

Autoreferat

**Wielofunkcyjność cieczy jonowych w pojęciu aplikacyjnym –  
elastyczność doboru struktury soli organicznych w formie cieczy  
jonowych do wytwarzania związków o modyfikowalnych  
własnościach fizycznych, chemicznych lub biologicznych**

Marcin Śmiglak

Poznański Park Naukowo Technologiczny  
Fundacja Uniwersytetu im. A. Mickiewicza  
Poznań, 2017

## 1. Imię i Nazwisko kandydata

Marcin Śmiglak

## 2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

**Magister inżynier** (mgr inż.), Wydział Technologii Chemicznej, Politechnika Poznańska (06.2003), promotor Prof. dr hab. inż. Juliusz Pernak

**Tytuł pracy magisterskiej:** “Reakcja Menshutkina w Cieczach Jonowych”

**PhD in Chemistry** (Dr), Wydział Chemii, Uniwersytet Alabama, USA (12.2007), promotor Prof. Robin D. Rogers

**Tytuł rozprawy doktorskiej:** “Toward a Modular "Ionic Liquid" Platform for the Custom Design of Energetic Materials”

## 3. Życiorys

15.11.1979	Urodzony w Poznaniu, Polska
1998-2003	Studia magisterskie na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej
09.1999	Praktyki, VOX-Chemia Co., Laboratoria i oddział chemiczny, Czerwonak, Polska
2001-2003	Magistrant, Grupa badawcza Prof. dr hab. inż. Juliusza Pernaka, Laboratorium czwartorzędowych soli amoniowych, Politechnika Poznańska, Poznań, Polska
06.2003	Dyplom mgr inż. (ocena 5; w skali 2-5, 2-niedostateczny, 5-bardzo dobry)
06.2003	Szkoła letnia, BASF-Ludvigshafen, Niemcy (105th International Summer Courses for Scientists and Engineers)
08. 2003-12.2007	Studia doktoranckie (Graduate Research Assistant) na Wydziale Chemii Uniwersytetu Alabama w Tuscaloosa, Alabama, USA
12.2007	Dyplom PhD (ocena 3.814; w skali 1-4, 1-niedostateczny, 4-bardzo dobry)
06.2007-05.2010	Specjalista w zakresie wstępnej ewaluacji patentowalności uniwersyteckich wniosków patentowych; dziedzina chemia - Triage Team Member; Biuro Transferu Technologii, Uniwersytet Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
01.2008-10.2008	Operator Dyfraktometru, Wydział Chemii, Uniwersytet Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
01.2008-05.2010	Staż podoktorski (Post-doctoral Research Assistant, Staff Scientist) Instytut “Center for Green Manufacturing” oraz Wydział Chemii, Uniwersytet Alabama, Tuscaloosa, AL, USA

- 05.2010 – 09.2012 Dyrektor działu produkcji i działu rozwoju technologii, Firma IoLiTec Ionic Liquids Technologies GmbH, Heilbronn, Niemcy
- Od 09.2012- Kierownik zespołu badawczego „Ciecze Jonowe”, Poznański Park Naukowo-Technologiczny, Poznań, Polska
- Od 06.2015 Przewodniczący komisji rewizyjnej stowarzyszenia „Młodzi dla nauki, nauka dla młodych”
- Od 10.2015 Adiunkt na Wydziale Chemii, Uniwersytetu im. A. Mickiewicza, Poznań, Polska

#### 4. Doświadczenie zawodowe

Od 09.2012-

Kierownik zespołu badawczego „Ciecze Jonowe”  
Poznański Park Naukowo-Technologiczny, Poznań, Polska

- Nadzór nad wszystkimi projektami i pracami badawczymi w grupie badawczej.
- Nadzór nad pracami 6 studentów studiów doktoranckich, 3 post-doków oraz 2 technicznych, 2 studentów studiów licencjackich.
- Współpraca z przemysłem w celu poszukiwania nowych aplikacji dla substancji z grupy cieczy jonowych.
- Pisanie wniosków o finansowanie projektów naukowych.
- Zarządzanie projektami badawczymi.
- Przygotowywanie publikacji naukowych.
- Badania nad syntezą i zastosowaniem aktywnych biologicznie cieczy jonowych jako nowoczesnych środków ochrony roślin o działaniu indukującym odporność u roślin.
- Badania nad mieszaninami eutektycznymi cieczy jonowych.
- Badania nad zastosowaniem mieszanin cieczy jonowych jako rozpuszczalników biomasy, w szczególności celulozy.
- Badania nad syntezą nowych mieszanin eutektycznych na bazie soli cholinowych (Deep Eutectic Solvents) oraz ich zastosowanie jako rozpuszczalnik do prowadzenia reakcji enzymatycznych.
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych jako heterogenicznych rozpuszczalników katalizatorów metali przejściowych w reakcjach hydrosililowania.
- Badania nad syntezą funkcjonalizowanych cieczy jonowych posiadających grupy funkcyjne zdolne do koordynacji do metali przejściowych w celu wytworzenia nowych kompleksów.
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych jako medium reakcji hydrosililowania prowadzonej w układzie reaktora przepływowego ciągłego (mikroreaktora).
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych jako inicjatory polimeryzacji żywic epoksydowych.
- Badania nad syntezą polimeryzowalnych cieczy jonowych.

05.2010-09.2012

Dyrektor działu produkcji i rozwoju technologii;  
IoLiTec Ionic Liquid Technologies GmbH, Heilbronn, Germany

- Nadzór nad wszystkimi procesami produkcyjnymi w firmie.
- Opracowywanie nowych metod syntezy oraz zarządzanie produkcją ponad 350 cieczy jonowych w ilościach of 50g do 100kg.
- Badania nad technologiami mikroreaktorowymi i ich zastosowaniem w syntezie cieczy jonowych.
- Projektowanie systemów mikroreaktorowych.
- Rozwój technologii użytecznych w procesie produkcji cieczy jonowych (np. techniki suszenia, techniki ekstrakcji).
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych w procesach rozpuszczania i odzysku biomasy.
- Badania nad aplikacjami cieczy jonowych.
- Analiza otoczenia patentowego.

