonowej.^[66] Znacznie lepsze efekty uzyskiwane są przy otrzymywaniu cieczy jonowych z anionem aktywnym farmakologicznie i kationem choliny. Betulinian choliny odznaczał się 100 razy większą rozpuszczalnością w wodzie niż kwas betulinowy,[67] natomiast rozpuszczalność niflumianu choliny była 56000 razy większa w porównaniu do kwasu niflumowego.^[61] Tak gwałtowna zmiana właściwości fizykochemicznych nie pozostaje bez wpływu na biodostępność leku. Aktywne farmaceutycznie ciecze jonowe z kationem choliny charakteryzują się również podwyższoną rozpuszczalnością w porównaniu z klasycznymi solami alkalicznymi. Rozpuszczalność w wodzie acyklowiru w formie krystalicznego hydratu wynosi 1,6 mg/cm³, a w postaci soli sodowej – 100 mg/cm³. Ciecz jonowa zawierająca anion acyklowiru i kation choliny charakteryzuje się większą hydrofilowością niż sól sodowa acyklowiru.^[68] Oznacza to, że pod względem modyfikacji rozpuszczalności substancji aktywnej podejście polegające na syntezie aktywnych farmaceutycznie cieczy jonowych okazuje się korzystniejsze niż konwencjonalne przekształcanie anionowych substancji czynnych farmakologicznie w sole alkaliczne. Różnice w rozpuszczalności przykładowych substancji czynnych i ich jonowych pochodnych z kationem choliny zestawiono na rysunku 5.

Powyższe doniesienia nie oznaczają jednak, że aktywne farmakologicznie ciecze jonowe zawsze charakteryzują się lepszymi właściwościami niż wyjściowe substancje czynne. Połączenie zasadowej substancji czynnej z opisanym powyżej anionem dokuzynianowym z reguły powoduje upłynnienie leku, lecz rozbudowana struktura tego anionu zwykle nadaje powstałym cieczom jonowym silne właściwości lipofilowe i ogranicza ich rozpuszczalność w wodzie, co skutkuje zmniejszeniem biodostępności leku.^[69] Należy zatem zachować równowagę przy doborze przeciwjonów, aby uzyskać związek szybko ulegający rozpuszczeniu, o dobrej biodostępności i wysokiej rozpuszczalności kinetycznej, a jednocześnie przeprowadzić substancję czynną w formę cieczy jonowej.^[70]



Rysunek 5. Porównanie rozpuszczalności w wodzie leków w formie konwencjonalnej oraz w postaci cieczy jonowej z kationem choliny

Dobór przeciwjonów ma również wpływ na działanie toksyczne. Związki z często stosowanym w syntezie cieczy jonowych kationem imidazoliowym charakteryzują się szeregiem niepożądanych efektów wobec organizmów wodnych,^[71] glonów,^[72] roślin lądowych^[73] i kręgowców.^[74] Natomiast substancje zawierające naturalny kation choliny często okazują się nietoksyczne, jednak w pewnych przypadkach mogą odznaczać się ograniczoną toksycznością, np. wobec wrażliwych organizmów wodnych.^[75] Reasumując, aktywne biologicznie ciecze jonowe mogą cechować się niepożądanymi właściwościami, jeżeli nie wybrano dla nich optymalnej struktury chemicznej. Jednak możliwy jest wybór alternatywnych jonów celem znacznego ograniczenia lub całkowitego zniwelowania tychże efektów.

2.1.3. Ciecze jonowe w agrochemii

Na każdym etapie rozwoju, począwszy od zasiewu, przez wzrost, aż do składowania plonu w magazynach, rośliny uprawne narażone są na negatywny wpływ organizmów szkodliwych: grzybów, bakterii, wirusów, konkurencyjnych roślin (chwastów) oraz zwierząt (szczególnie owadów), ogólnie określanych pojęciem agrofagów. Za grupę agrofagów odpowiadającą za największe ograniczenie plonowania uznaje się chwasty. Konkurencja ze strony niepożądanej roślinności może powodować straty nawet 37% potencjalnego plonu roślin uprawnych,^[76] co jest wartością większą niż strata wywołana przez organizmy chorobotwórcze (bakterie, grzyby, wirusy) lub szkodniki. Na rysunku 6. przedstawiono wpływ zastosowania ochrony roślin na średnią wysokość plonu oraz potencjalne straty wynikające z działalności różnych typów agrofagów.



Rysunek 6. Potencjalne straty w rolnictwie wynikające z działalności agrofagów bez stosowania ochrony roślin (A) i przy jej zastosowaniu (B)

Jak wynika z powyższego zestawienia, stosowanie ochrony roślin uprawnych jest w dzisiejszym rolnictwie koniecznością. Najkorzystniejsze ekonomicznie w uprawach wielkopowierzchniowych metody agrochemiczne polegają głównie na użyciu pestycydów. Ze względu na typ organizmu, wobec którego działa dana substancja, wśród pestycydów można wyróżnić następujące kategorie:

- algicydy (substancje glonobójcze),
- bakteriocydy (substancje bakteriobójcze),
- fungicydy (substancje fungistatyczne i grzybobójcze),
- herbicydy (substancje chwastobójcze),
- insektycydy (substancje owadobójcze),
- wirocydy (substancje wirusobójcze).^[77]

Do pestycydów zaliczane są również stosowane w uprawach rolnych substancje chemiczne niewywołujące śmierci organizmu docelowego. Zalicza się do nich regulatory wzrostu roślin oraz antyfidanty, nazywane również deterentami pokarmowymi.

Pomimo że obecnie wdrażane są coraz bardziej restrykcyjne przepisy dotyczące toksyczności stosowanych pestycydów, ich używanie na szeroką skalę nie pozostaje bez wpływu na rolników, konsumentów oraz środowisko naturalne.^[78–80] Powszechność użytkowania, aplikacja w nadmiernych dawkach oraz profilaktyczne stosowanie różnych typów chemicznej ochrony roślin sprawia, że zaledwie około 0,1% substancji aktywnej oddziałuje na organizmy docelowe. Ogromna większość aplikowanego środka ochrony roślin oddziałuje z innymi organizmami w sposób niepożądany.^[81,82] Przykładowo, mimo zadowalającej biodegradowalności większości dopuszczonych do stosowania środków chwastobójczych,^[83,84] ślady herbicydów zostały znalezione w kanalizacji i miejskich ciekach wodnych,^[85,86] potwierdzono również obecność niewielkich ilości herbicydów w atmosferze.^[87] Obecność herbicydów w wodzie i powietrzu jest skutkiem odpowiednio wymywania z gleby oraz parowania substancji aktywnej, ponadto jest ona proporcjonalna do ilości używanych preparatów chwastobójczych.

Całkowita rezygnacja Z chemicznej ochrony roślin skutkowałaby zwielokrotnieniem wpływu agrofagów i znacznym ograniczeniem produkcji rolnej, dlatego też przy obecnych uwarunkowaniach odejście od stosowania pestycydów nie jest możliwe. Oznacza to konieczność poszukiwania nowych, aktywniejszych i bardziej przyjaznych dla środowiska środków ochrony roślin. Szereg zalet, w tym ograniczenie stosowanej dawki pestycydu, polepszenie jego biodostępności, zniwelowanie lotności i podatności na wymywanie z gleby można uzyskać, przeprowadzając pestycyd w formę cieczy jonowej.^[51,78,88] Jako że większość środków ochrony roślin jest krystalicznymi ciałami stałymi, podaje się je zwykle w formie roztworu wodnego badź emulsji. Dlatego też zjawiska związane ze spontaniczną krystalizacją, ograniczoną rozpuszczalnością bądź występowaniem substancji czynnych w różnych formach polimorficznych stanowią problem w przypadku aplikacji środków ochrony roślin. Podobnie jak w przypadku substancji aktywnych farmaceutycznie, upłynnienie pestycydów również może te problemy zniwelować.^[51] Co więcej, połączenie środka ochrony roślin w postaci jonowej z odpowiednim przeciwjonem pozwala również ograniczyć parametry niekorzystne ze środowiskowego punktu widzenia, takie jak znaczna toksyczność^[89] lub słaba biodegradowalność.^[90] Należy również zaznaczyć, że ze względu na uznanie

aktywności biologicznej jako kluczowej właściwości nowych związków wszystkie ciecze jonowe o działaniu pestycydowym kwalifikuje się jako ciecze jonowe 3. generacji.

Główne kierunki w badaniach nad zastosowaniem cieczy jonowych w agrochemii wyszczególniono na rysunku 7. Ze względu na fakt, że większość związków z tej grupy o działaniu antybakteryjnym nie była projektowana do zastosowania w agrochemii, w poniższym opisie skupiono się na pozostałych kierunkach badawczych.



Rysunek 7. Ciecze jonowe w agrochemii – kierunki badawcze

Wśród mikroorganizmów szkodliwych wobec roślin uprawnych grzyby są uważane za grupę znacznie niebezpieczniejszą aniżeli bakterie lub protisty.^[78] Opinia ta wynika przede wszystkim z faktu, że porażenie roślin przez chorobotwórcze grzyby powoduje nie tylko zmniejszenie ilości plonów, lecz wskutek skażenia wysoce toksycznymi dla ludzi i zwierząt mykotoksynami znacząco pogarsza się również jakość zebranych produktów rolnych. Jest to powód, dla którego w produkcji rolnej stosuje się intensywną ochronę środkami o aktywności fungicydowej. Według danych statystycznych z 2016 roku fungicydy były drugą po herbicydach najczęściej stosowaną grupa środków ochrony roślin, a ich udział na globalnym rynku pestycydów wynosił 29%.^[91] Ze względu na tak rozpowszechnione użycie fungicydów w agrochemii substancje grzybobójcze są przedmiotem badań mających na celu intensyfikację lub wynalezienie nowych, ich efektywności biologicznej bezpieczniejszych i przyjaźniejszych dla środowiska naturalnego związków o analogicznym działaniu.

W trend ten wpisuje się podejście polegające na syntezie fungicydowych cieczy jonowych. W projektowaniu struktur chemicznych cieczy jonowych wykazujących ten typ aktywności biologicznej wyróżnia się dwa kierunki: polegający na przekształcaniu

Rozprawa doktorska | Tomasz Rzemieniecki CZĘŚĆ TEORETYCZNA

fungicydów wykorzystywanych w agrochemii w postać cieczy jonowych^[92] lub wykorzystujący aktywność przeciwdrobnoustrojową związków z amfifilowym kationem, wyniku czego uzyskuje się związki o działaniu przeciwbakteryjnym w i przeciwgrzybiczym.^[93] Synteza licznych cieczy jonowych o aktywności grzybobójczej opiera się na przeprowadzeniu w formę jonową silnie aktywnych fungicydów zawierających w strukturze pierścień imidazolu lub triazolu. Struktury chemiczne przykładowych związków tego typu przedstawiono na rysunku 8. Substancje te nawet w stężeniach rzędu 10 ppm powodują inhibicję enzymów odpowiedzialnych za syntezę ergosterolu – istotnego składnika błon komórkowych grzybów.^[94] Już w 1998 roku podjęto udaną próbę przekształcenia czwartorzędowych pochodnych mikonazolu (leku fungistatycznego) w ciecz jonową poprzez połączenie aktywnego biologicznie kationu z anionem heksafluorofosforanowym,^[25] niemniej jednak nie zaproponowano zastosowania otrzymanych cieczy jonowych w agrochemii. Fungicydy do zastosowań agrochemicznych w formie cieczy jonowych po raz pierwszy otrzymano w roku 2011.^[92] W pracy tej zaproponowano syntezę protonowych cieczy jonowych z kationami pochodzącymi od substancji stosowanych do zwalczania chorób ziemniaka powodowanych przez grzyby: tiabendazolu i imazalilu, oraz z anionem dokuzynianowym. Badania aktywności biologicznej ujawniły, że nowo otrzymane związki zaaplikowane w stężeniach nieprzekraczających 100 ppm powodowały zahamowanie wzrostu grzybowych patogenów ziemniaka.^[92]



Rysunek 8. Struktury chemiczne związków fungistatycznych używanych do syntezy cieczy jonowych

W toku dalszych badań otrzymano również ciecze jonowe z kationami pochodzącymi od fungicydów triazolowych: tebukonazolu i propikonazolu, które stosowane są do ochrony pól uprawnych przed grzybami. Dowiedziono, że w wyniku protonacji tych herbicydów za pomocą kwasów organicznych można otrzymać niskotemperaturowe ciecze jonowe o aktywności fungicydowej dorównującej działaniu wyjściowego preparatu wobec takich patogenów zbóż jak gronowiec szary (*Botrytis cinerea*) lub twardnica pasożytnicza (*Sclerotinia sclerotiorum*).^[95] Wprowadzenie podstawnika metylowego lub allilowego do struktury pierścienia triazolowego skutkowało natomiast częściowym ograniczeniem aktywności fungicydowej w stężeniu 10 ppm.^[96] Uzyskane dotychczas rezultaty wskazują, że w wyniku transformacji w ciecz jonową możliwe jest nadanie znanym fungicydom korzystnych właściwości fizykochemicznych przy zachowaniu wyjściowej aktywności biologicznej.

W kontekście skali strat powodowanych w uprawach rolnych przez konkurencję ze strony roślinności niepożądanej^[76] oraz udziału herbicydów w globalnym rynku środków ochrony roślin wynoszącego 46%^[91] zasadne jest założenie, że spośród wszystkich grup agrofagów chwasty stanowią przyczynę najpoważniejszych problemów w produkcji rolnej. Niemniej jednak, pomimo znacznej różnorodności składników formulacji herbicydowych, wśród stosowanych obecnie w agrochemii substancji aktywnych dominuje niewielka ilość związków chemicznych działających według zaledwie kilku mechanizmów.^[97] Najpopularniejszą grupą substancji herbicydowych inhibitory syntazy 5-enolopirogroniano-szikimowo-3-fosforanowej (EPSPS), sa z których najczęściej stosowany jest kwas 2-(fosfonometyloamino)octowy (glifosat). Jest to herbicyd nieselektywny, aktywny wobec wszelkiej roślinności za wyjątkiem roślin uprawnych genetycznie modyfikowanych i odpornych odmian chwastów, których liczba cały czas wzrasta.^[98,99] W uprawach roślin niemodyfikowanych genetycznie stosowane są przede wszystkim aktywne wyłącznie wobec chwastów herbicydy selektywne działające według innych mechanizmów. Do najczęściej stosowanych grup herbicydów selektywnych należą inhibitory syntazy acetylomleczanowej (ALS), do których należą związki z grupy sulfonylomoczników, np. metsulfuron metylu. Powszechnie stosowane są również naśladujące działanie naturalnych hormonów wzrostu roślin syntetyczne auksyny (np. kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy - 2,4-D lub kwas 4-chloro-2-metylofenoksyoctowy – MCPA).^[98,100]

Jako że większość z wymienionych herbicydów stosuje się w formie anionowej, możliwe jest połączenie ich z organicznymi kationami w celu nadania substancji

Rozprawa doktorska | Tomasz Rzemieniecki CZĘŚĆ TEORETYCZNA

aktywnej korzystnych właściwości. Podobnie jak w przypadku fungicydów, wskutek takiej modyfikacji w wielu przypadkach następuje "upłynnienie" substancji aktywnej chwastobójczo, a powstały związek spełnia w ten sposób definicję cieczy jonowej. Tę nową grupę cieczy jonowych z anionem wykazującym aktywność chwastobójczą po raz pierwszy opisano w roku 2011 i określono mianem herbicydowych cieczy jonowych (ang. herbicidal ionic liquids, HILs).^[43] W ciagu kolejnej dekady zsyntezowano i scharakteryzowano ciecze jonowe z jonami pochodzącymi od licznych substancji chwastobójczych, m.in. glifosatu,^[101,102] metsulfuronu metylu,^[103] kwasu 4-chloro-2metylofenoksyoctowego (MCPA),^[43,104] kwasu 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowego (dikamby),^[88,105] chlopyralidu^[106] lub pikloramu.^[107] Struktury przykładowych anionów obecnych w herbicydowych cieczach jonowych przedstawiono na rysunku 9. Jak dowodzą dotychczasowe doniesienia literaturowe, transformacja herbicydów w ciecze jonowe nie pogarsza znacząco działania biologicznego substancji aktywnej, a w wielu przypadkach nawet je polepsza.^[103,104,108,109] Istotna zaleta herbicydowych cieczy jonowych jest również wielokrotnie niższa lotność w porównaniu do form herbicydów dostępnych handlowo.^[88] Stosowanie środków chwastobójczych w formie cieczy jonowych ogranicza zatem ryzyko ulatniania się substancji aktywnych i przenoszenia ich na sąsiednie uprawy i użytki zielone, gdzie mogłyby wywołać długoterminowe niepożądane skutki. W roku 2020 opublikowano pierwszą pracę przeglądową na temat herbicydowych cieczy jonowych, w której zawarto informacje na temat postępów w projektowaniu, syntezie i analizie związków należących do tej grupy.[110]



Rysunek 9. Anionowe formy środków chwastobójczych stosowane jako substancje aktywne w herbicydowych cieczach jonowych

Można wyróżnić trzy podejścia, według których dobiera się kation w herbicydowych cieczach jonowych. Pierwsze z nich polega na zastosowaniu kationu o strukturze amfifilowej w celu nadania cieczy jonowej właściwości powierzchniowych. Roztwór roboczy aktywnej powierzchniowo herbicydowej cieczy jonowej cechuje duża powierzchnia kontaktu z hydrofobową powierzchnią rośliny, co przekłada się na polepszenie wnikania herbicydu i zwiększenie jego aktywności biologicznej. W roli kationu aktywnego powierzchniowo można zastosować np. alkilowe pochodne betainy,^[111] kationy bis-amoniowe^[112] lub esterquaty – czwartorzędowe kationy amoniowe zawierające grupę estrową, której obecność polepsza biodegradowalność cieczy jonowej.^[91] Niskie napięcie powierzchniowe roztworów użytkowych takich cieczy jonowych pozwala również na rezygnację z użycia aktywnych powierzchniowo adiuwantów i uproszczenie składu formulacji herbicydowej.

Odmienne podejście polega na wprowadzeniu do kationu herbicydowej cieczy jonowej drugiej substancji aktywnej o komplementarnym typie działania biologicznego. Produkty takie określa się mianem dwufunkcyjnych herbicydowych cieczy jonowych. Kation w cieczy jonowej z tej grupy może charakteryzować się np. działaniem regulującym wzrost roślin, co umożliwia zwalczanie niepożądanej roślinności i ograniczanie nadmiernego wzrostu roślin uprawnych za pomocą jednego związku chemicznego.^[113] Dokonano również syntezy dwufunkcyjnych cieczy jonowych zawierających w kationie tebukonazol lub propikonazol – uprzednio opisane substancje fungicydowe. Nadają się one do jednoczesnego zwalczania chwastów i patogenów grzybowych, niemniej jednak ich zastosowanie jest ograniczone przez fakt, że w agrotechnice fungicydy i herbicydy aplikuje się w różnych fazach rozwojowych rośliny uprawnej.^[114,115]

Trzecie podejście polega na wykorzystaniu w syntezie herbicydowych cieczy jonowych naturalnych czwartorzędowych kationów amoniowych z wyłączeniem ich modyfikacji chemicznej. Dotychczas opisano substancje z anionem chwastobójczym i kationami choliny,^[116] acetylocholiny,^[117] betainy i D,L-karnityny.^[90] Wprowadzenie naturalnego kationu nie nadaje dodatkowego typu aktywności biologicznej ani nie polepsza aktywności powierzchniowej substancji aktywnej, lecz ogranicza toksyczność herbicydu oraz niebezpieczeństwa związane z niską biozgodnością i ograniczoną biodegradowalnościa substancji aktywnej. Podobne rozwiązania są już skomercjalizowane, a dostępny na rynku herbicyd Enlist One[®] produkowany przez Dow AgroSciences LLC zawiera 2,4-dichlorofenoksyoctan choliny jako substancję aktywną.

Związek ten ze względu na wysoką temperaturę topnienia (127°C) nie może być jednak uważany za ciecz jonową. Struktury chemiczne przykładowych cieczy jonowych zaprojektowanych według opisanych powyżej podejść przedstawiono na rysunku 10.



Rysunek 10. Rodzaje kationów dobierane przy projektowaniu herbicydowych cieczy jonowych

Aktywność szkodników, przede wszystkim owadów, powoduje znaczne obniżenie ilości oraz jakości plonu roślin uprawnych. Ponadto, obecne prognozy wskazują, że w wyniku postępującego ocieplenia klimatu liczebność owadów zwiększy się na całym świecie. Może to skutkować zwiększeniem strat plonów nawet o 46% w przypadku pszenicy i do około 30% w przypadku innych zbóż.^[118] Poszukiwanie nowych, bezpiecznych i skutecznie działających środków niwelujących szkody wywoływane przez owady jest zatem konieczne. Stosowanie antyfidantów powoduje zahamowanie żerowania owadów szkodliwych (zarówno na roślinach uprawnych, jak i na magazynowanych plonach), lecz nie zabija owadów ani ich nie odstrasza.^[119] Z tego powodu antyfidanty stanowią korzystną alternatywę dla insektycydów, których wadami są m.in. toksyczność i aktywność wobec owadów pożytecznych, np. pszczoły miodnej.

Poważnym utrudnieniem w wykorzystaniu deterentów pokarmowych w zabiegach agrochemicznych jest mała różnorodność środków ochrony roślin o takich właściwościach. Dostępne handlowo są wyłącznie preparaty zawierające azadirachtynę, naturalny tetranortriterpenoid występujący w nasionach miodli indyjskiej (*Azadirachta indica* A. Juss.) charakteryzujący się bardzo silnymi właściwościami deterentnymi.^[120] Preparaty zawierające azadirachtynę są jednak kosztowne, gdyż stopień skomplikowania

struktury chemicznej tego związku (rysunek 11) uniemożliwia opłacalną syntezę,^[121] a zawartość tego antyfidantu w nasionach miodli indyjskiej jest niska. Sumarycznie czyni to zastosowanie deterentów pokarmowych rozwiązaniem mniej korzystnym ekonomicznie niż zwalczanie owadów za pomocą fumigacji lub insektycydów.^[48]

W 2007 roku pojawiło się pierwsze doniesienie literaturowe wskazujące, że niektóre ciecze jonowe o strukturze chemicznej znacznie mniej skomplikowanej niż azadirachtyna wykazują aktywność deterentną wobec chrząszczy żerujących na składowanych plonach.^[46] Fakt ten stanowi o potencjale aplikacyjnym cieczy jonowych w ochronie silosów i magazynów przed szkodnikami jako alternatywa dla fumigacji i naturalnych antyfidantów. Dotychczasowe doniesienia literaturowe wskazują na możliwość zastosowania w roli skutecznych deterentów pokarmowych licznych cieczy jonowych z anionami pochodzącymi od nietoksycznych, syntetycznych słodzików: acesulfamu K, sacharynianu sodu^[122,123] i cyklaminianu sodu,^[124] a także anionami naturalnymi, m.in. L-mleczanowym, pirogronianowym,^[123] teofilinianowym.^[125] askorbinianowym^[126] lub abietvnianowym.^[127] Ponadto do zapewnienia dobrego lub bardzo dobrego działania deterentnego konieczna jest obecność co najmniej jednego długiego podstawnika alkilowego w strukturze kationu. Zapewnia to cieczy jonowej adekwatny poziom hydrofobowości, co w przypadku tego zastosowania okazało się kluczowe.^[48] Struktury przykładowych cieczy jonowych o działaniu deterentnym przedstawiono na rysunku 11.



Rysunek 11. Porównanie struktur chemicznych azadirachtyny i przykładowych cieczy jonowych o aktywności deterentnej

Trwają również badania nad cieczami jonowymi, których mechanizm działania nie polega na neutralizowaniu wpływu agrofagów, lecz na wywieraniu pozytywnych skutków na roślinach uprawnych. W roku 2014 po raz pierwszy zaproponowano koncepcję syntezy cieczy jonowych zawierających kation będący metylową pochodną 1,2,3-benzotiadiazolo-7-ilo(metylosulfanylo)metanonu, syntetycznego induktora odporności roślin wobec patogenicznych wirusów, bakterii i grzybów znanego jako acibenzolar-S-metylowy lub BTH. Zaobserwowano, że wzrost odporności rośliny po zastosowaniu cieczy jonowej był wystarczający, by skutki infekcji wirusem mozaiki tytoniu lub utajonym wirusem oliwki zostały znacząco ograniczone.^[128,129] Dalsze badania nad cieczami jonowymi indukującymi odporność roślin uprawnych zaowocowały otrzymaniem związków zawierających anion 1,2,3-benzotiadiazolo-7-karboksylanowy będący pochodną BTH. Anion ten połączono ze znanymi kationami wykazującymi aktywność bakteriobójczą i grzybobójczą, np. z kationem didecylodimetyloamoniowym. Uzyskano w ten sposób układy dwufunkcyjne, w których anion stymuluje naturalną odporność roślin na patogeny, a kation zapewnia bezpośrednią ochronę przed mikroorganizmami.^[44] Przykładową strukturę takich cieczy jonowych przedstawiono na rysunku 12.



Rysunek 12. Struktura chemiczna cieczy jonowych z anionem 1,2,3-benzotiadiazolo-7-karboksylanowym i kationami: didecylodimetyloamoniowym (A), 1-tetradecylo-3-winyloimidazoliowym (B) i dodecylopirydyniowym (C)

Całkiem nowym kierunkiem badawczym jest przekształcanie w ciecze jonowe związków z grupy auksyn – naturalnych hormonów roślinnych, które już w bardzo niskich stężeniach przyspieszają wzrost i plonowanie roślin uprawnych. Na początku 2020 roku opublikowano artykuł opisujący syntezę i charakterystykę cieczy jonowych zawierających kationy choliny oraz jej alkilowych pochodnych oraz anion indolilo-3-maślanowy (IBA) – protoauksynę, która w tkankach rośliny ulega przekształceniu w stymulujący wzrost kwas indolilo-3-octowy (IAA).^[45] Zgodnie z opisanymi rezultatami analiz plonowania sałaty siewnej, dodatek IBA powodował wzrost plonowania o około 10% w porównaniu do układu kontrolnego, natomiast ciecz jonowa z kationem choliny i anionem IBA (rysunek 13) zwiększała plon o prawie 20%. Zbliżony rezultat zaobserwowano dla cieczy jonowych z dłuższymi podstawnikami (od 8 do 16 atomów węgla). Należy podkreślić, że protoauksyna i jej jonowe pochodne, były aktywne już w stężeniu 0,5 mg/dm³ w przeliczeniu na dawkę anionu indolilo-3-maślanowego.



Rysunek 13. Przykładowa struktura cieczy jonowej zawierającej naturalny prekursor auksyny i jej wpływ na plonowanie sałaty siewnej^[45]

Pomimo że spektrum zastosowań cieczy jonowych 3. generacji w agrochemii jest szerokie i dotyczy zarówno pozytywnego jak i toksycznego działania na różnorodne grupy organizmów żywych, koncepcja projektowania wszystkich związków z tej grupy opiera się o te same zasady. Konieczny jest taki dobór obydwu jonów, by w wyniku syntezy powstały związki cechujące się zwiększoną aktywnością biologiczną, wysoką biodostępnością, niskim poziomem migracji w glebie i w atmosferze, a także łatwością przekształcenia w nieskomplikowaną chemicznie formę użytkową. Połączenie tych zalet zapewnia możliwość stosowania nowego środka agrochemicznego w obniżonej dawce i ogranicza obciążenie środowiska naturalnego. Dodatkowymi atutami takich cieczy jonowych mogą być wysoka biozgodność, łatwa biodegradowalność, a także niski wysoki potencjał projektowalności cieczy jonowych 3. generacji możliwa jest synteza optymalnych substancji aktywnych cechujących się wymienionymi zaletami. Realizacja wyżej opisanego podejścia badawczo-rozwojowego może zatem stanowić rozwiązanie dla szeregu problemów współczesnego rolnictwa.

2.2. CHOLINA I JEJ ANALOGI JAKO ŹRÓDŁA KATIONÓW W AKTYWNYCH BIOLOGICZNIE CIECZACH JONOWYCH

2.2.1. Cholina jako kation cieczy jonowych

Cholina (kation 2-hydroksyetylotrimetyloamoniowy) jest jednym z kluczowych składników pożywienia większości ssaków, w tym diety ludzkiej, a w postaci chlorku jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych w przyrodzie naturalnych i biodegradowalnych czwartorzędowych soli amoniowych o bardzo dobrej rozpuszczalności w wodzie.^[130] W 1849 roku substancja ta została po raz pierwszy wyizolowana ze zwierzęcej żółci przez Streckera,^[131] a 13 lat później odkrytemu związkowi chemicznemu nadano nazwę "cholina" (gr. *kholé* – "żółć").^[132]

Szlaki biosyntezy substancji chemicznych kluczowych do funkcjonowania organizmu, m.in. acetylocholiny, trimetyloglicyny i wchodzącej w skład błon komórkowych fosfadytylocholiny, są uzależnione od obecności choliny w diecie ludzkiej – według Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności jej zalecane dzienne spożycie wynosi 400 mg.^[133] Ze względu na rolę choliny w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu ludzkiego, w przeszłości uważano ją za jedną z witamin z grupy B,^[134] jednak w późniejszych latach odkryto, że związek ten jest w niewielkich ilościach syntezowany w ludzkim organizmie.^[135] Jako że witaminy z definicji są związkami wyłącznie egzogennymi, nazwa "witamina B₄" nie jest obecnie uznawana za prawidłowe określenie choliny. Historycznie cholinę w postaci soli pozyskiwano ze źródeł naturalnych, np. w wyniku hydrolizy zawierających ją fosfolipidów. Obecnie prowadzi się syntezę choliny w reakcji Menschutkina, wykorzystując 2-chloroetanol i trimetyloaminę^[136] w roli substratów reakcji przedstawionej na rysunku 14.



Rysunek 14. Synteza chlorku choliny

Rozprawa doktorska | Tomasz Rzemieniecki CZĘŚĆ TEORETYCZNA

względu na bardzo niską toksyczność Ze oraz pełną biozgodność i biodegradowalność choliny, otrzymanych zostało wiele aktywnych biologicznie soli zawierających ten związek jako kation, a w ostatnich dekadach – również wiele cieczy jonowych z tymże jonem.^[130] Włączenie choliny do struktury cieczy jonowej jest korzystne nie tylko z punktu widzenia zielonej chemii, ale również ze względu na właściwości fizykochemiczne otrzymanego produktu, przede wszystkim wysokie powinowactwo do wody. Ma to kluczowy wpływ na polepszenie rozpuszczalności wodzie hydrofobowych substancji aktywnych farmaceutycznie^[61,67] albo w nierozpuszczalnych w wodzie substancji stosowanych w agrochemii, takich jak kwas indolilo-3-masłowy,^[45] herbicydy z grupy sulfonylomoczników^[103,137] lub kwas pelargonowy.^[138] Szeroko stosowaną aktywną farmakologicznie cieczą jonową z tym kationem jest salicylan choliny – lek o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, którego temperatura topnienia wynosi 50°C.[139] Na popularność choliny jako "zielonego" jonu wskazuje fakt, że około połowa łatwo biodegradowalnych cieczy jonowych zawierała ten kation.^[140] Należy jednak podkreślić, że zastosowanie choliny w roli kationu cieczy jonowej nie gwarantuje w każdym przypadku braku toksyczności produktu. Wykazano, że liczne ciecze jonowe z kationem choliny odznaczały się toksycznością wobec organizmów wodnych już w stężeniach od 10 do 100 mg/dm^{3.[75]} Struktury przykładowych aktywnych biologicznie cieczy jonowych z kationem choliny zestawiono na rysunku 15.



Rysunek 15. Ciecze jonowe 3. generacji zawierające kation choliny

Proponowany jest również szeroki wachlarz zastosowań cieczy jonowych z kationem choliny w oparciu o ich unikatowe właściwości fizyczne i chemiczne. Doniesiono o niskotopliwych solach choliny, które mogą być zastosowane m.in. jako stabilizatory enzymów,^[141] absorbenty ditlenku węgla,^[142,143] środki do wstępnej obróbki biomasy,^[144] "zielone" surfaktanty anionowe,^[145] katalizatory różnorakich reakcji organicznych^[130] oraz ekstrahenty substancji aktywnych farmaceutycznie.^[146]

Funkcjonalność cieczy jonowych z kationem choliny jest jednak ograniczona. Kation ten nie wykazuje amfifilowości i nie obniża napięcia powierzchniowego roztworu wodnego,^[147] dlatego też ciecze jonowe zawierające cholinę mają ograniczony potencjał aplikacyjny w zastosowaniach, w których niezbędna jest wysoka aktywność powierzchniowa. Bardzo wysoka hydrofilowość choliny zwiększa również ryzyko przenikania cieczy jonowych do wód gruntowych i zanieczyszczania środowiska niebezpiecznymi anionami, pochodzącymi np. od pestycydów.^[148] W przeciwieństwie do wielu układów zawierających kation amfifilowy, ciecze jonowe zawierające cholinę wykazują również słabą aktywność deterentną wobec szkodników magazynowych.^[149]

2.2.2. Pochodne choliny jako źródło kationów cieczy jonowych

Wymienione powyżej wady kationu choliny mogą zostać zniwelowane na drodze zmian w celu uzyskania jonów o strukturze chemicznej podobnej do choliny. Użycie analogów choliny w syntezie nowych cieczy jonowych w licznych przypadkach umożliwia rozwiązanie problemów w przypadkach, w których wysoka hydrofilowość produktów utrudnia interakcję z docelowymi substancjami chemicznymi, strukturami biologicznymi i organizmami żywymi.^[46,150]

Wśród analogów choliny stosowanych jako kationy cieczy jonowych można wyróżnić czwartorzędowe jony będące naturalnymi metabolitami choliny, jak również analogi syntetyczne wykazujące zróżnicowany poziom podobieństwa strukturalnego do substancji wyjściowej (rysunek 16). Odpowiednio w procesie acetylowania enzymatycznego lub utleniania cholina w organizmach zwierzęcych ulega transformacji w acetylocholinę^[151] lub betainę (trimetyloglicynę).^[152] Obydwie substancje mogą być źródłem kationu dla licznych cieczy jonowych pochodzenia naturalnego, w tym również cieczy jonowych 3. generacji. Przykładowo, ciecze jonowe z kationem acetylocholiny mogą zostać wykorzystane jako kationy polepszające działanie pestycydów,^[117]

ale również jako katalizatory w niskotemperaturowych reakcjach *N*-metylowania i *N*-formylowania.^[153] Z kolei wśród związków zawierających kation betainy w licznych publikacjach opisana jest ciecz jonowa z anionem bis(trifluorometylosulfonylo)imidkowym (rysunek 16A) stosowana jako ekstrahent metali szlachetnych oraz metali ziem rzadkich.^[154–158] Ciecze jonowe pochodzące od betainy stosowane są również jako skuteczne katalizatory w wieloskładnikowych reakcjach Hantzscha^[159] oraz jako składniki adiuwantów agrochemicznych^[160] lub środków chwastobójczych.^[90]



Rysunek 16. Ciecze jonowe z kationami o strukturze analogicznej do choliny

Podejście polegające na pozyskiwaniu derywatów choliny metodami syntetycznymi pozwala na uzyskanie znacznie szerszej gamy źródeł kationu o pożądanych właściwościach. Najłatwiejszym rozwiązaniem umożliwiającym nadanie podobnemu do choliny kationowi właściwości amfifilowych jest zastąpienie jednej z grup metylowych podstawnikiem zawierającym długi łańcuch alkilowy. Analogi takie można otrzymać w wyniku czwartorzędowania deanolu (2-(dimetyloamino)etanolu) z użyciem odpowiedniego elektrofilu.^[45] Już w 2007 roku zaproponowano użycie alkoksymetylowych analogów choliny jako kationów w syntezie wielofunkcyjnych cieczy jonowych. Źródła tychże kationów otrzymywano w wyniku wysoce wydajnego czwartorzędowania deanolu eterami chlorometylowo-alkilowymi. Dla cieczy jonowych

zawierających uzyskane w ten sposób kationy potwierdzono potencjał aplikacyjny w zakresie zastosowania jako antyelektrostatyki, substancje bakteriobójcze i grzybobójcze, deterenty pokarmowe i utrwalacze tkanek miękkich.^[46]

Podobna strukturą chemiczną charakteryzuje się kolejna grupa analogów chininy: kationy alkilo(2-hydroksyetoksy)dimetyloamoniowe (rysunek 16B), które stanowią atrakcyjną alternatywę dla "klasycznych", zwykle niebiodegradowalnych kationów cieczy jonowych.^[161] Przykładowo, w wyniku prac zrealizowanych w ostatniej dekadzie zaproponowano zastosowanie cieczy jonowych zawierających opisywane substancje podobne strukturalnie do choliny w roli antyoksydantów,^[162] regulatorów wzrostu roślin,^[45] katalizatorów reakcji organicznych^[163] bądź składników "nanoreaktorów" mikroemulsji służących do syntezy cząstek o rozmiarach nanometrycznych.^[164] Liczne korzystne właściwości cieczy jonowych z kationami alkilo(2-hydroksyetoksy)dimetyloamoniowymi wynikają z ich zrównoważonej aktywności powierzchniowej. Przykładowo, w szeregu homologicznym indolilo-3-maślanów alkilo(2-hydroksyetoksy)dimetyloamoniowych związek z kationem zawierającym podstawnik oktylowy charakteryzował się wartością krytycznego stężenia micelizacji równą 18,58 mmol/dm³, natomiast związek z łańcuchem tetradecylowym – 0,57 mmol/dm³.^[45] Ze względu na toksyczność amfifilowych czwartorzędowych soli amoniowych wobec mikroorganizmów^[165] szybkość biodegradacji indolilo-3-maślanów alkilo(2-hydroksyetoksy)dimetyloamoniowych zawierających od 2 do 12 atomów wegla w łańcuchu była porównaniu do cieczy jonowej zawierającego ten sam anion niższa w i kation choliny, niemniej jednak wszystkie uzyskane analogi mogą zostać uznane za substancje biodegradowalne.^[45]

Powyższa koncepcja może zostać rozszerzona poprzez modyfikację ugrupowania hydroksylowego w strukturze pochodzącej od choliny. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi aktywnych farmakologicznie cieczy jonowych wprowadzenie do struktury jednego z jonów dodatkowych ugrupowań oksyetylenowych może polepszać przenikanie substancji aktywnych przez membrany biologiczne, skutkuje wzrostem biodostępności składników aktywnych.^[48,166] Odkrycia co te uzasadniają zastosowanie w syntezie cieczy jonowych kationów posiadających podstawnik 2-(2-hydroksyetoksy)etylowy, czyli o jedną grupę oksyetylenową dłuższy niż podstawnik obecny w kationie choliny (rysunek 16C). Przekształcenie to jest również korzystne ze względu na niską toksyczność takich pochodnych wobec ssaków w porównaniu z negatywnym oddziaływaniem innych eterowych pochodnych choliny.^[167] Etoksylowanym pochodnym choliny można dodatkowo nadać silne właściwości amfifilowe, modyfikując je w sposób analogiczny, jak opisano uprzednio: wprowadzając podstawnik alkilowy w miejsce jednego z ugrupowań metylowych. Strukturę taką przedstawiono na rysunku 16D.

Pomimo że opisywane powyżej związki z podstawnikiem alkilowym mają strukturę analogiczną do choliny, nie używa się tego związku jako surowca w ich syntezie. Substancją chemiczną poddawaną reakcji czwartorzędowania jest 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanol – syntetyczny alkohol o relatywnie niskiej toksyczności^[168] zawierający trzeciorzędową grupę aminową. Związek ten, nazywany zwyczajowo dimetylodiglikoloaminą, uzyskuje się w reakcji dimetyloaminy z 2-(2-chloroetoksy)etanolem.^[169] 2-[2-(Dimetyloamino)etoksy]etanol wykazuje podobieństwo strukturalne do diglikoloaminy (2-(2-aminoetoksy)etanolu) – substancji szeroko stosowanej w technologii chemicznej m.in. do usuwania ze strumieni gazowych węglowodorów zanieczyszczeń o charakterze kwaśnym (np. CO₂ lub H₂S),^[170] do syntezy aktywnych powierzchniowo amidów w reakcji Kritchevsky'ego^[171] lub jako jon soli herbicydowych ograniczający lotność substancji aktywnych (np. w formulacji XtendiMax, Monsanto).^[88] Na rysunku 17 przedstawiono schemat opisujący syntezę cieczy jonowych zawierających w kationie alkilową pochodną dimetylodiglikoloaminy.



Rysunek 17. Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym
W doniesieniach literaturowych znajdują się informacje dotyczące wykorzystania analogów choliny z ugrupowaniem eterowym jako kationów w syntezie cieczy jonowych. Przykładowo, ciecz zawierająca kation jonowa [2-(2-hydroksyetoksy)etylo]trimetyloamoniowy (różniący się od choliny wyłącznie obecnością dodatkowej grupy oksyetylenowej) i anion syntetycznej auksyny została zastosowana jako niskolotna alternatywa dla stosowanych w handlu środków chwastobójczych.^[88] Liczne zastosowania znaleziono również dla aktywnych powierzchniowo związków z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym. Sole z anionem bromkowym mogą zostać użyte w roli efektywnych surfaktantów lub środków spowalniających korozję,^[172,173] natomiast ciecze jonowe zawierające aniony organiczne zastosowano dotychczas w roli m.in. deterentów pokarmowych,^[48] antyoksydantów,^[162] substancji antystatycznych^[174] i elektrolitów.^[175] W oparciu o wyniki badań dotyczące związków z kationem alkilo(2-hydroksyetoksy)dimetyloamoniowym^[45] można wnioskować, że ciecze jonowe zawierające jon alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowy najprawdopodobniej są trudniej biodegradowalne niż ich odpowiedniki zawierające cholinę. Niemniej jednak obecność grupy oksyetylenowej i podstawnika alkilowego o odpowiedniej długości umożliwia dostosowywanie właściwości fizykochemicznych i otrzymanie substancji o odpowiednim z sozologicznego punktu widzenia poziomie amfifilowości (wartość logarytmu ze współczynnika podziału oktanol-woda pomiędzy 0 a 3).^[51] Związki te są na tyle hydrofilowe, że nie ulegają akumulacji w glebie, co ułatwia degradację, a przy tym dostatecznie hydrofobowe, by nie ulegały wymywaniu do wód gruntowych.^[48] Wszystkie powyższe zalety uzasadniają dalsze badania nad syntezą nowych, aktywnych biologicznie cieczy jonowych z wykorzystaniem analogów choliny w roli źródła kationu.

2.3. ALKALOIDY KORY CHINOWEJ

2.3.1. Rys historyczny, właściwości chemiczne i biologiczne

Projektowanie struktur chemicznych, które zapewniają nowym substancjom chemicznym pożądaną aktywność biologiczną przy aplikacji możliwie niewielkiej dawki, jest jednym z najważniejszych wyzwań w nowoczesnej chemii związków biologicznie czynnych.^[176] Problemy związane z nadmiernym obciążeniem środowiska naturalnego

i niską biozgodnością syntetycznych produktów można w znacznym stopniu ograniczyć, wykorzystując w roli substratów występujące w naturze związki chemiczne o szczególnie silnym oddziaływaniu biologicznym na inne organizmy żywe.

Interesującą grupą potencjalnych prekursorów nowych związków czynnych biologicznie są alkaloidy – duża grupa zróżnicowanych strukturalnie naturalnych substancji organicznych, których cechą wspólną jest występowanie w cząsteczce ugrupowania heterocyklicznego zawierającego atom azotu.^[177] Z niniejszego względu większość należących do tej grupy związków chemicznych ma charakter zasadowy, co znajduje odzwierciedlenie w pochodzeniu nazwy "alkaloidy" (niem. die Alkaloide, od arab. al-galī – "zasadowy popiół roślinny, ług" i gr. -eidés – "podobny do"), zaproponowanej przez Carla F. W. Meissnera w roku 1819.^[178] Większość alkaloidów to substancje pochodzenia roślinnego, lecz w grupie tej zawierają się również metabolity bakterii oraz związki chemiczne wytwarzane przez zwierzęta (np. bufotenina) lub grzyby (np. psylocybina).^[179] Ze względu na występowanie unikatowych typów silnej aktywności biologicznej wobec innych organizmów wiedza na temat alkaloidów nieprzerwanie się rozwija. Do znacznych osiągnięć w tej dziedzinie można zaliczyć zastosowanie topotekanu (pochodnej kamptotecyny) w chemioterapii licznych nowotworów^[180] oraz odkrycie potencjału zastosowania alkaloidów indolowych i ich pochodnych jako leków przeciwdepresyjnych.^[181]

Pomimo że aktywność biologiczna surowców roślinnych zawierających alkaloidy była znana od czasów starożytnych, dopiero rozwój technik laboratoryjnych w XIX wieku umożliwił wyizolowanie licznych alkaloidów w postaci czystej.^[182] Analogiczna prawidłowość dotyczy kory chinowca lekarskiego (*Cinchona officinalis* L.), która była używana przez południowoamerykańskich Indian jako lek przeciwgorączkowy w czasach prekolumbijskich, a w pierwszej połowie XVII wieku Europejczycy odkryli jej działanie przeciwmalaryczne.^[183] Dopiero w roku 1810 wyizolowano z kory chinowej mieszaninę alkaloidów,^[184] a w 1820 roku Pelletier i Caventou wydzielili z uzyskanej mieszanki dwie czyste substancje chemiczne: cynchoninę oraz chininę (fr. *quinine*, z języka keczua *kina* – "kora chinowca").^[185] Zarówno cynchonina jak i chinina są związkami chiralnymi posiadającymi po 4 centra stereogeniczne. Jeszcze w pierwszej połowie XIX wieku wyizolowano kolejne alkaloidy kory chinowej (ang. *Cinchona alkaloids*): chinidynę (prawoskrętny izomer chininy, w 1833 roku) i cynchonidynę (lewoskrętny izomer cynchoniny, w 1844 roku).^[184] Masa wymienionych czterech związków chemicznych w surowcu zielarskim stanowi znaczny udział masy wszystkich

alkaloidów kory chinowej (od 30 do ponad 90%),^[186] a zawartość chininy jest wśród nich najwyższa (nawet do 90% spośród wszystkich alkaloidów w korze).^[187] Struktury najważniejszych alkaloidów kory chinowej przedstawiono na rysunku 18.



Rysunek 18. Najważniejsze alkaloidy kory chinowej. Dla chininy podano zwyczajową numerację atomów w szkielecie strukturalnym

Wszystkie cztery najważniejsze alkaloidy kory chinowej mają bardzo zbliżoną budowe chemiczna: składają się z dwóch dużych ugrupowań - 3-winylochinuklidynowego (bicyklicznego) i chinolinowego (aromatycznego) połączonych grupą hydroksymetylenową. Jednakowa dla wszystkich tych alkaloidów jest także konfiguracja erytro całej cząsteczki oraz konfiguracja absolutna na atomach węgla C-3 (R) i C-4 (S). Różnice w strukturach chemicznych dotyczą wyłącznie obecności grupy metoksylowej chininy i pozycji C-6' strukturach W (w chinidyny) lub jej braku (w strukturach cynchoniny i cynchonidyny) oraz konfiguracji absolutnej na centrach stereogenicznych C-8 i C-9 (odpowiednio S i R dla chininy i cynchonidyny oraz R i S dla chinidyny i cynchoniny). Należy jednak podkreślić, że oprócz opisywanych 4 związków chemicznych, w ekstraktach z kory roślin z rodziny marzanowatych (Rubiaceae), do której należy chinowiec lekarski, potwierdzono obecność znacznie większej ilości różnorodnych alkaloidów o analogicznym szkielecie węglowym. W większości są to stereoizomery wyżej wymienionych związków, substancje posiadające ugrupowanie etylowe zamiast winylowego w pozycji 3 lub ugrupowanie hydroksylowe zamiast metoksylowego w pozycji 6'.[186,188,189] Naturalne alkaloidy kory chinowej zestawiono w tabeli 1.

