



**POLITECHNIKA
GDAŃSKA**

WYDZIAŁ CHEMICZNY



Imię i nazwisko autora rozprawy: Emil Szepiński

Dyscyplina naukowa: Chemia organiczna

ROZPRAWA DOKTORSKA

Tytuł rozprawy w języku polskim: Synteza, właściwości oraz zastosowanie cieczy jonowych, pochodnych naturalnych związków organicznych

Tytuł rozprawy w języku angielskim: Synthesis, properties and application of ionic liquids, derivatives of natural organic compounds

Promotor
<i>podpis</i>
prof. dr hab. inż. Maria J. Milewska

Gdańsk, rok 2019

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania mojej promotorki Pani prof. dr hab. inż. Marii Milewskiej za opiekę naukową, wyrozumiałość, cierpliwość oraz za wszelką pomoc okazaną mi w realizacji tej pracy.

Dziękuję Pani prof. dr hab. Agacie Kot-Wasik za coroczną ocenę sprawozdań doktorskich oraz umożliwienie pomiarów widm masowych.

Dziękuję dr inż. Łukaszowi Marcinkowskiemu, dr hab. inż. Adamowi Kłoskowskiemu, dr hab. inż. Justynie Łuczak, prof. dr hab. inż. Sławomirowi Milewskiemu, mgr. inż. Dorocie Martynow, dr Patrycji Ziębie-Meyer oraz mgr Dorocie Pogoda za współpracę przy badaniu właściwości otrzymanych związków.

Pragnę również serdecznie podziękować wszystkim Pracownikom, Kolegom i Koleżankom z Katedry Chemii Organicznej, szczególnie dr hab. inż. Teresie Olszewskiej, Andrzejowi, Kornelii, Kasi, Jankowi oraz Patrycji którzy swoją pomocą, wsparciem i życzliwością przyczynili się do powstania tej pracy.

Dziękuję również rodzinie i przyjaciołom za wyrozumiałość i wsparcie podczas powstawania tej pracy.





SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW.....	3
STRESZCZENIE.....	8
1. WSTĘP.....	9
1.1. Ogólna charakterystyka cieczy jonowych.....	10
1.2. Właściwości cieczy jonowych.....	14
1.3. Synteza cieczy jonowych.....	15
1.4. Zanieczyszczenia cieczy jonowych i sposoby ich usuwania	18
1.5. Ciecze jonowe zbudowane z reszt aminokwasowych.....	21
1.6. Zastosowania cieczy jonowych w syntezie organicznej.....	23
1.7. Zastosowania cieczy jonowych w przemyśle farmaceutycznym.....	29
1.7.1 Ciecze jonowe jako rozpuszczalniki w syntezie leków.....	29
1.7.2. Leki w formie zjonizowanej.....	33
1.8. Inne zastosowania cieczy jonowych.....	36
1.8.1. Zastosowanie cieczy jonowych w chemii analitycznej.....	36
1.8.2. Ciecze jonowe w rolnictwie	43
1.9. Wielokationowe ciecze jonowe	47
CEL I ZAKRES PRACY.....	57
2. WYNIKI WŁASNE I DYSKUSJA.....	58
2.1. Synteza <i>N</i> -acetylo- <i>L</i> -aminokwasowych oraz <i>L</i> -aminokwasowych cieczy jonowych.....	61
2.1.1. Ciecze jonowe zbudowane z aminokwasów alifatycznych	61
2.1.2. Ciecze jonowe – pochodne dwóch aminokwasów	71
2.1.3. Ciecze jonowe o właściwościach surfaktantów	74
2.1.4. Przykładowe zastosowanie cieczy jonowych w syntezie organicznej	77
2.2. Ciecze jonowe o działaniu przeciwrzybowym	81
2.3. Synteza czterokationowych cieczy jonowych	85
2.3.1. Synteza tetra[(3-bromopropyl)oksy)metylo]metanu oraz jego czwartorzędowych soli.....	87
2.3.2. Jonowe połączenia estrowych pochodnych pentaerytrytolu	92
2.3.3. Czterokationowe ciecze jonowe – synteza i właściwości	93
PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	99



3. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	102
3.1. Informacje ogólne	102
3.2. Stosowane procedury i przepisy	103
SUMMARY	157
DOROBEK NAUKOWY	158
BIBLIOGRAFIA	160

WYKAZ SKRÓTÓW

ACN	acetonitryl
API	aktywny składnik farmaceutyczny
BINAP	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
¹³ C NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądra węgla
CMC	krytyczne stężenie micelizacji
CTAB	bromek heksadecylotrimetyloamoniowy
DEPN	rodnik <i>N-tert</i> -butylo- <i>N</i> -(1-dietylfosfono-2,2-dimetylo)- <i>N</i> -oksopropylaminy
DMF	dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
DSC	różnicowa kalorymetria skaningowa
E2	eliminacja dwucząsteczkowa
GC	chromatografia gazowa
¹ H NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądra wodoru
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS-ESI	wysokorozdzielcza spektrometria mas z jonizacją poprzez elektrorozpylanie
IL	ciecz jonowa
Im ₂	<i>N</i> -etyloimidazol
Im ₄	<i>N</i> - <i>n</i> -butyloimidazol
Im ₆	<i>N</i> - <i>n</i> -heksyloimidazol
Im ₈	<i>N</i> - <i>n</i> -oktyloimidazol
IPA	2-propanol
IR	spektroskopia w podczerwieni
ITC	izotermiczna kalorymetria miareczkowa
MIC	minimalne stężenie hamujące



MS	spektrometria mas
NHC	<i>N</i> -heterocykliczny karben
PLED	diody zbudowane z polimerów emitujących światło
PTC	katalizator przeniesienia fazowego
Q-TOF	tandemowy spektrometr mas
R ₃ N	amina trzeciorzędowa
RX	halogenek alkilowy
SAR	nabyta odporność systemiczna
sc	stan nadkrytyczny
S _N 2	substytucja nukleofilowa dwucząsteczkowa
SPE	ekstrakcja do fazy stałej
T _{dek}	temperatura rozkładu
T _g	temperatura zeszklenia
TGA	analiza termograwimetryczna
THF	tetrahydrofuran
TLC	cienkowarstwowa chromatografia cieczowa
T _{onset5%}	temperatura ubytku 5% masy podczas rozkładu
T _{onset50%}	temperatura ubytku 50% masy podczas rozkładu
T _t	temperatura topnienia
UV	spektroskopia w ultrafiolecie

Nazwy kationów występujących w niniejszym opracowaniu:

bdmap ⁺	1-metylo-4-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyniowy
bmim ⁺	1- <i>n</i> -butylo-3-metyloimidazoliowy
bmim(HSO ₃ C ₄) ⁺	1-metylo-3-(4-sulfobutylo)imidazoliowy
bmppy ⁺	1- <i>n</i> -butylo-3,5-dimetylopirydyniowy
bmpy ⁺	1- <i>n</i> -butylo-3-metylopirydyniowy



bpy ⁺	1-n-butylopirydyniowy
C ₁₆ mim ⁺	1-metylo-3-heksadecyloimidazoliowy
C ₃ Omim ⁺	1-metoksyetylo-3-metyloimidazoliowy
emim ⁺	1-etylo-3-metyloimidazoliowy
EtNH ₃ ⁺	etyloamoniowy
hdmapy ⁺	1-n-heksylo-4-(<i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyniowy
hemmpy ⁺	1-n-heksylo-2-etylo-3,5-dimetylopirydyniowy
hmdmapy ⁺	1-n-heksylo-3-metylo-4-(<i>N,N</i> -metyloamino)pirydyniowy
hmim ⁺	1-n-heksylo-3-metyloimidazoliowy
hmmim ⁺	1-n-heksylo-2,3-dimetyloimidazoliowy
hmmpy ⁺	1-n-heksylo-3,5-dimetylopirydyniowy
hmpy ⁺	1-n-heksylo-3-metylopirydyniowy
HOemim ⁺	1-(2-hydroksyetylo)-3-metyloimidazoliowy
HOhmim ⁺	1-(6-hydroksy-n-heksylo)-3-metyloimidazoliowy
hpy ⁺	1-n-heksylopirydyniowy
Lid ⁺	lidokainowy
Mor _{1,2} ⁺	4-etylo-4-metylomorfoliniowy
Mor _{1,3} ⁺	4-metylo-4-n-propylomorfoliniowy
Mor _{1,4} ⁺	4-n-butylo-4-metylomorfoliniowy
Mor _{1,6} ⁺	4-n-heksylo-4-metylomorfoliniowy
Mor _{1,8} ⁺	4-metylo-4-n-oktylomorfoliniowy
Mor _{1,10} ⁺	4-n-decylo-4-metylomorfoliniowy
Mor _{1,12} ⁺	4-n-dodecylo-4-metylomorfoliniowy
omim ⁺	1-metylo-3-n-oktyloimidazoliowy
Ran ⁺	ranitydynowy
VOR ⁺	worykonazoliowy



Nazwy anionów występujących w niniejszym opracowaniu:

AcO ⁻	octan
AlCl ₄ ⁻	tetrachloroglinianu
BF ₄ ⁻	tetrafluoroboran
B(CN) ₄ ⁻	tetracyjanoboran
Br ⁻	bromek
Cl ⁻	chlorek
DL-LA ⁻	DL-mleczan
Doc ⁻	dokuzynian
eFAP ⁻	tris(pentafluoroetylo)trifluorofosforan
HSO ₄ ⁻	wodorosiarczan
Ibu ⁻	ibuprofenian
L-Ala ⁻	L-alaninian
L-Ile ⁻	L-izoleucynian
L-Leu ⁻	L-leucynian
L-Phe ⁻	L-feniloalaninian
L-Val ⁻	L-walinian
<i>N</i> -Ac-Gly ⁻	<i>N</i> -acetyloglicynian
<i>N</i> -Ac-L-Ala ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-alaninian
<i>N</i> -Ac-L-Asn ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-asparaginian
<i>N</i> -Ac-L-Asp ⁻	(<i>S</i>)-2-acetamido-3-karboksypropionian
<i>N</i> -Ac-L-Cys ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-cysteinian
<i>N</i> -Ac-L-Ile ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-izoleucynian
<i>N</i> -Ac-L-Leu ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-leucynian
<i>N</i> -Ac-L-Met ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-metioninian
<i>N</i> -Ac-L-Phe ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-feniloalaninian
<i>N</i> -Ac-L-Val ⁻	<i>N</i> -acetylo-L-walinian



NO_3^-	azotan (V)
PF_6^-	heksafluorofosforan
Tfa^-	trifluorooctan
Tf_3C^-	tris(trifluorometanosulfonylo)metanowy
Tf_2N^-	bis(trifluorometanosulfonylo)imidek
TfO^-	trifluorometanosulfonian

STRESZCZENIE

Niniejsza rozprawa doktorska stanowi część projektu realizowanego na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej obejmującego syntezę, badania właściwości fizyko-chemicznych oraz zastosowania strukturalnie nowych cieczy jonowych. Praca została podzielona na trzy główne części.

Część literaturowa stanowi przegląd opublikowanych informacji dotyczący syntezy, właściwości, zastosowania oraz oddziaływania na środowisko cieczy jonowych, ze szczególnym uwzględnieniem tych będącymi pochodnymi naturalnych związków organicznych, a szczególnie aminokwasów.

Wyniki własne i dyskusja jest opisem przeprowadzonych syntez cieczy jonowych, opatrzonym w schematy reakcji. W tej części znajduje się także dyskusja dotycząca problemów związanych z oczyszczaniem cieczy jonowych. Ponadto przedstawione są wyniki badań fizykochemicznych oraz biologicznych zsyntezowanych cieczy jonowych.

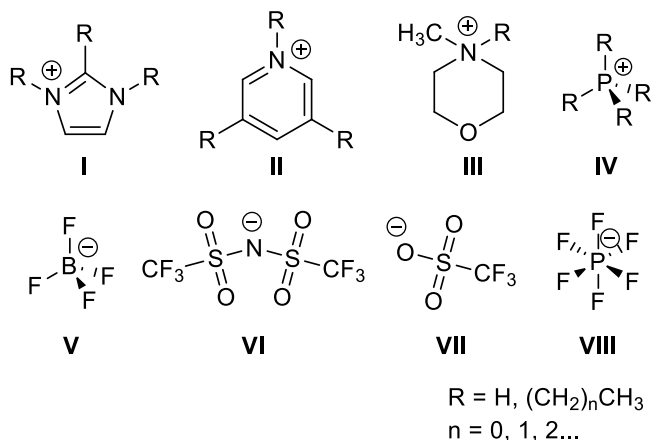
Część eksperymentalna to zbiór wszystkich przepisów i procedur wykorzystanych podczas syntezy oraz oczyszczania cieczy jonowych wykonanych w ramach pracy. Przepisy dotyczące otrzymywania cieczy jonowych zawierają także opisy widm ^1H i ^{13}C NMR, MS, IR oraz oznaczenia procentowej zawartości jonów bromkowych w ostatecznych tytułowych związkach.

1. WSTĘP

Od odkrycia i zdefiniowania pierwszych cieczy jonowych będących ciekłymi w niskich temperaturach minęło ponad 50 lat. Pierwsze ciecze jonowe zbudowane na bazie anionów tetrachloroglinowych oraz heksachloroglinowych były bardzo wrażliwe na działanie czynników zewnętrznych takich, jak woda czy powietrze, co utrudniało ich stosowanie.¹ Wprowadzenie do struktury cieczy jonowych anionów trifluorometanosulfonowego, tetrafluoroboranowego, heksafluorofosforanowego, bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowego oraz wielu innych znacznie poprawiło ich stabilność i spowodowało szybki rozwój nauki o nowych cieczach jonowych.² Właściwościami charakteryzującymi nowoczesne ciecze jonowe są: znikoma prężność par, wysoka trwałość termiczna (wysokie temperatury rozkładu), niskie temperatury topnienia oraz niska lepkość i toksyczność. Właściwości te pozwalają na ich szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach przemysłu oraz badaniach naukowych.³

1.1. Ogólna charakterystyka cieczy jonowych

Cieczami jonowymi nazywane są związki składające się wyłącznie z jonów, których temperatura topnienia wynosi umownie poniżej 100°C. Kation wchodzący w skład cieczy jonowej jest zwykle pochodzenia organicznego, a anionem mogą być, zarówno jony organiczne, jak i nieorganiczne. Z uwagi na możliwość ich szerokiego zastosowania największe zainteresowanie wzbudzają te związki, które występują w fazie ciekłej w temperaturze pokojowej. Najczęściej w strukturze tytułowych molekuł spotykane są kationy imidazoliowe **I** oraz pirydyniowe **II**, ale wykorzystywane są także inne jony amoniowe, np. morfoliniowe **III** czy fosfonianowe **IV**.⁴ Na *Rysunku 1* pokazano przykładowe aniony i kationy wykorzystywane w konstruowaniu struktur cieczy jonowych.



*Rysunek 1. Kationy i aniony najczęściej występujące w strukturach cieczy jonowych.*⁵

Odpowiedni dobór anionów, kationów oraz ich modyfikacje daje możliwość komponowania cieczy jonowych o przeróżnej budowie. Znając wpływ struktury cieczy jonowej na jej właściwości można projektować związki w zależności od przyszłego zastosowania.

Zakres fazy ciekłej dla cieczy jonowej w porównaniu z tradycyjnymi rozpuszczalnikami jest znacznie większy. Zakres temperatur, w których związek znajduje się w stanie ciekłym dla tetrachloroglinianu 1-etylo-3-metyloimidazoliowego wynosi 390°C, a dla standardowych rozpuszczalników, np. wody wynosi 100°C, dla dichlorometanu – 145°C.⁶ Ciecze jonowe, chociaż zbudowane wyłącznie z jonów, charakteryzują się stosunkowo słabymi oddziaływaniami jonowymi. Powodami są przede wszystkim: duże rozmiary jonów, a zatem rozmyty ładunek, przeszkody steryczne oraz bardzo niewielki wpływ oddziaływań typu wiązań wodorowych. Ponadto mają znikomą prężność

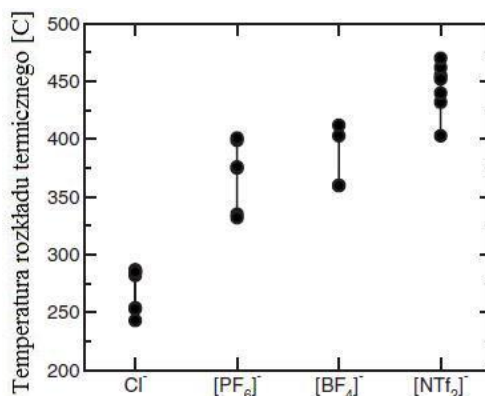


par, co powoduje, że bardziej prawdopodobny jest ich rozkład w wysokich temperaturach niż przejście do fazy gazowej.

Termiczne zachowanie cieczy jonowych jest w większości przypadków złożone. Chłodzenie cieczy jonowej w fazie ciekłej powoduje najpierw przejście do formy amorficznej, przy czym kinetyka zestalania jest powolna. Często zdarza się, że dalsze ochładzanie powoduje kilkukrotną zmianę struktury stałej cieczy jonowej. Najefektywniejszą metodą oznaczania temperatury krzepnięcia cieczy jonowych jest skaningowa kalorymetria różnicowa DSC.⁶ DSC – *ang.* differential scanning calorimetry, czyli skaningowa kalorymetria różnicowa polega na pomiarze ciepła doprowadzanego do próbki w celu zwiększenia jej temperatury względem próbki odniesienia. Technika ta służy do dokładnego określenia temperatury przemian fazowych. Natomiast TGA – *ang.* thermal gravimetric analysis, czyli analiza termogravimetryczna polega na pomiarze ubytku masy próbki w funkcji temperatury i pozwala na określenie stabilności termicznej substancji.⁷

Temperatura krzepnięcia cieczy jonowej uzależniona jest głównie od budowy kationu. Symetryczne kationy mają wyższe temperatury topnienia niż niesymetryczne. Dla kationów z niesymetrycznymi podstawnikami temperatury krzepnięcia cieczy jonowych maleją w miarę wydłużania łańcucha alkilowego. Wpływ anionu jest zauważalny, gdy jest to anion zawierający cztery i więcej atomów fluoru. Ciecze jonowe z takimi anionami nie przechodzą zwykle do fazy stałej, tylko tworzą struktury amorficzne.⁸

W temperaturze rozkładu następuje całkowita utrata masy i odparowanie produktów rozkładu cieczy jonowych. Następuje to zwykle w zakresie temperatur między 350-450°C. Proces ten został przebadany na halogenkowych pochodnych imidazolu i polega na stopniowej eliminacji podstawników połączonych z atomem azotu biegnącej według mechanizmu eliminacji dwucząsteczkowej E2. Wpływ anionu na temperaturę rozpadu cieczy jonowej zależy od siły wiązania – im słabiej oddziałuje z kationem, tym temperatura ta jest wyższa (*Rysunek 2*).⁹



Rysunek 2. Porównanie temperatury rozpadu dla cieczy jonowych zbudowanych z kationu 1-alkilo-3-metyloimidazoliowego oraz różnych anionów.⁸

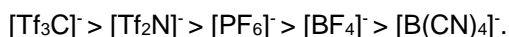


Ciecze jonowe są uważane za rozpuszczalniki o polarności podobnej do krótkołańcuchowych alkoholi lub aprotycznych rozpuszczalników, takich jak DMSO i DMF. Zastosowanie cieczy jonowych między innymi jako rozpuszczalników doprowadziło do rozpoczęcia badań nad ich rozpuszczalnością w innych związkach, zwłaszcza w wodzie. Wyniki takich badań są wykorzystywane w procesach separacji i oczyszczania.¹⁰

Tabela 1. Rozpuszczalność wody w wybranych cieczach jonowych oraz cieczy jonowych w wodzie wyrażone w procentach masowych (%w).⁵

IL	%w IL w H ₂ O	%w H ₂ O w IL	IL	%w IL w H ₂ O	%w H ₂ O w IL
[emim] ⁺ [B(CN) ₄] ⁻	4,2	11,7	[bpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,82	1,45
[HOemim] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	9,4	8,7	[bmpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,47	1,11
[bmim] ⁺ [Tf ₃ C] ⁻	0,11	0,53	[bmmpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,23	0,85
[hmim] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,23	1,07	[bdmap] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,27	1,21
[omim] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,19	0,91	[hpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,28	1,10
[hmmim] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,18	0,80	[hmpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,17	0,88
[hmim] ⁺ [eFAP] ⁻	<0,05	0,25	[hmmpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,08	0,69
[HOhmim] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	2,52	6,35	[ompy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,15	0,74
[hmim] ⁺ [BF ₄] ⁻	8,93	16,73	[hdmapy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,08	0,94
[hmim] ⁺ [OTf] ⁻	7,85	26,46	[hemmpy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,16	0,56
			[hmdmapy] ⁺ [Tf ₂ N] ⁻	0,05	0,70

Z Tabeli 1 można wyczytać wiele prawidłowości dotyczących wpływu budowy cieczy jonowej na jej rozpuszczalność w wodzie. Wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego w kationie wzrasta jego hydrofobowość – inaczej mówiąc dłuższy łańcuch zmniejsza polarność kationu. Hydrofobowość cieczy jonowych wzrasta także przy zwiększeniu liczby podstawionych łańcuchów alkilowych w kationie, ponieważ zastąpienie bardziej kwasowego wodoru w pierścieniu łańcuchem węglowodorowym zmniejsza wpływ oddziaływań wodorowych. Aniony można uszeregować według malejącej hydrofobowości:



Właściwości te mogą być łatwo kontrolowane, na przykład zmieniając anion cieczy jonowej z [Cl]⁻ na [PF₆]⁻ dla tego samego kationu można zmienić rozpuszczalność IL z całkowicie mieszającej się z wodą na niemieszającą się z wodą.⁵



Ważnym zagadnieniem jest także rozpuszczalność i solwatowanie innych substancji w cieczach jonowych. Różnica w rozpuszczalności cieczy jonowych i związków organicznych (duża rozpuszczalność substratów, a mała produktów reakcji) oraz soli metali w cieczach jonowych jest bardzo pożądana podczas prowadzenia syntezy, szczególnie w warunkach katalizy pochodnymi metalicznymi.⁸

Trzecią ważną cechą cieczy jonowych są ich właściwości elektrochemiczne. Jednym z pierwszych zastosowań IL było ich wykorzystanie do elektrodepozycji glinu w temperaturze pokojowej. Następnie skupiono się na wykorzystaniu ich jako elektrolitów w bateriach oraz w kondensatorach.¹¹

Kluczowym kryterium wyboru rozpuszczalnika do badań elektrochemicznych jest jego stabilność elektrochemiczna określana poprzez zakres trwałości elektrochemicznej, czyli zakres napięć, w którym związek nie ulega reakcji elektrochemicznej. Właściwość ta wynika z odporności kationu na redukcję, a anionu na utlenianie. W przypadku gdy ciecz jonowa jest zanieczyszczona pozostałościami halogenków, okno potencjału może się znacznie zmniejszyć, a tym samym i przydatność takiej cieczy jonowej do omawianego celu.¹²

Ciecze jonowe nazywane są „zielonymi rozpuszczalnikami przyszłości”. Jednym z ważniejszych aspektów branych pod uwagę podczas ich projektowania powinien być zatem ich wpływ na środowisko, a zwłaszcza na wszelkie organizmy żywe. Toksyczność cieczy jonowych jest badana na różnych poziomach złożoności budowy związków w wielu laboratoriach badawczych. Poziomy te zostały określone jako: a) szkielet kationu, b) podstawniki i łańcuchy boczne przyłączone do szkieletu kationu oraz c) rodzaj anionu.^{13,14}

Innym ważnym czynnikiem środowiskowym obok toksyczności jest biodegradowalność cieczy jonowych. Badania w tym kierunku rozpoczęły się dopiero w 2003 roku i obejmują problemy degradacji IL na drodze tlenowej i beztlenowej oraz akumulację w środowisku.¹⁵

Akumulacja w środowisku omawianych związków jest procesem wieloletnim, dlatego w przypadku cieczy jonowych nie jest ona jeszcze dobrze poznana. Można się spodziewać, że wystąpi ona w największym stopniu w środowisku wodnym ze względu na dobrą rozpuszczalność cieczy jonowych w wodzie, a najmniejszą w atmosferze, ze względu na znikomą prężność par. Przy projektowaniu biodegradowalnych cieczy jonowych można kierować się wcześniejszymi badaniami dotyczącymi innego typu związków. Powinno się brać pod uwagę fakt, że najtrudniej ulegają rozkładowi substancje zawierające pierścienie heterocykliczne, grupy elektronoakceptorowe, wiązania węgiel-halogen oraz rozgałęzione łańcuchy alifatyczne.¹⁶



1.2. Właściwości cieczy jonowych

Jak już wspomniano, trzema najważniejszymi właściwościami cieczy jonowych świadczącymi o możliwości ich zastosowania są: efektywność działania jako katalizatorów lub rozpuszczalników w prowadzeniu reakcji, trwałość termiczna oraz wpływ na środowisko naturalne.

Stabilność termiczna oraz temperatura topnienia cieczy jonowych są ważnymi parametrami ze względu na zastosowanie tej klasy związków jako rozpuszczalników w przeprowadzanych reakcjach chemicznych. Standardowymi technikami wykorzystywanymi do określania tych właściwości są DSC oraz TGA.

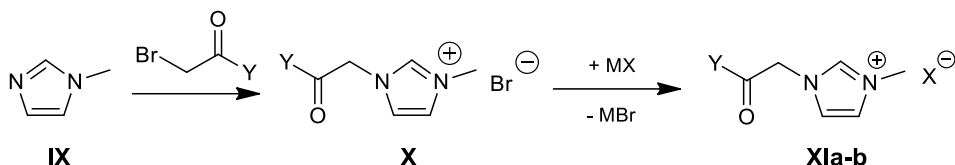
Ciecze jonowe, aby mogły być zaliczone do nurtu „zielonej chemii”, powinny charakteryzować się łatwością regeneracji, nieznacznym przedostawaniem się do atmosfery, a przede wszystkim brakiem oddziaływania na środowisko. Zainteresowanie związkami o charakterze cieczy jonowych obserwowane jest od niezbyt długiego czasu. Gwałtowny wzrost publikacji dotyczących cieczy jonowych miał miejsce w 1995 roku, po opracowaniu pierwszych stabilnych cieczy jonowych.¹ Z tego względu trudno jest jednoznacznie określić ich wpływ na środowisko. W ostatnich latach poza badaniem właściwości i zastosowania cieczy jonowych podejmowane są także próby ustalenia ich wpływu na organizmy żywe oraz poziomu ich degradacji.¹⁷ Aby jednak uniknąć problemów w przyszłości, warto podczas projektowania nowych substancji sięgnąć do dotychczasowej wiedzy na temat biodegradacji związków o podobnej budowie chemicznej.

Grupa naukowców z Australii i Hiszpanii¹⁸ podjęła się przeniesienia niektórych rozwiązań stosowanych w projektowaniu biodegradowalnych surfaktantów do chemii cieczy jonowych. Najważniejsze z nich to: obecność w projektowanych związkach grup funkcyjnych podatnych na hydrolizę enzymatyczną, np. estrowych, amidowych; wprowadzenie do cząsteczki atomu tlenu w postaci grupy hydroksylowej, aldehydowej lub karboksylowej oraz obecność niepodstawionych, prostych łańcuchów węglowodorowych (o liczbie atomów węgla większej niż 4) i pierścieni fenylowych, które są rozkładane przez utleniacze. Niestety nie wszystkie proponowane rozwiązania miałyby korzystny wpływ na użytkowe właściwości cieczy jonowych. Obecność grup funkcyjnych zawierających tlen może zwiększać ich reaktywność szczególnie wtedy, gdy stosowane są jako rozpuszczalniki. Natomiast obecność grupy fenylowej znacząco podwyższa temperatury topnienia cieczy jonowych, co jest niekorzystne, jeśli w procesie wymagana jest obecność ciekłych mediów w temperaturze pokojowej.¹⁹

Pewnym kompromisem pomiędzy właściwościami użytkowymi cieczy jonowych i aspektami środowiskowymi była modyfikacja dotychczas znanych cieczy jonowych będących pochodnymi *N*-metyloimidazolu **IX** w obrębie tylko jednego łańcucha alkilowego poprzez zastąpienie go grupą amidową lub estrową



X-XI. Podczas syntezy takich połączeń zastosowano standardowe metody otrzymywania cieczy jonowych, zmieniając przyłączany do imidazolu substrat na odpowiednio podstawiony ester lub amid kwasu bromooctowego (*Rysunek 3*).¹⁸



XIa, Y = O(CH₂)_nCH₃ gdzie n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7

XIb, Y = NH-n-Bu, NMe-n-Bu, NEt₂

X = BF₄, PF₆, NTf₂, N(CN)₂

Rysunek 3. Synteza cieczy jonowych zawierających w strukturze grupy estrową lub amidową.

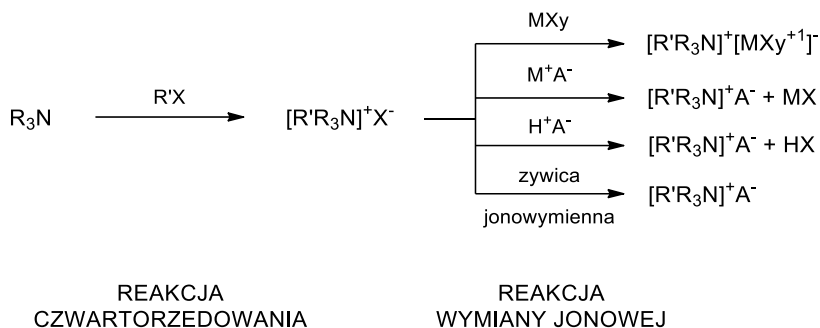
Wszystkie otrzymane w ten sposób związki posiadały właściwości charakterystyczne dla cieczy jonowych i zostały poddane standaryzowanym testom określającym stopień biodegradowalności – OECD 301D. Test ten polega na umieszczeniu próbki w wodnym roztworze nasyconym tlenem i zawierającym bakterie pochodzące ze ścieków. Jako miarę biodegradacji przyjmuje się procent zużytego tlenu względem ilości teoretycznej w okresie 28 dni. Aby substancja była uznana za biodegradowalną zużycie tlenu powinno wynieść co najmniej 60%.²⁰

Badania wykazały, że ciecze jonowe zawierające grupę amidową i estrową znacznie różnią się stopniem biodegradacji. Najogólniej, estry **XIa** ulegały biodegradacji w znacznie większym stopniu niż odpowiadające im amidy **XIb**. Na stopień biodegradacji ma także wpływ długość łańcucha bocznego – im jest on dłuższy, tym związek ulega łatwiej biodegradacji. W głównej mierze odpowiada za to proces hydrolizy enzymatycznej, która zachodzi tym łatwiej im dłuższy jest łańcuch węglowodorowy. Ustalono, że dla związków o łańcuchu składającym się z więcej niż 4 atomów węgla wzrost biodegradowalności jest powyżej 30%, przy czym jest to początek dalszego rozpadu cząsteczki. Porównawcze badania przeprowadzono dla cieczy jonowych, których struktury nie zostały zmodyfikowane. Stopień ich biodegradacji wynosił maksymalnie 1%, co pozwala stwierdzić, że zastosowane modyfikacje strukturalne znacznie poprawiły możliwości degradowania cieczy jonowych w środowisku.²¹

1.3. Synteza cieczy jonowych

Podstawowa metoda syntezy cieczy jonowych wykorzystujących jako substraty aminy i ich pochodne składa się z dwóch etapów (*Rysunek 4*). Pierwszym etapem jest reakcja tzw. czwartorzędowania, w której aminowy atom azotu (R₃N) jest alkilowany przez odpowiedni odczynnik alkilujący (R'X, np.

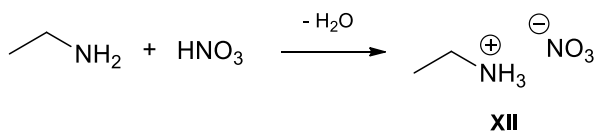
halogenek alkilu lub siarczan alkilu). Drugim etapem jest wprowadzenie do struktury związku pożądanego anionu na drodze podwójnej wymiany (reakcja ta nazywana jest także metatezą) z solą metalu M^+A^- , kwasem Brønsteda H^+A^- , żywicą jonowymienną lub poprzez reakcję z kwasem Lewisa (MX_y).⁴



Rysunek 4. Ogólny schemat otrzymywania cieczy jonowych.

Najczęściej stosowanymi odczynnikami do przeprowadzania reakcji czwartorzędowania amin są halogenki alkilowe, ze względu na niską cenę i łatwą dostępność. Dla większości soli proces taki prowadzony jest przez około 1-2 dni w temperaturze 40-70°C, a produktem jest krystaliczne ciało stałe lub oleista ciecz. Reakcja przebiega według mechanizmu substytucji nukleofilowej S_N2 , stąd najłatwiej reagują jodki, następnie bromki i najwolniej chlorki. Na reaktywność ma także wpływ długość wprowadzanego łańcucha węglowego; wraz ze wzrostem jego długości zmniejsza się wydajność substytucji. Podczas przeprowadzania czwartorzędowania należy pamiętać o zapewnieniu bezwodnych i beztlenowych warunków, ponieważ powstające sole są bardzo często silnie higroskopijne, a tlen atmosferyczny może spowodować powstanie barwnych zanieczyszczeń, najczęściej *N*-tlenków amin. Pewne ryzyko zanieczyszczenia wiąże się ze stosowaniem amin o wyższej masie cząsteczkowej, których pozostałości mogą być trudne do odseparowania od produktu reakcji. Także stosowanie jodków alkilowych niesie ze sobą ograniczenia wynikające z wrażliwości na światło powstałej soli amoniowej.⁴

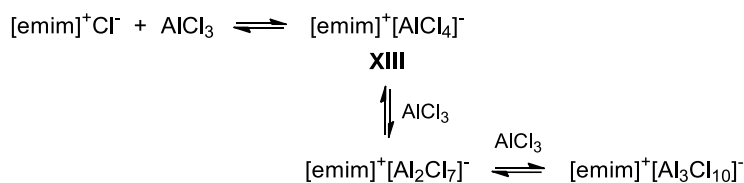
Ponadto, oprócz reakcji czwartorzędowania, ciecze jonowe mogą być także otrzymywane poprzez protonowanie aminy kwasem, czego przykładem jest pierwsza zsyntezowana ciecz jonowa – azotan (V) etyloamoniowy $[EtNH_3]^+[NO_3]^-$ **XII** (Rysunek 5).²²



Rysunek 5. Synteza $[EtNH_3]^+[NO_3]^-$ **XII**.



Sposób wymiany jonu w cieczach jonowych może być podzielony na dwie odrębne kategorie: działanie kwasem Lewisa na sól halogenku oraz tworzenie cieczy jonowych na drodze metatezy. Pierwszym kwasem Lewisa, który został użyty do syntezy cieczy jonowych był chlorek glinu AlCl_3 . W 1951 przeprowadzono jego reakcję z 1-n-butylopirydyną w stosunku 2:1 i od tego czasu chlorek glinu stał się jednym z najpowszechniej stosowanych reagentów w pierwszych latach syntezy cieczy jonowych. Najlepiej poznaną cieczą jonową tego rodzaju jest związek otrzymany poprzez zmieszanie chlorku glinu i chlorku 1-etylo-3-metyloimidazoliowego $[\text{emim}]^+[\text{AlCl}_4]^-$ **XIII**. Przeprowadzone nad nią badania pokazują, że w zależności od stosunku molowego reagentów otrzymywane są inne produkty, a w mieszaninie ustala się równowaga pokazana na *Rysunku 6*.²³

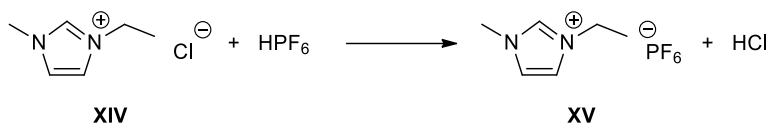


Rysunek 6. Równowaga między chlorkiem glinu i chlorkiem 1-etylo-3-metyloimidazoliowym.

Syntezę **XIII** przeprowadza się dodając kwas Lewisa małymi porcjami do czwartorzędowej soli. W większości przypadków użycie rozpuszczalnika jest zbędne. Reakcja jest egzotermiczna, dlatego wymagane jest chłodzenie, aby nie dopuścić do nadmiernego przegrzania i rozkładu cieczy jonowej. Podobnie jak w przypadku soli czwartorzędowych, takie ciecze jonowe są wrażliwe na działanie wilgoci, dlatego powinny być syntezowane i przechowywane w bezwodnych warunkach. Oprócz AlCl_3 innymi kwasami Lewisa stosowanymi w syntezie tytułowych związków są: chlorek boru BCl_3 , chlorek miedzi (I) CuCl , chlorek żelaza (III) FeCl_3 , chlorek indu (III) InCl_3 .²⁴

W 1992 r otrzymano pierwsze ciecze jonowe na drodze metatezy, które były względnie odporne na działanie wody i tlenu. Substratami do ich tworzenia były chlorek 1-n-alkilo-3-metyloimidazoliowy **XIV** oraz sole srebra: AgNO_3 , AgBF_4 , AgSO_4 . Jednak ze względu na wysoką cenę srebra, zostały one później zastąpione przez sole litu, sodu lub potasu. Reakcję metatezy przeprowadza się z użyciem rozpuszczalnika. Produktem ubocznym jest osad halogenku metalu, który jest odfiltrowany, a po odparowaniu rozpuszczalnika z przesączu uzyskuje się czystą ciecz jonową. Do reakcji metatezy używa się także kwasów Brønsteda. Działając kwasem heksafluorofosforowym na chlorek 1-etylo-3-metyloimidazoliowy otrzymano pierwszą niemieszającą się z wodą cieczą jonową $[\text{emim}]^+[\text{PF}_6]^-$ **XV** (*Rysunek 7*).²⁵





Rysunek 7. Synteza [emim]⁺[PF₆].

Alternatywną metodą otrzymywania cieczy jonowych jest synteza, w której zamiast klasycznego ogrzewania stosuje się promieniowanie o długości 1-40 GHz. Znacznie przyspiesza ono przebieg reakcji, zarówno czwartorzędowania, jak i metatezy, zwiększając wydajności tych reakcji. Ponadto użycie promieniowania mikrofalowego eliminuje także możliwość przegrzania i rozkładu termicznego powstających cieczy jonowych. Pierwsze próby z użyciem mikrofalali przeprowadzane były w domowych mikrofalówkach, co znacznie ograniczało możliwość kontroli procesu.²⁶ Jednak wraz z rozpowszechnianiem się stosowania promieniowania mikrofalowego w innych dziedzinach chemii pojawiły się reaktory, które pozwalają na dokładną kontrolę przebiegu reakcji, znacznie usprawniając syntezę cieczy jonowych.²⁷

1.4. Zanieczyszczenia cieczy jonowych i sposoby ich usuwania

Wszelkie zanieczyszczenia cieczy jonowych mają bardzo duży wpływ na ich właściwości, zarówno fizyczne, jak i chemiczne. Najczęstszymi zanieczyszczeniami są: halogenki, woda, nieprzereagowane substraty oraz barwne zanieczyszczenia – będące produktami utlenienia substratów.

Ze względu na specyficzną dla cieczy jonowych bardzo niską prężność par, tradycyjne oczyszczanie ich na drodze destylacji jest niemożliwe. Ta właściwość może być za to wykorzystana do oddestylowania z cieczy jonowych wszelkich lotnych zanieczyszczeń. Jednak najlepszym sposobem zapewnienia wysokiej jakości produktu jest dokładne oczyszczenie substratów stosowanych w syntezie cieczy jonowych.²⁸

W literaturze znaleźć można wiele sposobów oczyszczania związków używanych do syntezy cieczy jonowych, i tak np.: aminy należy przedestylować z nad NaOH i przechowywać w atmosferze gazu obojętnego w niskich temperaturach. Natomiast halogenoalkany wskazane jest kilkakrotnie przemyć stężonym kwasem siarkowym (VI) aż do uzyskania bezbarwnej warstwy kwasu, zneutralizować roztworem kwaśnego węgla sodu i doprowadzić do pH obojętnego wodą dejonizowaną, a na koniec przedestylować, najlepiej bezpośrednio przed użyciem. Bardzo ważne jest także odwodnienie i przedestylowanie rozpuszczalników używanych do syntezy.²⁹



Niewielkie zabarwienie cieczy jonowych można usunąć poprzez kilkugodzinne mieszanie z węglem aktywnym oraz oczyszczenie cieczy na kolumnie wypełnionej neutralnym tlenkiem glinu.³⁰

Najczęstszym zanieczyszczeniem, występującym w największej ilości, jest woda. Inne rozpuszczalniki można niemalże całkowicie usunąć poprzez kilkugodzinne ogrzewanie cieczy jonowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Woda jest rozpuszczalnikiem stwarzającym największe trudności podczas jej usuwania, nawet z cieczy jonowych wykazujących dużą hydrofobowość. Aby produkt był całkowicie bezwodnym, zaleca się kilkugodzinne mieszanie i wygrzewanie w temperaturze nie większej niż 70°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Oznaczenie zawartości wody przeprowadza się poprzez kulometryczne miareczkowanie metodą Karla-Fishera z detekcją kulometryczną, pozwalające na oznaczenie do 0,01 µg wody/1g IL.^{31,32}

Kolejnym, często bardzo uciążliwym zanieczyszczeniem są jony halogenkowe, pochodzące z reakcji czwartorzędowania amin, które nie zostały wymienione na pożądanym anion w drugim etapie syntezy. Zanieczyszczenia tego typu mogą ograniczać zastosowanie cieczy jonowych jako rozpuszczalników, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo dezaktywacji metalicznych katalizatorów, bądź zakłócania przebiegu prowadzonych reakcji. Niestety, nie ma uniwersalnej metody oczyszczania IL, którą można zastosować do wszystkich rodzajów cieczy jonowych, a to przede wszystkim ze względu na różnorodność ich budowy. Istnieje jednak kilka strategii pozwalających na zminimalizowanie zawartości jonów halogenkowych. Najlepszym sposobem usuwania takich anionów jest strącanie ich za pomocą soli srebra, jednak ze względów ekonomicznych nie jest to powszechnie stosowana metodyka. Innym sposobem jest zastosowanie rozpuszczalników, które rozpuszczają otrzymaną ciecz jonową, ale nie rozpuszczają powstającego halogenku metalu, który można później łatwo odfiltrować. Można także stosować rozpuszczalniki niemieszające się z wodą, ale rozpuszczające ciecz jonową, co pozwala usunąć halogenki metali poprzez ekstrakcję wodą. Takie postępowanie ma sens tylko wtedy, gdy syntezuje się ciecze jonowe nierozpuszczalne w wodzie. W reakcji czwartorzędowania jako donorów alkilu można zamiast halogenków używać pochodnych sulfonilowych. Zawartość halogenków w cieczach jonowych można oznaczyć poprzez:

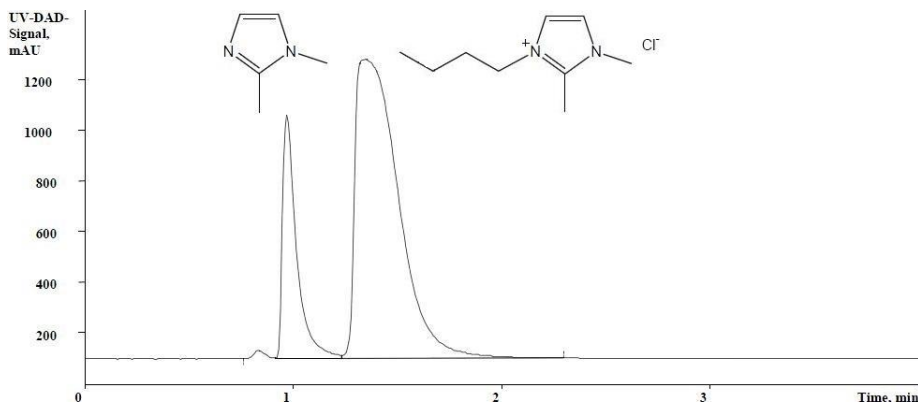
a) miareczkowanie metodą Volharda za pomocą AgNO_3 w obecności wskaźnika – jest to najprostsza, jednak najmniej dokładna metoda,

b) metody kolorymetryczne z zastosowaniem cylindrów Nesslera – dają dokładniejsze wyniki niż miareczkowanie,

c) użycie elektrod jonoselektywnych – jeśli są dobrze skalibrowane można oznaczyć halogenki do 1,8 ppm, pozwalają także na oznaczenie zawartości jonów metalu,

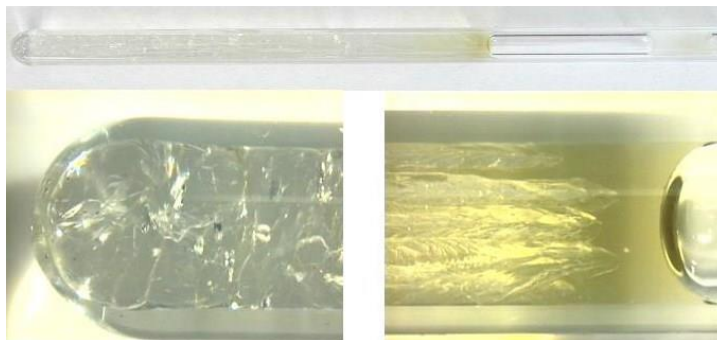
d) chromatografię jonową – metoda o największej dokładności.³³

Innymi zanieczyszczeniami IL są nieprzereagowane substraty oraz lotne związki, znajdujące się w rozpuszczalnikach lub zaabsorbowane z powietrza. Sposoby ich usuwania zależą od rodzaju zanieczyszczeń, jednak w większości przypadków najskuteczniejszą metodą jest odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Metodami służącymi do kontroli tych zanieczyszczeń są: spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, chromatografia gazowa oraz wysokosprawna chromatografia cieczowa.^{1,35}



Rysunek 8. Chromatogram HPLC przedstawiający próbkę chlorku 1-*n*-butylo-2,3-dimetyloimidazoliowego zanieczyszczonego 1,2-dimetyloimidazolem.³¹

Do otrzymania cieczy jonowych o czystości powyżej 99,9% stosuje się wyspecjalizowane techniki, takie jak: statyczna i dynamiczna rekrytalizacja warstwowa, krystalizacja z zawiesiny oraz stapianie strefowe (Rysunek 9).³⁴

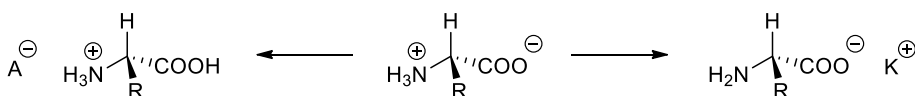


Rysunek 9. Stapianie strefowe chlorku 1-etylo-3-metyloimidazoliowego. Zawartość zanieczyszczeń po lewej stronie wynosi 1,5%, a po prawej 5%.²⁸



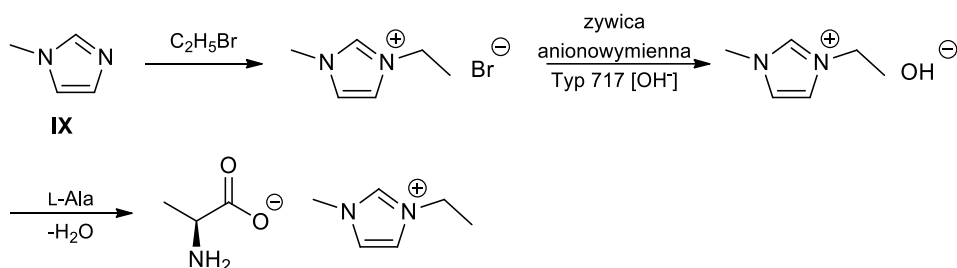
1.5. Ciecze jonowe zbudowane z reszt aminokwasowych

Wzrost zainteresowania cieczami jonowymi idzie w parze z rozwojem filozofii tzw. zielonej chemii. Z tego też powodu do syntezy cieczy jonowych zaczęto używać naturalnych związków organicznych oraz ich pochodnych. W tym celu doskonale sprawdzają się aminokwasy, które ze względu na budowę, mogą pełnić, zarówno rolę anionu, jak i kationu (*Rysunek 10*). Istnieje ponad 300 aminokwasów występujących w naturze oraz niezliczona ilość ich pochodnych. Daje to wiele możliwości tworzenia nowych cieczy jonowych. Poza tym do zalet aminokwasów należą niska cena, wysoka czystość chemiczna i optyczna, biodegradowalność oraz aktywność biologiczna.³⁵



Rysunek 10. Obojnacza natura aminokwasów.

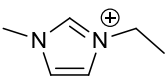
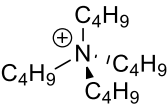
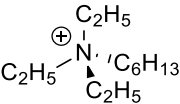
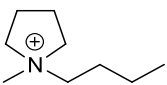
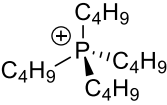
W cieczach jonowych aminokwas pełni najczęściej rolę anionu, ze względu na łatwość otrzymania organicznych kationów takich jak: pochodne imidazolu, pirydyny, pirolidyny czy amoniaku. Aby otrzymać cieczy jonowe zbudowane z anionu, będącego aminokwasem należy postępować standardowo. W pierwszym etapie syntezuje się odpowiedni kation związany z jonem halogenkowym. W drugim etapie, ze względu na charakter aminokwasu sól halogenkowa nie reagowałaby z wolnym aminokwasem, dlatego wymienia się anion halogenkowy na jon hydroksylowy. Taką wymianę anionu najprościej zrealizować wykorzystując żywicę jonowymienną w postaci [OH⁻]. Etap ten można wyeliminować stosując sól srebrną aminokwasu, jednakże taka procedura jest znacznie droższa. Przykładowy schemat syntezy cieczy jonowej **XVI**, w skład której wchodzi anion aminokwasu pokazano na *Rysunku 11*.³⁶



*Rysunek 11. Synteza cieczy jonowej – L-alaninu 1-etylo-3-metyloimidazoliowego XVI.*³⁶

Aby ocenić właściwości aminokwasowych cieczy jonowych zsyntezowano związki zbudowane z różnych kationów oraz L-alaniny, a następnie oznaczono ich temperatury zeszklenia (T_g), topnienia (T_t) i rozkładu (T_{dek}). Właściwości te zostały zebrane w *Tabeli 2*.³⁶

Tabela 2. Właściwości termiczne cieczy jonowych zbudowanych z kationu oraz L-alaniny jako anionu.³⁶

Kation	T _g [°C]	T _t [°C]	T _{dek} [°C]
	-57	-	212
	-	76	162
	-40	-	150
	-64	77	176
	-70	-	286

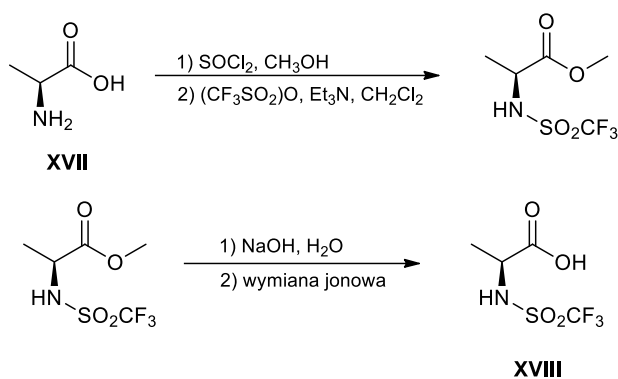
Wszystkie otrzymane związki są lepкими cieczami lub topią się w temperaturze poniżej 100°C. Jednakże cieczy jonowe, w których ładunek dodatni znajduje się na atomie azotu, poza kationem imidazoliowym, wykazują dosyć niską stabilność termiczną w porównaniu z kationem tetra-n-butylofosforanowym.³⁷

Kolejną ważną właściwością, z punktu widzenia zastosowania cieczy jonowych, jest ich polarność. Wpływa ona na potencjał użycia ich jako rozpuszczalników oraz stopień ich przechodzenia do innych rozpuszczalników.³⁸ Jest wiele metod określania polarności cieczy jonowych, większość z nich należy do grupy metod solwatochromowych, np. metoda z barwnikiem Reinhardtta. Do nich zalicza się również metoda Kamleta-Tafta. Pomiar polega na określeniu maksimum absorpcji odpowiednich barwników w badanej cieczy. Oznacza się współczynniki kwasowości wiązania wodorowego (za pomocą *N,N*-dietylo-4-nitroaniliny), zasadowości wiązania wodorowego (za pomocą 4-nitroaniliny) oraz dipolarności/polaryzowalności (za pomocą barwnika Reichardtta).³⁹ Badania wykazały, że aminokwasowe cieczy jonowe mają wysokie wartości zasadowości wiązania wodorowego. Inne cieczy jonowe o podobnie wysokiej zasadowości wiązania wodorowego, np. posiadające anion chlorkowy, charakteryzują się wysokimi temperaturami topnienia, ze względu na bardzo silne oddziaływanie z kationem. Anion pochodzący z aminokwasu jest stosunkowo



duży w porównaniu z anionem chlorkowym, dlatego tak silne wiązanie nie ma wpływu na temperaturę topnienia. Ponadto tak wysoka wartość współczynnika sugeruje także wysoką polarność aminokwasowych cieczy jonowych, a tym samym łatwość rozpuszczania bardzo polarnych związków. Natomiast współczynnik kwasowości wiązania wodorowego oraz dipolarności/polaryzowalności aminokwasowych cieczy jonowych są o podobnej wartości do innych związków o charakterze cieczy jonowych.⁶

Z drugiej strony, niektóre zastosowania wymagają raczej hydrofobowych cieczy jonowych. Aby zwiększyć hydrofobowość aminokwasu wprowadzono na grupę aminową podstawnik trifluorometanosulfonylowy **XVIII** w reakcji aminokwasu **XVII** z bezwodnikiem odpowiedniego kwasu (*Rysunek 12*).⁴⁰



Rysunek 12. Synteza Tf-L-Ala XVIII.