01.2008-05.2010

Post-doctoral Research Associate  
Center for Green Manufacturing i Wydział Chemii Uniwersytetu Alabama,  
Tuscaloosa, Alabama, USA.

- Badania nad syntezą i zastosowaniem aktywnych farmaceutycznie cieczy jonowych (Active Pharmaceutical Ingredient Ionic Liquids) i energetycznych cieczy jonowych (Energetic Ionic Liquids).
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych, jako krioprotektanty do ochrony roślin.
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych na bazie pochodnych hydrazyny jako paliwa do generatorów gazu służących do utrzymywania ciśnienia pojemników w paliwem raketowym.
- Badania nad nowymi metodami dostarczania aktywnych farmaceutycznie cieczy jonowych przez powolne uwalnianie aktywnych składników z kompozytów biopolimerowych.
- Badania nad zastosowaniem cieczy jonowych jako płynów do wymiany ciepła ze szczególnym zorientowaniem na zastosowanie cieczy jonowych do podwyższenia wydajności przesyłu ciepła przez księżycowy regolit.
- Badania nad syntezą i zastosowaniem nowych form herbicydów w postaci cieczy jonowych w celu polepszenia ich działania i efektywności biologicznej przez wprowadzenie drugiego jonu o właściwościach biologicznych do struktury cieczy jonowej.
- Pisanie grantów naukowcy: współautor (z Prof. Robinem D Rogerssem) ponad 35 grantów badawczych i instrumentowych wysłanych w 2008 i 2009 (kilka grantów STTR i SBIR dla małych przedsiębiorstw).
- Zarządzanie projektami badawczymi grupy Profesora Rogersa i odpowiedzialność za współpracę wewnątrz- i poza-grupową. Obowiązki związane z utrzymywaniem współpracy z innymi grupami badawczymi i sponsorami przemysłowymi. Obowiązki związane z raportowaniem wyników badań do agencji sponsorujących.
- Przygotowywanie publikacji i składanie ich do publikacji.

2008

Chief Technical Officer (CTO), PDH Technologies,  
Półfinałiści konkursu „Alabama Launchpad”; trzeciej edycji corocznego konkursu na pisanie biznes planu dla małych przedsiębiorstw (The Third Annual Business Plan Competition for startup companies)

- Pisanie biznes planu.
- Analiza rynku.
- Doradztwo techniczne z zakresu proponowanej technologii.

2008

Operator Dyfraktometru

Wydział Chemii Uniwersytetu Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA

- Operator dyfraktometru rentgenowskiego (Siemens CCD area detector-equipped single-crystal diffractometer with low temperature capabilities).
- Wstępna ewaluacja próbek i analiza krystalograficzna.

2007

Triage Team Member;

Biuro Transferu Technologii Uniwersytetu Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA

- Wstępna ewaluacja, analiza rynku i opłacalności zgłoszeń patentowych przedkładanych do biura OTT przez pracowników naukowych Uniwersytetu Alabama.
- Doradztwo techniczne z zakresu proponowanych technologii.

2007

Kapitan zespołu (Team Leader), 525 Solutions Inc.;

Półfinałiści konkursu „Alabama Launchpad”; drugiej edycji corocznego konkursu na pisanie biznes planu dla małych przedsiębiorstw (The Second Annual Business Plan Competition for startup companies)

- Pisanie biznes planu
- Analiza rynku
- Doradztwo techniczne z zakresu proponowanej technologii
- Pozycja Chief Technical Officer (CTO) w 525 Solutions na czas trwania konkursu

Moje zainteresowanie cieczami jonowymi, jako nowoczesnymi materiałami o bardzo szerokich potencjalnych zastosowaniach rozpoczęło się podczas studiów magisterskich (1998-2003). Zainteresowanie to udało mi się przełożyć w ich rzeczywiste badanie, gdy na IV roku studiów (2001) dołączyłem do grupy badawczej Prof. Juliusza Pernaka na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. Po obronieniu pracy magisterskiej (2003) moje zainteresowanie badaniami nad cieczami jonowymi nie słabło, a stymulowany chęcią odkrywania ich zastosowań zacząłem szukać możliwości dalszego rozwoju naukowego za granicą. W sierpniu 2003 roku zostałem przyjęty do grupy badawczej Prof. Robina Rogersa na wydziale Chemii, The University of Alabama w Stanach Zjednoczonych. Jednocześnie rozpocząłem studia doktoranckie na tym samym wydziale.

Prace doktorską obroniłem w grudniu 2007 roku z wyróżnieniem. Następnie od początku 2008 roku rozpocząłem staż podoktorski w Center for Green Manufacturing (CGM) kierowanym również przez Prof. Rogersa. W trakcie pracy w CGM, oprócz pracy badawczej, podejmowaliśmy również próby wdrażania technologii wypracowanych w grupie przez tworzenie spółek celowych. Byłem w tym czasie bezpośrednio zaangażowany w tworzenie

dwóch spółek 525 Solutions Inc. i PDH Technologies oraz próby pozyskania finansowania na ich rozwój. Jedną z wspomnianych spółek, 525 Solutions, istnieje do dziś i nadal stara się rozwijać wypracowane w grupie technologie zdobywając jednocześnie fundusze na badania. Jednocześnie podczas pracy na pozycji post-doca w CGM, kierowałem pracami badawczymi całej grupy badawczej Prof. Rogersa (2009-2010) podczas jego tymczasowego pobytu w Belfastu w Queen's University Ionic Liquid Laboratories.

Pod koniec pobytu w USA, na krótko przed przeniesieniem się do Europy, podjąłem pracę w firmie Iolitec GmbH, specjalizującej się w produkcji cieczy jonowych. Zajmowałem się utworzeniem oddziału firmy Iolitec w USA, a następnie w maju 2010 przenieśliśmy się do Niemiec, gdzie podjąłem pracę na pozycji dyrektora działu produkcji i rozwoju technologii w tej firmie. Podczas ponad dwuletniej pracy w Iolitec zdobyłem niezbędną wiedzę i umiejętności z zakresu produkcji cieczy jonowych na dużą skalę, jak również umiejętności rozwiązywania problemów, planowania pracy i kierowania dużym zespołem (ok 15 osób na pozycji technicznego/laboranta).