W korze marzanowatych występuje ponadto więcej alkaloidów chinolinowych i indolowych wykazujących dużą różnorodność strukturalną.^[190–192] Substancje te cechują się jednak znacznymi różnicami strukturalnymi w porównaniu do alkaloidów opisanych wyżej.^[186]

Tabela 1. Ogólna struktura chemiczna i wykaz alkaloidów kory chinowej [186]



Lp.	Nazwa alkaloidu	R ¹	R ²	Konfiguracja absolutna na atomach węgla			
				C-8	C-9	C-3	C-4
1	Chinina	OCH ₃	Winyl	S	R	R	S
2	Dihydrochinina	OCH ₃	Etyl	S	R	R	S
3	Epichinina	OCH ₃	Winyl	S	S	R	S
4	Epidihydrochinina	OCH ₃	Etyl	S	S	R	S
5	Epiwinylochinina	OCH ₃	Winyl	S	R	S	S
6	Epiwinyloepichinina	OCH ₃	Winyl	S	S	S	S
7	Kupreina	OH	Winyl	S	R	R	S
8	Dihydrokupreina	OH	Etyl	S	R	R	S
9	Chinidyna	OCH ₃	Winyl	R	S	R	S
10	Dihydrochinidyna	OCH ₃	Etyl	R	S	R	S
11	Epichinidyna	OCH ₃	Winyl	R	R	R	S
12	Epidihydrochinidyna	OCH ₃	Etyl	R	R	R	S
13	Epiwinylochinidyna	OCH ₃	Winyl	R	S	S	S
14	Epiwinyloepichinidyna	OCH ₃	Winyl	R	R	S	S
15	Kupreidyna	OH	Winyl	R	S	R	S
16	Dihydrokupreidyna	OH	Etyl	R	S	R	S
17	Cynchonidyna	Н	Winyl	S	R	R	S
18	Dihydrocynchonidyna	Н	Etyl	S	R	R	S
19	Epicynchonidyna	Н	Winyl	S	S	R	S
20	Epidihydrocynchonidyna	Η	Etyl	S	S	R	S
21	Cynchonina	Н	Winyl	R	S	R	S
22	Dihydrocynchonina	Н	Etyl	R	S	R	S
23	Epicynchonina	Н	Winyl	R	R	R	S
24	Epidihydrocynchonina	Н	Etyl	R	R	R	S

Chinina jest najpowszechniej występującym alkaloidem kory chinowca,^[187] na który dodatkowo występuje największy popyt. Jej pozyskiwanie odbywa się na drodze

ekstrakcji z surowca naturalnego, aczkolwiek już w I połowie XX wieku doniesiono, że substancję tę można otrzymać metodami syntetycznymi. W roku 1917 Rabe i Kindler udowodnili możliwość otrzymania chininy z chinotoksyny,^[193] natomiast niecałe 30 lat później Woodward i Doering przeprowadzili syntezę formalną chininy, udowadniając możliwość uzyskania chinotoksyny metodą syntetyczną z prostych związków organicznych.^[194,195] Ze względu na formalny charakter syntezy totalnej, doniesienia te stały się przedmiotem dyskusji środowisk naukowych zakończonych dopiero w 2007 roku, kiedy to Smith i Williams eksperymentalnie udowodnili, że uzyskany produkt syntezy totalnej ma poprawną strukturę chemiczną.^[196] Ze względu na skomplikowanie struktury i wieloetapowy charakter, synteza totalna chininy charakteryzuje się niewielką wydajnością sumaryczną. Jedyną opłacalną metodą otrzymywania chininy pozostaje zatem w dalszym ciągu pozyskiwanie jej ze źródeł naturalnych.

Chinina i inne alkaloidy kory chinowej charakteryzują się ponadto znacznym potencjałem derywatyzacyjnym, a ich pochodne mają korzystniejsze właściwości chemiczne w porównaniu do wyjściowego surowca. Do najczęściej modyfikowanych elementów strukturalnych alkaloidów kory chinowej należy grupa hydroksylowa przy atomie węgla C-9 (m.in. eteryfikacja,^[197] estryfikacja,^[198] wprowadzenie ugrupowania karbaminowego^[199]), w wyniku czego otrzymuje się pochodne o zwiększonej aktywności katalitycznej w reakcjach organicznych lub do rozdziału stereoizomerów. Jeśli dany alkaloid posiada ugrupowanie winylowe, możliwa jest jego funkcjonalizacja poprzez dołączenie do atomów wegla C-10 lub C-11 odpowiednich podstawników, np. karboksylowego^[200] lub sililowego.^[201] Możliwe jest również wprowadzanie modyfikacji do ugrupowania chinolinowego,^[202,203] przekształcanie chininy i chinidyny odpowiednio w kupreinę i kuprenidynę na drodze demetylacji grupy metoksylowej,^[204] metylowanie atomu azotu N-1' w grupie chinolinowej^[205] i czwartorzędowanie atomu azotu N-1 w grupie chinuklidynowej, przede wszystkim za pomocą czynników czwartorzędujących zawierających ugrupowanie arylowe.^[186,205,206] Do 2019 roku otrzymano i opisano setki pochodnych alkaloidów kory chinowej należących do wymienionych powyżej kategorii.^[207]

Jednym z ciekawszych odkryć w zakresie derywatyzacji alkaloidów kory chinowej jest zastosowanie założeń chemii klik (reakcja cykloaddycji Huisgena) w syntezie nowych pochodnych o wysoce zróżnicowanych strukturach. Jak wynika z badań Kacprzaka i współpracowników, alkaloidy kory chinowej mogą w łatwy sposób zostać połączone z innymi ugrupowaniami organicznymi w wyniku połączenia grupy alkinylowej i azydowej w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena. W miejscu funkcjonalizacji alkaloidu (atom węgla C-9 lub C-3) tworzy się pierścień 1,2,3-triazolowy z odpowiednim podstawnikiem. Celem przeprowadzenia cykloaddycji konieczne jest uprzednie poddanie alkaloidu kory chinowca derywatyzacji wstępnej: dehydrogenacji (w wyniku czego ugrupowanie winylowe zostaje zamienione w ugrupowanie etynylowe) bądź substytucji grupy hydroksylowej na azydową (w wyniku reakcji z azotowodorem lub azydkiem sodu).^[208] Taki sposób derywatyzacji umożliwia np. chemiczną immobilizację alkaloidów kory chinowej (lub ich pochodnych) na złożu, które może być następnie użyte do rozdziału stereoizomerów w technikach chromatograficznych.^[209] Wyżej wymienione procesy derywatyzacji przedstawiono na rysunku 19. na przykładzie chininy.



Rysunek 19. Sposoby rozszerzonej derywatyzacji chininy w oparciu o 1,3-dipolarną cykloaddycję Huisgena^[210]

Potencjał aplikacyjny alkaloidów kory chinowej oraz ich pochodnych wiąże się przede wszystkim z wysoką aktywnością biologiczną i farmakologiczną tychże związków oraz wynikającej z długotrwałego stosowania w medycynie znajomości ich interakcji z organizmem człowieka. Powszechnie znana jest aktywność chininy wobec pierwotniaków z rodzaju zarodziec (*Plasmodium*), które są patogenami wywołującymi malarię u ludzi, oraz pierwotniaków z rodzaju *Babesja* wywołujących babeszjozę. Działanie przeciwmalaryczne chininy, aplikowanej głównie w postaci chlorowodorku, siarczanu(VI) lub D-glukonianu, opiera się na blokowaniu zdolności zarodźców do metabolizowania obecnej w krwi hemoglobiny. Dokładny mechanizm tego oddziaływania nie został dotychczas ustalony. Istnieją jednak przesłanki, że chinina

powoduje inhibicję syntezy kwasów nukleinowych i białek w komórkach pierwotniaków.^[211] Ponadto chinina może hamować powstawanie pochodzących z rozkładu hemoglobiny kryształów hemozoiny – proces kluczowy dla życia i rozwoju zarodźców.^[211–215] W wyniku zakłócenia procesów biokrystalizacji w komórce pierwotniaka następuje akumulacja toksycznego hemu, który w wysokim stężeniu powoduje śmierć patogenu.^[216] Uniemożliwiające biokrystalizację wiązanie chininy z hemem przedstawiono na rysunku 20. Potwierdzono, że według powyższego mechanizmu działają również syntetyczne leki przeciwmalaryczne o strukturze chemicznej zbliżonej do chininy: chlorochina, meflochina i hydroksychlorochina.^[217]



Rysunek 20. Model połączenia chininy z hemem

Terapia malarii z użyciem chininy jest obarczona ryzykiem wystąpienia ubocznych efektów zatrucia alkaloidem (cynchonizmu), w części przypadków o znacznym natężeniu i szkodliwości dla zdrowia pacjenta.^[218] Lek ten charakteryzują również niekorzystne interakcje z innymi farmaceutykami.^[211] Z tych względów jako lek pierwszego rzutu zazwyczaj stosuje się wyżej wymienione syntetyczne farmaceutyki przeciwmalaryczne: chlorochinę i meflochinę, które charakteryzuje niższa cena produkcji, mniejsze ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych i nieco większa aktywność farmakologiczna. Niemniej jednak chinina nadal jest skuteczna w leczeniu poważnych zakażeń zarodźcem sierpowatym (*P. falciparum* Welch) oraz w zwalczaniu odmian zarodźców odpornych na działanie leków pierwszego rzutu. Czyni to chininę najstarszym lekiem przeciwmalarycznym, stosowanym w zwalczaniu tej choroby od niemal 400 lat.^[184] W ostatnich latach pojawiły się jednak doniesienia na temat

nowych odmian patogenów odpornych na znane leki przeciwmalaryczne, w tym na chininę. Sytuacja ta czyni koniecznym poszukiwanie farmaceutyków o aktywności przeciwmalarycznej umożliwiającej zwalczenie nowych odmian odpornych.^[219]

Chinina nie jest jedynym alkaloidem kory chinowej, który wykazuje aktywność przeciwmalaryczną. Podobne działanie mają również inne alkaloidy kory chinowej o konfiguracji *erytro*: cynchonidyna, cynchonina oraz chinidyna, nieaktywne natomiast są izomery *treo*, w tym epichinina i epichinidyna.^[186,214,215] W leczeniu malarii używa się jednak chininy z dwóch powodów: w surowcu naturalnym jest jej najwięcej, co obniża koszt terapii, a ponadto cynchonina i chinidyna oddziałują na pracę mięśnia sercowego w znacznie większym stopniu niż ich lewoskrętne izomery^[220] i ich niewłaściwe użycie może prowadzić do poważnych powikłań. Ten rodzaj aktywności umożliwia jednak kontrolowane użycie chinidyny w leczeniu przewlekłych chorób serca, np. wrodzonego zespołu krótkiego QT.^[221] Alkaloid ten działa poprzez blokowanie kanałów sodowych i w klasyfikacji Vaughana Williamsa jest zaliczany do leków przeciwarytmicznych klasy Ia.^[222]

Spektrum aktywności biologicznej chininy jest szersze. Badania kliniczne potwierdziły aktywność tego alkaloidu w leczeniu objawowym mimowolnych nocnych skurczów mięśni łydki,^[223] lecz ze względu na toksyczność dużych dawek chininy terapia ta nie jest obecnie zalecana. Potwierdzono również aktywność przeciwwirusową chininy. W badaniach in vitro związek ten odznaczał się skutecznością w hamowaniu replikacji wirusów grypy,^[224] opryszczki pospolitej^[225] oraz gorączki denga.^[226] W literaturze pojawiło się również doniesienie, że chinina jest związkiem wykazującym aktywność deterentną wobec szkodników roślin.^[227] Wszelkie informacje dotyczące innych typów działania kory terapeutycznego chininy lub chinowca, W tym m.in. antynowotworowej, przeciwgoraczkowej, aktvwności przeciwbiegunkowej lub przeciwpierwotniakowej (z wyjątkiem rodzajów Plasmodium i Babesia) nie są potwierdzone wynikami rzetelnych badań naukowych.

Oprócz zastosowań medycznych chinina jest również powszechnie stosowana jako dodatek do napojów gazowanych typu tonik, w których odpowiada za charakterystyczny gorzki smak. Ze względu na toksyczność alkaloidu maksymalna zawartość chininy (w przeliczeniu na masę wolnej zasady) w napojach sprzedawanych w Polsce wynosi około 67,5 mg/dm³.^[228] Zawartość chininy w tonikach dostępnych na polskim rynku jest zróżnicowana w zależności od marki i wynosi od około 19 mg/dm³ (Grappa Tonic, Ustronianka) do maksymalnej dopuszczalnej dawki 67,5 mg/dm³

(Schweppes Indian Tonic, Schweppes[®]).^[228] Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności chinina spożywana w dawce 72 mg dziennie nie powoduje negatywnych skutków zdrowotnych.^[229] Niemniej jednak, ze względu na nadwrażliwość części populacji na alkaloid, produkty zawierające chininę sprzedawane na terenie Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych muszą zawierać stosowną informację na etykiecie.^[230,231]

2.3.2. Alkaloidy kory chinowej w syntezie związków jonowych

W cząsteczkach alkaloidów kory chinowej występują dwa atomy azotu, jednak ze względu na znaczne różnice w ich otoczeniu chemicznym charakteryzują się one silnie zróżnicowaną zasadowością i nukleofilowością. Atom azotu o hybrydyzacji sp³ położony w ugrupowaniu chinuklidynowym (N-1) wykazuje o kilka rzędów większą zasadowość (wyrażoną poprzez ujemny logarytm ze stałej dysocjacji kwasu w wodzie: pK_{al}) niż atom azotu o hybrydyzacji sp² w aromatycznym ugrupowaniu chinolinowym (N-1', zasadowość wyrażana poprzez p K_{a2}). Jak wskazano w tabeli 2, p K_{a1} dla zbadanych alkaloidów kory chinowej mieści się w zakresie od 8,35 (cynchonina) do 9,54 (epichinina). Różnice strukturalne pomiędzy zawierającymi grupę winylową izomerami o konfiguracji erytro nie wpływają na tę wartość w znaczący sposób. Natomiast uwodornienie podstawników winylowych W strukturach dihydrochininy i dihydrochinidyny powodowało wzrost zasadowości atomu azotu N-1 o około 0,5. Zmiana konfiguracji cząsteczki miała jeszcze bardziej znaczący skutek – wartości p K_{a1} w przypadku alkaloidów o konfiguracji treo (epichininy i epichinidyny) były o około 1,1 większe niż w przypadku ich izomerów erytro (chininy i chinidyny).^[214] Zmiany konfiguracji i struktury chemicznej mają mniejszy wpływ na zasadowość atomu azotu w grupie chinolinowej – wartości p K_{a2} wynosiły od 4,08 (epichinina) do 4,42 (chinidyna). Brak podstawnika metoksylowego w ugrupowaniu chinolinowym nie miał znaczącego wpływu na wartości p K_{a2} cynchonidyny i cynchoniny w porównaniu do zasadowości atomu N-1' w strukturach chininy i chinidyny.^[214]

Powyższe dane wskazują na relatywnie wysoką zasadowość atomu azotu N-1, która umożliwia syntezę z alkaloidów kory chinowej i różnorodnych kwasów (zarówno mocnych, jak i słabych) szerokiego spektrum soli protonowych, w których ładunek dodatni jest zlokalizowany na atomie azotu o hybrydyzacji sp³. Przy zastosowaniu nadmiaru mocnego kwasu możliwa jest również protonacja atomu azotu w grupie chinuklidynowej, co dodatkowo poszerza możliwości związane z przekształcaniem alkaloidów w sole.

Nazwa alkaloidu	Konfiguracja cząsteczki	pK _{a1}	р <i>К</i> а2
Chinina	erytro	8,58	4,12
Chinidyna	erytro	8,58	4,42
Dihydrochinina	erytro	9,01	4,29
Dihydrochinidyna	erytro	9,16	4,34
Epichinina	treo	9,54	4,08
Epichinidyna	treo	9,39	4,15
Cynchonidyna	erytro	8,40	4,17
Cynchonina	erytro	8,35	4,28

Tabela 2. Zasadowość atomów azotu w cząsteczkach alkaloidów kory chinowej wyrażona poprzez ujemny logarytm ze stałej dysocjacji kwasu (p K_a) w wodzie^[214]

Ze względu na opisane w rozdziale 2.1.2 zalety jonowych postaci leków,^[57] również chininę w medycynie podaje się wyłącznie w formie soli w tabletkach lub w formie iniekcji lub wlewów z wodnych roztworów ze względu na jej podwyższoną bioaktywność i biodostępność.^[232,233] Pomimo iż prace nad protonowymi solami chininy trwają od XIX wieku,^[234] a już w I połowie XX wieku publikowano zestawienia licznych soli alkaloidów kory chinowej,^[235] tematyka ta nadal budzi zainteresowanie naukowców.^[236]

Trwałość protonowych soli alkaloidów kory chinowej jest jednak ograniczona, gdyż w środowisku zasadowym cząsteczki alkaloidu oddają proton i powracają do niejonowej postaci wolnej zasady. Możliwe jest jednak uzyskanie pochodnych jonowych o większej stabilności chemicznej: czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych od alkaloidów kory chinowca, w których przynajmniej jeden atom azotu połączony jest wiązaniami kowalencyjnymi z czterema atomami węgla. Pochodne takie uzyskuje się w zachodzącej według mechanizmu substytucji nukleofilowej reakcji Menschutkina, a używanymi elektrofilami są zazwyczaj halogenki benzylowe.^[207,237] Należy podkreślić, że atom azotu N-1 o hybrydyzacji sp³ charakteryzuje się silniejszą nukleofilowością niż mniej zasadowy atom N-1'.^[238,239] Różnica w nukleofilowości jest na tyle znaczna, że reakcje czwartorzędowania alkaloidów kory chinowej są w większości

przypadków wysoce selektywne, a ich produktami są pochodne z czwartorzędowym atomem azotu N-1. Jedynie w przypadku zastosowania nielicznych reagentów o rozbudowanej strukturze chemicznej (np. tetrafluoroboranu benzhydryliowego), forma z podstawnikiem przyłączonym do atomu N-1' jest korzystniejsza termodynamicznie, a jej udział przeważa w produktach reakcji. Prawidłowość tę potwierdzono dla trzech alkaloidów kory chinowej: chininy, chinidyny i cynchonidyny.^[239] Przykładowe struktury czwartorzędowych pochodnych chininy z ładunkiem dodatnim na atomie N-1 lub N-1' przedstawiono na rysunku 21.



Rysunek 21. Korzystniejsze termodynamicznie formy czwartorzędowych pochodnych chininy: z podstawnikiem benzylowym (A) oraz difenylometylowym (B)^[239]

Pomimo iż pierwszą czwartorzędową sól chininy otrzymano w roku 1880 w wyniku reakcji z halogenkiem benzylowym,^[240] dopiero w II połowie XX wieku odkryto katalityczną rolę benzylowych pochodnych alkaloidów kory chinowej w stereoselektywnej syntezie organicznej. W przypadku różnorodnych reakcji organicznych zastosowanie katalizatorów będących czwartorzędowymi pochodnymi alkaloidów kory chinowca zwiększa wydajność syntezy i umożliwia uzyskanie nadmiaru enancjomerycznego sięgającego w niektórych przypadkach nawet 99% dla asymetrycznego produktu.^[237,241] Alkaloidy kory chinowej i ich czwartorzędowe pochodne mogą być stosowane m.in. w asymetrycznych reakcjach alkilowania, kondensacji aldolowej, addycji Michaela, reakcji Dielsa-Aldera i wielu innych reakcjach organicznych, w których uzyskuje się produkty chiralne.^[241]

Opracowano również liczne metody immobilizacji alkaloidów kory chinowej na żelu krzemionkowym lub nośnikach polimerowych w celu łatwiejszego wyizolowywania i regeneracji katalizatora po procesie.^[241] W 2000 roku dowiedziono, że alkaloid można poddać immobilizacji w wyniku reakcji czwartorzędowania z wytworzeniem produktu jonowego. W wyniku reakcji cynchoniny i cynchonidyny z żywicą Merrifielda (rysunek 22) uzyskano polimery polikationowe, które z powodzeniem zastosowano jako enancjoselektywne katalizatory alkilowania pochodnych glicyny.^[242]



Rysunek 22. Immobilizacja cynchonidyny na żywicy Merrifielda z wytworzeniem formy jonowej

Większość prac na temat czwartorzędowych soli amoniowych pochodzących od alkaloidów kory chinowej dotyczy związków zawierających w przyłączonym podstawniku ugrupowanie arylometylowe. Możliwe jest również przyłączenie do struktury alkaloidu w reakcji *N*-alkilowania łańcucha alkilowego o zróżnicowanej długości, lecz alkilowe pochodne alkaloidów kory chinowej są grupą związków zbadaną w relatywnie ograniczonym stopniu. Dotychczas opublikowano wyłącznie krótkie doniesienia dotyczące syntezy alkilowych halogenków chininy, lecz w poprzednich badaniach procesy przeprowadzano z użyciem toksycznych rozpuszczalników: benzenu i chloroformu.^[243,244] W jednym ze wskazanych doniesień zaproponowano ponadto warunki reakcji niekorzystne dla reakcji Menschutkina z użyciem 1-bromoalkanów: temperaturę układu równą -40°C i czas reakcji równy 17 godzin.^[244]

W roku 2016 ukazał się kolejny artykuł zawierający dokładniejszą charakterystykę alkilowych halogenków pochodzących od chininy.^[205] Autorzy zaproponowali przeprowadzenie reakcji alkilowania wyjściowego alkaloidu z użyciem acetonitrylu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Zgodnie z treścią publikacji reakcja zachodzi po 25–26 godzinach, a uzyskane produkty charakteryzują się ciemnobrunatnym zabarwieniem pomimo braku przyłączenia do struktury chininy jakiejkolwiek grupy wpływającej na absorpcję światła widzialnego. Intensywne zabarwienie powstałych produktów reakcji przy jednoczesnym braku opisu metodyki oczyszczania i szerokich zakresach temperatury topnienia uzyskanych pochodnych

(od 9 do 11°C) może wskazywać na niską czystość związków scharakteryzowanych w tej publikacji. W tej samej pracy opisano również transformację uzyskanych pochodnych chininy w dihalogenki dikationowe w wyniku metylowania grupy chinolinowej z użyciem jodometanu. Równanie reakcji przedstawiono na rysunku 23.



Rysunek 23. Dwuetapowa synteza dikationowych pochodnych chininy^[205]

W wyniku syntezy jonowych form alkaloidów kory chinowej uzyskuje się pochodne zawierające mały anion o nieskomplikowanej strukturze, np. halogenkowy. Umożliwia to poddanie pochodnej alkaloidu reakcji wymiany anionu w celu uzyskania nowego związku chemicznego o odmiennych właściwościach w sposób analogiczny jak w przypadku syntezy znanych cieczy jonowych. Przykładowo, w opublikowanej w 2019 roku pracy opisano metodę metylowania chininy z użyciem siarczanu(VI) dimetylu. Następnie uzyskany metylosiarczan(VI) 1-metylochininy przekształcono w sól z anionem bis(trifluorometylosulfonylo)imidkowym, często obecnym w roli przeciwjonu w strukturach cieczy jonowych.^[245] Niemniej jednak uzyskany produkt reakcji wymiany, bis(trifluorometylosulfonylo)imidek 1-metylochininy, nie może być zgodnie z definicją uznany za ciecz jonową, gdyż charakteryzował się temperaturą topnienia równą 131,16°C. Należy jednak podkreślić, że temperatury topnienia wyjściowych produktów metylowania: jodku i metylosiarczanu(VI) 1-metylochininy wynosiły odpowiednio 224,40°C i 191,10°C, zatem w wyniku reakcji wymiany anionu temperaturę topnienia jonowej pochodnej chininy udało się obniżyć o prawie 100°C (rysunek 24).



Rysunek 24. Wpływ wymiany anionu na temperaturę topnienia związków z kationem 1-metylochininy

Przytoczone powyżej wyniki stanowią zatem przesłankę, że przy doborze odpowiednich struktur kationu o asymetrycznej budowie (np. obecność dłuższego łańcucha alkilowego) oraz organicznego anionu możliwe będzie dalsze obniżenie temperatury topnienia produktów, co doprowadzi do uzyskania cieczy jonowych pochodzących od alkaloidów kory chinowej. Realizacja tego podejścia umożliwi połączenie zalet wynikających z zastosowania jonowych związków aktywnych biologicznie w formie ciekłej oraz unikatowych cech charakterystycznych dla alkaloidów chinowca.

3. CEL PRACY

Nadrzędnym celem niniejszej rozprawy doktorskiej była synteza nowych cieczy jonowych zawierających kationy pochodzące od diglikoloaminy i chininy wykazujących aktywność biologiczną. Pierwszy etap zaplanowanych prac polegać będzie na syntezie czwartorzędowych bromków amoniowych na drodze alkilowania trzeciorzędowych amin 1-bromoalkanami. Aniony bromkowe w powstałych produktach zostaną następnie wymienione na aniony warunkujące działanie biologiczne: syntetyczne auksyny o działaniu chwastobójczym oraz aniony naturalne kwasów organicznych o działaniu deterentnym i stymulującym rozwój roślin. Z części produktów syntez zostaną również wytworzone wielokrotne ciecze jonowe składające się z kationu oraz co najmniej dwóch anionów o odmiennych strukturach chemicznych.

Struktury chemiczne otrzymanych bromków, pojedynczych cieczy jonowych zawierających jeden kation i anion oraz wielokrotnych cieczy jonowych zostaną sprawdzone metodami protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Dla reakcji alkilowania diglikoloaminy oraz chininy przeprowadzone zostaną również oceny korzystnego czasu prowadzenia procesu oparte na wynikach analizy przereagowania substratów *in situ*.

Kolejnym etapem prac będzie analiza właściwości fizykochemicznych uzyskanych produktów: temperatur przemian fazowych, stabilności termicznej oraz rozpuszczalności w wodzie i popularnych rozpuszczalnikach organicznych. Dla cieczy jonowych ciekłych w 20°C zostaną sprawdzone także gęstość, lepkość i współczynnik załamania światła. W przypadku cieczy jonowych o wysokim powinowactwie do wody zostanie zbadana ich aktywność powierzchniowa w roztworach wodnych.

Ostatnim etapem badań będą eksperymenty potwierdzające aktywność biologiczną. Badania te zostaną wykonane we współpracy z Instytutem Ochrony Roślin – Państwowym Instytutem Badawczym w Poznaniu (badania szklarniowe, badania aktywności deterentnej) oraz z Wydziałem Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu Uniwersytetu Przyrodniczym w Poznaniu (analiza wpływu na skład chemiczny roślin uprawnych). W celach porównawczych analizy aktywności biologicznej zostaną wykonane również dla referencyjnych substancji chemicznych lub preparatów handlowych.

4. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Zestawienie odczynników chemicznych użytych w trakcie badań znajduje się w aneksie (Tabele A1–A4).

4.1. **Przygotowanie substratów**

Odczynniki o czystości niższej niż 95% poddano wstępnemu oczyszczaniu przed ich użyciem. Wyjątkami były 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanol, który poddano oczyszczaniu ze względu na intensywnie żółtą barwę pomimo deklarowanej czystości 98% oraz dihydrat chlorowodorku chininy o czystości technicznej (90%), który użyto bez wstępnego oczyszczania w celu uzyskania czystej chininy w procesie deprotonacji (p. punkt 4.2.5).

a) Oczyszczanie kwasów organicznych:

Użyte kwasy będące źródłami anionów w zaprojektowanych cieczach jonowych oczyszczono na drodze rekrystalizacji z gorącego rozpuszczalnika. Zanieczyszczony odczynnik (0,06 mol) umieszczono w kolbie stożkowej o pojemności 250 cm³, po czym wprowadzono odpowiedni rozpuszczalnik lub mieszaninę rozpuszczalników. W trakcie mieszania zawiesiny podgrzano układ aż do całkowitego rozpuszczenia frakcji stałej, po czym przefiltrowano gorący roztwór i ostudzono do wytrącenia kryształów. Oczyszczony odczynnik odsączono i suszono w suszarce w próżniowej w temperaturze 50°C przez 18 godzin.

W roli rozpuszczalnika w procesie rekrystalizacji kwasu 4-chloro-2-metylofenoksyoctowego (MCPA) zastosowano ksylen, natomiast w przypadku kwasu (R)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowego (MCPP-P) użyto mieszaninę ksylenu i oktanu w stosunku objętościowym 1:1.

b) Oczyszczanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu:

Handlowy 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanol przed procesem poddano rektyfikacji próżniowej. W tym celu umieszczono odczynnik (100 cm³) w kolbie dwuszyjnej o pojemności 250 cm³ połączonej z uprzednio zmontowaną aparaturą do rektyfikacji. Następnie uruchomiono pompę olejową i obniżono ciśnienie w aparaturze do 2 mbar. Powietrze wprowadzane do kolby rektyfikacyjnej przez kapilarę było przepuszczane przez naczynie suszące wypełnione bezwodnym silikażelem. Następnie

podgrzano układ aż do intensywnego wrzenia 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu, a w odbieralnikach zbierano frakcję wrzącą w temperaturze 80–81°C.

4.2. METODY PROWADZENIA SYNTEZ

Wykaz kationów i anionów obecnych w otrzymanych produktach jonowych zamieszczono w aneksie (Tabele A5 i A6). Kationy cieczy jonowych oznaczono liczbami (pochodzące od diglikoloaminy – numeracja arabska, pochodzące od chininy – numeracja rzymska), natomiast aniony oznaczono kolejnymi literami alfabetu. Na oznaczenia cieczy jonowych i ich prekursorów w omówieniu wyników składają się oznaczenia ich kationu oraz anionu (lub anionów).

4.2.1. Synteza soli alkalicznych kwasów herbicydowych

Syntezę soli potasowych przeprowadzono dla MCPA oraz kwasu 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowego (dikamba). W tym celu 0,05 mol odpowiedniego kwasu umieszczono w wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolbie okrągłodennej o pojemności 250 cm³, po czym rozpuszczono w 30 cm³ metanolu. Następnie do kolby dodano stechiometryczną ilość wodorotlenku potasu rozpuszczonego w 20 cm³ metanolu. Układ intensywnie mieszano przez 15 minut, po czym usunięto mieszadło i odparowano metanol z użyciem rotacyjnej wyparki próżniowej. Powstały produkt suszono w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C przez 18 godzin.

4.2.2. Alkilowanie 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu

Do wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolby okrągłodennej o pojemności 250 cm³ wprowadzono 0,07 mol rektyfikowanego 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanolu, który rozpuszczono w 90 cm³ acetonitrylu. Do roztworu wkroplono następnie 0,07 mol odpowiedniego 1-bromoalkanu zawierającego od 4 do 16 atomów węgla, po czym umieszczono kolbę pod chłodnicą zwrotną i ogrzewano intensywnie mieszany układ reakcyjny do 80°C. Reakcję prowadzono przez kolejne 8 godzin. Po zakończeniu procesu wyłączono ogrzewanie. Następnie produkt czwartorzędowania wyizolowano z mieszaniny poreakcyjnej według jednej z poniższych metod:

a) Oczyszczanie bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowych z podstawnikiem alkilowym zawierającym mniej niż 14 atomów węgla:

Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono z kolby do rozdzielacza o pojemności 250 cm³, po czym przemywano ją trzykrotnie heksanem w porcjach o objętości 50 cm³. Przy każdym powtórzeniu operacji układ energicznie mieszano przez 1 minutę. Następnie frakcję acetonitrylu przeniesiono do kolby okrągłodennej o pojemności 250 cm³ i odparowano rozpuszczalnik z użyciem rotacyjnej wyparki próżniowej. Pozostałość suszono w suszarce w warunkach obniżonego ciśnienia i temperaturze 60°C w czasie 24 godzin. Uzyskane produkty przechowywano w eksykatorze próżniowym nad bezwodnym dekatlenkiem tetrafosforu.

b) Oczyszczanie bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowych z podstawnikiem alkilowym zawierającym 14 lub 16 atomów węgla:

Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury 5°C. Wytrąconą frakcję stałą następnie oddzielono na drodze sączenia próżniowego. Osad na sączku trzykrotnie przemywano heksanem w porcjach o objętości 30 cm³. Uzyskany produkt umieszczono w suszarce próżniowej i suszono w warunkach obniżonego ciśnienia analogicznie jak w metodzie 1. Otrzymane bromki alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowe przechowywano w eksykatorze próżniowym nad bezwodnym dekatlenkiem tetrafosforu.

4.2.3. Synteza cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym

W celach porównawczych syntezy wszystkich opisanych w pracy cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym przeprowadzono według dwóch poniżej opisanych metod.

Metoda 1. W wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolbie okrągłodennej pojemności 100 cm^3 umieszczono 0,02 mol odpowiedniego bromku 0 alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego, który następnie rozpuszczono w 30 cm³ metanolu. Uruchomiono mieszanie, po czym do układu wkroplono 10 cm³ metanolowego roztworu zawierającego sól potasową odpowiedniego kwasu (0,02 mol). Układ mieszano przez dalszych 20 minut, po czym wyłączono mieszanie i ochłodzono mieszaninę poreakcyjną do temperatury 5°C. W dalszej kolejności odsączono wytrącony osad bromku potasu, a z przesączu zawierającego ciecz jonową odparowano rozpuszczalnik. W celu oczyszczenia ze śladów soli nieorganicznej surowy produkt reakcji ługowano bezwodnym acetonem. W przypadku nierozpuszczalności danej cieczy jonowej w acetonie operację ługowania prowadzono z użyciem mieszaniny acetonu z metanolem w stosunku objętościowym 10:1. Uzyskany w ten sposób roztwór cieczy jonowej przesączono, po czym odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt suszono następnie w warunkach obniżonego ciśnienia w temperaturze 60°C i czasie 18 godzin. Gotowe ciecze jonowe przechowywano w eksykatorze próżniowym nad bezwodnym dekatlenkiem tetrafosforu.

Metoda 2. W wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolbie okragłodennej 100 cm^3 umieszczono 0,02 mol odpowiedniego 0 pojemności bromku alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego, który następnie rozpuszczono w 30 cm³ etanolu. Do układu następnie dodano alkalicznej żywicy jonowymiennej DowexTM MonosphereTM 550A (OH) w ilości 24 cm³. Układ mieszano w czasie 20 minut, po czym oddzielono żywicę, a do przesączu zawierającego odpowiedni wodorotlenek alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowy dodano 10 cm³ etanolowego roztworu odpowiedniego kwasu (0,02 mol). Roztwór mieszano w czasie dalszych 10 minut, po czym usunięto mieszadło i odparowano etanol z użyciem rotacyjnej wyparki próżniowej. Z surowej cieczy jonowej usunieto resztki wody i etanolu na drodze suszenia w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C i czasie 18 godzin. Gotowe ciecze jonowe przechowywano w eksykatorze próżniowym nad bezwodnym dekatlenkiem tetrafosforu.

4.2.4. Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym

Podwójne herbicydowe ciecze jonowe z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym uzyskano, łącząc ze sobą pojedyncze ciecze jonowe z anionami herbicydowymi. Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 cm³ wprowadzono odpowiednie ciecze jonowe, po czym dodano 25 cm³ etanolu. Układ mieszano w czasie dalszych 10 minut do pełnego rozpuszczenia cieczy jonowych. Następnie odparowano etanol z użyciem rotacyjnej wyparki próżniowej. Uzyskane podwójne ciecze jonowe suszono w suszarce próżniowej w temperaturze 60°C i czasie 18 godzin.

W zależności od syntezowanej grupy związków użyto odpowiednich substratów w ściśle określonych stosunkach molowych, co wyszczególniono w poniższych podpunktach:

 a) Szereg homologiczny podwójnych cieczy jonowych z anionami MCPA i dikamby (300:40 mas.): Stosunek masowy anionów MCPA i dikamby wynosił 300:40 (co odpowiada stosunkowi molowemu 8,27:1). Do każdej z syntez użyto 0,0100 mol cieczy jonowej z anionem MCPA i 0,0012 mol cieczy jonowej z anionem dikamby. Użyte w danej syntezie ciecze jonowe zawierały kation z podstawnikiem alkilowym o tej samej długości łańcucha alkilowego.

b) Ciecze jonowe z anionami MCPA i MCPP-P (200:150 mas.) lub MCPA, MCPP-P i dikamby (200:150:40 mas.):

Do syntez użyto cieczy jonowych z kationami [2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetylooktyloamoniowym lub heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym. Użyte w danej syntezie ciecze jonowe zawierały kation zawierający jednakową ilość atomów węgla w podstawniku alkilowym. Stosunek molowy anionów w podwójnych cieczach jonowych zawierających MCPA i MCPP-P wynosił 1,38:1, a stosunek molowy anionów w cieczach jonowych zawierających trzy aniony – MCPA, MCPP-P i dikambę wynosił odpowiednio 5,30:3,70:1 (co odpowiada stosunkowi masowemu 200:150:40). Wszystkie syntezy były prowadzone z założeniem uzyskania 0,01 mol podwójnej cieczy jonowej przy całkowitym przereagowaniu substratów. W niniejszej pracy ciecze jonowe zawierające 1 kation i 2 aniony (podwójne ciecze jonowe) oraz układy zawierające 1 kation i 3 aniony określano zbiorczym mianem wielokrotnych cieczy jonowych.

c) Podwójne ciecze jonowe z anionami fenoksykwasu i dikamby (zróżnicowany udział anionów):

Do syntez zastosowano ciecze jonowe z kationem heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym i anionami dikamby oraz MCPA. W każdej z syntez uzyskano 0,01 mol podwójnej cieczy jonowej. Udział molowy anionu dikamby w syntezowanych podwójnych cieczach jonowych wynosił 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 lub 0,9.

4.2.5. Deprotonacja chlorowodorku chininy

Dihydrat chlorowodorku chininy o czystości technicznej (0,308 mol) umieszczono w wyposażonym w mieszadło mechaniczne reaktorze o pojemności 2 dm³ i rozpuszczono w 1,2 dm³ acetonitrylu. Następnie do intensywnie mieszanego roztworu powoli wkroplono 30 cm³ metanolowego roztworu wodorotlenku potasu (0,308 mol). Układ intensywnie mieszano w czasie dalszych 20 minut. Powstałą zawiesinę przesączono próżniowo. Zebrany przesącz zatężono do 50% pierwotnej objętości z użyciem rotacyjnej wyparki próżniowej, po czym ochłodzono do 5°C. Wytrącony osad ponownie odsączono. Operacje zatężania, schładzania i sączenia roztworu chininy w acetonitrylu powtórzono jeszcze dwukrotnie. Zebrany osad przemyto następnie 2 dm³ ciepłej (60°C) wody. Wilgotny osad chininy przeniesiono do krystalizatora i pozostawiono na 24 godziny do wstępnego wyschnięcia, po czym dosuszono w suszarce w warunkach obniżonego ciśnienia w temperaturze 70°C przez 18 godzin.

4.2.6. Alkilowanie chininy

Chininę w postaci wolnej zasady (0,03 mol) wprowadzono do naczynia reakcyjnego o pojemności 50 cm³, po czym rozpuszczono w 40 cm³ DMSO. Naczynie następnie umieszczono w półautomatycznym reaktorze EasyMaxTM 102 (METTLER TOLEDO) wyposażonym w czujnik temperatury i mieszadło magnetyczne. Uruchomiono mieszanie i ogrzano układ do temperatury 35°C. Po upływie 5 minut do mieszaniny reakcyjnej wkroplono odpowiedni 1-bromoalkan (0,03 mol) zawierający od 2 do 12 atomów węgla. Reakcję prowadzono w czasie 96 godzin, po czym wyłączono ogrzewanie. Uzyskany bromek 1-alkilochininy wyizolowano zgodnie z jedną z poniższych metod:

a) Oczyszczanie bromku 1-etylochininy:

Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono z naczynia reakcyjnego do wkraplacza o pojemności 50 cm³. Równocześnie w wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolbie stożkowej o pojemności 500 cm³ przygotowano 200 cm³ mieszaniny oczyszczającej składającej się z 2-propanolu, octanu etylu i heksanu w proporcjach odpowiednio 1:8:6 objętościowo. Wkraplacz umieszczono w szlifie kolby stożkowej i uruchomiono mieszanie, po czym wkraplano roztwór w DMSO do mieszaniny oczyszczającej z szybkością 1 kropli co 1,5-2 sekundy. Po przeniesieniu całej mieszaniny poreakcyjnej cały układ mieszano przez dalsze 2 godziny. Następnie wytrącony osad odsączono próżniowo i suszono w suszarce w warunkach obniżonego ciśnienia i temperaturze 60°C w czasie 18 godzin. Tak uzyskany surowy bromek 1-etylochininy dwukrotnie rekrystalizowano z wrzącego 2-propanolu, za każdym razem powoli ochładzając układ. Uzyskane kryształy odsączono próżniowo, rozdrobniono w moździerzu i suszono w suszarce w warunkach obniżonego ciśnienia i temperaturze 50°C w czasie 24 godzin.

 b) Oczyszczanie bromków 1-alkilochininy zawierających więcej niż 2 atomy węgla w podstawniku alkilowym:

Mieszaninę poreakcyjną umieszczono we wkraplaczu o pojemności 50 cm³. Do wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolby stożkowej o pojemności 500 cm³ wprowadzono 200 cm³ mieszaniny oczyszczającej zawierającej 2-propanol i eter dietylowy w proporcjach 1:20 objętościowo. Następnie uruchomiono mieszanie, po czym powoli wkroplono mieszaninę poreakcyjną do przygotowanego układu oczyszczającego, który intensywnie mieszano przez dalsze 2 godziny. Po wyłączeniu mieszania odsączono wytrącony osad, który pozostawiono na 18 godzin do wyschnięcia. Uzyskany produkt umieszczono w wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolbie stożkowej o pojemności 250 cm³, do której następnie wprowadzono octan etylu w objętości 12 cm³ na 1 g oczyszczanej substancji. Włączono mieszanie i podgrzano zawiesine do 65°C, po czym dodawano metanol porcjami po 1 cm³ aż do całkowitego rozpuszczenia frakcji stałej. Następnie usunięto mieszadło i przefiltrowano gorący roztwór, po czym pozostawiono do powolnego ostygniecia i wytracenia krystalicznego ciała stałego. Rekrystalizację bromku 1-alkilochininy przeprowadzono dwukrotnie. Uzyskane kryształy odsączono próżniowo, rozdrobniono i suszono w suszarce w warunkach obniżonego ciśnienia i temperaturze 50°C w czasie 24 godzin.

4.2.7. Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy

W wyposażonej w mieszadło magnetyczne kolbie okrągłodennej o pojemności 100 cm³ umieszczono 0,015 mol odpowiedniego bromku 1-alkilochininy, który następnie rozpuszczono w 25 cm³ etanolu. Do układu następnie dodano alkalicznej żywicy jonowymiennej DowexTM MonosphereTM 550A (OH) w ilości 18 cm³. Układ mieszano w czasie 20 minut, po czym oddzielono żywicę, a do przesączu zawierającego odpowiedni wodorotlenek 1-alkilochininy dodano 8 cm³ etanolowego roztworu odpowiedniego kwasu (0,015 mol). Dalej postępowano analogicznie jak w metodyce opisanej powyżej (punkt 4.2.3., metoda 2.) aż do otrzymania gotowego produktu.

4.3. ANALIZA UZYSKANYCH PRODUKTÓW

4.3.1. Analiza korzystnego czasu reakcji czwartorzędowania

Korzystny czas zakończenia reakcji czwartorzędowania określono w trakcie prowadzenia odpowiedniej reakcji w reaktorze półautomatycznym EasyMaxTM 102 sprzężonym ze spektrometrem FT-IR ReactIRTM 15. Spektrometr wyposażony był w umieszczoną w układzie reakcyjnym sondę DST Series AgX Fiber Conduit z diamentowym sensorem DiComp (METTLER TOLEDO), dzięki której możliwe było pobieranie widm FT-IR in situ. Analizowany zakres widma wynosił od 3000 do 650 cm⁻¹. Reakcje czwartorzędowania przeprowadzono w sposób analogiczny do metodyki opisanej powyżej (punkty 4.2.2. i 4.2.6.), lecz ze zmodyfikowaną objętością rozpuszczalnika (20 cm³), stężeniem reagentów (1 mol/dm³ w przypadku syntezy bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowych, 0,75 mol/dm³ w przypadku syntezy bromków 1-alkilochininy) i całkowitym czasem procesu (24 godziny dla bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowych, 96 godzin dla bromków 1-alkilochininy).

W celu przeprowadzenia analizy umieszczono 2-[2-(dimetyloamino)etoksy]etanol lub chininę w naczyniu reakcyjnym o pojemności 50 cm³ wyposażonym w czujnik temperatury, mieszadło magnetyczne, chłodnice zwrotna i sonde spektrometru, po czym dodano do układu rozpuszczalnika (odpowiednio acetonitrylu lub DMSO) i mieszano układ aż do stabilizacji temperatury. Akwizycję danych rozpoczęto z chwilą wprowadzenia do układu podgrzanego do temperatury prowadzenia procesu roztworu drugiego reagenta (1-bromoalkanu) w tym samym rozpuszczalniku. Uzyskane dane przetworzono w programie iC IR[®] 4.0: automatycznie znormalizowano linię bazową w oparciu o współczynnik korelacji Pearsona, po czym uzależniono intensywność wszystkich widm od intensywności pasma pochodzącego od rozpuszczalnika (1040 cm⁻¹ dla acetonitrylu, 1050 cm⁻¹ dla DMSO). W oparciu o analize zmiany absorbancji przy długości fali 980 cm⁻¹ (dla bromku butylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego), 972 cm⁻¹ (dla bromku decylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego i bromku heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego), lub 863 cm⁻¹ (dla bromków 1-alkilochininy) określono korzystny czas prowadzenia reakcji czwartorzędowania, w którym stopień przereagowania wynosił 98%.

4.3.2. Analiza spektralna

Jednowymiarowe widma NMR pozyskano z użyciem spektrometru Mercury 300 (Varian Inc.) o częstotliwości generowania widm równej 300 MHz dla widm protonowych i 75 MHz dla widm węglowych lub spektrometru VNMR-S 400 MHz (Varian Inc.) o częstotliwości generowania widm równej 400 MHz dla widm protonowych i 100 MHz dla widm węglowych. Substancją użytą w roli wzorca wewnętrznego był tetrametylosilan (TMS). Substancje analizowane były w postaci roztworów w deuterowanym dimetylosulfotlenku (DMSO- d_6).