1.6. Zastosowania cieczy jonowych w syntezie organicznej

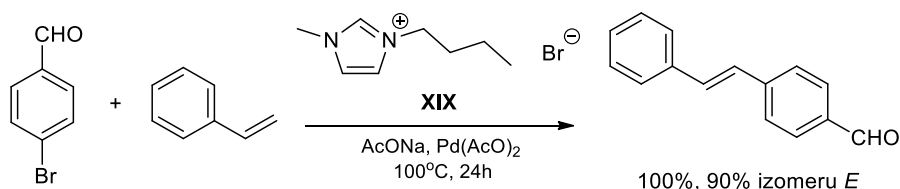
Właściwości fizykochemiczne cieczy jonowych sprawiają, że ich zastosowanie jako rozpuszczalników w reakcjach chemicznych niesie ze sobą wiele korzyści. Znikoma prężność par, odporność na wysokie temperatury, dobra rozpuszczalność katalizatorów oraz możliwość regeneracji powodują, że ciecze jonowe stają się dobrą alternatywą dla konwencjonalnych rozpuszczalników stosowanych w syntezie organicznej.⁴¹ Zalety te mogą być użyteczne zwłaszcza podczas prowadzenia reakcji wymagających specjalnych warunków, takich jak reakcje tworzenia wiązań pomiędzy związkami nienasyconymi lub aromatycznymi.⁴²

Skuteczne tworzenie wiązania węgiel-węgiel pomiędzy związkami aromatycznymi ma duże znaczenie w wielu dziedzinach, takich jak: farmacja, agrochemia, przemysł barwników czy w syntezie katalizatorów. Istnieje wiele różnych sposobów tworzenia wiązania pomiędzy dwoma związkami aromatycznymi, z czego znaczna część wykorzystuje jako katalizatory kompleksy metali przejściowych lub czyste metale. Obecnie najpopularniejsze są metody



Stille'a oraz Suzuki, w których katalizatorami są związki palladu.⁴³ Jednakże w wielu przypadkach równie dobrze sprawdzają się starsze metody, np. reakcja Ullmanna katalizowana miedzią.⁴⁴

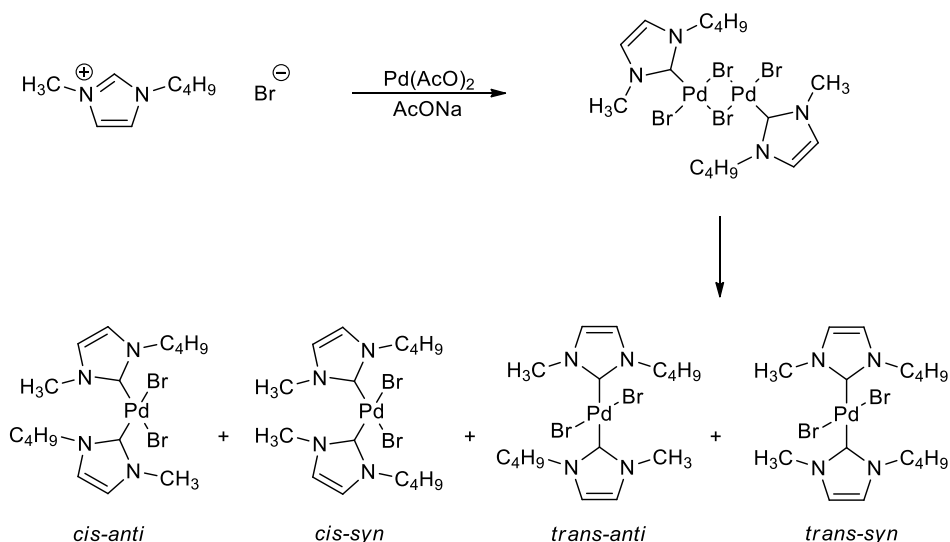
Jednym z pierwszych doniesień w tej dziedzinie było wykorzystanie cieczy jonowej – bromku 1-n-butylo-3-metyloimidazoliowego [bmim]⁺[Br]⁻ jako rozpuszczalnika w reakcji Hecka, polegającej na sprzęganiu halogenku arylowego lub winylowego z aktywowanym alkenem w obecności związków palladu. Na *Rysunku 13* została przedstawiona reakcja Hecka pomiędzy styrenem a 4-bromobenzaldehydem biegnąca w środowisku bromku 1-n-butylo-3-metyloimidazoliowym **XIX**.⁴⁵



Rysunek 13. Sprzęganie styrenu z 4-bromobenzaldehydem.

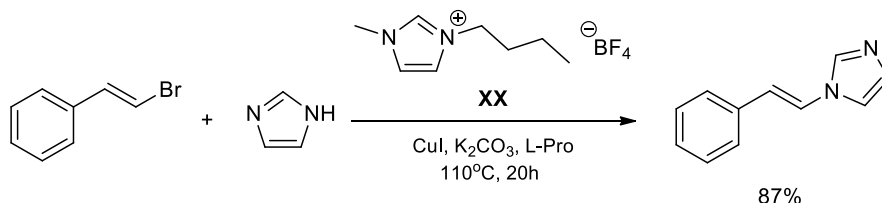
Roztwór halogenku arylowego, octanu sodu i katalizatora – octanu palladu w bromku lub tetrafluoroboranie 1-n-butylo-3-metyloimidazoliowym odgazowywano, a następnie dodawano drugi z substratów: akrylan lub styren w atmosferze gazu obojętnego. Wyizolowany produkt analizowano za pomocą ¹H NMR i/lub GC. Podczas prowadzenia reakcji w bromku 1-n-butylo-3-metyloimidazoliowym zaobserwowano zmianę koloru z ciemnobrązowego przez czerwony do żółtego. Aby wyjaśnić to zjawisko przeprowadzono badania ¹H NMR półproduktów powstających z reagentów, a mianowicie AcONa, Pd(AcO)₂ oraz rozpuszczalnika podczas prowadzenia reakcji bez substratów. Stwierdzono powstawanie *N*-heterocyklicznego karbenowego kompleksu palladu, który wykazuje lepsze właściwości katalityczne niż octan palladu (*Rysunek 14*).⁴⁵ W kontraście, podczas analogicznej reakcji w tetrafluoroboranie 1-n-butylo-3-metyloimidazoliowym nie zaobserwowano powstawania NHC, tylko wytrącanie się metalicznego palladu; w związku z tym wydajności reakcji prowadzonych w [bmim]⁺[BF₄]⁻ są znacznie niższe niż w [bmim]⁺[Br]⁻ i wyniosły mniej niż 45%.⁴⁵





Rysunek 14. Stereoizomeryczne kompleksy palladu i 1-*n*-butylo-3-metyloimidazolu.¹³

Zbadano także możliwości wykorzystania komercyjnie dostępnych cieczy jonowych [bmim]⁺[BF₄]⁻ **XX** w syntezie *N*-winyloimidazoli. Klasyczne metody wymagają, aby reakcja była prowadzona w wymagających warunkach, przez co wykazują one niską stereoselektywność. Natomiast, jeżeli omawiany proces prowadzi się w IL, to wystarczającą jest temperatura rzędu 100°C, a powstający produkt jest o konfiguracji *E*. Schemat badanej reakcji sprzęgania β-bromostyrenu z imidazolem pokazano na Rysunku 15.⁴⁶



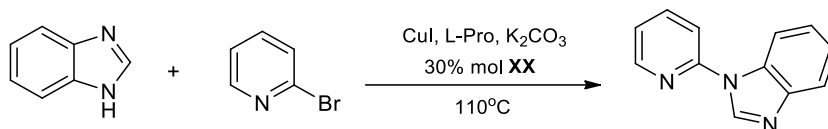
Rysunek 15. Sprzęganie β-bromostyrenu oraz imidazolu w [bmim]⁺[BF₄]⁻.

Reakcja katalizowana była jodkiem miedzi(I); jako zasady użyto węglanu potasu oraz L-prolinę jako chiralny ligand. Reakcję prowadzono przez 20-30 godzin w 110°C. Przebadano rozpuszczalniki konwencjonalne (acetonitryl, DMSO, DMF) oraz cieczy jonowe ([bmim]⁺[BF₄]⁻; [bmim]⁺[PF₆]⁻; [bmim]⁺[Br]⁻; [bmim]⁺[I]⁻; [bpy]⁺[BF₄]⁻). W przypadku klasycznych rozpuszczalników produkt wyizolowano jedynie w reakcji prowadzonej w acetonitrylu z wydajnością 25%. W reakcjach prowadzonych w DMSO oraz DMF powstały jedynie śladowe ilości *N*-2-fenylovinylimidazolu. Jednakże, gdy tę reakcję prowadzono w cieczach jonowych uzyskiwano produkt z wydajnościami 60-87%. Najwyższą wydajność uzyskano dla tetrafluoroboranu, a najniższą dla jodku 1-*n*-butylo-3-metyloimidazoliowego. Po wyznaczeniu optymalnych warunków reakcji przeprowadzono szereg syntez różnych pochodnych *N*-winyloimidazolu



uzyskując produkty z dobrymi wydajnościami. Ponadto zbadano możliwości ponownego wykorzystania rozpuszczalnika wraz z katalizatorem, a mianowicie po zakończeniu reakcji i wyekstrahowaniu produktu pozostały rozpuszczalnik zawierający katalizator suszono, a następnie dodawano kolejną porcję substratów oraz zasady. Po 4 takich cyklach wydajność produktu spadała jedynie o 4%.⁴⁶

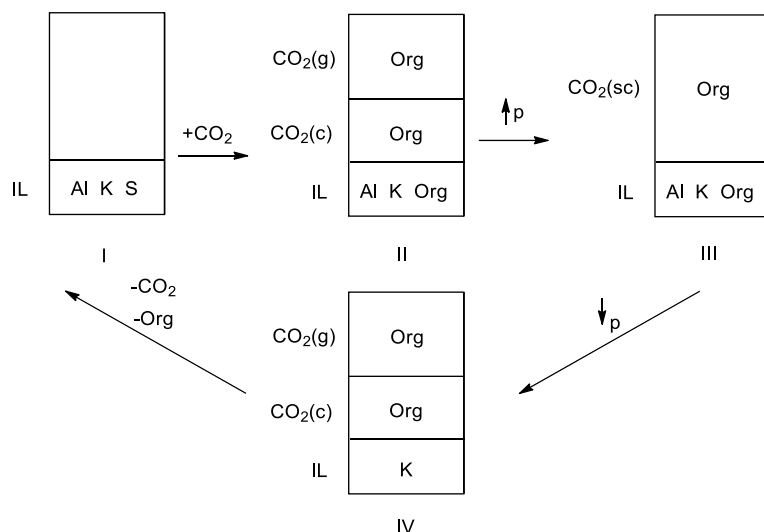
Kolejnym przykładem wykorzystania cieczy jonowych w syntezie organicznej jest proces tworzenia wiązania C-heteroatom w reakcji Ullmanna – otrzymywanie związków arylowych i heteroarylowych, takich jak pochodne pirydyny, tiofenu czy benzotiofenu. W klasycznych metodach reakcja ta jest ograniczona do sprzęgania aromatycznych pochodnych zawierających w pierścieniu grupy elektronoakceptorowe w obecności miedzi. Alternatywnie można sprzęgać ze sobą dwa związki aromatyczne z użyciem pochodnych kwasu borowego. Jednak związki te są drogie, a warunki prowadzenia reakcji bardzo wymagające.⁴⁷ Zaproponowano prowadzenie tej reakcji w cieczy jonowej – tetrafluoroboranie 1-n-butylo-3-etyloimidazoliowym [bmim]⁺[BF₄]⁻ **XX**. Ogólny schemat tego typu syntez przedstawia *Rysunek 16*.⁴⁸



Rysunek 16. Tworzenie wiązania C-N między benzimidazolem i 2-bromopirydyną.

W celu zoptymalizowania warunków reakcji przeprowadzono szereg doświadczeń zmieniając chiralny ligand (L-alanina, L-arginina, L-seryna, L-prolina), zasadę (K₂CO₃, KOH, K₃PO₄, AcONa) oraz ilości katalizatora użytego w reakcji (10, 20, 30, 40% mol). Najlepsze wydajności uzyskano dla układu reagentów: L-Pro, K₂CO₃ oraz 30% mol katalizatora. Wysokie wydajności powstawania produktu w łagodnych warunkach, możliwość recyklingu oraz wykorzystanie tanich odczynników, takich jak jodek miedzi(I) oraz L-Pro powodują, że metoda ta jest dobrą alternatywą dla dotychczas stosowanych.⁴⁸

Kolejną modyfikacją reakcji Ullmanna było zastosowanie układu składającego się z cieczy jonowej oraz ditlenku węgla w stanie nadkrytycznym. W tych warunkach badano reakcję homosprzęgania chlorków arylowych katalizowaną nanocząsteczkami palladu osadzonymi na graficie (*Rysunek 17*).⁴⁹

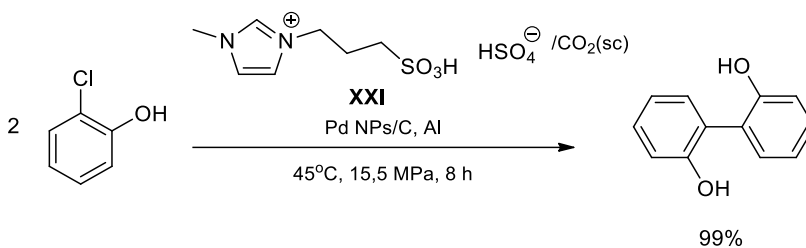


Rysunek 17. Schemat pracy instalacji do prowadzenia reakcji w układzie IL/CO₂(sc).

W powyższym procesie ciecz jonowa [bmim(HSO₃C₄)]⁺[HSO₄]⁻ **XXI** (IL), chlorek arylowy (S), katalizator palladowy (K) oraz metaliczny glin pełniący funkcję reduktora (Al) zostały wprowadzone do naczynia przeznaczonego do prowadzenia reakcji w stanie nadkrytycznym (I). Reaktor zostaje następnie napełniony CO₂ do osiągnięcia ciśnienia 5 MPa i ogrzany do 45°C (II). Powstają trzy warstwy:

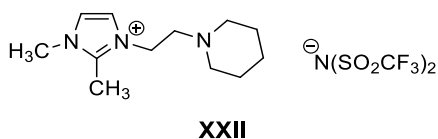
- cieczy jonowej zawierającej reduktor, katalizator oraz organiczną mieszaninę produktu i substratu (Org),
- ciekłą warstwę dwutlenku węgla CO₂(c),
- gazową warstwę dwutlenku węgla CO₂(g).

Dwie ostatnie warstwy zawierają substrat. Wprowadzenie kolejnej porcji CO₂ podnosi ciśnienie do 15,5 MPa. Dytlenek węgla przechodzi do stanu nadkrytycznego CO₂(sc). W tym czasie w fazie cieczy jonowej zachodzi reakcja, a powstające produkty organiczne stopniowo przechodzą do nadkrytycznego CO₂. Reakcja była prowadzona przez 10 godzin (III). Po zakończeniu reakcji CO₂ został uwolniony do pułapki. Po odłączeniu pułapki od aparatury, ditlenek węgla rozprężano, a pozostały produkt znajdujący się w fazie ciekłej CO₂ zebrano i oczyszczono chromatograficznie (IV). W celu reaktywacji rozpuszczalnika i katalizatora warstwę cieczy jonowej traktowano 1,2-dimetylo-3-hydrokso-4-pirydonem i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie zwracano (I). Rysunek 18 przedstawia równanie reakcji chemicznej opisanego powyżej procesu.⁴⁹



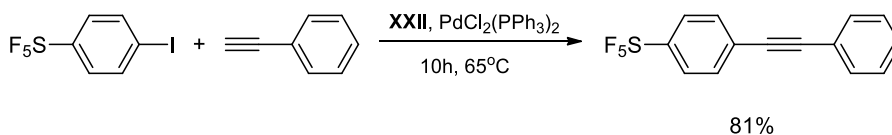
Rysunek 18. Reakcja homosprężania 2-chlorofenolu prowadzona w układzie IL/CO₂(sc).

Kolejnym etapem w wykorzystaniu cieczy jonowych jako rozpuszczalników do prowadzenia przemian chemicznych było projektowanie struktury medium rozpuszczającego w zależności od typu reakcji, czyli od rodzaju substratów, reagentów, katalizatorów biorących udział w danym procesie. Dobrym przykładem, który potwierdza słuszność nazywania cieczy jonowych „projektowanymi rozpuszczalnikami”, jest specjalnie zaprojektowana ciecz jonowa dla reakcji Sonogashiry, która polega na sprzęganiu związków arylowych z alkinami.⁵¹ Pojęcie „projektowalne rozpuszczalniki” oznacza, że mając do wyboru bardzo dużą ilość związków chemicznych, można tak dobrać budowę kationu i anionu, aby jako całość spełniały założone wymagania.⁵⁰ Taką pierwszą zaprojektowaną cieczą jonową był związek **XXII**, który jednocześnie pełnił funkcję rozpuszczalnika oraz zasady, ponieważ w strukturze jest obecny podstawnik piperydylowy (Rysunek 19).⁵²



Rysunek 19. Ciecz jonowa bis(trifluorometanosulfonylo)imidek 1,2-dimetylo-3-{2-(N-piperydinoetylo)}-1H-imidazoliowy **XXII**.

Katalizatorem w opisywanej reakcji jest PdCl₂(PPh₃)₂. Klasyczna metoda wymaga dodatku CuI w celu zmniejszenia ilości produktu homosprężania; przy zastosowaniu jako rozpuszczalnika i zasady cieczy jonowej **XXII** jest to zbędne.⁵¹ Warunki prowadzenia reakcji są bardzo łagodne – temperatura 65°C, czas 8-12 godzin, atmosfera gazu obojętnego – azotu. Poza syntezą prostych arylo-arylowych acetylenów przeprowadzono analogiczną reakcję sprzęgania z 1-jodo-4(pentafluoro-λ⁶-sulfanylo)benzenem (Rysunek 20).⁵²



Rysunek 20. Reakcja Sonogashiry pomiędzy 1-jodo-4(pentafluoro-λ⁶-sulfanylo)benzenem i fenyloacetylenem.



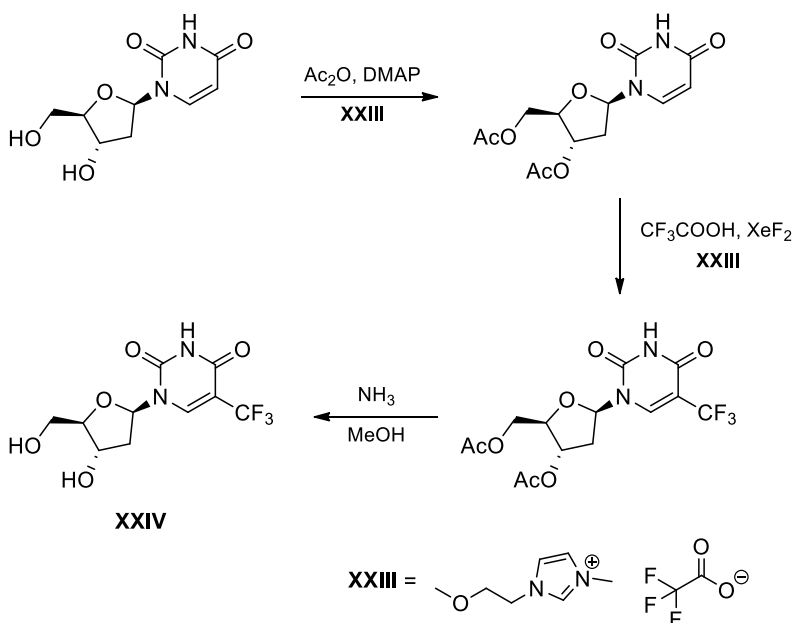
Wydajności reakcji wynoszą 74-81% w zależności od podstawnika w aryloacetylenie, a produkty homosprężania powstawały w ilości 13-17%. Przeprowadzono także badania dotyczące recyklingu cieczy jonowej oraz katalizatora. Wydajność sprężania 4-jodoacetofenonu z fenyloacetylenem po 5 cyklach spadła z 85% do 68%.⁵²

1.7. Zastosowania cieczy jonowych w przemyśle farmaceutycznym

1.7.1 Ciecze jonowe jako rozpuszczalniki w syntezie leków

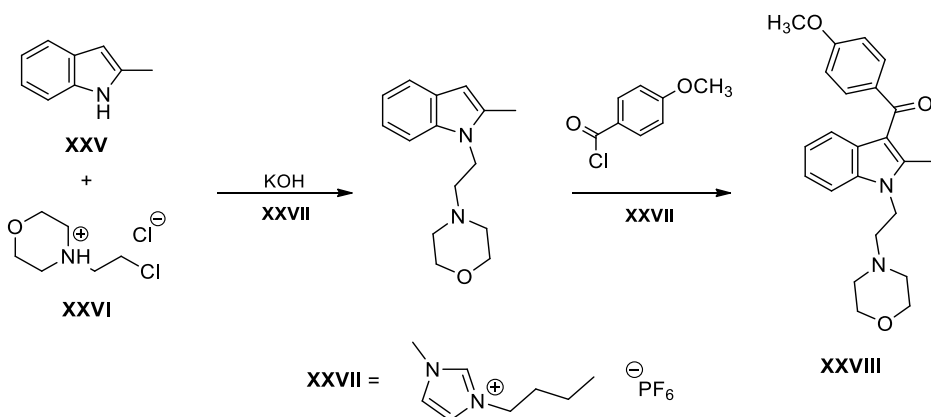
Przemysłowa synteza substancji farmakologicznych zazwyczaj wymaga użycia rozpuszczalników organicznych, które są często odpowiedzialne za zanieczyszczenie produktu końcowego rozpuszczalnymi produktami ubocznymi. Alternatywnie prowadzone w cieczach jonowych syntezy związków biologicznie czynnych często zachodzą szybciej i są łatwiejsze do przeprowadzenia niż w konwencjonalnych rozpuszczalnikach. Co ważne, nie wymagają także użycia żadnej specjalistycznej aparatury.⁵³

Zostały opisane syntezy leków antywirusowych, pochodnych nukleozydów (brywudyna, stawudyna, triflurydyna) w takich cieczach jonowych jak: metanosulfonian 1-metoksyetylo-3-metyloimidazoliowy $[C_3Omim]^+[Ms]^-$, trifluoroocetan 1-metoksyetylo-3-metyloimidazoliowy $[C_3Omim]^+[Tfa]^-$ **XXIII** oraz trifluoroocetan 1-butylo-3-metyloimidazoliowy $[bmim]^+[Tfa]^-$.⁵⁴ Jednym z ciekawszych przykładów może być synteza 5-trifluorometylo-2'-deoksyurydyny **XXIV** (triflurydyna), którą otrzymano prowadząc reakcję w cieczy jonowej **XXIII** z wydajnością 90-91% w czasie 20-25 min. Należy podkreślić, że trifluorydyna **XXIV** była jedynym produktem (*Rysunek 21*). Prowadzenie tej syntezy w środowisku cieczy jonowych spowodowało nie tylko uzyskanie produktu o wyższej czystości i z lepszą wydajnością, ale też 10-krotny spadek zużycia rozpuszczalników organicznych w porównaniu z metodą standardową, w której stosowano pirydynę, acetonitryl i kwas octowy.⁵⁴



Rysunek 21. Schemat syntezy triflurydyny **XXIV** w cieczy jonowej jako rozpuszczalniku.

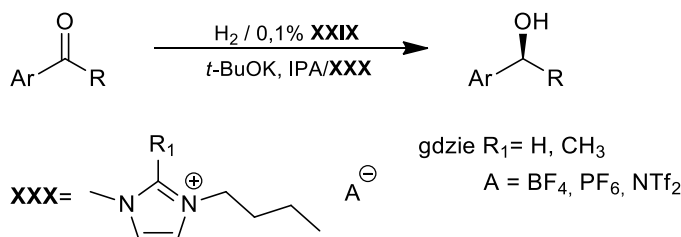
Pravadolin **XXVIII** jest lekiem przeciwzapalnym i przeciwbólowym, który został na wszystkich etapach otrzymany w cieczy jonowej według ścieżki syntetycznej przedstawionej na Rysunku 22. Proces jest dwuetapowy. W pierwszym etapie w reakcji substytucji nukleofilowej 2-metyloindol **XXV** atakuje atom chloru w *N*-(2-chloroetylo)morfolinie **XXVI**. Rozpuszczalnikiem jest heksafluorofosforan 1-*n*-butylo-3-metyloimidazoliowy $[\text{bmim}]^+[\text{PF}_6]^-$ **XXVII**, a katalizatorem – KOH. Drugi etap jest reakcją acylowania typu Friedla-Craftsa prowadzoną w tej samej cieczy jonowej, w temperaturze nie przekraczającej 150°C . Stosując tę procedurę pravadoliny otrzymywano z wydajnością 95%. Jedynym produktem ubocznym powstającym w tym procesie jest chlorek potasu, który można usunąć przemywając ciecz jonową wodą.⁵⁵



Rysunek 22. Synteza pravadoliny prowadzona w cieczy jonowej $[\text{bmim}]^+[\text{PF}_6]^-$.



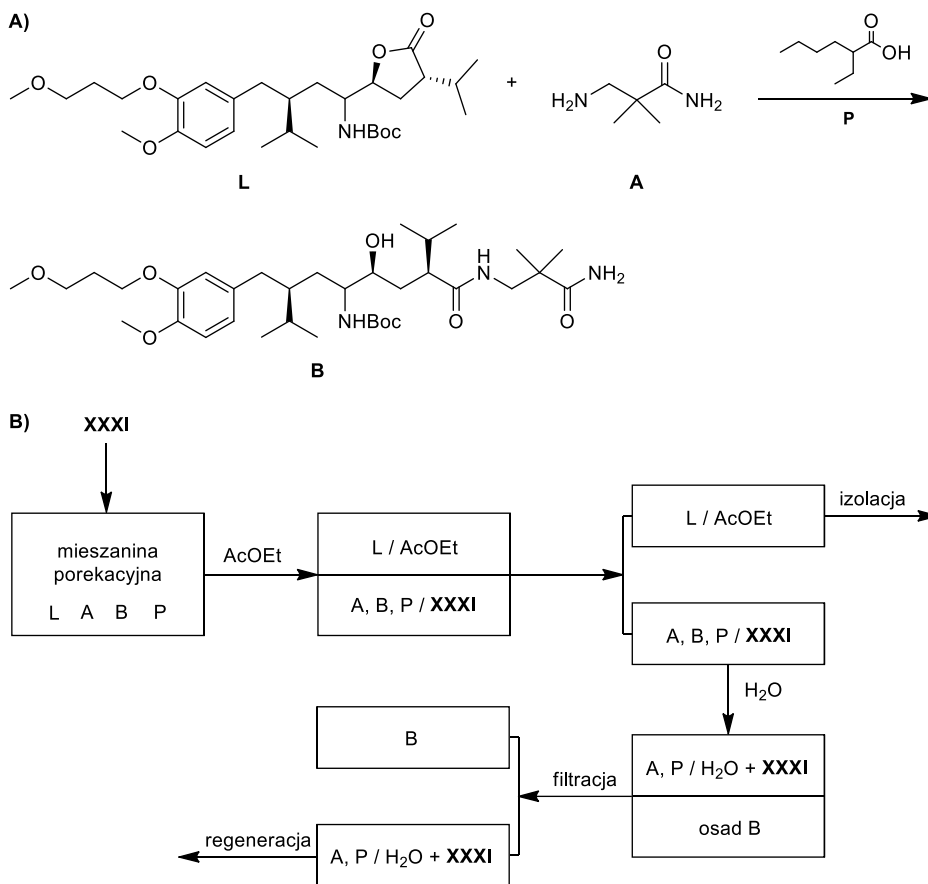
Ciecze jonowe zostały także wykorzystane jako nośniki katalizatorów w reakcjach redukcji asymetrycznej ketonów z użyciem katalizatora rutenowego rozpuszczonego w cieczy jonowej. W typowej procedurze chiralny katalizator rutenu Ru(BINAP)(DEPN)Cl₂ **XXIX** jest rozpuszczony w imidazoliowych cieczach jonowych typu **XXX**, następnie do układu wprowadza się substrat, zasadę – *tert*-butanolan potasu oraz izopropanol pełniący rolę rozpuszczalnika oraz wodór. Po zakończeniu reakcji produkt jest ekstrahowany za pomocą mieszanki izopropanolu i heptanu pozostawiając katalizator w warstwie cieczy jonowej (*Rysunek 23*).



Rysunek 23. Asymetryczna redukcja węgla karbonylowego.

Rozwiązanie takie pozwoliło na otrzymanie produktów z wysokimi wydajnościami chemicznymi i nadmiarami enancjomerycznymi dochodzącymi nawet do 98,7%. Bardzo istotne jest to, że wyizolowane produkty nie zawierają śladów rutenu. Jest to bardzo ważne ze względu na czystość aktywnych składników farmaceutycznych. Pozostałości metali, szczególnie tzw. ciężkich, w API często sprawia duże problemy podczas syntezy leków wykorzystujących katalizatory metaliczne.⁵⁶

Hydrofilowe ciecze jonowe znalazły także zastosowanie w rozdzielaniu składników mieszaniny poreakcyjnej podczas syntezy intermediatu aliskirenu – leku stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Mieszanina poreakcyjna została oczyszczona i rozdzielona na poszczególne składniki (L – substrat lakton, A – substrat amina, B – produkt amid, P – promotor reakcji) przy użyciu octanu 1-etylo-3-metyloimidazoliowego [emim]⁺[AcO]⁻ **XXXI** (*Rysunek 24*).



Rysunek 23. Schemat **A)** reakcji syntezy intermediatu aliskirenu oraz **B)** izolacji intermediatu z użyciem cieczy jonowej.

Prowadząc w ten sposób oczyszczanie otrzymuje się czysty intermediat oraz odzyskuje się jeden z substratów. Ciecz jonowa zostaje odmyta z produktu wodą, a z powstających ługów macierzystych możliwa jest jej regeneracja.⁵⁷

Produkcja API oraz izolacja składników aktywnych z materiałów pochodzenia naturalnego wymaga nakładu bardzo dużych ilości rozpuszczalników. Zastąpienie lotnych związków organicznych cieczami jonowymi w dużej mierze przyczynia się do zmniejszenia emisji tych związków do atmosfery. W 2006 roku ukazały się wyniki badań nad zastosowaniem układów do ekstrakcji artemizyny z *Artemisia annua* z zastosowaniem różnych mediów: cieczy jonowych (kaprylan *N,N*-dimetyloetyloamoniowy oraz bis(trifluorometanosulfonylo)imidek bis(2-metoksyetylo)amoniowy), CO₂ w stanie nadkrytycznym oraz perfluorowanych węglowodorów (HFC-134a), a także porównanie z klasycznymi technikami ekstrakcji z wykorzystaniem *n*-heptanu. Wyniki tych badań wykazały, że ekstrakcja przy użyciu, zarówno cieczy jonowych, jak i HFC-134a jest bardziej wydajna niż przy użyciu *n*-heptanu. Po optymalizacji techniki te mają dużą szansę na wyparcie *n*-heptanu z procesu izolacji

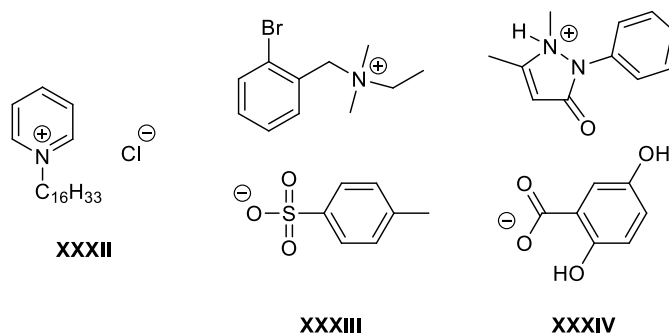


artemizyniny. Ponadto użycie cieczy jonowych w dużej skali wiąże się z mniejszym ryzykiem eksplozji oraz wydzielania się toksycznych oparów.⁵⁸

1.7.2. Leki w formie zjonizowanej

Co roku rośnie liczba publikowanych przykładów aktywnych związków farmaceutycznych występujących w formie kationu lub anionu, idących w parze z neutralnymi lub biokompatybilnymi przeciwjonami. Połowa leków używanych w medycynie istnieje w postaci soli, a możliwość przekształcenia związków biologicznie aktywnych w formę soli jest kluczowym elementem projektowania nowych leków.⁵⁹

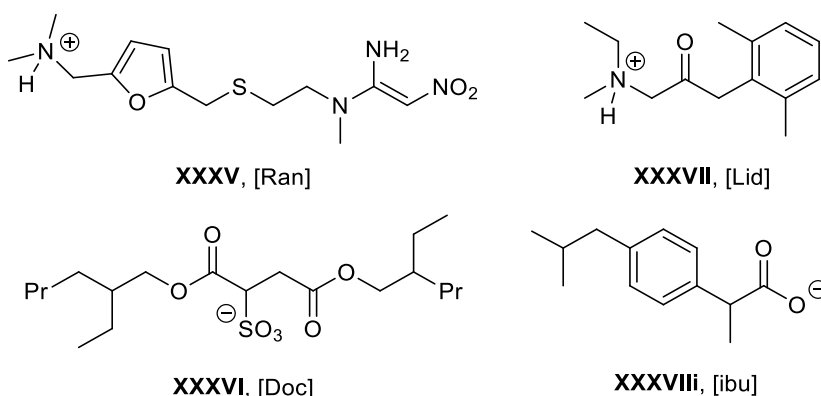
Właściwości fizykochemiczne oraz biofarmakologiczne związków mogą zostać zmienione poprzez sparowanie cząsteczki leku o charakterze kwasowym lub zasadowym z odpowiednim przeciwjonem tak, aby utworzyła się sól. Sole takie mogą posiadać pewne zalety w stosunku do właściwości wyjściowej cząsteczki, takich jak: temperatura topnienia, amorficzność, higroskopijność, rozpuszczalność, biodostępność i przenikalność przez błony biologiczne oraz sposób podawania specyfiku farmaceutycznego. Stosowanie leków w postaci soli ma duży wpływ na jakość, bezpieczeństwo oraz działanie związku biologicznie czynnego. Także wybrany przeciwjon może znacznie wpłynąć na farmakokinetykę leku, zwłaszcza na jego absorpcję oraz proces przenikania przez błony komórkowe, szczególnie wtedy, gdy ma działanie biologiczne podobne lub uzupełniające do jonu.⁶⁰ Na *Rysunku 24* przedstawiono kilka przykładów leków, posiadających właściwości cieczy jonowych. Wśród nich znajdują się: chlorek cetylopirydyniowy **XXXII** (T_f 77°C) będący lekiem antyseptycznym, tosylian bretylitu **XXXIII** (T_f 86°C) będący lekiem przeciw arytmii oraz gentyzynie fenazonu **XXXIV** (T_f 88°C) – lek przeciwzapalny.⁶¹



Rysunek 24. Leki w postaci cieczy jonowych.

Pierwszym przykładem modyfikacji substancji aktywnych poprzez przekształcenie ich w ciecz jonową polegało na utworzeniu soli z dwóch substancji farmaceutycznych o podobnym lub uzupełniającym się działaniu. Jednym z takich

związków była ranitydyna – lek stosowany w chorobie wrzodowej żołądka. Jako przeciwion został wybrany dokuzynian **XXXVI** charakteryzujący się właściwościami nawilżającymi i zmiękczającymi. Chlorowodorek ranitydyny **XXXV** połączono z dokuzynianem sodu, a produktem ubocznym był tylko chlorek sodu, który odmyto za pomocą wody. Produkt – dokuzynian ranitydyny jest ciemnoczerwoną cieczą o temperaturze zeszklenia wynoszącą -12°C .⁶² Synteza ta dała początek badaniom nad przekształcaniem znanych leków z postaci krystalicznej do postaci ciekłej. Pokazała także możliwość łączenia dwóch cząsteczek aktywnych w nowy sposób. Analogicznie otrzymano także dokuzynian **XXXVI** lidokainy **XXXVII** oraz ibuprofenian **XXXVIII** didecyldimetyloamoniowy (*Rysunek 25*).⁶²



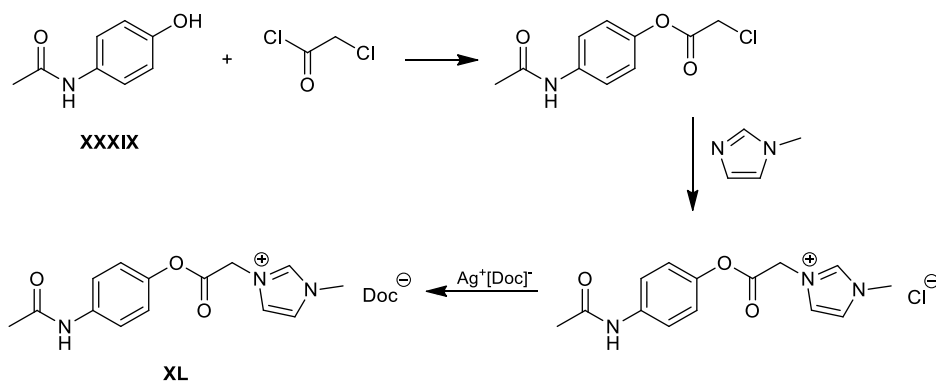
Rysunek 25. Jonowe pochodne lidokainy [Lid] ranitydyny [Ran], ibuprofenu [Ibu] oraz dokuzynianu [Doc].

Kolejnym przykładem są pochodne kwasów salicylowego oraz kwasu *O*-acetylosalicylowego, znanego pod nazwami aspiryna czy polopiryna. Otrzymano szereg pochodnych tych kwasów z kationami pochodzącymi od leków o charakterze zasadowym. Otrzymano m. in. połączenia z kationami: benzyloamoniowym (antybakteryjny), tramadolowym (przeciwbólowy), lidokainowym (przeciwbólowy), prokainowym (przeciwbólowy) oraz prokainamidowym (przeciwarytmiczny). Synteza wszystkich wymienionych połączeń polegała na rozpuszczeniu równomolowych ilości kwasu salicylowego lub *O*-acetylosalicylowego oraz związku tworzącego przeciwion (wszystkie posiadają grupę aminową) w odpowiednio dobranych rozpuszczalnikach. Dwa roztwory zostały zmieszane, a nowe związki powstawały w prostej reakcji wymiany kwasu i zasady. Kilka z otrzymanych pochodnych było ciekłe w temperaturze pokojowej, co także przełożyło się na lepszą rozpuszczalność w wodzie. Jest to ważną zaletą, która zmniejsza podrażnienie błon żołądka przez kwasy *O*-acetylosalicylowy i salicylowy. Stabilność i termin przydatności otrzymanych cieczy jonowych są porównywalne do wyjściowych substratów.⁶³



Większość leków w postaci cieczy jonowych została otrzymana w reakcji kwasu z zasadą w rozpuszczalniku. Jednak, aby wyeliminować udział rozpuszczalnika w procesie produkcji, niektóre substancje, o niskiej temperaturze topnienia można przekształcić w ciecze jonowe stapiając je z odpowiednim związkim tworzącym przeciwjon. W ten sposób otrzymano szereg pochodnych lidokainy (T_f 68°C) oraz prokainy (T_f 61°C) z kwasem salicylowym i O-acetylosalicylowym. Taki sposób syntezy pozwala nie tylko na wyeliminowanie rozpuszczalników, ale także podczas syntezy nie powstają żadne produkty uboczne mogące zanieczyścić końcowy produkt.⁵⁶

Nie wszystkie związki aktywne są łatwo jonizowalne przez proste oderwanie lub przyłączenie protonu. W takich przypadkach pomocne jest połączenie strategii syntezy API w formie proleków oraz cieczy jonowych. Proleki to związki, które są nieaktywne biologicznie, ale przechodzą w formę aktywną po przemianach metabolicznych zachodzących w organizmie. Przyłączenie do cząsteczki API grupy, która będzie łatwo hydrolizować w organizmie żywym może zmienić nie tylko właściwości fizyczne i chemiczne cząsteczki, ale także postać leku podawanemu pacjentowi. Znany powszechnie paracetamol **XXXIX** przekształcano w łatwo jonizowalne pochodne (Rysunek 26), aby zmodyfikować właściwości wyjściowego związku.⁶⁴



Rysunek 26. Modyfikacja struktury API (paracetamolu) w celu nadania związkowi cech cieczy jonowej.

W pierwszym etapie grupa fenolowa paracetamolu **XXXIX** zostaje zestryfikowana przy użyciu chlorku chloroacetylu. Następnie chlorooctan paracetamolu w reakcji substytucji nukleofilowej z trzeciorzędową aminą tworzy sól amoniową. Otrzymano w ten sposób pochodne: 1-metyloimidazoliową **XL**, 1-metylopirolidoniową, pirydyniową oraz tributylfosfoniową. W ostatnim etapie anion chlorkowy jest wymieniony na dokuzynian **XXXVI**. Tak otrzymane związki są cieczami jonowymi ciekłymi w temperaturze pokojowej. Sole w postaci chlorków posiadają temperatury topnienia około 200°C. Chlorki i dokuzyniany różnią się też rozpuszczalnością w wodzie (dla chlorków jest większa), a co za tym idzie szybkością uwalniania leku do otoczenia. Dokuzyniany pochodnych paracetamolu hydrolizują, zarówno w warunkach katalizy kwasowej, jak



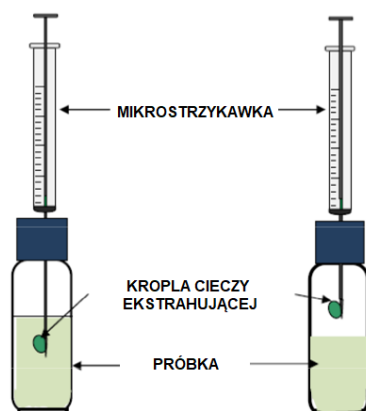
i zasadowej do postaci API w ciągu około 210 minut.⁶⁴ W świetle powyższego wydają się konieczne dalsze badania nad wprowadzaniem do cząsteczki API bardziej pożądanym w przemyśle farmaceutycznym jonizowalnych grup, takich jak karboksylowe czy aminowe.

1.8. Inne zastosowania cieczy jonowych

1.8.1. Zastosowanie cieczy jonowych w chemii analitycznej

Unikatowe właściwości cieczy jonowych, wynikające z ich budowy, umożliwiają szerokie ich zastosowanie w chemii analitycznej. Odpowiednie modyfikacje struktury omawianych cząsteczek wpływają na ich oddziaływania, zarówno między sobą, jak i pomiędzy cząsteczkami związków poddawanych analizie. Ta różnorodność relacji międzycząsteczkowych przyczyniła się do prowadzenia pogłębionych badań nad możliwościami zaimplementowania cieczy jonowych w chromatografii. Odpowiednio dobrane cieczy jonowe charakteryzują się wysoką selektywnością wobec różnych grup cząsteczek. Pozwala to na ich wykorzystanie, zarówno jako mediów ekstrakcyjnych podczas przygotowania próbek, jak i jako faz stacjonarnych stosowanych podczas samej analizy.⁶⁵

Jednym z ważniejszych zastosowań wykorzystujących cieczy jonowe w chemii analitycznej są techniki mikroekstrakcji. Jedną z takich technik jest mikroekstrakcja do pojedynczej kropli. Anality izoluje się za pomocą niewielkiej objętości kropli ekstrahenta znajdująca się na końcu igły mikrostrzykawki. Proces ekstrakcji tą techniką można prowadzić poprzez bezpośrednie zanurzenie w badanej próbce lub w fazie nadpowierzchniowej nad tą próbką – *Rysunek 27*. Po zakończeniu ekstrakcji kropla rozpuszczalnika wprowadzana jest z powrotem do strzykawki, a następnie desorbuje się anality z fazy ekstrahującej bezpośrednio w dozowniku urządzenia kontrolno-pomiarowego.

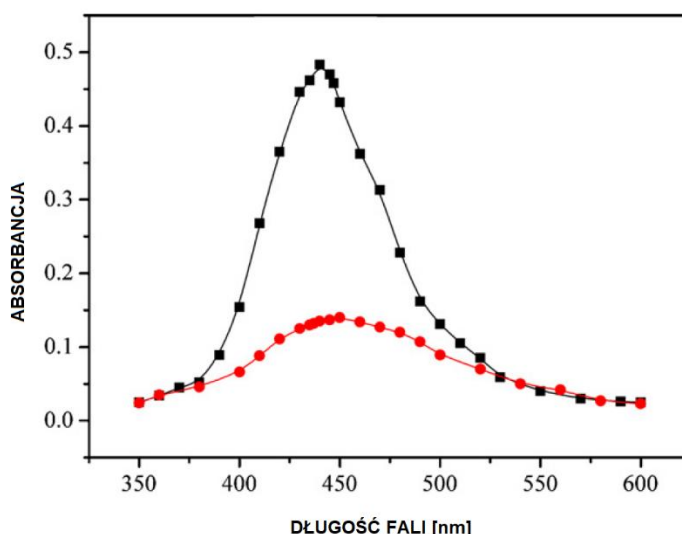


Rysunek 27. Mikroekstrakcja do kropli według lit.⁶⁶



Zastosowanie cieczy jonowych do mikroekstrakcji niesie ze sobą wiele korzyści. Ze względu na dużą lepkość oraz niską prężność par ciecze jonowe tworzą duże i stabilne krople, które nie odparowują podczas ekstrakcji. Pozwala to na lepszą ekstrakcję oraz zwiększa dokładność analizy w porównaniu do organicznych rozpuszczalników. Ponadto odpowiedni dobór kationu oraz anionu skutkuje większą czułością metod analitycznych, tym samym prowadząc do obniżenia limitu detekcji tych metod.⁶⁷

Wen *et. al.*⁶⁸ wykorzystali heksafluorofosforan 1-n-butylo-1-metyloimidazoliowy [bmim]⁺[PF₆]⁻ **XXVII** jako rozpuszczalnik do ekstrakcji jonów miedzi z wody i wybranych produktów spożywczych. W pierwszym etapie do analizowanego roztworu dodano dietyloditiokarbaminian sodu, który kompleksuje jony miedzi. Następnie do roztworu wprowadzono kroplę cieczy jonowej, do której ekstrahowano kompleks miedzi. Po zakończonej ekstrakcji kropla cieczy jonowej została rozcieńczona etanolem i poddana analizie spektrofotometrycznej. Takie przygotowanie próbki pozwoliło na znaczące zwiększenie odpowiedzi analizy oraz zwiększenie czułości metody poprzez większy odzysk jonów miedzi z próbki w porównaniu do ekstrakcji przeprowadzonej do samego rozpuszczalnika organicznego. (Rysunek 28).⁶⁸



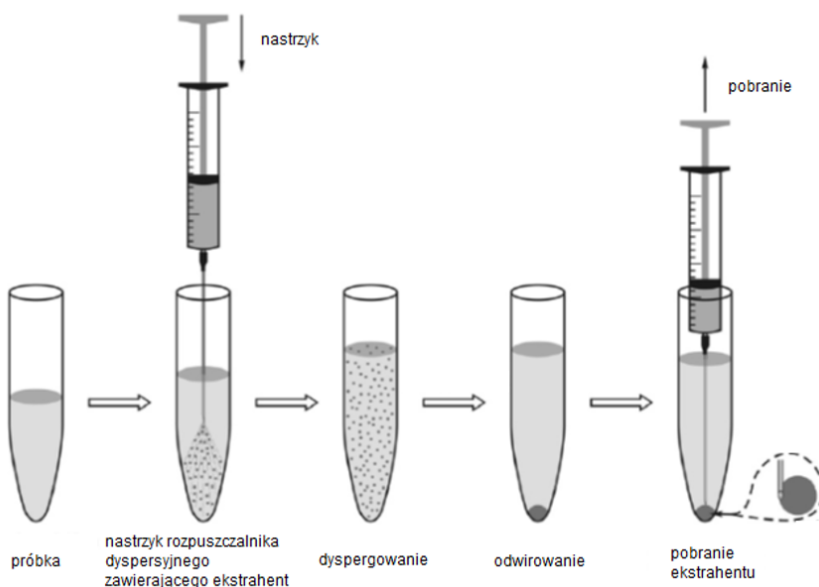
Rysunek 28. Czułość analizy jonów miedzi w obecności cieczy jonowej (-●-) i bez(-■-).⁶⁸

Skuteczność tego układu mikroekstrakcyjnego potwierdziła się także podczas analizy organicznych związków manganu w wodzie i benzynie, a także kadmu w próbkach ryżu i wody.^{68,69}

Inną techniką mikroekstrakcyjną jest dyspersyjna mikroekstrakcja w układzie ciecz-ciecz. W tym przypadku ekstrahent wprowadzany jest do próbki razem ze związkiem ułatwiającym jego dyspersję. Najczęściej jest to rozpuszczalnik mieszający się z fazą wodną oraz ekstrahentem.



Po zdyspergowaniu mieszanina jest odwirowana, a rozdzielona faza ekstrahenta pobrana do analizy (Rysunek 29). Rozwiązanie takie pozwala na znaczące zmniejszenie objętości rozpuszczalnika (do rzędu mikrolitrów) przy jednocześniej dużej efektywności ekstrakcji osiągananej dzięki zwiększeniu powierzchni kontaktu mikrokropeł ekstrahenta z fazą próbki.⁷⁰



Rysunek 29. Technika mikroekstrakcji dyspersyjnej według lit.⁷⁰

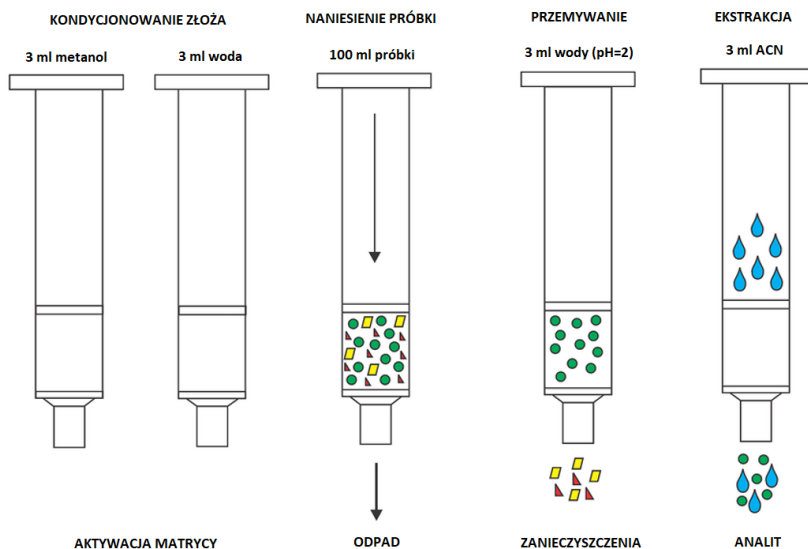
Yao *et al.*⁷¹ zmodyfikowali standardową procedurę dyspersyjnej mikroekstrakcji poprzez tworzenie hydrofobowej cieczy jonowej *in situ* w próbce badanej. Procedura polega na wprowadzeniu do analizowanej próbki kolejno:

- a) roztworu hydrofilowej cieczy jonowej – chlorku 1-n-butylo-1-metylomorfoliniowego, bez rozpuszczalnika dyspersyjnego
- b) następnie roztworu z hydrofobowym anionem – bis(trifluorometanosulfonyl)amidku litu.