Bogatszy w doświadczenia z zakresu prowadzenia badań naukowych, kierowania zespołem i z zakresu syntezy i analizy cieczy jonowych w 2012 roku podjąłem decyzję, aby dalszą karierę naukową rozwijać w Polsce. Od początku przyświecała mi idea stworzenia młodego zespołu badawczego składającego się głównie z magistrantów i doktorantów (osób poniżej 30 roku życia) i udało się. Dzięki zdobytemu finansowaniu w ramach projektów NCN, FNP, NCBiR oraz COST Action, od początku roku 2013 jestem kierownikiem grupy badawczej w Poznańskim Parku Naukowo-Technologicznym Fundacji Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza i tam też prowadzę badania, a moja grupa od tego czasu rozrosła się od 1 do 16 osób (2 studentów, 6 doktorantów, 3 technicznych oraz 4 post-doców). W zespole stawiam na współpracę, zaangażowanie i dzielenie się kompetencjami. Tylko dzięki takiemu podejściu udało nam się osiągnąć tak wiele w niespełna 4 lata (udział w 10 projektach badawczych na łączną kwotę ponad 5,5mln PLN, 9 publikacji naukowych w renomowanych czasopismach, 7 zgłoszeń patentowych, współpraca z zagranicznymi renomowanymi ośrodkami naukowymi, upowszechnianie wyników badań na konferencjach międzynarodowych, również przez studentów). Ponadto, w ostatnich dwóch latach, wyniki naszych prac badawczych zostały wielokrotnie docenione w postaci otrzymanych wyróżnień, nagród i stypendiów, zdobytych także przez moich studentów. Jednym z większych ostatnich osiągnięć było docenienie mojej pracy w dziedzinie ekologicznych środków ochrony roślin i wytypowanie mojej technologii (induktorów odporności roślin) do finału konkursu Wschodzących Technologii organizowanego przez Brytyjskie Królewskie Towarzystwo Chemiczne (REC Emerging Technologies Competition), którego to finał odbywał się w Londynie w dniu 15.06.2016 (<http://ppnt.poznan.pl/dr-inz-marcin-smiglak-z-ppnt-w-finale-prestizowego-emerging-technologies-competition>). Warto nadmienić, że spośród ponad 100 nadesłanych zgłoszeń, do finału konkursu nominację otrzymało tylko 40 firm i zespołów badawczych, a moja nominacja była jedyną nominacją z Polski. Był to dla mnie zaszczyt móc reprezentować Polskę w tak prestiżowym konkursie stając do walki z zespołami badawczymi z uniwersytetów takich jak Cambridge i Oxford.

Na samym końcu chciałabym dodać, że obecnie kieruję projektami badawczymi, które nie dotyczą jedynie tematyki poruszanej w tym postępowaniu habilitacyjnym, lecz wykraczają poza tę tematykę i obejmują wiele innych aspektów dotyczących cieczy jonowych i możliwości ich zastosowań praktycznych. Ten nurt badań planuję rozwijać w najbliższych latach rozpoczynając w ten sposób nowy etap pracy naukowej.



## 5. Osiągnięcia naukowe

### 5.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Wielofunkcyjność cieczy jonowych w pojęciu aplikacyjnym – elastyczność doboru struktury soli organicznych w formie cieczy jonowych do wytwarzania związków o modyfikowalnych własnościach fizycznych, chemicznych lub biologicznych

### 5.2. Lista publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Na osiągnięcie naukowe w niniejszej rozprawie habilitacyjnej składa się 12 artykułów opublikowanych w czasopismach recenzowanych oraz 2 patenty i 6 zgłoszeń patentowych obejmujących multidyscyplinarną tematykę cieczy jonowych a w szczególności chemię organiczną, analityczną i farmaceutyczną, oraz ochronę środowiska. Lista publikacji zawiera szacunkową ocenę mojego wkładu w powstanie każdego manuskryptu oraz współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) odpowiedniego czasopisma z roku wydania publikacji.

- [P1] Hough-Troutman, W. L. (10%); **Smiglak, M. (20%)**; Griffin, S. T. (5%); Reichert, W. M. (5%); Mirska, I. (5%); Jodynys-Liebert, J. (10%); Adamska, T. (10%); Nawrot, J. (5%); Stasiewicz, M. (10%); Rogers, R. D. (10%); Pernak, J. (10%) “Ionic Liquids with Dual Biological Function: Sweet and Anti-microbial, Hydrophobic Quaternary Ammonium-based Salts,” *New J. Chem.* **2009**, *33*, 26-33. IF = 3.006, Punkty MNiSW: 30
- [P2] Rogers, R. D. (20%); Daly, D. T. (5%); Swatloski, R. P. (5%) ; Hough, W. L. (15%); Davis, Jr., J. H. (10%); **Smiglak, M. (30%)**; Pernak, J. (10%); Spear, S. K.(5%) “Multi-functional ionic liquid compositions for overcoming polymorphism and imparting improved properties for active pharmaceutical, biological, nutritional, and energetic ingredients,” US Pat 8,232,265, **2012**, (31.07.2012).
- [P3] Pernak, J. (10%); Shamshina, J. (5%); Praczyk, T. (10%); Syguda, A. (17,5%); Janiszewska, D. (10%); **Smiglak, M (17,5%)**; Gurau, G. (12,5%); Daly, D. T. (5%); Rogers, R. D. (12,5%) „Herbicidal compositions and methods of use” *PCT Int. Appl. (2012)*, *WO 2012006313 A2 20120112*, **2012**, (01.12.2012), opublikowany jako *US 2013/0109572 A1*, **2012**, (05.02.2013).
- [P4] Drab, D. M. (30%); Shamshina, J. L. (10%); **Smiglak, M. (30%)**; Hines, C. C. (10%); Cordes, D. B. (10%); Rogers, R. D. (10%) “A general design platform for ionic liquid ions based on bridged multi-heterocycles with flexible symmetry and charge”, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3544-3546. IF = 5.787, Punkty MNiSW: 40
- [P5] Drab, D. M. (25%); **Smiglak, M. (25%)**; Shamshina, J. L. (10%); Kelley, S. P. (10%); Schneider, S. (10%); Hawkins, T. W. (10%); Rogers, R. D. (10%) “Synthesis of *N*-cyanoalkyl-functionalized imidazolium nitrate and dicyanamide ionic liquids with a comparison of their thermal properties for energetic applications,” *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1701-1717. IF 2.605, Punkty MNiSW: 30