Dla uzyskanych kryształów bromku 1-etylochininy dodatkowo wykonano widma magnetycznego rezonansu jądrowego z użyciem aparatu Avance IIITM HD 600 MHz (Bruker) o częstotliwości generowania widm równej 600 MHz dla widm protonowych i 150 MHz dla widm węglowych. Dla tej substancji wykonano również za pomocą tego samego aparatu eksperymenty dwuwymiarowe metodami homojądrowej spektroskopii korelacyjnej ¹H–¹H (ang. ¹H–¹H *correlation spectroscopy*, ¹H–¹H COSY), oraz heterojądrowej spektroskopii korelacyjnej bliskiego zasięgu ¹H–¹³C (ang. *heteronuclear* ¹H–¹³C single quantum coherence, ¹H–¹³C HSQC). Rozpuszczalnikiem dla próbek w wyżej wymienionych eksperymentach był DMSO- d_6 , a wzorcem wewnętrznym – TMS.

Badania z użyciem aparatów Mercury 300, VNMR-S 400 MHz oraz Avance III™ HD 600 MHz wykonano w Środowiskowym Laboratorium Unikalnej Aparatury Chemicznej na Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu.

4.3.3. Temperatura topnienia

Dla wszystkich uzyskanych związków, które w temperaturze 20°C miały postać drobnokrystalicznych lub grubokrystalicznych ciał stałych zbadano zakres temperatury topnienia z użyciem aparatu MP90 Melting Point System (METTLER TOLEDO). Każdą próbkę ciała stałego dokładnie rozdrobniono w moździerzu, a następnie umieszczono w jednostronnie otwartej szklanej kapilarze. Osad dokładnie dociskano do dna kapilary w celu usunięcia powietrza z próbki. W dalszej kolejności kapilary szklane umieszczono w komórce pomiarowej aparatu i ogrzewano od temperatury 25 do 275°C z szybkością 5,0°C/min. Za zakres temperatury topnienia przyjęto przedział od temperatury, przy

której zaobserwowano pierwsze oznaki topnienia próbki, do temperatury zaniku całej fazy stałej.

4.3.4. Gęstość

Dla uzyskanych niskotemperaturowych cieczy jonowych przeprowadzono analizę gęstości za pomocą gęstościomierza DDM2911 (Rudolph Research Analytical) wykonującego pomiar metodami oscylacyjnymi. Zgodnie ze specyfikacją aparatu dokładność pojedynczego pomiaru gęstości wynosiła 0,00002 g/cm³. Przed serią pomiarów aparat kalibrowany był w oparciu o pomiar gęstości dwóch substancji o znanej wartości tego parametru: powietrza i wody dwukrotnie destylowanej. Pomiary wykonywano w temperaturze 20°C. Dla każdego związku pomiar był automatycznie wykonywany pięciokrotnie, po czym ze wszystkich wartości przez oprogramowanie urządzenia obliczana była średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe. Po analizie każdego związku komórka pomiarowa aparatu była dokładnie przepłukiwana wodą i acetonem i przedmuchiwana strumieniem powietrza.

4.3.5. Współczynnik załamania światła

Dla wszystkich cieczy jonowych ciekłych w temperaturze pokojowej określono współczynnik załamania światła jako parametr charakterystyczny. Badanie wykonano z użyciem refraktometru J357 (Rudolph Research Analytical) wyposażonego w moduł Peltiera automatycznie regulujący temperaturę komórki pomiarowej z dokładnością do 0,02°C. Określona przez producenta dokładność pomiaru jest równa 0,00005. Kalibracja aparatu odbywała się automatycznie z użyciem wody dwukrotnie destylowanej jako substancji referencyjnej. Analizy współczynnika załamania światła przeprowadzono w temperaturze 20°C. Dla każdego związku pomiar wykonywano pięciokrotnie, a następnie wyznaczano średnią arytmetyczną z uzyskanych wyników. Po każdej analizie i usunięciu badanego związku wnętrze komórki pomiarowej przemywano acetonem i wycierano miękkim czyściwem celulozowym aż do pełnego usunięcia śladów badanej substancji.

4.3.6. Lepkość

Lepkość dynamiczna cieczy jonowych występujących w stanie ciekłym w temperaturze 20°C była określana za pomocą reometru RC30-CPS (RheoTec Messtechnik GmbH) wyposażonego termostatowaną płytę grzewczą i element pomiarowy w kształcie stożka (C50-2) połączony poprzez wał z silnikiem elektrycznym i układem pomiarowym. Aparat pomiarowy był połączony z komputerem wyposażonym w oprogramowanie Rheo3000 v1.2.1315.1 dedykowane do obróbki danych pozyskanych z reometru. Przed pomiarem urządzenie kalibrowano za pomocą wzorca, który zgodnie z certyfikatem Głównego Urzędu Miar charakteryzował się lepkością równą 15,664 Pa·s w temperaturze 20°C. Analizy prowadzono na próbkach o objętości od 1,0 do 1,5 cm³ w temperaturze 20°C. Po zakończeniu badania element pomiarowy i płytę reometru dokładnie czyszczono z badanej cieczy.

4.3.7. Rozpuszczalność w wybranych rozpuszczalnikach

Dla wszystkich uzyskanych cieczy jonowych określono orientacyjną wartość rozpuszczalności w 10 popularnych rozpuszczalnikach, które uszeregowano według malejącej wartości wskaźnika polarności według Snydera: woda (9,0), metanol (6,6), DMSO (6,5), acetonitryl (6,2), aceton (5,1), 2-propanol (4,3), octan etylu (4,3), chloroform (4,1), toluen (2,3) i heksan (0,0). Analizę wykonano według metodyki opisanej przez A. I. Vogela:^[246] do naczynia pomiarowego wprowadzano naważkę 0,1 g (z dokładnością do 0,0001 g) badanej substancji, po czym wprowadzano 1 cm³ analizowanego rozpuszczalnika i mieszano, zachowując stałą temperaturę układu równą 25°C. Jeśli analizowana substancja nie uległa rozpuszczeniu, dodawano kolejne 2 cm³ badanego rozpuszczalnika. Zaobserwowano trzy rodzaje zachowań badanej substancji: dobrą rozpuszczalność – gdy związek rozpuścił się w 1 cm³ rozpuszczalnika (rozpuszczalność ponad 10% ^m/_v), ograniczoną rozpuszczalność – gdy związek rozpuścił się w 3 cm³ rozpuszczalnika (rozpuszczalność w zakresie od 3,3% do 10% ^m/_v), oraz słabą rozpuszczalność – gdy związek, pomimo wprowadzenia 3 cm³ rozpuszczalnika, nie uległ rozpuszczeniu (rozpuszczalność poniżej 3,3% ^m/_v).

4.3.8. Przemiany fazowe

Przemiany fazowe uzyskanych produktów scharakteryzowano na podstawie wyników analizy skaningowej kalorymetrii różnicowej (ang. *differential scanning calorymetry*, DSC). Analizy te wykonano z użyciem aparatu Star^e DSC1 (METTLER TOLEDO) wyposażonego w intracooler i dopływ gazu inertnego (azotu). Do tygli aluminiowych naważono od 4,5 do 7,0 mg analizowanego związku, po czym ogrzewano próbkę od 25°C do 120°C, następnie ochładzano do –100°C i ponownie ogrzewano do 120°C. Szybkość zmiany temperatury układu wynosiła 10°C/min.

4.3.9. Stabilność termiczna

Wykorzystując aparat Star^e TGA/DSC 1 (METTLER TOLEDO) określono stabilność termiczną uzyskanych substancji metodą termograwimetryczną (TG). W tym celu próbki o masach od 2,0 do 5,0 mg umieszczono w tyglach aluminiowych i ogrzewano w atmosferze azotu od 25°C do 450°C ze stałą szybkością ogrzewania równą 10°C. W oparciu o analizę komputerową uzyskanych danych wyznaczono temperatury rozkładu 5% i 50% analizowanej próbki (odpowiednio T_{5%} oraz T_{50%}).

4.3.10. Właściwości powierzchniowe

Pomiary napięć powierzchniowych przeprowadzono w Zakładzie Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. Napięcia powierzchniowe wodnych roztworów herbicydowych cieczy jonowych analizowano za pomocą analizatora kształtu kropli DSA 100E Analyzer (Krüss) sprzężonego z oprogramowaniem Krüss Advance 1.6.2.0. Określony przez producenta błąd pomiaru wynosił 0,01 mN/m. Pomiary przeprowadzano w temperaturze 25°C. Napięcie powierzchniowe przeprowadzono z wykorzystaniem metody wiszącej kropli, która polega na wytworzeniu symetrycznej kropli roztworu wodnego na końcu odpowiednio wyprofilowanej igły strzykawki, uzyskaniu obrazu tejże kropli przez kamerę aparatu i automatycznej analizie kształtu kropli w oparciu o równanie Younga-Laplace'a. W analizach używano wyłącznie wody dwukrotnie destylowanej, którą przygotowano za pomocą aparatu HLP Smart 1000 (Hydrolab).

Wielokrotnie powtarzając pomiar napięcia powierzchniowego dla różnych stężeń roztworu wodnego danego związku uzyskano izotermę napięcia powierzchniowego. Jeśli w przebiegu izotermy występowało przegięcie wskazujące na wysycenie powierzchni międzyfazowej surfaktantem i początek tworzenia się micel, wyznaczono wartość krytycznego stężenia micelizacji (ang. *critical micelle concentration*, CMC) metodą regresji liniowej. Wartość CMC przyjęto za stężenie odpowiadające punktowi przecięcia dwóch stycznych do uzyskanej izotermy napięcia powierzchniowego. Z przebiegu izotermy napięcia powierzchniowego obliczono również wartość napięcia powierzchniowego w CMC (γ_{CMC}) oraz efektywność adsorpcji wyrażaną poprzez parametr pC₂₀. Wartość tego parametru oznacza ujemny logarytm dziesiętny ze stężenia surfaktantu w roztworze wodnym, którego napięcie powierzchniowe jest o 20 mN/m niższe niż napięcie powierzchniowe czystej wody w temperaturze 25°C (71,78 mN/m).

Pomiary kąta zwilżania przeprowadzono w Zakładzie Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. Zwilżalność powierzchni hydrofobowej badano w temperaturze 25°C, wykorzystując metodę siedzącej kropli. Metoda ta polegała na uformowaniu kropli na powierzchni hydrofobowej, digitalizacji jej obrazu za pomocą kamery i automatycznej analizy konturów kropli w oparciu o równanie Younga-Laplace'a. Parametry stycznych przy punkcie styku trzech faz (powietrza, roztworu wodnego i powierzchni hydrofobowej) pozwoliły na wyznaczenie wartości kąta zwilżania. Stężenie roztworu wodnego użytego do analiz było równe CMC danego związku (tak wyznaczony kąt zwilżania był wartością charakterystyczną dla danej substancji).

4.3.11. Aktywność herbicydowa

Dla związków zawierających anion herbicydowy (MCPA, MCPP-P lub dikambę) wykonano badania aktywności herbicydowej w formie doświadczenia szklarniowego. Analizy zostały wykonane we współpracy z Zakładem Badania Środków Ochrony Roślin i Zakładem Herbologii Instytutu Ochrony Roślin – Państwowego Instytutu Badawczego w Poznaniu. Do każdego z doświadczeń wytypowano chwasty spośród 3 roślin pospolicie występujących w polskich uprawach: komosę białą (*Chenopodium album* L.), chabra bławatka (*Centaurea cyanus* L.) i samosiewy rzepaku ozimego (*Brassica napus* L.). Nasiona chwastów wysiano do doniczek o pojemności 500 cm³ wypełnionych glebą, po czym przykryto je warstwą 1 cm gleby. Doniczki następnie umieszczono w szklarni w warunkach stałej temperatury ($20 \pm 2^{\circ}$ C) i wilgotności (60%). Czas oświetlania wynosił 16 godzin na dobę. Po wykiełkowaniu chwastów i wytworzeniu pierwszych liści ograniczono liczbę roślin w każdej doniczce do 5. Po wejściu roślin w fazę rozwoju 4 liścia opryskano chwasty odpowiednim roztworem. Do zabiegu zastosowano opryskiwacz kabinowy z rozpylaczem TeeJet VP 110/02 (TeeJet Technologies), który przemieszczał się nad opryskiwanymi chwastami ze stałą prędkością równą 3,1 m/s. Dysza była umiejscowiona w odległości 40 cm od wierzchołków roślin, ciśnienie cieczy w rozpylaczu wynosiło 0,2 MPa, natomiast wydatek cieczy użytkowej podczas zabiegu wynosił 200 dm³ w przeliczeniu na 1 ha. Po upływie 2 tygodni od przeprowadzenia oprysku rośliny ścięto przy powierzchni gleby i zbadano sumaryczną świeżą masę części nadziemnych, którą następnie porównano z wynikiem uzyskanym dla obiektu kontrolnego. Wartość redukcji świeżej masy roślin podano w skali procentowej. Analizy dla każdego obiektu wykonano w 4 powtórzeniach w układzie całkowicie losowym. Wynik przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej dla wszystkich powtórzeń, a następnie wyznaczono również średni błąd średniej SEM według wzoru:

$$SEM = \frac{\sigma}{n^{0,5}}$$

w którym σ to odchylenie standardowe, a n – liczba powtórzeń eksperymentu.

W celu zaobserwowania różnic w uzyskanych wynikach badania przeprowadzono z użyciem dawek herbicydów niższych niż zalecane przez producenta. Pojedyncze ciecze jonowe zawierające wyłącznie anion fenoksykwasu (MCPA lub MCPP-P) aplikowano w dawce 400 g/ha w przeliczeniu na masę substancji aktywnej, natomiast pojedyncze ciecze jonowe zawierające dikambę aplikowano w dawce 200 g/ha w przeliczeniu na masę substancji aktywnej. Podwójne ciecze jonowe z anionami MCPA i dikamby w stosunku molowym 8,27:1 zastosowano w dawce 340 g substancji aktywnej na 1 ha, co odpowiada dawce 300 g anionu MCPA i 40 g anionu dikamby. Wielokrotne ciecze jonowe zawierające aniony MCPA, MCPP-P i dikamby w stosunku molowym 5,30:3,70:1 zastosowano w dawce 390 g/ha w przeliczeniu na masę anionów herbicydowych, co odpowiada dawce 200 g anionu MCPA, 150 g anionu MCPP-P i 40 g anionu dikamby.

Sumaryczne dawki podwójnych cieczy jonowych o zmiennym udziale MCPA i dikamby wyznaczono metodą interpolacji. Proces przeprowadzono w oparciu o zastosowane wcześniej dawki: 400 g/ha (stosunek masowy MCPA-dikamba: 1:0), 340 g/ha (stosunek masowy MCPA-dikamba: 0,882:0,118) i 200 g/ha (stosunek masowy MCPA-dikamba: 0:1). Aby uzyskana funkcja nie przyjmowała wartości mniejszych niż 200 g/ha, jako dodatkową daną wejściową przyjęto dawkę 205 g/ha dla układu zawierającego udział masowy dikamby równy 0,8. Na podstawie opisanych 4 punktów wyznaczono funkcję wielomianową 4 stopnia ze współczynnikiem korelacji większym niż 0,999999:

$$\begin{split} D_{MCPA+dik} &= -194,30 \cdot w_{dik}{}^3 + 568,50 \cdot w_{dik}{}^2 - 574,19 \cdot w_{dik} + 400,00 \\ & \text{w którym:} \\ D_{MCPA+dik} - \text{sumaryczna dawka anionów MCPA i dikamby w gramach na hektar,} \end{split}$$

 w_{dik} – udział masowy anionu dikamby w masie obydwu anionów cieczy jonowej.

Efekt interpolacji przedstawiono poniżej na rysunku 25A. Na podstawie przebiegu wyznaczonej funkcji znaleziono dawki sumaryczne. Uzyskane wartości zaokrąglono do liczb całkowitych. Zależność dawki sumarycznej, dawki MCPA i dawki dikamby od ułamka masowego cieczy jonowej z anionem dikamby w podwójnej cieczy jonowej ukazano na rysunku 25B. Dokładne wartości dawek podano w aneksie (Tabela A7).



Rysunek 25. Sposób wyznaczania sumarycznej dawki substancji aktywnej dla podwójnych cieczy jonowych o zmiennym udziale MCPA i dikamby (A) oraz wartości wyznaczonych dawek (B).

We wszystkich doświadczeniach szklarniowych wykonano również doświadczenia z użyciem preparatów odniesienia, którymi były wodne roztwory odpowiednich herbicydów dostępnych w handlu. Dla pojedynczych cieczy jonowych zawierających MCPA i MCPP-P jako odnośnik zastosowano Chwastox Extra 300 SL zawierający MCPA w formie soli sodowo-potasowej. W przypadku badań dla pojedynczych cieczy jonowych z anionem dikamby zastosowano preparat Dikamba 480 SL zawierający dikambę w postaci soli dimetyloamoniowej. Dla podwójnych cieczy jonowych z anionami MCPA i dikamby w stosunku masowym 300:40 odnośnikiem był Chwastox Turbo 340 SL zawierający sole sodowo-potasowe MCPA i dikamby o analogicznym stosunku masowym, a w przypadku podwójnych cieczy jonowych z MCPA, MCPP-P i dikambą w stosunku masowym 200:150:40 zastosowano Chwastox Nowy Trio 390 SL zawierający te same kwasy herbicydowe w analogicznym stosunku masowym. Preparaty referencyjne dla podwójnych cieczy jonowych z MCPA i dikambą o zmiennym stosunku anionów sporządzono, mieszając w wodzie preparaty Chwastox Extra 300 SL i Dikamba 480 SL w takich proporcjach, by udział herbicydów odpowiadał stosunkowi molowemu MCPA i dikamby w danej cieczy jonowej. Wszystkie preparaty odniesienia zastosowano w analogicznych dawkach co odpowiednie ciecze jonowe w przeliczeniu na dawkę substancji aktywnej.

W celu scharakteryzowania aktywności biologicznej wszystkich uzyskanych grup pojedynczych i podwójnych cieczy jonowych z anionami herbicydowymi przeprowadzono 3 odrębne eksperymenty szklarniowe. Zestawienie związków i substancji odniesienia badanych w eksperymentach nr 1, 2 i 3 zawarto w aneksie (tabele A10–A12).

4.3.12. Aktywność deterentna

Badania aktywności deterentnej zostały wykonane we współpracy z Zakładem Entomologii Instytutu Ochrony Roślin – Państwowego Instytutu Badawczego w Poznaniu. Organizmami testowymi były postaci dorosłe (imago) wołka zbożowego (Sitophilus granarius L.). Analizy przeprowadzono według metodyki Nawrota.^[247] W tym celu opłatki pszenne o średnicy 1 cm i grubości 1 mm zostały wysycone badaną substancją poprzez zanurzenie w czystym etanolu (kontrola) lub w roztworze testowanych związków o stężeniu 1%. Następnie pozostawiono opłatki na 60 sekund, aby etanol się ulotnił, po czym zważono je i umieszczono w pojemnikach plastikowych w następujących konfiguracjach: kontrolna (dwa opłatki zanurzone w czystym etanolu -CC), z wyborem (opłatek zanurzony w etanolu – C, oraz opłatek zanurzony w roztworze cieczy jonowej – T) i bez wyboru (dwa opłatki pszenne zanurzone w roztworze cieczy jonowej - TT). W pojemnikach plastikowych następnie umieszczono organizmy testowe i szczelnie zamknięto, pozostawiając opłatki pszenne jako wyłączne źródło pokarmu. Po upływie 5 dni zakończono eksperyment i ponownie zważono opłatki. Na podstawie wyznaczonego ubytku masy pokarmu wyznaczono 3 współczynniki aktywności deterentnej:

• Współczynnik absolutny (*A*) opisujący działanie substancji deterentnej w warunkach braku innego źródła pokarmu (w teście bez wyboru):

$$A = \frac{(CC - TT)}{(CC + TT)} \cdot 100$$

• Współczynnik relatywny (*R*) opisujący działanie substancji deterentnej przy obecności innego źródła pokarmu (w teście z wyborem):

$$R = \frac{(C-T)}{(C+T)} \cdot 100$$

 Współczynnik sumaryczny (T) opisujący ogólną aktywność deterentną badanej substancji z uwzględnieniem wyników obu testów:

$$T = A + R$$

Wartość sumarycznego współczynnika aktywności deterentnej *T* umożliwia klasyfikację substancji chemicznych w 4 kategoriach pod względem aktywności deterentnej:

Tabela 3. Podział deterentów pokarmowych w zależności od wartości współczynnika T w teście Nawrota^[247]

Zakres współczynnika sumarycznego T	Klasa antyfidantu	Aktywność deterentna
151-200	IV	bardzo dobra
101–150	III	dobra
51-100	II	średnia
0-50	Ι	słaba

4.3.13. Wpływ na skład chemiczny roślin uprawnych

Badania wpływu dodatku roztworów cieczy jonowych z anionem indolilo-3-octanowym na skład chemiczny roślin zostały wykonane we współpracy z Wydziałem Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Analizy zrealizowano w okresie od listopada 2019 roku do stycznia 2020 roku w pomieszczeniu zapewniającym pełną kontrolę warunków klimatycznych, a jako roślinę testową wybrano sałatę siewną (*Lactuca sativa* L var. *capitata* cv. *Zeralda*), którą uprawiano w warunkach hydroponicznych. Naważki badanych cieczy jonowych z anionem indolilo-3-octanowym rozpuszczono w wodzie w celu uzyskania roztworów wstępnych o stężeniu 25 mg/dm³ w przeliczeniu na masę substancji czynnej (anionu indolilo-3-octanowego). W sposób analogiczny przygotowano roztwór substancji odniesienia, którą był kwas indolilo-3-octowy. Uzyskane układy wstępne następnie rozcieńczono roztworem składników odżywczych o pH równym 5,50 i przewodnictwie elektrycznym równym 1,8 mS/cm zawierającym standardowy skład makroelementów i mikroelementów: azot amonowy < 10 mg/dm³, azot azotanowy – 150 mg/dm³, fosforany – 50 mg/dm³, potas – 150 mg/dm³, wapń – 150 mg/dm³, magnez – 50 mg/dm³, żelazo – 3,00 mg/dm³, mangan – 0,50 mg/dm³, cynk – 0,44 mg/dm³, miedź – 0,03 mg/dm³, bor – 0,01 mg/dm³. Po rozcieńczeniu stężenie aplikacyjne anionu indolilo-3-octanowego w roztworach pożywki roboczej wynosiło 0,5 mg/dm³. Roztwór roboczy przeznaczony dla obiektów kontrolnych miał takie samo stężenie składników odżywczych, ale nie zawierał kwasu indolilo-3-octowego bądź jego soli.

Doświadczenia zostały przeprowadzone w 6 powtórzeniach w układzie całkowicie losowym. Wyhodowane uprzednio sadzonki sałaty w fazie rozwoju 4–5 liścia, umieszczono w blokach z wełny mineralnej (Grodan) o wymiarach 10 x 10 x 6,5 cm. Bloki z sadzonkami następnie umiejscowiono w pojemnikach zawierających opisany powyżej roboczy roztwór pożywki zawierający hormon wzrostu, tworząc pasywny system hydroponiczny. Roztwór uzupełniano w pojemnikach w zależności od zapotrzebowania roślin. W trakcie wzrostu roślinom zapewniono stałe warunki klimatyczne (czas oświetlania – 14 godzin na dobę, temperatura – 16,5 ±0,5°C, wilgotność względna – 70–80%) oraz oświetlenie (gęstość strumienia fotonów aktywnych fotosyntetycznie – 235–250 μ mol/m²·s). Źródłem światła były diody elektroluminescencyjne emitujące światło czerwone (maksimum długości fali: 660 nm) i niebieskie (455 nm).

Po zakończeniu eksperymentu ścięto nadziemne części roślin, po czym poddano je suszeniu w temperaturze 45°C i czasie 48 godzin. Suche części roślin następnie rozdrobniono i poddano kolejnemu etapowi suszenia w temperaturze 105°C i czasie 1 godziny. Na uzyskanym materiale przeprowadzono oznaczenia zawartości mikroelementów i makroelementów. Zawartość azotu, fosforu, potasu, wapnia, magnezu i sodu oznaczono po mineralizacji suchych części roślin w stężonym kwasie siarkowym. Do analizy zawartości żelaza, manganu, cynku i miedzi materiał roślinny poddano mineralizacji w mieszaninie kwasu azotowego i kwasu chlorowego(VII) w stosunku

objętościowym 3:1. Zawartość azotu oznaczono metodą Kjejdahla z użyciem aparatu Parnas-Wagnera, natomiast zawartość fosforu oznaczono kolorymetrycznie z użyciem molibdenianu amonu. Zawartość pozostałych pierwiastków (potasu, wapnia, magnezu, sodu, żelaza, manganu, cynku i miedzi) oznaczono metodą absorpcyjnej spektroskopii atomowej (Carl Zeiss, Jena).

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

5.1. POJEDYNCZE HERBICYDOWE CIECZE JONOWE Z KATIONEM ALKILO[2-(2-HYDROKSYETOKSY)ETYLO]DIMETYLOAMONIOWYM

5.1.1. Rektyfikacja dimetylodiglikoloaminy

Związki zawierające grupę aminową (w tym również używana jako główny surowiec w niniejszych badaniach dimetylodiglikoloamina) przechowywane bez atmosfery ochronnej reagują z obecnym w powietrzu tlenem. Skutkuje to wytworzeniem *N*-tlenków amin o budowie zwitterjonowej.^[248] Ze względu na ograniczoną lotność związki te nie są usuwane podczas dalszych etapów syntezy i stanowią poważne zanieczyszczenie ostatecznych produktów reakcji, konieczne jest zatem oczyszczanie amin przed użyciem ich w procesie chemicznym. Zakupiona dimetylodiglikoloamina miała barwę żółtą, charakterystyczną dla zanieczyszczenia *N*-tlenkami, dlatego poddano ją rektyfikacji próżniowej. Opracowaną metodę przeprowadzenia procesu opisano w punkcie 4.1. Użycie standardowej aparatury wyposażonej w kolumnę rektyfikacyjną typu Vigreux o długości 60 cm i wysoce wydajną pompę olejową umożliwiło uzyskanie substancji wrzącej w wąskim zakresie temperatury. W tabeli 4 opisano przeprowadzony proces.

Frakcja	Temperatura wrzenia [°C]	Objętość [cm ³]	Uwagi
Ι	74–79	3	przedgon
П	80-81	81	oczyszczona amina
III	82–86	4	mniej lotne zanieczyszczenia
ciecz wyczerpana	-	12	barwa brunatna

Tabela 4. Rektyfikacja próżniowa dimetylodiglikoloaminy, p = 2 mbar, objętość całkowita = 100 cm³

Wydajność rektyfikacji handlowej dimetylodiglikoloaminy o deklarowanej czystości 98% wyniosła jedynie 81%. Tak niska wartość mogła być związana ze wzrostem ilości zanieczyszczeń w czasie przechowywania aminy

(na co wskazywałaby brunatna barwa cieczy wyczerpanej) lub z degradacją aminy w czasie samego procesu rektyfikacji. Zebrana frakcja wrząca w temperaturze 80–81°C pod ciśnieniem 2 mbar była bezbarwna w odróżnieniu od handlowej dimetylodiglikoloaminy (rysunek 26).



Rysunek 26. Porównanie barwy handlowej (A) i rektyfikowanej (B) dimetylodiglikoloaminy

Oczyszczonej w sposób powyższy aminy używano w roli głównego substratu do syntez wszystkich cieczy jonowych zawierających kation alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowy.

5.1.2. Synteza bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowych

Oczyszczona dimetylodiglikoloamina została poddana reakcji czwartorzędowania z wykorzystaniem szeregu homologicznego 1-bromoalkanów zawierających w łańcuchu alkilowym od 4 do 16 atomów węgla w roli czynników alkilujących. Proces przeprowadzono według metody opisanej w punkcie 4.2.1.


 $R: C_4H_9, C_6H_{13}, C_8H_{17}, C_{10}H_{21}, C_{12}H_{25}, C_{14}H_{29}, C_{16}H_{33}$

Na wybór acetonitrylu jako rozpuszczalnika miały wpływ trzy jego cechy:

- wysoka polarność (indeks polarności równy 6,2 w skali wg Snydera) i aprotonowość były czynnikami przyspieszającymi reakcję alkilowania amin 1-bromoalkanami, która zachodzi według mechanizmu substytucji nukleofilowej typu drugiego (S_N2),
- relatywnie niska temperatura wrzenia acetonitrylu (82°C) umożliwia jego łatwe odparowanie z użyciem rotacyjnej wyparki próżniowej,
- acetonitryl tworzy z wodą azeotrop o składzie około 84:16 (^v/_v), co pozwala na usunięcie zaabsorbowanej wody z układu poreakcyjnego w czasie odparowywania rozpuszczalnika.

Przed przeprowadzeniem syntez określono korzystny czas prowadzenia reakcji czwartorzędowania dimetylodiglikoloaminy. Metodykę analizy przedstawiono parametru punkcie 4.3.1. Analize tego przeprowadzono dla reakcji w dimetylodiglikoloaminy z czynnikiem alkilującym zawierającym podstawnik alkilowy najkrótszy (1-bromobutan), średni (1-bromodekan) i najdłuższy (1-bromo-heksadekan), badając stężenie reagentów in situ przy pomocy spektrometru FT-IR ReactIR® 15. Dla syntez obliczono czas, przy którym stopień przereagowania substratów wynosi 98%. Dla bromku butylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego bromku oraz decylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego wartość ta była porównywalna i wynosiła 3 godziny. Ze względu na zawadę steryczną powodowaną przez podstawnik heksadecylowy reaktywność 1-bromoheksadekanu była wyraźnie niższa i założony stopień przereagowania w jego reakcji z dimetylodiglikoloaminą uzyskano dopiero po 7 godzinach. Na rysunku 27. przedstawiono zmianę intensywności pasm pochodzących od syntezowanych produktów na uzyskanych widmach FT-IR.

W oparciu o uzyskane dane ustalono korzystny czas reakcji i przeprowadzono syntezy. Charakterystykę uzyskanych bromków z kationem pochodzącym od diglikoloaminy przedstawiono w tabeli 5. Uzyskane produkty w temperaturze pokojowej miały postać bezbarwnych cieczy (1a-4a) lub białych, drobnokrystalicznych ciał stałych (5a-7a).



Rysunek 27. Postęp reakcji czwartorzędowania dimetylodiglikoloaminy z użyciem 1-bromobutanu (czerwony), 1-bromodekanu (żółty) i 1-bromoheksadekanu (zielony) w temperaturze 80°C

W przypadku związków stałych w temperaturze pokojowej zbadano temperaturę topnienia zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 4.3.3. Wartość ta była tym większa, im więcej atomów węgla obecnych było w podstawniku alkilowym w strukturze kationu. Począwszy od związku z podstawnikiem dodecylowym (**5a**) każde wydłużenie podstawnika alkilowego o 2 grupy metylenowe skutkowało wzrostem temperatury topnienia o około 10°C.

Określona po uzyskaniu gotowego produktu wydajność procesu sięgała od 92% (**6a**) do 98% (**3a** i **5a**), co potwierdza, że parametry syntezy i oczyszczania zostały odpowiednio dobrane. Straty produktu głównego związane były z procesami ekstrakcji (**1a–5a**) i sączenia (**6a**, **7a**). Wydajność procesu nie była skorelowana z długością podstawnika alkilowego, nie miała zatem związku ze zmianami kinetyki reakcji czwartorzędowania.

Struktury uzyskanych związków potwierdzono na drodze analizy spektroskopowej protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Zaobserwowane zmiany przesunięcia chemicznego sygnałów dla grup metylowych przyłączonych do atomu azotu na widmie ¹H NMR ($\delta = 3,13$ ppm w porównaniu do 2,28 ppm dla dimetylodiglikoloaminy) i pojawienie się sygnałów od łańcucha alkilowego

potwierdziły udane czwartorzędowanie dimetylodiglikoloaminy. Analogiczne zmiany można było zaobserwować na widmie ¹³C NMR. Na widmach nie odnaleziono sygnałów pochodzących od zanieczyszczeń organicznych. Spis sygnałów uzyskanych podczas analiz NMR znajduje się w aneksie (strony A12–A13), a przykładowe widma ¹H i ¹³C NMR dla związku **4a** przedstawiono w na rysunkach A1 i A2 w aneksie.

Numer związku	Podstawnik alkilowy	Wydajność [%]	Temp. topnienia [°C]
1a	C_4H_9	95	<25
2a	C ₆ H ₁₃	94	<25
3 a	C_8H_{17}	98	<25
4 a	$C_{10}H_{21}$	95	<25
5a	$C_{12}H_{25}$	98	56–57
6a	$C_{14}H_{29}$	92	66–69
7a	C ₁₆ H ₃₃	95	75–77

 Tabela 5. Charakterystyka bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamonio

 wych

Należy zauważyć, że wprowadzenie dodatkowej grupy oksyetylenowej do łańcucha węglowo-tlenowego w strukturze kationu alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego miało znaczący wpływ na jego stan skupienia w temperaturze pokojowej. Związki o analogicznej strukturze nieposiadające tego podstawnika, bromki alkilo(2-hydroksyetylo)dimetyloamoniowe, były w temperaturze pokojowej białymi ciałami stałymi.^[249] Natomiast związki **1a–4a** w temperaturze 25°C miały postać cieczy, co jest zjawiskiem relatywnie rzadkim dla czwartorzędowych bromków amoniowych. Można zatem wnioskować, że wprowadzenie kolejnej grupy oksyetylenowej obniża stopień uporządkowania przestrzennego jonów i znacznie podwyższa energię krystalizacji. Stanowi to przesłankę, że połączenie kationów alkilo[2-(2-hydroksy-etoksy)etylo]dimetyloamoniowych. z licznymi anionami organicznymi skutkować będzie wytworzeniem cieczy jonowych.

5.1.3. Synteza cieczy jonowych

Przed przystąpieniem do syntez cieczy jonowej oczyszczono 2 kwasy herbicydowe będące substratami używanymi w syntezie cieczy jonowych - kwas 4chloro-2-metylofenoksyoctowy (MCPA) oraz kwas (*R*)-2-(4-chloro-2metylofenoksy)propionianowy (MCPP-P) o czystości technicznej. Trzeci z zastosowanych kwasów (kwas 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowy – dikamba) charakteryzował się wysoką czystością (99%) i został użyty bez dodatkowego oczyszczania. MCPA i MCPP-P rekrystalizowano z rozpuszczalników organicznych zgodnie z metodyką podaną w punkcie 4.1. Rezultaty oczyszczania podano w tabeli 6.

Związek	Wydajność [%]	Temperatura topnienia przed oczyszczaniem [°C]	Temperatura topnienia po oczyszczaniu [°C]
MCPA	92%	109,2–113,8	117,7–118,4
MCPP-P	87%	88,9–95,3	97,0–98,3

Tabela 6. Rekrystalizacja kwasów herbicydowych

Z substratów technicznych, mających postać jasnobrązowych amorficznych proszków uzyskano kwasy herbicydowe w postaci krystalicznych igieł barwy białej. Zawężenie zakresu temperatury topnienia oraz wzrost jej wartości wskazuje na zwiększenie czystości reagentów. Oczyszczone w powyższy sposób kwasy herbicydowe użyto do syntezy soli potasowych (zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 4.2.1.) i cieczy jonowych.

Otrzymane i oczyszczone w poprzednim etapie badań (punkt 5.1.2.) bromki alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowe posłużyły jako substraty do syntezy szeregów homologicznych cieczy jonowych z anionem pochodzącym od kwasu herbicydowego. Wykorzystując aniony 2 syntetycznych auksyn – MCPA oraz dikamby – uzyskano 2 grupy cieczy jonowych zawierających podstawnik alkilowy o długości od 4 do 16 atomów węgla. Dodatkowo w celach porównawczych również 2 zsyntezowano ciecze jonowe Z anionem (*R*)-2-(4-chloro-2metylofenoksy)propionianowym (MCPP-P). Związki te zawierały w kationie długości 8 i 16 atomów wegla. Należy podkreślić, podstawniki 0 że wyłącznie enancjomer R kwasu 2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowego jest aktywny biologicznie.^[250]

Otrzymano 16 nowych cieczy jonowych, wykorzystując dwie metody syntezy – jednoetapową reakcję metatezy, w której substratem była sól potasowa oczyszczonego kwasu, oraz dwuetapową reakcję wymiany anionu z użyciem alkalicznej żywicy

jonowymiennej. Obydwie metody syntez opisano w punkcie 4.2.3. Równania reakcji przedstawiono na rysunku 28.



Rysunek 28. Zestawienie metod syntezy cieczy jonowych z jednym anionem herbicydowym

Syntezy według obydwu metod przeprowadzono, stosując odmienne ciągi operacji laboratoryjnych. Jako że w przypadku metody 1. jako substraty wykorzystywane były sole potasowe kwasów herbicydowych, konieczne było zobojętnienie kwasów wodorotlenkiem potasu. Ponadto ze względu na ograniczoną rozpuszczalność w acetonie cieczy jonowych z anionem dikamby, oczyszczanie z pozostałości soli nieorganicznej (KBr) metodą ługowania w rozpuszczalniku organicznym wymagało dodania do układu metanolu. Natomiast w przypadku metody 2. zanieczyszczenie solą nieorganiczną nie występowało ze względu na użycie alkalicznej żywicy jonowymiennej do wymiany anionu. Po oddzieleniu żywicy uzyskany roztwór wodorotlenku alkilo[2-(2-hydroksy-

etoksy)etylo]dimetyloamoniowego w etanolu zobojętniano wybranym kwasem herbicydowym. Wydajności syntezy przeprowadzonej według obydwu metod, jak również charakterystykę uzyskanych związków przedstawiono w tabeli 7.

Ciecz jonowa	R	Anion	Wydajność, metoda 1. [%]	Wydajność, metoda 2. [%]	Postać w 25°C
1b	C_4H_9	MCPA	93	99	ciecz
2b	C ₆ H ₁₃	MCPA	97	99	ciecz
3 b	$C_{8}H_{17}$	MCPA	96	99	ciecz
4 b	$C_{10}H_{21}$	MCPA	98	99	ciecz
5b	C ₁₂ H ₂₅	MCPA	97	99	ciecz
6b	$C_{14}H_{29}$	MCPA	99	99	ciecz
7b	$C_{16}H_{33}$	MCPA	98	99	ciecz
1c	C_4H_9	dikamba	97	99	lepka ciecz
2c	C ₆ H ₁₃	dikamba	98	99	lepka ciecz
3c	$C_{8}H_{17}$	dikamba	99	99	lepka ciecz
4 c	$C_{10}H_{21}$	dikamba	97	99	lepka ciecz
5c	$C_{12}H_{25}$	dikamba	96	99	lepka ciecz
6c	$C_{14}H_{29}$	dikamba	98	99	lepka ciecz
7c	C ₁₆ H ₃₃	dikamba	98	99	lepka ciecz
3d	C ₈ H ₁₇	MCPP-P	95	99	ciecz
7d	C ₁₆ H ₃₃	MCPP-P	96	99	ciecz

Tabela 7. Otrzymane ciecze jonowe z anionem herbicydowym

Wskutek zastosowania metody 1. uzyskano wysokie wydajności syntez w zakresie od 93 do 99%. Zarówno długość łańcucha alkilowego w strukturze kationu jak i struktura anionu herbicydowego nie miały jednoznacznego wpływu na zmianę wydajności reakcji wymiany. Straty produktu głównego związane były z dodatkowym oczyszczaniem uzyskanej cieczy jonowej poprzez ługowanie, jak również dwukrotną filtracją zanieczyszczeń stałych. Należy zauważyć, że w przypadku zastosowania dwuetapowej metody 2., w której operacje związane z doczyszczaniem produktów nie były wykonywane, w każdym przypadku uzyskano bardzo wysokie wydajności zbliżone do teoretycznych (99%). Dlatego też metodę prowadzenia reakcji wymiany anionu z użyciem żywicy jonowymiennej uznano za preferowaną.

Postać uzyskanych cieczy jonowych była zróżnicowana w zależności od struktury chemicznej anionu wprowadzonego podczas reakcji wymiany. Niezależnie od długości podstawnika alkilowego ciecze jonowe zawierające anion MCPA (**1b–7b**) lub MCPP-P (**3d**, **7d**) były ciekłe w temperaturze 25°C, co pozwala na zaliczenie ich do grona niskotemperaturowych cieczy jonowych.^[4] Z kolei ciecze jonowe zawierające anion dikamby (**1c–7c**) charakteryzowały się bardzo wysoką lepkością i występowały w postaci wosków. Tak silna zmiana właściwości fizycznych cieczy jonowych zawierających anion innego herbicydu może być związana z tworzeniem się silniejszych wiązań wodorowych pomiędzy jonami i mniejszym rozmiarem anionu dikamby, co wpływa na lepkość substancji.

Struktury uzyskanych cieczy jonowych zostały potwierdzone za pomocą technik protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Na uzyskanych widmach zaobserwowano wszystkie pasma charakterystyczne dla wprowadzonego do struktury związku anionu herbicydowego, w szczególności w zakresie przesunięć chemicznych od 3,75 do 4,50 ppm (atomy wodoru α wobec grupy eterowej) oraz od 6,50 do 7,20 ppm (atomy wodoru przyłączone do pierścienia aromatycznego). Porównanie przykładowych widm dla związków **3b**, **3c** oraz **3d** wobec widma bromku **3a** z uwzględnieniem charakterystycznych pasm pochodzących od anionów herbicydowych przedstawiono na rysunku 29.



Rysunek 29. Porównanie widm bromku [2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetylooktyloamoniowego (**3a**) i pochodzących od niego cieczy jonowych (**3b**, **3c**, **3d**) w zakresie przesunięć chemicznych od 2,75 do 7,5 ppm

W analogiczny sposób przeanalizowano sygnały charakterystyczne obecne na widmach węglowych ¹³C NMR. Sygnały pochodzące od atomów węgla w pozycji α wobec grupy eterowej w strukturze anionu herbicydowego obecne były przy około 68,1, 75,4 oraz 67,6 ppm odpowiednio dla anionów MCPA, dikamby i MCPP-P. Również w zakresie od 100 do 200 ppm pojawiały się pasma pochodzące od aromatycznych atomów węgla oraz atomów węgla w grupach karboksylanowych wszystkich 3 anionów, które nie były obecne na widmach czwartorzędowych bromków. Wszystkie wskazane sygnały z widm ¹H oraz ¹³C NMR stanowią potwierdzenie, że zaproponowana metodyka syntez skutkuje wymianą anionu bromkowego na odpowiedni anion herbicydowy. Opisy widm NMR otrzymanych związków zestawiono w aneksie (strony A14–A19). Widma ¹H i ¹³C NMR dla przykładowych związków z każdym rodzajem anionu przedstawiono w aneksie (rysunki A3 i A4: **3b**, rysunki A5 i A6: **5c**, rysunki A7 i A8: **3d**).

5.1.4. Właściwości fizykochemiczne uzyskanych cieczy jonowych

Ciecze jonowe **1b–7b**, **3d** i **7d** scharakteryzowano pod względem ich podstawowych właściwości fizykochemicznych – gęstości, współczynnika refrackcji oraz lepkości. W przypadku cieczy jonowych z anionem dikamby (**1c–7c**) wysoka lepkość uniemożliwiła analizę lepkości i gęstości – dla związków tych wykonano wyłącznie analizę współczynnika załamania światła. Analizy właściwości fizykochemicznych przeprowadzono w temperaturze 20°C.

Wartości analizowanej gęstości cieczy jonowych zestawiono w aneksie (tabela A8). Jak przedstawiono na rysunku 30A, gęstość cieczy jonowych zawierających anion MCPA (**1b–7b**) mieściła się w zakresie od 1,054 do 1,145 g/cm⁻³, była zatem w każdym przypadku większa niż gęstość popularnych tradycyjnych rozpuszczalników, np. wody (0,998 g/cm⁻³), acetonu (0,790 g/cm⁻³) lub octanu etylu (0,901 g/cm⁻³). Wartość gęstości malała wraz ze wzrostem długości podstawnika alkilowego w strukturze kationu cieczy jonowej. Efekt ten był związany ze zwiększaniem średniej odległości pomiędzy jonami, co w konsekwencji powoduje wzrost objętości molowej związku. Największą różnicę (0,028 g/cm⁻³) zaobserwowano pomiędzy **1b** i **2b** zawierającymi najkrótsze podstawniki alkilowe, a najmniejszą (0,014 g/cm⁻³) – pomiędzy **6b** i **7b**, które zawierały odpowiednio podstawnik tetradecylowy i heksadecylowy. Jako że istnieją doniesienia o logarytmicznej zależności parametrów fizykochemicznych cieczy jonowych od długości łańcucha alkilowego,^[48,252] aproksymowano zależność gęstości cieczy

jonowych od długości łańcucha alkilowego do funkcji logarytmicznej. Współczynnik korelacji R² wyniósł 0,98. Parametry regresji podano w aneksie (Tabela A9).



Rysunek 30. Zależność gęstości cieczy jonowych z anionem MCPA (**1b–7b**) od długości łańcucha alkilowego (A) oraz porównanie gęstości cieczy jonowych z anionami MCPA (**3b, 7b**) i MCPP-P (**3d, 7d**) (B)

Zbadano również gęstość cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P (3d, 7d). Uzyskane wyniki były zbliżone do rezultatów uzyskanych dla ich odpowiedników z anionem MCPA (3b, 7b), niemniej jednak pomiędzy wartościami występowały nieznaczne różnice, co przedstawiono na rysunku 30B. Ciecz jonowa zawierająca kation [2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetylooktyloamoniowy i anion MCPP-P (3d) charakteryzowała się gęstością wyższą o 0,0024 g/cm⁻³ od cieczy jonowej 3b, natomiast gęstość określona dla 7d była niższa o 0,0064 g/cm⁻³ w porównaniu ze związkiem 7b. Znaczne wydłużenie łańcucha alkilowego i związany z tym wzrost siły oddziaływań van der Waalsa w przypadku cieczy jonowych 7b i 7d może powodować inny wpływ dodatkowej grupy metylowej w anionie fenoksykwasu na zmianę średniej odległości pomiędzy jonami. W przypadku cieczy jonowych 3b i 3d zawierających krótsze łańcuchy alkilowe efekt ten jest najprawdopodobniej znacznie słabszy. Należy podkreślić, że skala obserwowanych różnic była bardzo mała i zmiana gęstości spowodowana wprowadzeniem anionem innego fenoksykwasu pozostaje bez praktycznego wpływu na właściwości aplikacyjne cieczy jonowych.