Reakcja wymiany pomiędzy solami prowadzi do wytworzenia *in situ* hydrofobowej cieczy jonowej - bis(trifluorometanosulfonyl)amidku 1-n-butylo-1-metylomorfoliniowego. Właściwości dyspergujące nowej cieczy jonowej powodują, że powstające mikrokrople ekstrahenta są znacznie mniejsze, a to pozwala na 4-8 krotnie lepsze wzbogacenie cieczy jonowej analitem. Badania przeprowadzono ekstrahując aromatyczne związki organiczne z użyciem cieczy jonowych oraz używając tradycyjnych metod z zastosowaniem acetonu jako związku dyspergującego.⁷¹

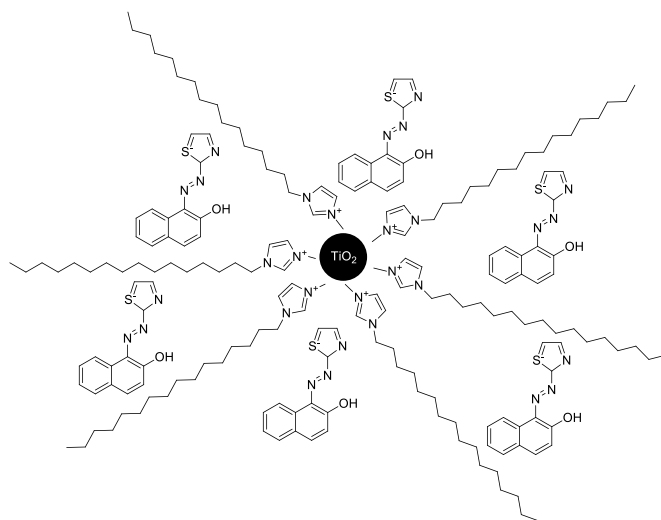


Poza ekstrakcjami w układzie ciecz-ciecz IL znalazły zastosowanie w ekstrakcji do fazy stałej – SPE. Technika ta polega na ekstrakcji analitów z ciekłej próbki do ekstrahenta osadzonego na stałym nośniku. Następnie zaadsorbowane związki są wymywane i poddane analizie (*Rysunek 30*).⁷²



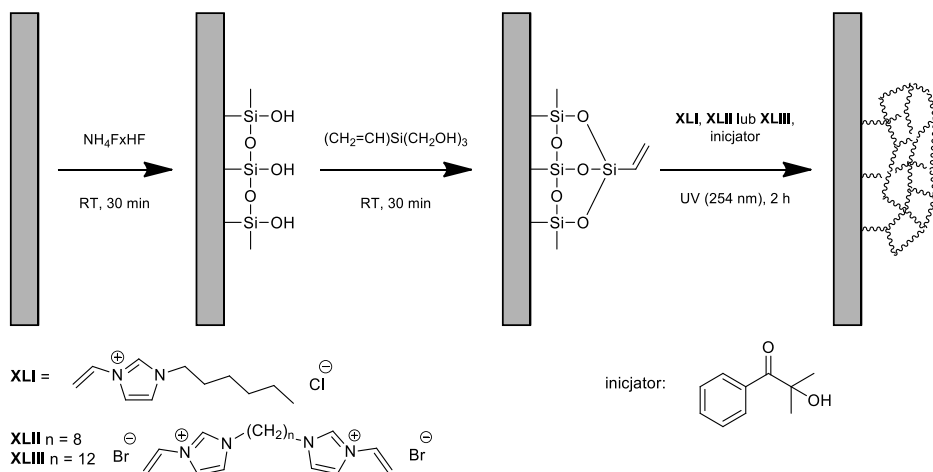
*Rysunek 30. Technika SPE według lit.*⁷²

Najczęściej stosowane w technice SPE są ciecze jonowe modyfikowane nanocząstkami tlenku tytanu. Bromek 1-n-heksadecylo-3-metyloimidazoliowy domieszkowany TiO_2 i sorbent 1-(tiazozylazo)-2-naftol użyto do ekstrakcji jonów Ni^{2+} (*Rysunek 31*). Złoże uzyskano poprzez zawieszenie nanocząstek TiO_2 w wodnym roztworze $[\text{C}_{16}\text{mim}]^+[\text{Br}]^-$. Zmiana pH do 10, a następnie dodanie roztworu 1-(tiazozylazo)-2-naftolu i intensywne wymieszanie składników prowadziło do docelowego wypełnienia. Jako materiał odniesienia wykorzystano TiO_2 modyfikowany bromkiem 1-n-heksadecylotrimetyloamoniowym (CTAB), który otrzymano w taki sam sposób. Badaniu na zawartość niklu poddano m. in.. próbki herbaty, mąki, skrobi kukurydzianej oraz innych produktów zbożowych. Wyniki pomiarów wykazały, że pojemność ekstrakcyjna niklu dla złoża modyfikowanego cieczą jonową jest znacznie większa niż dla tego modyfikowanego klasycznym surfaktantem (630 mg/g dla cieczy jonowej oraz 384 mg/g dla CTAB).⁷³



Rysunek 31. Nanocząstki tlenku tytanu modyfikowane $[C_{16}mim]^+[Br]^-$.

Innym typem złoża wykorzystywanego w technice SPE jest tworzenie usieciowanych kopolimerów z cieczami jonowymi na powierzchni nośnika. Taka modyfikacja znacznie polepsza stabilność termiczną, odporność oraz wytrzymałość wypełnienia dzięki wykorzystaniu wiązań kowalencyjnych do połączenia cieczy jonowych z nośnikiem, którym są włókna krzemionkowe. Na Rysunku 32 zaprezentowano zmodyfikowane włókna krzemionkowe otrzymane w wyniku reakcji fotopolimeryzacji inicjowanej światłem UV monomeru – chlorku 1-n-heksylo-3-winyloimidazoliowego **XLI**, który usieciowano dibromkiem 1,8-di(3-winyloimidazolio)oktanem **XLII** lub dibromkiem 1,12-di(3-winyloimidazolio)dodekanem **XLIII**.⁷⁴



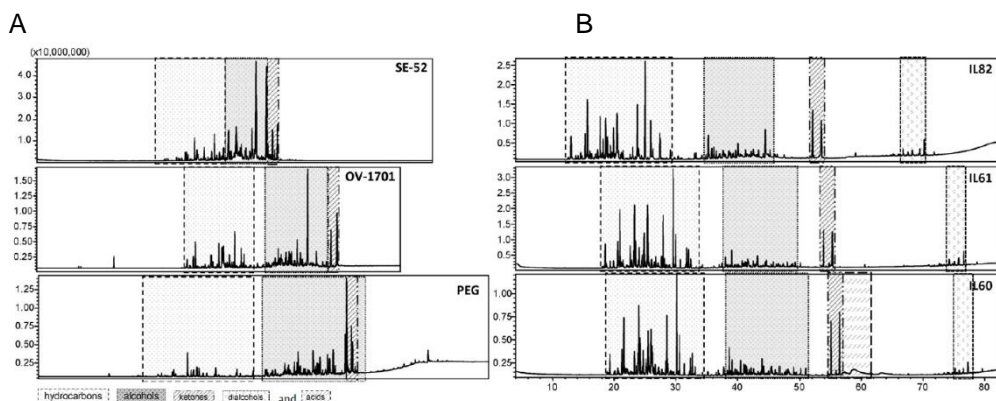
Rysunek 32. Modyfikacja włókien krzemionkowych cieczami jonowymi.

Tak otrzymane polarne złożo zostało wykorzystane do ekstrakcji polarnych związków, takich jak alkohole, aldehydy i estry. W porównaniu do



nośników z nieusieciowanymi cieczami jonowymi, usieciowane pochodne charakteryzują się większą stabilnością termiczną, niższymi limitami detekcji oraz możliwością wielokrotnego użycia bez utraty swoich właściwości (do 90 razy) co pozwala na ich wykorzystanie w technikach GC.⁷⁴

Jak wynika z powyższego, poza wykorzystaniem w przygotowaniu próbek, ciecze jonowe znalazły też zastosowanie jako polarne i średnio polarne fazy stacjonarne w chromatografii, zarówno gazowej, jak i cieczowej. Ciecze jonowe jako wypełnienie kolumn chromatograficznych charakteryzują się dużą stabilnością termiczną, a także wysoką selektywnością wobec różnych grup lotnych związków, zawartych w dodatkach smakowych lub zapachowych w żywności.⁷⁵ Na rynku dostępne są kolumny do chromatografii gazowej, których wypełnienie stanowią ciecze jonowe. Kilka modeli komercyjnie dostępnych kolumn, z klasycznym wypełnieniem oraz takich, których wypełnienie zawiera ciecze jonowe, zostało przebadane przez grupę Cagliero⁷⁷ pod kątem ich przydatności do rozdzielania substancji smakowych i zapachowych oraz olejków eterycznych. Na *Rysunku 33* przedstawiono chromatogramy uzyskane podczas analizy olejku wetywieriowego, który składa się ze złożonej mieszaniny ponad 200 składników; są to węglowodory, terpeny, alkohole, diole, ketony i kwasy organiczne.⁷⁶ Charakterystyka olejków eterycznych pozwala określić jakość oraz pochodzenie wyrobu. Analizę przeprowadzono na kolumnach: trzech konwencjonalnych – SE-52, OV-1701, PEG oraz czterech wypełnionych cieczami jonowymi o różnej polarności: SLB-IL59 (wypełnioną bis(trifluorometanosulfonylo)imidkiem 1,12-di(tripropylofosfonio)dodekanowym), SLB-IL60 (wypełnienie jak IL59), SLB-IL61 (wypełnioną bis(trifluorometanosulfonylo)imidkiem oraz trifluorometanosulfonianem 1,12-di(trifenylofosfonio)dodekanowym), SLB-IL82 (wypełnioną bis(trifluorometanosulfonylo)imidkiem 1,12-di(2,3-dimetyloimidazoliowo)dodekanowym) wyprodukowanych przez firmę Supelco.

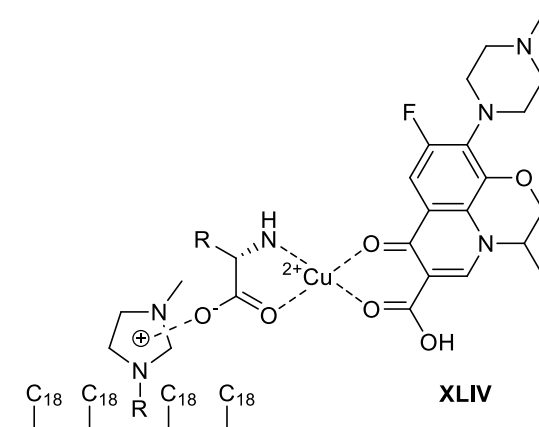


Rysunek 33. Chromatogramy dla olejku wetywieriowego wykonane na różnych kolumnach chromatograficznych A – z wypełnieniem klasycznym, B – z wypełnieniem zawierającym IL.⁷⁷

Analiza uzyskanych chromatogramów wykazała, że kolumna IL60 pozwala na wyróżnienie 127 sygnałów, które są dobrze rozdzielone na poszczególne grupy związków i możliwe do identyfikacji za pomocą sprzężonej spektrometrii mas. Dużą selektywnością wobec grup związków wykazała się także kolumna IL59, jednakże rozdzielono tylko 97 związków. Tradycyjne kolumny pozwalają na identyfikację 81-94 indywidualów, jednak separacja na poszczególne grupy związków chemicznych nie jest zbyt dobra. Jednym z minusów kolumn wypełnionych cieczami jonowymi jest to, że nie są całkowicie obojętne w warunkach analizy jak tradycyjne wypełnienia, jednakże producenci cały czas pracują nad ulepszeniem ich właściwości.⁷⁷

Podobnie jak w chromatografii gazowej, ciecze jonowe znalazły także zastosowanie jako fazy stacjonarne w chromatografii cieczowej. W zależności od budowy cieczy jonowej fazy te charakteryzują się unikatowymi oddziaływaniami z analitami, a mianowicie: dyspersyjnymi, π - π oraz jon-dipol pozwalającymi na uzyskanie bardzo wysokiej selektywności w porównaniu z tradycyjnymi wypełnieniami. Przykładem jest modyfikacja powierzchni wypełnienia bromkiem 1-allilo-3-n-butyloimidazoliowym stosowanym do rozdzielania wielopierścieniowych związków aromatycznych w chromatografii jonowej.⁷⁸ Ciecze jonowe w chromatografii cieczowej są stosowane nie tylko jako fazy stacjonarne, ale także jako dodatki do fazy ruchomej. Ciecze jonowe zawierające w swojej strukturze chiralne aniony pochodzące z aminokwasów zostały przebadane jako dodatki polepszające rozdział chromatograficzny związków optycznie czynnych, m.in. ofloksacyny **XLIV**.⁷⁹ Analizę przeprowadzono używając kolumny z wypełnieniem C₁₈, a fazą ruchomą była mieszanina wody i metanolu. Dodatkami do fazy ruchomej był siarczan miedzi oraz L-leucyna jako odniesienie lub ciecze jonowe – achiralne: [emim]⁺[Br]⁻, [bmim]⁺[Br]⁻, [hmim]⁺[Br]⁻, [omim]⁺[Br]⁻, [bmim]⁺[Cl]⁻, [bmim]⁺[BF₄]⁻; oraz chiralne: [bmim]⁺[L-Ala]⁻, [bmim]⁺[L-Val]⁻, [bmim]⁺[L-Leu]⁻, [bmim]⁺[L-Phe]⁻, [emim]⁺[L-Leu]⁻, [hmim]⁺[L-Leu]⁻, [omim]⁺[L-Leu]⁻. Najlepsze rezultaty odnotowano dla IL – [bmim]⁺[L-Leu]⁻, której dodatek pozwolił na uzyskanie najlepszych współczynników podziału między enancjomerami ofloksacyny, zarówno w postaci izolowanej, jak i w postaci tabletek czy kropli do oczu.⁷⁹





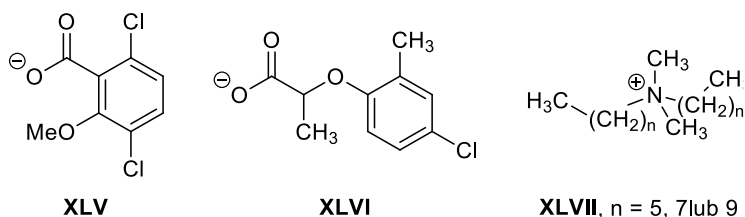
Rysunek 34. Proponowany mechanizm oddziaływań podczas rozdzielania enancjomerów ofloksacyny z użyciem IL za pomocą chromatografii cieczowej.

1.8.2. Ciecze jonowe w rolnictwie

WzmóŜona uprawa roślin często prowadzi do naraŜenia plonów na szkodliwe czynniki, takie jak patogeny, insekty, inne szkodniki oraz warunki klimatyczne. Agrochemia stara się dostarczyć rozwiązania, które pozwolą na skuteczną walkę ze szkodliwymi czynnikami, a tym samym zwiększenie wydajności plonów. JednakŜe wiêkszość środków chemicznych uŜywanych w rolnictwie, takich jak pestycydy czy herbicydy, ma wiele działań ubocznych i uŜywane w nadmiarze mogą wyrządzić wiêcej szkód niŜ korzyści. Dlatego konieczne jest opracowanie nowych, bezpiecznych i wydajnie działających związków do ochrony roślin. Dlatego podobnie jak w przemyśle farmaceutycznym, ciecze jonowe znalazły zastosowanie w agrochemii jako środki bakteriobójcze, fungicydy, herbicydy, stymulanty wzrostu roślin czy środki ochrony drewna.⁸⁰

Tak jak juŜ niejednokrotnie nadmieniałem, ze względu na bardzo duŜe moŜliwości zmiany budowy kationu i anionu w cieczach jonowych moŜliwe jest łącznie dwóch cząstekek o róŜnym charakterze i działaniu, np. związku bakteriobójczego oraz herbicydu. Idea takiego połączenia zakłada, Ŝe powstający związek jonowy zachowa aktywność biologiczną substratów, a ponadto moŜe wystąpić synergizm w ich działaniu. Przykładem mogą być związki, które powstały z połączenia anionu pochodzącego od herbicydów – kwasu 3,6-dichloro-2-metoksy-benzoowego **XLV** lub (*R,S*)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowego **XLVI** oraz hydrofobowego czynnika bakteriobójczego – kationów *N,N*-dialkilo-*N,N*-dimetyloamoniowych **XLVII** o róŜnej długości łańcucha węglowego (Rysunek 35).



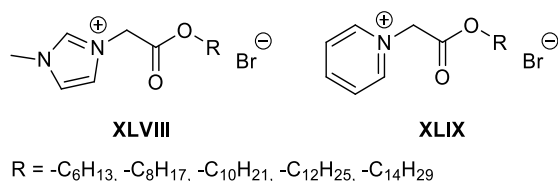


Rysunek 35. Ciecze jonowe o właściwościach bakteriobójczych i herbicydu.

Największą aktywność bakteriobójczą przeciw bakteriom glebowym szczepu *Pseudomonas putida* wykazały ciecze jonowe posiadające kation *N,N*-dimetylo-*N,N*-dioktyloamoniowy (**XLVII**, n=7). Długość łańcucha wpływa na hydrofobowość cząsteczki co koreluje z toksycznością cieczy jonowej względem drobnoustrojów. Łańcuchy węglowodorowe akumulują się w błonie komórkowej bakterii powodując jej dezintegrację. Związki posiadające dłuższe łańcuchy (powyżej 8 atomów węgla) mają ograniczoną biodostępność przez co ich działanie bakteriobójcze jest fragmentaryczne. Otrzymane ciecze jonowe nie straciły swoich właściwości jako herbicydy i są one porównywalne do wyjściowych cząsteczek kwasów 3,6-dichloro-2-metoksybenzoowego oraz (*R,S*)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowego.⁸¹

Jednakże w odróżnieniu od królestwa zwierząt to nie infekcje bakteryjne, a grzybicze stanowią najpoważniejsze zagrożenie dla roślin ze względu na rosnący problem oporności wielolekowej na aktualnie stosowane fungicydy. Dlatego właśnie ważne jest odkrywanie nowych, skutecznych i wyspecjalizowanych związków do walki z infekcjami grzybiczymi w rolnictwie. Wydaje się, że ciecze jonowe mogą być w tym pomocne. Pierwszymi otrzymanymi cieczami jonowymi o właściwościach przeciwgrzybowych były heksafluorofosforany *N*-alkilowanych pochodnych mikonazolu.⁸² Od tego czasu ukazały się kolejne publikacje dotyczące przeciwgrzybowych cieczy jonowych.⁸³ Jako fungicydów używa się, zarówno związków typowo stosowanych jako ciecze jonowe (pochodne imidazoliowe), jak i znane fungicydy, do których wprowadzono funkcję kationową. Pełny mechanizm działania cieczy jonowych na organizmy grzybowe nie jest do końca poznany, jednakże prawdopodobnie wiąże się z zakłóceniem integralności dwuwarstwy lipidowej lub struktur ściany komórkowej grzyba.⁸⁴ Jedną z otrzymanych grup cieczy jonowych do walki z patogennymi grzybami są zjonizowane estry alkilowe o długich łańcuchach kwasów imidazoliowo- **XLVIII** oraz pirydyniowoocetowych **XLIX** (Rysunek 36).⁸⁴

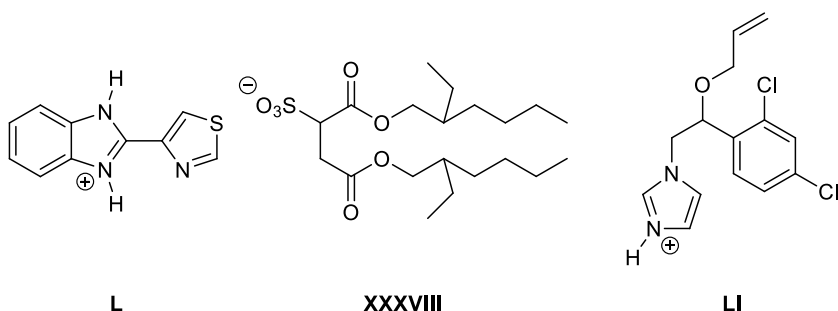




Rysunek 36. Ciecze jonowe posiadające ugrupowanie estrowe.

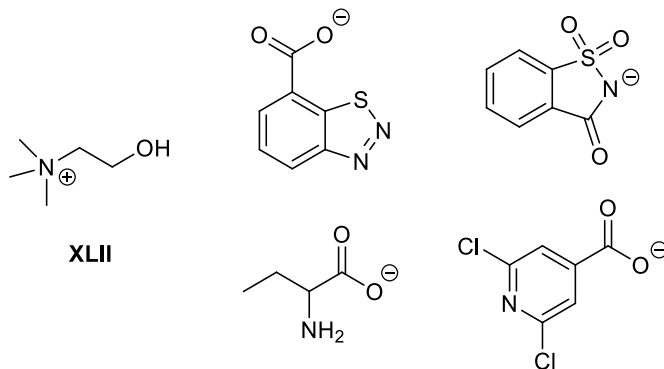
Modyfikacja klasycznych imidazoliowych cieczy jonowych poprzez dodanie ugrupowania estrowego spowodowała zwiększenie efektywności adsorpcji oraz znaczące obniżenie krytycznego stężenia micelizacji i napięcia powierzchniowego w porównaniu z imidazoliowymi cieczami jonowymi o tej samej długości łańcucha nieposiadającymi grupy estrowej. Obecność grupy estrowej powoduje obniżenie temperatury rozkładu cieczy jonowych (210-228°C dla pochodnych imidazolu i 158-162°C dla pochodnych pirydyniowych przy temperaturach $\geq 260^\circ\text{C}$ dla niesfunkcjonalizowanych cieczy jonowych). Estrowe ciecze jonowe o łańcuchach bocznych pochodzący od 1-oktanolu i dłuższych alkoholi wykazują aktywność, zarówno przeciwgrzybiczną, jak i przeciwbakteryjną. Charakterystyczne jest to, że aktywność biologiczna wzrastała wraz z długością łańcucha i jest największa dla pochodnej 1-dodekanolu. Na aktywność biologiczną tych związków ma wpływ wiele właściwości fizykochemicznych, takich jak hydrofobowość, adsorpcja, CMC oraz rozpuszczalność w wodzie, która jest głównym czynnikiem limitującym. Informacje te mogą być przydatne przy projektowaniu kolejnych grup związków biologicznie czynnych.⁸⁵

Jednym z pierwszych doniesień o potencjalnym zastosowaniu znanych związków przeciwgrzybowych w formie cieczy jonowych do ochrony roślin zostało opublikowane przez grupę Bica.⁸⁶ Otrzymali oni związki, których kation pochodzi od sprotowanego tiabendazolu **L** lub enilkonazolu **LI** – używanych przeciwko chorobom bulw ziemniaka wywołanymi patogennymi grzybami (*Rysunek 37*). Natomiast przeciwjonem jest anion dokuzynianu **XXXVIII** – związek antybakteryjny, który ponadto posiada właściwości obniżające napięcie powierzchniowe. Otrzymane związki mają charakter hydrofobowy, co znacząco zwiększa ich odporność na wymywanie z gleby, np. podczas deszczu. Stwierdzono, że te substancje działają przeciwko dziesięciu szczepom grzybów wywołujących choroby ziemniaków.⁸⁶



Rysunek 37. Ciecze jonowe otrzymane ze znanych fungicydów.

Oprócz substancji o charakterze IL używanych bezpośrednio do walki ze szkodnikami roślin znane są także związki indukujące nabytą odporność systemiczną (SAR) – zapewniającą odporność przeciw szkodliwym mikroorganizmom. Do związków takich należą m.in. kwas salicylowy, kwas piperidyno-2-karboksylowy czy kwas azelainowy. Kukawka *et al.*⁸⁶ zaprojektowali oraz otrzymali ciecze jonowe, w których anion pochodził od związków indukujących SAR, a kationem była cholina **LII** – ważny składnik odżywczy organizmów żywych, biorący udział w biosyntezie fosfolipidów. Ciecze jonowe zawierające jako kation cholinę charakteryzują się niską toksycznością i dobrą biodegradowalnością, dlatego mogą okazać się dobrą alternatywą dla toksycznych środków ochrony roślin. Tak otrzymane ciecze jonowe charakteryzują się także znacznie obniżoną fitotoksycznością w porównaniu do wyjściowych związków. Kilka przykładów związków o najlepszym działaniu indukującym SAR zostało pokazane na *Rysunku 38*.⁸⁷



Rysunek 38. Inhibitory nabytej odporności systemicznej w postaci cieczy jonowych.

Zastosowanie cieczy jonowych jako środków ochrony roślin niewątpliwie niesie ze sobą wiele korzyści, jednakże zanim zostaną one wprowadzone do szerszego użytku należy dobrze przebadać ich możliwą toksyczność, biodegradowalność oraz wpływ na środowisko naturalne. Nowoczesne środki ochrony roślin powinny charakteryzować się dużą skutecznością i jednocześnie być przyjazne dla otoczenia. Należy także zweryfikować czy przy działaniu

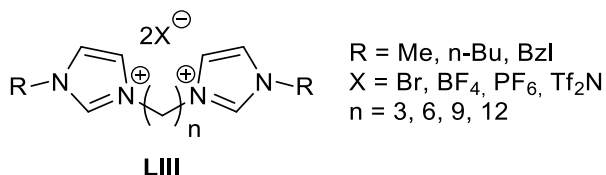


przeciw odpowiednim patogenom związki te nie wykazują także szkodliwego działania na inne organizmy żywe, także na rośliny, które mają chronić.

1.9. Wielokationowe ciecze jonowe

Zainteresowanie cieczami jonowymi posiadającymi więcej niż jedno centrum kationowe są naturalnym następstwem powstania monokationowych cieczy jonowych. Podobnie jak dla klasycznych cieczy jonowych, wielokationowe ciecze jonowe posiadają bardzo duży potencjał wynikający z możliwości modyfikacji ich budowy. Zmieniać można nie tylko otoczenie samego kationu, ale też elementy łączące dodatkowo naładowane centra. Ponadto wielokationowe ciecze jonowe mogą być symetryczne lub niesymetryczne, czyli w jednej cząsteczce są dwa różne kationy i/lub aniony. Daje to szerokie możliwości zastosowania ich w chemii supramolekularnej czy w chemii materiałów.⁸⁸

W celu porównania właściwości termicznych symetrycznych IL, zsyntezowano szereg dwukationowych cieczy jonowych **LIII** różniących się długością łańcucha łączącego części kationowe, łańcuchami bocznymi oraz anionami (*Rysunek 39*).⁸⁸



Rysunek 39. Dwukationowe ciecze jonowe – pochodne imidazolu.

Badania termograwimetryczne otrzymanych cieczy jonowych wykazały, że większość dwukationowych IL jest stabilna w temperaturach powyżej 300°C, a niektóre z nich – nawet powyżej 400°C, co jest bardzo dobrym wynikiem, jeśli porównać go z większością związków organicznych. Najwyższą stabilnością wykazywały się ciecze jonowe zawierające anion bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowy, a także te, które zawierały w swojej strukturze najdłuższe łańcuchy węglowodorowe łączące pierścienie imidazoliowe oraz grupy boczne o dużej ilości grup metylenowych.⁸⁸

W ramach badań nad temperaturą topnienia dwukationowych cieczy jonowych wykazano następujące prawidłowości: wydłużanie łańcucha łączącego pierścienie imidazoliowe powoduje obniżanie temperatury topnienia. Podobnie wpływa na temperaturę topnienia cieczy jonowych tego typu zwiększanie długości bocznego łańcucha węglowodorowego. Może to być związane ze zwiększającą się wraz z długościami łańcuchów polimorficznością i większą liczbą stanów konformacyjnych. Dużą rolę w determinowaniu



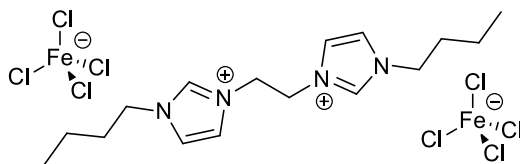
temperatury topnienia odgrywa rodzaj anionu. Wpływ rodzaju anionu na temperaturę topnienia można uszeregować w następujący sposób:



Oprócz węglowodorowych łączników alkilowych zbadano także wpływ perfluorowanych łączników alkilowych oraz arylowych na właściwości dwukationowych cieczy jonowych. W tym celu otrzymano ciecze jonowe analogiczne do przedstawionych powyżej, jednakże posiadające perfluorowane łączniki propylowe, n-butyłowe i posiadające pierścienie aromatyczne. Obecność atomów fluoru znacząco zmieniła właściwości cieczy jonowych. Ich charakter zmienił się na bardziej hydrofobowy, dzięki czemu zwiększyła się rozpuszczalność w niepolarnych rozpuszczalnikach, takich jak toluen. Zmianie uległy także lepkość i gęstość związków, jest ona znacznie większa dla fluorowanych pochodnych niż dla alkilowych. Zwiększyła się także stabilność termiczna fluorowanych cieczy jonowych (nawet do 439°C) oraz ich temperatury topnienia, zwłaszcza dla pochodnych zawierających perfluorowany pierścień aromatyczny.⁹⁰

Coraz większym zainteresowaniem cieszą się dwukationowe ciecze jonowe posiadające w swojej budowie jony metali, głównie ze względu na swoje właściwości magnetyczne oraz katalityczne. Brown *et al.*⁹¹ otrzymali szereg cieczy jonowych składających się z symetrycznego kationu zawierającego grupy *N*-n-butyloimidazoliowe połączone łącznikiem etylowym, a przeciwjonami były aniony: bromkowy, tetrachlorożelazowy **LIV** (*Rysunek 40*) oraz dokuzynian **XXXVIII** (*Rysunek 37*). Ciecze jonowe mające więcej niż jedno centrum kationowe posiadają dodatkową możliwość modyfikacji budowy, a także właściwości poprzez zmianę stosunku anionów. Z tego powodu otrzymano również pochodne o różnym składzie molowym anionów: 2 mole bromku, 2 mole dokuzynianu, 2 mole tetrachlorożelazianu oraz ciecz jonową zawierającą mieszaninę 1 mola dokuzynianu i 1 mola tetrachlorożelazianu na jeden mol dikationu. Ciecze jonowe posiadające dwa takie same aniony w swojej strukturze wykazują temperatury topnienia powyżej 50°C, a analogiczna ciecz jonowa o różnych anionach charakteryzuje się temperaturą topnienia poniżej -25°C. Lepkość mieszanej pochodnej była pośrednia między dokuzynianową a tetrachlorożelazową cieczą jonową. Obie ciecze jonowe zawierające w swojej strukturze atomy żelaza posiadają moment magnetyczny podobny do innych pochodnych tego metalu. Połączenie organicznego kationu i anionu zawierającego atom metalu pozwala na otrzymanie całej gamy związków o pożądanym właściwościach fizykochemicznych, takich jak lepkość, hydrofobowość i rozpuszczalność, które zachowują jednocześnie swoje magnetyczne właściwości.⁹¹

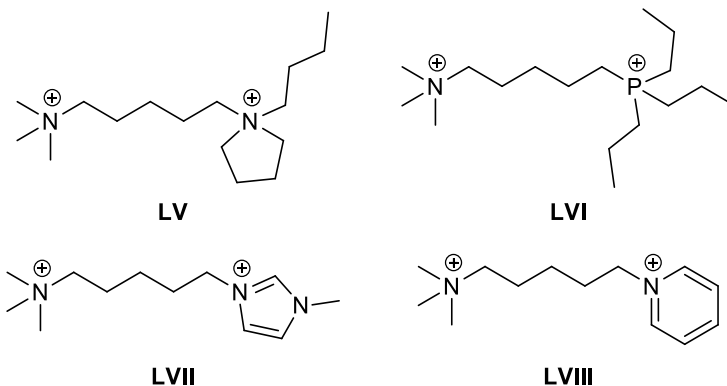




LIV

Rysunek 40. Ciecz jonowa o właściwościach magnetycznych.

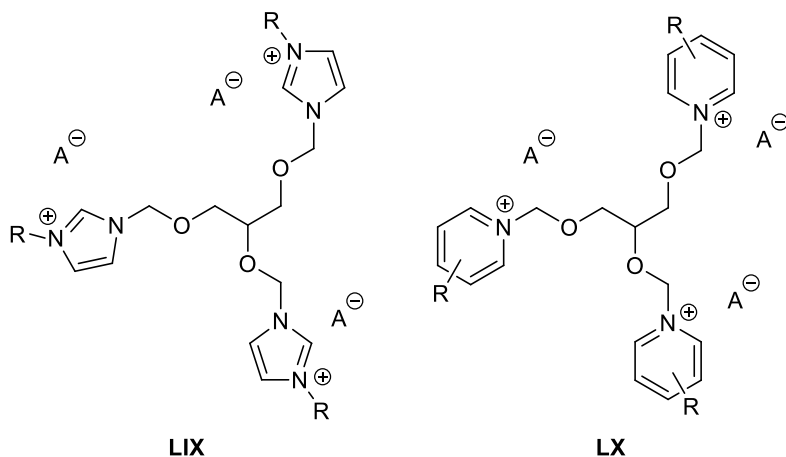
Z drugiej strony, Payanga *et al.*⁹² otrzymali serię dwukationowych cieczy jonowych o różnych centrach kationowych. Zsyntezowali 21 cieczy jonowych zbudowanych z tych samych lub różnych kationów umieszczonych na końcach pięciowęglowego łańcucha alkilowego m. in. takie niesymetryczne dikationy, jak trimetyloamoniowo-pirolidyniowy **LV**, trimetyloamoniowo-tripropylfosfoniowy **LVI**, trimetyloamoniowo-imidazoliowy **LVII**, trimetyloamoniowo-pirydyniowy **LVIII** (Rysunek 41). Jako przeciwjony wykorzystano klasyczne nieorganiczne aniony: [TfO]⁻, [Br]⁻, [PF₆]⁻, [BF₄]⁻ oraz [Tf₂N]⁻.⁹²



Rysunek 41. Niesymetryczne kationy.

Jak wspomniano wcześniej, im mniej symetryczna jest cząsteczka kationu tym niższa powinna być temperatura topnienia cieczy jonowej. Badania właściwości fizykochemicznych symetrycznych i niesymetrycznych cieczy jonowych zawierających ten sam anion potwierdziły tę hipotezę. Wartości temperatur topnienia dla asymetrycznych cieczy jonowych wahały się między -65°C a 45°C, a dla symetrycznych między 36°C a 156°C. Oprócz obniżenia temperatur topnienia niesymetrycznych cieczy jonowych zanotowano także obniżenie wartości ich gęstości.⁹²

Zdecydowanie rzadziej opisywane są trójkationowe cieczy jonowe. W 2007 roku opisano imidazoliowe **LIX** i pirydyniowe **LX** cieczy jonowe z łącznikiem pochodzącym z cząsteczki gliceryny (Rysunek 42).⁹³

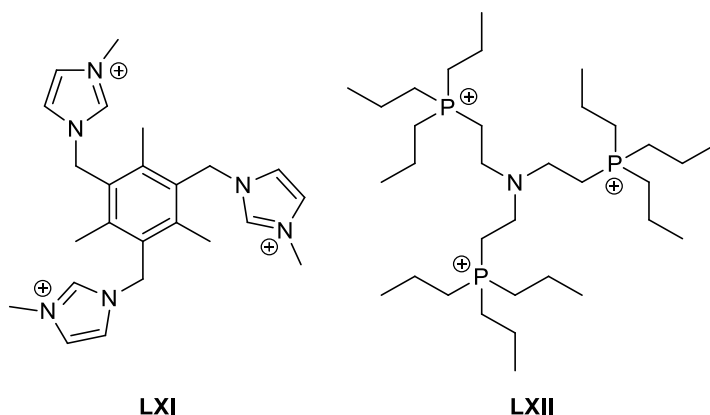


R= -CH₃, -C₈H₁₇, -CH₂Ph, -CH=CH₂

A= Cl, Tf₂N, BF₄

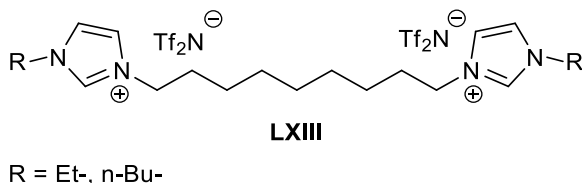
Rysunek 42. Trójkationowe ciecze jonowe.

Pochodne tego typu charakteryzują się wysoką lepkością i obniżoną stabilnością termiczną (ok. 200°C), wynikającą z obecności atomów tlenu w cząsteczce. Wysoka lepkość trójkationowych cieczy jonowych wpływa także na obniżoną przewodność w porównaniu z monokationowymi związkami. W wyższej temperaturze charakteryzują się one napięciem porównywalnym do baterii (3,5 V).⁹³ Ponadto otrzymano serię 28 trójkationowych cieczy jonowych o zróżnicowanych łącznikach, m. in. typu aromatycznego czy trialkilowego i pomierzono ich gęstości oraz lepkości.⁹⁴ Pomiar gęstości wykazały wpływ budowy łącznika na tę właściwość cieczy jonowych. Stwierdzono, że im bardziej jest sztywna struktura łącznika, tym gęstość cieczy jonowej jest wyższa. Najwyższymi wartościami (1,69 g/cm³) charakteryzują się ciecze jonowe z łącznikiem mezytylenowym **LXI**, natomiast najniższe wartości posiadały związki, w których łącznik pochodził od trialkiloaminy **LXII** (1,20 g/cm³) (*Rysunek 43*). Ponadto pomierzono lepkości trójkationowych cieczy jonowych. Okazało się, że są one znacznie większe niż dla odpowiednich mono- i dikationowych związków, co pozwala wnioskować, że mogłyby znaleźć zastosowanie jako wypełnienia kolumn chromatograficznych ze względu na utrudnione wymywanie z kolumny.⁹⁴



Rysunek 43. Przykłady łączników trójkationowych cieczy jonowych o różnej sztywności łącznika.

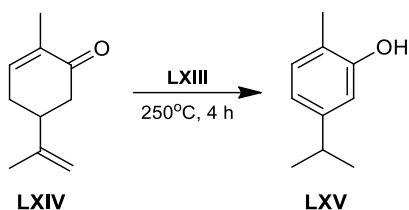
Ponieważ ciecze jonowe są związkami wykazującymi znikomą prężność par oraz znaczną stabilność termiczną, to znalazły zastosowanie w syntezach prowadzonych w wysokich temperaturach. Większość monokationowych cieczy jonowych jest stabilna termicznie jedynie do 200°C,⁹⁵ jednak pojawienie się nowych, dwukationowych połączeń rozszerzyło ten zakres nawet do 350-400°C. Przykładowymi dwukationowymi cieczami jonowymi o wysokiej stabilności termicznej są związki, których kationy są zbudowane z dwóch pierścieni imidazoliowych połączonych łańcuchem węglowodorowym **LXIII** (Rysunek 44).⁹⁶



Rysunek 44. Dwukationowa ciecz jonowa zbudowana na bazie pierścienia imidazoliowego.

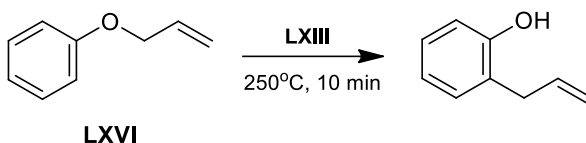
Pierwszą zbadaną reakcją prowadzoną w dwukationowej cieczy jonowej **LXIII** był proces izomeryzacji karwonu **LXIV** do karwakrolu **LXV** (Rysunek 45).⁹⁷ Wydajności reakcji izomeryzacji prowadzonej w cieczach jonowych z łańcuchem n-butylovym oraz etylovym wynosiły odpowiednio 43% oraz 52%. Gdy tę samą reakcję przeprowadzono w temperaturze wyższej o 50°C, tzn. w 300°C, ale w znacznie krótszym czasie (30 minut), to zwiększyła się, zarówno szybkość reakcji, jak i jej wydajność. Dla cieczy z łańcuchem n-butylovym wydajność wzrosła do 68%, a z łańcuchem etylovym do 58%. W porównaniu z konwencjonalną metodą Straussa produkcji karwakrolu, prowadzoną w wodzie w temperaturze 250°C w reaktorach ciśnieniowych (ze względu na wrzenie wody w temperaturze 100°C) wydajności te były wyższe – 95%, ale rekompensatą prowadzenia reakcji w cieczy jonowej jest wyeliminowanie konieczności pracy pod zwiększonym ciśnieniem, a to podnosi bezpieczeństwo procesu.⁹⁷





Rysunek 45. Reakcja izomeryzacji karwonu do karwakrolu.

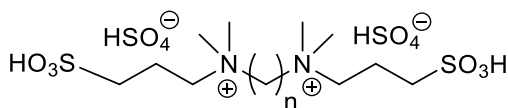
Te same dwukationowe ciecze jonowe **LXIII** wykorzystano jako rozpuszczalniki w reakcji przegrupowania Claisena eteru allilowo-fenylowego **LXVI** (Rysunek 46).⁹⁷ Proces prowadzono przez 10 minut w 250°C. Zwiększanie temperatury i czasu prowadzenia reakcji powodowało powstawanie produktów ubocznych. Uzyskane wydajności dla cieczy z łańcuchem etylowym wyniosły 75%, a dla cieczy z łańcuchem n-butylovym wyniosła 63%.⁹⁷



Rysunek 46. Przegrupowanie Claisena eteru allilowo-fenylowego.

Po przeprowadzeniu reakcji ciecze jonowe zostały zregenerowane i wykorzystane do kolejnych reakcji z minimalnymi spadkami wydajności. Jediną zmianą było ciemnienie cieczy jonowych spowodowane długotrwałą ekspozycją na wysoką temperaturę, jednak nie miało to wpływu na przebieg reakcji.⁹⁷

Ciecze jonowe znalazły także zastosowanie jako przyjazne środowisku katalizatory do produkcji biopaliw dla silników typu diesel. Wykorzystanymi cieczami były wodorosiarczany (VI) *N,N,N',N'*-tetrametylo-*N,N'*-di(3-sulfononylo-propylo)alkilodiamoniowe **LXVII** o łańcuchach alkilowych: etylowym, n-propylowym oraz n-heksylowym (Rysunek 47).⁹⁸



LXVII $n = 2, 3, 6$

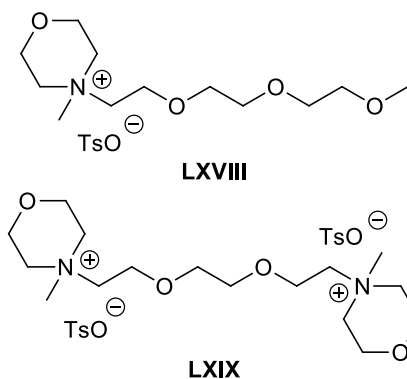
Rysunek 47. Przykładowy katalizator o strukturze cieczy jonowej wykorzystywany do produkcji biopaliwa dieslowego.

Produkcja biopaliwa do silników typu diesel polega na reakcji estryfikacji kwasów tłuszczowych. Do reaktora wprowadza się wolne długołańcuchowe kwasy tłuszczowe pochodzenia roślinnego, małowcząsteczkowe alkohole, najczęściej metanol oraz katalizator – wyżej wymienione ciecze jonowe. Powstały dwufazowy układ – ciecz jonowa nie miesza się z pozostałymi składnikami, zostaje podgrzany do 70°C – tworzy się jedna faza.



Reakcja prowadzona jest przez 6 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia i rozdzielania faz. Katalizator po oddzieleniu zostaje zregenerowany i wykorzystany ponownie. Po 6-krotnej regeneracji wydajność procesu spadła jedynie o 3%. Wydajność produkcji biopaliwa wynosi 93-96%, co jest bardzo dobrym wynikiem biorąc pod uwagę krótki czas trwania i niską temperaturę prowadzenia procesu. Bardzo ważnym czynnikiem środowiskowym jest możliwość wielokrotnej regeneracji katalizatora.⁹⁸

Ciecze jonowe znalazły także zastosowanie w procesach separacyjnych. Pierwszym przykładem jest oddzielanie ditlenku węgla od azotu i metanu za pomocą membran wspomaganych dwukationowymi cieczami jonowymi.⁹⁹ Oddzielenie ditlenku węgla od gazów odlotowych jest ważne ze względu na zwiększający się efekt cieplarniany oraz korozyjne właściwości tego gazu. Dotychczas stosowanymi metodami separacji była absorpcja do fazy ciekłej lub adsorpcja przez wysoce porowate materiały.¹⁰⁰ W nowej metodzie ciecze jonowe zostały osadzone na porowatych płytkach z dezaktywowanego tlenku glinu. Zastosowanymi do tego celu były morfoliniowe **LXVIII**, imidazoliowe, piperidyniowe oraz piperidyniowe monokationowe ciecze jonowe z łańcuchem pochodzącym od glikolu trietylowego oraz ich dwukationowe analogi **LXIX**; przeciwjonami były aniony tosylanowe (*Rysunek 48*).¹⁰⁰



Rysunek 48. 'Morfoliniowa' ciecz jonowa i jej dwukationowy odpowiednik.

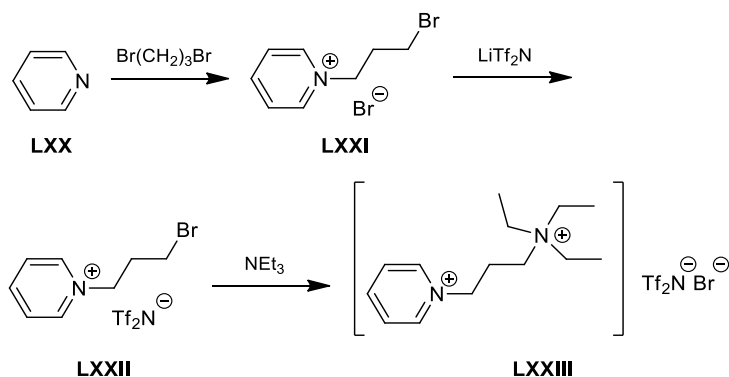
Pomierzono selektywność separacji CO₂ od N₂ oraz CO₂ od CH₄ przy zastosowaniu tlenku glinu z osadzonymi na nim IL. Selektywności osiągnięte przez dwukationowe ciecze jonowe były do dwóch razy wyższe niż dla odpowiadających im monokationowych cieczy. Najwyższą selektywnością charakteryzuje się dwukationowa ciecz jonowa zbudowana na podstawie kationu morfoliniowego **LXIX** i wynosi 34,7 dla CO₂/N₂ oraz 31,8 dla CO₂/CH₄. Monokationowa ciecz jonowa osiągnęła selektywność odpowiednio 17,6 oraz 14,2. Bazując na obliczeniach różnicy w interakcji między ditlenkiem węgla a monokationowymi oraz dwukationowymi cieczami jonowymi sformułowano dwie hipotezy tłumaczące opisaną sytuację. Pierwszą przyczyną jest zmniejszenie przepuszczalności gazów o charakterze obojętnym: azotu oraz metanu przez warstwę cieczy jonowej ze względu na mniej korzystne interakcje z tymi gazami,



podczas gdy przepuszczalność ditlenku węgla nie jest redukowana w tak dużym stopniu. Drugim opisanym powodem jest zwiększenie liczby miejsc oddziaływań cząsteczek ditlenku węgla w dwukationowych w porównaniu z monokationowymi cieczami jonowymi.¹⁰¹

Dwukationowe cieczy jonowe próbowano także zastosować w procesach usuwania fenolu z wody. Fenol jest uciążliwym zanieczyszczeniem, pochodzącym głównie ze ścieków przemysłu farmaceutycznego. Do badań wykorzystano *N*-metyloimidazoliowe dwukationowe cieczy jonowe, w których łącznikiem jest alkilowy łańcuch o długości od 1 do 12 atomów węgla; anionem był jon bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowy. Wyniki ekstrakcji 1% roztworu fenolu w wodzie za pomocą cieczy jonowej trwającej 1 godzinę w temperaturze pokojowej wskazują, że jest to efektywniejsza metoda usuwania fenolu ze środowiska wodnego aniżeli stosowane obecnie. Zawartość fenolu w wodzie mierzono za pomocą HPLC. Współczynniki podziału fenolu pomiędzy ciecz jonową i wodę dla cieczy jonowych o różnej długości łańcucha były niemalże identyczne i zawierały się w przedziale 16,7-17,5. Jest to znacznie wyższy wynik niż dla ekstrakcji standardowymi rozpuszczalnikami, na przykład benzenem – 2,9.¹⁰² Należy zauważyć, że długość łańcucha nie ma znaczącego wpływu na wielkość współczynnika podziału, jednak duży wpływ może mieć rodzaj zastosowanego anionu.¹⁰³

Dwukationowe cieczy jonowe mogą także znaleźć zastosowanie jako nowe fazy stacjonarne w chromatografii gazowej. W celu uzyskania nowych właściwości separacyjnych zsyntezowano cieczy jonowe zawierające jednocześnie hydrofobowe i hydrofilowe aniony. Syntezę rozpoczęto od przyłączenia 1,3-dibromopropanu do cząsteczki pirydyny **LXX**. Kolejnym etapem była wymiana anionu bromkowego soli **LXXI** na hydrofobowy anion: heksafluorofosforanowy lub $[\text{Tf}_2\text{N}]^-$. Do powstałej monokationowej cieczy jonowej **LXXII** wprowadzano trzeciorzędowy związek azotu: 1-metyloimidazol, trietyloaminę, 1-metylopiperdynę lub 1-metylopirolidynę, aby otrzymać dwukationową ciecz jonową **LXXIII**. Przykładowa synteza została pokazana na *Rysunku 49*.¹⁰⁵

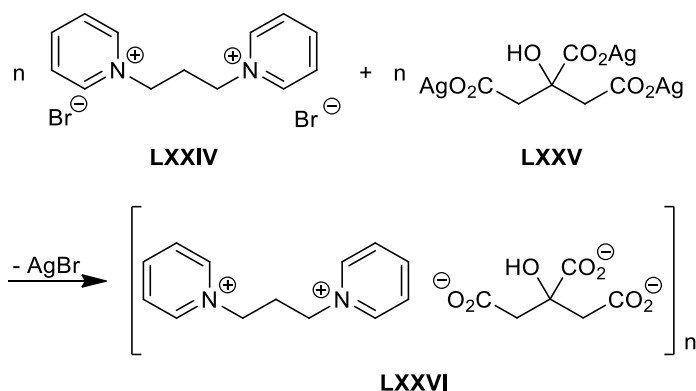


Rysunek 49. Synteza niesymetrycznej cieczy jonowej o dwóch różnych anionach.



Stabilność termiczna tak otrzymanych cieczy jonowych jest niższa w porównaniu z tymi, w których wymieniono wszystkie aniony bromkowe na inne. Ulegają one rozkładowi w około 250-300°C, jednak są to wyższe temperatury niż dla soli dibromkowych. Może to być związane z nukleofilowością anionu bromkowego, która obniża stabilność kationu. Temperatury topnienia związków różnią się w zależności od rodzaju użytego anionu. Mały i symetryczny anion bromkowy powoduje duże uporządkowanie cząsteczek w strukturze, co skutkuje wysokimi temperaturami topnienia. Natomiast anion [Tf₂N]⁻ może przyjmować kilka uprzywilejowanych konformacji, dlatego tworzy bardziej nieuporządkowane struktury, a ciecze jonowe zawierające taki jon często są ciekłe w temperaturze pokojowej.¹⁰⁴ Na temperaturę topnienia wpływ ma także rodzaj kationu. Obecność w związku 'mniejszego' kationu imidazoliowego skutkuje większym obniżeniem temperatury topnienia niż w przypadku 'większego' kationu 1-metylopiperdydiniowego. Wszystkie zsyntezowane heteroanionowe ciecze jonowe wykazują rozpuszczalność tylko w silnie polarnych rozpuszczalnikach takich, jak: woda, metanol czy etanol. Należy zauważyć, że ciecze jonowe posiadające tylko aniony [Tf₂N]⁻ oraz [PF₆]⁻ rozpuszczają się tylko w niepolarnych rozpuszczalnikach.¹⁰⁵ Z powyższego wynika, że anion bromkowy ma bardzo silny wpływ na właściwości cieczy jonowych. Otrzymane ciecze jonowe zostały poddane badaniom nad możliwością ich zastosowania w chromatografii gazowej oraz ekstrakcji z fazy stałej, jednak wyniki nie zostały do tej chwili opublikowane.¹⁰⁵

Kolejnym ciekawym zastosowaniem jest wykorzystanie dwukationowych cieczy jonowych do tworzenia supramolekularnych struktur polimerowych o wyjątkowych właściwościach plastycznych. Sieci jonowe zostały zsyntezowane z imidazoliowych, piperdydiniowych oraz pirydiniowych **LXXIV** dwukationowych cieczy jonowych połączonych łańcuchem trimetylenowym. Przeciwnon wprowadzono poprzez działanie cytrynianem srebra **LXXV** na dibromek **LXXIV**. Reakcję prowadzono w wodzie przez 10 minut. Po tym czasie odfiltrowano powstały osad bromku srebra, a z przesączu oddestylowano wodę otrzymując odpowiednie ciecze jonowe **LXXVI** (Rysunek 50).¹⁰⁶



Rysunek 50. Synteza sieci jonowej na bazie dwukationowej cieczy jonowej.

Zsyntezowano cztery związki w formie miękkich, niekryształicznych ciał stałych. Powstałe sieci jonowe zostały poddane badaniom określającym moduł elastyczności, temperaturę przemiany sieć-ciecz oraz temperaturę zeszklenia.¹⁰⁶

Podsumowując, badania nad właściwościami wielokationowych cieczy jonowych wykazały możliwość ich potencjalnego wykorzystania w wielu procesach oraz technikach separacyjnych. Właściwości tego rodzaju związków silnie zależą od rodzaju łącznika, budowy części kationowej, długości łańcuchów bocznych oraz rodzaju anionu. Znajomość tych prawidłowości pozwala na zaprojektowanie związków, które mogą służyć w wielu dziedzinach jako elektrolity, smary, czujniki supramolekularne czy ciekłe kryształy.

CEL I ZAKRES PRACY

Głównym celem badań zawartych w niniejszej pracy doktorskiej było zaprojektowanie, synteza oraz określenie właściwości cieczy jonowych zawierających w swojej strukturze cząsteczki pochodzenia naturalnego – głównie aminokwasów.

W zakres realizacji pracy weszły następujące zadania:

- synteza halogenkowych czwartorzędowych soli amoniowych *N*-metylomorfoliny
- synteza *N*-acetylo-L-aminokwasów
- synteza cieczy jonowych zbudowanych z aminokwasów
- wykorzystanie otrzymanych cieczy jonowych jako katalizatorów przeniesienia fazowego w wybranych reakcjach
- opracowanie metody syntezy przeciwgrzybowych cieczy/związków jonowych będących pochodnymi worykonazolu
- opracowanie metody syntezy rdzenia czterokationowych cieczy jonowych – pochodnych pentaerytrytolu
- synteza czterokationowych cieczy jonowych
- identyfikacja oraz określenie czystości otrzymanych związków za pomocą technik chromatograficznych i spektroskopowych



2. WYNIKI WŁASNE I DYSKUSJA

Zgodnie z przyjętą definicją, cieczami jonowymi nazywane są związki zbudowane z jonów. Kationy cieczy jonowej są zwykle związkami organicznymi, natomiast anionem mogą być, zarówno związki organiczne, jak i nieorganiczne. Właściwością, która odróżnia je od innych soli jest temperatura topnienia, która dla cieczy jonowych wynosi umownie poniżej 100°C.