- [P6] Drab, D. M. (30%); Shamshina, J. L. (15%); **Smiglak, M. (30%)**; Cojocaru, O. A. (5%); Kelley, S. P. (10%); Rogers, R. D. (10%) "Zinc-assisted synthesis of imidazolium-tetrazolate bi-heterocyclic zwitterions with variable alkyl bridge length," *Sci. China Chem.* **2012**, 55, 1620-1626. IF = 1.327, Punkty MNiSW: 25
- [P7] Drab, D. M. (25%); Kelley, S. P. (10%); Shamshina, J. L. (10%); **Smiglak, M. (30%)**; Cojocaru, O. A. (5%); Gurau, G. (10%); Rogers, R. D. (10%) "Reactivity of *N*-cyanoalkyl-substituted imidazolium halide salts by simple elution through an azide anion exchange resin," *Sci. China Chem.* **2012**, 55, 1683-1687. IF = 1.327, Punkty MNiSW: 25
- [P8] Shamshina, J. L. (30%); **Smiglak, M. (30%)**; Drab, D. M. (5%); Parker, T. G. (5%); Dykes, Jr., H. W. H. (10%); Di Salvo, R. (5%); Reich, A. J. (5%); Rogers, R. D. (10%) "Catalytic ignition of ionic liquids for propellant applications," *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8965-8967. IF = 5.787, Punkty MNiSW: 40
- [P9] Disalvo, R. (15%); Dykes, H. W. H., Jr. (15%); Rogers, R. (20%); Shamshina, J. (20%); **Smiglak, M. (30%)**; "Ionic liquid monopropellant gas generator," *US Pat* 8,363,860, **2014**, (28.01.2014).
- [P10] Cordes, D. B. (10%); **Smiglak, M. (30%)**; Hines, C. C. (10%); Bridges, N. J. (5%); Dilip, M. (5%); Srinivasan, G. (15%); Metlen, A. (15%); Rogers, R. D. (10%) "Ionic Liquid-Based Routes to Conversion or Reuse of Recycled Ammonium Perchlorate," *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 13441-13448. IF = 5.382, Punkty MNiSW: 40
- [P11] **Smiglak, M. (60%)**; Kukawka, R. (15%); Lewandowski, P. (10%); Pospieszny, H. (15%) "Cationic derivatives of the plant resistance inducer benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carbothioic acid *S*-methyl ester (BTH) as bifunctional ionic liquids", *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 51, 3565-3568. IF = 2.379, Punkty MNiSW: 30
- [P12] Lewandowski, P. (15%); Kukawka, R. (10%); Pospieszny, H. (15%); **Smiglak, M. (60%)** "Bifunctional quaternary ammonium salts based on benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carboxylate as plant systemic acquired resistance inducers", *New J. Chem.*, **2014**, 38, 1372-1375. IF = 3.159, Punkty MNiSW: 30
- [P13] **Smiglak, M. (35%)**; Kukawka, R. (20%); Lewandowski, P. (5%); Budziszewska, M. (7,5%); Obrepalska-Stęplowska, A. (7,5%); Krawczyk, K. (5%); Zwolińska, A. (5%); Pospieszny, H. (15%) „New Dual Functional Salts Based on Cationic Derivative of Plant Resistance Inducer—Benzo[1.2.3]thiadiazole-7-carbothioic Acid, *S*-Methyl Ester," *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, 4, 3344-3351. IF=5.267, Punkty MNiSW: 40
- [P14] **Smiglak, M. (55%)**; Pospieszny, H. (10%); Maciejewski, H. (5%); Kukawka, R. (10%); Lewandowski, P. (20%) „Pochodne kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego", *Zgł. Pat. PL P.405491*, **2013**, (30.09.2013), FUAM.
- [P15] **Smiglak, M. (50%)**; Pospieszny, H. (25%); Maciejewski, H. (5%); Kukawka, R. (5%); Lewandowski, P. (15%) „Środek do ochrony roślin" *Zgł. Pat. PL P.405492*, **2013**, (30.09.2013), FUAM.



- [P16] **Smiglak, M. (55%)**; Pospieszny, H. (10%); Maciejewski, H. (5%); Kukawka, R. (20%); Lewandowski, P. (10%) „Pochodne S-metyloestru kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego” *Zgl. Pat. PL P.405507*, **2013**, (01.10.2013), FUAM.
- [P17] **Smiglak, M. (50%)**; Pospieszny, H. (25%); Maciejewski, H. (5%); Kukawka, R. (15%); Lewandowski, P. (5%) „Środek do ochrony roślin” *Zgl. Pat. PL P.405509*, **2013**, (01.10.2013), FUAM.
- [P18] Feder-Kubis, J (35%); **Smiglak, M. (35%)**; Pospieszny, H. (20%); Kukawka, R. (5%); Lewandowski, P. (5%) „Terpenowe cieczce jonowe, sposób ich wytwarzania oraz zastosowanie” *Zgl. Pat. PL P.415275*, **2015**, (14.12.2015), FUAM/Politechnika Wroclawska.
- [P19] **Smiglak, M. (45%)**; Lewandowski, P.(15%); Kukawka, R. (5%); Budziszewska, M. (7.5%); Krawczyk, K. (5%); Obrepalska-Steplovska, A. (7.5%); Pospieszny H. (15%) „ Dual Functional Salts of Benzo[1.2.3]thiadiazole-7-carboxylates as a Highly Efficient Weapon against Viral Plant Diseases,” *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2017**, DOI: 10.1021/acssuschemeng.7b00161, Impact Factor: 5.267, Punkty MNiSW: 40
- [P20] **Smiglak, M. (15%)**; Pringle, J. M. (10%); Lu, X. (10%); Han, L. (10%); Zhang, S. (15%); Gao, H. (10%); MacFarlane, D. R. (15%); Rogers, R. D. (15%) “Ionic liquids for energy, materials, and medicine”, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 9228-9250. IF = 6.834, Punkty MNiSW: 40