Analizie poddano również lepkość cieczy jonowych z anionem MCPA (**1b–7b**) i MCPP-P (**3d**, **7d**). Wyniki liczbowe zestawiono w tabeli A8 w aneksie. Dla szeregu homologicznego cieczy jonowych z anionem MCPA uzyskano rezultaty w zakresie od 1,919 (**2b**) do 8,404 Pa·s (**7b**). Oznacza to, że charakterystykę zależności lepkości od długości podstawnika alkilowego można było podzielić na 2 zakresy, co przedstawiono na rysunku 31A. W zakresie I wraz ze wzrostem liczby atomów węgla w podstawniku alkilowym w strukturze kationu lepkość cieczy jonowych początkowo malała (z 4,250 Pa·s dla **1b** do 1,919 Pa·s dla **2b**) i przyjmowała relatywnie zbliżone wartości dla cieczy jonowych **2b–4b**, a następnie w zakresie II gwałtownie rosła dla cieczy jonowych z podstawnikiem dłuższym niż decylowy (**5b–7b**) aż do wartości maksymalnej dla **7b**. Zmiany te można wytłumaczyć spadkiem siły wiązań wodorowych w strukturze cieczy jonowych (zakres I) i późniejszemu wzrostowi siły oddziaływań van der Waalsa (zakres II). Oba te czynniki mają wpływ na lepkość cieczy jonowych.^[109,111,252]



Rysunek 31. Zależność lepkości cieczy jonowych z anionem MCPA (**1b–7b**) od długości łańcucha alkilowego (A) oraz porównanie lepkości cieczy jonowych z anionami MCPA i MCPP-P (B)

Lepkość dwóch analizowanych cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P wynosiła 32,289 Pa·s dla cieczy jonowej **3d** i 29,216 Pa·s dla związku **7d**. Odmiennie niż w przypadku wpływu wprowadzenia dodatkowej grupy metylowej w anionie fenoksykwasu na gęstość cieczy jonowych, lepkość cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P znacząco różniła się od wartości tego parametru dla odpowiednich cieczy jonowych z anionem MCPA (**3b**, **7b**), co przedstawiono na rysunku 31B. Zarówno w przypadku cieczy jonowych z podstawnikiem oktylowym (**3b**, **3d**) jak i heksadecylowym (**7b**, **7d**) zmiana anionu MCPA na MCPP-P skutkowała wielokrotnym wzrostem lepkości (około 3,5 raza w przypadku **7b** i **7d** i prawie 12 razy dla **3b** i **3d**). Zbliżona wartość lepkości związków **3d** i **7d**, pomimo znacznej różnicy w długości podstawnika alkilowego w strukturze kationu, mogła być związana równoważeniem się wpływu wiązań wodorowych pomiędzy grupami hydroksylowymi i karboksylowymi oraz wpływu oddziaływań van der Waalsa.^[252,253] Rezultaty badań lepkości są kolejnym potwierdzeniem "projektowalności" cieczy jonowych 3. generacji, gdyż wskazują, że poprzez wprowadzenie anionu o analogicznym działaniu i jedynie nieznacznie różnej strukturze chemicznej można uzyskać zróżnicowane wartości istotnych parametrów fizykochemicznych.

Współczynnik refrakcji w 20°C, jako istotna wartość charakterystyczna związku chemicznego, został scharakteryzowany dla wszystkich otrzymanych pojedynczych cieczy jonowych z anionem herbicydowym. Dokładne parametry przedstawiono w tabeli A8 w aneksie. Wartości tego parametru w przypadku analizowanych związków mieściły się w zakresie od 1,501 (3d) do 1,534 (1c). Dla obu uzyskanych szeregów homologicznych można było zaobserwować, że – analogicznie jak w przypadku gęstości w szeregu homologicznym 1b-7b – wartość współczynnika załamania światła malała wraz ze wzrostem długości podstawnika alkilowego, a zależność tę dało się aproksymować do funkcji logarytmicznej z wysokimi wartościami współczynnika korelacii ($R^2 = 0.99$ dla obu zestawów danych). Zależności te przedstawiono na rysunku 32A, a dane regresji podano w aneksie (tabela A9). Podobieństwo zależności gęstości i współczynnika refrakcji wynikało z powiązania ze sobą obydwu parametrów. Jako że promień światła ulega ugięciu na indywiduach chemicznych, wartość współczynnika załamania światła związana jest ze średnią odległością między jonami w cieczy jonowej. Wielkość ta wpływaja z kolei na objętość molową związku, a przez to na gęstość.[42,51,253,254]



Rysunek 32. Zależność współczynnika załamania światła cieczy jonowych z anionami MCPA (**1b–7b**) i dikamby (**1c–7c**) od długości łańcucha alkilowego (A) oraz porównanie współczynnika załamania światła cieczy jonowych z anionami wszystkich zastosowanych kwasów herbicydowych (B)

Pomimo że ciecze jonowe z anionem dikamby w większości analizowanych przypadków charakteryzowały się wyższymi wartościami współczynnika załamania światła niż ich odpowiedniki z anionem MCPA, należy zauważyć, że niezależnie od występowania różnych anionów herbicydowych w związkach **7b** i **7c** wartości ich współczynników refrakcji były takie same (1,504). Fakt ten wskazuje na to, że wpływ oddziaływań van der Waalsa na współczynnik załamania światła pochodnych heksadecylowych z anionami MCPA i dikamby był na tyle znaczny, że niwelował różnice wynikające ze struktury anionu obecne dla cieczy jonowych z krótszymi podstawnikami alkilowymi.

Wprowadzenie anionu MCPP-P skutkowało obniżeniem współczynnika załamania światła dla obu analizowanych cieczy jonowych (**3d**, **7d**) w porównaniu do odpowiednich cieczy jonowych z anionami MCPA (**3b**, **7b**) i dikamby (**3c**, **7c**). Zjawisko to przedstawiono na rysunku 32B. W kontekście analizy wyników uzyskanych dla szeregów homologicznych **1b–7b i 1c–7c** współczynnik załamania światła dla cieczy jonowych z takim samym podstawnikiem alkilowym w strukturze kationu rósł według zależności MCPP-P < MCPA < dikamba.

5.1.5. Rozpuszczalność

Rozpuszczalność uzyskanych cieczy jonowych z pojedynczym anionem herbicydowym zbadano w wodzie oraz 9 popularnych rozpuszczalnikach organicznych. Wyniki analizy wykonanej zgodnie z metodyką przedstawioną w punkcie 4.3.7. przedstawiono w tabeli 8, w której rozpuszczalniki uszeregowano według malejącej polarności.

Wszystkie otrzymane ciecze jonowe charakteryzowały się bardzo dobrą rozpuszczalnością w wodzie, nawet w przypadku obecności w strukturze kationu długich podstawników heksadecylowych (**7b**, **7c**, **7d**). Za polepszenie powinowactwa tych związków do wody w znacznej mierze odpowiadała obecność podstawnika 2-(2-hydroksyetoksy)etylowego w strukturze kationu cieczy jonowej, jako że analogiczne ciecze jonowe zawierające zamiast tego podstawnika grupę metylową rozpuszczały się w wodzie w ograniczonym stopniu bądź słabo.^[108] Wszystkie spośród analizowanych cieczy jonowych dobrze rozpuszczały się również w metanolu, DMSO oraz (z wyłączeniem związków **1c** i **2c**) w 2-propanolu. Związane to mogło być z faktem,

że woda, metanol oraz 2-propanol są rozpuszczalnikami protonowymi, a DMSO jest najbardziej polarnym spośród testowanych rozpuszczalników aprotonowych.

ciecz	woda	metanol	DMSO	acetonitryl	aceton	2- propanol	octan etylu	chloroform	toluen	heksan
jonowa	9,0ª	6,6	6,5	6,2	5,1	4,3	4,3	4,1	2,3	0,0
1b	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
2b	+	+	+	+	+	+	_	+	-	-
3b	+	+	+	+	+	+	±	+	_	-
4b	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-
5b	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-
6b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
7b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
1c	+	+	+	-	_	-	_	-	_	-
2c	+	+	+	—	-	±	-	—	-	-
3c	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
4c	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
5c	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
6c	+	+	+	-	-	+	_	-	-	-
7c	+	+	+	_	-	+	_	_	_	=
3d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	_
7d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±
a 1 / ·	1 1	, ·	C 1	. 11	1	11 (> 100	(m/)			1 //

Tabela 8. Rozpuszczalność pojedynczych cieczy jonowych z anionem herbicydowym

^a wskaźnik polarności wg Snydera; +, dobra rozpuszczalność (>10% m/_v); ±, ograniczona rozpuszczalność (3,3÷10% m/_v); –, słaba rozpuszczalność (<3,3% m/_v)

Ciecze jonowe z anionem MCPA (**1b–7b**) charakteryzowały się dobrą rozpuszczalnością w większości badanych rozpuszczalników organicznych. W octanie etylu i toluenie zauważalną rozpuszczalność wykazywały tylko związki zawierające podstawnik alkilowy o odpowiedniej długości (w octanie etylu: oktyl (**3b**) lub dłuższy, w toluenie – decyl (**4b**) lub dłuższy). Żadna z cieczy jonowych z anionem MCPA nie rozpuszczała się w heksanie.

W porównaniu ze związkami zawierającymi MCPA ciecze jonowe z anionem dikamby charakteryzowały się bardzo ograniczoną rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych. Nie rozpuszczały się one w acetonitrylu, acetonie, chloroformie, octanie etylu, toluenie i heksanie. Powodem dla takiego zachowania mogła być wyższa hydrofilowość anionu dikamby w porównaniu z anionami fenoksykwasów.

Dwie spośród zbadanych cieczy jonowych z anionem MCPP-P charakteryzowały się najszerszym zakresem rozpuszczalności. Ciecz jonowa **3d** dobrze rozpuszczała się we wszystkich badanych rozpuszczalnikach za wyjątkiem heksanu. Natomiast związek **7d** wykazał dobrą rozpuszczalność we wszystkich rozpuszczalnikach, a w heksanie – rozpuszczalność ograniczoną. Był to jedyny przypadek wśród badanych cieczy jonowych, w którym analizowany związek wykazał jakąkolwiek zauważalną

rozpuszczalność w rozpuszczalniku apolarnym. Powodem dla takiego zachowania jest najprawdopodobniej połączenie wpływu struktury anionu MCPP-P i obecności długiego podstawnika heksadecylowego w strukturze kationu.

5.1.6. Analiza termiczna

Rezultaty analizy skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) oraz analizy termograwimetrycznej (TG) dla cieczy jonowych zawierających jeden anion herbicydowy zestawiono w tabeli 9. Wszystkie z analizowanych związków charakteryzowały się wyłącznie temperaturą zeszklenia (T_g). Jedynie w przypadku cieczy jonowej **7c** zawierającej podstawnik heksadecylowy i anion dikamby struktura chemiczna umożliwiła pełną krystalizację substancji, dlatego też dla tego związku zaobserwowano temperaturę topnienia (o wartości 12°C) i krystalizacji (9°C). Przemian fazowych ciało stałe-ciecz nie zaobserwowano jednak dla odpowiedników **7c** zawierających aniony MCPA (**7b**) i MCPP-P (**7d**), co wskazuje na to, że obecność anionu pochodzącego od fenoksykwasu utrudnia krystalizację cieczy jonowych.

Zauważono, że długość podstawnika alkilowego w szeregach homologicznych cieczy jonowych **1b–7b** i **1c–7c** miała znaczący wpływ na wartość T_g .^[255] Pomimo że korelacja pomiędzy liczbą atomów węgla w podstawniku alkilowym i wartością T_g była słaba, ciecze jonowe zawierające dłuższe podstawniki alkilowe (**5b**, **6b**, **7b**, **5c**, **6c**, **7c**) charakteryzowały się niższymi temperaturami zeszklenia niż związki zawierające podstawnik butylowy (**1b**, **1c**) lub heksylowy (**2b**, **2c**). Dla pochodnych heksadecylowych (**7b**, **7c**) można było zaobserwować wzrost wartości tego parametru w porównaniu ze związkami zawierającymi w kationie podstawnik tetradecylowy. Podobny trend spadku wartości T_g wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego można było również zaobserwować dla dwóch badanych cieczy jonowych z anionem MCPP-P. Związek zawierający podstawnik oktylowy charakteryzował się niższą wartością T_g (-30°C) niż pochodna zawierająca dłuższy łańcuch heksadecylowy, lecz nie była to różnica znaczna (-37°C).

Niskie temperatury, przy których wystąpiły przemiany fazowe zeszklenia oraz (w przypadku 7c) topnienia stanowiły potwierdzenie, że wszystkie badane związki spełniały definicję cieczy jonowych i mogą być uznane za niskotemperaturowe ciecze jonowe.

Jak wynika z rezultatów analizy TG, uzyskane ciecze jonowe były stabilne termicznie do temperatury około 170° C – minimalna wartość temperatury rozkładu 5% próbki wynosiła 175°C (**1c**), a maksymalna – 205°C (**7b**). Temperatury rozkładu 50% analizowanego związku przyjmowały wartości od 208°C (**1c**) do 255°C (**7b**). Porównując ze sobą wartości uzyskane dla związków zawierających ten sam podstawnik alkilowy można wnioskować, że stabilność termiczna analizowanych cieczy jonowych w niewielkim stopniu zależała od struktury anionu herbicydowego i wzrastała w szeregu dikamba < MCPP-P \approx MCPA. Zjawisko to jest najprawdopodobniej związane z faktem odmiennej kinetyki dekarboksylacji dla dikamby, co wynika z różnic strukturalnych pomiędzy tymi kwasami herbicydowymi (dikamba jest pochodną kwasu benzoesowego, a MCPA i MCPP-P – odpowiednio kwasu octowego i propionowego).

IL	T_g^a [°C]	$T_m^{b} [^{\circ}C]$	T_c^c [°C]	T _{5%} ^d [°C]	$T_{50\%}^{e}[^{\circ}C]$
1b	-34			190	230
2b	-39			187	223
3 b	-34			193	222
4 b	-38			194	229
5b	-38			191	242
6b	-45			201	245
7b	-34			205	255
1c	-30			175	208
2c	-31			181	206
3c	-38			179	205
4 c	-36			184	209
5c	-48			183	209
6с	-38			185	212
7c	-24	12	9	185	214
3d	-30			191	218
7d	-37			197	237

Tabela 9. Wyniki analizy termicznej otrzymanych cieczy jonowych

^a temperatura zeszklenia; ^b temperatura topnienia; ^c temperatura krystalizacji; ^d temperatura rozkładu 5% próbki; ^e temperatura rozkładu 50% próbki

Stabilność termiczna analizowanych związków zależała również od struktury kationu cieczy jonowych. Dla szeregu homologicznego cieczy jonowych **1b–7b** temperatura rozkładu 50% próbki była o 33°C większa dla **7b** niż w przypadku pochodnej oktylowej **3b**. Analogiczną, nieco mniejszą różnicę można było zauważyć dla **7d** (237°C) i **3d** (218°C). Różnice temperatur rozkładu 50% próbki dla cieczy jonowych z anionem dikamby były z kolei niewielkie i wynoszą maksymalnie 9°C (214°C dla **7c**, 205°C dla

3c). Związki zawierające podstawniki heksadecylowe charakteryzowały się najwyższymi temperaturami rozkładu 50% próbki, gdyż długi łańcuch alkilowy najprawdopodobniej ulegał degradacji do produktów trudno lotnych, inaczej niż podstawniki krótkie. Najniższe wartości wielkości $T_{50\%}$ zaobserwowano z kolei dla cieczy jonowych z podstawnikiem oktylowym.

5.1.7. Aktywność powierzchniowa

W celu określenia wpływu dodatku cieczy jonowych na właściwości roztworów wodnych scharakteryzowano podstawowe właściwości powierzchniowe roztworów wodnych badanych związków. Metodykę wyznaczania wartości krytycznego stężenia micelowania (ang. *critical micelle concentration*, CMC), napięcia powierzchniowego w CMC (γ_{CMC}), parametru pC₂₀ wyrażającego efektywność adsorpcji surfaktantu i kąta zwilżania (ang. *contact angle*, CA) opisano w punkcie 4.3.10. W tabeli 10. zestawiono wartości badanych parametrów roztworów wodnych. Dla związków **1b** i **1c** niemożliwe było wyznaczenie badanych parametrów ze względu na zbyt niski stopień amfifilowości.

IL	CMC [mmol/dm ³]	γсмс [mN/m]	pC ₂₀	CA [°]
2b	61,13	30,7	2,08	72,3
3 b	13,64	32,6	2,63	56,1
4 b	4,73	31,1	3,08	51,4
5b	2,09	32,4	3,44	60,4
6b	0,56	36,5	3,88	61,5
7b	0,25	36,9	4,32	64,2
2c	119,15	38,2	1,71	72,1
3c	31,31	34,7	2,20	61,4
4 c	8,79	30,6	2,83	65,3
5c	4,25	36,5	2,96	66,9
6с	1,44	38,6	3,43	68,5
7c	0,29	39,5	4,21	71,2
3d	11,75	35,4	1,93	74,8
7d	0,20	37,0	3,69	57,6

Tabela 10. Analiza powierzchniowa cieczy jonowych z jednym anionem herbicydowym

Należy zauważyć, że długość podstawnika alkilowego jest głównym czynnikiem wpływającym na amfifilowość badanych cieczy jonowych, miała ona zatem kluczowy wpływ na wartości CMC i pC₂₀. Co więcej, zależność parametrów log CMC i pC₂₀ od długości podstawnika alkilowego dla obu szeregów homologicznych **2b–7b** i **2c–7c**

można było przedstawić z wysoką dokładnością ($\mathbb{R}^2 \ge 0.98$) w formie funkcji liniowej, co przedstawiono na rysunku 33. Parametry równań liniowych zestawiono w aneksie w tabeli A9. Należy podkreślić, że nachylenie prostych opisujących zależność log CMC(\mathbb{R}) dla obydwu badanych szeregów homologicznych było mniejsze (-0,235 dla **2b–7b** i -0,248 dla **2c–7c**) niż wartości podawane w literaturze dla klasycznych surfaktantów jonowych (około -0,3).^[256] Różnicę tę można wytłumaczyć obecnością silnie polarnego podstawnika w strukturze kationu i większym wpływem części polarnej na apolarny łańcuch alkilowy. Uzyskano również spójne wyniki dla cieczy jonowych z anionem MCPP-P: związek **7d** zawierający dłuższy podstawnik charakteryzował się znacznie niższą wartością CMC i wyższą pC₂₀ niż jego odpowiednik z dwukrotnie krótszym podstawnikiem alkilowym (**3b**).



Rysunek 33. Wpływ podstawnika alkilowego w strukturze kationu na CMC (A) oraz wartość $pC_{20}(B)$ szeregów homologicznych badanych cieczy jonowych

Rodzaj anionu miał również wpływ na właściwości powierzchniowe badanych związków, lecz znacznie mniejszy niż struktura kationu. Ciecze jonowe z anionami fenoksykwasów charakteryzowały się wyższymi wartościami CMC niż ich odpowiedniki z anionem dikamby, również efektywność adsorpcji soli dikamby była niższa niż cieczy jonowych z anionem MCPA. Wyniki te były spójne z dotychczasowymi doniesieniami literaturowymi porównującymi inne ciecze jonowe pochodzące od obydwu kwasów.^[108,257] Co interesujące, obydwie pochodne MCPP-P, pomimo posiadania wartości CMC na podobnym poziomie co ciecze jonowe z anionem MCPA, charakteryzowały się niższą efektywnością adsorpcji niż ich odpowiedniki zawierające zarówno MCPA, jak i dikambę. Wynika to z faktu, że ciecze jonowe **3d**, **7d** zaczynały

wykazywać wpływ na właściwości powierzchniowe roztworu wodnego w stężeniach niższych niż ich odpowiedniki.

Wodne roztwory wszystkich z badanych cieczy jonowych o stężeniu równym CMC danego związku charakteryzowały się relatywnie zbliżonymi wartościami napięcia powierzchniowego (γ_{CMC}). Wyznaczona wartość minimalna tego parametru wynosiła 30,7 mN/m (**2b**), a wartość maksymalna – 39,5 mN/m (**7c**). Wartości te nie wykazuywały korelacji z długością podstawnika alkilowego i były typowe dla roztworów wodnych surfaktantów kationowych.

Jako że kąt zwilżania (CA) parafiny dla czystej wody wynosi około 110°, z wyników wykonanych badań można było wnioskować, że poprzez dodatek odpowiedniej cieczy jonowej w stężeniu równym CMC wartość tę można obniżyć nawet do 51,8° (**4b**). Żaden z roztworów wodnych cieczy jonowych nie charakteryzował się wartością CA powyżej 75°. Nie zaobserwowano wyraźnej korelacji tego parametru z długością podstawnika alkilowego w strukturze kationu bądź z rodzajem wprowadzonego anionu herbicydowego.

5.1.8. Aktywność herbicydowa

W toku badań przeprowadzono dwie analizy aktywności herbicydowej warunkach szklarniowych w celu określenia wpływu kationu alkilo-W [2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego na działanie danego herbicydu, jak również zweryfikowania, czy zastosowanie cieczy jonowej przyniesie lepszy rezultat niż użycie formulacji handlowej. W pierwszym eksperymencie sprawdzono wpływ długości podstawnika alkilowego na aktywność herbicydową związków z anionem MCPA (1b-**7b**) oraz dikamby (**1b**-**7b**). Roślinami testowymi w niniejszym eksperymencie były komosa biała, chaber bławatek oraz rzepak ozimy. W drugim doświadczeniu, w którym użyto chabra i rzepaku jako roślin testowych, porównano działanie herbicydowe związków zawierających aniony MCPA, MCPP-P i dikamby i kationy zawierające w swojej strukturze podstawnik oktylowy (3b, 3c i 3d) lub heksadecylowy (7b, 7c i 7d). Wyniki pierwszego eksperymentu przedstawiono na rysunku 34, a dokładne wartości liczbowe podano w aneksie (tabela A10).

Rośliny komosy białej i chabra bławatka wykazywały relatywnie wysoką podatność na działanie cieczy jonowych. Maksymalną redukcję świeżej masy dla roślin komosy białej zaobserwowano po aplikacji cieczy jonowej z kationem

[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetylotetradecyloamoniowym i anionem dikamby (6c - 69%), natomiast w przypadku eksperymentu na chabrze bławatku najlepszą aktywność wykazała ciecz jonowa z tym samym kationem i anionem MCPA (6b - 87%).



Rysunek 34. Aktywność herbicydowa analizowanych cieczy jonowych wobec roślin komosy białej (A), chabra bławatka (B) oraz samosiewów rzepaku ozimego (C), REF – herbicyd dostępny handlowo będący substancją odniesienia

Z uzyskanych danych dla ww. dwóch roślin testowych wynika, że wszystkie ciecze jonowe posiadające w kationie podstawnik zawierający więcej niż 8 atomów węgla charakteryzowały się aktywnością biologiczną zauważalnie lepszą niż preparat

odniesienia. W kontekście analizowanych wcześniej właściwości powierzchniowych można wnioskować, że zjawisko to było spowodowane podwyższoną amfifilowością substancji aktywnej, niższym napięciem powierzchniowym roztworu użytkowego oraz mniejszym kątem zwilżania, co zwiększało powierzchnię kropel cieczy użytkowej na liściach chwastu. Wszystkie te czynniki ułatwiały przenikanie substancji aktywnej do rośliny i intensyfikowały działanie biologiczne. Należy również zauważyć, że aktywny powierzchniowo kation cieczy jonowej może zastąpić dodawane do środków ochrony roślin adiuwanty mające na celu obniżenia napięcia powierzchniowego roztworów herbicydowych.^[111,253]

Spośród analizowanych chwastów samosiewy rzepaku ozimego wykazały najmniejszą podatność na testowane substancje. Ze względu na małą wrażliwość rzepaku na działanie dikamby, redukcja świeżej masy wynikła z aplikacji cieczy jonowych **1c–7c** i preparatu odniesienia zawierającego dikambę nie przekraczała wartości 21% (**5c**). Wprowadzenie kationu powierzchniowo czynnego nie powodowało w tym wypadku polepszenia aktywności biologicznej. Z kolei aktywność herbicydowa cieczy jonowych z anionem MCPA (**1b–7b**) rosła w miarę wydłużania łańcucha alkilowego aż do wartości maksymalnej dla cieczy jonowej **5b** (64%). Była to wartość redukcji świeżej masy dwukrotnie wyższa niż dla preparatu odniesienia Chwastox Extra 300 SL aplikowanego w analogicznej dawce (32%). Wartości dla dalszych elementów szeregu homologicznego **6b** i **7b** były niższe o odpowiednio 5 i 18%, można zatem stwierdzić, że ciecze jonowe z badanej grupy z podstawnikiem dodecylowym mają działanie optymalne wobec roślin rzepaku ozimego.

W osobnym eksperymencie zbadano aktywność chwastobójczą cieczy jonowych 3d i 7d z anionem MCPP-P wobec chabra bławatka i rzepaku ozimego. Rezultaty doświadczenia zobrazowano na rysunku 35, a dokładne wyniki badań podano w aneksie (tabela A11). Preparatem odniesienia dla 3d i 7d był Chwastox Extra 300 SL (zawierający MCPA), gdyż preparaty handlowe zawierające wyłącznie MCPP-P w roli substancji aktywnej nie są dostępne w sprzedaży na terytorium Polski. W celach porównawczych powtórzono również badanie dla cieczy jonowych zawierających te same kationy i aniony MCPA (3b, 7b) lub dikamby (3c, 7c). Analogicznie jak w powyżej opisanym eksperymencie nr 1 dla szeregów homologicznych, przeprowadzenie MCPA i dikamby w formę cieczy jonowych skutkowało wyraźnym wzrostem aktywności w porównaniu do formulacji handlowych zawierających te same substancje aktywne. Dodatkowo rośliny rzepaku ozimego charakteryzowały się na tyle wysoką odpornością wobec substancji odniesienia, że w przypadku zastosowania wobec nich formulacji handlowych Chwastox Extra 300 SL i Dikamba 480 SL nie została zaobserwowana redukcja świeżej masy (rysunek 35B).



Rysunek 35. Aktywność herbicydowa analizowanych cieczy jonowych wobec roślin chabra bławatka (A) oraz samosiewów rzepaku ozimego (B), REF – substancja odniesienia

Niezależnie od długości podstawnika alkilowego w kationie obydwie testowane ciecze jonowe z anionem MCPP-P charakteryzowały się zbliżoną do siebie aktywnością biologiczną. Ich zastosowanie skutkowało redukcją świeżej masy roślin chabra średnio o 62% (**3d**) i 56% (**7d**), natomiast w przypadku roślin rzepaku poziom redukcji zarówno dla **3d** jak i dla **7d** wynosił 41%. Były to wartości o 25–40% niższe niż w przypadku aktywności herbicydowej związków **3b** i **7b** z anionem MCPA. Rezultat ten wynika z niższej aktywności herbicydowej MCPP-P w porównaniu do MCPA.^[108]

5.2. PODWÓJNE HERBICYDOWE CIECZE JONOWE Z KATIONEM ALKILO-[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym i anionami MCPA i dikamby

5.2.1. Synteza szeregu homologicznego podwójnych cieczy jonowych

Koncepcja jednoczesnej aplikacji więcej niż jednego herbicydu w pojedynczym zabiegu agrotechnicznym jest rozwiązaniem wysoce korzystnym ze względu na zwiększenie spektrum zwalczanych przez formulacji herbicydową gatunków chwastów. Rozwiązanie takie przeciwdziała także nabywaniu przez chwasty odporności, co ma miejsce w konsekwentnym, wielokrotnym stosowaniu tej samej substancji chwastobójczej.^[253] W celu uzyskania wyżej wymienionych zalet zaplanowano otrzymanie podwójnych cieczy jonowych zawierających aniony MCPA oraz dikamby w ustalonym stosunku masowym i oceniono wpływ interakcji dwóch anionów herbicydowych dla każdego z elementów szeregu homologicznego. W procesie syntezy układów podwójnych użyto cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]dimetyloamoniowym i anionami MCPA (**1b–7b**) oraz dikamby (**1c–7c**). Metodyka syntezy została opisana w punkcie 4.2.4. (podpunkt a). W syntezach przyjęto ustandaryzowany stosunek masowy MCPA i dikamby równy 300:40 (stosowany i rekomendowany przez producenta formulacji Chwastox Turbo 340 SL), co odpowiadało stosunkowi molowemu 0,892:0,108. Udział dikamby mającej poszerzać spektrum działania środka ochrony roślin był znacznie mniejszy niż udział głównej substancji aktywnej (MCPA) z dwóch powodów: wyższej ceny produkcji dikamby oraz jej wyższej aktywności herbicydowej wobec podatnych gatunków chwastów dwuliściennych. Schemat otrzymywania podwójnych cieczy jonowych zaktawiono na rysunku 35.



 \mathbf{R} : C4H9, C6H13, C8H17, C10H21, C12H25, C14H29, C16H33.

Rysunek 35. Otrzymywanie szeregu homologicznego podwójnych cieczy jonowych o stosunku masowym MCPA do dikamby równym 300:40

Według metodyki otrzymywania podwójnych cieczy jonowych produkty nie musiały być dodatkowo oczyszczane, a jedyną substancją usuwaną z układu był etanol, który odparowano przy użyciu wyparki próżniowej. W kontekście pomijalnej lotności cieczy jonowych oznaczało to, że synteza w każdym przypadku prowadzona była z wydajnością równą wydajności teoretycznej (100%, tabela 11). Dodatek wysoce lepkich cieczy jonowych z anionem dikamby **1c–7c** nie miał wpływu na postać podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** w temperaturze pokojowej. W efekcie, niezależnie od długości podstawnika alkilowego, uzyskane układy były ciekłe, podobnie jak ich analogi zawierające wyłącznie anion MCPA (**1b–7b**).

Ciecz jonowa	R	Anion	Postać w 25°C
1bc	C_4H_9	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz
2bc	C ₆ H ₁₃	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz
3bc	C ₈ H ₁₇	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz
4bc	$C_{10}H_{21}$	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz
5bc	$C_{12}H_{25}$	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz
6bс	C14H29	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz
7bc	C ₁₆ H ₃₃	[MCPA] _{0,892} [dikamba] _{0,108}	ciecz

Tabela 11. Otrzymane podwójne ciecze jonowe

Analiza widm ¹H oraz ¹³C NMR potwierdziła udane syntezy podwójnych cieczy jonowych zawierających MCPA oraz dikambę w nowych związkach. Opisy widm podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** zamieszczono w aneksie na stronach A19–A21. Przykładowe widma dla związku **7bc** przedstawiono na rysunkach A9 i A10 w aneksie. Charakterystyczne sygnały na widmach ¹H NMR pochodzące od anionów MCPA (około 4,20 ppm) i dikamby (3,80 ppm) zostały również zaobserwowane na widmach podwójnych cieczy jonowych (rysunek 36). Opisywane sygnały porównano z przesunięciami pasm charakterystycznych dla pojedynczych cieczy jonowych (**1b–7b** i **1c–7c**). Jak można zauważyć na powyższym rysunku, pasmo pochodzące od grupy metoksylowej w anionie dikamby miało takie samo przesunięcie chemiczne (3,80 ppm) dla **1c** i **1bc**, jednakże pasmo charakterystyczne dla anionu MCPA w **1bc** wykazyje przesunięcie chemiczne większe o około 0,02 ppm w porównaniu z tym samym sygnałem w **1b**. Niewielka skala różnicy w przesunięciu chemicznym mogła być związana ze słabym oddziaływaniem relatywnie niewielkiego udziału molowego dikamby w **1bc** na otoczenie chemiczne atomów wodoru w anionie MCPA.



Rysunek 36. Porównanie widm ¹H NMR pojedynczych cieczy jonowych **1b** i **1c** oraz pochodzącej od nich podwójnej cieczy jonowej **1bc** w zakresie przesunięć chemicznych od 2,5 do 7,5 ppm

Należy podkreślić, że w przypadku pozostałych podwójnych cieczy jonowych należących do szeregu homologicznego **1bc–7bc** również zaobserwowano niewielką wartość różnicy przesunięć chemicznych pomiędzy sygnałami pochodzącymi od podwójnych cieczy jonowych i ich składowych z jednym anionem. Rezultat ten świadczył o braku zauważalnego wpływu długości łańcucha alkilowego na skalę oddziaływań międzyjonowych, które mogłyby powodować zmianę otoczenia chemicznego konkretnych atomów w podwójnych cieczach jonowych.

5.2.2. Właściwości fizykochemiczne

Dla syntezowanych podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** wykonano analizy właściwości fizykochemicznych w 20°C. Rezultaty zestawiono w aneksie (tabela A8). Wartości gęstości uzyskanych podwójnych cieczy jonowych zawierały się w zakresie od 1,061 (**7bc**) do 1,196 g/cm⁻³ (**1bc**). Podobnie jak w przypadku związków zawierających MCPA (**1b–7b**), największą różnicę w wielkości tego parametru (0,041 g/cm⁻³) zaobserwowano pomiędzy układami zawierającymi najkrótsze łańcuchy alkilowe (**1bc** i **2bc**), natomiast pomiędzy podwójnymi cieczami jonowymi zawierającymi podstawnik tetradecylowy (**6bc**) i heksadecylowy (**7bc**) różnica była

najmniejsza i wynosiła 0,018 g/cm⁻³. Zależność gęstości podwójnych cieczy jonowych od długości podstawnika alkilowego aproksymowano do funkcji logarytmicznej z wysoką dokładnością (parametry regresji podano w aneksie, tabela A9) i porównano z przebiegiem zależności dla cieczy jonowych **1b–7b** na rysunku 37.



Rysunek 37. Porównanie zależności gęstości podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** i cieczy jonowych **1b–7b** od liczby atomów węgla w podstawniku alkilowym

Na podstawie uzyskanych danych można było wnioskować, że wprowadzony do układów zawierających anion MCPA anion dikamby powodował zmianę odległości pomiędzy jonami, co obserwowane było jako wzrost gęstości. Zjawisko to było najintensywniejsze dla układów zawierających podstawnik butylowy – różnica gęstości pomiędzy związkami **1b** i **1bc** wynosi 0,051 g/cm⁻³. Natomiast w przypadku pochodnych długołańcuchowych wzrost gęstości był niewielki, np. pomiędzy cieczami jonowymi z podstawnikiem heksadecylowym (**7b** i **7bc**) różnica ta wynosiła 0,007 g/cm⁻³.

Przeanalizowano również lepkość otrzymanych układów. Rezultaty analiz przedstawiono na rysunku 38. Z uzyskanych danych wynikało, że lepkość podwójnych cieczy jonowych była największa dla układu zawierającego najkrótszy podstawnik alkilowy w kationie (**1bc**) i przyjmowała wartość 36,154 Pa·s, czyli 8,5-krotnie większą niż w przypadku odpowiednika zawierającego wyłącznie MCPA (**1b** – 4,250 Pa·s). Różnica ta wynikała najprawdopodobniej z silnego wpływu anionu dikamby na wzrost lepkości związku. Kolejne produkty z szeregu homologicznego zawierające od 6 do 12 atomów węgla w podstawniku alkilowym charakteryzowały się lepkością w zakresie od 10 do 16 Pa·s, czyli około 2–6 razy większej niż odpowiednie ciecze jonowe z anionem MCPA.



Rysunek 38. Lepkość podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** w porównaniu do cieczy jonowych **1b–7b** w zależności od liczby atomów węgla w podstawniku alkilowym

W przypadku pochodnych zawierających łańcuch alkilowy o długości 14 bądź 16 atomów węgla zaobserwowano nieoczekiwany efekt: odmiennie niż w przypadku związków z krótszym łańcuchem alkilowym wprowadzenie anionu dikamby do struktury cieczy jonowej skutkowało znaczącym obniżeniem lepkości układów **6bc i 7bc** w porównaniu do wyjściowych związków: cieczy jonowych **6b i 7b** oraz wysoce lepkich cieczy jonowych z anionem dikamby **6c i 7c**. Dokładne przyczyny występowania tego zjawiska nie zostały jeszcze odkryte, niemniej jednak istnieje możliwość, że wprowadzenie drugiego anionu do cieczy jonowej zawierającej długi podstawnik alkilowy ograniczało oddziaływania pomiędzy kationami cieczy jonowej w nowo powstałym układzie. Zjawisko to mogło wynikać z równowagi konkurencyjnych oddziaływań kulombowskich pomiędzy kationem i obydwoma anionami^[258] i wynikającego ze zwiększenia średnich odległości pomiędzy kationami osłabienia oddziaływań van der Waalsa w porównaniu do pojedynczych cieczy jonowych **6b i 7b**. Dlatego też w uzyskanym układzie obniżenie sił kohezji skutkowało 2–3-krotnym obniżeniem lepkości w porównaniu ze związkami **6b i 7b**.

W przypadku pomiarów współczynnika załamania światła układów podwójnych **1bc–7bc** zaobserwowano nieoczekiwane zjawisko. Wartości uzyskane dla podwójnych

cieczy jonowych zawierających MCPA i dikambę zawierały się w zakresie od 1,498 (**7bc**) do 1,523 (**1bc**), czyli były odpowiednio niższe zarówno od ich odpowiedników zawierających MCPA (**1b–7b**) jak i dla cieczy jonowych zawierających wyłącznie dikambę (**1c–7c**). Porównanie rezultatów przedstawiono na rysunku 39.



Rysunek 39. Zależność współczynnika refrakcji od liczby atomów węgla w podstawniku alkilowym dla cieczy jonowych **1bc–7bc** w porównaniu do **1b–7b** i **1c–7c**

Przebieg zależności współczynnika załamania światła od długości łańcucha alkilowego w strukturze kationu podwójnej cieczy jonowej miało podobną charakterystykę do pozostałych wyznaczonych na wykresie funkcji (dla pojedynczych cieczy jonowych z MCPA lub dikambą). Niemniej jednak różnice pomiędzy rzeczywistą wartością tego parametru dla układów **1bc–7bc** a wartością teoretyczną wynikającą ze stosunku molowego anionów sięgały 0,006, co zobrazowano w tabeli 12. W kontekście skali zmian współczynnika refrakcji w szeregu homologicznym analizowanych cieczy jonowych, dla których różnice tego parametru pomiędzy pierwszym i ostatnim elementem szeregu wynosiły od 0,02 (**1b–7b**) do 0,03 (**1c–7c**), są to wartości znaczne. Jako że promienie światła ulegają ugięciu na indywiduach chemicznych, zjawisko to wskazuje na zmianę odległości pomiędzy jonami podwójnej cieczy jonowej.^[253] Mniejszy od oczekiwanego stopień upakowania jonów w podwójnej cieczy jonowej może być przyczyną opisywanego powyżej spadku siły oddziaływań van der Waalsa i związanego z tym obniżenia lepkości w porównaniu do wartości oczekiwanych.

Łańcuch		An	ion		
alkilowy	MCPA	dikamba	[MCPA] _{0,892}	[dikamba] _{0.108}	n_D teor $-n_D$ eksp
w kationie (R)	$n_{D_{\rm MCPA}}^{a}$	$n_{D_{ m dikamba}}^{ m b}$	$n_{D_{\text{teor}}}^{c}$	$n_{D_{\rm eksp}}^{\rm d}$	···D_loof ···D_exsp
C ₄ H ₉	1,526	1,534	1,527	1,523	0,004
C ₆ H ₁₃	1,520	1,524	1,520	1,514	0,004
C_8H_{17}	1,516	1,520	1,516	1,513	0,003
$C_{10}H_{21}$	1,513	1,513	1,513	1,510	0,003
$C_{12}H_{25}$	1,508	1,509	1,508	1,505	0,003
$C_{14}H_{29}$	1,506	1,506	1,506	1,500	0,006
C ₁₆ H ₃₃	1,504	1,504	1,504	1,498	0,006

Tabela 12. Porównanie wartości obliczeniowych (n_{D_teor}) i eksperymentalnych (n_{D_eksp}) współczynników refrakcji podwójnych cieczy jonowych **1bc**–**7bc**

^a współczynnik refrakcji pojedynczej cieczy jonowej z anionem MCPA; ^b współczynnik refrakcji pojedynczej cieczy jonowej z anionem dikamby; ^c średnia ważona ze współczynników refrakcji dla odpowiednich pojedynczych cieczy jonowych: $n_{D_{\text{teor}}} = (n_{D_{\text{MCPA}}} \cdot 0,892) + (n_{D_{\text{dikamba}}} \cdot 0,108);$ ^d współczynnik refrakcji podwójnej cieczy jonowej wyznaczony eksperymentalnie

Należy również podkreślić, że znaczące odchylenia wartości współczynnika refrakcji podwójnych cieczy jonowych od wartości teoretycznych wynikających z praw mieszania związków chemicznych mogło wskazywać na występowanie nietypowych oddziaływań pomiędzy anionami dwóch herbicydów i kationem alkilo[2-(2-hydroksy-etoksy)etylo]dimetyloamoniowym, które nie są charakterystyczne dla mieszanin substancji niejonowych.^[258]

5.2.3. Rozpuszczalność

Zgodnie z opisaną w punkcie 4.3.7. metodą wykonano badanie rozpuszczalności podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc**. Wyniki zestawiono w tabeli 13. Uzyskane rezultaty wskazują, że otrzymane podwójne ciecze jonowe zawierające aniony MCPA i dikamby wykazywały analogiczne powinowactwo do testowanych rozpuszczalników, co analizowane pojedyncze ciecze jonowe zawierające MCPA (**1b–7b**). Udział molowy dikamby w badanych układach był na tyle nieznaczny, że w charakterystyce rozpuszczalności nie zaobserwowano znaczących różnic z wyłączeniem analizy rozpuszczalności w acetonitrylu, w którym podwójne ciecze jonowe **1bc–7bc** nie ulegały całkowitemu rozpuszczalni. Uzyskany rezultat mógł wskazywać na to, że w rozpuszczalniku tym rozpuszczał się wyłącznie składnik podwójnej cieczy jonowej zawierający anion MCPA, natomiast jego odpowiednik z anionem dikamby

pozostawał nierozpuszczony. Selektywna rozpuszczalność podwójnych cieczy jonowych w niektórych rozpuszczalnikach może stanowić użyteczne narzędzie do zamieniania tychże układów w wyjściowe substraty – pojedyncze ciecze jonowe.^[258]

ciecz	woda	metanol	DMSO	acetonitryl	aceton	2- propanol	octan etylu	chloroform	toluen	heksan
Jonowa	9,0ª	6,6	6,5	6,2	5,1	4,3	4,3	4,1	2,3	0,0
1bc	+	+	+	—	+	+	-	+	-	-
2bc	+	+	+	—	+	+	_	+	-	-
3bc	+	+	+	—	+	+	±	+	-	-
4bc	+	+	+	—	+	+	+	+	-	-
5bc	+	+	+	—	+	+	+	+	±	-
6bc	+	+	+	—	+	+	+	+	+	-
7bc	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-

Tabela 13. Rozpuszczalność szeregu homologicznego podwójnych cieczy jonowych

^a wskaźnik polarności wg Snydera; +, dobra rozpuszczalność (>10% ^m/_v); ±, ograniczona rozpuszczalność (3,3÷10% ^m/_v); –, słaba rozpuszczalność (<3,3% ^m/_v)

Analogicznie jak w przypadku wyjściowych cieczy jonowych, podwójne ciecze jonowe niezależnie od długości podstawnika alkilowego wykazywały dobrą rozpuszczalność w wodzie i protonowych rozpuszczalnikach organicznych (metanol, 2-propanol), nie rozpuszczają się natomiast w apolarnym heksanie.

5.2.4. Analiza termiczna

Rezultaty analizy DSC zestawione w tabeli 14. wskazują, że podwójne ciecze jonowe **1bc–7bc** charakteryzowały się wyłącznie temperaturą zeszklenia o wartościach od -48°C (**6bc**) do -26°C (**1bc**). Co interesujące, w przypadku analizowanych podwójnych cieczy jonowych o podstawniku w kationie krótszym niż dodecyl (**1bc–5bc**) zależność spadku temperatury zeszklenia od długości łańcucha alkilowego była bliska liniowej (rysunek 40). Parametry prostej podano w aneksie (tabela A9).

Tabela 14.	Wyniki	analizy	termicznej	otrzymanych	układów	podwójnych	1bc-7bc
------------	--------	---------	------------	-------------	---------	------------	---------

Ciecz jonowa	T_g^a [°C]	T5% ^b [°C]	T _{50%} ^c [°C]
1bc	-26	185	225
2bc	-30	183	215
3bc	-33	189	220
4bc	-34	185	225
5bc	-36	191	228
6bc	-48	190	235
7bc	-33	190	241

^a temperatura zeszklenia; ^b temperatura rozkładu 5% próbki; ^c temperatura rozkładu 50% próbki

Niemniej jednak pomiędzy wartościami dla **5bc** i **6bc** można było zaobserwować spadek temperatury zeszklenia aż o 12°C. Zjawiska gwałtownej zmiany w przypadku pochodnej tetradecylowej **6bc** i późniejszego wzrostu T_g o 15°C w przypadku pochodnej heksadecylowej **7bc**, mogły być związane ze znaczącą zmianą wzajemnego układu podstawników alkilowych zawierających 14 i 16 atomów węgla. Zaburzenie oddziaływań pomiędzy indywiduami chemicznymi w cieczy jonowej wpływało na temperatury przemian fazowych. Opisane tendencje zmiany wartości T_g w zależności od długości łańcucha alkilowego były analogiczne jak w przypadku szeregu homologicznego cieczy jonowych zawierających wyłącznie anion MCPA (**1b–7b**).



Rysunek 40. Spadek temperatury zeszklenia w zależności od długości podstawnika alkilowego w kationach podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc**

Temperatury ubytku masy 5% próbki ($T_{5\%}$) mieściły się w wąskim zakresie od 183 (**2bc**) do 191°C (**5bc**). Wartości te były nieznacznie niższe dla początkowych elementów szeregu homologicznego. Analogicznie jak w przypadku pojedynczych cieczy jonowych, przedział temperatur rozkładu 50% próbki ($T_{50\%}$) był szerszy i dla początkowych 5 elementów szeregu **1bc–5bc** zaobserwowano wartości $T_{50\%}$ poniżej 230°C, podczas gdy dla **6bc** i **7bc** wynosiła odpowiednio 235 i 241°C. Wszystkie przeprowadzone pomiary ukazały, że $T_{5\%}$ i $T_{50\%}$ podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** przyjmowały wartości pośrednie pomiędzy tymi określonymi dla ich odpowiedników z szeregów **1b–7b** i **1c–7c**. Można zatem wnioskować, że aniony MCPA i dikamby ulegały rozkładowi niezależnie, a dodatek drugiego anionu w określonym stosunku molowym nie wpływał w zauważalnym stopniu na stabilność termiczną podwójnej cieczy jonowej.

5.2.5. Aktywność powierzchniowa

W tabeli 15. zestawiono podstawowe wielkości charakteryzujące aktywność powierzchniową (CMC, γ_{CMC} , pC₂₀ i CA) podwójnych cieczy jonowych **2bc–7bc**. W analizie pominięto układ **1bc**, gdyż kation z podstawnikiem butylowym nie zapewniał dostatecznych właściwości powierzchniowych, by możliwe było określenie badanych parametrów.

Ciecz jonowa	CMC [mmol/dm ³]	γсмс [mN/m]	pC ₂₀	CA [°]
2bc	43,63	31,6	2,25	68,1
3bc	8,54	29,6	2,87	59,2
4bc	3,80	31,9	3,02	60,9
5bc	1,81	36,2	3,43	61,6
6bc	0,64	36,9	3,87	62,7
7bc	0,26	37,7	4,31	65,1

Tabela 15. Aktywność powierzchniowa podwójnych cieczy jonowych 2bc–7bc

Zależność log CMC od długości podstawnika w strukturze kationu przedstawiono na rysunku 41. Dodatek odpowiedniej ilości anionu dikamby w układach podwójnych skutkował nieoczekiwaną zmianą CMC i efektywności adsorpcji (pC₂₀), w szczególności dla układów **2bc–4bc**.