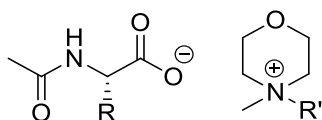
Z uwagi na możliwość ich szerokiego zastosowania, największe zainteresowanie wzbudzają te cieczki jonowe, które występują w fazie ciekłej w temperaturze pokojowej. Jednym z najważniejszych zastosowań cieczy jonowych jest wykorzystanie ich jako rozpuszczalników w różnych procesach, zarówno chemicznych, jak i fizycznych. Nazywane są „projektowanymi rozpuszczalnikami” ze względu na łatwość sterowania takimi właściwościami jak rozpuszczalność, gęstość, reaktywność, lepkość czy temperatura topnienia poprzez odpowiedni dobór kationu oraz anionu. Ważnym zagadnieniem jest rozpuszczalność związków organicznych oraz soli metali ciężkich w cieczach jonowych ze względu na syntezę i prowadzenie w nich reakcji chemicznych wymagających obecności katalizatorów.¹⁰⁷ Poza zastosowaniem cieczy jonowych w syntezie organicznej pojawiają się doniesienia o wykorzystaniu tego rodzaju związków w przemyśle farmaceutycznym. Co roku rośnie liczba publikowanych przykładów związków biologicznie aktywnych, występujących w formie kationu lub anionu, idących w parze z neutralnymi lub biokompatybilnymi przeciwjonami. Połowa leków używanych w medycynie istnieje w postaci soli, a możliwość przekształcenia związków biologicznie aktywnych w formę soli jest kluczowym elementem projektowania nowych leków.¹⁰⁸

Celem pracy jest opracowanie metod syntezy, izolacji oraz oczyszczenia nowych związków o charakterze cieczy jonowych, których anion lub/ oraz kation są pochodnymi związków naturalnie występujących w przyrodzie. Przyjąłem, że wiodącym kationem będzie pochodna *N*-metylomorfolinu jako potencjalnie konkurencyjny związek dla powszechnie stosowanych i badanych kationów imidazoliowych. *N*-Metylomorfolina jest cykliczną aminą trzeciorzędową posiadającą w swojej strukturze eterowy atom tlenu. Otrzymywana jest z metyloaminy i glikolu dietylenowego. Używana jest między innymi jako katalizator w syntezie poliuretanów, a także jako rozpuszczalnik oraz zasada w syntezie organicznej.¹⁰⁹

Otrzymane przeze mnie związki o charakterze cieczy jonowych można podzielić na kilka grup. Pierwszą grupą cieczy jonowych, które zostały przeze mnie zaprojektowane oraz otrzymane są morfoliniowe cieczki jonowe z przeciwjonem pochodzącym od zmodyfikowanej cząsteczki aminokwasu – zarówno aminokwasów posiadających w łańcuchu bocznym proste łańcuchy alkilowe, jak i tych posiadających dodatkowe grupy funkcyjne. Zdecydowałem się na ten rodzaj anionów ze względu na to, że cieczki jonowe wpisują się w nurt



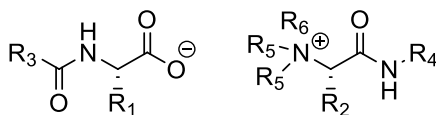
zielonej chemii, a dotychczas najczęściej stosowanymi anionami w cieczach jonowych są fluorowane aniony nieorganiczne. Kontrowersyjny jest zwłaszcza anion $[PF_6]^-$, który podczas przechowywania wydziela fluorowodór. Ponadto fluorowane aniony nieorganiczne wykazują wysoką toksyczność w środowisku wodnym.¹¹⁰ Kolejną zaletą cieczy jonowych zawierających w swojej strukturze aminokwasy jest łatwa dostępność i stosunkowo niska cena surowców, co przy potencjalnym wykorzystaniu ich w przemyśle miałyby bardzo duże znaczenie ekonomiczne. Czystość chemiczną otrzymanych związków jonowych określono poprzez analityczne pomierzenie zawartości jonów halogenkowych oraz metodami spektralnymi. Ponadto przeprowadziłem analizę korelacyjną wpływu budowy potencjalnych cieczy jonowych na właściwości fizykochemiczne, powierzchniowe lub termiczne.



Rysunek 51. Ogólny wzór morfoliniowych cieczy jonowych posiadających w swojej strukturze pochodną aminokwasu.

Część z tych cieczy jonowych – posiadających długie łańcuchy przyłączone do atomu azotu *N*-metylomorfoliny, została przebadana pod kątem zastosowania ich jako surfaktantów. Ponadto zbadałem możliwości ich zastosowania jako katalizatorów przeniesienia fazowego w reakcji substytucji nukleofilowej w środowisku aprotycznym.

Dotatkowo opracowana została przeze mnie metoda otrzymywania trwałych cieczy jonowych zbudowanych wyłącznie z aminokwasów. Ze względu na dużą ilość zmiennych podstawników, taka taktyka pozwoli na otrzymanie bardzo dużej liczby związków o zróżnicowanej budowie, co może wpłynąć na rozszerzenie spektrum właściwości fizycznych. Należy dodać, że aminokwasy jako indywidua chiralne przenoszą tę właściwość na pochodne związki jonowe.



Rysunek 52. R_1 oraz R_2 odpowiadają łańcuchom odpowiednich aminokwasów, grupy R_3 , R_4 , R_5 , R_6 pochodzą z modyfikacji cząsteczek.

Kolejnym wątkiem badawczym pracy jest modyfikacja istniejących związków o zdefiniowanych właściwościach antymikrobiałnych – worykonazolu tak, aby pochodne o charakterze związków jonowych charakteryzowały się lepszymi właściwościami fizycznymi, szczególnie rozpuszczalnością w polarnych mediach, przy co najmniej takiej samej aktywności biologicznej wobec komórek grzybów w porównaniu ze związkiem wyjściowym. Takie modyfikacje znanych leków przeciwgrzybowych mogą zmniejszyć problem lekooporności.



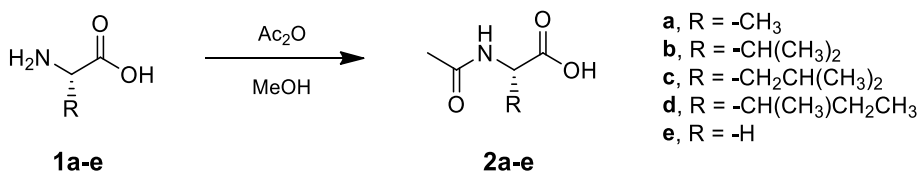
Kolejną grupą opracowanych i otrzymanych cieczy jonowych są związki posiadające cztery centra kationowe w jednej cząsteczce. W ostatnich latach w literaturze¹¹¹ pojawiły się doniesienia o właściwościach oraz wykorzystaniu dwu- oraz trzykationowych cieczy jonowych, które zyskują coraz większe znaczenie. Ciecze jonowe posiadające więcej niż jedno centrum kationowe w cząsteczce charakteryzują się unikatowymi właściwościami w porównaniu do monokationowych związków – większą stabilnością termiczną oraz zakresem fazy ciekłej, a także większą możliwością modyfikacji ich struktury. Wpływa to na rozszerzenie możliwości ich zastosowania, zwłaszcza w technikach separacyjnych.

2.1. Synteza *N*-acetylo-L-aminokwasowych oraz L-aminokwasowych cieczy jonowych

2.1.1. Ciecze jonowe zbudowane z aminokwasów alifatycznych

W pierwszej grupie otrzymanych przeze mnie cieczach jonowych rolę anionu pełniła zdysocjowana grupa karboksylowa L-aminokwasu lub *N*-acetylo-L-aminokwasu. Wybranymi przeze mnie cząsteczkami były aminokwasy, które nie zawierają w łańcuchu bocznym żadnych dodatkowych grup funkcyjnych oraz podstawników arylowych, czyli L-alanina **1a**, L-walina **1b**, L-leucyna **1c**, L-izoleucyna **1d** oraz glicyna **1e**. Dzięki temu zastosowanie otrzymanych cieczy jonowych nie będzie ograniczane przez obecność grup mogących ulegać różnym reakcjom ubocznym. Zaletą *N*-acetylo-L-aminokwasów jest także to, że grupa aminowa traci swój charakter zasadowy w wyniku obecności wiązania amidowego.

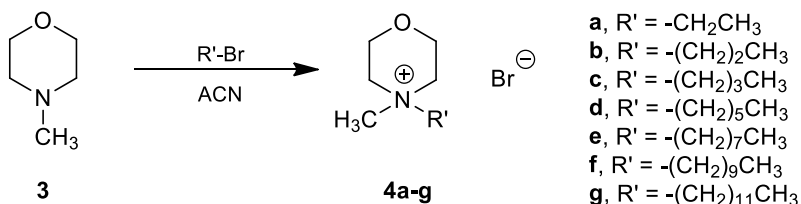
Jako odczynnik acylujący wybrałem bezwodnik octowy ze względu na większą łatwość jego użycia w porównaniu z chlorkiem kwasu octowego przy podobnej wydajności reakcji. Reakcję prowadziłem w metanolu, w temperaturze pokojowej, aby spowolnić reakcję i uniknąć reakcji ubocznych, np. *O*-acylowania. Reakcja jest egzotermiczna, dlatego unikałem dodawania całej ilości bezwodnika w jednej porcji. Po dodaniu całej ilości bezwodnika octowego pozostawiłem mieszaninę reakcyjną na 24 godziny w temperaturze pokojowej. W miarę przebiegu reakcji roztwór stawał się klarownym, ponieważ *N*-acetylo-L-aminokwasy są rozpuszczalne w metanolu (*Rysunek 53*). Produkty izolowałem w postaci białych bezpostaciowych osadów. Otrzymałem pięć *N*-acetylo-L-aminokwasów **2a-e** o właściwościach zgodnych z literaturowymi.



Rysunek 53. Synteza N-acetylo-L-aminokwasów.

Zdecydowałem, że rolę kationu w cieczach jonowych tego typu będzie pełnił jon *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowy (alkil: **4a**, etyl, **4b**, *n*-propyl, *n*-butyl **4c**, *n*-heksyl **4d**, *n*-oktyl **4e**, *n*-decyl **4f** oraz *n*-dodecyl **4g**). W pierwszym etapie zsyntetyzowałem czwartorzędowe alkilowe sole (bromki) morfoliniowe. Reakcje pomiędzy *N*-metylomorfoliną **3** i 1-bromo-*n*-alkanem prowadziłem w standardowych warunkach w bezwodnym acetonitrylu. Z uwagi na wysoką higroskopijność soli morfoliniowych oraz możliwość powstawania barwnych *N*-tlenków reakcje prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego – argonu (*Rysunek 54*).

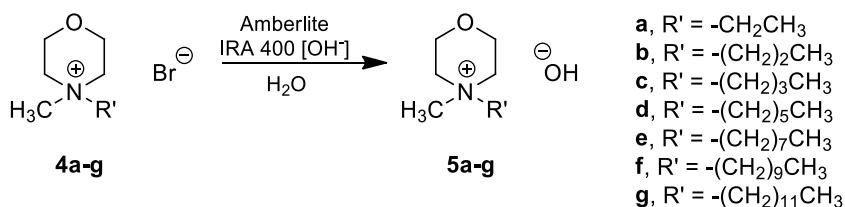




Rysunek 54. Synteza bromków *N*-alkilo-*N*-metylomorfolinowych.

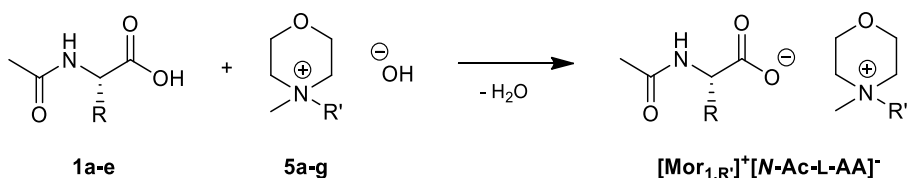
Bromki *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowe **4a-g** izolowałem poprzez krystalizację. W większości przypadków powstawały białe drobne kryształy, które przechowywałem w atmosferze argonu. Jedynie w przypadku pochodnej *N*-etylo-*N*-metylomorfolinu **4a** powstały lekko różowe kryształy, które pomimo wielokrotnego oczyszczania z użyciem różnych organicznych rozpuszczalników (octan etylu, aceton, acetonitryl) nie zmieniły barwy.

Do tworzenia związków o charakterze cieczy jonowych niezbędne są wodorotlenki amoniowe. Dlatego, aby możliwa była reakcja otrzymanych kationów amoniowych z aminokwasem lub *N*-acetylo-*L*-aminokwasem należało wymienić aniony bromkowe na jony hydroksylowe. Taką operację przeprowadziłem wykorzystując żywicę jonowymienną Amberlite IRA 400 [OH⁻]. Handlowo jest ona dostępna tylko w postaci [Cl⁻], dlatego przeprowadziłem ją w postaci wodorotlenkowej za pomocą 10% roztworu wodorotlenku sodu. W wyniku wymiany anionów na żywicy jonowymiennej bromki *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowe **4a-g** przekształcałem w pożądane wodorotlenki (Rysunek 55).



Rysunek 55. Wymiana anionu bromkowego na jon hydroksylowy.

Z eluentu nie należy usuwać całkowicie wody, ze względu na niską trwałość wodorotlenków czwartorzędowych amin. Aby otrzymać docelowe cieczy jonowe traktowałem roztwory wodne *N*-acetylo-*L*-aminokwasów **2a-e** odpowiednimi wodorotlenkami *N*-alkilo-*N*-metylomorfolinowymi **5a-g** (Rysunek 56).



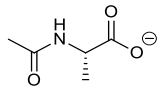


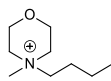
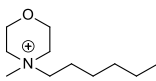
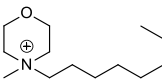
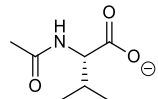
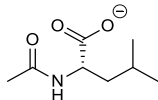
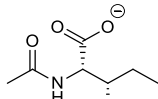
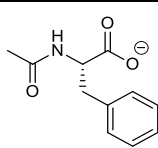
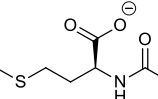
Rysunek 56. Schemat syntezy cieczy jonowych [Mor_{1,R}]⁺[N-Ac-L-AA]⁻.



Poza prostymi aminokwasami nieposiadającymi grup funkcyjnych w łańcuchu bocznym otrzymałem też szereg cieczy jonowych, w których anion karboksylanowy pochodzi od odpowiednich *N*-acetylo-L-aminokwasów z dodatkowymi grupami funkcyjnymi. Sposób syntezy samych cieczy jonowej jest identyczny jak dla tych, które opisałem powyżej; jedyna różnica to metodyka otrzymywania *N*-acetylo-L-aminokwasów. Część z nich, a mianowicie pochodne acetylowe L-feniloalaniny **1f**, L-metioniny **1g**, L-asparaginy **1i** oraz kwasu L-asparaginowego **1j** zsyntezowałem, natomiast *N*-acetylo-L-cysteina **1h** jest łatwo dostępna komercyjnie, ponieważ otrzymywana jest na drodze biotechnologicznej. Opis syntezy *N*-acetylo-L-aminokwasów został umieszczony w części eksperymentalnej. Przeciwnionami w otrzymanych cieczach jonowych są kation *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **5a**, *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **5c**, *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **5d** oraz *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **5e** (Tabela 3).

Produkty jonowe **6-12a-j** izolowałem najczęściej w postaci oleju, który suszyłem pod ciśnieniem 20 Tr w podwyższonej temperaturze. Wydajności tego typu reakcji wynosiły 90-95%. Prawie wszystkie otrzymane ciecze jonowe są ciekłe w temperaturze pokojowej. W Tabeli 3 zestawilem otrzymane związki zawierające w strukturze *N*-acetylo-L-aminokwasu, a ze względu na użycie innych soli *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowych cieczy jonowe zawierające *N*-acetyloglicynę umieściłem w Tabeli 4.

Tabela 3. Otrzymane ciecze jonowe zbudowane z kationu *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowego oraz *N*-acetylo-*L*-aminokwasu.

	 [Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 6a	 [Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 7a	 [Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 8a	 [Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 9a	 [Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 10a
	[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 6b	[Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 7b	[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 8b	[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 9b	[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 10b
	[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 6c	[Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 7c	[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 8c	[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 9c	[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 10c
	[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ile] ⁻ 6d	[Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ile] ⁻ 7d	[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ile] ⁻ 8d	[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ile] ⁻ 9d	[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ile] ⁻ 10d
	[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Phe] ⁻ 6f	-	[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Phe] ⁻ 8f	[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Phe] ⁻ 9f	[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Phe] ⁻ 10f
	[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Met] ⁻ 6g	-	[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Met] ⁻ 8g	[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Met] ⁻ 9g	[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Met] ⁻ 10g



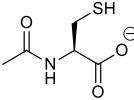
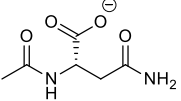
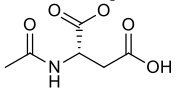
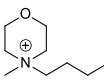
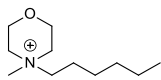
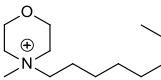
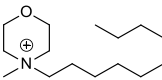
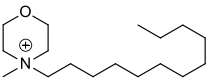
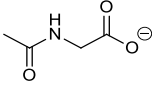
	[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Cys] ⁻ 6h	-	[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-L-Cys] ⁻ 8h	[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Cys] ⁻ 9h	[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Cys] ⁻ 10h
	[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Asn] ⁻ 6i	-	[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-L-Asn] ⁻ 8i	[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Asn] ⁻ 9i	[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Asn] ⁻ 10i
	[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Asp] ⁻ 6j	-	[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-L-Asp] ⁻ 8j	[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Asp] ⁻ 9j	[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Asp] ⁻ 10j

Tabela 4. Otrzymane ciecze jonowe zbudowane z kationu N-alkilo-N-metylomorfolinowego oraz N-acetyloglicyny.

					
	[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 8e	[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 9e	[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 10e	[Mor _{1,10}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 11e	[Mor _{1,12}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 12e

Czystość otrzymanych związków została określona na podstawie zawartości jonów bromkowych wyznaczonej za pomocą chromatografii jonowej oraz spektrometrii mas, zarówno w trybie dodatnim (charakterystyka kationów), jak i ujemnym (dla anionów); dane z widm mas zamieściłem w części doświadczalnej. Ponadto czystość otrzymanych cieczy jonowych została potwierdzona za pomocą spektroskopii protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Zmierzyłem także współczynnik załamania światła dla *N*-acetyloaminokwasowych cieczy jonowych.

We współpracy z dr hab. inż. A. Kloskowskim i dr inż. Ł. Marcinkowskim (Katedrą Chemii Fizycznej) dla większości wymienionych wyżej cieczy jonowych zostały pomierzone właściwości fizykochemiczne takie, jak lepkość oraz gęstość w różnych temperaturach. Pomiar gęstości wykonano aparatem Anton Paar DMA 5000 z termoregulacją. Natomiast lepkość została zmierzona aparatem Anton Paar Stabinger SVM 3000 metodą wirującego wrzeciona obracającego się z częstotliwością 3 Hz. Wyniki pomiarów przedstawiłem w *Tabeli 5* oraz *Tabeli 6*.

Tabela 5. Gęstości otrzymanych cieczy jonowych pomierzone w różnych temperaturach.

Związek	Gęstość [g/cm ³]				
	25°C	30°C	35°C	40°C	45°C
[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 6a	1,150817	1,147395	1,143978	1,140569	1,136934
[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 6b	1,123095	1,119669	1,116247	1,112828	1,109411
[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 6c	1,104178	1,100885	1,097587	1,094283	1,090909
[Mor _{1,2}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ile] ⁻ 6d	1,107915	1,104533	1,101149	1,097764	1,094330
[Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 7a	1,136001	1,132575	1,129138	1,125697	1,122243
[Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 7b	1,101035	1,097614	1,094193	1,090773	1,087351
[Mor _{1,3}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 7c	1,081295	1,077989	1,074679	1,071371	1,06806
[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Ala] ⁻ 8a	1,115247	1,111913	1,108584	1,105257	1,10193
[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Val] ⁻ 8b	1,082578	1,079155	1,075734	1,072313	1,068891
[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-L-Leu] ⁻ 8c	1,068977	1,065708	1,062431	1,059158	1,055885



[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 9a	1,086859	1,083554	1,080253	1,076957	1,073666
[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 9b	1,069279	1,06596	1,062643	1,059329	1,056021
[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Leu] ⁻ 9c	1,050711	1,047465	1,044226	1,04099	1,037748
[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 10a	1,060038	1,05672	1,053408	1,050101	1,0468
[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 10b	1,040433	1,037076	1,03373	1,030388	1,02705
[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Leu] ⁻ 10c	1,107915	1,104533	1,101149	1,097764	1,09433

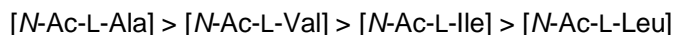
Tabela 6. Lepkości otrzymanych cieczy jonowych pomierzone w różnych temperaturach.

Związek	Lepkość [mPa*s]				
	25°C	30°C	35°C	40°C	45°C
[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 6a	3137,2	1710,2	988,94	601,12	382,76
[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 6b	5699,3	3103,8	1777,2	1065,4	666,04
[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Leu] ⁻ 6c	5387,6	2916,9	1665,8	998,15	624,48
[Mor _{1,2}] ⁺ [N-Ac-L-Ile] ⁻ 6d	4208,7	2375,9	1405,7	867,39	556,07
[Mor _{1,3}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 7a	3546	1925,4	1103	663,88	417,98
[Mor _{1,3}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 7b	5780	3186	1838	1108	695
[Mor _{1,3}] ⁺ [N-Ac-L-Leu] ⁻ 7c	16220	8005,6	4208,9	2340,2	1358,1
[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 8a	11536	5869,3	3156,3	1795,8	1070,4
[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 8b	5780,08	3185,8	1838	1107	694,58
[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-L-Leu] ⁻ 8c	24229	11987	6313,6	3501,6	2036,9



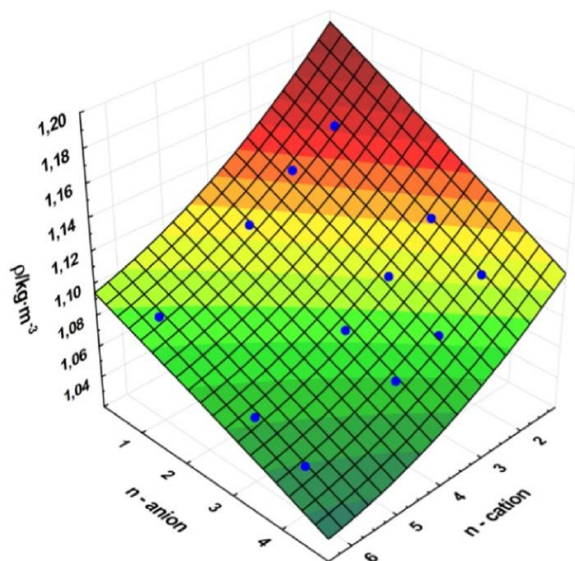
[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 9a	-	5582,5	3107	1809,8	1102,4
[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 9b	27120	13362	7020	3887	2260,8
[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-L-Leu] ⁻ 9c	94031	39408	18711	9544,5	5160,4
[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Ala] ⁻ 10a	24,866	16,180	9674	5648	3409
[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-L-Val] ⁻ 10b	11184	5997,7	3403	2006,8	1238

Celem pomiarów było zbadanie wpływu długości łańcucha alkilowego, podstawnika w łańcuchu bocznym aminokwasu oraz temperatury na podstawowe właściwości fizykochemiczne otrzymanych cieczy jonowych – gęstości i lepkości. Gęstość otrzymanych przeze mnie cieczy jonowych zmniejsza się wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego – jest najwyższa dla kationu *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowego, a najniższa dla kationu *N*-metylo-*N*-oktylomorfoliniowego w obrębie tego samego anionu. Natomiast w obrębie tego samego kationu, gęstość IL zmienia się w szeregu:



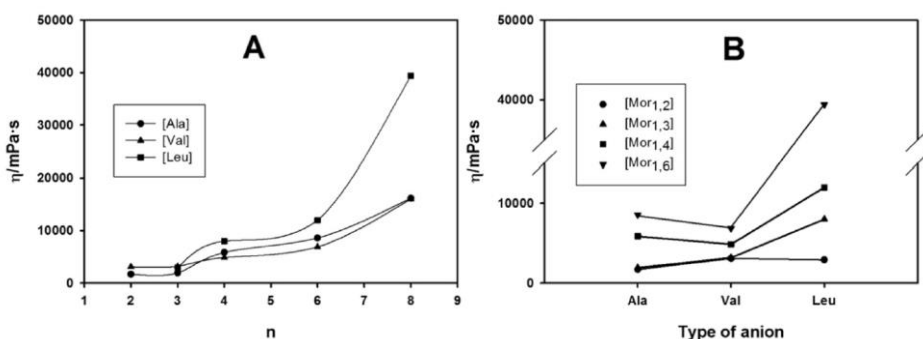
Należy zaznaczyć, że większy wpływ na gęstość cieczy jonowych ma długość łańcucha alkilowego kationu niż rodzaj aminokwasu. Na *Rysunku 57* przedstawiłem graficzną zależność budowy kationu oraz anionu otrzymanych cieczy jonowych na ich gęstość.





Rysunek 57. Wpływ budowy kationu oraz anionu N-acetylo aminokwasowych cieczy jonowych na ich gęstość.

Analiza wyników lepkości cieczy jonowych wskazuje, że są one związkami o wysokiej lepkości. Duże wartości lepkości dla cieczy jonowych ma spory wpływ na ich potencjalne wykorzystanie – wysoka lepkość jest pożądana w smarach lub membranach. Wpływ temperatury na lepkość przebiega w klasyczny sposób, a mianowicie lepkość maleje wraz ze wzrostem temperatury. Wpływ budowy anionu i kationu cieczy jonowych na ich lepkość został przedstawiony na Rysunku 58. Podczas gdy wartość lepkości wzrasta wraz z długością łańcucha alkilowego kationu, to dla anionu zależność ta nie jest już liniowa jak dla pomiarów gęstości.



Rysunek 58. Wpływ budowy kationu oraz anionu N-acetylo aminokwasowych cieczy jonowych na ich lepkość.

Drugi typ cieczy jonowych, które zaprojektowałem i otrzymałem, zbudowany jest z kationu morfoliniowego oraz anionu – wolnego L-aminokwasu. Wolne aminokwasy występują w postaci soli obojnaczych, tzn. grupa aminowa



jest sprotonowana przez proton pochodzący z grupy karboksylowej. Aminokwas w takiej postaci nie może przereagować z wodorotlenkiem *N*-alkilo-*N*-metylomorfolinowym. Stwierdziłem, że należy prowadzić syntezę w obniżonej temperaturze w celu cofnięcia dysocjacji grupy kwasowej. Warunki syntezy oraz izolacja produktu w przypadku wolnych aminokwasów jest analogiczna do tej z użyciem ich acetylopochođnych. Wydajność tak otrzymanych cieczy jonowych zawierających anion aminokwasowy jest niższa w porównaniu z *N*-acetylowanymi aminokwasami. Prawdopodobnie jest to wynikiem protonowania grupy aminowej. W Tabeli 7 przedstawiłem otrzymane związki jonowe mające w swojej strukturze aminokwas [Mor_{1,R}]⁺[L-AA]⁻.

Tabela 7. Otrzymane cieczy jonowe zbudowane z kationu *N*-alkilo-*N*-metylomorfolinowego oraz *L*-aminokwasu jako anionu.

	[Mor _{1,2}] ⁺ [L-Ala] ⁻ 13a	[Mor _{1,2}] ⁺ [L-Val] ⁻ 13b
	[Mor _{1,3}] ⁺ [L-Ala] ⁻ 14a	[Mor _{1,3}] ⁺ [L-Val] ⁻ 14b
	[Mor _{1,4}] ⁺ [L-Ala] ⁻ 15a	[Mor _{1,4}] ⁺ [L-Val] ⁻ 15b
	[Mor _{1,6}] ⁺ [L-Ala] ⁻ 16a	[Mor _{1,6}] ⁺ [L-Val] ⁻ 16b
	[Mor _{1,8}] ⁺ [L-Ala] ⁻ 17a	[Mor _{1,8}] ⁺ [L-Val] ⁻ 17b

Czystość otrzymanych cieczy jonowych, podobnie jak w poprzedniej grupie II, została scharakteryzowana za pomocą spektrometrii mas prowadzonej w trybie dodatnim oraz ujemnym, odpowiednio dla kationów i anionów oraz na podstawie zawartości jonów bromkowych wyznaczonej za pomocą chromatografii jonowej. Ponadto pomierzono widma protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego.

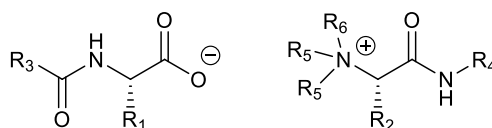


Ciecze jonowe **13-17ab**, zawierające wolny aminokwas, okazały się niestabilne i ulegały częściowemu rozkładowi już podczas przechowywania – zmieniły barwę na pomarańczową lub czerwoną. Z tego powodu nie syntezowałem dalszych pochodnych L-leucyny i L-izoleucyny. Na widmach ^1H NMR cieczy jonowych pojawiły się dodatkowe sygnały, które nie były obecne w widmach pomierzonych zaraz po otrzymaniu związków. Produkty degradacji nie identyfikowałem.

Reasumując, otrzymałem w sumie 55 cieczy jonowych posiadających w swojej strukturze kation *N*-alkilomorfoliniowy oraz anion L-aminokwasowy w formie pochodnej *N*-acetylowej (45 związków) oraz wolnej (10 związków), których właściwości fizyko-chemiczne zostały opisane w publikacji.¹¹² Pomierzyłem także współczynniki załamania światła dla wyżej wymienionych związków w temperaturze 22°C. Wyniki $n_{\text{D}20}$ zostały przedstawione w części doświadczalnej.

2.1.2. Ciecze jonowe – pochodne dwóch aminokwasów

Kolejną opracowaną klasą cieczy jonowych były związki, w których zarówno kation, jak i anion są pochodnymi aminokwasów. Wolne aminokwasy występują jako jony obojnacze (*ang.* zwitterion). Aby uzyskać związki o jednoznacznej i trwałej budowie należało w przypadku anionu zablokować grupę aminową, a w przypadku kationu zablokować grupę karboksylową. Na *Rysunku 59* przedstawiłem ogólną strukturę aminokwasowo-aminokwasowych cieczy jonowych.



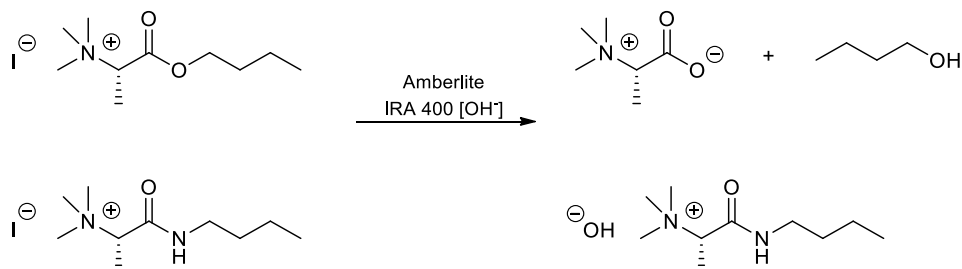
Rysunek 59. Ogólna struktura cieczy jonowych zbudowanych z dwóch pochodnych aminokwasów.

Anion w takich IL ma zablokowaną funkcję aminową grupą acetylową. Zaletą osłon acetylowych z jednej strony jest ich trwałość, z drugiej – metoda ich wprowadzania, która jest prosta, a reakcja zachodzi z wysoką wydajnością oraz czystością. Natomiast kation ma niedostępną grupę karboksylową i może być w postaci amidu lub estru. Odpowiednio chronione *N*-acetylo-aminokwasy otrzymałem w sposób opisany w poprzednim podrozdziale.

Synteza części kationowej cieczy jonowej składa się z dwóch etapów: zablokowania grupy karboksylowej oraz utworzenia stabilnej czwartorzędowej soli amoniowej. Sprawdziłem możliwości wykorzystania dwojakiego rodzaju ochron grupy karboksylowej, a mianowicie pochodnych estrowych oraz amidowych. Estry czwartorzędowanych aminokwasów w ostatnim etapie syntezy (*Rysunek*



60), podczas wymiany jonu halogenkowego na hydroksylowy za pomocą żywicy jonowymiennej, ulegały reakcji hydrolizy do kwasu i alkoholu. Taki proces obserwowałem nawet w przypadku estrów pochodzących od długołańcuchowych alkoholi w bardzo rozcieńczonych roztworach. Natomiast druga z badanych grup ochronnych typu amidowego była stabilna w warunkach wymiany jonu.



Rysunek 60. Trwałość estru oraz amidu w środowisku zasadowym żywicy Amberlite IRA 400.

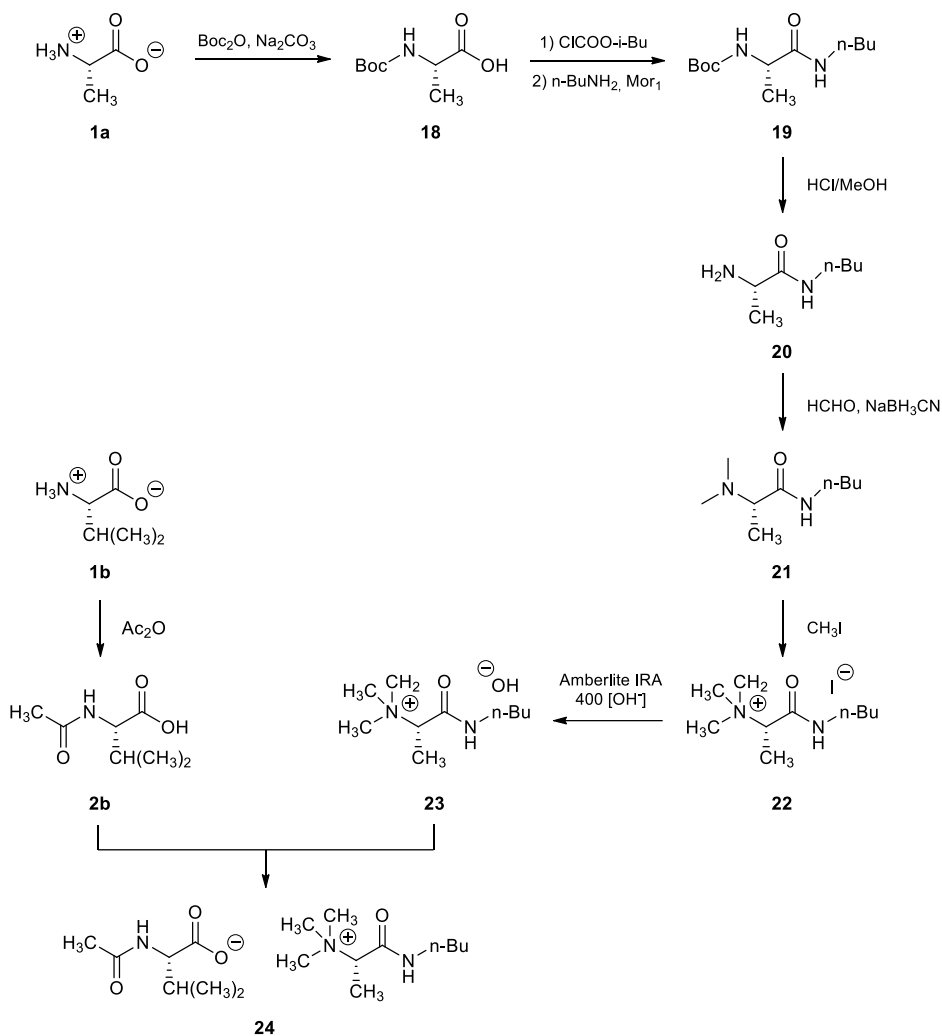
Amid aminokwasu otrzymałem standardową metodą wykorzystując pośrednio uretanową ochronę grupy aminowej – *tert*-butyloksykarbonylową (Boc). Grupę karboksylową Boc-aminokwasu **18** aktywowałem mieszanym bezwodnikiem poprzez działanie chloromrówczanem izobutyłu na aminokwas. Mieszany bezwodnik traktowałem aminą otrzymując chroniony amid **19**. Następnie usuwałem acydolitycznie grupę ochronną Boc działając metanolem nasyconym gazowym chlorowodorem, aby po zobojętnieniu otrzymać wolny amid alaniny **20**.

Drugi etap polega na utworzeniu stabilnego ładunku dodatniego na wolnej grupie aminowej. Jest to istotne, ze względu na fakt, że *N*-acetyloaminokwas jest zbyt słabym kwasem, aby całkowicie sprotonować wolny aminoamid **20**. Poza tym sprotonowana grupa –NH₃⁺ nie byłaby stabilna w zmiennym pH, co znacznie ograniczałoby przyszłe zastosowania tego rodzaju cieczy jonowych. Dlatego otrzymałem *N,N,N*-trialkilową sól amidu aminokwasu typu betainy. W tym celu aminoamid poddałem reakcji redukcyjnego aminowania. Reakcję prowadziłem wobec nadmiaru aldehydu dodawanego w postaci 37% roztworu formaldehydu w wodzie, co pozwala na wprowadzenie w jednym etapie dwóch grup alkilowych na atom azotu. Jako odczynnik redukujący zastosowałem NaBH₃CN. Po zakończeniu reakcji produkt **21** izolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej. Powstała trzeciorzędowa amina łatwo ulega reakcji substytucji z jodkiem alkilowymi w rozpuszczalnikach, takich jak aceton czy acetonitryl. Proces taki prowadzi do powstania jodku czwartorzędowej soli amoniowej **22**. Jedynym potencjalnym zanieczyszczeniem tak otrzymanego produktu jest nieprzereagowany jodek alkilu, który usuwałem poprzez odmycie odpowiednio dobranym rozpuszczalnikiem. Aby uzyskać ostateczną ciecz jonową wymieniłem anion jodkowy na jon hydroksylowy **23** za pomocą żywicy anionowymiennej typu Amberlite IRA400 [OH⁻]. Ze względu na silne właściwości zasadowe czwartorzędowych wodorotlenków amoniowych wkraplałem



powstający wodorotlenek bezpośrednio do wcześniej naważonego *N*-acetylo-L-aminokwasu **1b** zawieszonego w wodzie. Jon hydroksylowy 'odrywa' proton z grupy karboksylowej, co skutkuje powstaniem aminokwasowo-aminokwasowej cieczy jonowej **24** oraz wody jako jedyne go związku ubocznego. *Rysunek 61* przedstawia schemat syntezy aminokwasowo-aminokwasowej cieczy jonowej na przykładzie *N*-acetylo-L-walinianu *N'*-*n*-butyloamidu *N,N,N*-trimetylo-L-alaniniowego **24**. Zsyntetyzowany w ten sposób przeze mnie związek jest bezbarwną cieczą o niskiej lepkości w temperaturze pokojowej. Związek ten posiada pełną charakterystykę spektralną.

Możliwość zmiany właściwości fizycznych zaprojektowanego przeze mnie typu cieczy jonowych wynika z bardzo wielu kombinacji różnych aminokwasów o łańcuchach bocznych R_1 oraz R_2 oraz modyfikacji ich różnymi grupami alkilowymi R_3 , R_4 , R_5 i R_6 (*Rysunek 59*). Zaprezentowana powyżej metoda syntezy cieczy jonowych pozwala na otrzymanie szeregu połączeń wychodząc z prostych naturalnych, a przy tym chiralnych związków jakimi są aminokwasy.



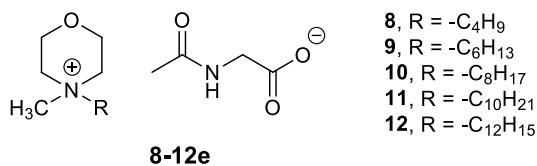
Rysunek 61. Schemat syntezy aminokwasowo-aminokwasowych cieczy jonowych na przykładzie *N*-acetylo-*L*-walinianu *N*'-*n*-butyloamidu *N,N,N*-trimetylo-*L*-alaniniowego.

2.1.3. Ciecze jonowe o właściwościach surfaktantów

W ramach współpracy z dr hab. inż. Justyną Łuczak w oparciu o wcześniej otrzymane ciecze jonowe **8-12e**, zbudowane z kationu *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowego oraz anionu *N*-acetyloaminokarboksyloanionowego, zaprojektowałem analogiczne związki jonowe, które potencjalnie mogłyby mieć zastosowanie jako surfaktanty – związki obniżające napięcie powierzchniowe. Modyfikacja wcześniej otrzymanych cieczy polegała na wydłużeniu łańcuchów alkilowych przyłączonych do *N*-metylomorfoliny (*n*-butylowy, *n*-heksylowy, *n*-oktylowy, *n*-decylowy oraz *n*-dodecylowy), co zmniejszyło polarność części



hydrofobowej cząsteczki oraz wykorzystanie jako anionu *N*-acetylowej pochodnej aminokwasu o jak najmniejszym podstawniku na α -atomie węgla, czyli *N*-acetyloglicyny (Rysunek 62).



Rysunek 62. Wzór ogólny otrzymanych cieczy jonowych o właściwościach surfaktantów.

Ciecze jonowe otrzymałem według procedury opisanej w punkcie 2.1.1, a polegającej na reakcji czwartorzędowania *N*-metylomorfoliny odpowiednim 1-bromoalkanem w acetonitrylu, następnie wymianie anionu bromkowego na jon hydroksylowy w powstałej soli *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowej oraz reakcji wodorotlenku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowego z *N*-acetyloglicyną.

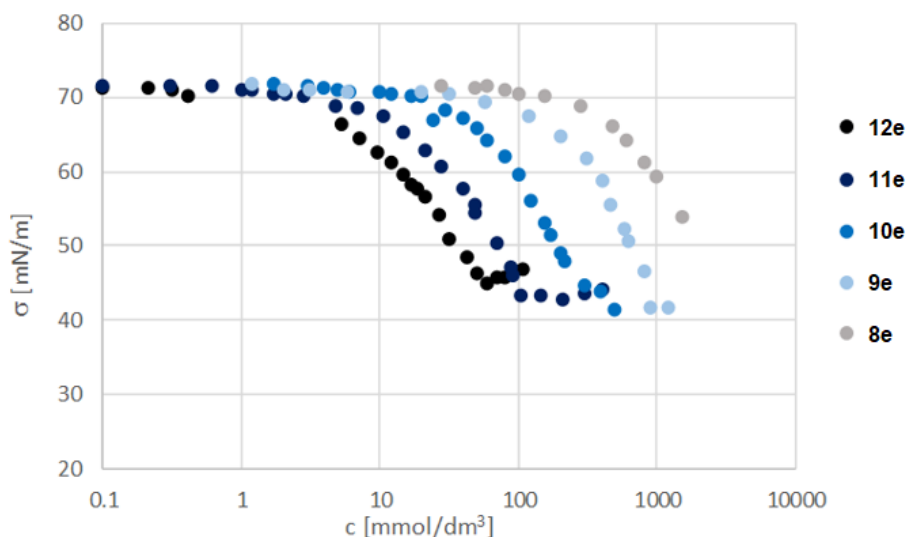
Dla otrzymanych cieczy jonowych zostało pomierzone krytyczne stężenie micelizacji (CMC) w temperaturze 25°C (Tabela nr 9). Zostało ono oznaczone trzema metodami: CMC^a metodą oznaczenia napięcia powierzchniowego, CMC^b metodą przewodnictwa elektrycznego, CMC^c metodą ITC (*ang.* isothermal titration calorimetry).

Związki te poddałem także analizie termicznej za pomocą techniki DSC, jednakże nie wykazały one żadnych przejść fazowych w warunkach pomiaru, tj. między -30°C a 300°C po 2 cyklach grzania i chłodzenia.

Tabela 9. Wartości krytycznego stężenia micelizacji (CMC) glicynianów morfoliniowych w 25°C.

związek	CMC ^a [mmol/L]	CMC ^b [mmol/L]	CMC ^c [mmol/L]
[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 8e	-	-	-
[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 9e	905.11	-	-
[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 10e	296.80	-	-
[Mor _{1,10}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 11e	104.31	101.0	98.3
[Mor _{1,12}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 12e	26.44	31.3	33.4

Na Rysunku 63 przedstawiam zależność napięcia powierzchniowego od stężenia poszczególnych cieczy jonowych



Rysunek 63. Zależność napięcia powierzchniowego od stężenia molowego cieczy jonowych.

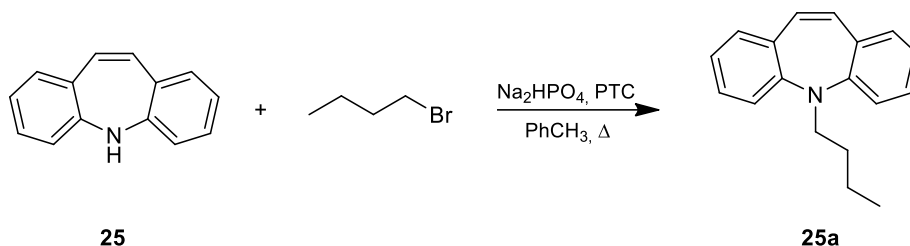
Dla związku o najkrótszym łańcuchu bocznym, czyli **8e** krytyczne stężenie micelizacji wynosi więcej niż 1000 mmol/L i nie zostało zaobserwowane podczas badania. Dla związku **9e** wynosi 905 mmol/L, co jest wartością wyższą niż wartość CMC dla większości stosowanych surfaktantów jonowych. Kolejne ciecze jonowe posiadają wartości krytycznego stężenia micelizacji porównywalne do innych surfaktantów stosowanych w przemyśle.¹¹³ Ciecz jonowa **10e** posiada CMC pośrednie między dwoma surfaktantami o zbliżonej długości łańcucha węglowego – kaprylanem sodu (400 mmol/L) a pelargonianem sodu (210 mmol/L). Cieczami jonowymi o najniższej wartości CMC, które zostały przeze mnie otrzymane są związki o najdłuższych łańcuchach bocznych - dziesięciowęglowym **11e** oraz dwunastowęglowym **12e** dla których średnia wartość CMC z trzech metod pomiaru wynosi odpowiednio 101,2 mmol/L (porównywalny do kaprylosiarczanu sodu – 133 mmol/L oraz kaprynianu sodu – 109 mmol/L) oraz 30,4 mmol/L (o podobnych właściwościach do laurynianu sodu – 27,8 mmol/L i kaprynosiarczanu sodu – 33 mmol/L).¹¹³



2.1.4. Przykładowe zastosowanie cieczy jonowych w syntezie organicznej

Otrzymane cieczy jonowe o charakterze surfaktantów zbadałem pod kątem ich wykorzystania jako katalizatorów przeniesienia fazowego (PTC – ang. *phase transfer catalyst*) w reakcjach substytucji nukleofilowej S_N2 . Pierwszą przetestowaną reakcją było selektywne *N*-alkilowanie iminostilbenu za pomocą 1-bromo-3-chloropropanu w obecności chlorku benzylotrietyloammoniumowego (TEBAC) jako katalizatora opisane w literaturze patentowej.¹¹⁴ Iminostilben jest ważnym związkiem organicznym wchodzącym w skład wielu leków przeciwdepresyjnych, takich jak na przykład dezypramina. Pierwotnie synteza leków pochodzących od iminostilbenu prowadzona była w obecności amidku sodu jako zasady, co w prowadzeniu syntezy w skali technicznej jest bardzo niebezpieczne. Dlatego istotne było znalezienie bardziej bezpiecznych dróg syntezy z wykorzystaniem słabszych zasad w obecności PTC.¹¹⁵ Iminostilben stosowany jest także w syntezie barwników stosowanych w ogniwach słonecznych.¹¹⁶

Opisaną w patencie¹¹⁴ reakcję *N*-alkilowania iminostilbenu przeprowadziłem działając na aminę **25** 1-bromobutanem. Jako zasadę zastosowałem wodorofosforan sodu, natomiast rozpuszczalnikiem był toluen. Iminostilben wybrałem także z powodu łatwej kontroli przebiegu reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i lampy UV. Obecność PTC jest konieczna przy tego typu reakcji z powodu znikomej rozpuszczalności wodorofosforanu disodowego w rozpuszczalnikach aprotycznych, takich jak toluen. Na *Rysunku 64* przedstawiłem schemat i warunki reakcji przeprowadzonej przez mnie.



Rysunek 64. Reakcja substytucji 1-bromobutanu do iminostilbenu.

Reakcję prowadziłem w obecności takich samych molowych ilości otrzymanych wcześniej *N*-acetyloglicynianowych cieczy jonowych oraz popularnego katalizatora przeniesienia fazowego stosowanego w syntezie organicznej, bromku tetra-*n*-butyloamoniowego (o wartości CMC wynoszącej 250 mmol/L w temperaturze 25°C¹¹⁷), jako odniesienia. Dodatkowo też przeprowadziłem reakcję bez udziału PTC (katalizator przeniesienia fazowego) oraz z dodatkiem wody. Reakcje w danej serii prowadzone były w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez taki sam czas – 22, 10 lub 5 godzin w celu

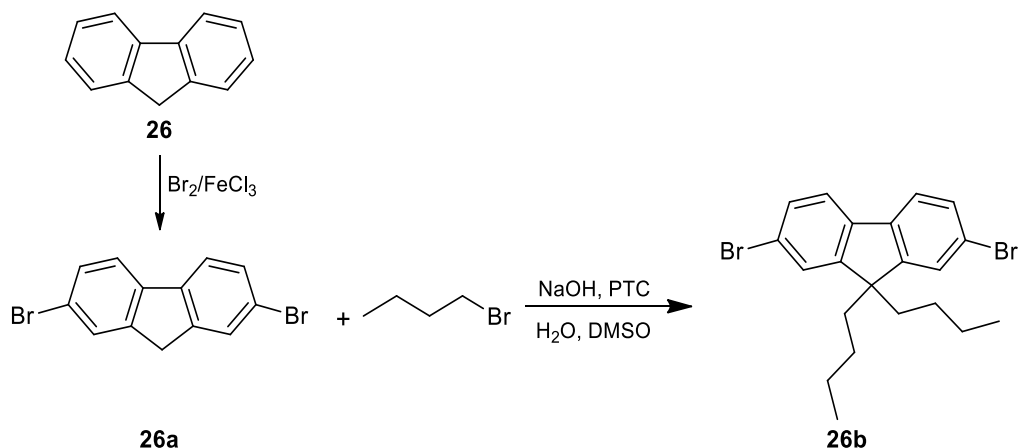


porównania skuteczności działania badanych potencjalnych PTC (w oryginalnej literaturze¹¹⁴ reakcje prowadzono aż do całkowitego zaniku substratu, czyli przez 18 godzin). Wydajności poszczególnych procesów zostały zestawione w Tabeli 10. Wyniki są średnimi z co najmniej dwóch prób.

Tabela 10. Wydajności reakcji substytucji dibenzoazepiny z udziałem PTC.

PTC	22 h/Δ	10 h/Δ	5 h/Δ
(n-Bu) ₄ N ⁺ Br ⁻	68%	31%	21%
[Mor _{1,4}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 8e	38%	15%	6%
[Mor _{1,6}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 9e	58%	25%	14%
[Mor _{1,8}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 10e	60%	31%	14%
[Mor _{1,10}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 11e	61%	28%	14%
[Mor _{1,12}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 12e	66%	28%	14%
[Mor _{1,12}] ⁺ [N-Ac-Gly] ⁻ 12e + woda	21%	-	-
brak PTC	5%	-	-

W kolejnej reakcji, tym razem C-alkilowania prowadzonej w obecności cieczy jonowych **8-12e** odczynnikiem nukleofilowym jest 2,7-dibromofluoren **26a**, który reaguje z 1-bromo-n-butanem (Rysunek 65). Dipodstawione fluoreny stosowane są między innymi w syntezie kopolimerów emitujących światło w diodach (PLED).¹¹⁸ Jego pochodne stosowane są także jako substancje symulujące wzrost tkanek po przeszczepach.¹¹⁹



Rysunek 65. Substytucja 1-bromobutanu do fluorenu.

Ze względu na mnogość przepisów dostępnych w literaturze, zdecydowałem po rekonesansie przeprowadzić reakcję według zmodyfikowanej procedury dostępnej w literaturze.¹²⁰ Substratem do reakcji alkilowania jest 2,7-



dibromofluoren **26a** otrzymany z fluorenu **26** według przepisu literaturowego.¹²¹ Synteza prowadzona jest w układzie rozpuszczalników składającym się z DMSO oraz 50% roztworu wodorotlenku sodu w wodzie w obecności katalizatora przeniesienia fazowego. W roli PTC, podobnie jak w poprzedniej reakcji, wykorzystałem TBAB oraz cieczy jonowe **8-12e**. Reakcję przeprowadziłem w trzech wariantach: przez 2 godziny w temperaturze 80°C (warunki proponowane w lit.¹²⁰), przez 1 godzinę w temperaturze 80°C oraz przez 1 godzinę w temperaturze 40°C. Produkt **26b** izolowany jest na drodze chromatografii kolumnowej, a następnie krystalizowany z etanolu i suszony. Uśrednione wydajności z dwóch powtórzonych reakcji na podstawie ilości wyizolowanego produktu przedstawiłem w Tabeli 11.

Tabela 11. Wydajności reakcji substytucji fluorenu z bromkiem *n*-butylu w obecności PTC.