### 5.3. Dyskusja wyników zawartych w wyżej wymienionych publikacjach

<b>A.</b>	<b>WSTĘP</b> .....	11
A.1.	CIECZE JONOWE .....	11
A.2.	DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE - POCZĄTKI .....	12
A.3.	SUBSTANCJE AKTYWNE FARMACEUTYCZNE ORAZ INNE SUBSTANCJE AKTYWNE BIOLOGICZNIE .....	13
A.4.	DWUFUNKCYJNE HERBICYDOWE CIECZE JONOWE.....	13
A.5.	DWUFUNKCYJNE INDUKTORY ODPORNOŚCI ROŚLIN .....	14
A.6.	CHEMICZNA PLATFORMA DO PRZYGOTOWYWANIA DWUFUNKCYJNYCH MATERIAŁÓW WYSOKOENERGETYCZNYCH.....	15
<b>B.</b>	<b>STUDIA PRZYPADKU</b> .....	16
B.1.	DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE WYKAZUJĄCE WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE .....	16
B.1.1.	Pierwszy przykład – Antybakteryjne substancje słodzące .....	16
B.1.2.	Wielofunkcyjność jako metoda kontrolowania rozpuszczalności oraz zapobiegania występowania polimorfizmu .....	18
B.1.2.1	Przykłady cieczy jonowych zawierających jon antyseptyczny/przeciwzapalny, połączony z jonem antybakteryjnym.....	19
B.1.2.2	Ciecze jonowe zawierające jon antybakteryjny oraz inny jon funkcyjny.....	20
B.1.2.3	Inne przykłady.....	21
B.2.	DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE ZAWIERAJĄCE JON O DZIAŁANIU HERBICYDOWYM .....	21
B.3.	DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE ZAWIERAJĄCE JONY WYSOKOENERGETYCZNE .....	24
B.3.1.	Wieloheterocykliczne struktury w cieczach jonowych jako platforma syntetyczna do wprowadzania wybranych funkcji do cząsteczki soli.....	24
B.3.1.1.	Otrzymywanie cieczy jonowych posiadających grupy funkcyjne umożliwiające reakcje typu „click” .....	25
B.3.1.2.	Sole bicykliczne .....	28
B.3.1.3.	Sole tricykliczne.....	29
B.3.1.4.	Wnioski – wieloheterocykliczna platforma syntetyczna .....	30
B.3.2.	Modyfikacje materiałów wysokoenergetycznych do form soli w celu ulepszenia ich właściwości wymaganych przy ich zastosowaniu jako paliwa hipergolowe .....	31
B.3.3.	Remediacja i recykling nadchloranu amonu przez tworzenie nowych cieczy jonowych opartych na anionie nadchloranowym.....	33
B.3.3.1.	Elektrochemiczna remediacja [ClO <sub>4</sub> ] <sup>-</sup> .....	35
B.4.	DWUFUNKCYJNE INDUKTORY ODPORNOŚCI ROŚLIN.....	36
B.4.1.	Systemiczna Odporność Nabyta (SAR) w roślinach .....	37
B.4.2.	Dwufunkcyjne sole BTH.....	40
B.4.3.	Szybkość rozpuszczania i rozpuszczalność.....	42
B.4.4.	Właściwości antybakteryjne.....	43
B.4.5.	Badania aktywności indukcji SAR .....	45
B.4.6.	Fitotoksyczność .....	48
B.4.7.	Eksperymenty biologii molekularnej .....	48
B.4.8.	Indukcja Odporności SAR - Wnioski .....	49
<b>C.</b>	<b>PODSUMOWANIE</b> .....	50

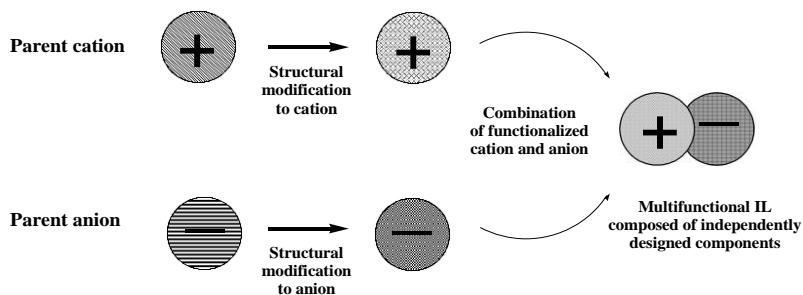
## A. WSTĘP

Dotychczas na temat cieczy jonowych opublikowano wiele prac, głównie dotyczących metod ich syntezy,<sup>1</sup> właściwości, oddziaływań, oraz potencjalnych zastosowań,<sup>2</sup> jednakże aż do roku 2007 nie było doniesień nt., połączenia różnych funkcjonalności (właściwości) jonów w taki sposób aby powstała sól posiadała minimum dwie funkcjonalności (fizyczne, chemiczne lub biologiczne). Pomimo, że „projektowalność” cieczy jonowych ma oczywiście swoje ograniczenia oraz nie zawsze da się w prosty sposób przewidzieć właściwości otrzymanej soli, to dowiedziono, że niektóre aniony i kationy „przenoszą” swoje właściwości do cząsteczki produktu. Koncepcja ta została po raz pierwszy zaprezentowana w pracach grupy badawczej pod kierownictwem dr Robina Rogersa (The University of Alabama, USA, obecnie McGill University, Kanada) w której, podczas mojego stażu podoktorskiego, pracowałem nad rozwojem koncepcji dwufunkcyjnych cieczy jonowych charakteryzujących się właściwościami biologicznymi lub energetycznymi, w przeciwieństwie do „zwykłych” cieczy jonowych gdzie przeciwjony wpływają tylko na zmianę właściwości fizycznych.<sup>3</sup> Od tego czasu, moje prace badawcze w przeważającej mierze skupiają się na tej tematyce, którą postaram się przedstawić w poniższym podsumowaniu badań.