Wyznaczone wartości CMC dla związków **2bc–4bc** były niższe w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla cieczy jonowych zawierających anion pojedynczy (**2b–4b**, **2c–4c**), a w przypadku podwójnych cieczy jonowych **5bc** i **6bc** wartości CMC były zbliżone odpowiednio do **5b** i **6b**. Jedynie wartość dla **7bc** w przybliżeniu odpowiadała teoretycznej wartości CMC wynikającej z wartości średniej będącej sumą udziałów składników z anionami MCPA i dikamby. Zjawisko to mogło wynikać z zaburzeń adsorpcji jonów na powierzchni międzyfazowej woda-powietrze, które są powodowane podwyższonym stężeniem dwóch przeciwjonów amfifilowego kationu. W miarę wydłużania łańcuchów alkilowych skala tego zjawiska malała.



Rysunek 41. Zależność log CMC od liczby atomów węgla w podstawniku alkilowym dla szeregów homologicznych **1bc–7bc**, **1b–7b** i **1c–7c**

Należy podkreślić, że wyznaczone dla podwójnych cieczy jonowych parametry γ_{CMC} oraz CA przyjmowały, podobnie jak w przypadku pojedynczych cieczy jonowych, wartości typowe dla kationowych surfaktantów.

5.2.6. Aktywność herbicydowa

Analizy aktywności biologicznej dla podwójnych cieczy jonowych przeprowadzono wobec tych samych roślin, których użyto w testach pojedynczych herbicydowych cieczy jonowych. Rezultaty analiz zestawiono na rysunku 42. Pomimo zastosowania obniżonej dawki w przeliczeniu na masę MCPA i dikamby (sumarycznie 340 g/ha, p. punkt 4.3.11.), podwójne ciecze jonowe charakteryzowały się aktywnością herbicydową porównywalną lub nieznacznie niższą niż pojedyncze ciecze jonowe zawierające standardową dawkę substancji aktywnej.

Wobec dwóch podatnych na działanie dikamby gatunków chwastów – komosy białej i chabra bławatka – podwójne ciecze jonowe zawierające łańcuch o długości od 10 (**4bc**) do 14 (**6bc**) atomów węgla w kationie charakteryzowały się aktywnością niższą niż ich odpowiedniki zawierające wyłącznie dikambę (**4c–6c**) zastosowane w standardowej dawce. Podobnie jak w przypadku pojedynczych cieczy jonowych, wszystkie układy podwójne z podstawnikiem alkilowym dłuższym niż 8 atomów węgla (**4bc–7bc**) wykazywały zauważalnie lepsze działanie niż Chwastox Turbo 340 SL zastosowany w analogicznej dawce w przeliczeniu na masę substancji aktywnej. Najwyższą aktywność wobec komosy białej i chabra bławatka uzyskano dla związku z łańcuchem heksadecylowym (**7bc**), którego zastosowanie powodowało redukcję świeżej masy roślin odpowiednio o 53 oraz 85%.



Rysunek 42. Aktywność herbicydowa analizowanych cieczy jonowych wobec roślin komosy białej (A), chabra bławatka (B) oraz samosiewów rzepaku ozimego (C), REF – substancja odniesienia

Ze względu na niską podatność rzepaku ozimego na dikambę, dodatek tego herbicydu w podwójnych cieczach jonowych nie skompensował obniżenia dawki MCPA. W przypadku związków zawierających podstawniki krótsze niż heksadecyl (**1bc–6bc**) zaobserwowano aktywność o około 15–35% niższą od zastosowanych w wyższej dawce odpowiedników zawierających wyłącznie MCPA (**1b–6b**). Niemniej jednak działanie herbicydowe podwójnych cieczy jonowych wzrastało w miarę wzrostu długości podstawnika alkilowego i dla związków **3bc–7bc** zaobserwowano aktywność zauważalnie wyższą od działania preparatu odniesienia (9%). Dodatkowo zastosowanie związku **7bc** zapewniło redukcję świeżej masy roślin rzepaku na poziomie 52%, co jest wynikiem statystycznie porównywalnym z aktywnością pojedynczej cieczy jonowej **7b** (46%), którą zaaplikowano w dawce o 33% wyższej w przeliczeniu na masę MCPA. Należy podkreślić, że ciecz jonowa **7c** zawierająca ten sam kation i anion dikamby była mało aktywna (13%).

Analizując powyższe wyniki można stwierdzić, że w przypadku podwójnej cieczy jonowej z kationem zawierającym podstawnik heksadecylowy **7bc** niewielki dodatek herbicydu słabo aktywnego wobec testowanej rośliny (dikamby) może skompensować znaczący ubytek dawki herbicydu o wyższej aktywności (MCPA). Wyniki te wskazują na to, że w niektórych podwójnych herbicydowych cieczach jonowych występuje synergistyczne działanie obydwu anionów aktywnych biologicznie. Zjawisko to umożliwia obniżanie dawek herbicydów wprowadzanych do środowiska przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnego poziomu aktywności herbicydowej.

5.3. WIELOKROTNE HERBICYDOWE CIECZE JONOWE Z KATIONEM ALKILO-[2-(2-HYDROKSYETOKSY)ETYLO]DIMETYLOAMONIOWYM I ANIONAMI MCPA, MCPP-P I DIKAMBY

5.3.1. Synteza wielokrotnych cieczy jonowych

Zgodnie z uprzednio opisaną metodą (punkt 4.2.4., podpunkt b) przeprowadzono syntezy wielokrotnych cieczy jonowych z dwoma anionami herbicydowymi: MCPA i MCPP-P, a także z trzema anionami: MCPA, MCPP-P i dikamby. Jako substratów do syntez użyto odpowiednich pojedynczych cieczy jonowych z kationem [2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetylooktyloamoniowym (**3b**, **3c** i **3d**) oraz z kationem heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym (**7b**, **7c** i **7d**). Syntezę przedstawiono na rysunku 43. Wybór kationów zawierających w podstawniku 8 i 16 atomów węgla oparty był o uprzednio wyciągnięte wnioski: związki **3b**, **3c** i **3d** wykazywały średnie właściwości powierzchniowe i w większości charakteryzowały się lepszymi właściwościami herbicydowymi niż odpowiednie preparaty odniesienia, a dla związku **3bc** nie zaobserwowano polepszenia aktywności biologicznej wywołanego dodatkiem dikamby. Efekt taki zaobserwowano natomiast dla zawierającej podstawnik heksadecylowy podwójnej cieczy jonowej **7bc**.

Udział molowy trzech anionów herbicydowych w wielokrotnych cieczach jonowych **3bcd** i **7bcd** został dobrany na podstawie ustandaryzowanego składu preparatu handlowego Chwastox Nowy Trio 390 SL zawierającego mieszaninę MCPA, MCPP-P i dikamby jako substancję aktywną. Stosunek masowy MCPA, MCPP-P i dikamby w tym preparacie wynosi 200:150:40, co odpowiada stosunkowi molowemu 5,3:3,7:1. Udziały molowe anionów MCPA i MCPP-P w cieczach jonowych **3bd** i **7bd** były analogiczne, jednakże z wyłączeniem dodatku dikamby. Związki **3bd** i **7bd** zostały otrzymane przede wszystkim w celach porównawczych, jako że stosunek molowy ich anionów herbicydowych nie odpowiadał żadnej ustandaryzowanej formulacji herbicydowej dopuszczonej do stosowania na terytorium Polski.



3bd, **7bd**

Rysunek 43. Synteza wielokrotnych cieczy jonowych zawierających aniony MCPA i MCPP-P (**3bd**, **7bd**) oraz MCPA, MCPP-P i dikamby (**3bcd**, **7bcd**)

Wszystkie cztery wielokrotne ciecze jonowe otrzymano z wydajnością równą 100%. Zarówno układy zawierające dwa jak i trzy aniony występowały w temperaturze

pokojowej w stanie ciekłym, możliwe jest zatem ich zaliczenie do kategorii niskotemperaturowych wielokrotnych cieczy jonowych.

Struktury uzyskanych związków zostały potwierdzone poprzez analizę uzyskanych widma magnetycznego rezonansu jądrowego. Opis wykonanych widm ¹H i ¹³C NMR znajduje się w aneksie (strony A21–A23). Zamieszczono również przykładowe widma wielokrotnej cieczy jonowej **3bcd** (aneks, rysunki A11 i A12). Na widmach protonowych związków **3bd** i **7bd** znajdowały się charakterystyczne sygnały przy przesunięciu chemicznym w granicach 4,20–4,50 ppm: singlet i kwartet pochodzące odpowiednio od anionów MCPA i MCPP-P. Na analogicznych widmach **3bcd** i **7bcd** można było zaobserwować również singlet pochodzący od grupy metoksylowej dikamby ($\delta \approx 3,80$ ppm).

Analiza porównawcza uzyskanych widm ¹H NMR pozwoliła na zaobserwowanie znaczących różnic w przesunięciach chemicznych określonych grup atomów wodoru w wielokrotnych cieczach jonowych 3bc, 7bc, 3bcd i 7bcd w porównaniu do ich składników zawierających wyłącznie jeden anion herbicydowy. Było to zjawisko odmienne niż w przypadku podwójnych cieczy jonowych 1bc-7bc i ich składników, dla których zaobserwowano wyłącznie niewielkie różnice w przesunięciach chemicznych, nieprzekraczające 0,02 ppm (p. punkt 5.2.1.). Przykładowe porównanie widm pojedynczych cieczy jonowych 3b, 3c i 3d oraz pochodzących od nich układów wielokrotnych **3bd** i **3bcd** zamieszczono na rysunku 44. Zbliżony udział molowy cieczy jonowych **3b** i **3d** w układzie **3bd** i związany z tym znaczny udział konkurencyjnych oddziaływań jonowych pomiędzy kationem i anionami MCPA i MCPP-P był źródłem poważnych zaburzeń otoczenia chemicznego atomów wodoru w pozycji α do grupy karboksylanowej w strukturach anionów. W rezultacie w przypadku związku 3bd dla sygnałów pochodzących od tych atomów w obydwu anionach zaobserwowano zmianę przesunięcia o 0,08 ppm w porównaniu do 3b i 3d. Niewielki dodatek dikamby w wielokrotnej cieczy jonowej 3bcd spowodował dalsze zwiększenie tych zmian o 0,03 ppm (MCPA) i 0,04 ppm (MCPP-P). Sumaryczne różnice w tychże przesunięciach chemicznych ukazano na rysunku 44. Charakterystyczne dla anionu dikamby pasmo przy przesunięciu chemicznym 3,80 ppm nie zmieniło położenia po włączeniu dikamby w strukturę wielokrotnej cieczy jonowej 3bcd, najprawdopodobniej ze względu na oddalenie grupy metoksylowej od lokalizacji ładunku ujemnego w anionie tego herbicydu.


Rysunek 44. Porównanie widm ¹H NMR pojedynczych cieczy jonowych **3b**, **3c** i **3d** z układami wielokrotnymi **3bd** i **3bcd** w zakresie przesunięć chemicznych od 2,5 do 7,5 ppm

Podobna zmianę przesunięcia chemicznego, lecz o mniejszej skali. zaobserwowano dla dubletu pochodzącego od 3 atomów wodoru w pozycji β do grupy karboksylanowej w anionie MCPP-P. Sygnał ten był obserwowany przy przesunięciu chemicznym 1,38 ppm dla 3d i 7d, lecz dla układów wielokrotnych (3bc, 7bc, 3bcd i **7bcd**) obserwowano go przy przesunięciu 1,40 ppm. Obserwacje te potwierdzają, że choć łączenie pojedynczych cieczy jonowych w układy wielokrotne nie ma wpływu na otoczenie chemiczne atomów w strukturze wspólnego kationu (brak jednoznacznych zmian przesunięć chemicznych), możliwy do zaobserwowania jest istotny wpływ wzajemnych, konkurencyjnych oddziaływań między różnymi anionami herbicydowymi na bezpośrednie otoczenie grupy karboksylanowej. Podobne zmiany wartości przesunieć chemicznych sygnałów na widmach ¹H i ¹⁹F NMR układów podwójnych w porównaniu z widmami wyjściowych cieczy jonowych zostały już opisane,^[259] co jest kolejnym potwierdzeniem występowania ściśle określonych zmian w oddziaływaniach międzyjonowych.^[258] Różnice w tychże oddziaływaniach mogą stanowić przyczyne wielokrotnie opisywanych w literaturze unikatowych właściwości, które wykazują ciecze jonowe zawierające więcej niż 2 jony, a nie występują w układach składających się wyłącznie z jednego kationu i anionu.^[260-263]

5.3.2. Właściwości fizykochemiczne

Dla uzyskanych wielokrotnych cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P wykonano analizę gęstości, lepkości i współczynnika refrakcji w temperaturze 20°C w celu określenia wpływu połączenia MCPP-P z innymi syntetycznymi auksynami na wartość tych parametrów. Dane liczbowe zestawiono w tabeli A8 w aneksie.

Z zestawionych rezultatów analizy gęstości (rysunek 45) wynika, że wielokrotna ciecz jonowa zawierająca kation z podstawnikiem oktylowym i aniony MCPA i MCPP-P (**3bd**) charakteryzowała się zauważalnie wyższą gęstością (1,109 g/cm³) niż jej odpowiednik z podstawnikiem heksadecylowym (**7bd**, 1,049 g/cm³). Wyniki te były spójne z opisanymi wcześniej dla szeregów homologicznych **1b**–**7b** (punkt 5.1.4.) i **1bc**–**7bc** (punkt 5.2.2.) zależnościami charakteryzującymi spadek gęstości w zależności od długości podstawnika. Zależności te można było z dużą dokładnością aproksymować do funkcji logarytmicznych. Na podstawie uzyskanych wyników można przypuszczać, że w przypadku opisywanych wielokrotnych cieczy jonowych zawierających aniony MCPA i MCPP-P zależność gęstości od długości alkilu ma podobny charakter.



Rysunek 45. Gęstość wielokrotnych cieczy jonowych **3bd**, **3bcd**, **7bd** i **7bcd** w porównaniu do ich pojedynczych odpowiedników z anionami MCPA (**3b**, **7b**) lub MCPP-P (**3d**, **7d**)

Dodatek anionu dikamby w cieczach jonowych zawierających 3 aniony herbicydowe podwyższał wartości tego parametru odpowiednio o 0,011 g/cm³ (**3bcd**)

i 0,005 g/cm³ (7bcd) w porównaniu odpowiednio do 3bd i 7bd. Podobny efekt, wynikający ze zmniejszenia średniej odległości między jonami wskutek wprowadzenia mniejszego anionu dikamby, obserwowano w szeregu homologicznym podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc**. Jednakże, pomimo wprowadzenia zbliżonego udziału anionu dikamby do cieczy jonowych 3bcd i 7bcd, wzrost gęstości w ich przypadku był zauważalnie niższy niż w przypadku odpowiedników 3bc i 7bc. Porównanie tych różnic zestawiono w tabeli 16. Różnica w zmianach gęstości spowodowanych dodatkiem dikamby pomiędzy cieczami jonowymi 3bc i 3bcd oraz pomiędzy 7bc i 7bcd wynikała najprawdopodobniej z obecności anionu MCPP-P w wielokrotnych cieczach jonowych, którego znaczny udział molowy nie pozwalał jonom w cieczach jonowych 3bcd i 7bcd zbliżyć się do takiego stopnia jak w przypadku 3bc i 7bc, które MCPP-P nie zawierały. Ze względu na słabsze oddziaływania van der Waalsa, które w mniejszym stopniu ograniczały oddziaływania kulombowskie między jonami, rozbieżność ta była większa dla związków zawierających w kationie podstawnik oktylowy. Można wnioskować, że wprowadzając dodatkowy anion w przypadku analizowanych wielokrotnych cieczy jonowych z kationem pochodzącym od diglikoloaminy możliwa jest kompensacja zmian pewnych parametrów fizykochemicznych.

Tabela 16. Porównanie różnic gęstości wynikających z udziału dikamby w cieczach jonowych **3bc** i **7bc** oraz **3bcd** i **3bcd**

R	$ ho_{b}^{a}$ [g/cm ³]	$ ho_{bc}^{b}$ [g/cm ³]	Δ_c^{c} [g/cm ³]	$ ho_{bd}^{d}$ [g/cm ³]	$ ho_{ m bcd}^{ m e}$ [g/cm ³]	Δ_c^{c} [g/cm ³]
$C_{8}H_{17}$	1,102	1,136	<u>0,034</u>	1,109	1,120	<u>0,011</u>
$C_{16}H_{33}$	1,054	1,061	0,007	1,049	1,054	0,005

^a gęstość cieczy jonowych z anionem MCPA (**3b**, **7b**); ^b gęstość cieczy jonowych z anionami MCPA i dikamby (**3bc**, **7bc**); ^c różnica spowodowana udziałem dikamby, $\rho_{bc} - \rho_{b \ lub} \rho_{bcd} - \rho_{bd}$; ^d gęstość cieczy jonowych z anionami MCPA i MCPP-P (**3bd**, **7bd**); ^e gęstość cieczy jonowych z anionami MCPA, MCPP-P i dikamby (**3bcd**, **7bcd**)

Relatywnie wysoka lepkość cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylodimetyloamoniowym i anionem MCPP-P (ok. 30 Pa·s) może stanowić potencjalny problem technologiczny przy przygotowywaniu form użytkowych. Jak wskazują badania lepkości wielokrotnych cieczy jonowych **3bd** i **7bd**, problem ten można było zniwelować poprzez dodatek odpowiedniej ilości cieczy jonowej zawierającej MCPA (rysunek 46). W przypadku wielokrotnej cieczy jonowej **3bd**, połączenie cieczy jonowych zawierających MCPA (3b) i MCPP-P (3d) pozwalało na uzyskanie lepkości na poziomie 12,65 Pa·s. Wynik ten wykazywał niewielkie odchylenie od wartości teoretycznej uwzględniającej ułamki molowe pojedynczych cieczy jonowych **3b** i **3d** w układzie wielokrotnym (15,17 Pa·s). Dla wielokrotnej cieczy jonowej 3bcd lepkość w temperaturze 20°C była równa 13,77 Pa·s, co oznacza, że wprowadzenie pojedynczej cieczy jonowej zawierającej dikambę (3c) do układu wielojonowego 3bcd skutkuje jedynie niewielkim wzrostem lepkości. Zjawisko przeciwne zaobserwowano w przypadku opisanego w punkcie 5.2.2. układu 3bc, w którym udział cieczy jonowej 3c powodował kilkukrotny wzrost lepkości. Jako że układ 3bd okazał się bardziej odporny na zmianę lepkości wynikającą z dodatku dikamby niż pojedyncza ciecz jonowa 3b, można wnioskować, że możliwe jest przeciwdziałanie istotnym zmianom parametrów fizykochemicznych poprzez zwiększenie ilości przeciwjonów w układzie.



Liczba atomów węgla w podstawniku alkilowym

Rysunek 46. Porównanie lepkości pojedynczych (3b, 3d, 7b, 7d) i wielokrotnych (3bd, 3bcd, 7bd, 7bcd) cieczy jonowych w temperaturze 20°C

W przypadku wielokrotnych cieczy jonowych zawierających kation z podstawnikiem heksadecylowym (**7bd**, **7bcd**) zaobserwowano lepkości wynoszące odpowiednio 4,54 Pa·s i 4,88 Pa·s. Były to wartości prawie dwukrotnie niższe od lepkości pojedynczej cieczy jonowej z podstawnikiem heksadecylowym i anionem MCPA **7b** (8,40 Pa·s) oraz w przybliżeniu sześciokrotnie mniejsze niż lepkość pojedynczego odpowiednika z anionem MCPP-P (29,22 Pa·s). Analogiczny efekt obniżania lepkości

w układach wielojonowych zawierających w kationie długie łańcuchy alkilowe obserwowano w przypadku podwójnych cieczy jonowych **6bc** i **7bc**. Również i w tym przypadku efekt ten można było tłumaczyć równowagą pomiędzy oddziaływaniami van der Waalsa i konkurencyjnymi oddziaływaniami kulombowskimi pomiędzy wspólnym kationem i więcej niż jednym anionem, co najprawdopodobniej zaburza siły kohezji w układzie.^[258] Konieczne jest jednak wykonanie dodatkowych badań, aby potwierdzić dokładny mechanizm tego zjawiska.

Dodatek cieczy jonowej **7c** zawierający anion dikamby do układu **7bd** skutkował zmianą lepkości równą 0,34 Pa·s (pomiędzy **7bd** i **7bcd**). Relatywnie mały rząd wielkości tej zmiany wskazywał na to, że układzie, w którym wspomniane wyżej oddziaływania są najprawdopodobniej w równowadze, nawet dodatek wysoce lepkich cieczy jonowych (takich jak **7c**) nie powoduje zmian lepkości powstającego układu wielojonowego.

Zbadane współczynniki refrakcji układów wielokrotnych **3bd** i **3bcd** w temperaturze 20°C wynosiły odpowiednio 1,509 i 1,511 (rysunek 47). Oznacza to, że wartości dla wielokrotnych cieczy jonowych **3bd** i **3bcd** zawierających aniony MCPA i MCPP-P mieściły się w zakresie wyznaczanym przez współczynniki refrakcji pojedynczych cieczy jonowych zawierających te aniony – od 1,509 (**3b**) do 1,516 (**3b**). Pojedyncza ciecz jonowa z anionem dikamby **3c** charakteryzowała się najwyższą wartością współczynnika refrakcji (1,520), dlatego też jej udział w wielokrotnej cieczy jonowej **3bcd** powodował wzrost współczynnika refrakcji w porównaniu do **3bd**, choć zmiana ta była relatywnie niewielka (0,002).

Wartości współczynnika refrakcji zarejestrowane dla układów wielokrotnych **7bd** i **7bcd** były niższe niż w przypadku pochodnych oktylowych i wynosiły odpowiednio 1,499 i 1,500. Oznaczało to, że przyrost współczynnika refrakcji wywołany dodatkiem cieczy jonowej zawierającej anion dikamby **7c** był znikomy, co wynikało również z relatywnie niskiego współczynnika refrakcji związku **7c** (1,504). Należy zauważyć, że współczynniki refrakcji obydwu wielokrotnych cieczy jonowych 7bd i **7bcd** były niższe niż wartości tego parametru dla wszystkich ich składników – cieczy jonowych zawierających wyłącznie jeden anion. Analogiczne zjawisko zaobserwowano również dla opisanych uprzednio związków **1bc–7bc**, jednakże w ich przypadku obniżenie współczynnika refrakcji dotyczyło całego szeregu homologicznego.



Liczba atomów węgla w podstawniku alkilowym

Rysunek 47. Współczynniki refrakcji związków zawierających jeden (3b, 3c, 3d, 7b, 7c, 7d), dwa (3bd, 7bd) bądź trzy (3bcd, 7bcd) aniony herbicydowe

W przypadku wielokrotnych cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P zjawisko nieaddytywności współczynników refrakcji pojedynczych cieczy jonowych można było zaobserwować wyłącznie dla układów zawierających kation heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowy (**7bd**, **7bcd**). Natomiast dla wielokrotnych cieczy jonowych zawierających kation będący pochodną diglikoloaminy z podstawnikiem oktylowym (**3bd**, **3bcd**) wartości współczynników refrakcji zbliżone były do addytywnych. Można zatem przypuszczać, że nieaddytywność współczynnika refrakcji jest związana nie tylko z konfiguracją jonów w wielokrotnych cieczach jonowych,^[258,264] lecz również z innymi formami oddziaływań między jonami, w tym również oddziaływaniami van der Waalsa.

5.3.3. Rozpuszczalność

Analiza rozpuszczalności wielokrotnych cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P potwierdziła wysoką rozpuszczalność w wodzie oraz rozpuszczalnikach organicznych o szerokim spektrum polarności, jaką zaobserwowano dla pojedynczych cieczy jonowych **3d** i **7d** z anionem MCPP-P (punkt 5.1.5.). Rezultaty analizy zestawiono w tabeli 17.

ciecz	woda	metanol	DMSO	acetonitryl	aceton	2- propanol	octan etylu	chloroform	toluen	heksan
jonowa	9,0ª	6,6	6,5	6,2	5,1	4,3	4,3	4,1	2,3	0,0
3bd	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
3bcd	+	+	+	+	+	+	+	+	+	_
7bd	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±
7bcd	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±

Tabela 17. Rozpuszczalność wielo	krotnych cieczy jonc	owych zawierających MCP	P-P
----------------------------------	----------------------	-------------------------	-----

^a wskaźnik polarności wg Snydera; +, dobra rozpuszczalność (>10% m/_v); ±, ograniczona rozpuszczalność (3,3÷10% m/_v); -, słaba rozpuszczalność (<3,3% m/_v)

Znaczny udział molowy cieczy jonowej **3b** zawierającej MCPA, która nie ulegała rozpuszczeniu w takich rozpuszczalnikach jak octan etylu lub toluen, nie miał wpływu na wysoką rozpuszczalność układu **3bd** w rozpuszczalnikach o niskiej polarności. Warto podkreślić, że podobnie jak pojedyncza ciecz jonowa **7d**, układ **7bd** wykazywała ograniczoną rozpuszczalność w apolarnym heksanie. W kontekście poprzednio wykonywanych analiz rozpuszczalności dla układów jedno- i wieloanionowych można wnioskować, że połączenie cieczy jonowej dobrze rozpuszczalnej i cieczy jonowej słabo rozpuszczalnej w danym rozpuszczalniku na ogół skutkuje wytworzeniem wielokrotnej cieczy jonowej, która w danym rozpuszczalniku rozpuszcza się dobrze. Konieczne jest jednak przeprowadzenie stosownych analiz ilościowych, aby dokładniej zbadać ten efekt.

Udział anionu dikamby w układach **3bcd** i **7bcd** nie wpłynął znacząco na rozpuszczalność układów zawierających 3 aniony herbicydowe w badanych rozpuszczalnikach w porównaniu do dwuanionowych układów **3bd** i **7bd**. Co interesujące, rozpuszczalność wielokrotnych cieczy jonowych z anionem dikamby w acetonitrylu została zachowana, inaczej niż w przypadku podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc**. Fakt ten można wytłumaczyć dobrą rozpuszczalnością pojedynczych cieczy jonowych z anionem MCPP-P, które w układach **3bcd** i **7bcd** występują w znacznym udziale molowym (0,37).

5.3.4. Analiza termiczna

Dla układów **3bd**, **3bcd**, **7bd** i **7bcd** przeprowadzono analizy DSC oraz TG. Podobnie jak dla pozostałych układów z anionem MCPP-P, w przypadku wszystkich czterech badanych wielokrotnych cieczy jonowych nie zaobserwowano temperatur topnienia ani krystalizacji (**3d**, **7d**, punkt 5.1.6.). Rezultaty analizy termograwimetrycznej ujawniły, że dodatek dikamby w wielokrotnych cieczach jonowych **3bcd** i **7bcd** nie miał wpływu na wartość T_g w porównaniu do ich analogów zawierających wyłącznie dwa aniony (**3bd**, **7bd**). Dla obu układów zawierających 8 atomów węgla w podstawniku alkilowym (**3bd**, **3bcd**) zaobserwowano taką samą wartość temperatury zeszklenia (-32°C). Wydłużenie podstawnika alkilowego o 8 grup metylenowych miało znikomy wpływ na zmianę tego parametru – obie wielokrotne ciecze jonowe z kationem zawierającym podstawnik heksadecylowy (**7bd**, **7bcd**) charakteryzowały się wartością T_g równą -35°C.

Wartości T_{5%} uzyskane w badaniu stabilności termicznej były zbliżone dla wszystkich analizowanych układów. W przypadku cieczy jonowych **3bd** i **3bcd** zaobserwowano wartości odpowiednio 196 i 194°C, natomiast dla ich analogów **7bd** i **7bcd** parametr T_{5%} przyjmował wartości nieznacznie wyższe: odpowiednio 203 i 198°C. Różnice pomiędzy wyznaczonymi wartościami T_{50%} były odpowiednio większe – dla związków **3bc**, **3bcd**, **7bd** i **7bcd** parametr ten przyjął wartości odpowiednio 222, 220, 246 i 238°C. Analogicznie jak w przypadku uprzednio analizowanych układów o różnej długości podstawnika alkilowego, pochodne heksadecylowe **7bd** i **7bcd** charakteryzowały się wyższą stabilnością termiczną w porównaniu do wielokrotnych cieczy jonowych **3bd** i **3bcd** zawierających kation z krótszym podstawnikiem.

Podobnie jak w przypadku podwójnych cieczy jonowych zawierających MCPA i dikambę zaobserwowano spadek stabilności termicznej po wprowadzeniu anionu dikamby, były to jednak zmiany subtelne i wyniosły odpowiednio 2°C pomiędzy układami **3bd** i **3bcd** oraz 5°C ($T_{5\%}$) i 8°C ($T_{50\%}$) w przypadku układów **7bd** i **7bcd**.

5.3.5. Aktywność powierzchniowa

W celu sprawdzenia wpływu wprowadzenia drugiego oraz trzeciego anionu do struktury wielokrotnych cieczy jonowych na ich aktywność powierzchniową, wyznaczono wartości CMC, γ_{CMC} oraz miarę efektywności adsorpcji pC₂₀. Rezultaty obliczeń przedstawiono w tabeli 18. Z uzyskanych wyników można wnioskować, że wpływ wprowadzenia dodatkowych anionów herbicydowych MCPP-P i dikamby na zmianę analizowanych wielkości był mało istotny w porównaniu z wpływem zmiany długości podstawnika alkilowego. W przypadku układów **3bd** i **7bd** niezawierających dikamby wydłużenie łańcucha oktylowego o dalszych 8 grup metylenowych powodowało obniżenie wartości CMC o prawie 2 rzędy wielkości i zwiększenie pC₂₀ o 1,68. Zmiany te w przypadku układów zawierających dikambę (**3bcd**, **7bcd**) były mniejsze, lecz nadal najbardziej istotne.

DSIL	CMC [mmol/dm ³]	γсмс [mN/m]	pC ₂₀
3bd	9,13	35,6	2,63
3bcd	5,58	36,9	2,72
7bd	0,14	38,1	4,31
7bcd	0,32	36,3	3,96

Tabela 18. Aktywność powierzchniowa wielokrotnych cieczy jonowych zawierających anion MCPP-P

Podobnie jak w przypadku podwójnych cieczy jonowych z anionami MCPA i dikamby, których kationy zawierały podstawniki krótsze niż dodecyl (**2bc–4bc**), połączenie cieczy jonowych zawierających aniony MCPA i MCPP-P w układ wielokrotny **3bd** powodowało spadek CMC poniżej wartości charakterystycznej dla składowych pojedynczych cieczy jonowych. Wprowadzenie do powstałego układu **3bd** odpowiedniej cieczy jonowej z anionem dikamby skutkowało dalszym wzrostem aktywności powierzchniowej i obniżeniem CMC prawie o połowę (z 9,13 mmol/dm³ na 5,58 mmol/dm³). Wzrastała również wartość parametru pC₂₀. Potwierdza to postawioną wcześniej tezę, że połączenie dwóch aktywnych powierzchniowo cieczy jonowych o różnych anionach może skutkować nieaddytywną poprawą parametrów aktywności powierzchniowej.

W przypadku układów z podstawnikiem heksadecylowym połączenie wyjściowych pojedynczych cieczy jonowych z anionami MCPA i MCPP-P również powodowało spadek CMC powstałej wielokrotnej cieczy jonowej **7bd** (0,14 mmol/dm³) w porównaniu do **7b** (0,27 mmol/dm³) i **7d** (0,18 mmol/dm³). Obserwowana zmiana miała jednak mniejszą skalę niż w przypadku układów z podstawnikiem oktylowym. Inaczej niż w przypadku wielokrotnej cieczy jonowej z krótszym podstawnikiem (**3bcd**), dodatek trzeciego anionu (dikamby) nie powodował polepszenia parametrów powierzchniowych, lecz je pogarszał, podwyższając wartość CMC do 0,32 mmol/dm³ dla układu **7bcd**. Była to wartość porównywalna z rezultatem uzyskanym uprzednio dla pojedynczej cieczy jonowej **7c** (0,29 mmol/dm³). Oznacza to, że w przypadku analizowanych cieczy jonowych pozytywny wpływ tworzenia układów wielokrotnych na aktywność powierzchniową można zaobserwować tylko w przypadku związków zawierających kationy z relatywnie krótkim podstawnikiem alkilowym. Co więcej, o ile synteza podwójnych cieczy jonowych we wszystkich badanych przypadkach skutkowała

polepszeniem aktywności powierzchniowej, to wprowadzenie trzeciego anionu do takiego układu nie powoduje korzystnych efektów w każdym przypadku.

Napięcia powierzchniowe roztworów wodnych przyjmowały zbliżone wartości: od 35,6 mN/m (**3bd**) do 38,1 (**7bd**). Można wysnuć wniosek, że długość podstawnika w kationie, struktura chemiczna anionu i liczba różnych anionów mają niewielki i niejednoznaczny wpływ na wartość tego parametru.

5.3.6. Aktywność herbicydowa

W polskiej agrotechnice nie stosuje się ustandaryzowanych mieszanek zawierających wyłącznie MCPA i MCPP-P bez dodatku innych herbicydów. Dlatego też wpływ na redukcję świeżej masy roślin zbadano wyłącznie dla wielokrotnych cieczy jonowych **3bcd** i **7bcd**, w przypadku których skład substancji aktywnych odpowiada handlowej formulacji Chwastox Nowy Trio 390 SL, która również została zaaplikowana na rośliny testowe w analogicznej dawce. Wyniki uzyskane dla wielokrotnych cieczy jonowych odniesiono dla rezultatów uzyskanych dla składowych pojedynczych cieczy jonowych z tymi samymi kationami oraz anionami MCPA, dikamby i MCPP-P (**3b**, **3c** i **3d** oraz **7b**, **7c** i **7d**), które zostały przeanalizowane w tym samym eksperymencie szklarniowym. Roślinami testowymi w analizie były chaber bławatek oraz samosiewy rzepaku ozimego. Poziomy redukcji świeżej masy dla badanych układów zestawiono na rysunku 48.

Jak wynika z uzyskanych rezultatów, dla doświadczeń na obu gatunkach chwastów dodatek aktywnego powierzchniowo kationu alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]diemtyloamoniowego spowodował wzrost aktywności wielokrotnych cieczy jonowych w porównaniu do preparatu odniesienia. W przypadku roślin chabra udało się uzyskać wzrost aktywności o około 19% (7bcd) i 26% (3bcd). Natomiast w przypadku samosiewów rzepaku preparat odniesienia (Chwastox Nowy Trio 390 SL) w zaaplikowanej dawce w ogóle nie spowodował redukcji świeżej masy, podobnie jak pozostałe herbicydy dostępne handlowo (Chwastox Extra 300 SL i Dikamba 480 SL). Rezultat ten ukazuje zalety syntezowanych cieczy jonowych, które działają oczekiwany sposób pomimo zastosowania ich bez dodatku żadnych W substancji pomocniczych.

Rozprawa doktorska | Tomasz Rzemieniecki OMÓWIENIE WYNIKÓW



Rysunek 48. Aktywność herbicydowa wielokrotnych cieczy jonowych **3bcd** i **7bcd** wobec roślin chabra bławatka (A) oraz samosiewów rzepaku ozimego (B), REF – preparat odniesienia

Wpływ długości podstawnika alkilowego w strukturze kationu wielokrotnych cieczy jonowych był zróżnicowany w zależności od gatunku rośliny testowej. W przypadku testu na roślinach chabra bławatka związki **3bcd** i **7bcd** wykazały zbliżoną aktywność biologiczną, natomiast wobec roślin rzepaku ozimego pochodna heksadecylowa (**7bcd**) działała zdecydowanie lepiej (76%) niż pochodna oktylowa (**3bcd**, 49%). Wynik ten można tłumaczyć niższą podatnością roślin rzepaku ozimego na testowane herbicydy.

Aplikacja obu wielokrotnych cieczy jonowych na rośliny testowe skutkowała znacząco wyższą wartością redukcji świeżej masy w porównaniu do ich pojedynczych odpowiedników zawierających aniony dikamby (**3c**, **7c**) i MCPP-P (**3d**, **7d**). Szczególnie dużą różnicę aktywności biologicznej zaobserwowano pomiędzy poziomem aktywności chwastobójczej układu wielojonowego **7bcd** wobec roślin rzepaku ozimego (76% redukcji świeżej masy) w porównaniu do działania związku **7d** (41%) lub **7c** (4%) wobec tego samego gatunku chwastu.

Aktywność biologiczna wielokrotnych cieczy jonowych **3bcd** i **7bcd** była podobna do działania związków **3b** i **7b** zawierających wyłącznie anion MCPA. Zaobserwowano dwie znaczące, choć relatywnie niewielkie różnice na niekorzyść układów wielokrotnych: 9% pomiędzy **7b** i **7bcd** w doświadczeniu na chabrze bławatku oraz 17% pomiędzy **3b** i **3bcd** w doświadczeniu na rzepaku ozimym. Należy jednak zauważyć, że w wielokrotnych cieczach jonowych **3bcd** i **7bcd** prawie połowę anionów MCPA zastąpiono anionami pochodzącymi od kwasów herbicydowych mniej aktywnych wobec testowanych roślin. Pomimo tak znaczącego obniżenia dawki najaktywniejszego z anionów herbicydowych wielokrotne ciecze jonowe **3bcd** i **7bcd** cechowały się wysoką aktywnością chwastobójczą. Rezultat ten z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na występowanie synergii pomiędzy działaniem różnych substancji herbicydowych również w układach zawierających więcej niż 2 aktywne biologicznie aniony. Występowanie tego zjawiska potwierdza również wniosek wynikający z analiz szeregu homologicznego podwójnych cieczy jonowych **1bc–7bc** dotyczący oddziaływania synergistycznego między anionami MCPA i dikamby w podwójnych cieczach jonowych.

5.4. PODWÓJNE HERBICYDOWE CIECZE JONOWE Z KATIONEM HEKSADECYLO[2-(2-HYDROKSYETOKSY)ETYLO]DIMETYLOAMONIOWYM I ZMIENNYM UDZIALE MOLOWYM ANIONÓW MCPA I DIKAMBY

5.4.1. Synteza podwójnych cieczy jonowych z kationem heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym

Wielokrotne ciecze jonowe opisane w podrozdziałach 5.2. i 5.3. charakteryzowały się stałym stosunkiem molowym anionów herbicydowych. Dla związku **7bc** najlepiej wśród podwójnych cieczy jonowych zaobserwowano efekt synergistyczny MCPA i dikamby w teście na roślinach rzepaku ozimego (punkt 5.2.6.), dlatego też w dalszej części badań przygotowano trzecią grupę układów wielojonowych z kationem heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym opartych na układzie **7bc**. Reakcję przedstawiono na rysunku 49.



x: 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9.

Rysunek 49. Synteza podwójnych cieczy jonowych o zróżnicowanym udziale molowym anionów MCPA i dikamby

Nowo otrzymane układy podwójne różniły się udziałem molowym składnika z anionem dikamby (określanego dalej symbolem x), co pozwoliło określić wpływ zmiany stosunku anionów herbicydowych na wybrane właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne w podwójnych cieczach jonowych. Rezultaty syntezy zestawiono w tabeli 19. Dla całego zakresu ułamka molowego dikamby proces otrzymywania podwójnych cieczy jonowych z użyciem związków 7b i 7c przebiegł analogicznie, jak w przypadku innych dotychczas otrzymywanych układów wielojonowych. Wydajności syntez wyniosły 100%, a podwójne ciecze jonowe nie wymagały dodatkowego oczyszczania. Niezależnie od wartości x wszystkie uzyskane układy podwójne charakteryzowały się stanem ciekłym w temperaturze pokojowej.

Ciecz jonowa	Aniony	Ułamek molowy składnika z anionem dikamby x	Postać w 25°C
7bc _{0,1}	[MCPA] _{0,9} [dikamba] _{0,1}	0,1	ciecz
7bc _{0,2}	[MCPA] _{0,8} [dikamba] _{0,2}	0,2	ciecz
7bc _{0,3}	[MCPA] _{0,7} [dikamba] _{0,3}	0,3	ciecz
7bc _{0,4}	[MCPA] _{0,6} [dikamba] _{0,4}	0,4	ciecz
7bc _{0,5}	[MCPA] _{0,5} [dikamba] _{0,5}	0,5	ciecz
7bc _{0,6}	[MCPA] _{0,4} [dikamba] _{0,6}	0,6	ciecz
7bc _{0,7}	[MCPA] _{0,3} [dikamba] _{0,7}	0,7	ciecz
7bc _{0,8}	[MCPA] _{0,2} [dikamba] _{0,8}	0,8	ciecz
7bc _{0,9}	[MCPA] _{0,1} [dikamba] _{0,9}	0,9	ciecz

Tabela 19. Otrzymane podwójne ciecze jonowe o zmiennym udziale molowym dikamby

Wyniki eksperymentów protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego w pełni potwierdziły poprawność struktury chemicznej otrzymanych związków. Opisy wykonanych widm ¹H i ¹³C NMR zamieszczono w aneksie (strony A23–A25), gdzie przedstawiono również przykładowe widma podwójnej cieczy jonowej **7bc**_{0,2} (rysunki A13 i A14).

Jak wynika z zamieszczonych opisów, na wszystkich widmach podwójnych cieczy jonowych można było zaobserwować zarówno sygnały pochodzące od kationu heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego, jak i pasma pochodzące od anionów MCPA i dikamby. Ponadto, przy porównaniu widm protonowych poszczególnych układów różniących się udziałem molowym składnika z anionem

dikamby \mathbf{x} (rysunek 50) zauważalne były zmiany integracji charakterystycznych sygnałów o przesunięciach chemicznych 2,14 ppm (grupa metylowa w anionie MCPA), 3,80 ppm (grupa metoksylowa w anionie dikamby), 4,14–4,27 ppm (grupa metylenowa w anionie MCPA) oraz sygnałów obecnych w zakresie od 6,6 do 7,2 ppm pochodzących od atomów wodoru przyłączonych do pierścieni aromatycznych. Zatem na podstawie analizy widm ¹H NMR możliwe było potwierdzenie udziału molowego składników zawierających odpowiedni anion herbicydowy. Przykładowo, według obliczeń dla widma związku **7bc**_{0,6} względne pole powierzchni pod pochodzącym od jednego atomu wodoru w anionie dikamby dubletem przy przesunięciu 7,02 ppm było zbieżne z udziałem molowym składnika zawierającego anion dikamby (0,61, $\mathbf{x} = 0,6$). Analogiczne wyniki we wszystkich uzyskanych widmach wskazywały, że skład chemiczny uzyskanych podwójnych cieczy jonowych był zgodny z założonym.



Rysunek 50. Zestawienie widm ¹H NMR (w zakresie od 3,0 do 4,5 ppm) cieczy jonowych **7b**, **7c** oraz podwójnych cieczy jonowych **7bc**_x

Jak opisano w rozdziale 5.3.1., niższy udział molowy składnika z anionem MCPA lub MCPP-P w wielokrotnych cieczach jonowych (**3bd**, **7bd**, **3bcd** i **7bcd**) skutkował zjawiskiem odsłaniania pasm pochodzących od ugrupowania metylenowego (MCPA) i metinowego (MCPP-P). Zmiany przesunięć chemicznych wynosiły około 0,08–0,12 ppm w porównaniu z odpowiednimi pojedynczymi cieczami jonowymi zawierającymi wyłącznie MCPA (**3b**, **7b**) lub MCPP-P (**3d**, **7d**). Dlatego też, w przypadku podwójnych cieczy jonowych **7bc**_{*x*} i odpowiadającej im pojedynczej cieczy jonowej z anionem MCPA (**7b**) przeprowadzono analogiczną analizę porównawczą uzyskanych widm protonowych, w wyniku której oceniono wpływ zmiany parametru *x* na przesunięcie chemiczne sygnału pochodzącego od grupy metylenowej w anionie MCPA ($\delta_{CH_2|MCPA}$). Na przedstawionym na rysunku 50 zestawieniu widm można zaobserwować, że w miarę wzrostu udziału molowego *x* przesunięcie $\delta_{CH_2|MCPA}$ wzrastało w zakresie od wartości 4,13 (*x* = 0,0, związek **7b**) do 4,27 ppm (*x* = 0,9, podwójna ciecz jonowa **7bc**_{0,9}). Opisywana zależność zmiany przesunięcia chemicznego miała charakter progresywny i możliwe było aproksymowanie jej do funkcji wykładniczej:

$$\delta_{\rm CH_2|MCPA} = 4,106 \cdot e^{\frac{-0,007}{x-1,082}} \, \text{[ppm]}$$

Wykres powyższej funkcji przedstawiono na rysunku 51. Współczynnik korelacji R^2 przy takim dopasowaniu wynosił 0,999. Na podstawie tak dokładnego dopasowania można było przewidzieć wartość przesunięcia chemicznego $\delta_{CH_2|MCPA}$ podwójnej cieczy jonowej **7bc**_x zawierającej minimalną ilość składnika z anionem MCPA, tj., gdy ułamek molowy składnika z anionem dikamby *x* dąży do wartości maksymalnej:

 $\lim_{x \to 1} \delta_{\mathrm{CH}_2|\mathrm{MCPA}} \approx 4,5 \text{ ppm}$

Wynik ekstrapolacji przedstawiono na rysunku 51. Dokładność powyższego przybliżenia można zwiększyć, wykonując analizy NMR dla analogicznych podwójnych cieczy jonowych, dla których wartość parametru *x* przekracza 0,9.



Rysunek 51. Zależność wartości przesunięcia chemicznego $\delta_{CH_2|MCPA}$ w cieczach jonowych **7b** oraz podwójnych cieczach jonowych **7bc**_x od udziału molowego składnika z anionem dikamby *x* wraz z ekstrapolacją dla $x \rightarrow 1$

Należy podkreślić, że wraz ze wzrostem x tak znacznej zmianie przesunięcia chemicznego ulegało wyłącznie pasmo pochodzące od atomów wodoru położonych w pozycji α wobec grupy karboksylanowej w anionie MCPA, czyli atomów położonych najbliżej części jonu, w otoczeniu której gęstość elektronowa była największa. Przesunięcia sygnałów pochodzących od bardziej oddalonych od grupy karboksylanowej atomów wodoru w obu anionach herbicydowych wraz ze wzrostem parametru x ulegały znacznie subtelniejszym zmianom (np. przesunięcie chemiczne dla grupy metylowej w anionie MCPA zmieniało się z 2,14 ppm dla 7b na 2,15 ppm dla 7bca,9) bądź nie zmieniały się w ogóle (np. przesunięcie chemiczne dla grupy metylowej w anionie dikamby wynosiło 3,80 ppm dla wszystkich podwójnych cieczy jonowych 7bcx i związku 7c). Analogicznych zmian przesunięć chemicznych nie zaobserwowano dla atomów węgla na widmach ¹³C NMR, niezależnie od ich położenia w strukturze jonów.