PTC	2 h/80°C	1 h/80°C	1 h/40°C
(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺ Br ⁻	51%	81%	69%
[Mor _{1,4}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 8e	43%	81%	62%
[Mor _{1,6}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 9e	58%	64%	70%
[Mor _{1,8}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 10e	60%	53%	73%
[Mor _{1,10}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 11e	66%	76%	77%
[Mor _{1,12}] ⁺ [<i>N</i> -Ac-Gly] ⁻ 12e	67%	78%	83%

Dla obu przeprowadzonych reakcji alkilowania można zauważyć wyraźny wpływ budowy kationu katalizatora przeniesienia fazowego na wydajność reakcji prowadzonych w wyższych temperaturach. Dla reakcji *N*-alkilowania na początku reakcja biegnie z podobną kinetyką dla wszystkich użytych katalizatorów – średnio z wydajnością 14% w ciągu 5 godzin i 26% po 10 godzinach. Z czego najniższe przereagowania występują dla cieczy jonowej **8e** o najkrótszym łańcuchu bocznym. Różnica w wydajnościach substytucji zauważalna jest po prowadzeniu reakcji przez 22 godziny. Najniższą wydajność wynosząca 38% zanotowałem, podobnie jak podczas prowadzenia reakcji w krótszym czasie, dla związku **8e**. Wraz ze wzrostem długości lipofilowego łańcucha cieczy jonowej zauważalny jest też wzrost wydajności, który dla związku **12e** wynosi 66% co jest wynikiem porównywalnym do tego jaki otrzymałem stosując TBAB – 68%. Po przeprowadzeniu reakcji bez dodatku katalizatora przeniesienia fazowego otrzymałem produkt w ilości 5% co potwierdza konieczność użycia PTC w tego typu reakcjach.

Prowadząc reakcję *C*-alkilowania zauważyłem ciekawe zależności. Podczas prowadzenia reakcji w niższej temperaturze, tj. 40°C, wydajności reakcji także rosną w miarę wzrostu długości łańcucha bocznego cieczy jonowych, od 62% dla **8e** do 83% dla **12e**. Jednakże reakcja prowadzona z udziałem TBAB ma wydajność porównywalną do cieczy jonowej posiadającej sześciowęglowy



łańcuch boczny **9e**. W wyższej temperaturze, czyli 80°C, wydajności reakcji prowadzonych przez 1 godzinę dla najmniejszej cząsteczki **8e**, największych cząsteczek **11e** oraz **12e** a także dla TBAB są porównywalne i oscylują w granicach 76-81%. Jednakże przy prowadzeniu reakcji przez 2 godziny w temperaturze 80°C zauważalny jest znaczny spadek wydajności dla TBAB (51%) oraz **8e** (43%). Dla długołańcuchowych cieczy jonowych także zauważyłem spadek wydajności reakcji substytucji, jednak nie jest on tak drastyczny. Wydajności dla **11e** oraz **12e** wynoszą odpowiednio 66% oraz 67%. Spowodowane jest to prawdopodobnie rozkładem produktu zachodzącym w podwyższonej temperaturze. Z powyższych danych można wywnioskować że w zależności od warunków prowadzenia reakcji otrzymane przeze mnie ciecze jonowe o charakterze surfaktantów po odpowiedniej optymalizacji mogą zastąpić lub być stosowane jako zamienniki konwencjonalnych związków jonowych stosowanych jako katalizatory przeniesienia fazowego.

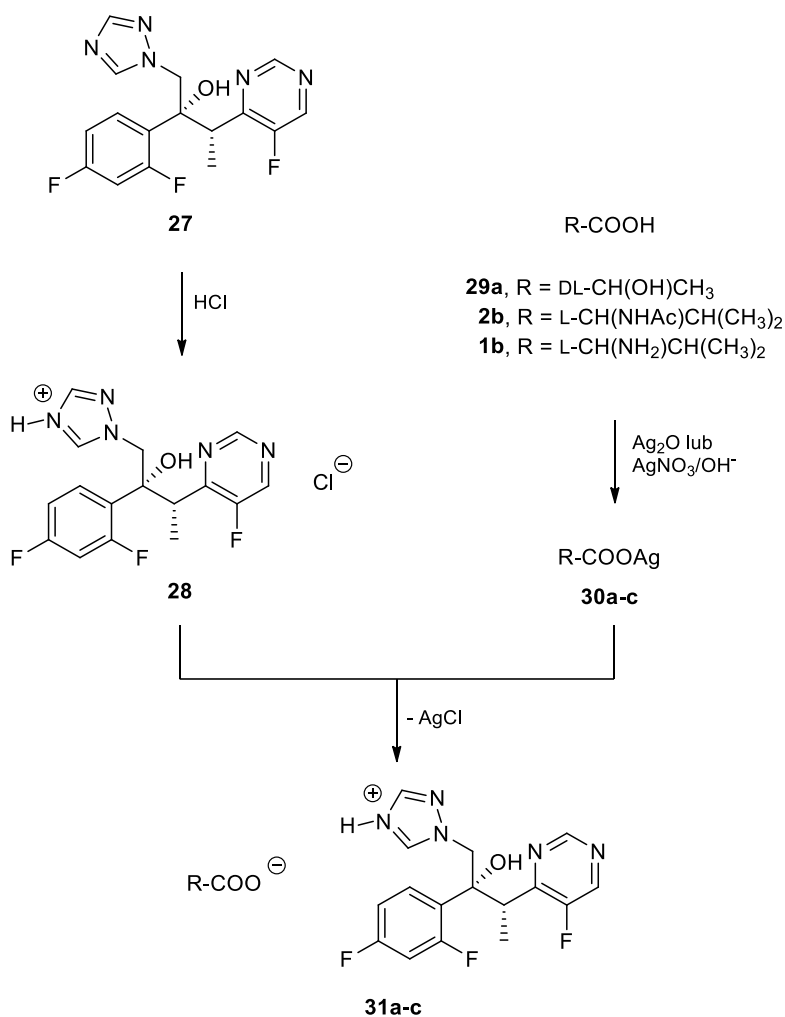
2.2. Ciecze jonowe o działaniu przeciwgrzybowym

Tak jak już pisałem we wstępie, przemysł farmaceutyczny wykazuje coraz większe zainteresowanie modyfikacjami jonowymi struktur substancji aktywnych występujących w lekach. Liczne substancje aktywne występują w leku w formie chlorowodorów. Jednak badania pokazują, że celowe jest jonizowanie leków poprzez związki organiczne.¹²² Z tego powodu postanowiłem poddać modyfikacji znany lek przeciwgrzybowy – worykonazol **27**. Leki z grupy tzw. azoli (np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol czy worykonazol) działają przede wszystkim grzybobójczo i są mało aktywne wobec szczepów wielolekoopornych. Założyłem, że przeprowadzenie cząsteczki worykonazolu [nazwa systematyczna: 2*R*,3*S*-2(2,4-difluorofenylo)-3(5-fluoropirymidyn-4-yl)-1(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol] w postaci jonową mogłoby skutkować zwiększeniem aktywności przeciwgrzybiczej szczególnie względem wspomnianych szczepów wielolekoopornych. Ze względu na małe stałe dysocjacji oraz wysokie p*K*_a kwasów organicznych niemożliwe było bezpośrednie 'sprotonowanie' atomu azotu grupy 1,2,4-triazolowej. Z drugiej strony, niemożliwe jest przekształcenie chlorowodoru worykonazolu **28** w jego wodorotlenek i bezpośrednia reakcja z kwasem, tak jak to ma miejsce w przypadku syntezy innych cieczy jonowych, ponieważ pod wpływem silnie zasadowego środowiska następuje rozkład związku. Z tego powodu konieczne było opracowanie innej drogi syntezy, którą pokazałem na *Rysunku 66*.

Pierwszym etapem syntezy było przekształcenie worykonazolu **27** w chlorowodorek **28** poprzez działanie na niego kwasem solnym. Przebieg reakcji można obserwować poprzez zanikanie nierozpuszczalnego w wodzie worykonazolu - chlorowodorek jest rozpuszczalny w wodzie. Drugi etap obejmuje przygotowanie soli srebrowej kwasu karboksylowego. Do tego celu wybrałem trzy związki zawierające grupy karboksylowe: kwas DL-mlekowy, *N*-acetylo-L-walinę oraz L-walinę, z których otrzymałem odpowiednio mleczan DL-srebra **29a**,¹²³ *N*-acetylo-L-walinian srebra **2b**¹²⁴ oraz L-walinian srebra **1b**.¹²⁵

Ogólnie przekształcenie w/w kwasów w ich sole srebrowe przeprowadzałem bezpośrednio za pomocą tlenku srebra lub tlenkiem srebra generowanym *in situ* z azotanu srebra oraz wodorotlenku litu. Sole srebrowe są wrażliwe na działanie promieni słonecznych, dlatego ważne jest, aby wszystkie reakcje przeprowadzać w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem światła. Dotyczy to także przerabiania reakcji, jak i przechowywania gotowego produktu.





Rysunek 66. Schemat syntezy związków jonowych na bazie worykonazolu.

Wykorzystując bardzo słabą rozpuszczalność chlorku srebra w wodzie oraz innych rozpuszczalnikach, w ostatnim etapie chlorowodorek worykonazolu **28** poddałem działaniu soli srebrowych. Reakcję wymiany anionu prowadziłem w mieszaninie wody i metanolu, zabezpieczając aparaturę przed dostępem światła. Po strąceniu chlorku srebra, został on szybko odsączony. W przesączu znajdowała się odpowiednia organiczna sól worykonazolu **31a-c**, którą izolowałem. Strukturę soli worykanazolu potwierdziłem w oparciu o spektroskopię ¹H NMR i spektrometrię mas. Przerowałem też analizę termiczną otrzymanych związków za pomocą techniki DSC. Pomiary wykonywałem najpierw grzejąc próbkę do temperatury 200°C, następnie chłodząc do -30°C i ogrzewając ponownie do 250°C. Wyniki pomiarów przedstawiłem w Tabeli 12. Jedynym związkiem spełniającym definicję cieczy jonowej jest chlorowodorek worykonazolu **28**. Nie posiada on temperatury topnienia w zakresie pomiaru,



występuje jedynie przejście szkliste. Dla pozostałych związków jonowych worykonazolu zaobserwowałem temperatury topnienia wynoszące powyżej 100°C.

Tabela 12. Temperatury przemian fazowych oraz temperatury rozkładu soli worykonazolu.

Związek	T _g [°C]	mp [°C]	T _{onset} [°C]
[VOR][Cl]	38	-	>250
[VOR][DL-Lac]	-	203	>250
[VOR][D-Lac]	-	119	>250
[VOR][Ac-L-Val]	-	130	>250
[VOR][L-Val]	-	176	>250

„-” oznacza brak przemiany w zakresie temperatur w których wykonano pomiary

Właściwości przeciwgrzybicze otrzymanych związków jonowych zostały przebadane przez mgr inż. Dorotę Martynow z Katedry Technologii Leków i Biochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Aktywność była określona za pomocą metody rozcieńczeń seryjnych na podłożu RPMI-1640 w formie mikropyłek wg standardowej procedury rekomendowanej przez Clinical and Laboratory Standards Institute.¹²⁶ Szczepami wzorcowymi użytymi w oznaczeniu były: *Candida albicans* SC 5314, *Candida glabrata* DSM 11226, *Candida tropicalis* KKP 334, *Candida lusitanae* DSM 70102 oraz *Candida krusei* DSM 6128. Szczepy kliniczne B3, B4, Gu4 i Gu5 zostały udostępnione przez dr. Joachima Morschhäusera z Uniwersytetu w Würzburgu (Niemcy). Szczepy Gu4 i B3 są wrażliwymi na flukonazol szczepami wyizolowanymi od pacjentów na wczesnych etapach infekcji, natomiast Gu5 i B4 są odpowiednimi szczepami opornymi na flukonazol wyizolowanymi od tych samych pacjentów po długotrwałej terapii flukonazolem. Oporność szczepu Gu5 jest konsekwencją nadprodukcji białek Cdr1 i Cdr2, natomiast oporność szczepu B4 wynika z nadprodukcji białka Mdr1. W tabelach 13 i 14 umieściłem wyniki minimalnego stężenia zahamowania wzrostu komórek grzybów (MIC – Minimal Inhibitory Concentration) dla wybranych szczepów grzybów.

Tabela 13. Aktywność przeciwgrzybowa *in vitro* worykonazolu i jego soli wobec pięciu szczepów wzorcowych *Candida*.

	MIC [µg/ml]				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. lusitanae</i>
VOR 27	1,0	4,0	2,0	0,25	0,062
[VOR][Cl] 28	2,0	0,5	1,0	0,25	0,062



[VOR][DL-Lac] 31a	1,0	0,5	1,0	0,125	0,031
[VOR][D-Lac] 31a	0,5	0,5	1,0	0,25	0,031
[VOR][N-Ac-L-Val] 31b	0,5	0,5	0,5	0,125	0,62
[VOR][L-Val] 31c	0,5	0,5	1,0	0,125	0,062

Tabela 14. Porównanie aktywności przeciwgrzybowej *in vitro* VOR and jego soli wobec lekowrażliwych (Gu4 i B3) i lekoopornych (Gu5 i B4) szczepów klinicznych *Candida albicans*.

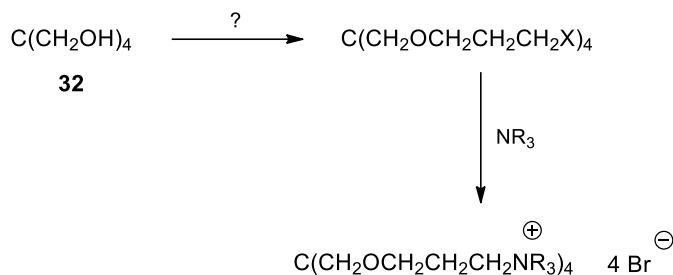
	MIC [$\mu\text{g}/\text{ml}$]			
	<i>C. albicans</i> Gu4	<i>C. albicans</i> Gu5	<i>C. albicans</i> B3	<i>C. albicans</i> B4
VOR 27	0,125	4,0	1,0	4,0
[VOR][Cl] 28	0,031	0,5	1,0	4,0
[VOR][DL-Lac] 31a	0,062	0,5	0,5	2,0
[VOR][D-Lac] 31a	0,031	0,25	0,5	2,0
[VOR][N-Ac-L-Val] 31b	0,062	0,5	1,0	4,0
[VOR][L-Val] 31c	0,031	0,25	0,5	2,0

Z powyższych danych można wywnioskować, że sole worykonazolu **28** oraz **31a-c** są podobnie lub bardziej aktywne wobec wszystkich badanych szczepów *Candida* niż worykonazol **27**. Sole worykonazolu wykazują także istotnie lepszą aktywność wobec wielolekoopornych komórek *C. albicans* Gu5, natomiast ich aktywność wobec wielolekoopornych komórek *C. albicans* B4 jest podobna jak dla worykonazolu.



2.3. Synteza czterokationowych cieczy jonowych

Zainspirowany unikatowymi właściwościami dwu- oraz trójkationowych cieczy jonowych (opisanymi we wstępie teoretycznym) postanowiłem pójść o jeden krok dalej – opracować metodę syntezy oraz w efekcie otrzymać cieczy jonowe posiadające cztery centra kationowe połączone szkieletem pentaerytrytolu **32**. Kluczowym elementem syntezy czterokationowych cieczy jonowych, których strukturę można wyprowadzić z pentaerytrytolu było otrzymanie odpowiedniej halogenopochodnej jako prekursora do otrzymywania tego typu związków jonowych. Najbardziej odpowiednie wydało się przyłączenie łańcucha 3-halogenopropanowego do atomu tlenu grup hydroksylowych pentaerytrytolu za pomocą trwałego wiązania eterowego. Schemat ideowy takiej syntezy przedstawia *Rysunek 67*.



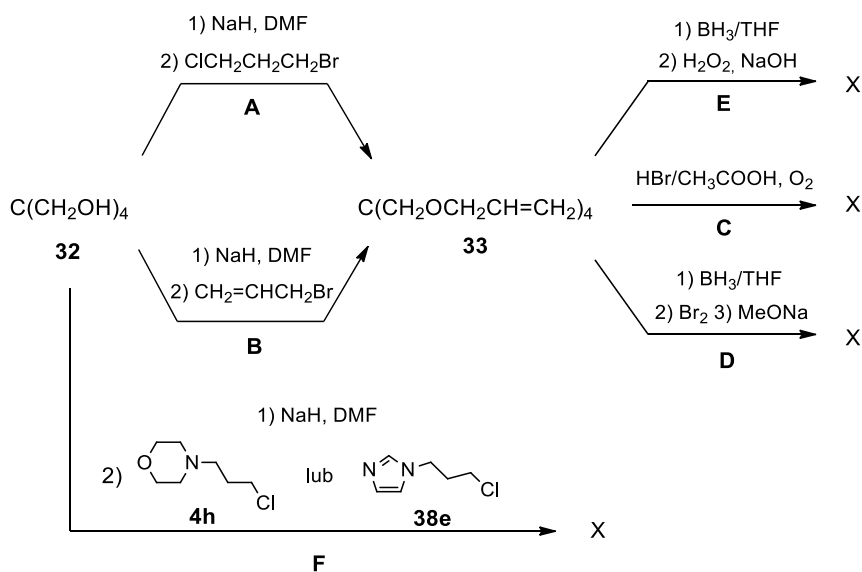
Rysunek 67. Schemat ideowy syntezy cieczy jonowych na bazie pentaerytrytolu.

Ponieważ planowany związek posiada wiązanie eterowe, naturalnym wyborem wydawałaby się klasyczna metoda Williamsona. Założyłem, że substratami będą pentaerytrytolan sodu, otrzymany przez działanie wodorkiem sodu na pentaerytrytol w bezwodnym DMF. Otrzymaną zawiesinę wkraplałem do roztworu 1-bromo-3-chloropropanu w DMF. Chciałem w ten sposób przeprowadzić regioselektywnie reakcję substytucji nukleofilowej, wykorzystując różnicę w reaktywności chloro- oraz bromoalkanu. Niestety, nawet pomimo prowadzenia reakcji w temperaturze -20°C jedynym produktem, który izolowałem była pochodna allilowa **33** (*Rysunek 68*, ścieżka **A**). Związek **33** powstaje w wyniku następczej reakcji eliminacji. Zmiana warunków prowadzenia procesu oraz sposobu dodawania reagentów zawsze prowadziła do tego samego rezultatu. Dlatego też postanowiłem spróbować otrzymać pożądany związek – pochodną halogenową z powstającej allilowej **33**. Tę ostatnią zsyntezowałem na większą skalę działając na pentaerytrytol bromkiem allilu w obecności NaH (*Rysunek 68*, ścieżka **B**).

Pochodną allilową postanowiłem przekształcić bezpośrednio w odpowiedni bromek **37** wykorzystując addycję bromowodoru do wiązania podwójnego w obecności nadtlenu. Zgodnie z teorią, tak prowadzona reakcja addycji powinno doprowadzić do powstania produktu niżej rzędowego bromku alkilowego. Okazało się jednak, że reakcja addycji bromowodoru w obecności



nadtlenków, czy też bez nich nie przebiega selektywnie. Ponadto w literaturze nie ma zbyt wielu informacji na temat przebiegu tego typu reakcji. Pomimo tego postanowiłem sprawdzić procedurę,¹²⁷ w której przepuszcza się powietrze przez alken rozpuszczony w heksanie w celu nasycenie tlenem, a następnie traktuje bromowodorem w kwasie octowym. Niestety, obecność czterech wiązań podwójnych w cząsteczce oraz wcześniej wspomniana niska selektywność reakcji doprowadziła do powstania mieszaniny różnych produktów, w których atom bromu podstawia się zgodnie oraz niezgodnie z regułą Markownikowa. Dodatkowym utrudnieniem jest to, że żaden z produktów nie występuje w znaczącej przewadze, a ich wzajemny stosunek jest różny w każdej próbie przeprowadzonej reakcji. Otrzymane w ten sposób produkty charakteryzują się podobnymi współczynnikami podziału, co utrudniało ich rozdzielenie za pomocą chromatografii kolumnowej (*Rysunek 68*, ścieżka **C**).



Rysunek 65. Ścieżki syntetyczne przeprowadzone w celu otrzymania tetra[(3-halogeno-1-propyloksy)metylo]metanu.

Z powodu niskiej selektywności reakcji addycji HBr, przetestowałem inną metodykę, a mianowicie przyłączenie boranu do wiązania podwójnego. W tej reakcji aktywny wodór przyłącza się do wyżej rzędowego atomu węgla, a atom boru tworzy wiązanie z niżej rzędowym atomem węgla wiązania podwójnego. Następne traktowanie powstałego boroalkanu odpowiednimi odczynnikami powinno prowadzić do powstania pożądanego pochodnej. W literaturze opisany jest ogólny sposób syntezy niżej rzędowego bromku alkilowego za pomocą boranu.¹²⁸ Synteza ta polega w pierwszym etapie na reakcji boranu z alkenem w bezwodnym THF, a następnie dodaniu bromu oraz metanolanu sodu (*Rysunek 68*, ścieżka **D**). Okazało się, że badana reakcja również przebiega z bardzo niską selektywnością. Niestety wszystkie próby przeprowadzenia tej reakcji skończyły się niepowodzeniem. Podobnie jak w innych sprawdzanych metodykach powstawała

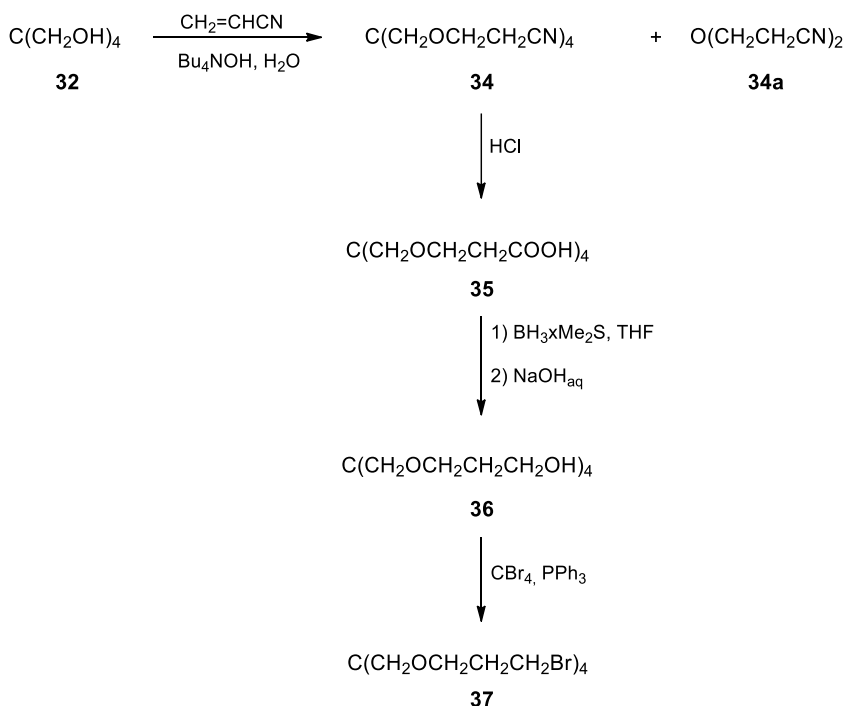


duża liczba produktów bez wyraźnej obecności pożądanego pochodnej. Niezniechęcony niepowodzeniem, przeprowadziłem reakcję alkeny z boranem, a następnie zhydrolizowałem powstający boroalkanol nadtlenkiem wodoru w obecności wodorotlenku sodu zgodnie z literaturą (*Rysunek 68*, ścieżka **E**).¹²⁹ Tak przeprowadzona reakcja powinna doprowadzić do powstawania alkoholu, który następnie przekształciłbym w halogenek. Niestety, tak jak i w przypadku poprzednim nie udało mi się uzyskać pożądanego produktu.

Ponadto podjąłem próbę przeprowadzenia bezpośredniej reakcji pentaerytrytoli z zsyntezowanymi przeze mnie zgodnie z literaturą 4-(3-chloropropyl)morfoliną **4h**¹³⁰ oraz 1-(3-chloropropyl)imidazolem **38e**¹³¹ w obecności NaH (*Rysunek 68*, ścieżka **F**). Gdyby udało się zsyntezować w ten sposób trzeciorzędowe aminy, mógłbym poddać je reakcji czwartorzędowania. Niestety bezpośrednie reakcje pochodnych morfoliny i imidazolu z pentaerytrytolem, podobnie jak wcześniejsze próby, nie zakończyły się sukcesem.

2.3.1. Synteza tetra[(3-bromopropyl)oksy]metylo]metanu oraz jego czwartorzędowych soli

Ponieważ nie powiodła się wyżej opisana zaplanowana synteza bromopochodnej, postanowiłem zmienić taktykę postępowania. W literaturze¹³² opisana jest synteza tetra[(3-hydroksypropyl)oksy]metylo]metanu **36**. Alkohol **36** można w łatwy sposób przekształcić w odpowiednią tetrabromopochodną **37** (*Rysunek 69*).



Rysunek 69. Schemat syntezy tetra[(3-bromopropyl)oksy]metylo]metanu.

Pierwszy etap syntezy alkoholu **36** polega na reakcji addycji Michaela pentaerytrytolu **32** do akrylonitrylu katalizowanej wodorotlenkiem tetra-*n*-butyloamoniowym.¹³³ Dwufazową reakcję prowadziłem w środowisku wodnym, ze względu na dużą polarność pentaerytrytolu oraz złagodzenie efektu cieplnego reakcji. Takie warunki reakcji prowadzą do powstania produktu ubocznego, jakim jest 1,5-dicyjano-3-oksapentanu **34a**, który tworzy się na skutek addycji wody do akrylonitrylu. Związek ten jest niestety trudny do oddzielenia od produktu głównego, ponieważ posiadają one podobną polarność, co uniemożliwia sprawny rozdział chromatograficzny, zwłaszcza gdy reakcja prowadzona jest w dużej skali. Najbardziej rozsądnym sposobem jego usunięcia okazała się destylacja próżniowa prowadzona pod zmniejszonym ciśnieniem 10 Tr oraz wysokiej temperaturze 175°C. Takie postępowanie miało niepożądane konsekwencje, ponieważ prowadziło do powstawania barwnych zanieczyszczeń w kolbie destylacyjnej, w której pozostaje produkt **34**. Wspomniane zanieczyszczenia można usunąć wykorzystując sączenie roztworu chloroformowego poprzez warstwę żelu krzemionkowego. Pozostałość krystalizowałem z mieszaniny wody i etanolu. Krystalizacja ta udaje się tylko wtedy, gdy wcześniej oddestyluje się całkowicie 1,5-dicyjano-3-oksapentan **34a**, w przeciwnym przypadku współkrystalizuje on z pożądanym nitylem **34**.

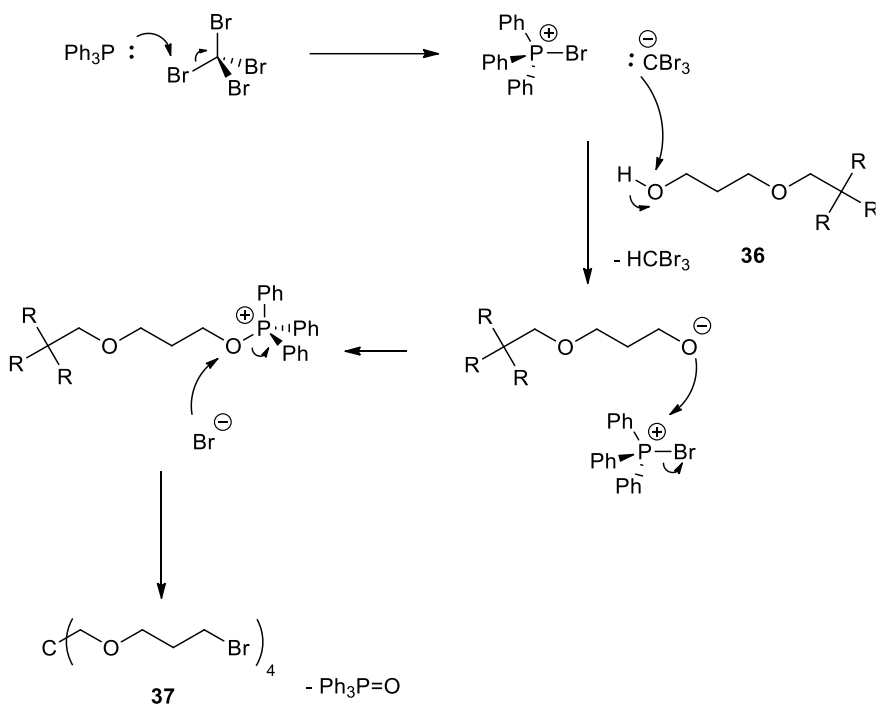
Drugim etapem omawianej ścieżki syntetycznej jest hydroliza nitylu **34** do kwasu karboksylowego **35**. Reakcję prowadziłem w dużym nadmiarze stężonego kwasu solnego w podwyższonej temperaturze 80°C, co sprzyja



powstawaniu produktów ubocznych. Po zakończeniu reakcji oddestylowałem nadmiar kwasu solnego, a pozostałość rozpuściłem w wodzie i prowadziłem ekstrakcję ciągłą w układzie ciecz-ciecz za pomocą eteru dietylowego. W odbieralniku zbierał się czysty kwas, który po oddestylowaniu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszeniu krystalizowałem z bezwodnego acetonitrylu.

Następnie tak otrzymany kwas **35** poddałem reakcji redukcji do alkoholu **36**. Proces ten można przeprowadzić na dwa sposoby. Pierwszym z nich jest bezpośrednia redukcja kwasu za pomocą boranu.¹³² Jako odczynnika redukującego użyłem boranu w postaci kompleksu z siarczkiem dimetylu. Siarczek dimetylu charakteryzuje się bardzo nieprzyjemnym zapachem, którego trudno się pozbyć, ale stężenie boranu w tym kompleksie jest dziesięciokrotnie wyższe niż w kompleksie z THF, co miało szczególnie duże znaczenie w prowadzeniu reakcji na większą skalę. Reakcja redukcji boranem wymagała całkowicie bezwodnych warunków. Należy szczególnie zwrócić uwagę na bezpieczeństwo podczas wkrapiania kwasu do kompleksu boranu, ponieważ w trakcie reakcji wydziela się wodór. Jeżeli proces ten prowadzony jest na dużą skalę, to pojawia się problem związany z wytrącaniem się soli boru. Taka sytuacja znacznie utrudnia efektywne mieszanie i wymusza stosowanie dużej ilości bezwodnego rozpuszczalnika. Po zakończeniu reakcji nadmiar boranu rozkładałem za pomocą roztworu wodorotlenku sodu, a produkt **36** ekstrahowałem tetrahydrofuranem, który łatwo dzielił się z wodą ze względu na wysycenie warstwy wodnej solami nieorganicznymi. Otrzymałem alkohol **36** o wystarczającej czystości, aby użyć go w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania. Alternatywną metodą syntezy alkoholu jest przeprowadzenie kwasu w jego ester, a następnie redukcja estru do alkoholu za pomocą LiAlH_4 .¹³⁴ Przeprowadzenie tych dwóch reakcji jest znacznie łatwiejsze niż redukcja boranem, jednakże ich wydajność (50-60% z dwóch etapów) jest znacznie niższa aniżeli procesu redukcji boranem (90-95%). Ponadto po redukcji estru za pomocą LiAlH_4 konieczne też było oczyszczenie produktu za pomocą chromatografii kolumnowej.

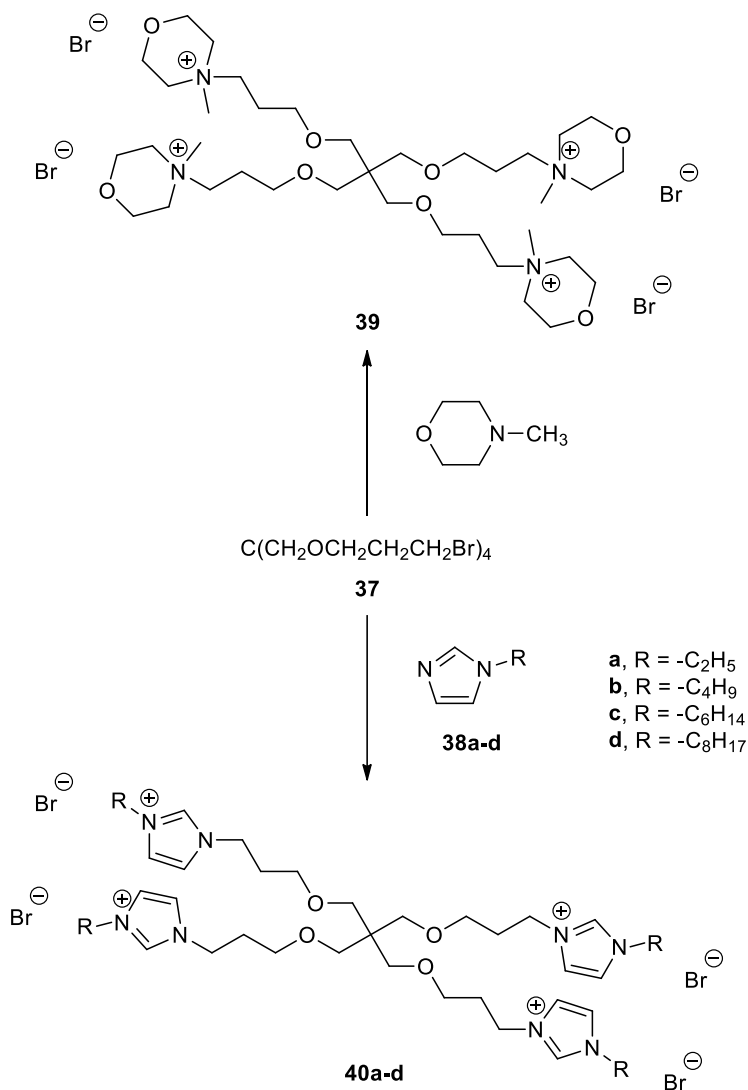
W ostatnim etapie przeprowadziłem alkohol **36** w bromopochodną **37**. W tym celu wykorzystałem reakcję Appela według zmodyfikowanej procedury opisanej w literaturze (*Rysunek 70*).¹³⁵ W reakcji tej bierze udział alkohol oraz tetrabromek węgla w obecności trifenylofosfiny. Proces jest silnie egzotermiczny, dlatego ważne jest ciągłe odprowadzanie ciepła podczas dodawania trifenylofosfiny. Siłą napędową reakcji jest powstawanie tlenku trifenylofosfiny, którego większą część usunąłem wytrącając go za pomocą heksanu. Produktem reakcji jest bromek alkilowy **37**, który oddzieliłem od resztek tlenku trifenylofosfiny i niewielkiej ilości barwnych zanieczyszczeń za pomocą chromatografii kolumnowej.¹³⁶



Rysunek 70. Mechanizm reakcji Appela.

Tak otrzymany bromek posłużył mi jako substrat w syntezie czwartorzędowych soli amoniowych **39** oraz **40a-d** (Rysunek 71).





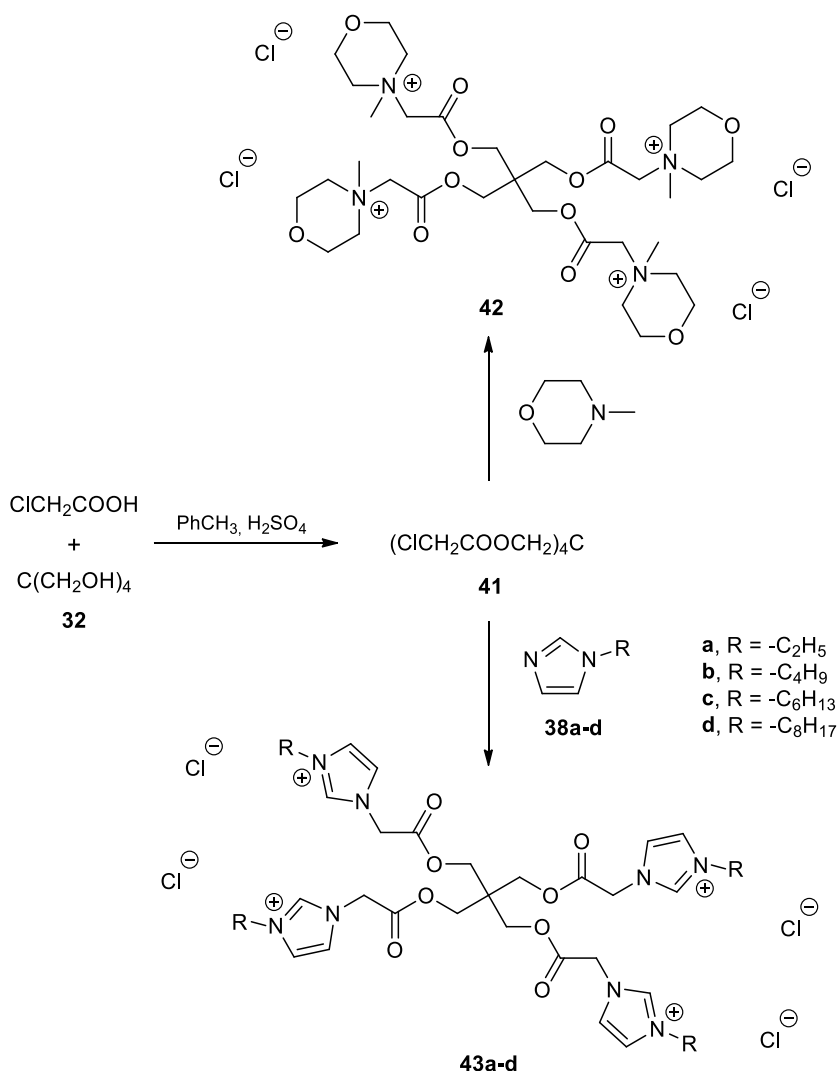
Rysunek 71. Synteza czterokationowych soli amoniowych.

Reakcje prowadziłem zgodnie ze standardową procedurą otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych opracowanych przeze mnie.¹³⁷ W tym celu działałem na bromek nadmiarem trzeciorzędowej aminy, tj. 4-metylmorfoliną lub zsyntezowanym wcześniej 1-alkylimidazolem **38a-d**. Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu i podwyższonej temperaturze. Po zakończeniu i ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej sól bromkową **39** lub **40a-d** wytrącałem za pomocą acetonu. Tak zsyntezowane produkty **38** lub **39** przemywałem acetonem, a następnie suszyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, co prowadziło do otrzymania bromków amoniowych, które posłużyły mi jako substraty do otrzymania właściwych cieczy jonowych na drodze wymiany jonowej.



2.3.2. Jonowe połączenia estrowych pochodnych pentaerytrytolu

Jak już wcześniej wspominałem, wprowadzenie do struktury IL wiązań estrowych skutkuje lepszą biodegradowalnością omawianych związków. Dlatego mając do dyspozycji pentaerytrytol **32** zdecydowałem o syntezie potencjalnych kationów w szkieletcie, których byłyby zlokalizowane grupy estrowe **42** oraz **43a-d** (Rysunek 72).



Rysunek 72. Synteza czterokationowych soli chlorkowych posiadających wiązanie estrowe.

Ścieżka syntetyczna tego typu soli amoniowych składa się z dwóch etapów. Pierwszy etap polega na reakcji estryfikacji kwasu chlorooctowego pentaerytrytolem katalizowanej kwasem siarkowym. Reakcję prowadziłem



z azeotropowym usuwaniem powstającej wody, stosując jako rozpuszczalnik toluen. Przebieg reakcji monitorowałem obserwując ilość zbierającej się wody w odbieralniku nasadki azeotropowej, a surowy ester **41** otrzymany po neutralizacji kwasu, przemyciu wodą i odparowaniu rozpuszczalnika oczyszczałem poprzez krystalizację z etanolu.

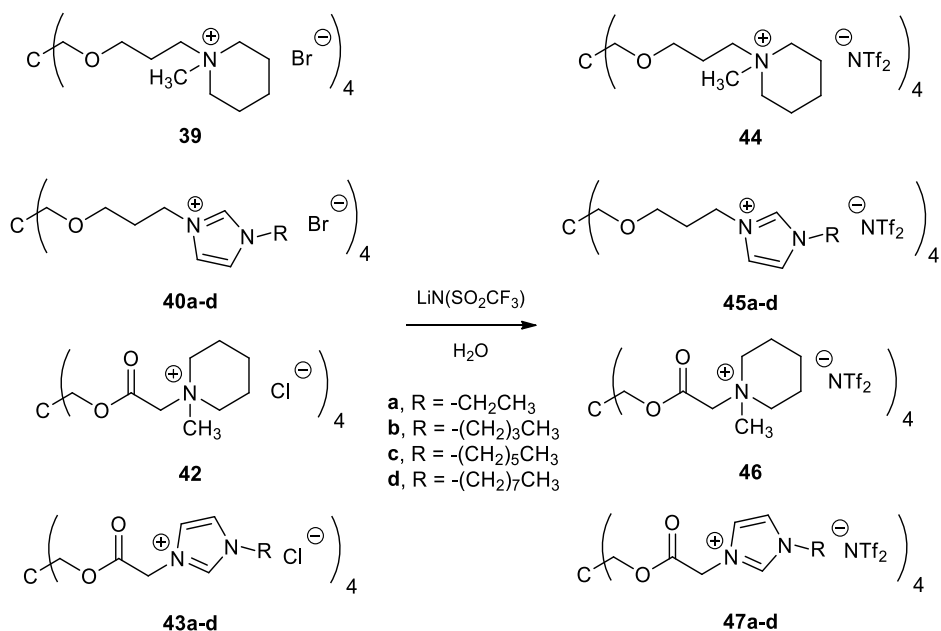
W drugim etapie przeprowadziłem syntezę czwartorzędowych soli amonowych poprzez reakcję substytucji chlorooctanu z 4-metylomorfoliną lub 1-alkilimidazolem **38a-d**. Postępowałem analogicznie jak podczas otrzymywania czwartorzędowych soli bromkowych w punkcie 2.1.1. otrzymując ich estrowe odpowiedniki **42** oraz **43a-d**.

2.3.3. Czterokationowe ciecze jonowe – synteza i właściwości

Eterowe oraz estrowe sole halogenkowe opisane w punkcie 2.3.1. oraz 2.3.2. poddałem wymianie anionu na bis(trifluorometanosulfonylo)-imidkowy w celu otrzymania finalnych związków o charakterze cieczy jonowych (*Rysunek 73*).

W tym celu sól halogenkowa **39**, **40a-d**, **42** lub **43a-d** została rozpuszczona w minimalnej ilości wody, do której podczas intensywnego mieszania dodawałem wodny roztwór bis(trifluorometanosulfonylo)imidku litu. W trakcie dozowania natychmiast można było zaobserwować wypadanie cieczy jonowej **44**, **45a-d**, **46** oraz **47a-d** w postaci oleju. W celu zapewnienia całkowitej wymiany reakcję kontynuowałem przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji dodałem rozpuszczalnik organiczny, aby rozpuścić otrzymaną ciecz jonową. W zależności od rozpuszczalności otrzymanego produktu był to chlorek metylenu lub octan etylu. Tak otrzymany roztwór został następnie przeze mnie przemyty dwukrotnie wodą dejonizowaną, w której rozpuszczały się sole nieorganiczne. Po rozdzieleniu faz warstwa organiczna została poddana destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałą ciecz jonową w postaci oleju suszyłem przez 48 godziny pod zmniejszonym ciśnieniem.



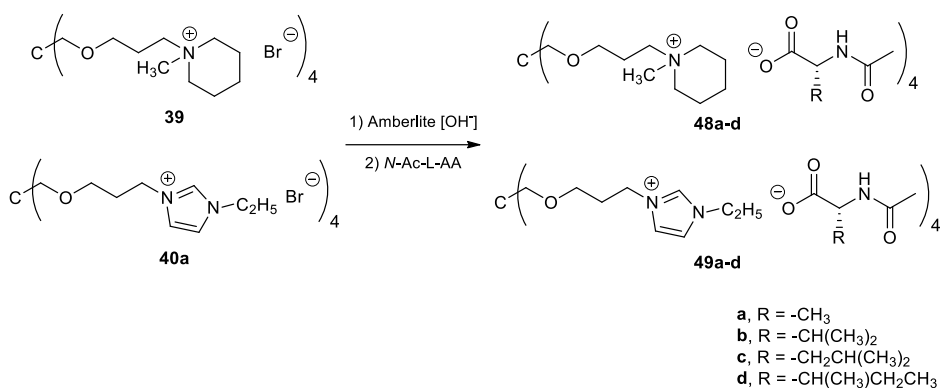


Rysunek 73. Otrzymywanie czterokationowych cieczy jonowych.

Próba wymiany jonowej z innymi solami, takimi jak tetrafluoroboran sodu czy dicyjanoamid sodu nie przyniosły oczekiwanych efektów. Sole halogenkowe czterokationowych pochodnych pentaerytrytolu są na tyle słabo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak acetonitryl, aceton, wyższe alkohole czy dichlorometan, że pomimo prowadzenia wymiany jonowej ze sporym nadmiarem soli nieorganicznych i w podwyższonej temperaturze nie otrzymałem pożądaných pochodnych. Prowadzenie reakcji w wodzie, analogicznie jak w przypadku soli bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowych, nie doprowadziło do wypadania produktu ze względu na zbyt dużą polarność jonów tetrafluoroboranowego oraz dicyjanoamidkowego.

Ponadto w morfoliniowej **39** i imidazoliowej **40a** pochodnych eterowych pentaerytrytolu wymieniałem anion na *N*-acetylo-L-aminokwasowy otrzymując cieczę jonową **48a-d** oraz **49a-d**. Zastosowałem procedurę analogiczną jak dla *N*-acetylo-L-aminokwasowych cieczy jonowych otrzymanych w podpunkcie 2.1, stosując 4-molowy nadmiar *N*-acetylo-L-aminokwasu **2a-d** (Rysunek 74).





Rysunek 74. Synteza czterokationowych aminokwasowych cieczy jonowych.

Podobnie jak dla monokationowych cieczy jonowych wykorzystałem *N*-acetylowane aminokwasy nie posiadające innych grup funkcyjnych w swoim łańcuchu bocznym, tj. alaninę, walinę, leucynę i izoleucynę. Ze względu na nietrwałość wiązania estrowego w środowisku zasadowym nie otrzymywałem takich cieczy jonowych dla pochodnych estrowych.

Reasumując, otrzymałem osiemnaście czterokationowych cieczy jonowych wywodzących się ze szkieletu pentaerytolu o anionach bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowym i *N*-acetylo-L-aminokwasowych. Struktura i czystość wszystkich związków została potwierdzona metodami spektralnymi (¹H NMR, ¹³C NMR, MS) oraz chromatograficznymi (IC). Pomierzono także współczynniki załamania światła dla wyżej wymienionych związków w temperaturze 22°C. Wyniki *n*_{D20} zostały przedstawione w części doświadczalnej.

Dodatkowo pomierzono temperatury przemian fazowych oraz dekompozycji dla otrzymanych związków za pomocą technik TGA i DSC. Próbkę o masie 2-5 μg umieściłem w aluminiowych naczynkach, ogrzałem do 200 stopni a następnie schłodziłem do temperatury -30°C. Pomiary wykonałem w zakresie od -30°C do 300°C ogrzewając z szybkością 10°C/min pod nadmuchem azotu. Wyniki przedstawiłem w Tabeli 15.

Tabela 15. Temperatury przemian fazowych oraz temperatury rozkładu czterokationowych cieczy jonowych

	T _g [°C]	T _t [°C]	T _{onset5%} [°C]	T _{onset50%} [°C]
[PE4Mor _{1,3}][NTf ₂] ₄ 44	-11	-	>300	
[PE4Im _{2,3}][NTf ₂] ₄ 45a	-	-	>300	



[PE4Im _{4,3}][NTf ₂] ₄ 45b	-	-	>300	
[PE4Im _{6,3}][NTf ₂] ₄ 45c	-	-	>300	
[PE4Im _{8,3}][NTf ₂] ₄ 45d	-	-	>300	
[PE4Mor _{1,Ac}][NTf ₂] ₄ 46	24	-	>300	
[PE4Im _{2,Ac}][NTf ₂] ₄ 47a	-6	-	>300	
[PE4Im _{4,Ac}][NTf ₂] ₄ 47b	-14	-	>300	
[PE4Im _{6,Ac}][NTf ₂] ₄ 47c	-12	-	>300	
[PE4Im _{8,Ac}][NTf ₂] ₄ 47d	-10	-	>300	
[PE4Mor _{1,3}][N-Ac-L-Ala] ₄ 48a	7	-	186	227
[PE4Mor _{1,3}][N-Ac-L-Val] ₄ 48b	0	-	197	221 rozkład 2- stopniowy
[PE4Mor _{1,3}][N-Ac-L-Leu] ₄ 48c	-2	-	212	224 rozkład 2- stopniowy
[PE4Mor _{1,3}][N-Ac-L-Ile] ₄ 48d	-	-	181	221
[PE4Im _{2,3}][N-Ac-L-Ala] ₄ 49a	24	-	249	277
[PE4Im _{2,3}][N-Ac-L-Val] ₄ 49b	31	-	253	275



[PE4Im _{2,3}][N-Ac-L-Leu] ₄ 49c	33	-	262	277
[PE4Im _{2,3}][N-Ac-L-Ile] ₄ 49d	30	-	264	275

„-” oznacza brak przemiany w zakresie temperatur, w których wykonano pomiary.

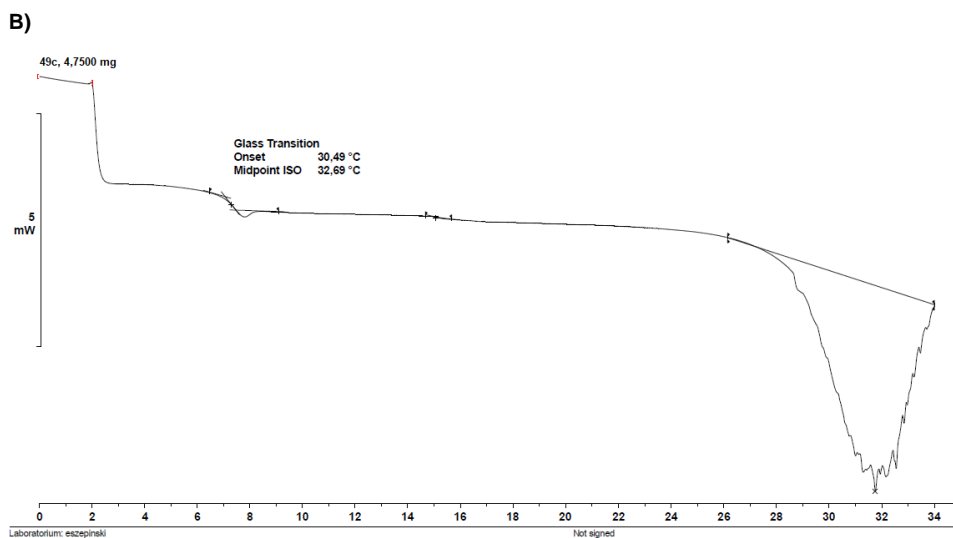
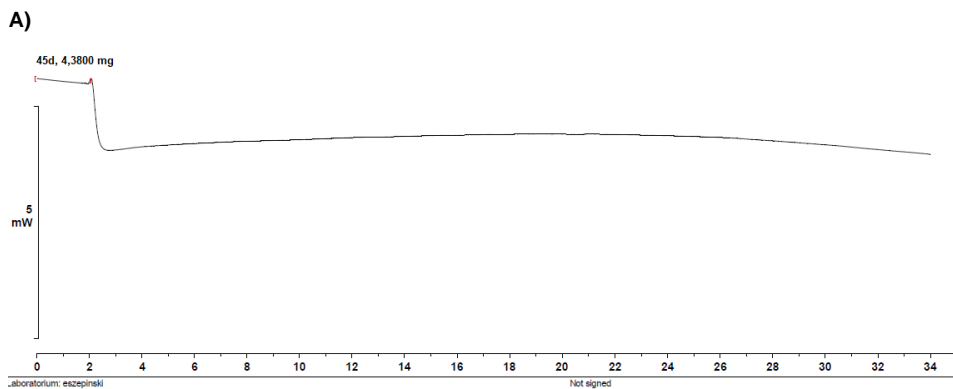
Z powyższych danych można wyciągnąć następujące wnioski. Ciecze jonowe posiadające anion bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowy posiadają wyższą stabilność termiczną niż te, które w swojej strukturze mają anion *N*-acetyloaminokwasowy. Temperatury, w której zaczyna się rozkład związku dla tych pierwszych, są wyższe niż maksymalna temperatura w której wykonywany był pomiar, tj. 300°C.

Wśród cieczy jonowych posiadających jako anion *N*-acetyloaminokwas **48a-d** oraz **49a-d** wyższą trwałością wykazały się ciecze jonowe posiadające kation etyloimidazoliowy – 50% rozkład następuje w temperaturach 275-277°C. Dla *N*-metyloimidazoliowych kationów temperatury te wahały się w zakresie 221-227°C, z czego dla związków **48b** oraz **48c** obserwowany jest rozkład dwustopniowy. Dla obu grup cieczy jonowych, imidazoliowych oraz morfoliniowych, temperatury rozkładu wyraźnie zależą od budowy kationu, przy czym wpływ anionu jest znikomy.

Analiza DSC dla otrzymanych przeze mnie czterokationowych cieczy jonowych nie wykazuje krystalizacji ani topnienia w zakresie pomiaru do -30°C co wskazuje na występowanie tych związków w fazie ciekłej lub w fazie amorficznej poniżej 100°C. Dla eterowych imidazoliowych cieczy jonowych z anionem bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowym **45a-d** nie zaobserwowałem także przejścia szklistego (*Rysunek 75*). Z kolei dla ich estrowych odpowiedników przejście szkliste można zaobserwować w zakresie temperatur od -14°C do -6°C.

Dla cieczy jonowych posiadających anion *N*-acetyloaminokwasowy przejście szkliste zaobserwowałem w wyższych temperaturach, w zakresie 24-33°C (*Rysunek 75*) dla imidazoliowych cieczy jonowych oraz w zakresie od -2°C do 7°C dla morfoliniowych cieczy jonowych. Podobnie jak dla analizy stabilności termicznej, tak i dla przemian fazowych można wywnioskować że rodzaj aminokwasu wchodzącego w skład *N*-acetyloaminokwasowych cieczy jonowej ma mniejszy wpływ na temperaturę przejścia szklistego cieczy jonowej niż rodzaj użytego kationu.