### A.1. CIECZE JONOWE

Ciecze jonowe (ILs) są obecnie definiowane jako sole organiczne lub organiczno-nieorganiczne, składające się z kationów i anionów, charakteryzujące się temperaturą topnienia poniżej 100°C. Związki te badano dotychczas pod kątem ich zastosowań w wielu różnych dziedzinach chemii, takich jak elektrochemia,<sup>4-7</sup> techniki separacji,<sup>8-11</sup> synteza,<sup>12-18</sup> kataliza<sup>19-22</sup> jednakże do niedawna, tylko w ograniczonej liczbie przykładów ciecze jonowe stosowane były jako materiał sam w sobie.<sup>23-27</sup> Przez wiele lat (a w wielu przypadkach aż do dziś), zastosowania tych związków opierają się głównie na jednej, pożądanej właściwości wnoszonej do związku przez kation lub anion. Trzeba jednak pamiętać, że ciecze jonowe z definicji posiadają co najmniej dwa odrębne typy jonów i oba z nich mogą wносить do związku unikalną właściwość lub funkcję.

Zazwyczaj właściwości kationu i anionu będą się od siebie różnić, lub wzajemnie się uzupełniać. Dzięki temu uzyskana ciecz jonowa może wykazywać wiele pożądanych właściwości: zarówno te wprowadzane przez kation, jak i te wprowadzane przez anion (**Rys. 1**). Innymi słowy, niektóre lub wszystkie jony obecne w cieczy jonowej mogą niezależnie i jednocześnie wprowadzać do niej określoną funkcjonalność lub właściwość. To właśnie dzięki wielofunkcyjności cieczy



**Rys. 1.** Kationy i aniony mogą do struktury tworzonych cieczy jonowych, wprowadzać nowe funkcje i właściwości czego rezultatem jest wytworzenie nowej soli organicznej charakteryzującej się dwufunkcyjnością.

jonowych możliwe jest dokładne projektowanie i dostosowywanie właściwości fizycznych, chemicznych i biologicznych otrzymanej cieczy jonowej.

Przygotowanie takich dwufunkcyjnych soli nie tylko spełnia jedną z zasad, na których opiera się koncepcja zielonej chemii, odnosząca się do tzw. „ekonomii atomowej” poprzez wyeliminowanie ze struktury związku jonów, nie pełniących w nim żadnej funkcji ale również wprowadza element koncepcyjnego projektowania w procesie przygotowywania nowych funkcjonalnych materiałów. Stąd, celem mojej pracy było zbadanie w jaki sposób można wykorzystać dwufunkcyjne cieczy jonowe jako projektowalne platformy do przygotowywania materiałów funkcjonalnych, w których wykorzystuje się jednocześnie właściwości wprowadzane przez oba jony. Zastosowanie tej koncepcji w trakcie projektowania cieczy jonowych umożliwiło przejście od procesu gdzie kombinacja jonów wybierana jest przypadkowo, do procesu w którym zarówno kation jak i anion wybiera się na podstawie pożądaných właściwości fizycznych, chemicznych lub biologicznych.

W poniższym podsumowaniu przedstawiona została ogólna koncepcja badawcza dotycząca dwufunkcyjności cieczy jonowych, a następnie pokazane zostały konkretne przykłady wykorzystania tej koncepcji, wraz z opisem wykonanych badań i wynikających z nich obserwacji.

## **A.2. DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE – POCZĄTKI**

Pomysł syntezy dwufunkcyjnych cieczy jonowych o właściwościach biologicznych, został po raz pierwszy zademonstrowany w 2007 roku, w grupie dr Rogersa, której byłem członkiem.<sup>3</sup> Koncepcja ta była związana z tematyką substancji aktywnych farmaceutycznie, a dokładniej z badaniem nad preparatami przeciwbólowymi. Udało nam się zsyntetyzować i wyizolować ciecz jonową zawierającą lidokainę – substancję powodującą miejscowe znieczulenie (zazwyczaj stosowaną w preparatach farmaceutycznych jako stała sól chlorkowa) oraz anion dokuzynianowy (dioktylosulfobursztynian). W rezultacie otrzymano hydrofobową ciecz jonową, charakteryzującą się zmniejszoną rozpuszczalnością w wodzie, dzięki czemu jej czas obecności na skórze wydłużył się. W porównaniu z materiałem wyjściowym, zmieniły się nie tylko właściwości fizyczne otrzymanego dokuzynianu lidokainy, ale także właściwości biologiczne. Zaobserwowano wydłużenie efektu znieczulającego, w porównaniu z efektem uzyskiwanym po zastosowaniu soli chlorowodorowej lidokainy. Otrzymana, aktywna farmaceutycznie ciecz jonowa (API IL), w porównaniu do zastosowanych soli macierzystych, charakteryzowała się również zmodyfikowaną rozpuszczalnością, zwiększoną stabilnością termiczną, oraz poprawą skuteczności przy miejscowym znieczuleniu. Poprawa miejscowej anelgezji została przypisana synergistycznemu efektowi łączenia dwóch aktywnych farmaceutycznie jonów w jeden związek.

Dzięki pracy opisanej powyżej zrodziło się we mnie głębokie zainteresowanie potencjalnymi zastosowaniami koncepcji dwufunkcyjnych cieczy jonowych, a kolejne lata spędziłem na opracowywaniu związków do różnych zastosowań, takich jak aktywne składniki farmaceutyczne, składniki odżywcze, środki chwastobójcze, induktory odporności roślin czy materiały wysokoenergetyczne.