Istnienie opisywanej relacji wyłącznie w przypadku atomów wodoru najbliższych ugrupowaniu karboksylanowemu w anionie MCPA stanowi kolejne potwierdzenie istnienia wyraźnego wpływu wprowadzenia drugiego anionu na występowanie konkurencyjnych oddziaływań jonowych w nowo powstałym układzie. Zmiana natury tychże oddziaływań w porównaniu do cieczy jonowych zawierających 2 jony była na tyle znaczna, że wpływała na otoczenie chemiczne w pobliżu grupy karboksylanowej w anionach i może stanowić o zmianie właściwości fizykochemicznych nowo powstałego układu podwójnego. Dodatkowo ilościowy charakter zmiany przesunięcia chemicznego w zależności od udziału molowego składnika zawierającego odmienny jon w podwójnej cieczy jonowej oraz wysoce dokładne dopasowanie wskazanej zależności do funkcji wykładniczej implikują, że spektroskopia ¹H NMR może być użytecznym narzędziem analitycznym umożliwiającym ocenę oddziaływań międzyjonowych w niektórych podwójnych cieczach jonowych.

5.4.2. Gęstość

Dla uzyskanych układów podwójnych zbadano gęstość w temperaturze 20°C. Uzyskano rezultaty w zakresie od 1,053 g/cm³ (**7bc**_{0,1}), czyli wartości zbliżonej do gęstości opisywanych uprzednio pojedynczych (**7b**, **7d**) i wielokrotnych (**7bc**, **7bd**, **7bcd**) cieczy jonowych z podstawnikiem heksadecylowym, do 1,087 g/cm³ (**7bc**_{0,9}). Dokładne wyniki pomiarów gęstości zestawiono w aneksie (tabela A8). Z danych przedstawionych na rysunku 52. wynika, że gęstość badanej cieczy jonowej zawierającej aniony MCPA i dikamby wzrastała o około 0,004 g/cm³ przy każdym przyroście udziału molowego składnika z anionem dikamby o 0,1.



Rysunek 52. Synteza podwójnych cieczy jonowych o zróżnicowanym udziale molowym anionów MCPA i dikamby

Uzyskane rezultaty wskazują, że zależność tę można z dużą dokładnością aproksymować do funkcji liniowej (parametry funkcji podano w aneksie, tabela A9). Można zatem wnioskować, że w przypadku badanego układu jonów zmiana stosunku molowego anionów nie skutkowała wystąpieniem nieoczekiwanych zmian odległości pomiędzy jonami, a zatem gęstość związana była wyłącznie ze średnim udziałem pojedynczych cieczy jonowych **7b** i **7c** w układzie podwójnym **7bc**_x. Wniosek ten jest zbieżny z innymi doniesieniami dotyczącymi podwójnych cieczy jonowych, według których w licznych przypadkach gęstość tychże układów zależy głównie od udziału molowego składników.^[258,265]

Należy również podkreślić, że wysoki współczynnik korelacji ($\mathbb{R}^2 > 0,999$) dla zależności gęstości od udziału molowego anionu dikamby pozwalał z dużym prawdopodobieństwem ocenić gęstość cieczy jonowej **7c** na podstawie uzyskanego zbioru danych. Zgodnie z parametrami regresji liniowej można było przewidywać, że układ **7c** miał w temperaturze 20°C gęstość około 1,090 g/cm³.

5.4.3. Analiza termiczna

Dla podwójnych cieczy jonowych $7bc_x$ przeprowadzono analizę skaningowej kalorymetrii różnicowej. W przypadku wszystkich układów zaobserwowano wyłącznie temperatury zeszklenia, których wartości mieściły się w zakresie od $-35^{\circ}C$ ($7bc_{0,1}$) do $-26^{\circ}C$ ($7bc_{0,9}$). Dokładne wyniki zestawiono w tabeli 20. Podobnie jak w przypadku analizy gęstości, wartości temperatur zeszklenia były skorelowane z udziałem molowym składnika z anionem dikamby *x* w podwójnych cieczach jonowych.

Ciecz jonowa	Ułamek molowy składnika z anionem dikamby x	Temperatura zeszklenia T _g [°C]
7bc _{0,1}	0,1	-35
7bc _{0,2}	0,2	-33
7bc _{0,3}	0,3	-32
7bc _{0,4}	0,4	-30
7bc _{0,5}	0,5	-29
7bc _{0,6}	0,6	-29
7bc _{0,7}	0,7	-27
7bc _{0,8}	0,8	-27
7bc _{0,9}	0,9	-26

Tabela 20. Wyniki analizy termicznej otrzymanych podwójnych cieczy jonowych 7bc_x

Na rysunku 53. można zaobserwować relatywnie wysoki poziom korelacji pomiędzy tymi parametrami przy dopasowaniu do funkcji liniowej ($R^2 \approx 0.96$). Oznacza to, że podobnie jak w przypadku gęstości, oddziaływania między kationem z podstawnikiem heksadecylowym i anionami MCPA i dikamby nie wpływały w znacznym stopniu na wartość temperatury zeszklenia. W przypadku niektórych opisywanych w literaturze układów wielokrotnych, dla których obserwowano obniżenie temperatury topnienia w porównaniu do wyjściowych cieczy jonowych zawierających jeden kation i anion i występowanie punktów eutektycznych, również nie zaobserwowano niespodziewanych odchyleń dla temperatur zeszklenia.^[266,267]



Rysunek 53. Zależność temperatury zeszklenia podwójnej cieczy jonowej od ułamka molowego składnika z anionem dikamby x

5.4.4. Aktywność powierzchniowa

Ze względu na różnice we wpływie uprzednio analizowanych układów wielokrotnych na aktywność powierzchniową roztworów wodnych przeprowadzono analizę aktywności powierzchniowej układów **7bc**_x. Zbadano wpływ zmiany stosunku molowego anionów MCPA i dikamby w podwójnych cieczach jonowych na wartości takich parametrów jak CMC, napięcie powierzchniowe roztworu wodnego o stężeniu równym CMC (γ_{CMC}) oraz efektywność adsorpcji na granicy faz (pC₂₀). Wyznaczone parametry powierzchniowe dla układów **7bc**_x przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Aktywność powierzchniowa podwójnych cieczy jonowych 7bc_x

Ciecz jonowa	CMC [mmol/dm ³]	γсмс [mN/m]	pC_{20}
7bc _{0,1}	0,26	37,25	4,41
7bc _{0,2}	0,22	37,26	4,33
7bc _{0,3}	0,20	37,50	4,32
7bc _{0,4}	0,15	37,84	4,40
7bc _{0,5}	0,16	38,06	4,37
7bc _{0,6}	0,19	38,35	4,14
7bc _{0,7}	0,21	38,58	4,14
7bc _{0,8}	0,26	38,89	4,16
7bc _{0,9}	0,28	39,04	4,16

Przeprowadzone obliczenia wskazywały na nieliniowy charakter zależności CMC od ułamka molowego dikamby w strukturze cieczy jonowej **7bc**_x. W porównaniu do wcześniej opisywanych liniowych zależności, w których analizowanym parametrem była gęstość bądź temperatura zeszklenia, CMC dla podwójnych cieczy jonowych zawierających od 0,2 do 0,8 ułamka molowego składnika z anionem dikamby przyjmowało wartości o znacznym odchyleniu od teoretycznej zależności liniowej (rysunek 54A). Największe odchylenie zaobserwowano dla układu **7bc**_{0,4} – wartość rzeczywista (0,15 mmol/dm³) była o 45% niższa od wartości wynikającej z teoretycznego założenia, że zależność CMC od ułamka molowego dikamby jest funkcją liniową (0,27 mmol/dm³).



Rysunek 54. Zależność log CMC (A) i napięcia powierzchniowego roztworu wodnego cieczy jonowej w CMC (B) od ułamka molowego dikamby *x* w podwójnej cieczy jonowej

W przebiegu rzeczywistej zależności CMC od ułamka molowego składnika z anionem dikamby w układach **7bc**_{*x*} można było wyróżnić dwa zakresy danych. W pierwszym, dotyczącym cieczy jonowych **7bc**_{*0,1*}–**7bc**_{*0,4*}, obserwowany był gwałtowny spadek CMC wraz z przyrostem udziału dikamby, o około 0,03–0,04 mmol/dm³ na każdą zmianę *x* o 0,1. Natomiast dla podwójnych cieczy jonowych **7bc**_{*0,5*}–**7bc**_{*0,9*} CMC ponownie przyrastało wraz ze wzrostem udziału molowego dikamby aż do osiągnięcia wartości równej CMC dla pojedynczej cieczy jonowej **7c** (0,28 mmol/dm³). Tak duże odchylenie od funkcji liniowej może świadczyć o powiększeniu obszaru zajmowanego przez określoną liczbę par jonowych surfaktantu na powierzchni międzyfazowej wodapowietrze. Rezultat ten był zbieżny z wynikami analiz dla podwójnych cieczy jonowych z anionami MCPA i MCPP-P (**3bd**, **7bd**). W oparciu o te dane można wnioskować, że wprowadzenie drugiego anionu powoduje obniżenie CMC w stosunku do wartości wynikającej z uśrednienia parametrów pojedynczych cieczy jonowych i tym samym pozwala na znaczne ograniczenie ilości używanego surfaktantu.

Analiza wartości napięcia powierzchniowego roztworu wodnego o stężeniu równym CMC dla układów **7bc**_{0,1}–**7bc**_{0,9} wykazała, że wartość ta była liniowo zależna od ułamka molowego anionu składnika z anionem dikamby w podwójnej cieczy jonowej. Zależność tę przedstawiono na rysunku 54B. Współczynnik korelacji dla tej zależności, łącznie z uwzględnieniem wartości wyznaczonej uprzednio dla **7b** (x = 0) oraz **7c** (x = 1) przyjmował wartość 0,99 (p. tabela A9, aneks). Oznacza to, że oddziaływania surfaktantu z wodą i powietrzem przy całkowitym wypełnieniu powierzchni międzyfazowej były zależne wyłącznie od stosunku molowego pojedynczych składników **7b** i **7c** w podwójnej cieczy jonowej.

Wyznaczone wartości pC₂₀ wskazywały na to, że parametr ten malał wraz ze wzrostem ułamka molowego składnika z anionem dikamby, jednak nie była to zależność liniowa. Dla podwójnych cieczy jonowych **7bc**_{0,1}–**7bc**_{0,5} parametr ten przyjmował wartości w zakresie od 4,32 (**7bc**_{0,3}) do 4,41 (**7bc**_{0,1}), czyli zbliżone do wartości pC₂₀, jaką charakteryzowała się pojedyncza ciecz jonowa **7b** (4,35). Jednak pomiędzy układami **7bc**_{0,5} i **7bc**_{0,6} zaobserwowano skokową zmianę (o 0,23) parametru pC₂₀, a wartości obserwowane dla układów **7bc**_{0,6}–**7bc**_{0,9} utrzymywały się na zbliżonym poziomie (od 4,14 do 4,16). Oznacza to, że w badanym układzie zawierającym kation z podstawnikiem heksadecylowym i aniony MCPA i dikamby istnieje wartość graniczna ułamka molowego dikamby, po której efektywność adsorpcji układu jonowego na granicy faz woda-powietrze ulega znacznemu pogorszeniu. Możliwe jest określenie charakterystyki tego spadku poprzez syntezę podwójnych cieczy jonowych zawierających ułamek molowy składnika z anionem dikamby w zakresie od 0,5 do 0,6 i wyznaczenie dla nich wartości pC₂₀.

5.4.5. Aktywność herbicydowa

Działanie chwastobójcze podwójnych cieczy jonowych zawierających MCPA i dikambę w zróżnicowanym stosunku molowym sprawdzono w doświadczeniu szklarniowym wobec komosy białej. Przetestowano 4 wybrane układy z analizowanego szeregu: **7bc**_{0,2}, **7bc**_{0,4}, **7bc**_{0,6} i **7bc**_{0,8}. W eksperymencie sprawdzono również ponownie związki **7b** i **7c**, aby możliwe było porównanie z nimi skuteczności układów podwójnych. Ze względu na różnice w aktywności herbicydowej MCPA i dikamby niemożliwe było zaaplikowanie podwójnych cieczy jonowych **7bc**_x w stałej dawce substancji aktywnej. Aby wyniki doświadczenia były miarodajne, konieczne okazało się ustalenie niestandardowych dawek, innych dla każdego z testowanych układów. Sumaryczne masy MCPA i dikamby w niestandardowych dawkach wyznaczono z przebiegu funkcji wielomianowej, którą wytyczono na podstawie trzech ustandaryzowanych dawek badawczych użytych w poprzednich doświadczeniach: 400 g/ha dla x = 0,000 (**7b**), 340 g/ha dla x = 0,108 (**7bc**) i 200 g/ha dla x = 1,000 (**7c**). Szczegóły przedstawiono w punkcie 4.3.11. (rysunek 25) i w aneksie (tabela A12). Dzięki wyznaczeniu niestandardowych dawek dla układów **7bc**_x w oparciu o dawki zastosowane w poprzednich doświadczeniach możliwe było odniesienie rezultatów przeprowadzonego eksperymentu do doświadczeń wykonanych wcześniej dla **7b**, **7bc** i **7c**.

Wyniki eksperymentu przedstawiono na rysunku 55. Niezależnie od udziału molowego składnika z anionem dikamby badane ciecze jonowe charakteryzowały się wysoką aktywnością wobec rośliny testowej; ich aplikacja skutkowała redukcją świeżej masy chwastu w zakresie od 61% (**7bc**_{0,6}) do 85% (**7bc**_{0,2}). Wyniki dla każdej z testowanych herbicydowych cieczy jonowych porównano z rezultatem uzyskanym dla odpowiedniego układu odniesienia: mieszaniny handlowych środków Chwastox Extra 300 SL i Dikamba 480 SL w analogicznej dawce w przeliczeniu na masę substancji aktywnej.



Rysunek 55. Wpływ udziału molowego anionu dikamby x na aktywność herbicydową podwójnej cieczy jonowej wobec roślin komosy białej

W każdym przypadku badana ciecz jonowa charakteryzowała się wyższą aktywnością biologiczną niż zastosowany herbicyd referencyjny. W przypadku układów zawierających MCPA (**7b**, **7bc**_{0,2}, **7bc**_{0,4}, **7bc**_{0,6}, **7bc**_{0,8}) obserwowano wzrost redukcji

świeżej masy o około 15–30% w porównaniu do herbicydów handlowych. W przypadku układów zawierających wyłącznie dikambę różnica ta była jednak znacznie większa: dla cieczy jonowej **7c** uzyskano wynik wyższy o 63% w porównaniu z preparatem Dikamba 480 SL.

Podwójne ciecze jonowe o udziale anionu dikamby większym niż 0,2 charakteryzowały się aktywnością chwastobójczą zbliżoną (**7bc**_{0,4}) lub nieznacznie niższą (**7bc**_{0,6}, **7bc**_{0,8}) w porównaniu do działania pojedynczych cieczy jonowych **7b** i **7c**. Ograniczenie aktywności wynika najprawdopodobniej z obniżenia dawki MCPA poniżej progu skutecznego działania, a także wprowadzenia dikamby w relatywnie niskiej dawce. Intensywność efektu synergistycznego może zatem być niewystarczająca, by skompensować ograniczenie aktywności herbicydowej wynikające ze znacznego obniżenia dawki obydwu środków chwastobójczych. Podwyższanie udziału molowego dikamby powyżej wartości optymalnej (0,2) nie wpływa zatem korzystnie na aktywność herbicydową podwójnych cieczy jonowych.

Na podstawie przeprowadzonego eksperymentu oraz wyników uzyskanych w poprzednich doświadczeniach dla cieczy jonowej **7bc** można wnioskować, że optymalny udział dikamby w podwójnych cieczach jonowych zawierających fenoksykwas jest relatywnie niewielki. Przy projektowaniu nowej formulacji zawierającej podwójną herbicydową ciecz jonową należy jednak wykonać badania na większej ilości gatunków chwastów, a następnie wytypować optymalną wartość x, przy której uzyskuje się największy wzrost aktywności biologicznej.

5.5. SYNTEZA BROMKÓW 1-ALKILOCHININY

5.5.1. Otrzymywanie chininy w postaci wolnej zasady

Surowym produktem pozostającym po procesie ekstrakcji chininy z materiału roślinnego jest dihydrat chlorowodorku chininy o czystości technicznej. Zarówno niska czystość surowca, jak i obecność atomu wodoru przyłączonego do atomu azotu sp³ w grupie chinuklidynowej uniemożliwia efektywną derywatyzację chininy. W pierwszym etapie syntezy cieczy jonowych z anionem pochodzącym od tego alkaloidu dokonano deprotonacji chlorowodorku w celu wyizolowania chininy w postaci wolnej zasady. Proces ten przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 5.2.4.

Wybór acetonitrylu jako medium reakcyjnego w tym procesie podyktowany był dużą różnicą w rozpuszczalności głównego substratu i głównego produktu. Zanieczyszczony chlorowodorek chininy dobrze rozpuszczał się w zastosowanej objętości rozpuszczalnika (łącznie z zanieczyszczeniami), natomiast chinina w postaci wolnej zasady była w acetonitrylu trudno rozpuszczalna.

$$H_{2}C$$

$$H$$

Po rozpuszczeniu w acetonitrylu chlorowodorku chininy do układu wprowadzono stechiometryczną ilość wodorotlenku potasu. W celu lepszego zdyspergowania drugiego reagenta w układzie reakcyjnym zasadę dodawano powoli w formie stężonego roztworu metanolowego. Z żółto-brunatnego roztworu wytrąceniu uległy chinina i chlorek potasu w formie białego osadu. Pozostały przesącz dwukrotnie zatężano w celu wytrącenia większej ilości alkaloidu i zwiększenia wydajności procesu. Odzyskany w procesie odparowywania acetonitryl można zregenerować poprzez destylację azeotropową i suszenie nad sitami molekularnymi – tak oczyszczony rozpuszczalnik może zostać użyty ponownie.

Po usunięciu soli nieorganicznej i wysuszeniu osadu uzyskano chininę w postaci drobnokrystalicznego ciała stałego barwy białej. Wydajność procesu wyniosła 96%, a straty gotowego produktu są najprawdopodobniej związane z jego rozpuszczaniem się w podgrzanej wodzie, którą przemywano uzyskany osad w celu odmycia soli nieorganicznej. Produkt topił się w temperaturze 177,6–178,2°C, co jest zgodne z wartością literaturową dla czystej chininy. Wykonano również widmo NMR dla uzyskanego alkaloidu. Analiza widma potwierdziła uzyskanie chininy w postaci wolnej zasady. Opis widm ¹H i ¹³C NMR chininy zamieszczono w aneksie (strona A26). W aneksie umieszczono również widma deprotonowanej chininy (rysunki A15 i A16).

5.5.2. Synteza bromków 1-alkilochininy

Uzyskaną chininę poddano czwartorzędowaniu z użyciem 1-bromoalkanów zawierających od 2 do 12 atomów węgla w łańcuchu alkilowym. Przeprowadzono

wstępną próbę czwartorzędowania chininy 1-bromododekanem w acetonitrylu, w temperaturze 80°C. Warunki takie podane zostały również w literaturze jako umożliwiające syntezę czystych bromków 1-alkilochininy bez dalszego oczyszczania układu.^[205] Niemniej jednak, po czasie około 10 minut zaobserwowano zmianę barwy mieszaniny reakcyjnej z bezbarwnej na czarną, co świadczyło o degradacji czwartorzędowanej chininy. Reakcję zakończono po 24 godzinach, a po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano amorficzne ciało stałe barwy czarnej (rysunek 56A). Analiza NMR potwierdziła występowanie licznych pasm pochodzących od zanieczyszczeń organicznych, co przedstawiono na rysunku 56B.



Rysunek 56. Porównanie morfologii frakcji stałej uzyskanej w wyniku czwartorzędowania chininy 1-bromododekanem w acetonitrylu według przypisu^[205]: α , oraz czystego bromku 1-dodecylochininy: β (A), oraz porównanie widm tych produktów (B)

Ze względu na niską wydajność reakcji prowadzonej w acetonitrylu i obecność w produkcie dużej ilości zanieczyszczeń organicznych, do przeprowadzenia czwartorzędowania chininy przyjęto łagodniejsze warunki reakcji. Jako że wysoka temperatura jest jednym z czynników wpływających na degradację struktury chemicznej alkaloidu,^[268] proces czwartorzędowania prowadzono w temperaturze obniżonej do 35°C, aby reakcje uboczne zachodziły z wielokrotnie mniejszą szybkością. Jako medium reakcyjne wytypowano DMSO. Wybór ten podyktowany był dwiema przyczynami: wyższą polarnością oraz wielokrotnie większą rozpuszczalnością reagentów w temperaturze 35°C w porównaniu do acetonitrylu. Temperatura 35°C

i użycie DMSO jako rozpuszczalnika korzystnie wpływają na szybkość reakcji, którą przedstawiono poniżej.



R: C₂H₅, C₄H₉, C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅

Zgodnie z opracowaną metodyką (punkt 4.3.1.) przeanalizowano korzystny czas prowadzenia reakcji dla powstającego bromku 1-etylochininy (z najkrótszym podstawnikiem alkilowym) oraz bromku 1-dodecylochininy (z podstawnikiem najdłuższym). Analiza FT-IR prowadzona *in situ* pozwoliła na określenie zmiany absorbancji na widmie przy liczbie falowej 863 cm⁻¹ w czasie. Zależność tę dla obydwu reakcji przedstawiono na rysunku 57.



Rysunek 57. Czas reakcji czwartorzędowania chininy z użyciem 1-bromoetanu (czerwony) oraz 1-bromododekanu (żółty)

Absorbancja promieniowania podczerwonego przy określonej długości fali była proporcjonalna do stężenia produktu czwartorzędowania w układzie reakcyjnym. Dlatego

też na podstawie zależności tego parametru od czasu prowadzenia reakcji określono korzystny czas prowadzenia reakcji czwartorzędowania (stopień przereagowania substratów równy 98%): 28 godzin dla pochodnej etylowej i 86 godzin dla pochodnej dodecylowej. Należy zauważyć, że w przypadku reakcji chininy z 1-bromoetanem już po 3 godzinach trwania procesu zaobserwowano stopień przereagowania substratów równy 80%.

Uzyskane rezultaty potwierdziły, że założone warunki są korzystne dla bromków otrzymywania czwartorzędowych 1-alkilochininy. Dalsze reakcje czwartorzędowania z użyciem 1-bromoalkanów zawierających 2, 4, 6, 8, 10 i 12 atomów węgla prowadzono w oparciu o metodykę opisaną w punkcie 4.2.6. Pomimo znacznego złagodzenia warunków reakcji zaobserwowano jednak barwę jasnobrunatną wszystkich mieszanin poreakcyjnych. Fakt ten oznaczał, że pomimo znacznego ograniczenia udziału reakcji ubocznych nie udało się w pełni zatrzymać degradacji chininy. Wstępna analiza metodą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy, eluent: 2-propanol, octan etylu, heksan, 1:3:1 objętościowo) ukazała, że w mieszaninie poreakcyjnej znajduje się produkt główny i co najmniej 8 produktów ubocznych. Konieczne było zatem opracowanie efektywnej metody wyizolowania produktu głównego z mieszaniny poreakcyjnej, a następnie jego oczyszczania.

Wybraną metodę uzyskiwania czystych bromków 1-alkilochininy z mieszanin poreakcyjnych opisano w punkcie 4.2.6. Zasadniczą czynnością w procesie pierwszego etapu oczyszczania produktu głównego było powolne wkroplenie roztworu poreakcyjnego do mieszaniny rozpuszczalników o odpowiednio dobranym składzie. W wyniku połączenia frakcji ciekłych powstawał roztwór, z którego czwartorzędowy bromek wytrącał się w postaci ciała stałego. Składy mieszanin rozpuszczalników użytych do zasadniczego oczyszczania produktów zestawiono w tabeli 22.

W I etapie oczyszczania czwartorzędowych bromków (z wyłączeniem Ia) konieczne było zastosowanie eteru dietylowego. Rozpuszczalnik ten ograniczał negatywne zjawisko współstrącania zanieczyszczeń objawiające się wytrącaniem brunatnego oleju zamiast ciała stałego. Zjawisku temu dodatkowo przeciwdziałano poprzez zmniejszenie tempa wkraplania mieszaniny poreakcyjnej do oraz intensywne mieszanie układu, z którego wytrącał się bromek. Odsączona z mieszaniny oczyszczającej frakcja stała nadal zawierała niewielkie ilości zanieczyszczeń, które usunięto podczas rekrystalizacji. Zawierający produkty degradacji alkaloidu przesącz

zregenerowano poprzez destylację lotnych rozpuszczalników; destylatu można było użyć ponownie w dalszych procesach oczyszczania bromków 1-alkilochininy.

Zwiezely	D	Rozpuszczalniki oczysz	Wydajność	Temp.		
Związek	K	I etap (strącanie)	II etap (rekrystalizacja)	[%]	[°C]	
Ia	C ₂ H ₅	2-propanol, octan etylu, heksan (1:8:6 obj.)	2-propanol	92	210–211	
IIa	C_4H_9	_		84	211–213	
IIIa	$C_{6}H_{13}$	2-propanol, eter	1	83	181–183	
IVa	$C_{8}H_{17}$	dietylowy (1:20	octan etylu,	83	150–152	
Va	$C_{10}H_{21}$	obj.)	metanor	86	190–193	
VIa	$C_{12}H_{25}$	_		82	183–186	

Tabela 22. Synteza i oczyszczanie bromków 1-alkilochininy

^a z rozkładem bromku

Wszystkie uzyskane surowe bromki 1-alkilochininy doczyszczono poprzez dwukrotną rekrystalizację z gorącego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników. Jedynie w przypadku związku **Ia** możliwa była rekrystalizacja z wrzącego 2-propanolu. W przypadku bromków **IIa–VIa** zastosowano mieszaninę octanu etylu i metanolu, ze względu na ich niską rozpuszczalność w octanie etylu i bardzo wysokie powinowactwo do metanolu. Dodatkowo metanol, jako rozpuszczalnik bardziej lotny, szybciej ulatniał się z mieszaniny z octanem etylu, co przyspieszało formowanie się kryształów bromku 1-alkilochininy i podnosiło wydajność rekrystalizacji.

W wyniku pierwszej rekrystalizacji wszystkich otrzymanych bromków (**Ia–VIa**) uzyskano grubokrystaliczny osad barwy kremowej, dlatego też uzyskaną frakcję należało poddać kolejnemu etapowi oczyszczania. Wskazujące na obecność śladów zanieczyszczeń zabarwienie, nie było możliwe do zaobserwowania w przypadku osadu uzyskanego po drugiej rekrystalizacji w analogicznych warunkach. Frakcja stała uzyskana po odsączeniu rozpuszczalnika składała się z dużych, bezbarwnych kryształów o pokroju słupkowym (rysunek 58).



Rysunek 58. Kryształy Ia po dwukrotnej rekrystalizacji

Dla rozdrobnionych i osuszonych produktów syntez zbadano zakresy temperatury topnienia. Wyniki zestawiono w tabeli 22. We wszystkich przypadkach zmiana stanu skupienia na ciekły zachodziła w wąskim zakresie temperatury z rozkładem związku. Oznaką dekompozycji była zmiana barwy topniejących ciał stałych z białej na ciemnobrunatną. Najwyższe, przekraczające 210°C wartości temperatury topnienia zaobserwowano dla 2 bromków z najkrótszym łańcuchem alkilowym (**Ia, IIa**), natomiast związki zwierające podstawnik heksylowy lub dłuższy ulegały topnieniu z rozkładem temperaturach niższych o co najmniej 20°C. Dla bromków **IIIa, Va** i **VIa** przemiana fazowa zachodziła w podobnej temperaturze – od około 180 (**IIIa**) do około 190°C (**Va**). W zakresie niższych temperatur rozkładowi ulegał natomiast bromek 1-oktylochininy (**IVa**): 150–152°C. Zaobserwowane różnice świadczą o tym, że długość podstawnika alkilowego w strukturze bromków 1-alkilochininy ma wpływ na stabilność termiczną związku, jednak te dwie wielkości nie są ze sobą silnie skorelowane.

Wykonano analizy ¹H i ¹³C NMR, na podstawie których potwierdzono strukturę chemiczną uzyskanych bromków 1-alkilochininy. W aneksie zamieszczono opisy widm (strony A26–A28) oraz przykładowe widma (rysunki A17 i A18, związek **VIa**). Zaobserwowane znaczne zmiany przesunięć chemicznych sięgające 1 ppm dla atomów wodoru przy atomach 6 i 8 w pozycji *egzo* (numeracja zgodna z rysunkiem 19

przedstawionym w rozdziale 2.3.1.) potwierdzały występowanie czwartorzędowego atomu azotu w ugrupowaniu chinuklidynowym. Zmianie ulegało również przesunięcie sygnału pochodzącego od grupy metoksylowej przy ugrupowaniu chinolinowym. Porównanie przesunięć chemicznych wymienionych sygnałów dla szeregu homologicznego bromków 1-alkilochininy w porównaniu do czystej chininy przedstawiono w tabeli 23.

Duże zmiany przesunięcia chemicznego dla związków czwartorzędowych w porównaniu z chininą zaobserwowano również na widmach węglowych. Zaobserwowane zmiany wartości przekraczały 8 ppm dla sygnału pochodzącego od atomu węgla C-6 i 7 ppm dla piku pochodzącego od atomu C-9. Dokładne wartości przykładowych przesunięć chemicznych na widmach ¹³C NMR przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Przykładowe przesunięcia chemiczne charakterystycznych sygnałów na widmach ¹H i ¹³C NMR dla chininy i związków **Ia–VIa**

Związek	Przesunięci ¹ H	ie chemiczne NMR δ [pp]	na widmie m]	Przesunięcie chemiczne na widmie ¹³ C NMR δ [ppm]		
	H-6egzo ^a	H-8 _{egzo} ^a	O-C<u>H</u> ₃	C-3 ^a	C-6 ^a	C-9 ^a
chinina	3,24	3,11	3,91	39,6	41,9	70,9
Ia	4,02	3,77	4,02	37,4	52,1	63,6
IIa	4,08	3,84	4,04	37,4	52,3	63,6
IIIa	4,22	3,81	4,03	37,5	52,1	63,3
IVa	4,23	3,79	4,02	37,5	52,1	63,3
Va	4,03	3,82	4,02	37,4	52,1	63,5
VIa	4,09	3,84	4,03	37,4	52,1	63,5

^a – numerację atomów w strukturze chininy podano na rysunku 18. w rozdziale 2.3.1.

Zmiany zaobserwowane na widmach węglowych były kolejnym potwierdzeniem udanego czwartorzędowania atomu azotu w ugrupowaniu chinuklidynowym. Różnice pomiędzy przesunięciami chemicznymi atomów wodoru i atomów węgla dla związków **Ia–VIa** były nieznaczne i nie przekraczają 0,1 ppm i 1 ppm odpowiednio na widmach protonowych i węglowych. Oznaczało to, że zmiana długości podstawnika alkilowego w zakresie od 2 do 12 atomów węgla nie wpływała znacząco na otoczenie chemiczne atomów w strukturze chininy. Wyjątkiem były atomy wodoru H-6_{egzo}, które były zauważalnie słabiej ekranowane dla związków **IIIa** i **IVa** (o około 0,2–0,3 ppm) w porównaniu do reszty syntezowanych bromków.

Ze względu na skomplikowaną strukturę chemiczną bromków 1-alkilochininy i występowanie w kationach izomerii *egzo-endo*, wykonano 2 eksperymenty dwuwymiarowe (2D NMR: ¹H–¹H COSY, ¹H–¹³C HSQC) w celu przypisania sygnałów obecnych na widmach ¹H i ¹³C NMR do odpowiednich atomów wodoru i węgla w strukturze kationu. Widma dwuwymiarowe zarejestrowano dla monokryształów produktu **Ia**. Obydwa widma wraz z interpretacją sygnałów umieszczono w aneksie (rysunki A19 i A20). Fragment widma wraz z interpretacją przedstawiono na rysunku 59.



Rysunek 59. Widmo HSQC (13 C: 0,0–75,0 ppm × 1 H: 1,25–4,25 ppm) opisujące wiązania węgiel-wodór w ugrupowaniu chinuklidynowym w produkcie **Ia**

W zakresie przesunięć chemicznych ¹³C: 0,0–75,0 ppm × ¹H: 1,25–4,25 ppm na wykonanym widmie HSQC zaobserwowano sygnały, które pozwoliły rozwiązać strukturę ugrupowania chinuklidynowego w kationie 1-etylochininy. Współrzędne sygnału na widmie HSQC odpowiadają przesunięciom chemicznym odpowiednich atomów węgla (oś F₁) i wodoru (oś F₂), pomiędzy którymi występuje wiązanie chemiczne. Obecność 2 sygnałów przy tej samej wartości przesunięcia chemicznego ¹³C na osi F₁ oznaczała wiązanie danego atomu węgla z 2 nierównocennymi atomami wodoru, tj. w pozycji *egzo* lub *endo* wobec mostka C-4–C-7–C-8–N⁺ w ugrupowaniu chinuklidynowym. Analiza tych sygnałów w oparciu o widmo COSY pozwoliła przypisać konkretne pasma na widmach jednowymiarowych związków **Ia–VIa** do konkretnych atomów wodoru, co przedstawiono na rysunku 59.

Na widmach 2D NMR wykonanych dla kryształów związku **Ia** zaobserwowano intensywne pasma przy przesunięciach 1,04 ppm, 3,79 ppm i 4,41 ppm (¹H) pochodzące od rozpuszczalnika, w którym przeprowadzano rekrystalizację – 2-propanolu. Integracja tych sygnałów wskazywała, że na jedną parę jonową bromku 1-etylochininy w krysztale przypadała w przybliżeniu jedna cząsteczka rozpuszczalnika. Zjawisko to może wskazywać, że łatwość krystalizacji związku **Ia** z 2-propanolu związana była z tworzeniem solwatu **Ia**–2-propanol w stosunku molowym 1:1.

5.5.3. Analiza termiczna

W toku badań wyznaczono stabilność termiczną wszystkich otrzymanych bromków 1-alkilochininy. Pomimo zaobserwowanych różnic w wartościach temperatur topnienia z rozkładem (p. tabela 22), dla analizowanego szeregu homologicznego temperatury rozkładu 5% próbki mieściły się w relatywnie wąskim przedziale od 231°C (**IVa–VIa**) do 240°C (**Ia**). Wyniki zestawiono w tabeli 24. W badanym szeregu homologicznym nieobecne były związki zawierające podstawnik alkilowy dłuższy niż 12 atomów węgla, dlatego nie zaobserwowano typowego wzrostu stabilności termicznej związanej z wydłużaniem łańcucha alkilowego. Należy również zauważyć, że rozkład termiczny w temperaturze przekraczającej 200°C jest typowy dla większości czwartorzędowych halogenków amoniowych.^[269–271]

DSIL	$T_{5\%}^{a}[^{\circ}C]$	$T_{50\%}^{b}$ [°C]
Ia	240	357
IIa	237	340
IIIa	232	340
IVa	231	342
Va	231	338
VIa	231	339

Tabela 24. Stabilność termiczna bromków 1-alkilochininy Ia-VIa

^a temperatura rozkładu 5% próbki; ^b temperatura rozkładu 50% próbki

Zaobserwowane temperatury rozkładu połowy próbki ($T_{50\%}$) były wyższe o ponad 100°C od odpowiednich wartości $T_{5\%}$ i mieszczą się w zakresie od 338 (**Va**) do 357 (**Ia**). Na podstawie relatywnie wąskiego zakresu temperatur rozkładu można wnioskować, że kation 1-alkilochininy rozkłada się w analogiczny sposób niezależnie od długości podstawnika alkilowego. Zauważono jednak, że dłuższe (od 6 do 12 atomów węgla) podstawniki alkilowe ulegają najprawdopodobniej termicznej degradacji do większej ilości produktów lotnych, jako że wpływają one na obniżenie wartości temperatur $T_{5\%}$ i $T_{50\%}$.

5.6. CIECZE JONOWE Z KATIONAMI 1-BUTYLOCHININY I 1-DODECYLO-CHININY I ANIONAMI NATURALNYMI

5.6.1. Synteza cieczy jonowych pochodzenia naturalnego z kationem 1-alkilochininy

Opracowanie efektywnej metodyki syntezy i oczyszczania pochodzących od chininy czwartorzędowych bromków pozwoliło na uzyskanie czystych źródeł kationu 1-alkilochininy do syntezy nowych, aktywnych biologicznie cieczy jonowych. Reakcje wymiany anionu prowadzono zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 4.2.7. Ze względu na wykazywanie przez chininę działania deterentnego wobec szkodników magazynowych^[227] zdecydowano o zaprojektowaniu struktur nowych związków chemicznych z uwzględnieniem ich potencjału aplikacyjnego jako deterentów pokarmowych.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy na temat cieczy jonowych o działaniu deterentnym, kation takiego związku musi zawierać co najmniej jeden długi podstawnik alkilowy, by dany związek wykazywał zadowalający poziom aktywności biologicznej.^[125–127] Dlatego też do syntez nowych cieczy jonowych użyto bromku 1-dodecylochininy (**VIa**), który zawierał najdłuższy podstawnik alkilowy. W celach porównawczych przeprowadzono również wymianę jonową dla bromku 1-butylochininy (**IIa**), jako że związki z kationem zawierającym krótki podstawnik butylowy zwykle wykazują słabe lub średnie działanie deterentne. Kationy pochodzące od chininy połączono z naturalnymi anionami w celu ograniczenia toksyczności produktu. W wyniku zaplanowanych wymian do struktury cieczy jonowych wprowadzono anion indolilo-3-maślanowy (IBA), anion (*S*)-migdalanowy lub anion teofilinianowy. Należy zauważyć, że teofilina również wykazuje aktywność deterentną,^[125] zatem w przypadku

teofilinianów 1-alkilochininy ten rodzaj działania biologicznego może pochodzić zarówno od kationu, jak i anionu. Schemat syntezy przedstawiono na rysunku 60.



Rysunek 60. Synteza cieczy jonowych z kationem 1-butylochininy lub 1-dodecylochininy

Do syntezy cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy wykorzystano dwuetapową metodę wymiany jonowej. W pierwszym etapie poprzez kontakt z alkaliczną żywicą jonowymienną aniony bromkowe zostały wymienione na hydroksylowe. Etanolowe roztwory wodorotlenków 1-butylochininy i 1-dodecylochininy nie wykazywały oznak rozkładu w trakcie prowadzenia procesu.

W kolejnym etapie zobojętniono alkaliczny roztwór wodorotlenków 1-alkilochininy odpowiednim kwasem naturalnym. Wydajności wyniosły 99–100% wartości teoretycznych. W tabeli 25 zestawiono wydajności przeprowadzonych syntez.

Ciecz jonowa	R	Anion	Wydajność [%]	Postać w 25°C
IIe	C ₄ H ₉	IBA	99	ciało szkliste
IIf	C_4H_9	teofilinianowy	100	ciało szkliste
IIg	C_4H_9	(S)-migdalanowy	99	ciało szkliste
VIe	$C_{12}H_{25}$	IBA	100	ciało szkliste
VIf	$C_{12}H_{25}$	teofilinianowy	99	ciało szkliste
VIg	$C_{12}H_{25}$	(S)-migdalanowy	99	ciało szkliste

Tabela 25. Otrzymane ciecze jonowe z kationem 1-alkil	ochininy i anionem naturalnym
---	-------------------------------

Niezależnie od rodzaju anionu i długości łańcucha alkilowego wszystkie uzyskane produkty były ciałami szklistymi w temperaturze pokojowej. Właściwość ta najprawdopodobniej wynika z obecności rozbudowanych ugrupowań w kationie 1-alkilochininy. Podczas suszenia i odparowywania pozostałości rozpuszczalnika związki te przyjmowały postać ciała szklistego. W przypadku 2 związków z kationem 1-dodecylochininy (**VIe** i **VIg**) zaobserwowano, że po przechowywaniu w ciemności przez około 2 miesiące cząstki stałe zlepiały się w przezroczyste krople i spływały na dno naczynia, w którym związek był przechowywany (rysunek 61). Właściwości tej nie można tłumaczyć pochłanianiem wody z powietrza ze względu na fakt, że struktura chininy jest wysoce hydrofobowa, a także ze względu na brak zmiany postaci cieczy po ponownym suszeniu próżniowym. Zasadnym jest zatem stwierdzenie, że wymienione uprzednio związki były w temperaturze pokojowej cieczami o bardzo wysokiej lepkości.



Rysunek 61. Postać cieczy jonowej **VIe** świeżo po otrzymaniu (A) i po dwumiesięcznym przechowywaniu (B)

Strukturę uzyskanych związków jonowych potwierdzono na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego. Opisy uzyskanych widm oraz przykładowe widma zestawiono w aneksie (strony A28–A31 oraz rysunki A21 i A22). Na podstawie analizy można stwierdzić, że reakcja wymiany jonowej zaszła z oczekiwanym rezultatem, gdyż na widmach protonowych wszystkich uzyskanych związków zaobserwowano pasma pochodzące od atomów występujących w odpowiednich anionach: IBA (triplety: $\delta = 1,8$ ppm, 2,1 ppm, 2,6 ppm oraz singlet: $\delta = 11,1$ ppm), teofilinianowym (singlety: $\delta = 3,2$ ppm, 3,4 ppm, 7,2 ppm) oraz (*S*)-migdalanowym (singlet: $\delta = 4,5$ ppm). Również na widmach węglowych zaobserwowano odpowiednie sygnały. Ponadto analiza integracji pasm na widmie protonowym potwierdziła równomolowy stosunek kationu 1-alkilochininy oraz odpowiedniego anionu naturalnego.

Porównując widma protonowe uzyskanych cieczy jonowych (IIe–IIg, VIe–VIg) oraz użytych do syntezy bromków (IIa, VIa) zaobserwowano znaczące zmiany w przesunięciach chemicznych dla kilku grup atomów wodoru obecnych w kationie 1-alkilochininy. Porównanie wycinków widm w zakresie przesunięć chemicznych od 2,60 ppm do 4,75 ppm przedstawiono na rysunku 62. (dla związków z kationem 1-butylochininy: IIa, IIe–IIg), a w tabeli 26. zestawiono wartości przesunięć dla odpowiednich atomów.



Rysunek 62. Porównanie przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od atomów w kationie 1-butylochininy (od 2,60 ppm do 4,75 ppm) dla bromku **IIa** oraz cieczy jonowych: **IIe**, **IIf** i **IIg**
Znaczące zmiany występowały nie tylko w wyniku zastąpienia anionu nieorganicznego (bromkowego) organicznym, lecz również pomiędzy związkami zawierającymi różne aniony organiczne. Przykładowo, W przypadku soli 1-butylochininy, sygnał pochodzący od atomu wodoru H-6 w pozycji egzo występował przy przesunięciu chemicznym 4,26 ppm w cieczy jonowej z anionem indolilo-3-maślanowym IIe, natomiast dla tego samego atomu w związkach z anionem teofilinianowym (IIf) i (S)-migdalanowym (IIg) nie zaobserwowano znaczących zmian w porównaniu do widma bromku (IIa). Różnice dostrzeżono również dla sygnałów pochodzących od atomów H-2 w pozycji endo, H-6 w pozycji egzo i endo oraz dla atomów w ugrupowaniu metoksylowym. Obecność tak znacznych zmian przesunięć chemicznych w analizowanych układach wskazywała na to, że rodzaj anionu miał zauważalny wpływ na otoczenie chemiczne atomów w kationie 1-alkilochininy. Może to wskazywać na istotny wpływ struktury przeciwjonu na siłę wiązania jonowego lub obecność dodatkowych wiązań wodorowych w strukturze cieczy jonowej.

Tabela26.	Różnice	w prze	sunięciach	chemiczr	nych	atomów	wodoru v	v bromkach
1-alkilochinin	y (IIa ,	VIa) i	pochodzą	cych od	nich	cieczach	jonowyc	ch (IIe–IIg,
VIe–VIg)								

Ciecz		Przesunięcie chemiczne na widmie ¹ H NMR δ [ppm]							
jonowa	Anion	$H-2_{endo}$ + $H-6_{endo}^{a}$	H-3 ^a	H-6 _{egzo} ^a	H-9 ^a	O-C <u>H</u> ₃			
IIa	bromkowy	3,57	2,82	4,08	6,31	4,04			
IIe	IBA	3,35	2,71	4,26	6,65	3,94			
IIf	teofilinianowy	3,42	2,74	4,08	6,79	4,01			
IIg	(S)-migdalanowy	3,39	2,75	4,05	6,48	3,97			
Via	bromkowy	3,57	2,82	4,09	6,28	4,03			
Vie	IBA	3,33	2,70	4,26	6,65	3,92			
VIf	teofilinianowy	3,43	2,74	4,11	6,91	4,03			
VIg	(S)-migdalanowy	3,37	2,73	4,02	6,45	3,94			

^a – numerację atomów w strukturze chininy podano na rysunku 18. w rozdziale 2.3.1.

Należy również zauważyć, że wpływ anionu dotyczyła nie tylko atomów wodoru w ugrupowaniu chinuklidynowym, ale również atomu H-9 (zmiana przesunięcia chemicznego pomiędzy związkami **VIa** i **VIf** wynosiła 0,63 ppm) znajdującego się pomiędzy ugrupowaniami chinuklidynowym i chinolinowym. W przypadku cieczy jonowych z anionami IBA i (*S*)-migdalanowym zauważalny był również wpływ wymiany

anionu na przesunięcia chemiczne atomów wodoru w grupie metoksylowej, która znajdowała się w znacznym oddaleniu od czwartorzędowego atomu azotu. Na podstawie powyższych obserwacji można wnioskować, że interakcje przeciwjonu z kationem 1-alkilochininy nie ograniczały się wyłącznie do czwartorzędowego atomu azotu i jego bezpośredniego otoczenia, lecz dotyczyły wielu oddalonych od siebie grup w strukturze kationu. Zmiany takie mogą przekładać się na unikatową zmianę właściwości w porównaniu do chininy w postaci wolnej zasady lub jej bromków czwartorzędowych.

5.6.2. Rozpuszczalność

Zgodnie z metodyką badawczą opisaną w punkcie 4.3.7. przeprowadzono analizę rozpuszczalności otrzymanych cieczy jonowych z kationami 1-butylochininy i 1-dodecylochininy. Rezultaty zestawiono w tabeli 27.

Ciecz jonowa	woda	metanol	DMSO	acetonitryl	aceton	2- propanol	octan etylu	chloroform	toluen	heksan
5	9,0ª	6,6	6,5	6,2	5,1	4,3	4,3	4,1	2,3	0,0
IIe	-	+	+	+	+	+	-	+	_	-
IIf	+	+	+	+	+	+	_	±	_	—
IIg	+	+	+	+	±	+	+	—	_	—
VIe	_	+	+	±	+	+	±	+	_	—
VIf	_	+	+	+	+	+	+	+	_	—
VIg	_	+	+	+	+	+	+	_	_	_

Tabela 27. Analiza rozpuszczalności cieczy jonowych IIe–IIg i VIe–VIg

^a wskaźnik polarności wg Snydera; +, dobra rozpuszczalność (>10% ^m/_v); ±, ograniczona rozpuszczalność (3,3÷10% ^m/_v); -, słaba rozpuszczalność (<3,3% ^m/_v)

Jak wynikało z analizy uzyskanych rezultatów, większość analizowanych układów charakteryzowała się niskim powinowactwem do wody. Ani ciecz jonowa **IIe** zawierająca hydrofobowy anion IBA, ani układy zawierających kation z podstawnikiem dodecylowym (**VIe–VIg**) nie wykazywały zauważalnej rozpuszczalności w wodzie (<3,3% $^{m}/_{v}$). Natomiast w przypadku związków **IIf** i **IIg** zawierających odpowiednio aniony teofilinianowy i (*S*)-migdalanowy, niewielka długość podstawnika alkilowego i hydrofilowy anion umożliwiły rozpuszczanie się w wodzie w ilości ponad 10% $^{m}/_{v}$.