Rysunek 75. Przykładowe termogramy DSC dla związków A) **45d** oraz B) **49c**.



PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Otrzymano czterdzieści pięć nowych cieczy jonowych składających się z *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliny o długości łańcucha alkilowego wynoszącej 2, 3, 4, 6, 8, 10 oraz 12 atomów węgla pełniących rolę kationu. Związkami pełniącymi rolę anionu są *N*-acetylowane pochodne naturalnie występujących L-aminokwasów, tj.: alaniny, waliny, leucyny, izoleucyny, glicyny, fenyloalaniny, metioniny, cysteiny, asparaginy oraz kwasu asparaginowego.

2. Otrzymano dziesięć *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowych cieczy jonowych, w której rolę anionu pełniły deprotonowane L-aminokwasy – alanina oraz walina. Związki te okazały się nietrwałe podczas przechowywania i uległy rozkładowi w czasie.

3. Wszystkie aminokwasowe oraz *N*-acetyloaminokwasowe ciecze jonowe posiadają pełną charakterystykę spektralną i w znacznej większości są ciekłe w temperaturze pokojowej, poza sześcioma związkami które występują w postaci wosków.

4. Pomierzono wartości gęstości dla *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowych cieczy jonowych z alifatycznymi podstawnikami *N*-acetyloaminokwasów (alanina, walina, leucyna, izoleucyna). Gęstość tych cieczy jonowych zależy przede wszystkim od budowy kationu i zmniejsza się wraz z wydłużaniem łańcucha alkilowego.

5. Określono wartości lepkości dla *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowych cieczy jonowych z alifatycznymi podstawnikami *N*-acetyloaminokwasów. Wartość lepkości otrzymanych cieczy jonowych wzrasta wraz z długością łańcucha alkilowego w cząsteczce kationu, jednocześnie malejąc wraz ze wzrostem temperatury. Wpływ budowy anionu jest liniowy.

6. Wykonano pomiary współczynnika załamania światła *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowych cieczy jonowych z alifatycznymi podstawnikami *N*-acetyloaminokwasów. Najwyższymi wartościami współczynnika załamania światła charakteryzują się ciecze jonowe posiadające *N*-etylowy podstawnik w kationie morfoliniowym. W miarę wzrostu długości podstawnika alkilowego wartość współczynników załamania światła maleje. Wartości te mieszczą się w zakresie od 1,4386 do 1,5172.

7. Opracowano metodykę syntezy stabilnych cieczy jonowych, w których anion oraz kation pochodzą od aminokwasu, a mianowicie otrzymano *N*-acetylo-L-walinian *N*-*n*-butyloamidu *N,N,N*-trimetylo-L-alaniniowego. Otrzymany związek posiada pełną charakterystykę spektralną, a w temperaturze pokojowej jest cieczą.



8. *N*-Acetyloglicyniany *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowe, posiadające w swojej strukturze kation o długości łańcucha od 4 do 12 atomów węgla, mogą być sklasyfikowane jako surfaktanty na podstawie badań zależności napięcia powierzchniowego od stężenia molowego związku oraz krytycznego stężenia micelizacji. Wartości CMC dla najbardziej aktywnych powierzchniowo cieczy jonowych wynoszą średnio 102,2 mmol/L dla 9-cio węglowego łańcucha oraz 30,4 mmol/L dla 12-to węglowego podstawnika. Wartości te są porównywalne do niektórych związków powierzchniowo czynnych stosowanych na szeroką skalę w przemyśle.

9. Ciecze jonowe o charakterze surfaktantów zostały wykorzystane jako katalizatory przeniesienia fazowego w reakcjach *N*-alkilowania oraz *C*-alkilowania. Zobserwowano wyraźny wpływ długości łańcucha alkilowego kationu na wydajność reakcji. Dla reakcji *N*-alkilowania iminostilbenu wydajności dla cieczy jonowej o 12-to węglowym podstawniku alkilowym są porównywalne do TBAB i wynoszą średnio 67%. Dla reakcji *C*-alkilowania 2,7-dibromofluorenu przewaga tej cieczy jonowej jest wyraźnie zauważalna i pozwala na otrzymanie produktu z ponad 15% wyższą wydajnością niż dla standardowych PTC.

10. Otrzymano cztery nowe związki jonowe będące pochodnymi worykonazolu. Tylko chlorowodorek worykonazolu charakteryzuje się temperaturą zeszklenia, a pozostałe związki są krystaliczne i topią się powyżej 100°C.

11. Zbadano działanie przeciwgrzybowe pochodnych jonowych worykonazolu. Sole worykonazolu wykazują podobną do worykonazolu aktywność wobec wszystkich badanych szczepów *Candida*. Ponadto związki te wykazują istotnie lepszą aktywność wobec niektórych wielolekoopornych komórek grzybowych niż worykonazol.

12. Otrzymano osiemnaście nowych czterokationowych cieczy jonowych na bazie szkieletu pentaerytrytolu, w których skład wchodzi kationy *N*-metylomorfoliniowe lub *N*-alkilimidazoliowe. Otrzymano trzynaście pochodnych eterowych oraz pięć pochodnych estrowych. Przeciwnami w tych strukturach są *N*-acetylowane aminokwasy oraz anion bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowy.

13. Wszystkie otrzymane czterokationowe ciecze jonowe posiadają pełną charakterystykę spektralną i są ciekłe w temperaturze pokojowej poza dwoma związkami posiadającymi kation *N*-metylomorfoliniowy, które występują w postaci wosków.

14. Za pomocą technik TGA oraz DSC wyznaczono temperatury przejść fazowych oraz rozkładu dla czterokationowych cieczy jonowych. Wszystkie związki posiadające anion bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowy są trwałe termicznie i nie ulegają rozkładowi do temperatury 300°C. Związki posiadające aniony *N*-acetyloaminokwasowe rozkładają się termicznie w niższych temperaturach; przy czym dla pochodnych morfoliniowych rozkład



zaczyna się średnio w 224°C a dla pochodnych imidazoliowych w temperaturze 276°C.

15. Żadna z otrzymanych czterokationowych cieczy jonowych nie posiada temperatury krystalizacji ani topnienia w temperaturze pomiaru, tj. powyżej -30°C. Imidazoliowe ciecze jonowe z łącznikiem eterowym oraz anionem bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowym nie wykazują także przejścia szklistego w tym zakresie. Estrowe odpowiedniki tych związków wykazują za to przejście szkliste w zakresie od -14°C do -6°C. Dla *N*-acetyloaminokwasowych czterokationowych IL zaobserwowano wyłącznie temperatury przejścia szklistego w zakresie 24-33°C dla kationu imidazoliowego oraz w zakresie od -2°C do 7°C dla morfoliniowego.

16. Pomierzono współczynniki załamania światła dla czterokationowych cieczy jonowych. Mieszczą się one w zakresach od 1,4313 do 1,4570 dla związków posiadających anion bis(trifluorometanosulfonylo)imidkowy i od 1,4463 do 1,5025 dla cieczy jonowych posiadających anion *N*-acetyloaminokwasowy.

3. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

3.1. Informacje ogólne

Widma ^1H i ^{13}C NMR, zostały pomierzone w Międzyuczelnianym Laboratorium NMR Politechniki Gdańskiej, Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, za pomocą spektrometru Unity 500 plus firmy Varian (500 MHz) oraz w Katedrze Chemii Nieorganicznej Politechniki Gdańskiej przy użyciu aparatu Bruker Avance III HD 400 MHz. Jako wzorzec wewnętrzny stosowano tetrametylosilan.

Widma w podczerwieni wykonano w Katedrze Chemii Nieorganicznej Politechniki Gdańskiej przy użyciu aparatu Nicolet i S50 FT-IR.

Analizę HRMS-ESI przeprowadzono na aparacie Agilent Technologies 6540 UHD Accurate – Mass Q-TOF LC/MS.

Temperaturę topnienia ciał stałych zmierzono techniką otwartej kapilary. Otrzymane temperatury topnienia związków nie były korygowane.

Do chromatografii TLC stosowano płytki aluminiowe TLC Silica gel 60 F254 firmy Merck o grubości 0,2 mm. Do chromatografii kolumnowej stosowano żel krzemionkowy Geduran[®]Si 60 (40-63 μm) firmy Merck. Do detekcji płytek TLC używano lampę UV Benda Typ Nu-4 KL o długości fali $\lambda=254$ oraz 366 nm. Płytki TLC wywoływano: ninhydriną, roztworem KMnO_4 , parami jodu oraz roztworami: molibdenowo-cerowym i aldehydu anyżowego.

Zawartość bromków oznaczono za pomocą chromatografii jonowej. Analizy wykonano stosując system Dionex ICS-3000 z kolumną Dionex IonPac[®] AS22, supresorem Dionex ASRS 300, detekcją CD oraz roztworem buforowym 4.5 mmol/l Na_2CO_3 , 1.4 mmol/l NaHCO_3 jako eluentem oraz system Dionex ICS-3000 z kolumną Dionex IonPac[®] AS19 250x4 mm, supresorem Dionex ICS-300 DC, detekcją CD oraz roztworem 15 mM KOH w wodzie generowanym przez generator eluentu.

Pomiary współczynnika załamania światła pomierzono spektrometrem Metter-Toledo 30GS.

Pomiary przemian fazowych wykonano aparatem DSC-1 firmy Mettler-Toledo w zakresie 20/200/-30/300°C z szybkością 10°C/min pod nadmuchem azotu w tyglach aluminiowych.

Reagenty i rozpuszczalniki pochodziły ze źródeł komercyjnych firm Merck, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar oraz POCH. Część z używanych związków została przed użyciem oczyszczona oraz odwodniona:

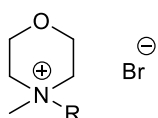
- aceton oraz acetonitryl suszono poprzez destylację z K_2CO_3 i przechowywano ze świeżo wyprażonymi sitami molekularnymi 4A;
- THF suszono za pomocą świeżo wyprażonych sit molekularnych 4A;



- DMF suszono poprzez destylację i przechowywano ze świeżo wyprażonymi sitami molekularnymi 4Å;
- aminy oczyszczano na drodze destylacji z NaOH;
- halogenki alkilowe przemywano stężonym H₂SO₄, neutralizowano, a następnie destylowano lub suszono za pomocą sit molekularnych 4Å;
- kwas chlorooctowy krystalizowano z dichlorometanu.

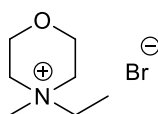
3.2. Stosowane procedury i przepisy

Bromek *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliny – procedura ogólna



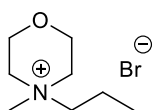
Reakcję prowadzono w atmosferze gazu obojętnego. Do kolby kulistej dwuszyjnej wprowadzono 10,11 g (10 mmoli) *N*-metylomorfoliny oraz 60 ml acetonitrylu. Mieszając, wkroplono 11 mmoli bromku alkilu. Po zakończeniu wkraplania prowadzono reakcję przez 48 godzin w 65°C. Po zakończeniu reakcji ochłodzono mieszaninę i wkroplono aceton w celu zainicjowania krystalizacji i pozostawiono w temperaturze 0°C do zakończenia krystalizacji. Powstałe kryształy odsączono i przemyto kilkukrotnie acetonem. Powstały biały do jasno różowego osad bromku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliny wysuszono i jeśli nie zużyto od razu w następnych etapach, przechowywano w atmosferze gazu obojętnego.

Bromek *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **4a** – Mor_{1,2}Br



Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 7,25 g (0,072 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 8,52 g (0,079 mol) bromoetanu otrzymano 12,37 g (0,059 mol) związku **4a** jako biały proszek z wydajnością 82%.

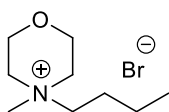
Bromek *N*-metylo-*N*-n-propylomorfoliniowy **4b** – Mor_{1,3}Br



Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 9,03 g (0,089 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 11,52 g (0,094 mol) 1-bromopropanu otrzymano 14,88 g (0,066 mol) związku **4b** jako biały proszek z wydajnością 74%.

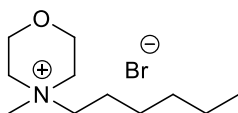


Bromek *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **4c** – Mor_{1,4}Br



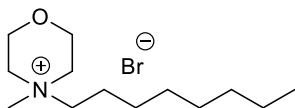
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 6,34 g (0,063 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 9,52 g (0,069 mol) 1-bromobutanu otrzymano 8,43 g (0,029 mol) związku **4c** jako biały proszek z wydajnością 56%.

Bromek *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **4d** – Mor_{1,6}Br



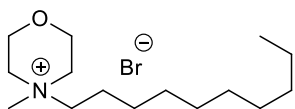
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 7,60 g (0,075 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 13,02 g (0,079 mol) 1-bromoheksanu otrzymano 15,51 g (0,058 mol) związku **4d** jako biały proszek z wydajnością 78%.

Bromek *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **4e** – Mor_{1,8}Br



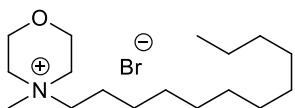
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10,31 g (0,10 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 20,67 g (0,11 mol) 1-bromooktanu otrzymano 22,18 g (0,075 mol) związku **4e** jako biały proszek z wydajnością 74%.

Bromek *N*-*n*-decylo-*N*-metylomorfoliniowy **4f** – Mor_{1,10}Br



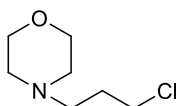
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10,31 g (0,10 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 24,33 g (0,11 mol) 1-bromodekanu otrzymano 23,65 g (0,073 mol) związku **4f** jako biały proszek z wydajnością 72%.

Bromek *N*-*n*-dodecylo-*N*-metylomorfoliniowy **4g** – Mor_{1,12}Br



Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10,31 g (0,10 mol) *N*-metylomorfoliny **3** oraz 27,42 g (0,11 mol) 1-bromododekanu otrzymano 25,36 g (0,072 mol) związku **4g** jako biały z wydajnością 72%.

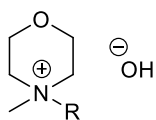
4-(3-chloro-*n*-propylo)morfolina **4h**



W kolbie kulistej wyposażonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę umieszczono 5 g (0,03 mola) 1-bromo-3-chloropropanu, 6,1 g (0,07 mola) morfoliny oraz 25 ml toluenu. Reakcję prowadzono w 75°C przez 4 godziny. Po ochłodzeniu odfiltrowano powstały osad, a przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci oleju z wydajnością 77%.

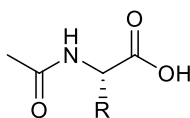


Wodorotlenek *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowy 5a-g – procedura ogólna



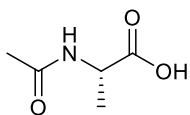
5% w/v roztwór wodny bromku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowego **4a-g** przesączono przez wcześniej przygotowaną żywicę jonowymienną Amberlite IRA 400 [OH⁻]. Otrzymany roztwór wodny wodorotlenku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowego zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze nieprzekraczającej 40°C w celu uniknięcia powstania produktów eliminacji. Zatężony roztwór wodorotlenku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowego **5a-g** użyto natychmiast do dalszych reakcji.

N-acetylo-L-aminokwasy – procedura ogólna dla alifatycznych aminokwasów



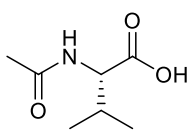
W kolbie kulistej o umieszczono 0,1 mola L-aminokwasu oraz 50 ml metanolu. Mieszając, wprowadzono w kilku porcjach 25,52 g (25 mmola) bezwodnika octowego (reakcja egzotermiczna), tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 40°C. Reakcję pozostawiono przez 15 godzin w temperaturze pokojowej. Po jej zakończeniu oddestylowano rozpuszczalnik, a pozostały olej krystalizowano z octanu etylu. Powstałe kryształy *N*-acetylo-L-aminokwasu odsączono i przemyto kilkakrotnie zimnym octanem etylu w celu wymycia resztek kwasu i bezwodnika octowego. Otrzymane kryształy wysuszono.

N-acetylo-L-alanina 2a – *N*-Ac-L-Ala



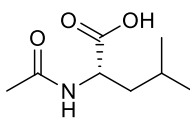
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10 g (0,11 mola) L-alaniny **1a** oraz 28,6 g (0,28 mola) bezwodnika octowego otrzymano 11,7 g *N*-acetylo-L-alaniny **2a** z wydajnością 79% o T_f 135-137°C (lit.¹³⁸ 136-137°C).

N-acetylo-L-walina 2b – *N*-Ac-L-Val



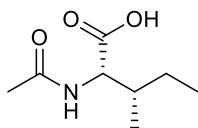
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10 g (0,085 mola) L-waliny **1b** oraz 21,75 g (0,21 mola) bezwodnika octowego otrzymano 11,9 g *N*-acetylo-L-waliny **2b** z wydajnością 87,5% o T_f 162-164°C (lit.¹³⁹ 164-165°C).

N-acetylo-L-leucyna 2c – *N*-Ac-L-Leu



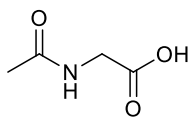
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10 g (0,076 mola) L-leucyny **1c** oraz 19,5 g (0,19 mola) bezwodnika octowego otrzymano 11,1 g *N*-acetylo-L-leucyny **2c** z wydajnością 84% o T_f 184-186°C (lit.¹⁴⁰ 185-186°C).

***N*-acetylo-L-izoleucyna 2d – *N*-Ac-L-Ile**



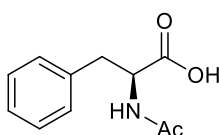
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10 g (0,076 mola) L-izoleucyny **1d** oraz 19,5 g (0,19 mola) bezwodnika octowego otrzymano 6,9 g *N*-acetylo-L-izoleucyny **2d** z wydajnością 62% o T_f 147-149°C (lit.¹⁴⁰ 150-151°C).

***N*-acetyloglicyna 2e – *N*-Ac-Gly**



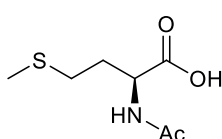
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10 g (0,13 mola) glicyny **1e** oraz 34,0 g (0,33 mola) bezwodnika octowego otrzymano 6,9 g *N*-acetyloglicyny **2e** z wydajnością 62% o T_f 205-208°C (lit.¹⁴¹ 207-208°C).

***N*-acetylo-L-feniloalanina 2f – *N*-Ac-L-Phe**



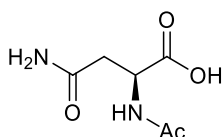
Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10 g (0,061 mola) L-feniloalaniny **1f** oraz 18,5 g (0,181 mola) bezwodnika octowego otrzymano 10,3 g *N*-acetylo-L-feniloalaniny **2f** z wydajnością 82% o T_f 171-172°C (lit.¹³⁹ 171-172°C).

***N*-acetylo-L-metionina 2g – *N*-Ac-L-Met**



W dwuszyjnej kolbie kulistej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawieszono 10 g (0,067 mola) L-metioniny **1g** w 50 ml metanolu. W kilku porcjach w czasie 30 minut dodano 17,1 g (0,168 mola) bezwodnika octowego. Po pół godziny od momentu powstania klarownego roztworu odparowano rozpuszczalnik, pozostały olej pozostawiono do krystalizacji. Powstały osad rekrystalizowano z dichlorometanu otrzymując 10,23 g *N*-acetylo-L-metioniny **2g** z wydajnością 80% o T_f 102-104°C (lit.¹⁴² 104°C).

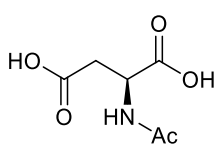
***N*-acetylo-L-asparagina 2i – *N*-Ac-L-Asn**



16 g (0,107 mola) hydratu L-asparaginy **1i** zawieszono w 32 g kwasu octowego, a po 15 minutach wprowadzono 26 g (0,255 mola) bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewano w 50°C przez 3 godziny, a następnie po ochłodzeniu mieszano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ochłodzono w łaźni z lodem. Powstały osad odsączono i przemyto zimną mieszaniną etanolu i octanu etylu 1:1 v/v oraz wysuszono. Otrzymano 12,62 g *N*-acetylo-L-asparaginy **2i** z wydajnością 68% o T_f 168-170°C (lit.¹⁴³ 165°C).

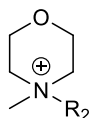
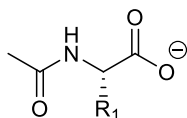


Kwas *N*-acetylo-L-asparaginowy 2j – *N*-Ac-L-Asp



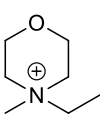
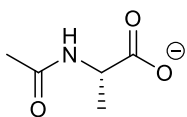
Do roztworu 5 g (0,038 mola) kwasu asparaginowego **1j** w 100 ml gorącej wody dodano 27 g (0,264 mola) bezwodnika octowego. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, po czym dodano kolejną porcję 81 g (0,793 mola) bezwodnika octowego. Reakcję prowadzono przez 6 godzin w temperaturze 20-25°C. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem; pozostały olej suszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Po wysuszeniu olej rozpuszczono w metanolu i dodano taką samą ilość acetonu. Powstały osad odsączono, a przesącz zatężono. Pozostałość suszono pod zmniejszonym ciśnieniem (20 Tr) otrzymując kwas *N*-acetylo-L-asparaginowy **2j** w postaci krzepnącego oleju w ilości 4,01 g z wydajnością 61% o T_f 137-140°C (lit.¹⁴² 141-144°C).

N-acetylo-L-aminokarboksylian *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowy – procedura ogólna



Do kolby kulistej wprowadzono 0,1 mol *N*-acetylo-L-aminokwasu i rozpuszczono w 50 ml wody destylowanej. Następnie mieszając wkroplono wodny roztwór 0,1 mol wodorotlenku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliny otrzymanego na drodze wymiany jonowej. Reakcję prowadzono przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowano wodę. Pozostałość rozpuszczono w suchym acetonie. Odsączono powstały osad, a z przesączu oddestylowano próżniowo rozpuszczalnik. Pozostałą ciecz jonową suszono przez 2 godziny w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 20 Tr. Wydajności produktów wynosiły 90-95%. Jeśli zawartość Br⁻ jest zbyt wysoka, należy ponownie przeprowadzić metodykę strącania soli bromkowych za pomocą suchego acetonu.

N-acetylo-L-alaninian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6a** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-L-Ala]



Wychodząc z 13,11 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-alaniny **2a** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 24,7 g produktu **6a** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 1.19 (3H, d), 1.25 (3H, t), 1.88 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.42 (2H, q), 3.92 (4H, s), 3.94 (1H, q)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 6.44, 17.27, 21.80, 50.85, 59.02, 60.35, 173.24, 180.20

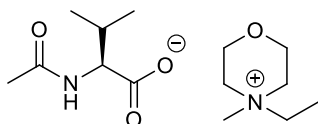
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z* obliczone dla C₇H₁₆NO: 130,1226; znalezione 130,1228 [M]⁺

ES⁻ *m/z* obliczone dla C₅H₈NO₃: 130,05104; znalezione 130,0508 [M]⁻

Zawartość Br = 0,110%; n_{D20}=1,5012

***N*-acetylo-L-walinian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6b** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-L-Val]**



Wychodząc z 15,92 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-waliny **2b** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 27,4 g produktu **6b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (6H, d), 1.20 (3H, t), 1.87 (3H, s), 1.93 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.30 (4H, m), 3.36 (2H, q), 3.87 (4H, s), 3.88 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 6.43, 17.04, 18.74, 21.85, 30.20, 59.00, 60.33, 60.78, 173.69, 178.79

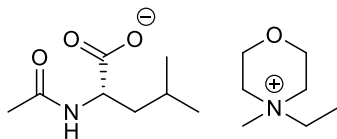
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO: 130,1226; znalezione 130,1229 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃: 158,0823; znalezione 158,0821 [M]⁻

Zawartość Br = 0,100%; n_{D20}=1,4951

***N*-acetylo-L-leucynian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6c** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-L-Leu]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-leucyny **2c** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 28,7 g produktu **6c** z wydajnością 95%

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (6H, d), 1.20 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.84 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.29 (4H, m), 3.37 (2H, q), 3.87 (4H, s), 3.99 (1H, t)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 6.42, 20.60, 21.77, 22.38, 24.54, 40.60, 53.87, 59.00, 60.33, 173.50, 180.24

HRMS-ESI:

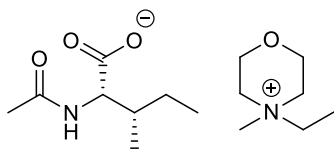
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1229 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0987 [M]⁻

Zawartość Br = 0,100%; n_{D20}=1,4923



***N*-acetylo-*L*-izoleucynian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6d** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-*L*-Ile]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-izoleucyny **2d** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 28,7 g produktu **6d** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.71 (6H, m), 0.99 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.67 (1H, m), 1.87 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.30 (4H, m), 3.38 (2H, q), 3.87 (4H, s), 3.91 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 6.43, 10.85, 15.25, 21.82, 24.46, 36.73, 59.00, 60.10, 60.34, 173.66, 179.14

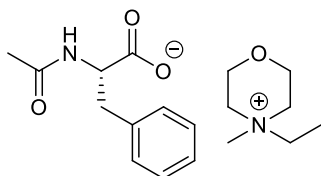
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1231 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0881 [M]⁻

Zawartość Br = 0,100%; n_{D20}=1,4515

***N*-acetylo-*L*-fenyloalaninian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6f** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-*L*-Phe]**



Wychodząc z 19,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-fenyloalaniny **2f** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 31,96 g produktu **6f** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 7.24 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.56 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.41 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 170.88, 138.36, 129.10, 127.70, 125.84, 60.51, 60.18, 59.20, 59.17, 59.14, 56.09, 38.01, 21.37, 6.04

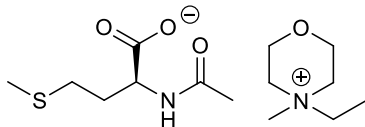
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1229 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₁₂NO₃ 206,0823; znalezione 206,0816 [M]⁻

Zawartość Br = 0,015%

***N*-acetylo-*L*-metioninian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6g** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-*L*-Met]**



Wychodząc z 19,12 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-metioniny **2g** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 30,44 g produktu **6g** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.57 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.41 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 176.94, 171.15, 60.18, 59.21, 59.18, 59.15, 54.40, 32.61, 30.03, 21.43, 13.87, 6.02

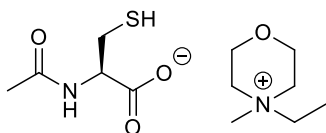
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1230 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃S 190,0543; znalezione 190,0546 [M]⁻

Zawartość Br = 0,023%; n_D20=1,4974

***N*-acetylo-*L*-cysteinian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **6h** – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-*L*-Cys]**



Wychodząc z 16,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-cysteiny **2h** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 27,78 g produktu **6h** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.43 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.57 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.36 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.41 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 174.68, 171.24, 60.58, 60.24, 59.23, 59.20, 59.17, 56.44, 45.38, 41.80, 26.69, 21.64, 21.59, 6.18

HRMS-ESI:

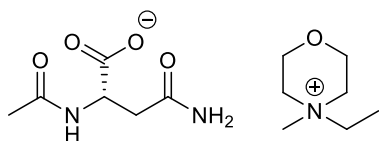
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1221 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃S 162,0230; znalezione 162,0218 [M]⁻

Zawartość Br = 0,033%; n_D20=1,5049



***N*-acetylo-*L*-asparaginian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy 6i – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-*L*-Asn]**



Wychodząc z 17,41 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-asparaginy **2i** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 28,82 g produktu **6i** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.56 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.57 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 176.17, 174.81, 171.11, 60.50, 60.20, 59.65, 58.03, 51.92, 38.44, 21.45, 6.03

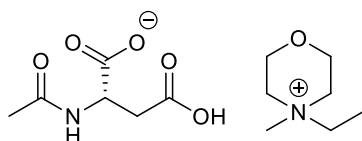
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1228 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₉N₂O₄ 173,0568; znalezione 173,0568 [M]⁻

Zawartość Br = 0,083%; n_D20=1,4810

***(S)*-2-acetamido-3-karboksypropionian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy 6j – [Mor_{1,2}][*N*-Ac-*L*-Asp]**



Wychodząc z 17,51 g (0,1 mola) kwasu *N*-acetylo-*L*-asparaginowego **2j** oraz 21,01 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 28,91 g produktu **6j** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.02 (s, 4H), 3.58 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 175.68, 175.04, 171.16, 60.24, 59.21, 59.18, 59.15, 50.75, 45.36, 38.15, 21.40, 6.11

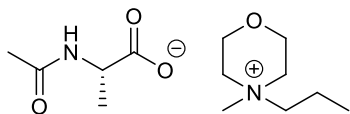
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₆NO 130,1226; znalezione 130,1235 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₈NO₅ 174,0408; znalezione 174,0392 [M]⁻

Zawartość Br = 0,058%; n_D20=1,4903

***N*-acetylo-L-alaninian *N*-metylo-*N*-n-propylomorfoliniowy **7a** – [Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Ala]**



Wychodząc z 13,11 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-alaniny **2a** oraz 22,41 g (0,1 mola) Mor_{1,3}Br **4b** otrzymano 26,0 g produktu **7a** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.83 (3H, t), 1.18 (H, d), 1.65 (2H, m), 1.85 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.31 (6H, m), 3.88 (4H, s), 4.01 (1H, q)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 9.73, 14.63, 17.09, 21.76, 50.54, 59.48, 60.34, 173.36, 179.72

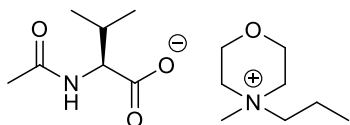
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₈NO 144,1383; znalezione 144,1422 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃ 130,0510; znalezione 130,0395 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,061%; n_{D20}=1,4532

***N*-acetylo-L-walinian *N*-metylo-*N*-n-propylomorfoliniowy **7b** – [Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Val]**



Wychodząc z 15,92 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-waliny **2b** oraz 22,41 g (0,1 mola) Mor_{1,3}Br **4b** otrzymano 27,4 g produktu **7b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.73 (6H, d), 0.81 (3H, t), 1.64 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.94 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.88 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 9.73, 14.62, 17.06, 18.69, 21.82, 30.16, 59.47, 60.33, 60.57, 173.75, 178.49

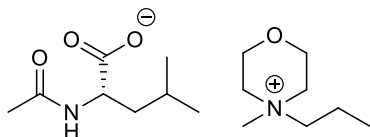
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₈NO 144,1383; znalezione 144,1412 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃ 158,0823; znalezione 158,0564 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,057%; n_{D20}=1,4942

***N*-acetylo-L-leucynian *N*-metylo-*N*-n-propylomorfoliniowy **7c** – [Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Leu]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-leucyny **2c** oraz 22,41 g (0,1 mola) Mor_{1,3}Br **4b** otrzymano 28,7 g produktu **7c** z wydajnością 95%.



^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 0.73 (6H, m), 0.81 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.63 (2H, m), 1.84 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.87 (4H, s), 4.00 (1H, t)

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ [ppm]: 9.72, 14.61, 20.60, 21.76, 22.37, 24.54, 40.51, 53.77, 59.46, 60.33, 173.54, 180.09

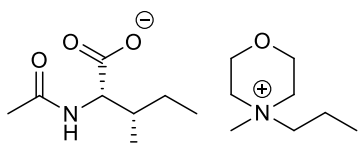
HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}$ 144,1383; znalezione 144,1395 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 172,0979; znalezione 172,0800 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,055%; $n_{\text{D}20}$ =1,4899

***N*-acetylo-*L*-izoleucynian *N*-metylo-*N*-propylmorfoliniowy **7d** – [Mor_{1,3}][*N*-Ac-*L*-Ile]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-izoleucyny **2d** oraz 22,41 g (0,1 mola) Mor_{1,3}Br **4b** otrzymano 28,7 g produktu **7d** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 0.69 (6H, m), 0.80 (3H, t), 0.98 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.86 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.90 (1H, d)

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ [ppm]: 9.72, 10.85, 14.62, 15.26, 21.83, 24.46, 36.73, 59.46, 60.08, 60.33, 173.64, 178.70

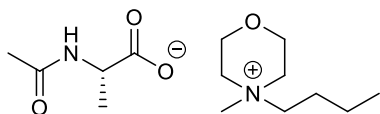
HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}$ 144,1383; znalezione 144,1395 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 172,0979; znalezione 172,0888 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,001%; $n_{\text{D}20}$ =1,4951

***N*-acetylo-*L*-alaninian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8a** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Ala]**



Wychodząc z 13,11 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-alaniny **2a** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 27,4 g produktu **8a** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 0.79 (3H, t), 1.16 (3H, d), 1.22 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.83 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.32 (6H, m), 3.87 (4H, s), 3.98 (1H, q)

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ [ppm]: 12.72, 17.08, 19.02, 21.76, 22.84, 50.52, 59.50, 60.35, 173.36, 179.68



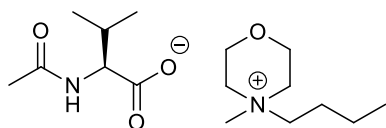
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1608 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃ 130,0510; znalezione 130,0511 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,081%; n_{D20}=1,4927

***N*-acetylo-*L*-walinian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8b** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Val]**



Wychodząc z 15,92 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-waliny **2b** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 30,04 g produktu **8b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.75 (9H, m), 1.22 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.95 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.33 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.90 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 12.71, 17.06, 18.64, 19.02, 21.78, 22.83, 30.01, 59.49, 60.34, 60.36, 173.84, 178.20

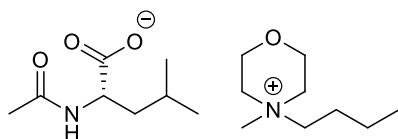
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1561 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃ 158,0823; znalezione 158,0705 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,085%; n_{D20}=1,4810

***N*-acetylo-*L*-leucynian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8c** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Leu]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-leucyny **2c** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 31,4 g produktu **8c** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.73 (6H, d), 0.78 (3H, t), 1.22 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.84 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.28 (6H, m), 3.86 (4H, s), 4.01 (1H, t)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 12.71, 19.01, 20.58, 21.72, 22.33, 22.83, 24.51, 40.35, 53.48, 59.43, 60.34, 173.63, 179.67

HRMS-ESI:

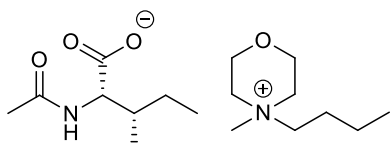
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1566 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0859 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,077%; n_{D20}=1,4879



***N*-acetylo-*L*-izoleucynian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8d** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Ile]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-leucyny **2d** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 31,4 g produktu **8d** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (6H, m), 0.78 (3H, t), 1.00 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.87 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.30 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.96 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 10.77, 12.71, 15.12, 19.01, 21.71, 22.83, 24.52, 36.45, 59.25, 59.46, 60.34, 173.89, 177.68

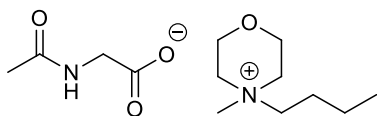
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1544 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0819 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,067%; n_{D20}=1,4919

***N*-acetyloglicynian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8e** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-Gly]**



Wychodząc z 11,71 g (0,1 mola) *N*-acetyloglicyny **2e** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 26,0 g produktu **8e** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.89 (m, 4H), 3.59 (d, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 171.44, 169.06, 64.00, 60.29, 59.39, 46.47, 43.32, 23.19, 23.05, 19.67, 13.99

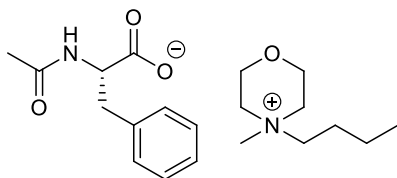
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1537 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₄H₆NO₃ 116,0353; znalezione 116,0348 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,0057%; n_{D20}=1,4922

***N*-acetylo-*L*-fenyloalaninian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8f** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Phe]**



Wychodząc z 19,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-fenyloalaniny **2f** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 34,6 g produktu **8f** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.14 (m, 5H), 3.91 (m, 5H), 3.43 (t, *J* = 4,9 Hz, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.32 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 171.93, 140.32, 130.00, 127.90, 125.75, 63.99, 60.30, 59.36, 56.12, 56.04, 46.42, 37.98, 23.54, 23.49, 23.20, 19.67, 14.00

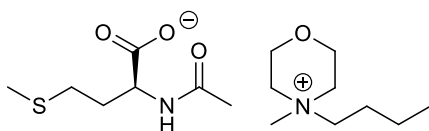
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1542 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₁₂NO₃ 206,0823; znalezione 206,0821 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,017%; n_{D20}=1,5151

***N*-acetylo-*L*-metioninian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8g** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Met]**



Wychodząc z 19,12 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-metioniny **2g** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 33,1 g produktu **8g** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.39 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3.92 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 3.44 (m, 6H), 3.16 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.31 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 172.14, 168.38, 63.99, 60.30, 59.36, 54.48, 46.42, 33.38, 30.46, 23.53, 23.20, 19.67, 15.16, 14.00

HRMS-ESI:

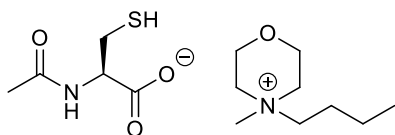
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1544 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃S 190,0543; znalezione 190,0549 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,019%; n_{D20}=1,5057



***N*-acetylo-*L*-cysteinian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8h** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Cys]**



Wychodząc z 16,31 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-cysteiny **2h** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 30,4 g produktu **8h** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.35 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 170.50, 168.73, 63.99, 60.30, 59.37, 56.25, 46.44, 27.62, 23.47, 23.20, 19.67, 14.00

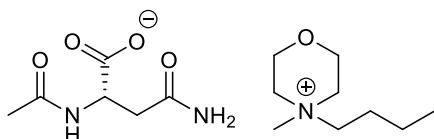
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1540 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃S 162,0230; znalezione 162,0234 [M]⁻

Zawartość Br = 0,018%; n_D20=1,5172

***N*-acetylo-*L*-asparaginian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **8i** – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-*L*-Asn]**



Wychodząc z 17,42 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-asparaginy **2i** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 31,5 g produktu **8i** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 3.42 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.58, 172.80, 168.33, 64.02, 60.30, 59.38, 51.73, 46.47, 41.46, 23.44, 23.19, 19.67, 14.00

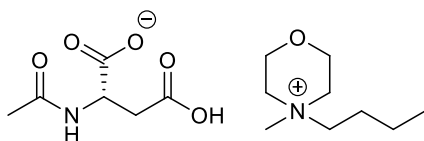
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1532 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₉N₂O₄ 173,0568; znalezione 173,0569 [M]⁻

Zawartość Br = 0,091%

(S)-2-acetamido-3-karboksypropionian *N*-n-butyl-*N*-metylomorfoliniowy 8j – [Mor_{1,4}][*N*-Ac-L-Asp]



Wychodząc z 17,51 g (0,1 mola) kwasu *N*-acetylo-L-asparaginowego **2j** oraz 23,82 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 31,6 g produktu **8j** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 8.61 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (m, 5H), 3.42 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.79, 173.07, 168.72, 64.04, 60.29, 59.41, 49.05, 46.51, 40.96, 23.19, 23.08, 19.66, 13.99

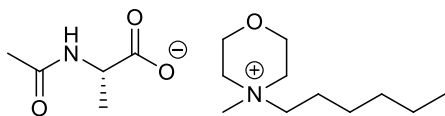
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1534 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₈NO₅ 174,0408; znalezione 174,0413 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,069%; n_{D20}=1,4913

***N*-acetylo-L-alaninian *N*-n-heksyl-*N*-metylomorfoliniowy 9a – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-L-Ala]**



Wychodząc z 13,11 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-alaniny **2a** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 30,0 g produktu **9a** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.70 (3H, t), 1.15 (3H, d), 1.19 (6H, m), 1.62 (2H, m), 1.82 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.31 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.96 (1H, q)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 13.11, 17.20, 20.75, 21.63, 21.78, 25.06, 30.36, 50.73, 59.43, 60.35, 180.04

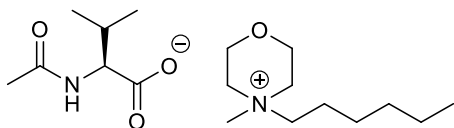
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1862 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃ 130,0510; znalezione 130,0539 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,020%; n_{D20}=1,4386

***N*-acetylo-*L*-walinian *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9b** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Val]**



Wychodząc z 15,92 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-waliny **2b** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 32,7 g produktu **9b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (9H, m), 1.17 (6H, m), 1.62 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.94 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.30 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.89 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 13.11, 17.05, 18.68, 20.74, 21.63, 21.81, 25.06, 30.14, 30.35, 59.44, 60.34, 60.53, 173.77, 178.45

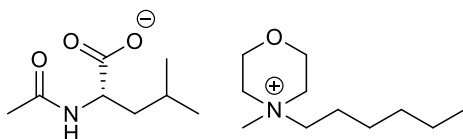
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1855 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃ 158,0823; znalezione 158,0734 [M]⁻

Zawartość Br = 0,015%; n_{D20}=1,4848

***N*-acetylo-*L*-leucynian *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9c** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Leu]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-leucyny **2c** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 34,0 g produktu **9c** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (9H, m), 1.16 (6H, m), 1.40 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.86 (4H, s), 4.00 (1H, t)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 13.11, 20.60, 20.74, 21.62, 21.75, 22.36, 24.53, 25.06, 30.39, 40.46, 53.66, 59.44, 60.34, 173.56, 179.92

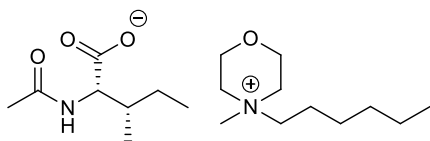
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1856 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0821 [M]⁻

Zawartość Br = 0,015%; n_{D20}=1,4636

***N*-acetylo-*L*-izoleucynian *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9d** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Ile]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-izoleucyny **2d** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 34,0 g produktu **9d** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.71 (9H, m), 0.99 (2H, m), 1.18 (6H, m), 1.61 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.86 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.92 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 10.84, 13.11, 15.23, 20.74, 21.63, 21.80, 24.47, 25.06, 30.35, 36.69, 59.44, 59.91, 60.34, 173.70, 178.51

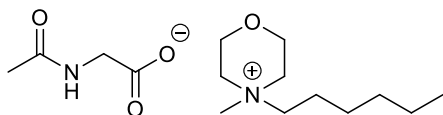
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1901 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0833 [M]⁻

Zawartość Br = 0,015%; n_{D20}=1,4790

***N*-acetyloglicynian *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9e** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-Gly]**



Wychodząc z 11,71 g (0,1 mola) *N*-acetyloglicyny **2e** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 28,7 g produktu **9e** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 4.00 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (m, 6H), 0.94 (t, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 170.05, 168.42, 64.19, 60.29, 59.36, 46.44, 44.80, 31.14, 25.89, 23.23, 22.34, 21.13, 14.30

HRMS-ESI:

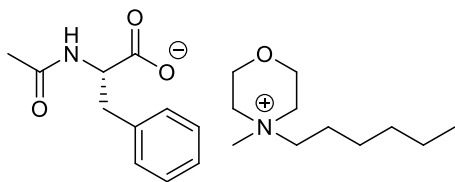
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1848 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₄H₆NO₃ 116,0353; znalezione 116,0364 [M]⁻

Zawartość Br = 0,0016%; n_{D20}=1,4834



***N*-acetylo-*L*-fenyloalaninian *N*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9f** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Phe]**



Wychodząc z 19,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-fenyloalaniny **2f** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 31,31 g produktu **9f** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 7.24 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.49 (m, 6H), 3.21 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (m, 6H), 0.95 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 170.84, 138.34, 129.10, 127.68, 125.82, 60.18, 59.65, 59.62, 59.59, 56.03, 37.99, 31.00, 25.67, 22.09, 21.34, 21.08, 12.84

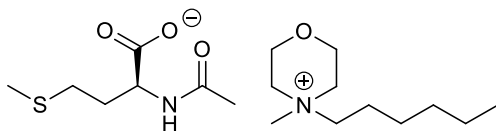
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1868 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₁₂NO₃ 206,0823; znalezione 206,0817 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,012%; n_D20=1,5051

***N*-acetylo-*L*-metioninian *N*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9g** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Met]**



Wychodząc z 19,12 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-metioniny **2g** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 35,77 g produktu **9g** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.35 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.47 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.40 (m, 6H), 0.96 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 176.72, 171.17, 60.21, 59.67, 59.64, 59.61, 54.25, 32.52, 31.02, 30.05, 25.68, 22.11, 21.45, 21.10, 13.90, 12.88

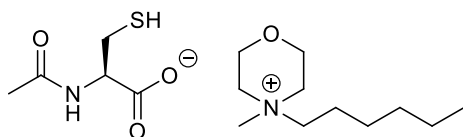
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1861 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃S 190,0543; znalezione 190,0528 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,024%; n_D20=1,4942

***N*-acetylo-*L*-cysteinian *N*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9h** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Cys]**



Wychodząc z 16,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-cysteiny **2h** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 35,77 g produktu **9h** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.43 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.48 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.94 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.03 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.42 (m, 6H), 0.95 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 174.74, 171.26, 65.32, 60.21, 59.67, 59.64, 59.61, 56.50, 54.21, 41.80, 31.01, 26.65, 25.68, 22.10, 21.43, 21.10, 12.86

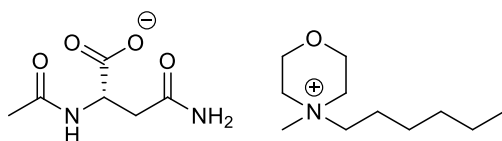
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1834 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃S 162,0230; znalezione 162,0217 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,030%; n_D20=1,5020

***N*-acetylo-*L*-asparaginian *N*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **9i** – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-*L*-Asn]**



Wychodząc z 17,41 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-asparaginy **2i** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 33,07 g produktu **9i** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.57 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.47 (m, 5H), 3.21 (s, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.42 (m, 6H), 0.95 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 176.11, 174.82, 171.11, 60.20, 59.66, 59.63, 59.61, 51.88, 38.45, 31.01, 25.67, 22.09, 21.44, 21.08, 12.84

HRMS-ESI:

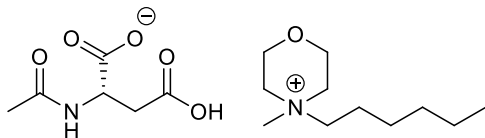
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1839 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₉N₂O₄ 173,0568; znalezione 173,0575 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,084%



(S)-2-acetamido-3-karboksypromionian *N*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy 9j – [Mor_{1,6}][*N*-Ac-L-Asp]



Wychodząc z 17,51 g (0,1 mola) kwasu *N*-acetylo-L-asparaginowego **2j** oraz 26,62 g (0,1 mola) Mor_{1,6}Br **4d** otrzymano 34,42 g produktu **9j** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 4.59 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.48 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.42 (m, 6H), 0.95 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, metanol-*d*₄) δ [ppm]: 175.35, 174.71, 171.17, 60.21, 59.66, 59.63, 59.60, 50.38, 37.87, 31.01, 25.67, 22.10, 21.30, 21.09, 12.86

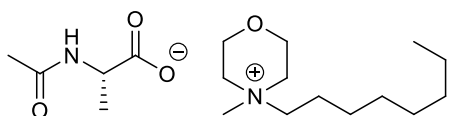
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₂₄NO 186,1852; znalezione 186,1859 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₈NO₅ 174,0408; znalezione 174,0384 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,058%

***N*-acetylo-L-alaninian *N*-metylo-*N*-n-oktylomorfoliniowy 10a – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-L-Ala]**



Wychodząc z 13,11 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-alaniny **2a** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 32,7 g produktu **10a** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.68 (3H, t), 1.15 (13H, m), 1.61 (2H, m), 1.83 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.96 (1H, q)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 13.32, 17.15, 20.78, 21.77, 21.92, 25.38, 28.06, 30.90, 50.64, 59.46, 60.35, 173.32, 179.88

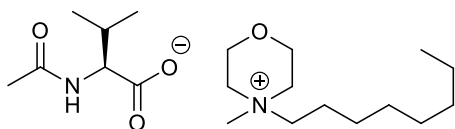
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2186 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃ 130,0510; znalezione 130,0388 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,280%; n_{D20}=1,4496

***N*-acetylo-*L*-walinian *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **10b** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-*L*-Val]**



Wychodząc z 15,92 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-waliny **2b** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 35,4 g produktu **10b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (9H, m), 1.14 (10H, m), 1.61 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.94 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.30 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.90 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 13.32, 17.07, 18.68, 20.77, 21.81, 21.92, 25.38, 28.06, 30.15, 30.90, 59.44, 60.34, 60.49, 173.77, 178.37

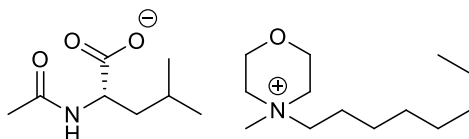
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2105 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃ 158,0823; znalezione 158,0778 [M]⁻

Zawartość Br = 0,220%; n_{D20}=1,4757

***N*-acetylo-*L*-leucynian *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **10c** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-*L*-Leu]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-leucyny **2c** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 36,7 g produktu **10c** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.72 (9H, m), 1.13 (10H, m), 1.40 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.84 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29 (6H, m), 3.86 (4H, s), 4.01 (1H, t)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 13.31, 20.60, 20.77, 21.74, 21.91, 22.35, 24.53, 28.05, 30.89, 40.43, 53.60, 59.44, 60.34, 173.84, 179.84

HRMS-ESI:

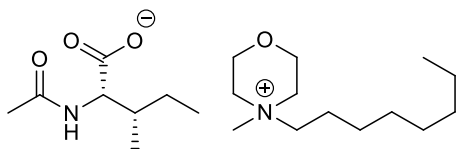
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2143 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0863 [M]⁻

Zawartość Br = 0,200%; n_{D20}=1,4862



***N*-acetylo-L-izoleucynian *N*-metylo-*N*-n-oktylmorfoliniowy **10d** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-L-Ile]**



Wychodząc z 17,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-izoleucyny **2d** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 36,7 g produktu **10d** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.70 (9H, m), 0.98 (1H, m), 1.13 (10H, m), 1.24 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.87 (1H, m) 2.99 (3H, s), 3.30 (6H, m), 3.86 (4H, s), 3.89 (1H, d)

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 10.81, 11.05, 13.21, 13.91, 15.14, 20.83, 21.76, 21.94, 24.36, 25.50, 28.21, 30.99, 59.44, 59.93, 60.24, 173.71, 178.13

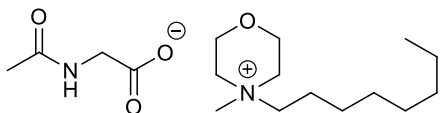
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2121 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0836 [M]⁻

Zawartość Br = 0,001%; n_{D20}=1,4837

***N*-acetyloglicynian *N*-metylo-*N*-n-oktylmorfoliniowy **10e** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-Gly]**



Wychodząc z 11,71 g (0,1 mola) *N*-acetyloglicyny **2e** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 31,4 g produktu **10e** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.37 (m, 10H), 0.92 (t, *J*=7 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 170.07, 168.42, 64.18, 60.29, 59.35, 46.43, 44.81, 31.64, 28.94, 26.25, 23.22, 22.52, 21.19, 14.43

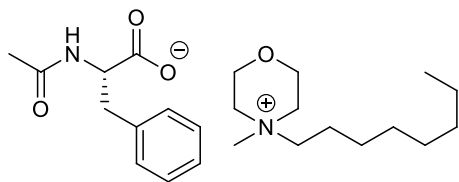
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2136 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₄H₆NO₃ 116,0353; znalezione 116,0348 [M]⁻

Zawartość Br = 0,0016%; n_{D20}=1,4811

***N*-acetylo-*L*-fenyloalaninian *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **10f** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-*L*-Phe]**



Wychodząc z 19,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-fenyloalaniny **2f** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 39,3 g produktu **10f** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]:

7.25 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7.14 (m, 5H), 3.98 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.44 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 10H), 0.87 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 172.01, 168.14, 140.28, 129.99, 127.91, 125.77, 64.19, 60.30, 59.35, 56.07, 46.42, 37.96, 31.64, 28.96, 28.94, 26.26, 23.52, 22.52, 21.20, 14.43

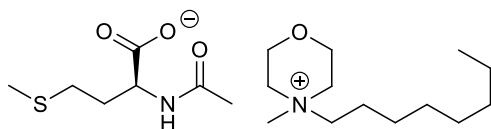
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2149 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₁₁H₁₂NO₃ 206,0823; znalezione 206,0786 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,015%; n_D20=1,4846

***N*-acetylo-*L*-metioninian *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **10g** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-*L*-Met]**



Wychodząc z 19,12 g (0,1 mola) *N*-acetylo-*L*-metioniny **2g** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 38,4 g produktu **10g** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.33 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.78 (m, 1H), 3.43 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (m, 5H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 10H), 0.86 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 172.25, 168.41, 64.18, 60.30, 59.35, 54.39, 46.41, 33.32, 31.64, 30.45, 28.96, 28.95, 26.26, 23.50, 22.52, 21.20, 15.16, 14.42

HRMS-ESI:

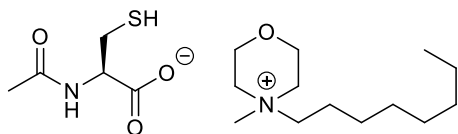
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2174 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃S 190,0543; znalezione 190,0516 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,026%; n_D20=1,4967



***N*-acetylo-L-cysteinian *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **10h** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-L-Cys]**



Wychodząc z 16,32 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-cysteiny **2h** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 35,7 g produktu **10h** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.37 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.44 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 10H), 0.86 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 170.46, 168.71, 64.19, 60.30, 59.35, 56.26, 46.43, 31.64, 28.96, 28.94, 27.62, 26.26, 23.47, 22.52, 21.20, 14.43

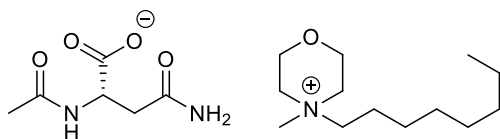
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2169 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃S 162,0230; znalezione 162,0214 [M]⁻

Zawartość Br = 0,032%; n_{D20}=1,4775

***N*-acetylo-L-asparaginian *N*-metylo-*N*-*n*-oktylomorfoliniowy **10i** – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-L-Asn]**



Wychodząc z 17,41 g (0,1 mola) *N*-acetylo-L-asparaginy **2i** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 36,8 g produktu **10i** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.74 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.42 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.87 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.54, 172.88, 168.37, 64.22, 60.29, 59.37, 51.71, 46.45, 41.32, 31.64, 28.94, 26.25, 23.41, 22.52, 21.19, 14.43

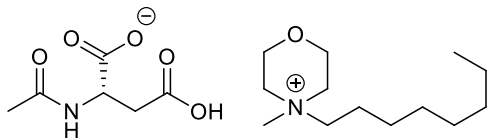
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2178 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₉N₂O₄ 173,0568; znalezione 173,0589 [M]⁻

Zawartość Br = 0,088%

(S)-2-acetamido-3-karboksypropionian *N*-metylo-*N*-n-oktylmorfoliniowy 10j – [Mor_{1,8}][*N*-Ac-L-Asp]



Wychodząc z 17,51 g (0,1 mola) kwasu *N*-acetylo-L-asparaginowego **2j** oraz 29,43 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 36,9 g produktu **10j** z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 8.31 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.42 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (m, 10H), 0.87 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.80, 173.09, 168.71, 64.23, 60.29, 59.39, 49.05, 46.49, 40.99, 31.63, 28.93, 26.24, 23.08, 22.51, 21.18, 14.42

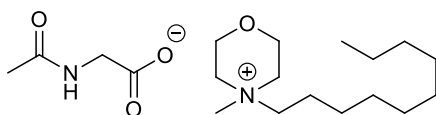
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2149 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₆H₈NO₅ 174,0408; znalezione 174,0432 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,053%; n_D20=1,4887

***N*-acetyloglicynian *N*-n-decylo-*N*-metylmorfoliniowy 11e – [Mor_{1,10}][*N*-Ac-Gly]**



Wychodząc z 11,71 g (0,1 mola) *N*-acetyloglicyny **2e** oraz 32,23 g (0,1 mola) Mor_{1,10}Br **4f** otrzymano 34,0 g produktu **11e** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 4.00 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.35 (m, 10H), 0.91 (t, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 170.22, 168.48, 64.18, 60.29, 59.35, 46.43, 44.65, 31.75, 29.37, 29.29, 29.13, 28.99, 26.25, 23.21, 22.57, 21.19, 14.43

HRMS-ESI:

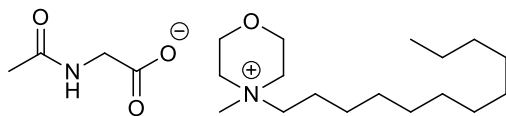
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₅H₃₂NO 242,2478; znalezione 242,2773 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₄H₆NO₃ 116,0353; znalezione 116,0321 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,001%; n_D20=1,4811



***N*-acetyloglicynian *N*-n-dodecylo-*N*-metylomorfoliniowy **12e** – [Mor_{1,12}][*N*-Ac-Gly]**



Wychodząc z 11,71 g (0,1 mola) *N*-acetyloglicyny **2e** oraz 35,04 g (0,1 mola) Mor_{1,12}Br **4g** otrzymano 36,7 g produktu **12e** z wydajnością

95%.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 4.00 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.33 (m, 14H), 0.91 (t, *J*=6.9Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 171.11, 168.82, 64.18, 60.30, 59.34, 46.41, 43.89, 31.77, 29.49, 29.42, 29.30, 29.19, 29.01, 26.26, 23.10, 22.57, 21.20, 14.42

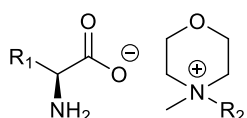
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₇H₃₆NO 270,2791; znalezione 270,2802 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₄H₆NO₃ 116,0353; znalezione 116,0339 [M]⁻

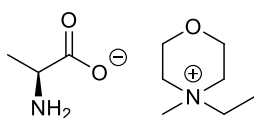
Zawartość Br⁻ = 0,001%; n_{D20}=1,4785

L-aminokarboksylian *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliniowy – procedura ogólna



Do kolby kulistej o pojemności 250 ml wprowadzono 0,11 mol L-aminokwasu i rozpuszczono w 50 ml wody destylowanej. Następnie kolbę umieszczono w łaźni z lodem i schłodzono do temperatury 0°C, po czym mieszając wkroplono wodny roztwór 0,1 mola wodorotlenku *N*-alkilo-*N*-metylomorfoliny. Reakcję prowadzono przez 24 godziny w temperaturze 0-5°C. Po zakończeniu reakcji oddestylowano wodę. Pozostałość L-aminokwasu strącono za pomocą roztworu ACN:MeOH (9:1 v/v). Po odfiltrowaniu osadu, z przesączu oddestylowano próżniowo rozpuszczalnik, a pozostałą ciecz jonową suszono przez 2 godziny w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 3 Tr. Wydajności produktów wynosiły 90-95%. Jeśli zawartość Br⁻ jest zbyt wysoka, należy ponownie powtórzyć metodę strącania soli bromkowych za pomocą suchego acetonu.