Od tamtej pory także wielu innych badaczy rozpoczęło również prace nad badaniem dwufunkcyjnych cieczy jonowych. MacFarlane *et al.*, jako pierwszy zsyntetyzował nowe

protonowane pochodne 2-aminoheptanu, amantadyny oraz 2-pirolidynoetanolu, które mogą być przenoszone przez membrany.<sup>28</sup> Cole *et al.*<sup>29</sup> przedstawił syntezę i aktywność biologiczną dwufunkcyjnych cieczy jonowych zbudowanych z anionu wywodzącego się z antybiotyku  $\beta$ -laktamowego, sparowanego z kationem pirydyniowym lub imidazoliowym. Pomysł dwufunkcyjnych cieczy jonowych został również zastosowany w syntezie agrochemikaliów. Po wspólnym patencie [P3], grupa profesora Pernaka opublikowała kilka bardzo ciekawych artykułów na temat herbicydowych cieczy jonowych (HILs)<sup>30,31</sup> o bardzo wysokiej aktywności biologicznej, które dodatkowo zostały połączone na przykład z regulatorami wzrostu, tworząc razem dwufunkcyjne sole.<sup>32</sup> Ostatnie doniesienia przez Goel *et al.*, opisują wykorzystanie nowych cieczy jonowych jako rozpuszczalników posiadające jednocześnie właściwości antybakteryjne.<sup>33</sup> Następnym przykładem może być praca Nowicki *et al.*, gdzie autorzy opisują przygotowanie dwufunkcyjnych cieczy jonowych na bazie wodorosiarczuanu 1-alkilo-3-metyloimidazoliowego prezentującego zarówno właściwości surfaktantu jak i katalityczne.<sup>34</sup>

### A.3. SUBSTANCJE AKTYWNE FARMACEUTYCZNE ORAZ INNE SUBSTANCJE AKTYWNE BIOLOGICZNE

Wiele leków występuje naturalnie (lub w warunkach fizjologicznych) w postaci jonów. Można je też często przekształcić w jony w drodze prostych reakcji chemicznych (np. alkilowanie, protonowanie, deprotonacja, itp.). Ze względu na możliwość ich derywatyzacji dużą ilość cząsteczek leków można stosować do wytwarzania dwufunkcyjnych cieczy jonowych, charakteryzujących się na przykład działaniem terapeutycznym lub profilaktycznym. Połączenie takich leków z innymi jonami w taki sposób, aby utworzyły ciecz jonową może skutkować modyfikacją własności lub nawet ich wzmocnieniem przez efekty synergistyczne. Aby w moich badaniach [P1, P2], zostało zsyntetyzowanych wiele przykładowych dwufunkcyjnych soli posiadających co najmniej jeden jon aktywny farmaceutycznie. Na przykład, jeden z jonów o określonej właściwości farmaceutycznej był łączony z przeciwjonem o innej właściwości, w celu uzyskania kontrolowanego uwalniania, kontrolowanego dostarczania, oddziaływania biologicznego, właściwości fizycznych (stabilność, rozpuszczalność, toksyczność, temperatura topnienia, itd.) lub w celu uniknięcia występowania zjawiska polimorfizmu często występującego w solach, w których skład wchodził jon leku. Ponadto w takich związkach zaprojektowane właściwości obu jonów mogą być komplementarne względem siebie. Przykładem takich związków może być sól składająca się z jonu o właściwościach znieczulających, sparowanego z jonem antybakteryjnym czy jonem o właściwościach koagulacyjnych. Uzyskane w ten sposób ciecze jonowe mogą znaleźć zastosowanie na przykład przy leczeniu ran. Innym wariantem może być sól zawierająca jon o działaniu terapeutycznym lub profilaktycznym, połączony z jonem mającym właściwości poprawiające smak (modyfikator smaku). Powstałe w ten sposób ciecze jonowe mogą być użyteczne w poprawianiu smaku leków. Kolejne przykłady mogą obejmować połączenia dwóch różnych jonów o podobnych zastosowaniach, ale o różnych mechanizmach działania. Takie związki mogą obejmować kombinacje jonów o właściwościach przeciwnowotworowych lub przeciwwirusowych.

### A.4. DWUFUNKCYJNE HERBICYDOWE CIECZE JONOWE

Moje badania nad dwufunkcyjnością cieczy jonowych obejmowały również herbicydowe ciecze jonowe oparte na czwartorzędowych solach amoniowych. Prace te zostały zainicjowane jako współpraca pomiędzy grupą Prof. Juliusza Pernaka z Politechniki Poznańskiej i grupą mojego byłego opiekuna naukowego Prof. Robina Rogersa z University of Alabama (obecnie



zatrudniony w MacGill University). We wczesnym stadium naszej pracy, gdy koncepcja herbicydowych cieczy jonowych była dopiero przez nas testowana, skoncentrowałem się na syntezie kilku pochodnych powszechnie znanych herbicydów w celu zmiany ich rozpuszczalności, zwiększenia skuteczności i zmniejszenia uwalniania do środowiska [P3]. Na przykład jon o właściwościach pestycydowych został połączony z przeciwnie naładowanym jonem, charakteryzującym się właściwościami pestycydowymi, herbicydowymi, przeciwbakteryjnymi, itp.

## A.5. DWUFUNKCYJNE INDUKTORY ODPORNOŚCI ROŚLIN

W późniejszych pracach moje zainteresowanie dwufunkcyjnymi cieczami jonowymi przesunęło się z herbicydów na tematykę innych środków ochrony roślin, a mianowicie induktorów odporności roślin. W przeciwieństwie do herbicydów i fungicydów, induktory odporności roślin są to związki inicjujące w roślinach mechanizm nabytej odporności systemicznej (SAR).<sup>35</sup> SAR w roślinach jest naturalnym mechanizmem, zazwyczaj aktywowanym jako odpowiedź na atak patogenów. Prowadzi on do odpowiedzi immunologicznej w roślinach, która pomaga im samodzielnie walczyć z infekcją. Od 2013 roku zajmuję się opracowywaniem nowych dwufunkcyjnych cieczy jonowych będących kationowymi lub anionowymi pochodnymi estru S-metylowego kwasu benzo[1,2,3]tiadiazol-7-karboksyłowego (BTH), będącego bardzo skutecznym syntetycznym induktorem odporności roślin [P11-P19]. Główny problem z obecnym użyciem BTH w rolnictwie jest związany z bardzo niską rozpuszczalnością tego związku w wodzie (<7 mg/L), co utrudnia skuteczne stosowanie na rośliny, oraz w miarę wysoka fitotoksyczność tej substancji.