W przypadku wysoce i średnio polarnych rozpuszczalników organicznych (metanol, DMSO, acetonitryl, aceton, 2-propanol), zaobserwowano dobrą rozpuszczalność większości analizowanych związków. Mniej szkodliwe dla środowiska

rozpuszczalniki spośród testowanych (2-propanol, DMSO)^[272] mogą być zastosowane jako substancje pomocnicze w przygotowywaniu wodnych roztworów cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy, które charakteryzują się niskim powinowactwem do wody. Rozpuszczalność układów **IIe–IIg** i **VIe–VIg** w chloroformie i octanie etylu była zróżnicowana i zależała od długości podstawnika w kationie oraz struktury anionu. Żadna z analizowanych cieczy jonowych nie rozpuszczała się w toluenie ani w heksanie.

5.6.3. Analiza termiczna

W tabeli 28. zestawiono rezultaty analiz DSC oraz TG przeprowadzonych dla syntezowanych cieczy jonowych. Wyłącznie dla jednego związku, (*S*)-migdalanu 1-butylochininy (**IIg**) zaobserwowano temperatury topnienia oraz krystalizacji, których wartości wyniosły odpowiednio 6°C i 3°C. Pomimo iż w wyniku bardzo wysokiej lepkości związek **IIg** morfologicznie przypominał ciało szkliste, uzyskany wynik jednoznacznie wskazywał, że związek ten można było zaliczyć do niskotemperaturowych cieczy jonowych. Pozostałe związki zawierały jony charakteryzujące się bardziej rozbudowaną strukturą chemiczną, co najprawdopodobniej utrudniało krystalizację układu, dlatego zaobserwowano dla nich wyłącznie temperatury zeszklenia (T_g).

W przypadku cieczy jonowych zawierających kationy IBA i teofiliny, długość podstawnika alkilowego miała zróżnicowany wpływ na wartości T_g w zależności od obecnego w strukturze związku anionu. Dla obydwu badanych indolilo-3-maślanów (**IIe, VIe**) wartość temperatur zeszklenia była niemal jednakowa (odpowiednio 58°C i 59°C). Natomiast w przypadku teofilinianów **IIf** i **VIf** wydłużenie podstawnika alkilowego o 8 grup metylenowych powodowało zmianę temperatury zeszklenia aż o 35°C. Tak duża rozbieżność we wpływie budowy kationu na temperaturę zeszklenia związana była najprawdopodobniej z odmiennym oddziaływaniem hydrofobowego anionu IBA na kation 1-alkilochininy w porównaniu do bardziej hydrofilowych^[273] anionów teofilinianowego i (*S*)-migdalanowego. Niezależnie od opisanych zależności, dla żadnego z badanych związków nie zaobserwowano temperatury topnienia przekraczającej 100°C, można je zatem zaliczyć do cieczy jonowych.

Z racji wprowadzenia do struktury cieczy jonowej anionu organicznego stabilność termiczna otrzymanych cieczy jonowych w większości przypadków uległa pogorszeniu w porównaniu do odpowiednich bromków. Wartości temperatur $T_{5\%}$ dla cieczy jonowych z kationem 1-butylochininy mieściły się w zakresie od 211°C do 222°C, były zatem

zauważalnie mniejsze niż wartość zaobserwowana dla bromku 1-butylochininy (237°C). W przypadku temperatur $T_{50\%}$ różnice pomiędzy bromkiem i związkami **IIe** i **IIg** różnica ta była znacznie większa i sięgała 60°C, natomiast w przypadku bardziej trwałego termicznie **IIf** – około 40°C. Tak znaczne różnice w stabilności termicznej były spowodowane przede wszystkim niższymi temperaturami, w których zachodzi dekarboksylacja anionów IBA i (*S*)-migdalanowego (**IIe**, **IIg**), oraz rozpad ugrupowania ksantynowego w anionie teofilinianowym (**IIf**).

Ciecz jonowa	T ^a _g [°C]	$T_m^{b}[^{\circ}C]$	T_c^c [°C]	T _{5%} ^d [°C]	T _{50%} ^e [°C]
IIe	58			222	280
IIf	63			211	300
IIg		6	3	216	279
VIe	59			233	323
VIf	28			225	328
VIg	45			215	344

Tabela 28. Wyniki analizy DSC i TG dla cieczy jonowych IIe-IIg i VIe-VIg

^a temperatura zeszklenia; ^b temperatura topnienia; ^c temperatura krystalizacji; ^d temperatura rozkładu 5% próbki; ^e temperatura rozkładu 50% próbki

W oparciu o wyniki analizy termograwimetrycznej związków **VIe–VIg** można było wysnuć analogiczne wnioski, niemniej jednak wartość T_{5%} zaobserwowana dla soli **VIe** (233°C) była porównywalna z wartością zaobserwowaną dla bromku 1-dodecylochininy (231°C). Oznaczało to, że obecność kationu 1-alkilochininy z dłuższym łańcuchem alkilowym może w niektórych przypadkach ograniczać szybkość degradacji termicznej anionów. Wniosek ten w pewnym stopniu potwierdzają wartości T_{50%}, które dla związków **VIe** i **VIf** były odpowiednio o 43°C i 28°C wyższe w porównaniu do ich odpowiedników zawierających w kationie krótszy podstawnik (**IIe**, **IIf**). Ponadto, (*S*)-migdalan 1-dodecylochininy (**VIg**) tracił 50% swojej masy dopiero w temperaturze 344°C, czyli porównywalnej do **VIa** (339°C) i aż o 65°C wyższej niż **IIg**. Tak duża różnica w stabilności termicznej potwierdzała wyraźny wpływ kationu cieczy jonowej na kinetykę degradacji termicznej anionu.

5.6.4. Aktywność deterentna

W celu potwierdzenia aktywności antyfidantnej uzyskanych pochodnych 1-alkilochininy przeprowadzono analizy w warunkach laboratoryjnych. Badanie wykonano według ustandaryzowanej metodyki (p. punkt 4.3.12.), a organizmem testowym były dorosłe osobniki wołka zbożowego (*S. granarius* L.). Wartości współczynnika całkowitej aktywności deterentnej (*T*) cieczy jonowych **IIe–IIg** i **VIe–VIg** przedstawiono na rysunku 63. Dokładne wartości dla przeprowadzonych eksperymentów zamieszczono w aneksie (tabela A13). Wartość współczynnika *T* dla chininy w postaci wolnej zasady wyniosła 57, zatem zgodnie z doniesieniami literaturowymi^[227] związek ten charakteryzuje się działaniem deterentnym. Niemniej jednak ze względu na relatywnie niski poziom tego działania alkaloid ten został zaklasyfikowany jako antyfidant o średniej aktywności. Ponadto aktywność deterentna wzrastała wskutek przekształcenia chininy w formę cieczy jonowej w każdym z analizowanych przypadków. Różnica w wartości współczynnika *T* wynosiła od 7 (**VIe**) do 94 (**IIf**), a jej wartość była uzależniona od struktury kationu i anionu w analizowanej cieczy jonowej.



Rysunek 63. Wartości współczynnika całkowitej aktywności deterentnej (*T*) cieczy jonowych wobec wołka zbożowego (*S. granarius*) w porównaniu do chininy w postaci wolnej zasady. Wyniki oznaczone różnymi literami różnią się znacząco przy prawdopodobieństwie testowym równym 5%

Największą różnica w aktywności antyfidantnej badanych substancji związana była z długością podstawnika w kationie pochodzącym od chininy. Ciecze jonowe zawierające kation 1-butylochininy (**IIe–IIg**) nieoczekiwanie wykazały się zauważalnie lepszym działaniem (T od 102 do 151, czyli aktywność deterentna dobra do bardzo dobrej) w porównaniu do związków **VIe–VIg**, które zawierały kation 1-dodecylochininy (T od 64 do 93 czyli aktywność deterentna średnia). Było to zjawisko przeciwne do dotychczas obserwowanych zależności, z których można wnioskować, że dobrą lub

bardzo dobrą aktywność deterentną cieczy jonowych warunkuje obecność co najmniej 1 podstawnika alkilowego zawierającego minimum 8 atomów węgla.^[48,125,126] Występowanie odmiennej zależności w analizowanym przypadku może dowodzić wpływu struktury alkaloidu na narządy zmysłowe owadów. Planowane jest wykonanie dalszych badań, by potwierdzić graniczną długość łańcucha alkilowego w kationie 1-alkilochininy, powyżej której aktywność deterentna ulega ograniczeniu.

Rodzaj anionu również miał wpływ na aktywność deterentną badanych cieczy jonowych, choć nie tak wyraźny, jak długość podstawnika w kationie. Zaobserwowano, że ciecze jonowe zawierające anion IBA charakteryzuowały się najniższym poziomem aktywności deterentnej w grupie związków z tym samym kationem. Wprowadzenie anionu (*S*)-migdalanowego zamiast IBA skutkowało poprawą aktywności deterentnej o 29 w przypadku cieczy jonowej **VIg** oraz o 40 w przypadku **IIg**. Połączenie teofiliny z kationem 1-alkilochininy miało zróżnicowany skutek w zależności od budowy kationu. Ciecz jonowa **VIf** charakteryzowała się aktywnością porównywalną do jej odpowiednika z IBA (T = 66), natomiast związek **IIf** działał najlepiej ze wszystkich testowanych antyfidantów i jako jedyny charakteryzował się wobec chrząszczów wołka aktywnością bardzo dobrą (T = 151). Rezultat taki może być związany ze znaczną aktywnością deterentną samej teofiliny,^[125] która nie jest blokowana przez kation 1-butylochininy niezawierający długiego podstawnika alkilowego.

5.7. CIECZE JONOWE Z KATIONEM 1-ALKILOCHININY I ANIONEM INDOLILO-3-OCTANOWYM

5.7.1. Synteza indolilo-3-octanów 1-alkilochininy

Ze względu na aktywność biologiczną kationu 1-alkilochininy zdecydowano o połączeniu go z anionem indolilo-3-octanowym (IAA) celem uzyskania nowych cieczy jonowych będących stymulatorami rozwoju roślin. Podobnie jak w przypadku soli **IIe–IIg** i **VIe–VIg**, syntezy przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 4.2.7. W roli substratów użyto kwasu indolilo-3-octowego oraz bromków 1-alkilochininy zawierających podstawniki alkilowe o długości od 2 do 12 atomów węgla. Reakcje przedstawiono na rysunku 64.

Podobnie jak w przypadku poprzednich syntez z wykorzystaniem alkalicznej żywicy jonowymiennej, zaobserwowano wydajność zbliżoną do teoretycznej. Zjawisko

to wskazuje na wysoką efektywność przemywania zużytej żywicy na etapie jej oddzielania od roztworu wodorotlenku. Możliwe zatem było uzyskanie czystego produktu wskutek wprowadzenia do roztworu wodorotlenku IAA w stosunku stechiometrycznym. Długość podstawnika alkilowego w strukturze kationu 1-alkilochininy nie miała wpływu na wydajność reakcji wymiany jonowej. Rezultaty syntezy przedstawiono w tabeli 29.

Wszystkie uzyskane produkty były ciałami szklistymi barwy białej. Oznacza to, że za stan skupienia i lepkość uzyskanych produktów odpowiada najprawdopodobniej przede wszystkim kation 1-alkilochininy. Ponadto, podczas przechowywania cieczy jonowej **VIh** zaobserwowano zlepianie się szklistych cząstek w przejrzyste krople. Związek ten przechowywany był w ciemności i bez dostępu powietrza, należy zatem wykluczyć wpływ rozkładu anionu IAA na zmianę postaci cieczy jonowej.



Rysunek 65. Synteza cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy i anionem IAA

Wykonane widma ¹H i ¹³C NMR potwierdziły, że struktura chemiczna uzyskanych cieczy jonowych była zgodna z założoną. Opisy przeanalizowanych widm oraz przykładowe widma zamieszczono w aneksie (strony A31–A34 oraz rysunki A23 i A24). Na widmie węglowym zidentyfikowano charakterystyczne sygnały pochodzące

od atomów obecnych w anionie indolilo-3-octanowym, w tym pasma pochodzące od grupy metylenowej ($\delta = 35$ ppm), ugrupowania indolowego ($\delta = 110-140$ ppm) i grupy karboksylanowej ($\delta = 175$ ppm). Również na widmach protonowych zaobserwowano odpowiednie pasma pochodzące od ugrupowania metylenowego ($\delta = 3,4$ ppm) i atomów wodoru obecnych w grupie indolowej, wśród których charakterystyczny jest sygnał przy przesunięciu chemicznym 11,0 ppm pochodzący od grupy NH. Obecność wymienionych pasm stanowiła potwierdzenie udanej wymiany anionu bromkowego na indolilo-3-octanowy w wyniku przeprowadzonego procesu.

Ciecz jonowa	R	Wydajność [%]	Postać w 25°C
Ih	C_2H_5	99	ciało szkliste
IIh	C_4H_9	99	ciało szkliste
IIIh	C ₆ H ₁₃	99	ciało szkliste
IVh	C ₈ H ₁₇	100	ciało szkliste
Vh	$C_{10}H_{21}$	100	ciało szkliste
VIh	$C_{12}H_{25}$	99	ciało szkliste

 Tabela 29.
 Otrzymane ciecze jonowe z kationem 1-alkilochininy i anionem indolilo-3-octanowym

Należy podkreślić, że długość podstawnika alkilowego nie miała wyraźnego wpływu na zmianę przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od anionu, natomiast dla przesunięć chemicznych pochodzących od atomów wodoru w związkach **Ih–VIh** zaobserwowano podobne zmiany, jak w przypadku uprzednio opisanych związków **IIe–IIg** i **VIe–VIg** (p. podrozdział 5.6.). Analogicznie jak w przypadku wcześniej opisanych cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy i anionem organicznym można zatem wnioskować, że wprowadzenie jonu pochodzącego od naturalnego kwasu wywiera wpływ na otoczenie chemiczne atomów obecnych w pochodzącym od alkaloidu kationie.

5.7.2. Rozpuszczalność

Wyniki badania rozpuszczalności zestawiono w tabeli 30. Podobnie jak w przypadku wcześniej opisywanych cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy i anionem organicznym (**IIe–IIg** i **VIe–VIg**), wszystkie otrzymane indolilo-3-octany

charakteryzowały się dobrą rozpuszczalnością w większości analizowanych rozpuszczalników organicznych o wysokiej (metanol, DMSO, aceton) lub średniej (2-propanol, chloroform) polarności. Jedynie w acetonitrylu rozpuszczalność uzależniona była od długości podstawnika alkilowego w strukturze kationu 1-alkilochininy. Związek zawierający podstawnik etylowy (Ih) charakteryzował się słabym powinowactwem do acetonitrylu, ciecz jonowa z podstawnikiem butylowym (IIh) – średnim, natomiast związki zawierające w kationie podstawnik heksylowy lub dłuższy (IIIh-VIh) były w acetonitrylu dobrze rozpuszczalne. W przeciwieństwie do uprzednio analizowanych soli z kationem 1-alkilochininy długość podstawnika alkilowego nie wpływała natomiast na powinowactwo związków **Ih–VIh** do octanu etylu, w którym żaden z analizowanych indolilo-3-octanów nie wykazywał zauważalnej rozpuszczalności. Podobnie jak wcześniej ciecze jonowe z anionami indolilo-3-maślanowym, analizowane teofilinianowym oraz (S)-migdalanowym, uzyskane jonowe pochodne chininy zawierające anion indolilo-3-octanowy nie wykazywały rozpuszczalności w najsłabiej polarnych rozpuszczalnikach: toluenie oraz heksanie.

	IL	woda 9,0 ^a	metanol 6,6	DMSO 6,5	acetonitryl 6,2	aceton 5,1	2- propanol 4,3	octan etylu 4,3	chloroform 4,1	toluen 2,3	heksan 0,0
lh – + + – + + – + – –	Ih	_	+	+	_	+	+	_	+		_
IIh - + + ± + + - +	IIh	_	+	+	±	+	+	_	+	_	-
IIIh - + + + + + - +	IIIh	_	+	+	+	+	+	-	+	_	-
IVh - + + + + + - +	IVh	-	+	+	+	+	+	_	+	_	-
Vh - + + + + + - +	Vh	_	+	+	+	+	+	_	+	_	_
VIh - + + + + + - +	VIh	—	+	+	+	+	+	_	+	_	—

Tabela 30. Rozpuszczalność cieczy jonowych zawierających anion indolilo-3-octanowy

^a wskaźnik polarności wg Snydera; +, dobra rozpuszczalność (>10% ^m/_v); ±, ograniczona rozpuszczalność (3,3÷10% ^m/_v); -, słaba rozpuszczalność (<3,3% ^m/_v)

Wyniki analizy rozpuszczalności wskazywały, że szereg homologiczny badanych cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy charakteryzował się słabą rozpuszczalnością w najbardziej polarnym z badanych rozpuszczalników – wodzie. Niskie powinowactwo związków **Ih–VIh** do wody było rezultatem połączenia dwóch hydrofobowych jonów w strukturze jednej substancji chemicznej. Nie wszystkie sole 1-alkilochininy charakteryzowały się niską rozpuszczalnością w wodzie; w podrozdziale 5.6.2. wskazano, że związki zawierające kation 1-butylochininy oraz aniony charakteryzujące się wyższą hydrofilowością: teofilinianowy (**IIf**) oraz (*S*)-migdalanowy (**IIg**) cechowały się rozpuszczalnością przekraczającą 100 g na 1 dm³ wody. Brak rozpuszczalności analizowanych indolilo-3-octanów w wodzie wskazywał na ich znaczące

podobieństwo do 2 cieczy jonowych z anionem indolilo-3-maślanowym (**IIe**, **VIe**) scharakteryzowanych w rozdziale 5.6. Niskie powinowactwo do wody nie stanowi jednak przeszkody dla zastosowania związków **Ih–VIh** jako hormonów wzrostu roślin w formie roztworów wodnych, gdyż naturalne auksyny (w tym kwas indolilo-3-octowy) charakteryzują się aktywnością biologiczną już przy aplikacji w stężeniu na poziomie 0,01–1 mg/dm³.^[274]

5.7.3. Analiza termiczna

W tabeli 31 zestawiono rezultaty przeprowadzonych analiz skaningowej kalorymetrii różnicowej i analizy termograwimetrycznej. Analogicznie jak w przypadku większości uprzednio opisanych soli 1-alkilochininy z anionem organicznym, żaden z elementów analizowanego szeregu homologicznego **Ih–VIh** nie wykazywał temperatury topnienia ani temperatury krystalizacji w zakresie od -100 do 120°C. Dla związków **IIh**, **IIIh**, **Vh** i **VIh** zaobserwowano natomiast temperaturę zeszklenia; parametr ten przyjmował wartości od 40°C (**Vh**) do 60°C (**IIIh**) i nie wykazywał korelacji z długością podstawnika alkilowego obecnego w kationie 1-alkilochininy. Rezultaty przeprowadzonych analiz wskazywały ponadto, że indolilo-3-octany 1-butylochininy (**IIh**) oraz 1-dodecylochininy (**VIh**) charakteryzowały się wartościami temperatury zeszklenia niższymi odpowiednio o 11 i 10°C w porównaniu do indolilo-3-maślanów zawierających te same kationy (**IIe i VIe**).

Ciecz	$T_g^a [^{\circ}C]$	$T_{5\%}{}^{b}[^{\circ}C]$	$T_{50\%}{}^{c}[^{\circ}C]$
Ih		218	272
IIh	47	205	272
IIIh	60	215	293
IVh		217	304
Vh	40	220	321
VIh	49	220	329

Tabela 31. Wyniki analizy termicznej otrzymanych cieczy jonowych Ih–VIh

^a temperatura zeszklenia; ^b temperatura rozkładu 5% próbki; ^c temperatura rozkładu 50% próbki

Należy podkreślić, że wśród badanych cieczy jonowych produkty zawierające kation z podstawnikiem etylowym (**Ih**) oraz oktylowym (**IVh**) nie zaobserwowano przemiany fazowej. Fakt ten wskazuje, że kationy 1-alkilochininy zawierające wymienione podstawniki wpływały na strukturę cieczy jonowej w stopniu na tyle

znacznym, że przejście ze stanu szklistego do stanu ciekłego było utrudnione w badanym zakresie temperatur.

Na podstawie wyników analizy termograwimetrycznej wyznaczone zostały temperatury rozkładu 5% masy próbki (T_{5%}) oraz rozkładu połowy masy próbki (T_{50%}). Pomimo znaczących zmian długości łańcucha alkilowego w strukturze kationów cieczy jonowych **Ih–VIh** wartości parametru T_{5%} mieściły się w zakresie od 205 (**IIh**) do 220°C (**Vh**, **VIh**). Zbliżone wartości tego parametru zarejestrowano również dla innych pochodnych chininy z anionami naturalnymi (**IIe–IIg** i **VIe–VIg**). Relatywnie niewielki zakres zmiany temperatury rozkładu 5% masy próbki w szeregu homologicznym **Ih–VIh** oraz niższe wartości T_{5%} w porównaniu do bromków 1-alkilochininy wskazują, że w początkowych etapach degradacji indolilo-3-octanów 1-alkilochininy rozkładowi ulegają przede wszystkim ugrupowania obecne w anionie cieczy jonowej. Parametr T_{50%} przyjmował natomiast dla analizowanych związków wartości w znacznie szerszym zakresie: od 272 (**Ih** i **IIh**) do 329°C (**VIh**).

5.7.4. Analiza składu chemicznego roślin uprawnych

Pobór składników mineralnych przez rośliny jest związany z ich poprawnym wzrostem i rozwojem, natomiast w przypadku jadalnych roślin uprawnych zawartość tychże składników ma wpływ na wartość odżywczą w diecie człowieka. Zbadano zatem wpływ dodatku indolilo-3-octanów 1-alkilochininy Ih-VIh do pożywki hydroponicznej na zmiany zawartości makroelementów i mikroelementów pobranych przez rośliny sałaty siewnej w okresie wzrostu. Eksperyment przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w punkcie 4.3.13., a masę poszczególnych składników mineralnych w przeliczeniu na kilogram suchej masy materiału roślinnego podano w aneksie (Tabela A14). W oparciu o pozytywne wyniki poprzednich badań dotyczących aktywności cieczy jonowych zawierających w anionie regulator wzrostu,^[45] dla wszystkich obiektów doświadczalnych stałe, korzystne stężenie substancji przyjęto aktywnej w pożywce hydroponicznej: 0,5 mg anionu indolilo-3-octanowego na 1 dm³ pożywki. Wyniki doświadczenia porównano z rezultatami uzyskanymi dla obiektów, którym podawano pożywkę zawierającą IAA w postaci kwasu jako substancję czynną.

Na rysunku 66. przedstawiono skalę zmian zawartości poszczególnych składników mineralnych w suchym materiale roślinnym pochodzącym z części nadziemnych badanych roślin w odniesieniu do zawartości w obiektach kontrolnych.

Można było zaobserwować, że pobieranie przez roślinę IAA nie powodowało statystycznie znaczących różnic w zawartości większości składników mineralnych; zmiana zawartości azotu, fosforu, potasu, magnezu, sodu i żelaza mieściła się w zakresie od -15 do 15% zarówno dla testowanych związków **Ih–VIh**, jak i dla kwasu indolilo-3-octowego. Dla pozostałych pierwiastków (wapnia, manganu, cynku i miedzi) przynajmniej w przypadku jednego z obiektów doświadczalnych dodatek auksyny bądź jej soli wywołał znaczącą zmianę w porównaniu z układem kontrolnym. W przypadku żadnego z analizowanych pierwiastków nie zaobserwowano korelacji zmiany zawartości danego składnika z liczbą atomów węgla w podstawniku alkilowym w kationie 1-alkilochininy.



Rysunek 66. Zmiany zawartości mikroelementów i makroelementów w roślinach sałaty siewnej uprawianej z użyciem pożywki zawierającej IAA lub ciecze jonowe **Ih–VIh** w odniesieniu do roślin kontrolnych

Niedobór wapnia jest przyczyną poważnych zaburzeń fizjologicznych u sałaty i innych roślin uprawnych,^[275] dlatego też czynniki ograniczające zawartość tego pierwiastka mogą być bezpośrednią przyczyną efektów niepożądanych. Analiza roślin wykazała negatywny wpływ kwasu indolilo-3-octowego na zawartość wapnia w sałacie: dodatek tej substancji do pożywki skutkował największą redukcją zawartości wapnia (-26%) spośród wszystkich obiektów doświadczalnych. Analogiczny niekorzystny efekt zaobserwowano dla cieczy jonowej zawierającej podstawnik heksylowy (IIIh, -25%). Pięć spośród sześciu zastosowanych cieczy jonowych miało wyraźnie mniejszy negatywny wpływ na zawartość wapnia w porównaniu z substancją odniesienia: ciecze jonowe Ih i IVh obniżyły zawartość tego pierwiastka, lecz w mniejszym stopniu niż IIIh (odpowiednio -18 i -9%), natomiast rośliny poddane wpływowi IIh, Vh i VIh charakteryzowały się zawartością wapnia na poziomie obiektów kontrolnych. Należy podkreślić, że w żadnym z obiektów nie zaobserwowano podwyższonej zawartości wapnia w porównaniu do kontroli, zatem kation 1-alkilochininy najprawdopodobniej nie stymulował pobierania soli tego pierwiastka, a jedynie niwelował negatywny wpływ IAA.

IAA i jego sole powodują również znaczne obniżenie zawartości cynku w częściach nadziemnych sałaty, mogą zatem warunkować zaburzenia we wzroście liści. W wyniku zastosowania substancji odniesienia rośliny testowe charakteryzowały się zawartością cynku ponad dwukrotnie niższą (-56%) w porównaniu do obiektów kontrolnych. Podobny efekt miał miejsce w przypadku zastosowania cieczy jonowych zawierających w kationie podstawnik alkilowy krótszy niż 12 atomów węgla (**Ih–Vh**) – ich dodatek do pożywki skutkował redukcją zawartości cynku nawet o 64%. Ten negatywny efekt był jednak całkowicie hamowany, jeśli przeciwjonem anionu indolilo-3-octanowego był kation 1-dodecylochininy (**VIh**). W przypadku zastosowania tego związku rośliny testowe charakteryzowały się zawartością cynku porównywalną z roślinami testowymi (-3%). Analogicznie jak w przypadku analizy zawartości wapnia, oznacza to, że dobór odpowiedniego przeciwjonu w cieczy jonowej może hamować wpływ IAA powodujący ograniczanie pobierania soli cynku przez roślinę.

Działanie kwasu indolilo-3-octowego w formie niejonowej ma niewielki wpływ na zawartość soli manganu w roślinach sałaty; zawartość tego pierwiastka w suchej masie roślin poddanych działaniu IAA nie różniła się znacząco w porównaniu z obiektami kontrolnymi. Znaczących zmian nie zaobserwowano również w przypadku roślin wystawionych na działanie cieczy jonowych zawierających kationy z podstawnikami alkilowymi o średniej długości (**IIIh** i **IVh**, zmiana zawartości manganu odpowiednio o -3 i 9%) oraz cieczy jonowej z najdłuższym podstawnikiem alkilowym (**VIh**, -8%). Pozostałe ciecze jonowe miały wyraźnie pozytywny wpływ na pobór soli manganu przez rośliny sałaty: związki zawierające krótkie łańcuchy (**Ih** i **IIh**) spowodowały wzrost zawartości manganu w suchej masie roślin o około 15%, natomiast rośliny wystawione na działanie indolilo-3-octanu 1-decylochininy (**Vh**) zawierały o 24% więcej manganu niż obiekty kontrolne. Zmiany te są statystycznie istotne i dowodzą, że wprowadzenie cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy nie tylko osłabiało działanie substancji ograniczającej pobieranie soli mineralnych (co zaobserwowano w przypadku wapnia i cynku), ale również stymulowało pobieranie przez roślinę soli niektórych mikroelementów.

Dodatek IAA w formie kwasu w pożywce hydroponicznej nie ma znaczącego wpływu na zawartość miedzi w roślinach testowych. Istotnych statystycznie różnic w zawartości tego pierwiastka nie zaobserwowano ani dla preparatu odniesienia, ani dla 5 z 6 zastosowanych cieczy jonowych. Wyjątkiem była ciecz jonowa z kationem zawierającym podstawnik 1-butylowy (**IIh**), pod wpływem której skala pobierania przez rośliny soli miedzi z pożywki wzrosła o 67%. Tak znaczący przyrost zawartości mikroelementu wskazuje, że na efektywność pobierania przez roślinę konkretnych substancji mineralnych mają wpływ unikatowe oddziaływania biochemiczne z konkretnym kationem cieczy jonowej. W kontekście powyższego opisu można zatem wnioskować, że dobór kationu cieczy jonowej dodawanej do pożywki powinno się przeprowadzać w zależności od pożądanego udziału konkretnych składników mineralnych w roślinach.

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- W wyniku reakcji dimetylodiglikoloaminy lub chininy z 1-bromoalkanami otrzymano 2 szeregi homologiczne czwartorzędowych bromków amoniowych. Alkilowanie chininy wymagało dłuższego prowadzenia reakcji w łagodniejszych warunkach (DMSO, 35°C, 96 godz.) w porównaniu do dimetylodiglikoloaminy (acetonitryl, 80°C, 8 godz.) ze względu na podatność alkaloidu na degradację. W przeprowadzonych reakcjach założone produkty uzyskano z wysokimi wydajnościami: w zakresie od 92 do 98% w przypadku 7 bromków pochodzących od diglikoloaminy oraz od 82 do 92% w przypadku 6 bromków 1-alkilochininy. Niższe wydajności syntezy związków z kationem 1-alkilochininy wynikały z zastosowania dwustopniowej metody oczyszczania.
- Opracowano 2 metody syntezy cieczy jonowych: jednoetapową reakcję metatezy, w której czwartorzędowy bromek amoniowy łączono z solą potasową danego kwasu, bądź metodę dwuetapową, w której bromek przekształcano w wodorotlenek i zobojętniano odpowiednim kwasem. Użycie żywicy jonowymiennej w metodzie dwuetapowej pozwalało na uzyskanie produktów o wysokiej czystości, wolnych od zanieczyszczenia solą nieorganiczną. Zastosowanie tej metody umożliwiło otrzymanie czystych związków z wydajnościami przekraczającymi 99%.
- W reakcji wymiany anionu uzyskano 28 cieczy jonowych: 16 z kationem pochodzącym od diglikoloaminy oraz 12 z kationem pochodzącym od chininy. Aniony cieczy jonowych pochodziły od syntetycznych auksyn o aktywności herbicydowej (kwasu 4-chloro-2-metylofenoksyoctowego MCPA, kwasu (*R*)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowego MCPP-P lub kwasu 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowego dikamby) oraz od kwasów naturalnych (kwasu indolilo-3-masłowego, teofiliny, kwasu (*S*)-migdałowego lub kwasu indolilo-3-octowego).
- Pochodzące od diglikoloaminy ciecze jonowe zawierające jednakowy kation i różne aniony herbicydowe zastosowano do syntezy 20 układów wielokrotnych zawierających 2 lub 3 aniony herbicydowe. Uzyskano 11 podwójnych cieczy jonowych, w których stosunki molowe anionów odpowiadały udziałom herbicydów w mieszankach handlowych. Zsyntezowano również 9 podwójnych

cieczy jonowych z kationem heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym i anionami MCPA i dikamby o zmiennym udziale obydwu anionów herbicydowych.

- Produkty zawierające kationy pochodzące od diglikoloaminy i aniony MCPA lub MCPP-P miały w 25°C postać klarownych cieczy, natomiast sole dikamby były w temperaturze pokojowej lepkimi woskami. Wszystkie otrzymane podwójne ciecze jonowe miały postać ciekłą, niezależnie od obecności anionu dikamby. Natomiast pochodzące od chininy ciecze jonowe z anionami naturalnymi były w temperaturze 25°C sypkimi ciałami szklistymi, które po długotrwałym przechowywaniu zlepiały się w ciecz. Postać uzyskanych związków zależała zatem przede wszystkim od źródła ich kationu.
- Rezultaty analiz ¹H i ¹³C NMR potwierdziły poprawność struktury chemicznej syntezowanych związków. Obecność poszczególnych anionów w pojedynczych cieczach jonowych stwierdzono na podstawie analizy przykładowych sygnałów charakterystycznych na widmach protonowych: singlet, 4,2 ppm (anion MCPA); kwartet, 4,3 ppm (anion MCPP-P); singlet, 3,8 ppm (anion dikamby); 2 triplety, 2,1 i 2,6 ppm (anion indolilo-3-maślanowy); 2 singlety, 3,2 i 3,4 ppm (anion teofilinianowy), singlet, 4,5 ppm (anion (*S*)-migdalanowy) oraz singlet, 3,4 ppm (anion indolilo-3-octanowy).
- Na widmach ¹H NMR zaobserwowano również, że wymiana anionu bromkowego w solach z kationem 1-alkilochininy skutkuje zmianą przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od różnych atomów wodoru w kationie. Oznacza to, że anion naturalny oddziałuje z całą strukturą chemiczną kationu 1-alkilochininy, a nie tylko z ugrupowaniem zawierającym czwartorzędowy atom azotu. Podobnych przesunięć nie zaobserwowano dla cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym
- Analiza widm ¹H NMR podwójnych cieczy jonowych wykazała, że atomy wodoru w pozycji α do grupy karboksylanowej w anionach MCPA i MCPP-P ulegają znaczącemu odsłanianiu (nawet o 0,15 ppm w porównaniu do pojedynczych cieczy jonowych) w wyniku wzajemnych interakcji z innymi anionami chwastobójczymi. Zmiana przesunięcia chemicznego sygnału od tychże atomów wzrasta wykładniczo w miarę zwiększania się udziału innych jonów w wielokrotnej cieczy jonowej.

- Zarówno gęstość jak i współczynnik refrakcji niskotemperaturowych cieczy jonowych z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym i jednym anionem herbicydowym malały logarytmicznie wraz ze wzrostem długości podstawnika alkilowego w strukturze kationu. Gęstość podwójnych cieczy jonowych wynikała bezpośrednio z udziałów składników. Współczynnik refrakcji podwójnych cieczy jonowych przyjmował natomiast wartości niższe niż w przypadku wszystkich składowych cieczy jonowych z jednym anionem. Szklista postać wszystkich cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy uniemożliwiała analizę gęstości i współczynnika refrakcji.
- Lepkość pojedynczych cieczy jonowych ciekłych w temperaturze pokojowej zależała głównie od struktury chemicznej anionu i wzrastała w szeregu MCPA < MCPP-P < dikamba. Dla wszystkich badanych wielokrotnych cieczy jonowych zawierających w kationie łańcuch dłuższy niż dodecyl zaobserwowano natomiast lepkość wyraźnie niższą w porównaniu do wszystkich składowych pojedynczych cieczy jonowych.
- Większość otrzymanych cieczy jonowych była łatwo rozpuszczalna w rozpuszczalnikach organicznych o wysokiej bądź średniej polarności (metanolu, DMSO, acetonitrylu, acetonie, 2-propanolu). Największa różnica dotycząca rozpuszczalności cieczy jonowych z kationami pochodzącymi od diglikoloaminy lub chininy dotyczyła rozpuszczalności w wodzie. Wszystkie związki z kationem alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym miały wysokie powinowactwo do wody, podczas gdy jedynie 2 z 12 otrzymanych cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy rozpuszczały się w tym rozpuszczalniku.
- W zależności od rodzaju kationu uzyskane ciecze jonowe charakteryzowały się różnymi temperaturami zeszklenia. Wartość tego parametru dla związków z kationami pochodzącymi od diglikoloaminy mieściła się w zakresie od -48 do -24°C, natomiast dla cieczy jonowych z kationem 1-alkilochininy: od 28 do 63°C. Wyłącznie dla 2 związków: 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesanu heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowego i (*S*)-migdalanu 1-alkilochininy zaobserwowano temperatury topnienia i krystalizacji. Większość analizowanych cieczy jonowych traciła do 5% swojej masy przy ogrzewaniu do temperatury 200°C. Stabilność termiczna badanych produktów zależała przede wszystkim od struktury chemicznej anionu.

- Ciecze jonowe zawierające kation alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowy z podstawnikiem dłuższym niż butylowy cechowały się aktywnością powierzchniową typową dla kationowych surfaktantów. Wyznaczone w 25°C wartości krytycznego stężenia micelowania (CMC) oraz efektywności adsorpcji surfaktantu na powierzchni międzyfazowej (parametr pC₂₀) były ściśle zależne od długości podstawnika alkilowego w strukturze kationu. Syntezowane podwójne ciecze jonowe z anionami MCPA i MCPP-P lub MCPA i dikamby o zbliżonym udziale molowym obydwu anionów charakteryzowały się wyraźnie obniżonym CMC w porównaniu do wartości wynikającej ze stosunku molowego składników.
- Wszystkie pojedyncze ciecze jonowe z anionem syntetycznej auksyny wykazały aktywność chwastobójczą, można je zatem zaliczyć do herbicydowych cieczy jonowych. Ciecze jonowe zawierające w kationie podstawnik oktylowy bądź dłuższy cechowały się wyraźnie wyższą aktywnością biologiczną w porównaniu do preparatów odniesienia. Dla podwójnych cieczy jonowych z kationem heksadecylo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowym i anionami MCPA i dikamby zaobserwowano synergistyczny wzrost aktywności herbicydowej, jeśli udział molowy składnika z anionem dikamby nie przekraczał 0,2. Zastosowanie strategii syntezy podwójnych cieczy jonowych umożliwia zatem znaczące polepszenie działania chwastobójczego bez zwiększania dawki substancji aktywnej.
- Ciecze jonowe z kationem 1-butylochininy lub 1-dodecylochininy i anionami naturalnymi cechowały się aktywnością antyfidantną wobec dorosłych osobników wołka zbożowego. Nieoczekiwanie sole zawierające w kationie dłuższy (dodecylowy) podstawnik charakteryzowały się średnią aktywnością porównywalną do działania chininy w postaci wolnej zasady, natomiast związki zawierające podstawnik butylowy hamowały żerowanie chrząszczy nawet trzykrotnie efektywniej. Charakterystyka ta wskazuje na unikatowy wpływ kationu pochodzącego od chininy na aktywność biologiczną otrzymanych produktów. Najlepsze działanie wykazał teofilinian 1-butylochininy, dla którego wartość współczynnika aktywności deterentnej wyniosła 151. Związek ten został sklasyfikowany jako bardzo dobry antyfidant.

- Zastosowanie soli 1-alkilochininy z anionem indolilo-3-octanowym jako dodatek do pożywki w uprawie hydroponicznej sałaty siewnej ma korzystny wpływ na zawartość niektórych pierwiastków składowych w suchej masie rośliny. Zastosowanie pochodnej oktylowej stymuluje pobór manganu o około 25% w porównaniu do kontroli i układu odniesienia, dodatek pochodnej butylowej zwiększa zawartość miedzi w roślinach o 67% w porównaniu do kontroli, a użycie indolilo-3-octanu 1-dodecylochininy hamuje negatywny wpływ kwasu indolilo-3-octowego na pobór cynku. Oznacza to, że poprzez dobór długości podstawnika alkilowego w kationie 1-alkilochininy można wywierać określony wpływ na skład chemiczny roślin uprawnych.
- W toku realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej w wyniku wysoce efektywnych syntez uzyskano 13 czwartorzędowych bromków amoniowych i 48 nowych, aktywnych biologicznie cieczy jonowych z kationem o strukturze analogicznej do choliny lub chininy. Możliwe jest uzyskanie cieczy jonowej o korzystnych z technologicznego punktu widzenia właściwościach fizykochemicznych (ciekły stan skupienia, niska gęstość i lepkość, wysoka aktywność powierzchniowa) na drodze doboru odpowiedniego kationu i anionu.
- Wszystkie otrzymane związki cechują się założoną aktywnością biologiczną, są to zatem ciecze jonowe 3. generacji. Dodatkowo zaobserwowano, że podejście polegające na syntezie cieczy jonowych zawierających więcej niż anion pozwala na uzyskanie szeregu nieoczekiwanych zmian właściwości fizycznych, chemicznych i biologicznych, które zwiększają potencjał aplikacyjny nowych układów.

7. LITERATURA

- 1. T. Welton, Biophys. Rev. 2018, 10, 691–706.
- 2. J. S. Wilkes, Green Chem. 2002, 4, 73–80.
- A. Zając, A. Szpecht, A. Szymańska, D. Zieliński, O. Stolarska, M. Smiglak, H. Maciejewski, *New J. Chem.* 2020, 44, 12274–12288.
- 4. J. Pernak, T. Rzemieniecki, K. Materna, CHEMIK 2016, 70, 471–480.
- 5. S. Everts, Chem. Eng. News 2013, 91, 28–29.
- 6. J. Robinson, R. A. Osteryoung, J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 323–327.
- J. A. Boon, J. A. Levisky, J. L. Pflug, J. S. Wilkes, J. Org. Chem. 1986, 51, 480–483.
- 8. J. S. Wilkes, ECS Trans. 2007, 3, 3–7.
- 9. S. K. Poole, P. H. Shetty, C. F. Poole, Anal. Chim. Acta 1989, 218, 241–264.
- 10. J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 965–967.
- P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Inorg. Chem.* 1996, 35, 1168–1178.
- 12. M. J. Earle, K. R. Seddon, Pure Appl. Chem. 2000, 72, 1391–1398.
- 13. J. D. Holbrey, K. R Seddon, Clean Prod. Proc. 1999, 1, 223–236.
- 14. M. Freemantle, Chem. Eng. News 1998, 76, 32–37.
- 15. K. R. Seddon, J. Chem. Tech. Biotechnol. 1997, 68, 351–356.
- 16. T. Welton, Chem. Rev. 1999, 99, 2071–2084.
- J. G. Huddleston, H. D. Willauer, R. P. Swatloski, A. E. Visser, R. D. Rogers, Chem. Commun. 1998, 1765–1766.
- R. P. Swatloski, S. K. Spear, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4974–4975.
- 19. R. D. Rogers, K. R. Seddon, S. V. Volkov, Nato Science Series II, 2003, 92.
- 20. N. V. Plechkova, K. R. Seddon, Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 123–150.
- 21. A. Brandt, J. Gräsvik, J. P. Jallett, T. Welton, Green Chem. 2013,15, 550-583.
- S. Zeng, X. Zhang, L. Bai, X. Zhang, H. Wang, J. Wang, D. Bao, M. Li, X. Liu, S. Zhang, *Chem. Rev.* 2017, 117, 9625–9673.
- 23. T. Itoh, Chem. Rev. 2017, 117, 10567–10607.
- 24. P. Nancarrow, H. Mohammed, ChemBioEng Rev. 2017, 4, 106–119.
- 25. J. H. Davis Jr., K. J. Forrester, T. Merrigan, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8955-8958.
- 26. J. Pernak, K. Sobaszkiewicz, I. Mirska, Green Chem. 2003, 5, 52–56.

- 27. J. Pernak, I. Goc, I. Mirska, Green Chem. 2004, 6, 323–329.
- W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis Jr., R. D. Rogers, *New J. Chem.* 2007, *31*, 1429–1436.
- R. Ferraz, L. C. Branco, C. Prudêncio, J. P. Noronha, Ž. Petrovski, *ChemMedChem* 2011, 6, 975–985.
- P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- A. P. Abbott, G. Frisch, K. S. Ryder, Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A: Inorg. Chem. 2008, 104, 21–45.
- 32. J. Xiao, G. Chen, N. Li, *Molecules* 2018, 23, nr 1765.
- 33. H. Zhao, S. Xia, P. Ma, J. Chem. Tech. Biotechnol. 2005, 80, 1089–1096.
- 34. Z. Chen, S. Zhang, *Extraction of heavy metal ions using ionic liquids* w: *Encyclopedia of ionic liquids*, S. Zhang (red.), Springer, Singapur, **2019**.
- N. V. Plechkova, K. R. Seddon, *Ionic liquids: "designer" solvents for green chemistry* w: *Methods and reagents for green chemistry: An Introduction*, P. Tundo, A. Perosa, F. Zecchini (red.), John Wiley & Sons, Inc., 2007.
- 36. B. Dong, N. Li, L. Zheng, L. Yu, T. Inore, *Langmuir* 2007, 23, 4178–4182.
- 37. P. D. Galgano, O. A. El Seoud, J. Colloid Interface Sci. 2010, 345, 1–11.
- 38. C. Schröder, Topics Curr. Chem. 2017, 375, nr 25.
- 39. V. G. da Silva, R. J. S. de Castro, Int. J. Biol. Macromol. 2018, 114, 124–129.
- 40. J. Sommer, S. Fister, T. Gundolf, B. Bromberger, P.-J. Mester, A. K. Witte, R. Kalb,
 P. Rossmanith, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, *19*, 790–803.
- 41. J. N. Pendleton, B. F. Gilmore, Int. J. Antimicrob. Agents 2015, 46, 131-139.
- 42. T. Rzemieniecki, D. Gwiazdowska, K. Rybak, K. Materna, K. Juś, J. Pernak, ACS Sustainable Chem. Eng. 2019, 7, 15053–15063.
- J. Pernak, A. Syguda, D. Janiszewska, K. Materna, T. Praczyk, *Tetrahedron* 2011, 67, 4838–4844.
- M. Smiglak, P. Lewandowski, R. Kukawka, M. Budziszewska, K. Krawczyk, A. Obrępalska-Stęplowska, H. Pospieszny, ACS Sustainable Chem. Eng. 2017, 5, 4197–4204.
- D. K. Kaczmarek, T. Kleiber, L. Wenping, M. Niemczak, Ł. Chrzanowski, J. Pernak, ACS Sustainable Chem. Eng. 2020, 8, 1591–1598.

- 46. J. Pernak, A. Syguda, I. Mirska, A. Pernak, J. Nawrot, A. Prądzyńska, S. T. Griffin, R. D. Rogers, *Chem. Eur. J.* 2007, *13*, 6817–6827.
- 47. C. J. Perez, A. Tata, M. L. de Campos, C. Peng, D. R. Ifa, J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2017, 28, 1136–1148.
- W. Stachowiak, T. Rzemieniecki, T. Klejdysz, J. Pernak. M. Niemczak, New J. Chem. 2020, 44, 7017–7028.
- 49. H. Choudhary, K. Li, R. D. Rogers, Active pharmaceutical ingredient ionic liquid: a new platform for the pharmaceutical industry w: Encyclopedia of ionic liquids, S. Zhang (red.), Springer, Singapur, 2019.
- 50. S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, G. Stephenson, *Solid-State Chemistry of Drugs*, West Lafayette Inc. SSCI, **1999**.
- M. Niemczak, T. Rzemieniecki, Ł. Sobiech, G. Skrzypczak, T. Praczyk, J. Pernak, J. Mol. Liq. 2019, 276, 431–440.
- J. Stoimenovski, D. R. MacFarlane, K. Bica, R. D. Rogers, *Pharm. Res.* 2010, 27, 521–526.
- 53. J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 859–866.
- 54. J. L. Shamshina, S. P. Kelley, G. Gurau, R. D. Rogers, Nature 2015, 528, 188-189.
- 55. C. Danel, G. Peytavin, R. Moh, Int. J. STD AIDS, 2006, 17, 784-785.
- M. Shadid, G. Gurau, J. L. Shamshina, B.-C. Chuang, S. Hailu, E. Guan, S. K. Chowdhury, J.-T. Wu, S. A. A. Rizvi, R. J. Griffin, R. D. Rogers, *Med. Chem. Commun.* 2015, *6*, 1837–1841.
- 57. P. H. Stahl, C. G. Wermuth, *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*, VHCA, Zürich, Switzerland and Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**.
- 58. K. S. Egorova, V. P. Ananikov, J. Mol. Liq., 2018, 272, 271-300.
- K. S. Egorova, M. M. Seitkalieva, A. V. Posvyatenko, V. N. Khrustalev, V. P. Ananikov, ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 1099–1104.
- 60. K. S. Egorova, E. G. Gordeev, V. P. Ananikov, Chem. Rev. 2017, 117, 7132-7189.
- J. M. M. Araujo, C. Florindo, A. B. Pereiro, N. S. M. Vieira, A. A. Matias, C. M. M. Duarte, L. P. N. Rebelo, I. M. Marrucho, *RSC Adv.* 2014, *4*, 28126–28132.
- 62. A. Balk, J. Wiest, T. Widmer, B. Galli, U. Holzgrabe, L. Meinel, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *94*, 73–82.