L-alaninian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **13a – [Mor_{1,2}][L-Ala]**



Wychodząc z 9,79 g (0,11 mola) L-alaniny **1a** oraz 21,00 g (0,1 mola) Mor_{1,2}Br **4a** otrzymano 20,7 g produktu **13a** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 3.87 (4H, s), 3.31 (6H, m), 3.18 (1H, q), 2.97 (3H, s), 1.22 (3H, t), 1.07 (3H, d)

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ [ppm]: 184.00, 60.75, 60.35, 59.04, 51.36, 45.95, 20.13, 6.47

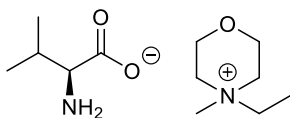
HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}$ 130,1226; znalezione 130,1252 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2$ 88,0404; znalezione 88,0345 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,001%

L-walinian *N*-etylo-*N*-metylomorfoliniowy **13b** – [$\text{Mor}_{1,2}$][L-Val]



Wychodząc z 12,88 g (0,11 mola) L-waliny **1b** oraz 21,00 g (0,1 mola) $\text{Mor}_{1,2}\text{Br}$ **4a** otrzymano 23,3 g produktu **13b** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 3.86 (4H, s), 3.31 (6H, m), 2.97 (3H, s), 2.91 (1H, d), 1.20 (3H, t), 0.74 (3H, d), 0.68 (3H, d)

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ [ppm]: 182.62, 61.78, 60.77, 60.36, 59.05, 45.97, 31.63, 19.05, 16.67, 6.49

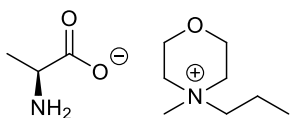
HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}$ 130,1226; znalezione 130,1278 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 116,0717; znalezione 116,0609 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,001%

L-alaninian *N*-n-propylo-*N*-metylomorfoliniowy **14a** – [$\text{Mor}_{1,3}$][L-Ala]



Wychodząc z 9,79 g (0,11 mola) L-alaniny **1a** oraz 22,40 g (0,1 mola) $\text{Mor}_{1,3}\text{Br}$ **4b** otrzymano 19,2 g produktu **14a** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 3.87 (4H, s), 3.30 (6H, m), 3.16 (1H, q), 3.01 (3H, s), 1.63 (2H, m), 1.17 (3H, d), 0.81 (3H, t)

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ [ppm]: 183.97, 66.47, 60.35, 59.50, 51.36, 46.77, 20.11, 14.64, 9.87

HRMS-ESI:

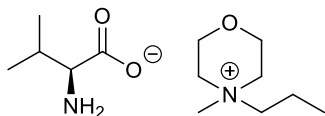
ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}$ 144,1383; znalezione 144,1452 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2$ 88,0404; znalezione 88,0323 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,001%



L-walinian *N*-*n*-propylo-*N*-metylomorfoliniowy **14b** – [Mor_{1,3}][L-Val]



Wychodząc z 12,88 g (0,11 mola) L-waliny **1b** oraz 22,40 g (0,1 mola) Mor_{1,3}Br **4b** otrzymano 21,9 g produktu **14b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.88 (4H, s), 3.29 (6H, m), 3.00 (3H, s), 2.89 (1H, d), 1.75 (2H, m), 1.64 (2H, m), 0.81 (3H, t), 0.76 (3H, d), 0.68 (3H, d)

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ [ppm]: 181.37, 66.49, 61.37, 60.35, 59.51, 46.77, 31.55, 19.01, 16.66, 14.64, 9.80

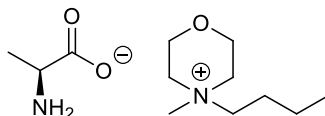
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₈NO 144,1383; znalezione 144,1412 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₁₀NO₂ 116,0717; znalezione 116,0611 [M]⁻

Zawartość Br = 0,001%

L-alaninian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **15a** – [Mor_{1,4}][L-Ala]



Wychodząc z 9,79 g (0,11 mola) L-alaniny **1a** oraz 23,81 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 23,4 g produktu **15a** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.89 (4H, s), 3.32 (6H, m), 3.19 (1H, d), 3.02 (3H, s), 1.63 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (3H, d), 0.81 (3H, t)

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ [ppm]: 183.06, 64.98, 60.35, 59.50, 51.25, 46.74, 22.84, 19.61, 19.03, 12.74

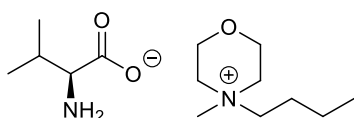
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₉H₂₀NO 158,1539; znalezione 158,1581 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₃H₆NO₂ 88,0404; znalezione 88,0352 [M]⁻

Zawartość Br = 0,001%

L-walinian *N*-*n*-butylo-*N*-metylomorfoliniowy **15b** – [Mor_{1,4}][L-Val]



Wychodząc z 12,88 g (0,11 mola) L-waliny **1b** oraz 23,81 g (0,1 mola) Mor_{1,4}Br **4c** otrzymano 26,1 g produktu **15b** z wydajnością 95%.



^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 3.86 (4H, s), 3.30 (6H, m), 3.11 (1H, q), 3.00 (3H, s), 1.61 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.22 (2H, m), 0.79 (3H, t), 0.73 (6H, t)

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ [ppm]: 182.12, 64.94, 61.64, 60.31, 46.66, 31.42, 22.81, 19.00, 18.91, 16.60, 12.73

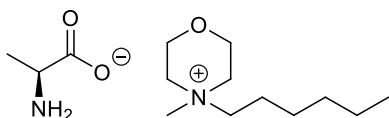
HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}$ 158,1539; znalezione 158,1549 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 116,0717; znalezione 116,0717 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,001%

L-alaninian *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **16a** – [$\text{Mor}_{1,6}$][L-Ala]



Wychodząc z 9,79 g (0,11 mola) L-alaniny **1a** oraz 26,61 g (0,1 mola) $\text{Mor}_{1,6}\text{Br}$ **4d** otrzymano 26,1 g produktu **16a** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 3.86 (4H, s), 3.30 (6H, m), 3.18 (1H, q), 3.00 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.18 (6H, m), 1.07 (3H, d), 0.70 (3H, t)

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ [ppm]: 182.67, 65.15, 60.32, 59.41, 51.19, 46.66, 30.35, 25.05, 21.64, 20.72, 19.50, 13.17

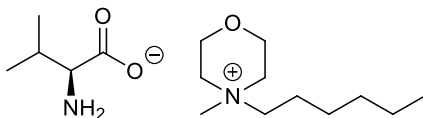
HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}$ 186,1852; znalezione 186,1938 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2$ 88,0404; znalezione 88,0404 [M] $^-$

Zawartość Br = 0,001%

L-walinian *N*-*n*-heksylo-*N*-metylomorfoliniowy **16b** – [$\text{Mor}_{1,6}$][L-Val]



Wychodząc z 12,88 g (0,11 mola) L-waliny **1b** oraz 26,61 g (0,1 mola) $\text{Mor}_{1,6}\text{Br}$ **4d** otrzymano 28,7 g produktu **16b** z wydajnością 95%.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 3.90 (4H, s), 3.39 (6H, m), 3.32 (1H, d), 3.11 (3H, s), 1.87 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.29 (6H, m), 0.88 (3H, t), 0.78 (3H, d), 0.65 (3H, d)

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ [ppm]: 181.66, 65.14, 61.56, 60.32, 59.41, 46.66, 31.28, 20.34, 25.05, 21.63, 20.72, 18.87, 16.60, 13.15

HRMS-ESI:

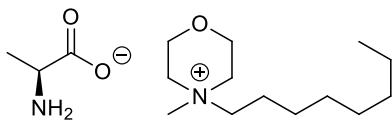
ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}$ 186,1852; znalezione 186,1886 [M] $^+$



ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₁₀NO₂ 116,0717; znalezione 116,0620 [M]⁻

Zawartość Br = 0,001%

L-alaninian *N*-metylo-*N*-n-oktylomorfoliniowy **17a** – [Mor_{1,8}][L-Ala]



Wychodząc z 9,79 g (0,11 mola) L-alaniny **1a** oraz 29,41 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 28,7 g produktu **17a** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.86 (4H, s), 3.41 (1H, q), 3.29 (6H, m), 3.00 (3H, s), 1.61 (2H, m), 1.20 (3H, d), 1.11 (10H, m), 0.68 (3H, t)

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ [ppm]: 182.18, 65.18, 60.32, 59.41, 51.12, 46.66, 30.90, 28.06, 25.36, 21.92, 20.76, 19.20, 13.35

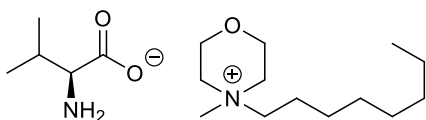
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2193 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₃H₆NO₂ 88,0404; znalezione 88,0315 [M]⁻

Zawartość Br = 0,001%

L-walinian *N*-metylo-*N*-n-oktylomorfoliniowy **17b** – [Mor_{1,8}][L-Val]



Wychodząc z 12,88 g (0,11 mola) L-waliny **1b** oraz 29,41 g (0,1 mola) Mor_{1,8}Br **4e** otrzymano 31,4 g produktu **17b** z wydajnością 95%.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.92 (4H, s), 3.36 (6H, m), 3.34 (1H, d), 3.10 (3H, s), 1.89 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.30 (10H, m), 0.89 (3H, t), 0.78 (3H, d), 0.66 (3H, d)

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ [ppm]: 181.46, 65.13, 61.52, 60.31, 59.41, 46.64, 31.21, 30.88, 28.04, 25.35, 21.91, 20.75, 18.81, 16.58, 13.32

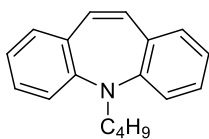
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₁₃H₂₈NO 214,2165; znalezione 214,2206 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₁₀NO₂ 116,0717; znalezione 116,0717 [M]⁻

Zawartość Br = 0,001%

***N*-n-butyloiminostilben 25a**

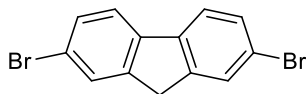


Do kolby kulistej wprowadzono 0,15 g (0,778 mmola) iminostilbenu **25**, 0,30 g (2,185 mmola) 1-bromobutanu, 0,27 g (1,9 mmola) Na₂HPO₃ oraz 0,033 mmola cieczy jonowej w 7,5 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 22 godzin, po czym całość ochłodzono i odfiltrowano sole nieorganiczne, które przemyto toluenem. Rozpuszczalnik oraz nieprzereagowany 1-bromobutan oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt izolowano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę heksan:octan etylu 9,5:0,5 v/v. Otrzymano *N*-n-butyloiminostilben **25a** ($R_f=0,6$) w postaci oleju zestalającego się w czasie w temperaturze pokojowej. Wydajności zostały przedstawione w Tabeli 10 na stronie 77.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.29 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 6.99 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

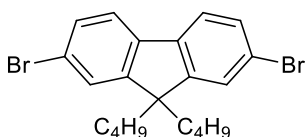
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 151.22, 133.95, 132.17, 129.12, 128.72, 123.11, 120.37, 50.33, 29.80, 20.19, 13.91.

2,7-dibromofluoren 26a



Reakcję przeprowadzono według zmodyfikowanego przepisu literaturowego, otrzymując bezbarwne ciało stałe o T_f 161-163°C z wydajnością 66% (lit.¹²¹ 161-164°C).

9,9-di-n-butylo-2,7-dibromofluoren 26b



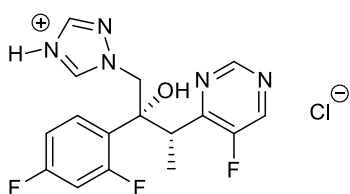
Do kolby kulistej wprowadzono 0,2 g (1,2 mmola) 2,7-dibromofluorenu **26a**, 0,010 mmola katalizatora przeniesienia fazowego oraz 5,2 ml DMSO i 0,4 ml 50% roztworu wodnego NaOH. Do mieszaniny wdroplono 0,35 g (2,5 mmola) 1-bromonbutanu. Reakcję prowadzono w odpowiedniej temperaturze przez 1-2 godzin. Po zakończeniu reakcji produkt ekstrahowano za pomocą eteru dietylowego (3x10 ml), połączone warstwy organiczne przemyto solanką (1x15 ml) a następnie suszono nad siarczanem magnezu. Po odfiltrowaniu środka suszającego rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a z pozostałości izolowano produkt za pomocą chromatografii cieczowej stosując heksan jako eluent. Otrzymano 9,9-dibutylofluoren **26b** w postaci ciała stałego o T_f 116-118°C (lit.¹²¹ 116,5-118,5°C). Wydajności zostały przedstawione w Tabeli 11 na stronie 78.



^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ [ppm]: 7,52 (m, 4H), 7,47 (s, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,11 (m, 4H), 0,71 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 0,59 (m, 4H)

^{13}C NMR (101 MHz, CHCl_3) δ [ppm]: 152.57, 139.09, 130.18, 125.19, 121.50, 120.59, 55.62, 40.03, 25.84, 22.96, 13.78

Chlorowodorek worykonazolu 28

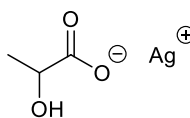


Do kolby kulistej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne wprowadzono 349 mg (1 mmol) worykonazolu **27** oraz 3 ml wody. Mieszając wkraplano 2 mmole stężonego HCl w ciągu 10 minut. Reakcję prowadzono przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik i suszono pod obniżonym ciśnieniem. Produkt **28** otrzymano z wydajnością stechiometryczną.

HRMS-ESI:

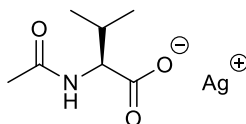
ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 350,1223; znalezione 350,1245 $[\text{M}]^+$

DL-mleczan srebra 30a



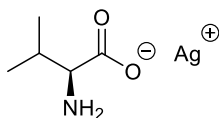
Reakcję prowadzono w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem światła. W kolbie kulistej zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną rozpuszczono 396 mg (4,4 mmol) kwasu DL-mlekowego **29a** w 3 ml metanolu. Mieszając, dodano 510 mg (2,2 mmol) Ag_2O oraz kroplę 3% H_2O_2 . Reakcję prowadzono przez noc w temperaturze 60°C . Po zakończeniu reakcji mieszaninę ochłodzono, a powstały szary osad odsączono, przemyto acetonitrylem i suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°C . Produkt **30a** otrzymano z wydajnością 50%.

N-acetylo-L-walinian srebra 30b



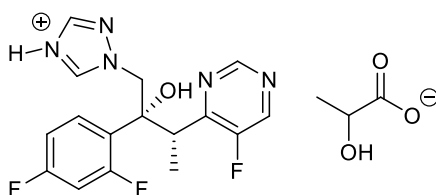
Reakcję prowadzono w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem światła. W kolbie kulistej zawieszono 176 mg (0,76 mmol) Ag_2O w 4 ml acetonitrylu. Mieszając, dodano 239 mg (1,5 mmol) N-acetylo-L-waliny **2b**. Reakcję prowadzono przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji osad odsączono, przemyto acetonitrylem oraz eterem dietylowym i suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°C . Produkt **30b** otrzymano z wydajnością 30%.

L-walinian srebra 30c



Reakcję prowadzono w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem światła. W kolbie kulistej rozpuszczono 239 mg (1 mmol) AgNO_3 w 3 ml mieszaniny $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 8/2 v/v. Mieszając dodano 117 mg (1 mmol) L-waliny **1b**, a następnie 24 mg (1 mmol) LiOH . Reakcję pozostawiono na noc, mieszając w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji osad odsączono, przemyto acetonitrylem i suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°C . Produkt **30c** otrzymano z wydajnością 30%.

DL-mleczan worykonazolu 31a – [VOR][DL-LA]



Reakcję prowadzono w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem światła. W kolbie kulistej rozpuszczono 386 mg (1 mmol) chlorowodoru worykonazolu **28** w mieszaninie $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1 v/v. Mieszając, dodano 197 mg (1 mmol) mleczanu srebra **30a**. Reakcję pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej cały czas mieszając. Po zakończeniu reakcji odsączono powstający osad AgCl , który następnie przemyto metanolem i wodą. Przesącz odparowano, a pozostały produkt suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°C . Produkt **31a** otrzymano ilościowo.

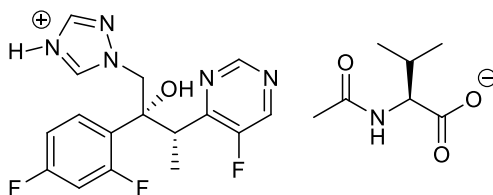
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 9.01 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=1,8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.86 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J=14,3\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=14,2\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.17 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.15 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H).

HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 350,1223; znalezione 350,1248 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$ 89,0244; znalezione 89,0281 [M] $^-$

N-acetylo-L-walinian worykonazolu 31b – [VOR][N-Ac-L-Val]



Reakcję prowadzono w sposób analogiczny jak dla [VOR][DL-LA]. Z 386 mg (1 mmol) chlorowodoru worykonazolu **28** oraz 266 mg (1 mmol) N-acetylo-L-walinianu srebra **30b** otrzymano w ilości stechiometrycznej produkt **31b** w postaci białego osadu.



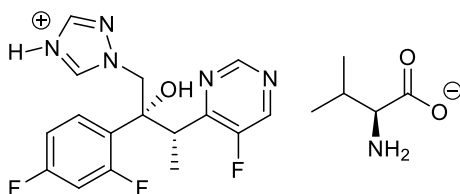
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 9.81 (s, 1H), 9.10 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.09 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.20 (q, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.19 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 6H)

HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 350,1223; znalezione 350,1212 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 158,0823; znalezione 158,0564 [M] $^-$

L-walinian worykonazolu **31c** – [VOR][L-Val]



Reakcję prowadzono w sposób analogiczny jak dla [VOR][DL-LA]. Z 386 mg (1 mmol) chlorowodoru worykonazolu **28** oraz 224 mg (1 mmol) L-walinianu srebra **30c** otrzymano w ilości stechiometrycznej

produkt **31c** w postaci białego osadu.

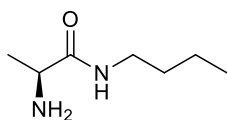
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 9.01 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.92 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)

HRMS-ESI:

ES^+ m/z : obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 350,1223; znalezione 350,1251 [M] $^+$

ES^- m/z : obliczone dla $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 116,0717; znalezione 116,0722 [M] $^-$

(S)-2-amino-N-n-butylopropionamid **20**



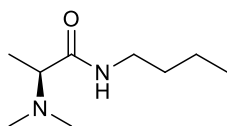
Do trójszyjnej kolby kulistej zaopatrzonej w mieszadło, termometr, chłodnicę oraz rurkę z CaCl_2 wprowadzono 5,68 g (30 mmoli) Boc-L-alaniny **18** oraz 100 ml bezwodnego THF. Mieszaninę ochłodzono do -18°C , a następnie wkroplono 3,03 g (30 mmoli) N-metylmorfoliny oraz 4,10 g (30 mmoli) chloromrówczanu *i*-butylu w takim tempie, aby temperatura nie wzrosła powyżej -15°C . Po 30 minutach wkroplono 2,63 g (36 mmoli) N-n-butyloaminy z taką szybkością, aby temperatura nie wzrosła powyżej -15°C . Reakcję prowadzono przez 2 godziny utrzymując temperaturę -18°C . Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano 60 ml 5% NaHCO_3 i pozostawiono na 30 min. Mieszaninę ekstrahowano trzema porcjami CH_2Cl_2 (3x50 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto 50 ml 5% NaHCO_3 , następnie 50 ml 5% HCl oraz 50 ml wody. Warstwę organiczną suszono nad MgSO_4 i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej krystalizowano z heksanu.



Otrzymano *N*-butyloamid Boc-L-alaniny **19** z wydajnością 84%. W celu zdjęcia osłony Boc wprowadzono do kolby kulistej zaopatrzonej w mieszadło 6,16 g (25,2 mmola) butyloamidu Boc-L-alaniny **19**, po czym dodano 0,92 g (50,4 mmola) HCl w postaci roztworu w bezwodnym metanolu (przeliczone na stężenie HCl w metanolu). Reakcję pozostawiono na 1 godzinę w temperaturze pokojowej zabezpieczając przed dostępem wilgoci. Surowy chlorowodorek *N*-butyloamidu L-alaniny rozpuszczono w chloroformie, po czym mieszając dodano 2,54 g (25,2 mmol) trietyloaminy. Mieszanie pozostawiono na 30 min, a następnie ekstrahowano trzykrotnie wodą. Warstwę organiczną suszono nad MgSO₄, rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl₃/MeOH/H₂O 6,5/1/0,1 v/v/v. Otrzymano produkt **20** w postaci oleju z wydajnością 73%.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.30 (s, 1H), 3.36 (q, *J*=6.9Hz, 1H), 3.12 (q, *J*=7.1Hz, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.19 (m, 5H), 0.81 (t, *J*=6.9Hz, 3H)

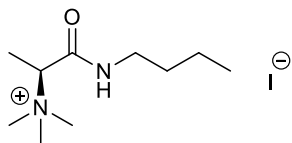
(*S*)-*N*-*n*-butylo-2-(*N,N*-dimetylamino)propionamid **21**



Do dwuszyjnej kolby kulistej wprowadzono 2,54 g (18 mmoli) *N*-*n*-butyloamidu L-alaniny **20**, 50 ml MeOH oraz 2,16 g (72 mmola) formaldehydu w postaci 37% formaliny. Po 30 min mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0°C i dodano porcjami 3,39 g (54 mmola) NaBH₃CN, a następnie 0,6 ml CH₃COOH. Reakcję pozostawiono na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość zadano 30 ml 10% wodnym roztworem NaHCO₃. Roztwór ekstrahowano AcOEt (3x30 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl₃/MeOH/H₂O 6,5/1/0,1 v/v/v. Produkt **21** otrzymano z wydajnością 52% w postaci oleju.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.68 (s, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.87 (q, *J*=6.9Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.06 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.87 (t, *J*=7.3Hz, 3H)

Jodek (*S*)-[1-(*N*-*n*-butylokarbamoilo)etylo]trimetyloamoniowy **22**



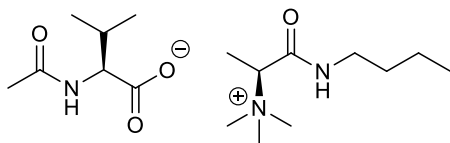
W kolbie kulistej rozpuszczono 1,55 g (9 mmoli) *N*-*n*-butyloamidu *N,N*-dimetylo-L-alaniny **21** w 20 ml acetonitrylu. Do mieszaniny wprowadzono 1,41 g (10 mmoli) jodku metylu. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny, zabezpieczając przed dostępem wilgoci. Po zakończeniu reakcji odparowano



rozpuszczalnik, a pozostały osad przemyto mieszaniną heksan/aceton 2/1 v/v. Produkt **22** w postaci higroskopijnego ciała stałego suszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Wydajność reakcji wynosi 84%.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.85 (1H, q), 3.14 (9H, s), 3.02 (1H, m), 1.42 (5H, m), 1.27 (2H, m), 0.86 (3H, t)

(S)-2-acetamido-3-metylobutanian (S)-[1-(*N*-n-butylokarbamoi)etylo]-trimetyloamoniowy **24**



5% w/v wodny roztwór jodku *N*-n-butyloamidu *N,N,N*-trimetylo-L-alaniny **22** 2,38 g (7,56 mmola) naniesiono na kolumnę wypełnioną żywicą jonowymienną Amberlite IRA 400 [OH⁻].

Powstały wodorotlenek *N*-n-butyloamidu *N,N,N*-trimetylo-L-alaniny **23** wkraplano bezpośrednio z kolumny do kolby zawierającej 1,20 g (7,56 mmola) *N*-acetylo-L-waliny **2b**. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 15 godzin w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik, a pozostały produkt suszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Produkt **24** otrzymano z wydajnością 94%.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 10.39 (t, *J*=5.4Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 4.76 (q, *J*=6.8Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=8.6 i 4.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 9H), 3.01 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.42 (m, 5H), 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, *J*=7.3Hz, 3H), 0.80 (d, *J*=6.9Hz, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 174.24, 168.63, 167.30, 68.80, 59.82, 51.29, 38.77, 31.49, 31.03, 23.53, 20.18, 20.05, 18.88, 14.07, 12.87

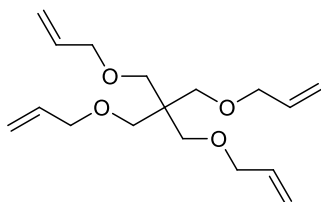
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla 187,1805; znalezione 187,1793 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla 158,1822; znalezione 158,1810 [M]⁻

Zawartość I⁻ = 0,001%; n_D20=1,4582

Tetra[(alliloksy)metylo]metan **33**



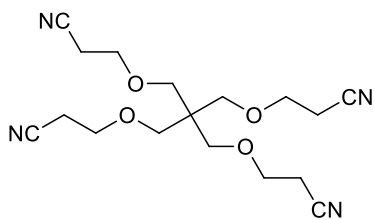
W kolbie kulistej zabezpieczonej przed dostępem wilgoci zawieszono 11,75 g (0,29 mola) NaH w 50 ml bezwodnego DMF. Do zawiesiny dodawano stopniowo 5,0 g (0,037 mola) pentaerytrytolu **32** cały czas mieszając w temperaturze pokojowej. Po około 0,5 h do alkoholanu wkroplono 22,4 g (0,185 mola) bromku allilu. Reakcję pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 15 godzin. Po tym czasie chłodząc mieszaninę



poreakcyjną rozłożono nadmiar NaH. Produkt ekstrahowano za pomocą heksanu (2×100 ml). Połączone warstwy organiczne suszono nad MgSO₄ i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 9,57 g (91% wydajności) czystego produktu **33** w postaci oleju.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 5.90 (m, 4H), 5.27 (m, 4H), 5.15 (m, 4H), 3.97 (m 8H), 3.49 (s, 8H)

Tetra[(2-cyanoetyloksy)metylo]metan **34**

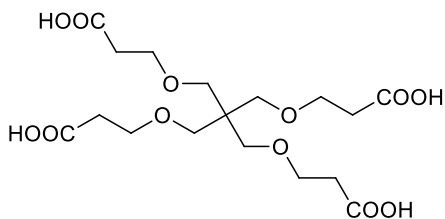


80 g (0,59 mola) pentaerytrytolu **32** zawieszono w 300 ml wody. Do mieszaniny dodano 20 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku tetra-*n*-butyloamoniowego, a następnie wdroplono 234 ml (3,57 mola) akrylonitrylu. Reakcję mieszano intensywnie przez noc w temperaturze pokojowej. Dolną warstwę, w której znajduje

się produkt oddzielono, a warstwę wodną ekstrahowano toluenem (2×150 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką oraz wodą i suszono nad MgSO₄. Przesącz zatężono, dodano 300 ml CH₂Cl₂ i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałego oleju oddestylowano produkt uboczny [O(CH₂CH₂CN)₂] pod zmniejszonym ciśnieniem (175°C, 10 Tr). Ewentualne barwne zanieczyszczenia usunięto sącząc pozostały surowy produkt rozpuszczony w CHCl₃ przez ciekłą warstwę żelu krzemionkowego. Produkt krystalizowano z mieszaniny H₂O:EtOH 9:1 w ilości 10 ml na 1 g oleju. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano produkt **34** w postaci białych kryształów o T_f: 44-46°C (lit.¹³² 44-46°C) w ilości 165 g (81% wydajności).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3.59 (t, *J*=6.0 Hz, 8H), 3.40 (s, 8H), 2.75 (t, *J*=5.9Hz, 8H)

Kwas 6,6-bis(4-karboxy-2-oksabutylo)-4,8-dioksaundekano-1,11-dikarboksylowy **35**



Do 165 g (0,47 mola) nitrilu **34** dodano 520 ml (5,7 mola) 34% kwasu solnego i prowadzono hydrolizę przez 4 godziny w temperaturze 75-80°C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ochłodzono i oddestylowano nadmiar kwasu pod zmniejszonym ciśnieniem.

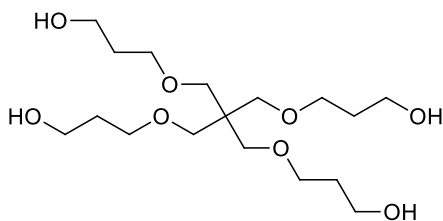
Do pozostałości dodano wody do uzyskania około 500 ml roztworu i prowadzono przez 48 godzin ekstrakcję ciągłą eterem dietylowym. Po zakończeniu ekstrakcji oddestylowano eter pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały surowy kwas rozpuszczono w acetonie (500 ml) i suszono nad bezwodnym MgSO₄.



Środek suszący odsączono przez ziemię krzemkową i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałe ciało stałe krystalizowano z acetonitrylu w ilości około 1,6 ml na 1 g kwasu. Powstałe kryształy kwasu odsączono i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano produkt **35** w postaci białego proszku o T_f 102-104°C (lit.¹³² 104-106°C) w ilości 189,22 g (95% wydajności).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 12.13 (s, 4H), 3.53 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 8H), 3.25 (s, 8H), 2.41 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 8H)

Tetra[(3-hydroksy-1-propyloksy)metylo]metan **36**

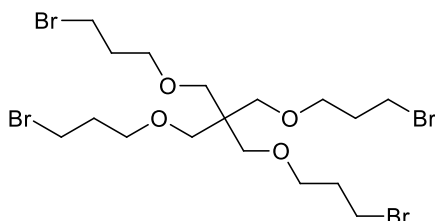


Do suchej i przemytej argonem kolby trójszyjnej wprowadzono 50 ml (0,5 mola) kompleksu boranu z siarczkiem dimetylu oraz 200 ml bezwodnego THF. Mieszaninę ogrzano do 50°C i powoli wkraplano roztwór 44,72 g (0,105 mola) kwasu **35** w 300 ml bezwodnego THF.

Po zakończeniu dodawania kwasu mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze 50°C przez 15 godzin. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną ochłodzono i wkraplano do niej 120 ml 25% NaOH. Produkt ekstrahowano za pomocą THF (2×100 ml). Połączone warstwy organiczne suszono za pomocą MgSO_4 , a pozostały rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 36.37 g produktu **36** w postaci oleju z wydajnością 94%, który użyto bez dalszego oczyszczania w kolejnym etapie.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 4.36 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 3.44 (dt, $J=6.5$ i 5.1Hz, 8H), 3.38 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 8H), 3.26 (s, 8H), 1.63 (m, $J=6.4\text{Hz}$, 8H)

Tetra[(3-bromo-1-propyloksy)metylo]metan **37**



50,65 g (0,136 mola) alkoholu **36** i 199,5 g (0,61 mola) CBr_4 rozpuszczono w 500 ml CH_2Cl_2 i ochłodzono do temperatury 0°C. Małymi porcjami dodawano 159,5 g (0,61 mola) trifenylfosfiny przez około 1-1,5 godziny utrzymując wyjściową temperaturę. Po dodaniu całej ilości PPh_3

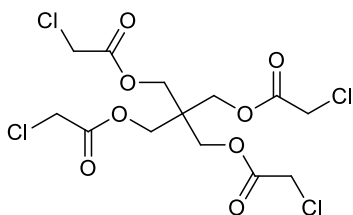
pozostawiono mieszaninę reakcyjną przez 15 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór po zatężeniu do około 250 ml wylano do 1000 ml heksanu, przy czym całość mieszano. Ochłodzoną mieszaninę przesączono przez ziemię krzemkową oddzielając stały tlenek trifenylfosfiny. Po zatężeniu wypada kolejna porcja tlenku trifenylfosfiny, którą także odsączono. Pozostały roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy bromek **37** oczyszczano za



pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę heksan:octan etylu 9:1 v/v. Otrzymano produkt w postaci jasnożółtego oleju z wydajnością 94%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.56 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 8H), 3.46 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 8H), 3.31 (s, 8H), 2.02 (m, $J=6.2\text{Hz}$, 8H)

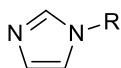
Tetrachlorooctan pentaerytrytolu 41



Do kolby kulistej wprowadzono 5 g (0,037 mola) pentaerytrytolu **32**, 14,5 g (0,153 mola) kwasu chlorooctowego, 50 ml toluenu oraz 0,2 ml stężonego H_2SO_4 . Do kolby podłączono aparat Deana-Starka i ogrzewano mieszaninę reakcyjną do wrzenia przez 3 godziny. Po tym czasie i ochłodzeniu układ zawartość kolby rozpuszczono w 150 ml octanu etylu i przemyto wodą (2×100 ml). Warstwę organiczną suszono nad MgSO_4 , a następnie oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej po zestaleniu krystalizowano dwukrotnie z etanolu otrzymując 14.8 g produktu o T_f 84-86°C po pierwszej krystalizacji i T_f 93-94°C po drugiej krystalizacji (lit.¹⁴⁴ 94-95°C) z wydajnością 87%.

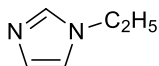
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 4.44 (s, 8H), 4.24 (s, 8H)

1-alkiloimidazole – przepis ogólny



Do suchej kolby kulistej zabezpieczonej przed dostępem wilgoci wprowadzono 8,4 g (22 mmol) NaH oraz 50 ml bezwodnego THF. Mieszając wdroplono powoli roztwór 13,62 g (20 mmol) imidazolu w 50 ml bezwodnego THF utrzymując temperaturę poniżej 5°C. Po wdropleniu całości roztworu mieszaninę pozostawiono na 3 h w łaźni lodowej, po czym dodano 1 mmol 1-bromoalkanu i pozostawiono na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Nadmiar NaH rozłożono metanolem i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (10:0 -> 9:1 v/v) otrzymując produkt w postaci oleju.

1-etyloimidazol 38a

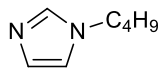


Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 14,16 g (20,80 mmol) imidazolu, 9,14 g (23,87 mmol) NaH oraz 22,67 g (20,80 mmol) 1-bromoetanu otrzymano 15,2 g produktu **38a** z wydajnością 76%.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.38 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (t, 1H), 3.88 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

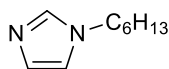
1-n-butyloimidazol 38b



Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 10,96 g (16,10 mmol) imidazolu, 7,095 g (17,71 mmol) NaH oraz 20,07 g (16,10 mmol) 1-bromobutanu otrzymano 17,1 g produktu **38b** z wydajnością 85%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.53 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.95 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

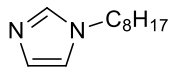
1-n-heksyloimidazol 38c



Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 8,94 g (13,13 mmol) imidazolu, 5,78 g (14,44 mmol) NaH oraz 21,69 g (13,13 mmol) 1-bromoheksanu otrzymano 18,5 g produktu **38c** z wydajnością 92%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.40 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.86 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.83 (m, 3H)

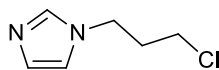
1-n-oktyloimidazol 38d



Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 7,55 g (11,10 mmol) imidazolu, 4,88 g (12,20 mmol) NaH oraz 21,42 g (11,10 mmol) 1-bromooktanu otrzymano 18,6 g produktu **38d** z wydajnością 92%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.51 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.28 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)

1-(3-chloro-n-propylo)imidazol 38e

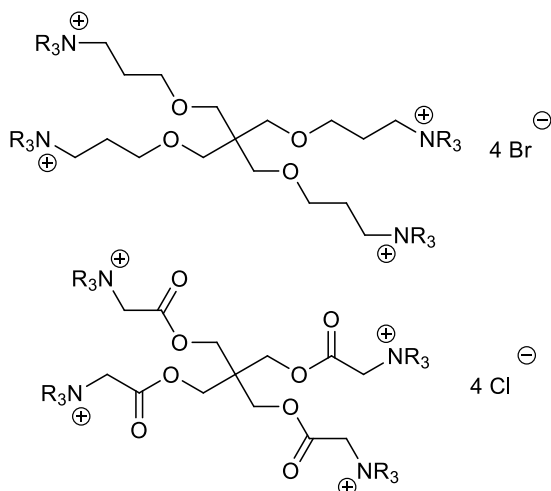


Stosując powyższą procedurę, wychodząc z 20,4 g (30,4 mmol) imidazolu, 13,2 g (33,0 mmol) NaH oraz 5 g (30,4 mmol) 1-bromo-3-chloropropanu otrzymano 15,2 g produktu **38e** z wydajnością 62%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.47 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.38 (t, 2H), 1.85 (m, 2H)

Sole halogenkowe czterokationowych pochodnych pentaerytrytolu – przepis ogólny

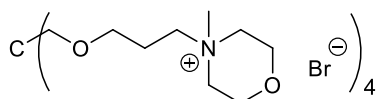
Uw. Reakcja prowadzona jest w atmosferze argonu.



Do kolby zawierającej 20 ml acetonitrylu dodano 10 mmol halogenku **37** lub **41** i 60 mmoli trzeciorzędowej aminy. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 48 godzin w temperaturze 60°C. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną ochłodzono i dodano 40 ml acetonu w celu wytrącenia produktu. Mieszaninę ochłodzono w łaźni z lodem, zdekantowano rozpuszczalnik, a pozostały produkt przemyto dwukrotnie acetonem.

Produkt suszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując odpowiednie sole bromkowe czterokationowych pochodnych pentaerytrytolu.

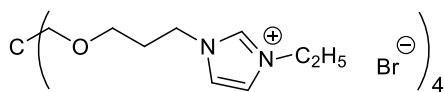
tetrabromek eterowej pochodnej tetra-*N*-metylomorfoliniowej pentaerytrytolu **39** – [PE4Mor_{1,3}][Br]₄



Wychodząc z 2 g (3,23 mmola) bromku **37** oraz 2 g (19,35 mmola) *N*-metylomorfoliny otrzymano sól **39** w postaci proszku z wydajnością 85%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.99 (bt, 16H), 3.62-3.37 (m, 30H), 3.15 (s, 12H), 2.05 (qt, 8H)

tetrabromek eterowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu **40a** – [PE4Im_{2,3}][Br]₄

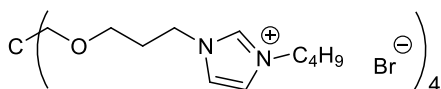


Wychodząc z 2 g (3,23 mmola) bromku **37** oraz 1,86 g (19,35 mmola) 1-etyloimidazolu **38a** otrzymano sól **40a** w postaci oleju z wydajnością 84%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 9.02 (s, 4H), 7.46 (d, *J*=2.0 Hz, 4H), 7.43 (d, *J*=2.0 Hz, 4H), 4.21 (t, *J*=7.2 Hz, 8H), 4.16 (q, *J*=7.4 Hz, 8H), 3.45 (t, *J*=6.0 Hz, 8H), 3.33 (s, 8H), 2.15 (s, 4H), 2.09 (m, 8H), 1.43 (t, *J*=7.3 Hz, 12H)



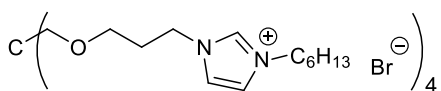
tetrabromek eterowej pochodnej tetra-*N*-*n*-butyloimidazoliowej pentaerytrytolu 40b – [PE4Im_{4,3}][Br]₄



Wychodząc z 3,38 g (5,45 mmola) bromku **37** oraz 2,98 g (24,00 mmola) 1-butylimidazolu **38b** otrzymano sól **40b** w postaci oleju z wydajnością 87%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 9.02 (s, 4H), 7.45 (d, *J*=2.0Hz, 4H), 7.43 (d, *J*=2.0 Hz, 4H), 4.21 (t, *J*=7.1Hz, 8H), 4.16 (q, *J*=7.4 Hz, 8H), 3.45 (t, *J*=6.0 Hz, 8H), 3.33 (s, 8H), 2.15 (s, 4H), 2.10 (m, 8H), 1.84 (m, 8H), 1.37 (m, 8H), 0.99 (m, 12H)

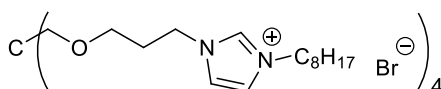
tetra-bromek eterowej pochodnej tetra-*N*-*n*-heksyloimidazoliowej pentaerytrytolu 40c – [PE4Im_{6,3}][Br]₄



Wychodząc z 3,05 g (4,92 mmola) bromku **37** oraz 3,30 g (21,68 mmola) 1-heksylimidazolu **38c** otrzymano sól **40c** w postaci oleju z wydajnością 91%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 9.01 (s, 4H), 7.45 (d, *J*=2.0Hz, 4H), 7.43 (d, *J*=2.0 Hz, 4H), 4.21 (t, *J*=7.1Hz, 8H), 4.15 (q, *J*=7.4 Hz, 8H), 3.45 (t, *J*=6.0 Hz, 8H), 3.33 (s, 8H), 2.15 (s, 4H), 2.10 (m, 8H), 1.84 (m, 8H), 1.36 (m, 32H), 1.00 (m, 12H)

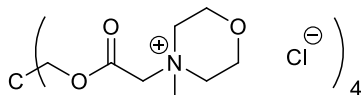
tetra-bromek eterowej pochodnej tetra-*N*-*n*-oktyloimidazoliowej pentaerytrytolu 40d – [PE4Im_{8,3}][Br]₄



Wychodząc z 2,89 g (4,66 mmola) bromku **37** oraz 3,70 g (20,52 mmola) 1-oktyloimidazolu **39c** otrzymano sól **40d** w postaci oleju z wydajnością 92%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 9.01 (s, 4H), 7.46 (d, *J*=2.0Hz, 4H), 7.43 (d, *J*=2.0 Hz, 4H), 4.21 (t, *J*=7.1Hz, 8H), 4.15 (q, *J*=7.4 Hz, 8H), 3.45 (t, *J*=6.0 Hz, 8H), 3.32 (s, 8H), 2.17 (s, 4H), 2.10 (m, 8H), 1.83 (m, 8H), 1.36 (m, 40H), 0.99 (m, 12H)

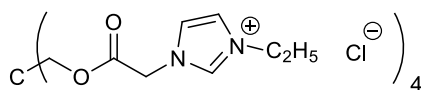
tetrachlorek estrowej pochodnej tetra-*N*-metylomorfoliniowej pentaerytrytolu 42 – [PE4Mor_{1,Ac}][Cl]₄



Wychodząc z 2 g (4.5 mmola) chlorku **41** oraz 2.3 g (22.7 mmola) *N*-metylomorfoliny otrzymano sól **42** w postaci proszku z wydajnością 88%.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ [ppm]: 4.53 (m, 8H), 4.35 (m, 8H), 4.03 (m, 16H), 3.69 (m, 16H), 3.40 (s, 12H)

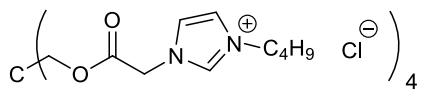
tetrachlorek estrowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu 43a – [PE4Im_{2,Ac}][Cl]₄



Wychodząc z 2 g (4.5 mmola) chlorku **41** oraz 2.61 g (27.2 mmola) 1-etyloimidazolu **38a** otrzymano sól **43a** w postaci oleju z wydajnością 86%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm]: 9.76 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 4H), 8.00 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 4H), 7.93 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 4H), 5.56 (s, 8H), 4.30 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 8H), 4.17 (s, 8H), 1.43 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 12H)

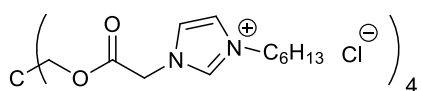
tetrachlorek estrowej pochodnej tetra-*N*-n-butyloimidazoliowej pentaerytrytolu 43b – [PE4Im_{4,Ac}][Cl]₄



Wychodząc z 2,31 g (5,22 mmola) chlorku **41** oraz 2,85 g (22,95 mmola) 1-n-butyloimidazolu **38b** otrzymano sól **43b** w postaci oleju z wydajnością 90%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm]: 9.75 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 4H), 8.00 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 4H), 7.93 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 4H), 5.57 (s, 8H), 4.30 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 8H), 4.17 (s, 8H), 1.79 (m, 8H), 1.26 (m, 8H), 0.91 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 12H)

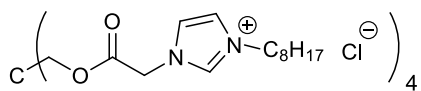
tetrachlorek estrowej pochodnej tetra-*N*-n-heksyloimidazoliowej pentaerytrytolu 43c – [PE4Im_{6,Ac}][Cl]₄



Wychodząc z 2,18 g (4,93 mmola) chlorku **41** oraz 3,30 g (21,68 mmola) 1-n-heksyloimidazolu **38c** otrzymano sól **43c** w postaci oleju z wydajnością 93%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm]: 9.74 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 4H), 8.00 (t, $J=1.8\text{ Hz}$, 4H), 7.93 (t, $J=1.8\text{ Hz}$, 4H), 5.57 (s, 8H), 4.30 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 8H), 4.17 (s, 8H), 1.80 (m, 8H), 1.26 (m, 24H), 0.90 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 12H)

tetrachlorek estrowej pochodnej tetra-*N*-n-oktyloimidazoliowej pentaerytrytolu 43d – [PE4Im_{8,Ac}][Cl]₄



Wychodząc z 2,06 g (4,66 mmola) chlorku **41** oraz 3,70 g (20,52 mmola) 1-n-



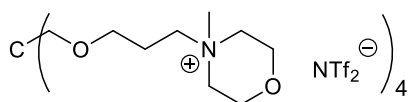
oktyloimidazolu **38d** otrzymano sól **43d** w postaci oleju z wydajnością 94%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.74 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 4H), 8.01 (t, $J=1.8\text{ Hz}$, 4H), 7.93 (t, $J=1.8\text{ Hz}$, 4H), 5.57 (s, 8H), 4.29 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 8H), 4.17 (s, 8H), 1.79 (m, 8H), 1.25 (m, 40H), 0.90 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 12H)

tetra-bis(trifluorometanosulfonylo)imidki czterokationowych pochodnych pentaerytrytolu - przepis ogólny

Do kolby zawierającej 10 mmol czterokationowej soli halogenkowej rozpuszczonej w jak najmniejszej ilości wody (5-15 ml) dodano roztwór 44 mmoli soli litowej bis(trifluorometanosulfonylo)imidku w 10 ml wody. Po dodaniu roztworu natychmiast wypada produkt w postaci bezbarwnego oleju. Mieszaninę pozostawiono na 24 godziny w temperaturze pokojowej cały czas mieszając. Wodę zdekantowano, a produkt rozpuszczono w dichlorometanie lub octanie etylu, przemyto kilkakrotnie wodą dejonizowaną i suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość suszono pod zmniejszonym ciśnieniem przez 48 godzin. Ciecze jonowe otrzymano z wydajnością 90-100%.

tetra-bis(trifluorometanosulfonylo)imidek eterowej pochodnej tetra-*N*-metylo-morfoliniowej pentaerytrytolu **44 – [PE4Mor_{1,3}][NTf₂]₄**



Wychodząc z 5,16 g (5,04 mmola) soli bromkowej **39** oraz 6,92 g (24,10 mmola) bis(trifluorometanosulfonylo) imidku litu otrzymano produkt **44** w postaci oleju

z wydajnością 100%.