- 63. S. N. Black, E. A. Collier, R. J. Davey, R. J. Roberts, J. Pharm Sci., 2007, 96, 1053–1068.
- Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, *Int. J. Pharm.* 2011, 420, 1–10.
- E. Hernando, V. Capurro, C. Cossu, M. Fiore, M. García-Valverde, V. Soto-Cerrato, R. Pérez-Tomás, O. Moran, O. Zegarra-Moran, R. Quesada, *Sci. Rep.* 2018, 8, nr 2608.
- 66. A. Balk, T. Widmer, J. Wiest, H. Bruhn, J.-C. Rybak, P. Matthes, K. Müller-Buschbaum, A. Sakalis, T. Lühmann, J. Berghausen, U. Holzgrabe, B. Galli, L. Meinel, *Pharm. Res.* 2015, *32*, 2154–2167.
- H. Zhao, S. S. Holmes, G. A. Baker, S. Challa, H. S. Bose, Z. Song, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2012, 27, 715–721.
- J. L. Shamshina, O. A. Cojocaru, S. P. Kelley, K. Bica, S. P. Wallace, G. Gurau, R. D. Rogers, ACS Omega 2017, 2, 3483–3493.
- F. Alves, F. S. Oliveira, B. Schröder, C. Matos, I. M. Marrucho, J. Pharm. Sci. 2013, 102, 1504–1512.
- 70. A. Balk, U. Holzgrabe, L. Meinel, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015, 94, 291-304.
- C. Samorì, D. Malferrari, P. Valbonesi, A. Montecavalli, F. Moretti, P. Galletti,
 G. Sartor, E. Tagliavini, E. Fabbri, A. Pasteris, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2010, 73, 1456–1464.
- 72. A. Latała, M. Nędzi, P. Stepnowski, Green Chem. 2009, 11, 1371-1376.
- T. Liu, L. Zhu, H. Xie, J. Wang, J. Wang, F. Sun, F. Wang, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2014, 21, 3936–3945.
- 74. M. M. Bailey, M. B. Townsend, P. L. Jernigan, J. Sturdivant, W. L. Hough-Troutman, J. F. Rasco, R. P. Swatloski, R. D. Rogers, R. D. Hood, *Green Chem.* 2008, 10, 1213–1217.
- J. I. Santos, A. M. M. Gonçalves, J. L. Pereira, B. F. H. T. Figueiredo, F. A. e Silva,
 J. A. P. Coutinho, S. P. M. Ventura, F. Gonçalves, *Green Chem.* 2015, 17, 4657–4668.
- 76. E.-C. Oerke, J. Agric. Sci. 2006, 144, 31-43.
- 77. M. Biziuk, Pestycydy wystepowanie, oznaczanie i unieszkodliwianie, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa, 2001.
- A. Zając, R. Kukawka, A. Pawłowska-Zygarowicz, O. Stolarska, M. Smiglak, Green Chem. 2018, 20, 4764–4789.

- R. S. Mackenzie, I. McManus, V. Harrison, O. Mason, *Crit. Rev. Toxicol.* 2013, 43, 21–44.
- S. E. Starks, J. A. Hoppin, F. Kamel, C. F. Lynch, M. P. Jones, M. C. Alavanja, D. P. Sandler, F. Gerr, *Environ. Health Perspect.* 2012, *120*, 515–520.
- C. M. Kennedy, E. Lonsdorf, M. C. Neel, N. M. Williams, T. H. Ricketts,
 R. Winfree, R. Bommarco, C. Brittain, A. L. Burley, D. Cariveau,
 L. G. Carvalheiro, N. P. Chacoff, S. A. Cunningham, B. N. Danforth,
 J.-H. Dudenhöffer, E. Elle, H. R. Gaines, L. A. Garibaldi, C. Gratton, A. Holzschuh,
 R. Isaacs, S. K. Javorek, S. Jha, A. M. Klein, K. Krewenka, Y. Mandelik,
 M. M. Mayfield, L. Morandin, L. A. Neame, M. Otieno, M. Park, S. G. Potts,
 M. Rundlöf, A. Saez, I. Steffan-Dewenter, H. Taki, B. F. Viana, C. Westphal,
 J. K. Wilson, S. S. Greenleaf, C. Kremen, *Ecol. Lett.* 2013, 16, 584–599.
- 82. D. Goulson, Nature 2014, 511, 295–296.
- 83. C. Poll, H. Pagel, M. Devers-Lamrani, F. Martin-Laurent, J. Ingwersen, T. Streck,
 E. Kandeler, *Soil Biol. Biochem.* 2010, 42, 1879–1887.
- 84. J. Villaverde, M. Kah, C. D. Brown, Pest Manage. Sci. 2008, 64, 703-710.
- M. A. Rippy, A. Deletic, J. Black, R. Aryal, J.-L. Lampard, J. Y.-M. Tang, D. McCarthy, P. Kolotelo, J. Sidhu, W. Gernjak, *Water Res.* 2017, 115, 245–255.
- N. E. Glozier, J. Struger, A. J. Cessna, M. Gledhill, M. Rondeau, W. R. Ernst, M. A. Sekela, S. J. Cagampan, E. Sverko, C. Murphy, J. L. Murray, D. B. Donald, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2012, 19, 821–834.
- Y. Yao, L. Tuduri, T. Harner, P. Blanchard, D. Waite, L. Poissant, C. Murphy, W. Belzer, F. Aulagnier, Y.-F. Li, E. Sverko, *Atmos. Environ.* 2006, 40, 4339–4351.
- J. Pernak, D. K. Kaczmarek, T. Rzemieniecki, M. Niemczak, Ł. Chrzanowski, T. Praczyk, J. Agric. Food Chem. 2020, 68, 4588–4594.
- J. Pernak, M. Niemczak, Ł. Chrzanowski, Ł. Ławniczak, P. Fochtman, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 12012–12021.
- J. Pernak, K. Czerniak, M. Niemczak, Ł. Chrzanowski, Ł. Ławniczak, P. Fochtman,
 K. Marcinkowska, T. Praczyk, *New J. Chem.* 2015, *39*, 5715–5724.
- J. E. Balmer, A. D. Morris, H. Hung, L. Jantunen, K. Vorkamp, F. Rigét, M. Evans, M. Houde, D. C. G. Muir, *Emerg. Contam.* 2019, 5, 70–88.
- K. Bica, L. R. Cooke, P. Nugent, C. Rijksen, R. D. Rogers, *Green Chem.* 2011, 13, 2344–2346.

- J. Pernak, M. Smiglak, S. T. Griffin, W. L. Hough, T. B. Wilson, A. Pernak, J. Zabielska-Matejuk, A. Fojutowski, K. Kita, R. D. Rogers, *Green Chem.* 2006, 8, 798–806.
- 94. R. P. Oliver, H. G. Hewitt, Fungicides in Crop Protection, CABI, 2014.
- J. Pernak, B. Markiewicz, B. Łęgosz, F. Walkiewicz, R. Gwiazdowski, T. Praczyk, RSC Adv. 2015, 5, 9695–9702.
- 96. B. Markiewicz, B. Łęgosz, R. Kordala-Markiewicz, F. Walkiewicz,
 R. Gwiazdowski, K. Kubiak, T. Praczyk, *Przem. Chem.* 2013, 92, 1636–1639.
- 97. H. Kraehmer, A. van Almsick, R. Beffa, H. Dietrich, P. Eckes, E. Hacker, R. Hain,
 H. J. Strek, H. Stuebler, L. Willms, *Plant Physiol.* 2014, *166*, 1132–1148.
- 98. C. M. Benbrook, Environ. Sci. Eur., 2016, 28, nr 3.
- M. Stankiewicz-Kosyl, A. Synowiec, M. Haliniarz, A. Wenda-Piesik,
 K. Domaradzki, D. Parylak, M. Wrochna, E. Pytlarz, D. Gala-Czekaj,
 K. Marczewska-Kolasa, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *Agronomy* 2020, *10*, nr 874.
- 100. C. E. Whitcomb, Toxicol. Ind. Health 1999, 15, 232-240.
- J. Pernak, M. Niemczak, R. Giszter, J. L. Shamshina, G. Gurau, O. A. Cojocaru, T. Praczyk, K. Marcinkowska, R. D. Rogers, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2014, 2, 2845–2851.
- H. Choudhary, J. Pernak, J. L. Shamshina, M. Niemczak, R. Giszter, Ł. Chrzanowski, T. Praczyk, K. Marcinkowska, O. A. Cojocaru, R. D. Rogers, ACS Sustainable Chem. Eng. 2017, 5, 6261–6273.
- 103. J. Pernak, M. Niemczak, J. L. Shamshina, G. Gurau, G. Głowacki, T. Praczyk,
 K. Marcinkowska, R. D. Rogers, J. Agric. Food Chem. 2015, 63, 3357–3366.
- 104. R. Kordala-Markiewicz, H. Rodak, B. Markiewicz, F. Walkiewicz, A. Sznajdrowska, K. Materna, K. Marcinkowska, T. Praczyk, J. Pernak, *Tetrahedron* 2014, 70, 4784–4789.
- 105. O. A. Cojocaru, J. L. Shamshina, G. Gurau, A. Syguda, T. Praczyk, J. Pernak, R. D. Rogers, *Green Chem.* 2013, 15, 2110–2120.
- 106. J. Zhu, G. Ding, Y. Liu, B. Wang, W. Zhang, M. Guo, Q. Geng, Y. Cao, *Chem. Eur. J.* 2015, 279, 472–477.
- 107. G. Tang, B. Wang, G. Ding, W. Zhang, Y. Liang, C. Fan, H. Dong, J. Yang,
 D. Kong, Y. Cao, *Sci. Total Environ.* 2018, 616–617, 128–134.
- J. Pernak, R. Giszter, A. Biedziak, M. Niemczak, R. Olszewski, K. Marcinkowska, T. Praczyk, J. Agric. Food Chem. 2017, 65, 260–269.

- J. Pernak, M. Niemczak, K. Materna, K. Żelechowski, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *RSC Adv.*, 2016, 6, 7330–7338.
- W. Wilms, M. Woźniak-Karczewska, A. Syguda, M. Niemczak, Ł. Ławniczak, J. Pernak, R. D. Rogers, Ł. Chrzanowski, J. Agric. Food Chem. 2020, 68, 10456–10488.
- M. Niemczak, Ł. Chrzanowski, T. Praczyk, J. Pernak, New J. Chem. 2017, 41, 8066–8077.
- M. Niemczak, R. Giszter, K. Czerniak, K. Marcinkowska, F. Walkiewicz, *RSC Adv.* 2015, 5, 15487–15493.
- J. Pernak, M. Niemczak, K. Zakrocka, T. Praczyk, *Tetrahedron* 2013, 69, 8132–8136.
- 114. J. Pernak, B. Markiewicz, A. Zgoła-Grześkowiak, Ł. Chrzanowski,
 R. Gwiazdowski, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *RSC Adv.* 2014, *4*, 39751–39754.
- K. Czerniak, R. Gwiazdowski, K. Marcinkowska, J. Pernak, *Chem. Pap.* 2020, 74, 261–271.
- 116. K. Marcinkowska, T. Praczyk, M. Gawlak, M. Niemczak, J. Pernak, *Crop Prot.* 2017, 98, 85–93.
- 117. D. Czuryszkiewicz, A. Maćkowiak, K. Marcinkowska, A. Borkowski,
 Ł. Chrzanowski, J. Pernak, *ChemPlusChem* 2019, 84, 268–276.
- C. A. Deutsch, J. J. Tewskbury, M. Tigchelaar, D. S. Battisti, S. C. Merrill, R. B. Huey, R. L. Naylor, *Science* 2018, *361*, 916–919.
- 119. J. Nawrot, J. Harmatha, Phytochem. Rev. 2012, 11, 543–566.
- 120. F. P. Drijfhout, E. D. Morgan, *Terrestrial Natural Products as Antifeedants*w: *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, H.-W. Liu,
 L. Mander (red.), Elsevier Ltd. **2010**, pp. 457–501.
- 121. K. Sanderson, Nature, 2007, 448, 630-631.
- 122. J. Pernak, J. Nawrot, M. Kot, B. Markiewicz, M. Niemczak, *RSC Adv.* 2013, *3*, 25019–25029.
- 123. D. K. Kaczmarek, K. Czerniak, T. Klejdysz, Chem. Pap. 2018, 72, 2457–2466.
- 124. J. Pernak, K. Wasiński, T. Praczyk, J. Nawrot, A. Cieniecka-Rosłonkiewicz,
 F. Walkiewicz, K. Materna, *Sci. China Chem.* 2012, 55, 1532–1541.
- B. Markiewicz, A. Sznajdrowska, Ł. Chrzanowski, Ł. Ławniczak,
 A. Zgoła-Grześkowiak, K. Kubiak, J. Nawrot, J. Pernak, *New J. Chem.* 2014, 38, 3146–3153.

- M. Niemczak, D. K. Kaczmarek, T. Klejdysz, D. Gwiazdowska, K. Marchwińska,
 J. Pernak, ACS Sustainable Chem. Eng. 2019, 7, 1072–1084.
- 127. T. Klejdysz, B. Łęgosz, D. Czuryszkiewicz, K. Czerniak, J. Pernak, ACS Sustainable Chem. Eng. 2016, 4, 6543–6550.
- 128. P. Lewandowski, R. Kukawka, H. Pospieszny, M. Smiglak, New J. Chem. 2014, 38, 1372–1375.
- M. Smiglak, R. Kukawka, P. Lewandowski, H. Pospieszny, *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 3565–3568.
- 130. B. L. Gadilohar, G. S. Shankarling, J. Mol. Liq. 2017, 227, 234–261.
- 131. A. Strecker, Justus Liebigs Ann. Chem. 1849, 70, 149–197.
- 132. A. Strecker, Justus Liebigs Ann. Chem. 1862, 123, 353–360.
- 133. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA J. 2016, 14, nr e04484.
- 134. H. Barnes, J. R. P. O'Brien, V. Reader, Biochem. J. 1932, 26, 2035-2040.
- 135. S. H. Zeisel, Ann. Nutr. Metab. 2012, 61, 254–258.
- 136. R. E. Kirk et al., *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, tom 6 (4. ed.).John Wiley & Sons, Inc., **2000**, pp. 100–102.
- 137. W. Wang, J. Zhu, G. Tang, H. Huo, W. Zhang, Y. Liang, H. Dong, J. Yang, Y. Cao, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 827–833.
- J. Pernak, K. Czerniak, M. Niemczak, Ł. Ławniczak, D. K. Kaczmarek,
 A. Borkowski, T. Praczyk, ACS Sustainable Chem. Eng. 2018, 6, 2741–2750.
- K. B. Wróblewska, S. Plewa, P. Dereziński, I. Muszalska-Kolos, *Molecules* 2020, 25, nr 51.
- 140. A. Jordan, N. Gathergood, Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 8200-8237.
- 141. P. K. Kumar, M. Bisht, P. Venkatesu, I. Bahadur, E. E. Ebenso, J. Phys. Chem. B 2018, 122, 10435–10444.
- 142. R. Li, Y. Zhao, Z. Li, Y. Wu, J. Wang, Z. Liu, Sci China Chem. 2019, 62, 256–261.
- 143. S. Bhattacharyya, A. Filippov, F. U. Shah, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017, 19, 31216–31226.
- 144. Q.-P. Liu, X.-D. Hou, N. Li, M.-H. Zong, Green Chem. 2012, 14, 304-307.
- 145. R. D. Rogers, D. T. Daly, G. Gurau, D. MacFarlane, J. Turanjanin, P. M. Dean, J. L. Scott, K. Bica, K. R. Seddon, patent WO2010/78300, 2010.
- 146. Y. Pei, J. Zhang, X. Song, M. Zhao, J. Wang, Sep. Sci. Technol. 2015, 50, 1641–1646.

- 147. T. Söderlund, J.-M. I. Alakoskela, A. L. Pakkanen, P. K. J. Kinnunen, *Biophys. J.* 2003, 85, 2333–2341.
- M. Niemczak, A. Biedziak, K. Czerniak, K. Marcinkowska, *Tetrahedron* 2017, 73, 7315–7325.
- J. Pernak, B. Łęgosz, T. Klejdysz, K. Marcinkowska, J. Rogowski, D. Kurasiak-Popowska, K. Stuper-Szablewska, *RSC Adv.* 2018, 8, 28676–28683.
- P. Nockemann, B. Thijs, K. Driesen, C. R. Janssen, K. van Hecke, L. van Meervelt,
 S. Kossmann, B. Kirchner, K. Binnemans, J. Phys. Chem. B 2007, 111, 5254–5263.
- 151. R. S. Vardanyan, V. J. Hruby, Synthesis of essential drugs, Elsevier Science, 2006.
- 152. P. M. Ueland, J. Inherit. Metab. Dis. 2011, 34, 3–15.
- 153. W. Zhao, X. Chi, H. Li, J. He, J. Long, Y. Xu, S. Yang, Green Chem. 2019, 21, 567–577.
- 154. M. F. Volia, E. E. Tereshatov, M. Boltoeva, C. M. Folden, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2527–2537.
- 155. T. V. Hoogerstraete, B. Onghena, K. Binnemans, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 21353–21377.
- T. Mori, K. Takao, K. Sasaki, T. Suzuki, T. Arai, Y. Ikeda, Sep. Pur. Technol. 2015, 155, 133–138.
- 157. B. Onghena, K. Binnemans, Ind. Eng. Chem. Res. 2015, 54, 1887–1898.
- C. Deferm, J. Luyten, H. Oosterhof, J. Fransaer, K. Binnemans, *Green Chem.* 2018, 20, 412–424.
- 159. A. Zhu, R. Liu, C. Du, L. Li, RSC Adv. 2017, 7, 6679-6684.
- D. K. Kaczmarek, T. Rzemieniecki, K. Marcinkowska, J. Pernak, J. Ind. Eng. Chem. 2019, 78, 440–447.
- 161. W. Jiang, L. Dong, W. Liu, T. Guo, H. Li, S. Yin, W. Zhu, H. Li, *Chem. Eng. Process* 2017, 115, 34–38.
- 162. K. Czerniak, A. Biedziak, K. Krawczyk, J. Pernak, *Tetrahedron* 2016, 72, 7409–7416.
- 163. A. Zhu, R. Liu, L. Li, L. Li, L. Wang, J. Wang, Catal. Today 2013, 200, 17–23.
- 164. Y. Pei, J. Ru, K. Yao, L. Hao, Z. Li, H. Wang, X. Zhu, J. Wang, *Chem. Commun.*2018, 54, 6260–6263.
- 165. M. Tischer, G. Pradel, K. Ohlsen, U. Holzgrabe, *ChemMedChem* 2012, 7, 22–31.
- 166. O. Zavgorodnya, J. L. Shamshina, M. Mittenthal, P. D. McCrary, G. P. Rachiero, H. M. Titi, R. D. Rogers, *New J. Chem.* 2017, *41*, 1499–1508.

- 167. A. K. Chaturvedi, N. G. S. Rao, B. V. Rama Sastry, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980, 54, 265–275.
- 168. H. W. Leung, S. W. Frantz, B. Ballantyne, Food Chem. Toxicol. 2002, 40, 1033–1040.
- 169. B. Rattay, W. Rettig, *Pharmazie* 1997, 52, 676–679.
- 170. M. A. Pacheco, S. Kaganoi, G. T. Rochelle, Chem. Eng. Sci. 2000, 55, 5125-5140.
- 171. M. Krull, R. Morschhaeuser, P. Klug, A. Lerch, C. Kayser, H. Ritter, S. Schmitz, patent US2010/0010244, **2010**.
- 172. S. M. Shaban, A. S. Fouda, S. M. Rashwan, H. E. Ibrahim, M. F. El-Bhrawy, J. Mol. Liq. 2016, 221, 224–234.
- 173. A. S. Fouda, S. M. Rashwan, S. M. Shaban, H. E. Ibrahim, M. F. El-Bhrawy, *Egypt. J. Pet.* 2018, 27, 295–306.
- 174. M. Torii, M. Usui, S. Yamazaki, patent JP2011153110A, 2011.
- 175. J. Pernak, I. Kędzia, M. Niemczak, patent PL 230763, 2018.
- 176. D. J. C. Constable. M. Gonzalez, S. A. Morton, *Towards more sustainable chemical engineering processes: integrating sustainable and green chemistry into the engineering design process* w: *Sustainability in the design, synthesis and analysis of chemical engineering processes*, G. R. Mercado, H. Cabezas (red.), Elsevier, 2016.
- 177. J. Ziegler, P. J. Facchini, Annu. Rev. Plant Biol. 2008, 59, 735–769.
- 178. C. F. W. Meissner, J. Chem. Phys. 1819, 25, 377-381.
- 179. M. Wink, A short history of alkaloids w: Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications, M. F. Roberts (red.), Springer US, **1998**.
- G. M. Cragg, D. J. Newman, Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj. 2013, 1830, 3670–3695.
- 181. A. J. Kochanowska-Karamayan, M. T. Hamann, Chem. Rev. 2010, 110, 4489–4497.
- 182. M. Hesse, *Alkaloids: nature's curse or blessing?*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**.
- 183. J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine,
 P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malar. J.* 2011, *10*, nr 144.
- 184. S. Eyal, Toxins 2018, 10, nr 491.
- 185. P. J. Pelletier, J. B. Caventou, Annal. Chim. Phys. 1820 15, 337-365.

- K. M. Kacprzak, *Chemistry and biology of cinchona alkaloids* w: *Natural products*,
 K. G. Ramawat, J.-M. Mérillon (red.), Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**,
 pp. 605–641.
- 187. Farmakopea Europejska, edycja 5 z suplementami 5.1 i 5.2, EDQM, 2005.
- 188. R. Verpoorte, J. Schripsema, T. van der Leer, *Cinchona alkaloids* w: *The alkaloids*, A. Brossi (red.), Academic Press: New York, **1988**.
- 189. J. Buckingham, K. H. Baggaley, A. D. Roberts, L. F. Szabo, *Dictionary of alkaloids*, CRC Press, Boca Raton, **2010**.
- 190. A. Montagnac, M. Litaudon, M. País, Phytochemistry 1997, 46, 973–975.
- 191. N. Mitsui, T. Noro, M. Kuroyanagi, T. Miyase, K. Umehara, A. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 363–366.
- 192. A. T. Keene, L. A. Anderson, J. D. Phillipson, J. Chromatogr. A 1983, 260, 123–128.
- 193. P. Rabe, K. Kindler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1918, 51, 466-467.
- 194. R. B. Woodward, W. E. Doering, J. Am. Chem Soc. 1944, 66, 849.
- 195. R. B. Woodward, W. E. Doering, J. Am. Chem Soc. 1945, 67, 860-874.
- 196. A. C. Smith, R. M. Williams, Angew. Chem. 2008, 47, 1736–1740.
- 197. I. Busygin, V. Nieminen, A. Taskinen, J. Sinkkonen, E. Toukoniitty, R. Sillanpää, D. Y. Murzin, R. Leino, J. Org. Chem. 2008, 73, 6559–6569.
- H. Chen, Y. Jin, R. Jiang, X.-L. Sun, X.-Y. Li, S.-Y. Zhang, *Catal. Commun.* 2008, 9, 1858–1862.
- 199. G. Uccello-Barretta, L. Vanni, F. Balzano, Eur. J. Org. Chem. 2009, 6, 860-869.
- 200. R.-G. Xiong, X.-Z. You, B. F. Abrahams, Z. Xue, C.-M. Che, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 4422–4425.
- 201. I. Busygin, E. Toukoniitty, R. Sillanpää, D. Y. Murzin, R. Leino, *Eur. J. Org. Chem.*2005, 2811–2821.
- M. Jaric, B. A. Haag, S. M. Manolikakes, P. Knochel, Org. Lett. 2011, 13, 2306–2309.
- 203. C. Palacio, S. J. Connon, Org. Lett. 2011, 13, 1298–1301.
- 204. H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9906–9907.
- 205. M. D. Joyce, M. C. Jennings, C. N. Santiago, M. H. Fletcher, W. M. Wuest, K. P. C. Minbiole, *J. Antibiot.* 2016, 69, 344–347.
- 206. T. Marcelli, H. Hiemstra, Synthesis, 2010, 8, 1229–1279.

- 207. P. J. Boratyński, M. Zielińska-Błajet, J. Skarżewski, Cinchona alkaloids derivatives and applications w: The alkaloids: chemistry and biology, H.-J. Knölker (red.), Elsevier Inc., 2019.
- 208. K. Kacprzak, B. Gierczyk, Tetrahedron Asymmetry 2010, 21, 2740–2745.
- 209. K. Kacprzak, N. Maier, W. Lindner, J. Chrom. A 2011, 1218, 1452-1460.
- 210. K. Kacprzak, P. Czarnecki, Wiad. Chem. 2013, 67, 443-493.
- 211. https://www.drugs.com/monograph/quinine-sulfate.html [dostęp: 14.05.2020]
- 212. J. Ziegler, R. Linck, D. W. Wright, Curr. Med. Chem. 2001, 8, 171-189.
- L. M. Coronado, C. T. Nadovich, C. Spadafora, *Biochim. Biophys. Acta.* 2014, 1840, 2032–2041.
- 214. D. C. Warhurst, J. C. Craig, I. S. Adagu, D. J. Meyer, S. Y. Lee, *Malar. J.* 2003, 2, nr 26.
- 215. K. A. de Villiers, J. Gildenhuys, T. le Roex, ACS Chem. Biol. 2012, 7, 666–671.
- 216. M. Foley, L. Tilley, Int. J. Parasitol. 1997, 27, 231-240.
- 217. D. J. Sullivan, I. Y. Gluzman, D. G. Russell, D. E. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 11865–11870.
- 218. N. W. Liles, E. E. Page, A. L. Liles, S. K. Vesely, G. E. Raskob, J. N. George, Am. J. Hematol. 2016, 91, 461–466.
- 219. A. E. Ashley, A. P. Phyo, Drugs 2018, 78, 861–879.
- 220. A. A. Grace, A. J. Camm, N. Engl. J. Med. 1998, 338, 35-45.
- 221. E. S. Kaufman, J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2007, 18, 665-666.
- 222. E. M. Vaughan Williams, *Classification of anti-arrhythmic drugs* w: *Symposium on cardiac arrhythmias*, E. Sandfte, E. Flensted-Jensen, K. H. Olesen (red.), AB Astra, Södertälje, **1970**, pp. 449–472.
- 223. S. El-Tawil, J. Evidence-Based Med. 2011, 4, 56.
- 224. I. Marois, A. Cloutier, I. Meunier, H. M. Weingartl, A. M. Cantin, M. V. Richter, *PLoS One* **2014**, *9*, nr e110631.
- 225. A. Baroni, I. Paoletti, E. Ruocco, F. Ayala, F. Corrado, R. Wolf, M. A. Tufano, G. Donnarumma, J. Dermatol. Sci. 2007, 47, 253–255.
- S. Malakar, L. Sreelatha, T. Dechtawewat, S. Noisakran, P. Yenchitsomanus, J. J. Chu, T. Limjindaporn, *Virus Res.* 2018, 255, 171–178.
- 227. T. Jermy, J. Chem. Ecol. 1990, 16, 3151-3166.
- A. Czajkowska, B. Bartodziejska, M. Gajewska, *Bromat. Chem. Toksykol.* 2012, 3, 433–438.

- 229. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids, *EFSA J.* **2015**, *13*, nr 4245.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1169/2011, Dz. Urz. UE, 2011, nr L 304/18.
- 231. Quinine, U.S. Food and Drug Administration, *Code Fed. Regul.* 2019, 21, § 172.575.
- S. Strauch, J. B. Dressman, V. P. Shah, S. Kopp, J. E. Polli, D. M. Barends, J. Pharm. Sci. 2012, 101, 499–508.
- S. Mallick, K. Pal, F. Chandra, A. L. Koner, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016, 18, 30520–30529.
- 234. L. B. Weld, J. Am. Chem. Soc. 1888, 10, 94.
- 235. M. L. Shaner, M. L. Willard, J. Am. Chem. Soc. 1936, 58, 1977–1978.
- 236. F. M. Amombo Noa, A. Jacobs, J. Mol. Struct. 2016, 1114, 30-37.
- 237. T. Marcelli, H. Hiemstra, Synthesis 2010, 8, 1229–1279.
- 238. T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 3869-3874.
- 239. M. Baidya, M. Horn, H. Zipse, H. Mayr, J. Org. Chem. 2009, 74, 7157-7164.
- 240. A. Claus, W. Treupel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1880, 13, 2294–2297.
- 241. K. Kacprzak, J. Gawroński, Synthesis 2001, 7, 961–998.
- 242. R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, Tetrahedron Assymetry 2000, 11, 3277-3281.
- 243. P. Singh, G. Arora, Indian J. Chem. B 1986, 25B, 1034–1037.
- 244. I. F. Makarevich, Y. I. Gubin, Chem. Nat. Compd. 2006, 42, 473-476.
- 245. T. E. Sintra, M. G. Gantman, S. P. M. Ventura, J. A. P. Coutinho, P. Wasserscheid,
 P. S. Schulz, *J. Mol. Liq.* 2019, 283, 410–416.
- A. I. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, B. S. Furniss,A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell (red.), Wiley, New York, **1989**.
- 247. J. Nawrot, E. Błoszyk, J. Harmatha, L. Novotny, B. Drożdż, Acta Entomol. Bohemoslov. 1986, 83, 327–335.
- 248. M. Colladon, A. Scarso, G. Strukul, Green Chem. 2008, 10, 793–798.
- 249. U. Domańska, R. Bogel-Łukasik, J. Phys. Chem. B 2005, 24, 12124–12132.
- 250. J. Pernak, A. Luboiński, A. Łacka, T. Praczyk, New J. Chem. 2018, 42, 17259–17267.
- 251. M. G. Montalbán, M. Collado-González, F. G. Díaz-Baños, G. Víllora, Predicting density and refractive index of ionic liquids w: Progress and development in ionic liquids, S. Handy (red.), InTech, London, 2017, pp. 339–368.

- 252. H. Tokuda, K. Hayamizu, K. Ishii, M. A. B. H. Susan, M. Watanabe, *J. Phys. Chem. B* 2005, *109*, 6103 –6110.
- 253. M. Niemczak, T. Rzemieniecki, A. Biedziak, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *ChemPlusChem* **2018**, *83*, 529–541.
- 254. H. F. D. Almeida, J. A. Lopes-da-Silva, M. G. Freire, J. A. P. Coutinho, J. Chem. Thermodyn. 2013, 57, 372–379.
- 255. J. Wang, A. Zhu, L. Li, Sustainable catalysis systems based on ionic liquids w: Sustainable catalytic processes, B. Saha, M. Fan, J. Wang (red.), Elsevier, Amsterdam, New York, 2015, pp. 61–98.
- M. J. Rosen, Surfactants and interfacial phenomena, 3. ed. Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, USA, 2004, p. 44.
- Ł. Ławniczak, K. Materna, G. Framski, A. Szulc, A. Syguda, *Biodegradation* 2015, 26, 327–340.
- 258. G. Chatel, J. F. B. Pereira, V. Debbeti, H. Wang, R. D. Rogers, *Green Chem.* 2014, 16, 2051–2083.
- 259. F. D'Anna, S. Marullo, P. Vitale, R. Noto, ChemPhysChem, 2012, 13, 1877-1884.
- 260. A. Stoppa, R. Buchner, G. Hefter, J. Mol. Liq. 2010, 153, 46-51.
- 261. G. Annat, M. Forsyth, D. R. MacFarlane, J. Phys. Chem. B 2012, 116, 8251-8258.
- 262. H. Every, A. G. Bishop, M. Forsyth, D. R. MacFarlane, *Electrochim. Acta* 2000, 45, 1279–1284.
- 263. A. Finotello, J. E. Bara, S. Narayan, D. Camper, R. D. Noble, *J. Phys. Chem. B*, 2008, *112*, 2335–2339.
- 264. H. Niedermeyer, J. P. Hallett, I. J. Villar-Garcia, P. A. Hunt, T. Welton, *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 7780–7802.
- 265. H. J. Castejón, R. J. Lashock, J. Mol. Liq. 2012, 167, 1-4.
- 266. O. Stolarska, A. Soto, H. Rodríguez, M. Smiglak, J. Mol. Liq. 2018, 268, 781-790.
- 267. O. Stolarska, A. Soto, H. Rodríguez, M. Smiglak, RSC Adv. 2015, 5, 22178–22187.
- L. Dawidowicz, K. Bernacik, R. Typek, M. Stankevič, *Eur. Food Res. Technol.* 2018, 244, 105–116.
- M. Sawicka, P. Storoniak, P. Skurski, J. Błażejowski, J. Rak, Chem. Phys. 2006, 324, 425–437.
- O. E. Zhuralev, V. M. Nikol'skii, L. I. Voronchikhina, *Russ. J. Appl. Chem.* 2013, 86, 824–830.

- W. H. Awad, J. W. Gilman, M. Nyden, R. H. Harris Jr., T. E. Sutto, J. Callahan,P. C. Trulove, H. C. DeLong, D. M. Fox, *Thermochim. Acta* 2004, 409, 3–11.
- 272. D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada,P. J. Dunn, *Green Chem.* 2016, 18, 288–296.
- 273. C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman, *Exploring QSAR: hydrophobic, electronic, steric constants*, S. R. Heller (red.), American Chemical Society, Washington, DC, **1995**.
- 274. E. Fässler, M. W. Evangelou, B. H. Robinson, R. Schulin, *Chemosphere* 2010, 80, 901–907.
- 275. G. F. Collier, T. W. Tibbitts, *Tipburn of lettuce* w: *Horticultiral Reviews, vol. 4*J. Janick (red.), The AVI Publishing Company, Inc., Westport, **1982**, pp. 49–65.

8. STRESZCZENIE

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej było opracowanie efektywnej metodyki syntezy i oczyszczania cieczy jonowych zawierających kation pochodzący od diglikoloaminy lub chininy, określenie ich podstawowych właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej.

Część literaturowa pracy opisuje najnowszą, trzecią generację cieczy jonowych, tj. ciecze jonowe, które zostały zaprojektowane z uwzględnieniem silnej aktywności biologicznej gotowego produktu. Opisano również grupy związków, do których należą źródła kationów cieczy jonowych otrzymanych w ramach niniejszych badań: cholinę i jej pochodne ze szczególnym uwzględnieniem form oksyetylenowanych, a także alkaloidy kory chinowej, w tym chininę.

W części doświadczalnej scharakteryzowano metodykę syntezy szeregów homologicznych czwartorzędowych bromków amoniowych, które następnie poddano reakcji wymiany jonowej w celu wytworzenia cieczy jonowych. Do reakcji czwartorzędowania wykorzystano oczyszczoną wcześniej dimetylodiglikoloaminę lub chininę w postaci wolnej zasady oraz szereg homologiczny 1-bromoalkanów. Anion bromkowy w uzyskanych produktach czwartorzędowych wymieniono - w przypadku bromków alkilo[2-(2-hydroksyetoksy)etylo]dimetyloamoniowych – na następujące aniony herbicydowe: 4-chloro-2-metylofenoksyoctanowy (MCPA), 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesowy (dikamba) lub (R)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionoanowy (MCPP-P). Natomiast w przypadku bromków 1-alkilochininy anion bromkowy wymieniono na aniony naturalne: indolilo-3-maślanowy (IBA), teofilinianowy, (S)-migdalanowy lub indolilo-3-octanowy (IAA). Procesy wymiany przeprowadzono według 2 metod: jednoetapowej z użyciem soli potasowej odpowiedniego kwasu oraz dwuetapowej z użyciem alkalicznej żywicy jonowymiennej oraz odpowiedniego kwasu. Metoda dwuetapowa była wydajniejsza i szybsza. Opisano również metodykę łączenia pojedynczych cieczy jonowych w układy zawierające 2 lub więcej anionów. Za pomocą półautomatycznego reaktora EasyMaxTM 102 wyposażonego w spektrometr FT-IR ReactIR[®] 15 wyznaczono ponadto korzystny czas prowadzenia reakcji czwartorzędowania dimetylodiglikoloaminy oraz chininy, po którym stopień przereagowania substratów wynosił 98%.

Sumarycznie uzyskano 13 czwartorzędowych bromków i 48 nowych cieczy jonowych, w tym 20 cieczy jonowych zawierających jeden kation i więcej niż jeden

anion. Analizy temperatur przemian fazowych pozwoliły na stwierdzenie, że wszystkie produkty reakcji wymiany anionu były cieczami jonowymi. 36 spośród uzyskanych związków zawierały kation pochodzący od diglikoloaminy, natomiast 12 – od chininy.

Na podstawie analizy spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzono, że struktury uzyskanych związków są zgodne z założeniami poczynionymi na etapie projektowania. Ponadto, zaobserwowano wpływ tworzenia podwójnych cieczy jonowych na przesunięcia chemiczne na widmach protonowych, jak również zróżnicowany wpływ anionów naturalnych na przesunięcia sygnałów pochodzących od atomów obecnych w kationie 1-alkilochininy.

W przypadku cieczy jonowych i podwójnych cieczy jonowych pochodzących od diglikoloaminy zbadano podstawowe właściwości fizykochemiczne substancji ciekłych, m.in. gęstość, lepkość oraz współczynnik refrakcji w temperaturze 20°C. Należy podkreślić, że podwójne ciecze jonowe charakteryzują się niższymi współczynnikami załamania światła w porównaniu do wyjściowych soli pojedynczych, a także że lepkość układów podwójnych w niektórych przypadkach może być niższa w porównaniu z wyjściowymi cieczami jonowymi zawierającymi 1 anion. Dla tych produktów zbadano również aktywność powierzchniową w roztworach wodnych. Zaobserwowano wyraźną korelację pomiędzy krytycznymi stężeniami micelowania lub efektywnością adsorpcji i długością podstawnika alkilowego w kationie.

Wszystkie ciecze jonowe przeanalizowano pod kątem rozpuszczalności w wodzie oraz 9 popularnych rozpuszczalnikach organicznych o zróżnicowanej polarności: metanolu, dimetylosulfotlenku (DMSO), acetonitrylu, acetonie, 2-propanolu, octanie etylu, chloroformie, toluenie i heksanie. Zaobserwowano, że wszystkie układy z kationem pochodzącym od diglikoloaminy wykazywały wysoką rozpuszczalność w wodzie. Natomiast związki z kationem 1-alkilochininy w licznych przypadkach nie miały wysokiego powinowactwa do wody. Wszystkie analizowane ciecze jonowe wykazywały bardzo dobrą rozpuszczalność w wysoce polarnych, protonowych rozpuszczalnikach organicznych.

Sprawdzono również temperatury przemian fazowych otrzymanych cieczy jonowych oraz temperatury rozkładu 5% i 50% ich masy. Większość badanych związków wykazywała wyłącznie temperaturę zeszklenia. Wielkość ta charakteryzowała się wyższą wartością dla związków z kationem 1-alkilochininy. W znacznej większości przypadków badane związki były stabilne termicznie do około 180°C.
W finalnym etapie analiz potwierdzono aktywność biologiczną badanych cieczy jonowych. W zależności od obecnego w cieczy jonowej anionu sprawdzono ich aktywność herbicydową, deterentną lub wpływ na skład chemiczny roślin uprawnych. Wyniki badań porównywano z układem odniesienia. Analizy te zrealizowano we współpracy z Instytutem Ochrony Roślin – Państwowym Instytutem Badawczym w Poznaniu oraz z Wydziałem Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że połączenie wybranych anionów z kationami pochodzącymi od diglikoloaminy oraz chininy nie tylko pozwala na zachowanie ich aktywności biologicznej, lecz – w wielu przypadkach – intensyfikuje pożądane działanie. W połączeniu z wydajną metodyką syntez i korzystnymi właściwościami fizykochemicznymi uzyskanych produktów wysoka aktywność biologiczna zsyntezowanych cieczy jonowych stanowi o ich wysokim potencjale aplikacyjnym.

9. ABSTRACT

The main goal of this dissertation was to develop an effective methodology for the synthesis and purification of ionic liquids containing cations based on diglycolamine or quinine as well as to determine their basic physicochemical properties and biological activity.

The literature part of the dissertation describes the latest, third generation of ionic liquids, *i.e.* ionic liquids that were designed with high biological activity of the finished product in mind. Additionally, the sources of ionic liquid cations obtained in this study are also described: choline and its derivatives with particular attention to ethoxylated forms, as well as the *Cinchona* alkaloids, including quinine.

In the experimental part the methodology of synthesis of homologous series of quaternary ammonium bromides, which were subsequently subjected to ion exchange reaction to produce ionic liquids, was characterized. In the case of the quaternization reaction, homologous series of 1-bromoalkanes as well as the formerly purified dimethyldiglycolamine or quinine in the form of free base were used. The bromide anion in the quaternary products was exchanged for (in the case of alkyl[2-(2hydroxyethoxy)ethyl]dimethyl-ammonium bromides) the following herbicidal anions: 4-chloro-2-methylphenoxyacetate (MCPA), 3,6-dichloro-2-methoxybenzoate (dicamba) or (R)-2-(4-chloro-2-methyl-phenoxy)propionate (MCPP-P). However, the bromide anion present in 1-alkylquinine bromides was exchanged for natural anions: indole-3-butyrate (IBA), theophyllinate, (S)-mandelate or indole-3-acetate (IAA). The ion exchange processes were conducted according to 2 elaborated methods: one-stage with the use of potassium salt of appropriate acid and two-stage with the use of alkaline ion exchange resin and subsequently appropriate acid. The two-stage method was more efficient and relatively faster. The methodology of combining single ionic liquids into systems containing 2 or more ions was also described. Moreover, using the semiautomatic EasyMaxTM 102 reactor equipped with FT-IR ReactIR® 15 spectrometer, a favorable time of dimethyldiglycololamine and quinine quaternization was determined, after which the substrate conversion rate was equal to 98%.

A total of 13 quaternary bromides and 48 new ionic liquids were obtained, including 20 ionic liquids containing one cation and more than one anion. Analyses of phase transition temperatures allowed to state that all products of anion exchange reaction were ionic liquids. 36 of the obtained compounds contained the cation derived from diglycolamine and 12 – from quinine.

On the basis of the analysis of nuclear magnetic resonance spectra, it was confirmed that the structures of the obtained compounds are in accordance with the assumptions made during the design stage. Moreover, composition of the double salt ionic liquids formed was found to possess an influence on chemical shifts in proton spectra. Similarly, differential influence of natural anions on shifts of signals originating from atoms present in 1-alkylquinine cation was also noticed.

In the case of ionic liquids and double salt ionic liquids derived from diglycolamine, the basic physicochemical properties of liquid substances, including density, viscosity and refractive index at 20°C, were determined. It should be stressed that the double salt ionic liquids are characterized by lower refractive indices compared to the original single-anion salts, and that the viscosity of the double salt systems may in some cases be lower compared to the original ionic liquids containing 1 anion. Surface activity in aqueous solutions has also been tested for these products. Clear correlation between critical micelle concentration or adsorption efficiency and alkyl substituent length in cation were observed.

The solubility in water and 9 popular organic solvents of different polarity: methanol, dimethylsulfoxide (DMSO), acetonitrile, acetone, 2-propanol, ethyl acetate, chloroform, toluene and hexane, was analysed for all ionic liquids. It was observed that all systems with diglycolamine cation were readily soluble in water. On the contrary, the compounds with 1-alkylquinine cation in most cases were not characterized by high affinity to water. All analysed ionic liquids exhibited very good solubility in highly polar, protic organic solvents.

Phase transition temperatures of ionic liquids obtained and decomposition temperatures of 5% and 50% of their mass were also determined. Most of the compounds tested exhibited only the glass transition temperature. This quantity had higher values for compounds comprising 1-alkylquinine cation. In the vast majority of cases the compounds studied were thermally stable up to about 180°C.

Biological activity of the ionic liquids was confirmed in the final stage of analyses. Depending on the anion present in the ionic liquid, their herbicidal activity, deterrent activity or influence on the content of macro and microelements in the cultivated plants were assessed. The results were subsequently compared with the reference objects. These analyses were conducted in cooperation with the Institute of Plant Protection – National Research Institute in Poznan and the Faculty of Horticulture and Landscape Architecture of the Poznan University of Life Sciences. Based on the results obtained, it can be concluded that the combination of selected anions with cations derived from diglycolamine and quinine not only allows to maintain their biological activity, but – in many cases – intensifies the desired effect. In combination with efficient synthesis methodology and favourable physicochemical properties of the products obtained, the high biological activity of the synthesized ionic liquids constitutes their high application potential.

10.AKTYWNOŚĆ NAUKOWA

Szczegółowy wykaz aktywności naukowej zestawiono w aneksie (strony A59-A81).

Lp.	Rodzaj aktywności naukowej	Ilość
1.	Publikacje w czasopismach naukowych z wyznaczonym IF z bazy JCR (lista A)	9
2.	Pozostałe publikacje w czasopismach naukowych z bazy JCR (lista B) i rozdziały w recenzowanych monografiach naukowych	25
3.	Polskie patenty	15
4.	Zgłoszenia patentowe w oczekiwaniu na decyzję	11
5.	Komunikaty ustne na konferencjach międzynarodowych	3
6.	Komunikaty ustne na konferencjach krajowych	27
7.	Postery na konferencjach międzynarodowych	14
8.	Postery na konferencjach krajowych	77
9.	Nagrodzone wystąpienia konferencyjne	2
10.	Kierowanie projektami badawczymi	1
11.	Uczestnictwo w projektach badawczych (wykonawca/stypendysta)	2

Lp.	Wskaźnik bibliometryczny	Wartość
1.	Sumaryczny współczynnik IF	40,029
2.	Średni współczynnik IF	4,003
3.	Liczba cytowań	86 (Scopus) 87 (WoS)
4.	Indeks Hirscha	5 (Scopus) 5 (WoS)







Niniejsza praca doktorska została częściowo zrealizowana w ramach finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki projektu badawczego OPUS 13 (2017/25/B/ST5/01622) pt. *Ciecze jonowe pochodzenia naturalnego jako auksyny* w latach 2018–2020.