^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 3.99 (bt, 16H), 3.62-3.37 (m, 30H), 3.15 (s, 12H), 2.05 (qt, 8H)

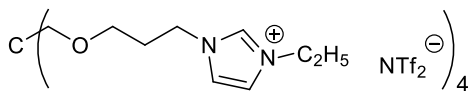
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 121.54, 118.34, 69.81, 68.13, 62.53, 60.29, 59.52, 46.29, 45.47, 22.12, 22.10

HRMS-ESI:

ES⁺ m/z : obliczone dla C₃₇H₇₆N₄O₄⁴⁺ 176,1410; znalezione 176,1384 [M]⁺

Zawartość Br = 0,020%

tetra-bis(trifluorometanosulfonyl)imidex eterowej pochodnej tetra-*N*-etylo-imidazoliowej pentaerytrytolu 45a – [PE4Im_{2,3}][NTf₂]₄



Wychodząc z 5,56 g (5,62 mmola) soli bromkowej **40a** oraz 7,00 g (24,38 mmola) bis(trifluorometanosulfonyl)imidku litu otrzymano produkt **45a**

w postaci oleju z wydajnością 100%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.39 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.44 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)

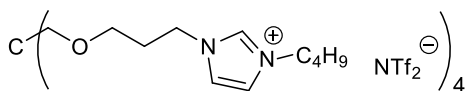
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 136.15, 122.96, 122.58, 121.54, 118.34, 69.69, 67.85, 67.47, 46.93, 45.32, 44.73, 29.89, 25.57, 15.45

HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₆₄N₈O₄⁴⁺ 171,1257; znalezione 171,1245 [M]⁺

Zawartość Br = 0,030%; n_D20=1,4485

tetra-bis(trifluorometanosulfonyl)imidex eterowej pochodnej tetra-*N*-butylo-imidazoliowej pentaerytrytolu 45b – [PE4Im_{4,3}][NTf₂]₄



Wychodząc z 6,09 g (5,45 mmola) soli bromkowej **40b** oraz 6,59 g (22,95 mmola) bis(trifluorometanosulfonyl)imidku litu otrzymano produkt w postaci

oleju z wydajnością 100%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.38 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.92 (m, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 136.44, 136.42, 123.04, 123.01, 122.91, 121.54, 118.34, 69.72, 68.65, 67.82, 49.12, 46.95, 46.93, 32.19, 31.78, 29.91, 29.86, 19.26, 13.68

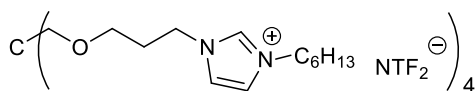
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₄₅H₈₀N₈O₄⁴⁺ 199,1570; znalezione 199,1598 [M]⁺

Zawartość Br = 0,040%; n_D20=1,4313



**tetra-bis(trifluorometanosulfonyl)imidex eterowej pochodnej tetra-*N*-n-
heksylo-imidazoliowej pentaerytrytolu 45c – [PE4Im_{6,3}][NTf₂]₄**



Wychodząc z 6,07 g (4,93 mmola) soli bromkowej **40c** oraz 6,72 g (23,41 mmola) bis(trifluorometylosulfonyl)imidku litu otrzymano produkt **45c**

w postaci oleju z wydajnością 100%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.38 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (p, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.27 (m, 6H), 0.88 (m, 3H)

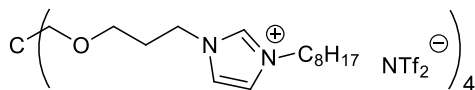
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 136.43, 136.40, 129.34, 123.03, 123.00, 122.90, 121.54, 118.34, 69.69, 69.47, 68.65, 67.79, 49.38, 46.94, 46.91, 32.70, 32.16, 30.98, 29.92, 29.86, 29.76, 25.62, 22.31, 14.21

HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₅₃H₉₆N₈O₄⁴⁺ 227,1883; znalezione 227,1904 [M]⁺

Zawartość Br = 0,03%; n_D20=1,4542

**tetra-bis(trifluorometylosulfonyl)imidex eterowej pochodnej tetra-*N*-n-
oktylo-imidazoliowej pentaerytrytolu 45d – [PE4Im_{8,3}][NTf₂]₄**



Wychodząc z 6,26 g (4,67 mmola) soli bromkowej **40d** oraz 5,90 g (20,55 mmola) bis(trifluorometylosulfonyl)imidku litu otrzymano produkt **45d**

w postaci oleju z wydajnością 100%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.18 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.30 (d, *J*=4.7 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.26 (m, 10H), 0.86 (t, *J*=6.6 Hz, 3H)

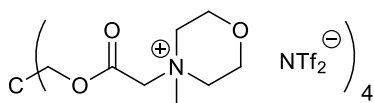
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 136.43, 136.40, 129.35, 128.65, 123.04, 123.00, 122.91, 121.54, 118.34, 69.66, 68.66, 67.81, 49.39, 46.93, 46.90, 39.47, 32.18, 31.60, 29.93, 29.87, 29.81, 28.93, 28.78, 25.98, 22.50, 14.36

HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₆₁H₁₁₂N₈O₄⁴⁺ 255,2196; znalezione 255,2148 [M]⁺

Zawartość Br = 0,030%; n_D20=1,4546

tetra-bis(trifluorometylosulfonylo)imidex estrowej pochodnej tetra-*N*-metylo-morfoliniowej pentaerytrytolu **46 – [PE4Mor_{1,Ac}][NTf₂]₄**



Wychodząc z 4,64 g (5,48 mmola) soli chlorkowej **42** oraz 6,92 g (24,10 mmola) bis(trifluorometylosulfonylo) imidku litu otrzymano produkt **46** w postaci oleju

z wydajnością 100%.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ [ppm]: 4.53 (m, 8H), 4.35 (m, 8H), 4.03 (m, 16H), 3.69 (m, 16H), 3.40 (s, 12H)

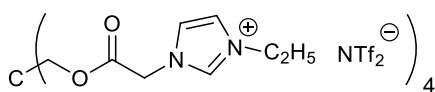
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 164.70, 164.66, 121.54, 118.34, 60.49, 60.18, 21.18, 14.51

HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₃H₆₀N₄O₁₂⁴⁺ 176,1047; znalezione 176,1039 [M]⁺

Zawartość Cl⁻ = 0,001%

tetra-bis(trifluorometylosulfonylo)imidex estrowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu **47a – [PE4Im_{2,Ac}][NTf₂]₄**



Wychodząc z 4,58 g (5,54 mmola) soli chlorkowej **43a** oraz 6,99 g (24,35 mmola) bis(trifluorometylosulfonylo) imidku litu otrzymano produkt **47a** w postaci oleju

z wydajnością 100%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.29 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)

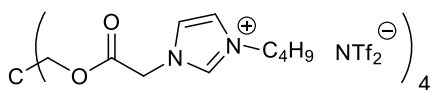
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 167.00, 166.95, 137.34, 137.31, 124.27, 122.48, 121.54, 118.34, 63.33, 60.19, 49.95, 44.94, 42.68, 21.13, 15.50, 14.45

HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₃H₄₈N₈O₈⁴⁺ 171,0893; znalezione 171,0918 [M]⁺

Zawartość Cl⁻ = 0,001%; n_{D20}=1,4515

tetra-bis(trifluorometylosulfonylo)imidex estrowej pochodnej tetra-*N*-butyloimidazoliowej pentaerytrytolu **47b – [PE4Im_{4,Ac}][NTf₂]₄**



Wychodząc z 4,90 g (5,22 mmola) soli chlorkowej **43b** oraz 6,59 g (24,23 mmola) bis(trifluorometylosulfonylo) imidku litu otrzymano produkt **47b** w postaci oleju

z wydajnością 100%.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.24 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

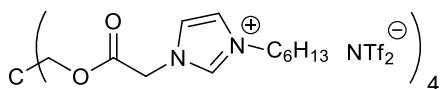
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 167.06, 167.03, 137.68, 137.65, 137.62, 124.35, 122.75, 121.54, 118.34, 115.14, 64.23, 63.51, 59.53, 55.32, 50.01, 49.98, 49.27, 49.25, 43.52, 31.82, 19.19, 13.64

HRMS-ESI:

ES⁺ m/z : obliczone dla $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_8^{4+}$ 199,1206; znalezione 199,1242 [M]⁺

Zawartość Cl⁻ = 0,001%; $n_{\text{D}20}=1,4536$

tetra-bis(trifluorometylosulfonylimidek estrowej pochodnej tetra-*N*-n- heksyloimidazoliowej pentaerytrytolu **47c** – [PE4Im_{6,Ac}][NTf₂]₄



Wychodząc z 5,18 g (4,93 mmola) soli chlorkowej **43c** oraz 6,22 g (21,67 mmola) bis(trifluorometylosulfonylo)imidku litu otrzymano produkt **47c**

w postaci oleju z wydajnością 100%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.87 (t, 3H)

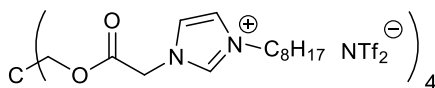
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 167.52, 137.65, 137.63, 137.60, 124.33, 122.75, 121.54, 118.34, 63.74, 63.57, 49.99, 49.52, 42.53, 41.45, 30.97, 29.83, 29.80, 29.78, 25.57, 22.33, 14.24

HRMS-ESI:

ES⁺ m/z : obliczone dla $\text{C}_{49}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_8^{4+}$ 227,1519; znalezione 227,1482 [M]⁺

Zawartość Cl⁻ = 0,001%; $n_{\text{D}20}=1,4563$

tetra-bis(trifluorometylosulfonylimidek estrowej pochodnej tetra-*N*-n- oktyloimidazoliowej pentaerytrytolu **47d** – [PE4Im_{8,Ac}][NTf₂]₄



Wychodząc z 5,43 g (4,67 mmola) soli chlorkowej **43d** oraz 5,90 g (20,55 mmola) bis(trifluorometylosulfonylo)imidku litu otrzymano produkt **47d**

w postaci oleju z wydajnością 100%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.87 (t, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 167.51, 167.07, 167.01, 137.65, 137.62, 124.32, 122.74, 121.54, 118.34, 63.79, 63.70, 63.53, 49.98, 49.52, 42.55, 41.43, 31.61, 29.89, 29.86, 29.83, 28.94, 28.77, 25.93, 22.50, 14.35

HRMS-ESI:

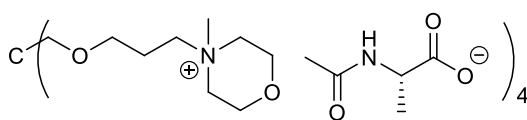
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₅₇H₉₆N₈O₈⁴⁺ 255,1832; znalezione 255,1814 [M]⁺

Zawartość Cl⁻ = 0,001%; n_{D20}=1,4570

***N*-acetylo-L-karboksylany czterokationowych pochodnych pentaerytrytolu – przepis ogólny**

Do kolby kulistej wprowadzono 0,4 mol *N*-acetylo-L-aminokwasu i rozpuszczono w 150 ml wody destylowanej. Następnie mieszając wkroplono wodny roztwór 0,1 mol wodorotlenku czterokationowej soli halogenkowej otrzymanego na drodze wymiany jonowej. Reakcję prowadzono przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowano wodę. Pozostałość rozpuszczono w suchym acetonie. Odsączono powstały osad, a z przesączu oddestylowano próżniowo rozpuszczalnik. Pozostałą ciecz jonową suszono przez 48 godzin w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 20 tor. Wydajności produktów wynosiły 90-95%.

tetra-*N*-acetylo-L-alaninian eterowej pochodnej tetra-*N*-metylomorfoliniowej pentaerytrytolu 48a – [PE4Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Ala]₄



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 8,36 g (8,16 mmola) soli bromkowej **39** oraz 4,28 g (32,64 mmola) *N*-acetylo-L-

alaniny **2a** otrzymano produkt **48a** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.45 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 6H), 3.74 (m, 1H), 3.52 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.34 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.13 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 174.31, 168.16, 136.90, 122.98, 122.52, 69.65, 68.01, 50.49, 46.90, 44.60, 29.93, 23.49, 19.85, 15.60

HRMS-ESI:

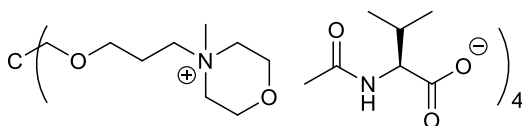
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₇₆N₄O₈⁴⁺ 176,1410; znalezione 176,1462 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃: 130,0510; znalezione 130,0424 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,054%; n_{D20}=1,4997



tetra-*N*-acetylo-L-walinian eterowej pochodnej tetra-*N*-metylomorfoliniowej pentaerytrytolu **48b – [PE4Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Val]₄**



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 7,66 g (7,48 mmola) soli bromkowej **39** oraz 4,76 g (29,90 mmola) *N*-acetylo-L-waliny

2b otrzymano produkt **48b** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.29 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 3.52 (m, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.34 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.78 (d, *J*=6.9, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.44, 168.67, 137.03, 122.99, 122.51, 69.61, 68.02, 59.78, 46.89, 44.57, 40.11, 39.77, 39.50, 31.40, 29.94, 23.52, 20.25, 18.82, 15.62

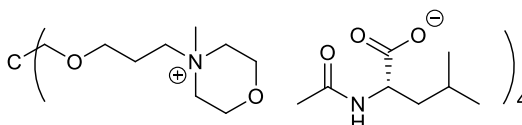
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₇₆N₄O₈⁴⁺ 176,1410; znalezione 176,1485 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃: 158,0823; znalezione 158,0821 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,076%; n_{D20}=1,4962

tetra-*N*-acetylo-L-leucynian eterowej pochodnej tetra-*N*-metylomorfoliniowej pentaerytrytolu **48c – [PE4Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Leu]₄**



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 7,35 g (7,17 mmola) soli bromkowej **39** oraz 4,97 g (28,69 mmola) *N*-acetylo-L-leucyny

2c otrzymano produkt **48c** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.37 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.93 (m, 5H), 3.50 (m, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.34 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.83 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 174.52, 168.28, 69.75, 68.22, 62.44, 60.36, 59.41, 53.39, 46.04, 43.14, 25.01, 23.79, 23.48, 22.84, 22.16

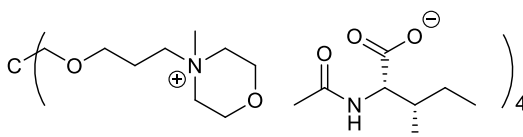
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₇₆N₄O₈⁴⁺ 176,1410; znalezione 176,1401 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0934 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,061%; n_{D20}=1,4899

tetra-*N*-acetylo-L-izoleucynian eterowej pochodnej tetra-*N*-metylo-morfoliniowej pentaerytrytolu 48d – [PE4Mor_{1,3}][*N*-Ac-L-Ile]₄



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 7,35 g (7,17 mmola) soli bromkowej **39** oraz 4,97 g (28,69 mmola) *N*-acetylo-L-izoleucyny **2d** otrzymano produkt

48d w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 7.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.50 (m, 8H), 3.34 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.80 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.76 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.17, 168.43, 69.74, 68.21, 62.44, 60.36, 59.40, 59.21, 46.01, 38.19, 25.47, 23.55, 22.16, 16.45, 12.45

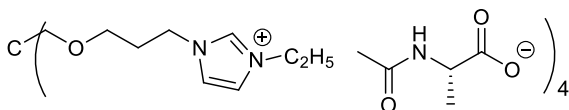
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₇₆N₄O₈⁴⁺ 176,1410; znalezione 176,1989 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0921 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,066%; n_D20=1,4983

tetra-*N*-acetylo-L-alaninian eterowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu 49a – [PE4Im_{2,3}][*N*-Ac-L-Ala]₄



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 8,33 g (8,29 mmola) soli bromkowej **40a** oraz 4,35 g (33,17 mmola) *N*-acetylo-L-alaniny **2a** otrzymano produkt **49a** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.75 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.76 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.42 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.13 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 174.66, 168.27, 136.96, 122.99, 122.51, 69.63, 68.02, 50.49, 46.90, 44.58, 31.14, 29.94, 23.44, 19.83, 15.60

HRMS-ESI:

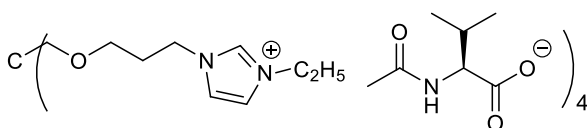
ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₆₄N₈O₄⁴⁺ 171,1257; znalezione 171,1234 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₅H₈NO₃: 130,0510; znalezione 130,0481 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,059%; n_D20=1,5025



tetra-*N*-acetylo-L-walinian eterowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu 49b – [PE4Im_{2,3}][*N*-Ac-L-Val]₄



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 7,62 g (7,59 mmola) soli bromkowej **40a** oraz 4,83 g (30,34 mmola)

N-acetylo-L-waliny **2b** otrzymano produkt **49b** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.80 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.82 (dd, *J*=8.3, 4.5 Hz, 1H), 3.38 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.42 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.78 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.57, 168.72, 137.03, 122.99, 122.50, 69.61, 68.02, 59.78, 46.89, 44.57, 31.39, 29.95, 23.50, 20.25, 18.80, 15.62

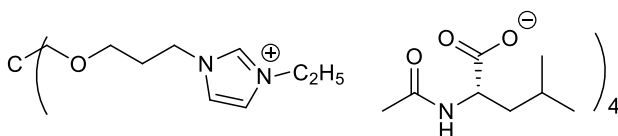
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₆₄N₈O₄⁴⁺ 171,1257; znalezione 171,1242 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₇H₁₂NO₃: 158,0823; znalezione 158,0855 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,051%; n_{D20}=1,4995

tetra-*N*-acetylo-L-leucynian eterowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu 49c – [PE4Im_{2,3}][*N*-Ac-L-Leu]₄



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 7,31 g (7,28 mmola) soli bromkowej **40a** oraz 5,04 g (29,10 mmola) *N*-acetylo-L-leucyny

2c otrzymano produkt **49c** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.80 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 3.38 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.09 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.42 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 0.82 (dd, *J*=6.5, 3.0 Hz, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 174.83, 168.32, 137.05, 129.35, 122.50, 69.61, 68.04, 53.44, 46.88, 44.56, 43.13, 31.15, 29.94, 25.01, 23.75, 23.43, 22.79, 15.63

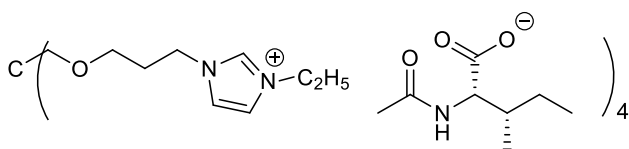
HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₆₄N₈O₄⁴⁺ 171,1257; znalezione 171,1214 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0964 [M]⁻

Zawartość Br⁻ = 0,084%; n_{D20}=1,4463

tetra-*N*-acetylo-L-izoleucynian eterowej pochodnej tetra-*N*-etyloimidazoliowej pentaerytrytolu **49d – [PE4Im_{2,3}][*N*-Ac-L-Ile]₄**



Stosując procedurę ogólną, wychodząc z 7,31 g (7,28 mmola) soli bromkowej **40a** oraz 5,04 g (29,10 mmola) *N*-

acetylo-L-izoleucyny **2d** otrzymano produkt **49d** w postaci oleju z wydajnością 95%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.87 (dd, *J*=8.2, 4.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.09 (s, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.79 (m, 7H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 173.48, 168.54, 136.98, 129.35, 122.98, 69.61, 68.02, 59.05, 46.89, 44.58, 38.08, 31.15, 29.95, 25.44, 23.46, 16.40, 15.61, 12.36

HRMS-ESI:

ES⁺ *m/z*: obliczone dla C₃₇H₆₄N₈O₄⁴⁺ 171,1257; znalezione 171,1242 [M]⁺

ES⁻ *m/z*: obliczone dla C₈H₁₄NO₃ 172,0979; znalezione 172,0968 [M]⁻

Zawartość Br = 0,114%; n_{D20}=1,5004

SUMMARY

The subject of this work is synthesis of novel compounds having the character of ionic liquids and examination of their properties. The first part of this doctoral dissertation includes literature introduction on the synthesis, properties and application of ionic liquids. The next part about the own research describes the methods of synthesis and the results of studies on different properties of the obtained compounds. A methodology has been developed for obtaining ionic liquids in which the cation is an imidazolium derivative and the anion is an *N*-acetylated amino acid. The 45 novel compounds have full spectral characteristics and their physicochemical properties, such as density, viscosity and refractive index have been measured. A methodology has been also developed for the synthesis of ionic liquids in which the cation and anion are derived from amino acids. Some of the ionic liquids described above have been used as phase transfer catalysts in *N*-alkylation and *C*-alkylation reactions. A method of synthesis of tetracationic ionic liquids has been also developed and 18 such derivatives have been synthesized. They have full spectral characteristics and their thermal properties have been measured using the TGA and DSC techniques. The last class of compounds obtained have been the ionic derivatives of an antifungal agent voriconazole that have demonstrated promising activity against multidrug resistant fungal strains.



DOROBEK NAUKOWY

Publikacje w czasopismach z listy JCR:

E. Szepiński, D. Martynow, P. Szweda, M. J. Milewska, S. Milewski, Voriconazole-based salts are active against multidrug-resistant human pathogenic yeasts, *Molecules*, **2019**, wysłane do redakcji (Q2, IF₂₀₁₈ 3.06)

Ł. Marcinkowski, M. Śmiechowski, **E. Szepiński**, A. Kloskowski, D. Warmińska, Interactions of *N*-alkyl-*N*-methylmorpholinium based ionic liquids with acetonitrile studied by density and velocity of sound measurements and molecular dynamics simulations, *J. Mol. Liq.*, **2019**, 284, 110875 (Q1, IF₂₀₁₈ 4.561), DOI 10.1016/j.molliq.2019.04.152)

Ł. Marcinkowski, **E. Szepiński**, M. J. Milewska, A. Kloskowski, Density, sound velocity, viscosity and refractive indices of new morpholinium ionic liquids with amino acid-based anions: Effect of temperature, alkyl chain length and anion, *J. Mol. Liq.*, **2019**, 284, 557–568 (Q1, IF₂₀₁₈ 4.561), DOI 10.1016/j.molliq.2019.04.026)

Ł. Marcinkowski, **E. Szepiński**, A. Kloskowski, J. Namieśnik, D. Warmińska, Solvation of ionic liquids based on *N*-alkyl-*N*-methylmorpholinium cations in *N,N*-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide – A volumetric and acoustic study, *J. Chem. Thermodyn.*, **2017**, 104, 91–101 (Q2, IF₂₀₁₈ 2.29), DOI 10.1016/j.jct.2016.09.023)

Konferencje naukowe:

Sesje posterowe:

E. Szepiński, D. Martynow, P. Szweda, M. J. Milewska, Voriconazole salts are active against voriconazole-resistant yeasts, 35th SMYTE: Small Meeting on Yeast Transport and Energetics, Nove Hradý (Czech Republic), 11–15 september 2019

E. Szepiński, P. Szweda, M. J. Milewska, *Synteza i aktywność biologiczna pochodnych worykonazolu o charakterze cieczy jonowych*, 59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Poznań, 19–23 września 2016

Ł. Marcinkowski, **E. Szepiński**, A. Kloskowski, M. J. Milewska, J. Namieśnik, *Analiza oddziaływania struktury chemicznej cieczy jonowych na bazie kationu morfoliniowego oraz anionów aminokwasowych na ich podstawowe parametry fizykochemiczne*, IX Sympozjum Czwartorzędowe Sole Amoniove I Obszary Ich Zastosowania, Poznań, 27–29 czerwca 2016

A. Nowatkowski, **E. Szepiński**, Ł. Marcinkowski, A. Kloskowski, M. J. Milewska, J. Namieśnik, *Analiza wpływu struktury cieczy jonowych na bazie kationu*



morfoliniowego oraz anionu aminokwasowego na ich podstawowe parametry fizykochemiczne, 58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Gdańsk, 21–25 września 2015

BIBLIOGRAFIA

- ¹ J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, Ch. L. Hussey, Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis, *Inorg. Chem.*, **1982**, 1263–1264
- ² P. Bonhote, A. P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Gratzel, Hydrophobic, Highly Conductive Ambient-Temperature Molten Salts, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168–1178
- ³ D. R. MacFarlane, J. Golding, S. Forsyth, M. Forsyth, G. B. Deacon, Low viscosity ionic liquids based on organic salts of the dicyanamide anion, *Chem. Commun.*, **2001**, 1430–1431
- ⁴ J. H. Davis, Jr., C. M. Gordon, C. Hilgers, P. Wasserscheid, Ionic Liquids in Synthesis, ed. P. Wasserscheid, and T. Welton, Wiley VCH, 2003, 7–41
- ⁵ A. Chapeaux, Extraction of alcohols from water using ionic liquids, rozprawa doktorska, University of Notre Dame, Notre Dame, 2009
- ⁶ J. M. Crosthwaite, M. J. Muldoon, J. K. Dixon, J. A. Anderson, J. F. Brennecke, Phase transition and decomposition temperatures, heat capacities and viscosities of pyridinium ionic liquids, *J. Chem. Therm.*, **2005**, *37*, 559–568
- ⁷ F. D'Anna, H. Q. N. Gunaratne, G. Lazzara, R. Noto, C. Rizzoa, K. R. Seddon, Solution and thermal behaviour of novel dicationic imidazolium ionic liquids, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5836–5846
- ⁸ H. L. Ngo, K. LeCompte, L. Hargens, A. B. McEwan, Thermal properties of imidazolium ionic liquids, *Thermochim. Acta*, **2000**, *357-358*, 97–102
- ⁹ B. K. M. Chan, N. H. Chang, M. R. Grimmett, The synthesis and thermolysis of imidazole quaternary salts, *Aust. J. Chem.*, **1977**, *30*, 2005–2013
- ¹⁰ A. J. Carmichael, K. R. Seddon, Polarity study of some 1-alkyl-3-methylimidazolium ambient-temperature ionic liquids with the solvatochromic dye, Nile Red, *J. Phys. Org. Chem.*, **2000**, *13*, 591–595
- ¹¹ F. H. Hurley, T. P. Wier, Electrodeposition of Metals from Fused Quaternary Ammonium Salts, *J. Electrochem. Soc.* **1951**, *98*, 203–206
- ¹² Y. Ito, T. Nohira, Non-conventional electrolytes for electrochemical applications, *Electrochim. Acta*, **2000**, *45*, 2611–2622
- ¹³ J. Ranke, K. Mölter, F. Stock, U. Bottin-Weber, J. Poczobutt, J. Hoffmann, B. Ondruschka, J. Filser, B. Jastrorff, Biological effects of imidazolium ionic liquids with varying chain lengths in acute *Vibrio fischeri* and WST-1 cell viability assays, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **2004**, *58*, 396–404
- ¹⁴ B. Jastrorff, R. Störmann, J. Ranke, K. Mölter, F. Stock, B. Oberheitmann, W. Hoffmann, J. Hoffmann, M. Nuchter, B. Ondruschka, J. Filser, How hazardous are ionic liquids? Structure – activity relationships and biological testing as important elements for sustainability evaluation, *Green Chem.*, **2003**, *5*, 136–142
- ¹⁵ J. Kärkkäinen, Preparation and characterization of some ionic liquids and their use in the dimerization reaction of 2-methylpropene, *OULU*, **2007**, 18–43
- ¹⁶ P. Wasserscheid, W. Keim, Ionic Liquids-New "Solutions" for Transition Metal Catalysis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772–3789



-
- ¹⁷ C. Pretti, M. Renzi, S. E. Focardi, A. Giovani, G. Monni, B. Melai, S. Rajamani, C. Chiappe, Acute toxicity and biodegradability of *N*-alkyl-*N*-methylmorpholinium and *N*-alkyl-DABCO based ionic liquids, *Ecotox. Environ. Safe.*, **74**, **2011**, 748–753
- ¹⁸ S. Steudte, S. Bemowsky, M. Mahrova, U. Bottin-Weber, E. Tojo-Suarez, P. Stepnowski, S. Stolte, Toxicity and biodegradability of dicationic ionic liquids, *RSC Adv.*, **2014**, **4**, 5198–5205
- ¹⁹ C. G. Ginkel, Biodegradability of Surfactants, ed. D. R. Karasa, M. R. Porter, Springer Netherlands, Dordrecht, 1995, 183–203
- ²⁰ OECD Guideline for testing of chemicals, Ready Biodegradability, OECD, 1992, 32–40
- ²¹ N. Gathergood, M. T. Garcia, P. J. Scammells, Biodegradable ionic liquids: Part I. Concept, preliminary targets and evaluation, *Green Chem.*, **2004**, **6**, 166–175
- ²² D. F. Evans, A. Yamouchi, G. J. Wei, V. A. Bloomfield, Micelle size in ethylammonium nitrate as determined by classical and quasi-elastic light scattering, *J. Phys. Chem.*, **1983**, **87**, 3537–3541
- ²³ A. A. Fannin, D. A. Floreani, L. A. King, J. S. Landers, B. J. Piersma, D. J. Stech, R. L. Vaughn, J. S. Wilkes, J. L. Williams, Properties of 1,3-dialkylimidazolium chloride-aluminum chloride ionic liquids. 2. Phase transitions, densities, electrical conductivities, and viscosities, *J. Phys. Chem.*, **1984**, **88**, 2614–2621
- ²⁴ K. R. Seddon, C. Hardacre, B. J. McAuley, Catalyst comprising indium salt and organic ionic liquid and process for Friedel-Crafts reactions, WO 2003028883, 2003
- ²⁵ J. Fuller, R. T. Carlin, H. C. De Long, D. Haworth, Structure of 1-ethyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: model for room temperature molten salts, *Chem. Commun.*, **1994**, 299–300
- ²⁶ J. Westman, Preparation and use of ionic liquids in microwave-assisted chemical transformations, WO0072956, 2002
- ²⁷ V. V. Namboodiri, R. S. Varma, An improved preparation of 1,3-dialkylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquids using microwaves, *Tetrahedron Lett*, **2002**, **43**, 5381–5383
- ²⁸ A. König, P. Wasserscheid, Ultra purification of Ionic Liquids by Melt Crystallisation, *BIWIC*, **2006**, 79–84
- ²⁹ W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, Purification of laboratory chemicals, Butterworth-Heinemann, 4th Ed., 1997, 54–60
- ³⁰ L. Cammarata, S. G. Kazarian, P. A. Salter, T. Welton, Molecular states of water in room temperature ionic liquids, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, **3**, 5192–5200
- ³¹ A. Stark, J. Ranke, P. Behrend, A. Müller, B. Jastroff, B. Ondruschka, Purity Check Methods for Ionic Liquids, Green solvents for synthesis, Bruchsal, Germany, 2004 poster
- ³² P. A. Bruttel, R. Schlink, Water determination by Karl Fischer Titration. Metrohm Monograph, Metrohm Ltd., 2006, 4–25
- ³³ K. R. Sheldon, A. Stark, M. J. Torres, Influence of chloride, water, and organic solvents on the physical properties of ionic liquids, **2009**, **72**, 2275–2287
- ³⁴ A. König, M. Stepanski, A. Kuszlik, P. Keil, C. Weller, Ultra-purification of ionic liquids by melt crystallization, *Chem. Eng. Res. Des.*, **2008**, **86**, 775–780
- ³⁵ W. Bao, Z. Wang, Y. Li, Synthesis of Chiral Ionic Liquids from Natural Amino Acids, *J. Org. Chem.*, **2003**, **68**, 591–593

- ³⁶ D. W. Fang, W. Guan, J. Tong, Z. W. Wang, J. Z. Yang, Study on Physicochemical Properties of Ionic Liquids Based on Alanine [C_nmim][Ala] (n = 2,3,4,5,6), *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 7499–7505
- ³⁷ H. Ohno, K. Fukumoto, Amino Acid Ionic Liquids, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1122–1129
- ³⁸ L. Crowhurst, N. L. Lancaster, J. M. P. Arlandis, T. Welton, Manipulating Solute Nucleophilicity with Room Temperature Ionic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 11549–11555
- ³⁹ S. N. Baker, G. A. Baker, F. V. Bright, Temperature-dependent microscopic solvent properties of 'dry' and 'wet' 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: correlation with E_T(30) and Kamlet–Taft polarity scales, *Green Chem.*, **2002**, 4, 165–169
- ⁴⁰ K. Fukumoto, H. Ohno, Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids, *Chem. Commun.*, **2006**, 3081–3083
- ⁴¹ M. J. Earle, K. R. Seddon, Ionic liquids. Green solvents for the future, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1391–1398
- ⁴² X. Lv, Z. Wang, W. Bao, Cu catalyzed C–N bond forming reactions between aryl/heteroaryl bromides and imidazoles in [Bmim]BF₄, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4756–4761
- ⁴³ A. Biffis, P. Centomo, A. D. Zotto, M. Zecca, Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 2249–2295
- ⁴⁴ J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, Marc Lemaire, Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359–1469
- ⁴⁵ L. Xu, W. Chen, J. Xiao, Heck Reaction in Ionic Liquids and the in Situ Identification of N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium, *Organometallics*, **2000**, 19, 1123–1127
- ⁴⁶ Z. Wang, W. Bao, Y. Jiang, L-Proline promoted Ullmann-type reaction of vinyl bromides with imidazoles in ionic liquids, *Chem. Commun.*, **2005**, 2849–2851
- ⁴⁷ L. Liu, M. Frohn, N. Xi, C. Dominguez, R. Hungate, P. J. Reider, A Soluble Base for the Copper-Catalyzed Imidazole N-Arylations with Aryl Halides, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10135–10138
- ⁴⁸ X. Lv, Z. Wang, W. Bao, Cu catalyzed C–N bond forming reactions between aryl/heteroaryl bromides and imidazoles in [Bmim]BF₄, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4756–4761
- ⁴⁹ J. Cheng, L. Tang, J. Xuc, An Economical, Green Pathway to Biaryls: Palladium Nanoparticles Catalyzed Ullmann Reaction in Ionic Liquid/ Supercritical Carbon Dioxide System, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 3275–3286
- ⁵⁰ M. Freemantle, Designer solvents, *Chem. Eng. News*, **1998**, 76, 32–37
- ⁵¹ A. Elangovan, Y. H. Wang, T. I. Ho, Sonogashira Coupling Reaction with Diminished Homocoupling, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1841–1844
- ⁵² A. S. Reddy, K. K. Laali, Sonogashira Cross-Coupling in a Designer Ionic Liquid (IL) Without Copper, External Base, or Additive, and with Recycling and Reuse of the IL, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 4807–4810
- ⁵³ F. Boudier, Regulating impurities in pharmaceutical products: a tolerability of risk approach?, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, **2008**, 1, 241–250



-
- ⁵⁴ V. Kumar, S. V. Malhotra, Synthesis of nucleoside-based antiviral drugs in ionic liquids, *Biorganic Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 5640–5642
- ⁵⁵ M. J. Earle, P. B. McCormac and K. R. Seddon, The first high yield green route to a pharmaceutical in a room temperature ionic liquid, *Green Chem.*, **2000**, *2*, 261–262
- ⁵⁶ H. L. Ngo, A. Hu, W. Lin, Catalytic asymmetric hydrogenation of aromatic ketones in room temperature ionic liquids, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 595–597
- ⁵⁷ H. Wang, G. Gurau, S. P. Kelley, A. S. Meyerson, R. D. Rogers, Hydrophobic vs. hydrophilic ionic liquid separations strategies in support of continuous pharmaceutical manufacturing, *RSV Adv.*, **2013**, *3*, 10019–10026
- ⁵⁸ A. A. Lapkin, P. K. Plucinski, M. Cutler, Comparative Assessment of Technologies for Extraction of Artemisinin, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1653–1664
- ⁵⁹ B. S. Sekhon, Ionic liquids: Pharmaceutical and biotechnological applications, *Asian J. Pharm. Biol. Res.*, **2011**, *1*, 395–411
- ⁶⁰ V. Kumar, S. V. Malhotra, Ionic Liquids as Pharmaceutical Salts: A Historical Perspective, w *Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics, and Biotechnology*, ed. S. V. Malhotra, ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, DC, 2010, 1–12
- ⁶¹ I. M. Marrucho, L. C. Branco, L. P. N. Rebelo, Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications, *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2014**, *5*, 527–546
- ⁶² W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodriguez, The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1429–1436
- ⁶³ K. Bica, C. Rijksen, M. Nieuwenhuyzen, In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 2011–2017
- ⁶⁴ O. A. Cojocaru, K. Bica, G. Gurau, A. Narita, P. D. McCrary, J. L. Shamshina, P. S. Barber, R. D. Rogers, Prodrug ionic liquids: functionalizing neutral active pharmaceutical ingredients to take advantage of the ionic liquid form, *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 559–563
- ⁶⁵ T. D. Ho, C. Zhang, L. W. Hantao, J. L. Anderson, Ionic Liquids in Analytical Chemistry: Fundamentals, Advances, and Perspectives, *Anal. Chem.*, **2014**, *86*, 262–285
- ⁶⁶ P. Stepnowski, E. Synak, S. Szafranek, Z. Kaczyński, *Techniki Separacyjne*, Wydawnictwo UG, Gdańsk, 2010
- ⁶⁷ M. A. Jeannot, F. F. Cantwell, Solvent Microextraction into a Single Drop, *Anal. Chem.*, **1996**, *68*, 2236–2240
- ⁶⁸ X. Wen, Q. Deng, J. Guo, Ionic liquid-based single drop microextraction of ultra-trace copper in food and water samples before spectrophotometric determination, *J. Spectrochim. Acta*, **2011**, *79*, 1941–1945
- ⁶⁹ M. Rahmani, M. Kaykhaii, Determination of methylcyclopentadienyl-manganese tricarbonyl in gasoline and water via ionic-liquid headspace single drop microextraction and electrothermal atomic absorption spectrometry, *Microchim. Acta*, **2011**, *174*, 413–419
- ⁷⁰ A. Zgoła-Grześkowiak, T. Grześkowiak, Dispersive liquid-liquid microextraction, *Trends In Analytical Chemistry*, **2011**, *30*, 1382–1399
- ⁷¹ C. Yao, J. L. Anderson, Dispersive liquid-liquid microextraction using an in situ metathesis reaction to form an ionic liquid extraction phase for the preconcentration of aromatic compounds from water, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2009**, *395*, 1491–1502

-
- ⁷² R. Abo N. A. Kummer, B. Merkel, Optimized photodegradation of Bisphenol A in water using ZnO, TiO₂ and SnO₂ photocatalysts under UV radiation as a decontamination procedure, *Drinking Water Engineering and Science*, **2016**, 9, 27–35
- ⁷³ M. Amjadi, A. Samadi, Modified ionic liquid-coated nanometer TiO₂ as a new solid phase extraction sorbent for preconcentration of trace nickel, *Colloids Surf. A*, **2013**, 434, 171–198
- ⁷⁴ T. D. Ho, H. Yu, W. T. S. Cole, J. L. Anderson, Ultraviolet Photoinitiated On-fiber Copolymerization of Ionic Liquid Sorbent Coatings for Headspace and Direct Immersion Solid-Phase Microextraction, *Anal. Chem.*, **2012**, 84, 9520–9528
- ⁷⁵ P. Twu, Q. Zhao, W. R. Pitner, W. E. Cree, G. A. Baker, J. L. Anderson, Evaluating the solvation properties of functionalized ionic liquids with varied cation/anion composition using the solvation parameter model, *J. Chromatogr. A*, **2011**, 1218, 5311–5318
- ⁷⁶ G. R. Mallavarapu, K. V. Syamasundar, S. Ramesh, B. R. Rajeswara Rao, Constituents of South Indian Vetiver Oils, *Nat. Prod. Commun.*, **2012**, 7, 223–225
- ⁷⁷ C. Cagliero, C. Bicchi, C. Cordero, E. Liberto, B. Sgorbini, P. Rubiolo, Room temperature ionic liquids: New GC stationary phases with a novel selectivity for flavor and fragrance analyses, *J. Chromatogr. A*, **2012**, 1268, 130–138
- ⁷⁸ H. Qiu, M. Takafuji, X. Liu, S. Jiang, H. Ihara, Investigation of π - π and ion-dipole interactions on 1-allyl-3-butylimidazolium ionic liquid-modified silica stationary phase in reversed-phase liquid chromatography, *J. Chromatogr. A*, **2010**, 1217, 5190–5196
- ⁷⁹ W. Bi, M. Tian, K. H. Row, Chiral separation and determination of ofloxacin enantiomers by ionic liquid-assisted ligand-exchange chromatography, *Analyst*, **2011**, 136, 379–387
- ⁸⁰ A. Zając, R. Kukawka, A. Pawłowska-Zygarowicz, O. Stolarska, M. Śmiglak, Ionic liquids as bioactive chemical tools for use in agriculture and the preservation of agricultural products, *Green Chem.*, **2018**, 20, 4764–4789
- ⁸¹ A. Piotrowska, A. Syguda, D. Wyrwas, Ł. Chrzanowski, H. J. Heipieper, Toxicity evaluation of selected ammonium-based ionic liquids forms with MCPP and dicamba moieties on *Pseudomonas putida*, *Chemosphere*, **2017**, 167, 114–119
- ⁸² J. H. Davis, K. J. Forrester, T. Merrigan, Novel organic ionic liquids (OILs) incorporating cations derived from the antifungal drug miconazole, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8955–8958
- ⁸³ K. Czernak, R. Gwiadowski, K. Marcinkowska, J. Pernak, Dicationic triazolium ionic liquids with herbicidal properties, *Chem. Pap.*, **2019**, 1–11
- ⁸⁴ B. Yoo, B. Jing, S. E. Jones, G. A. Lamberti, Y. Zhu, J. K. Shah, E. J. Maginn, Molecular mechanisms of ionic liquid cytotoxicity probed by an integrated experimental and computational approach, *Sci. Rep.*, **2016**, 6, 19889
- ⁸⁵ M. T. Garcia, I. Ribosa, L. Perez, A. Manresa, F. Comelles, Aggregation Behavior and Antimicrobial Activity of Ester-Functionalized Imidazolium- and Pyridinium-Based Ionic Liquids in Aqueous Solution, *Langmuir*, **2013**, 29, 2536–2545
- ⁸⁶ K. Bica, L. R. Cooke, P. Nugent, C. Rijksen, R. D. Rogers, Toxic on purpose: ionic fungicides as combinatorial crop protecting agents, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2344–2346
- ⁸⁷ R. Kukawka, P. Czerwoniec, P. Lewandowski, H. Pospieszny, M. Śmiglak, New ionic liquids based on systemic acquired resistance inducers combined with the phytotoxicity reducing cholinium cation, *New J. Chem.*, **2018**, 42, 11984–11990



- ⁸⁸ F. D'Anna, R. Noto, Di- and Tricationic Organic Salts: An overview of Their Properties and Applications, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *20*, 4201–4223
- ⁸⁹ J. L. Anderson, R. Ding, A. Ellern, D. W. Armstrong, Structure and Properties of High Stability Geminal Dicationic Ionic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 593–604
- ⁹⁰ Z. Zeng, B. S. Philips, J. Xiao, J. M. Shreeve, Polyfluoroalkyl, Polyethylene Glycol, 1,4-Bismethylenebenzene, or 1,4-Bismethylene-2,3,5,6-Tetrafluorobenzene Bridged Functionalized Dicationic Ionic Liquids: Synthesis and Properties as High Temperature Lubricants, *Chem. Mater.*, **2008**, *20*, 2719–2726
- ⁹¹ P. Brown, C. P. Butts, J. Eastoe, E. P. Hernandez, F. L. de Araujo Machado, R. J. de Oliveira, Dication magnetic ionic liquids with tuneable heteroanions, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2765–2767
- ⁹² T. Payagala, J. Huang, Z. S. Breitbach, P. S. Sharma, D. W. Armstrong, Unsymmetrical Dicationic Ionic Liquids: Manipulation of Physicochemical Properties Using Specific Structural Architectures, *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 5848–5850
- ⁹³ J. Pernak, A. Skrzypczak, G. Lota, E. Frackowiak, Synthesis and Properties of Trigeminal Tricationic Ionic Liquids, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 3106–3112
- ⁹⁴ P. S. Sharma, T. Payagala, E. Wanigasekara, A. B. Wijeratne, J. Huang, D.W. Armstrong, Trigonal Tricationic Ionic Liquids: Molecular Engineering of Trications to Control Physicochemical Properties, *Chem. Mater.*, **2008**, *20*, 4182–4184
- ⁹⁵ J. L. Anderson, D. W. Armstrong, High-Stability Ionic Liquids. A New Class of Stationary Phases for Gas Chromatography, *Anal. Chem.*, **2003**, *75*, 4851–4858
- ⁹⁶ J. An, L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, Applications of High-Temperature Aqueous Media for Synthetic Organic Reactions, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2505–2511
- ⁹⁷ X. Han, D. W. Armstrong, Using Geminal Dicationic Ionic Liquids as Solvents for High-Temperature Organic Reactions, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4205–4208
- ⁹⁸ D. Fang, J. Yang, Ch. Jiao, Dicationic Ionic Liquids as Environmentally Benign Catalysts for Biodiesel Synthesis, *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 42–47
- ⁹⁹ F. Karadas, M. Atilhan, S. Aparicio, Review on the Use of Ionic Liquids (ILs) As Alternative Fluids for CO₂ Capture and Natural Gas Sweetening. *Energy Fuels*, **2010**, *24*, 5817–5828
- ¹⁰⁰ D. M. D'Alessandro, B. Smit, J. R. Long, Carbon Dioxide Capture: Prospects for New Materials, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6058–6082
- ¹⁰¹ S. D. Hojniak, A. L. Khan, O. Hollóczki, B. Kirchner, I. F. J. Vankelecom, W. Dehaen, K. Binnemans, Separation of Carbon Dioxide from Nitrogen or Methane by Supported Ionic Liquid Membranes (SILMs): Influence of the Cation Charge of the Ionic Liquid, *J. Phys. Chem.*, **2013**, *117B*, 15131–15140
- ¹⁰² E. E. Hackman, Toxic Organic Chemicals, Noyes Data Corp., 1978, 111
- ¹⁰³ Q. Liu, F. van Rantwijk, R. A Sheldon, Synthesis and application of dicationic ionic liquids, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2006**, *81*, 401–405
- ¹⁰⁴ K. Matsumoto, R. J. Hagiwara, Structural characteristics of alkylimidazolium-based salts containing fluoroanions, *Fluorine Chem.*, **2007**, *128*, 317–331
- ¹⁰⁵ J-Ch. Chang, W-Y. Ho, I-W. Sun, Y-L. Tung, M-Ch. Tsui, T-Y. Wu, S-S. Liang, Synthesis and characterization of dicationic ionic liquids that contain both hydrophilic and hydrophobic anions, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6150–6155

-
- ¹⁰⁶ M. A. Aboudzadeh, M. E. Munˆoz, A. Santamarı´a, D. Mecerreyes, New supramolecular ionic networks based on citric acid and geminal dicationic ionic liquids, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 8677–8682
- ¹⁰⁷ M. Espino, M. Fernandez, F. J. V. Gomez, M. F. Silva, Natural designer solvents for greening analytical chemistry, *Trends Anal. Chem.*, **2016**, 76, 126–136
- ¹⁰⁸ N. Adawiyah, M. Moniruzzaman, S. Hawatulaila, M. Goto, Ionic liquids as a potential tool for drug delivery systems, *Med. Chem. Comm.*, **2016**, 7, 1881–1897
- ¹⁰⁹ K. Eller, E. Henkes, R. Rossbacher, H. Höke, "Amines, Aliphatic". Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2005, Weinheim: Wiley-VCH
- ¹¹⁰ M. Bystrzanowska, F. Pena-Periera, Ł. Marcinkowski, M. Tobiszewski, How green are ionic liquids? – A multicriteria decision analysis approach, *Ecotox. Environ. Safe.*, **2019**, 15, 455–458
- ¹¹¹ F. D'Anna, R. Noto, Di- and Tricationic Organic Salts: An Overview of Their Properties and Applications, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 4201–4223
- ¹¹² Ł. Marcinkowski, E. Szepiński, M. J. Milewska, A. Kloskowski, Density, sound velocity, viscosity, and refractive index of new morpholinium ionic liquids with amino acid-based anions: Effect of temperature, alkyl chain length, and anion, *J. Mol. Liq.*, **2019**, 284, 557–568
- ¹¹³ K. Shinoda, T. Nagakawa, B. I. Tamamushi, T. Isemura, Colloidal Surfactants. Some Physicochemical Properties, Academic Press, Inc., K. Shinoda, 1963, 57
- ¹¹⁴ D. Gutman, M. Ashkar, Preparation of N-(3-halopropyl)iminostilbene and its conversion to opipramol, WO 96/15113, 1996
- ¹¹⁵ A. Ghanizadeh, A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Desipramine for Treating ADHD, *Curr. Drug Saf.*, **2013**, 8, 169–174
- ¹¹⁶ C. Wang, J. Li, S. Cai, Z. Ning, D. Zhao, Q. Zhang, J. H. Su, Performance improvement of dye-sensitizing solar cel by semi-rigid triarylamine-based donors, *Dyes Pigm.*, **2012**, 94, 40–48
- ¹¹⁷ P. Saxena, Y. Singh, P. Jain, Thermodynamic Parameters of Quaternary Ammonium Salts TMAC, TEAB, TBAB and TBAI in Aqueous and Methanolic Solutions at 298.16K, 303.16K, 308.16K and 313.16K by Conductivity Measurements, *Int. J. Eng. Sci.*, **2018**, 8, 18213–18217
- ¹¹⁸ J. Yang, C. Jiang, Y. Zhang, R. Yang, W. Yang, Q. Hou, Y. Cao, High-Efficiency Saturated Red Emitting Polymers Derived from Fluorene and Naphthoselenadiazole, *Macromolecules*, **2004**, 37, 1211–1218
- ¹¹⁹ A. Lupp, N. Lucas, M. Tralls, U. Fuchs, M. Danz, Effects of different mitogens on intrasplenic liver tissue transplants in comparison to orthotopic liver, *Exp. Toxicol. Pathol.*, **2003**, 54, 449–465
- ¹²⁰ J. Yang, C. Jiang, Y. Zhang, R. Yang, W. Yang, Q. Hou, Y. Cao, High-Efficiency Saturated Red Emitting Polymers Derived from Fluorene and Naphthoselenadiazole, *Macromolecules*, **2004**, 37, 1211–1218
- ¹²¹ Z.-B. Gu, H.-X. Lin, Y.-M. Cui, M.-J. Li, Z.-S. Hao, Synthesis and characterization of 2',7'-diarylspiro[cyclopentane-1,9'-fluorene] derivatives, *Monats. Chem.*, **2015**, 146, 1519–1527
- ¹²² 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, Sulfasalazine in ionic liquid form with improved solubility and exposure, *Med. Chem. Commun.*, **2015**, 6, 1837–1841
- ¹²³ J. H. Seo, D. G. Shin, Method for producing silver lactate, KR 101556342B1, 2014

- ¹²⁴ R. Dorta, L. Shimon, D. Milstein, Rhodium complexes with chiral counterions: Achiral catalysts in chiral matrices, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 751–758
- ¹²⁵ Y. Nakagawara, K. Kikukawa, M. Takagi, T. Matsuda, Preparation and the Properties of π -Allylic Palladium(II) Complexes of Amino Acid, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 2748–2750
- ¹²⁶ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard-3rd edition, in: CLSI Document M27-A3, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, USA, 2008
- ¹²⁷ M. Galli, C. J. Fletcher, M. del Pozo, S. M. Goldup, Scalable anti-Markovnikov hydrobromination of aliphatic and aromatic olefins, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 5622–5626
- ¹²⁸ H. C. Brown, C. F. Lane, Base-induced reaction of organoboranes with bromine. Convenient procedure for the anti-Markovnikov hydrobromination of terminal olefins via hydroboration-bromination, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 6660–6661
- ¹²⁹ G. Zweifel, H. C. Brown, Hydration of Olefins, Dienes, and Acetylenes via Hydroboration, *Organic Reactions*, **1963**, 13, 1–54
- ¹³⁰ L. Hu, L. Smith, M. Yunyu, P. Weitaio, X. Yong-Jiang, W. Wong, Efficient Preparation of ((3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-yl-propoxy) -10,11-dihydro-5-oxa-2,4,11-triaza-dibenzo(a,d)cyclohepten-1-yl]-amine) for *in-vivo* Study *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 347–354
- ¹³¹ J. S. Park, W. Im, S. Choi, S. J. Park, J. M. Jung, K. S. Baek, H. P. Son, S. Sharma, I. S. Kim, Y. H. Jung, Discovery and SAR of N-(1-((substituted piperidin-4-yl)methyl)-3-methoxypiperidin-4-yl)-2-methoxybenzamide derivatives: 5-Hydroxytryptamine receptor 4 agonist as a potent prokinetic agent, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 109, 75–88
- ¹³² A. I. Ponomarenko, V. A. Brylev, K. A. Sapozhnikova, A. V. Ustinov, I. A. Prokhorenko, T. S. Zatselin, V. A. Korshun, Tetrahedral DNA conjugates from pentaerythritol-based polyazides, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 2386–2391
- ¹³³ G. R. Newkome, C. D. Weis, 6,6-bis(carboxy-2-oxabutyl)-4,8-dioxoundecane-1,11-dicarboxylic acid, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1996**, 28, 242–244
- ¹³⁴ X. Mo, J. Yakiwchuk, J. Dansereau, J. A. McCubbin, D. G. Hall, Unsymmetrical Diarylmethanes by Ferroceniumboronic Acid Catalyzed Direct Friedel–Crafts Reactions with Deactivated Benzylic Alcohols: Enhanced Reactivity due to Ion-Pairing Effects, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 9694–9703
- ¹³⁵ T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, The facile preparation of alkenyl metathesis synthons, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10943–10948
- ¹³⁶ R. Appel, Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **1975**, 14, 801–811
- ¹³⁷ Ł. Marcinkowski, E. Szepiński, A. Kloskowski, J. Namieśnik, D. Warmińska, Solvation of ionic liquids based on *N*-alkyl-*N*-methylmorpholinium cations in *N,N*-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide – A volumetric and acoustic study, *J. Chem. Thermodyn.*, **2017**, 104, 91–101
- ¹³⁸ B. Gillis, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1027–1029
- ¹³⁹ W. A. Hooper, A. W. Huffman, A. W. Ingersoll, The Resolution of Amino Acids. I. Phenylalanine and Valine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 3363–3366

-
- ¹⁴⁰ W. A. Hooper, A. W. Huffman, A. W. Ingersoll, The Resolution of Amino Acids. II. Isoleucine, Alloisoleucine, Leucine and Norleucine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 3366–3369
- ¹⁴¹ R. M. Herbst, D. Shemin, Acetylglycine, *Org. Synth.*, **1943**, 2, 11
- ¹⁴² S. M. Birnbaum, L. Levintow, R. B. Kingsley, J. P. Greenstein, Specificity of amino acid acylase, *J. Biol. Chem.*, **1952**, 194, 455–470
- ¹⁴³ P. Karrer, A. Schlosser, Configuration of amino acids. I., *Helv. Chim. Acta*, **1923**, 6, 411–418
- ¹⁴⁴ M. V. Zatsepina, T. V. Artamonova, G. I. Koldobskii, Tetrazoles: XLIX. Alkylation of Tetrazoles with Tetrakis(chloroacetoxymethyl)methane, *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, 42, 1056–1058