Badania prowadzone w kolejnych latach koncentrowały się na syntezie dużej ilości różnych kationowych i anionowych pochodnych soli BTH w celu utworzenia takich związków, które przede wszystkim pozwoliłoby na modyfikację ich rozpuszczalności w wodzie, ale także, włączenie do otrzymanych soli innych sfunkcjonalizowanych przeciwjonów (charakteryzujących się na przykład aktywnością biologiczną) co pozwoliłoby na wytworzenie dwufunkcyjnych cieczy jonowych. Ostatecznym celem tej pracy było zmodyfikowanie neutralnego estru S-metylowego kwasu benzo[1,2,3]tiadiazol-7-karboksyłowego, poprzez przekształcenie go do postaci soli, oraz wprowadzenie drugiej funkcji, przy jednoczesnym utrzymaniu zdolności indukcji odporności roślin BTH.

Wprowadzenie przeciwjonów modyfikujących rozpuszczalność otrzymanej soli w wodzie, okazało się być znacznie łatwiejsze, niż synteza związków wykazujących dwufunkcyjność biologiczną, na przykład wprowadzającą jony o właściwościach antybakteryjnych, których efektywność antybakteryjna były by satysfakcjonująca w tak niskich stężeniach, jak te używane przy indukcji SAR (zwykle są to stężenie na poziomie 20 mg/L substancji czynnej). Na przykład w celu wprowadzenia właściwości antybakteryjnych do cieczy jonowych można użyć kationów amoniowych o długich łańcuchach alkilowych, składających się z 10-20 atomów węgla w łańcuchu.<sup>36-38</sup> Takie „antybakteryjne grupy funkcyjne” są bardzo łatwe w syntezie, otrzymuje się je poprzez reakcję alkilowania neutralnych amin odpowiednimi odczynnikami alkilującymi. Jedną z najbardziej popularnych substancji przeciwbakteryjnych, pośród jonów stosowanych do syntezy cieczy jonowych, jest kation didecyldimetyloamoniowy (jon wchodzący w skład znanego środka antybakteryjnego - chlorku didecyldimetyloamoniowego (DDAC))<sup>39</sup> stosowanego w środkach piorących,<sup>40</sup> a nawet w ochronie roślin.<sup>41</sup> Długołańcuchowe



antybakteryjne kationy są ponadto skutecznymi surfaktantami, w związku z czym mogą być stosowane jako czynniki zmniejszające napięcie powierzchniowe, co wpływa na polepszenie parametru zwilżalności powierzchni (na przykład powierzchni liścia). Poprzez wprowadzenie innych lipofilowych grup, takich jak pierścień fenyłowy, czy heterocykliczny kation (np. kation pirydyniowy) można dodatkowo wzmocnić właściwości antybakteryjne otrzymywanego związku.

#### **A.6. CHEMICZNA PLATFORMA DO PRZYGOTOWYWANIA DWUFUNKCYJNYCH MATERIAŁÓW WYSOKOENERGETYCZNYCH**

Ciecze jonowe są również uważane za związki mogące służyć jako nowe, ulepszone paliwa<sup>42,43</sup> oraz materiały wybuchowe.<sup>44,45</sup> Charakteryzują się one bowiem niektórymi właściwościami idealnymi dla materiałów energetycznych (EM), takimi jak niska prężność par, szeroki zakres temperatur w których występują w stanie ciekłym, niskie temperatury topnienia, zmniejszona wrażliwość na uderzenia, a także często wysokie entalpie tworzenia i temperatury rozkładu. Być może najważniejsza jest jednak wyjątkowa cecha cieczy jonowych którą jest ich dwufunkcyjność, pozwalająca na niezależną modyfikację struktury każdego jonu (często bez znacznych zmian struktury chemicznej cząsteczki), co umożliwia zarówno ukierunkowanie na optymalną wydajność, jak i zmniejszenie zagrożeń związanych z przechowywaniem i wytwarzaniem materiałów wysokoenergetycznym.<sup>46</sup>

Na przykład zdolność do wytwarzania określonych układów zawierających podstawnik o wysokiej zawartości energii (paliwo) na jednym jonie i o wysokim bilansie tlenowym (utleniacz) na drugim jonie pozwala na szerokie zastosowanie takiej substancji w dzisiejszym przemyśle związków wysokoenergetycznych [**P4-P10**]. Zdolność do niezależnego tworzenia funkcjonalizowanych grup jonów, a następnie odpowiedniego doboru tych grup i łączenia ich w celu utworzenia materiałów o pożądanymi właściwościami energetycznymi, pozwala na szybkie przygotowywanie projektowalnych materiałów energetycznych (np. materiałów wybuchowych o wstępnie zaprojektowanej mocy) oraz bardziej bezpieczną metodę ich magazynowania, ponieważ składniki można przechowywać oddzielnie przed użyciem.

Badania przeprowadzone przeze mnie w obszarze energetycznych cieczy jonowych koncentrowały się na projektowaniu nowych materiałów wysokoenergetycznych oraz opracowywaniu platformy ich łatwej derywatywacji, w celu skutecznego wprowadzenia pożądanymi właściwościami. Moją pracę nad dwufunkcyjnymi energetycznymi cieczami jonowymi można podzielić na trzy główne obszary:

- Wieloheterocykliczna platforma do wprowadzania grup funkcyjnych zwiększających zawartość azotu lub podwyższająca bilans tlenowy w uzyskanym materiale [**P4-P7**].
- Modyfikacja materiałów energetycznych do postaci soli w celu polepszenia właściwości materiału do zastosowania jako paliwa hipergolowe [**P8, P9**].
- Wykorzystanie koncepcji cieczy jonowej do recyklingu i remediacji niewykorzystanego nadchloranu amonu, pełniącego funkcję utleniacza w paliwie raketowym [**P10**].

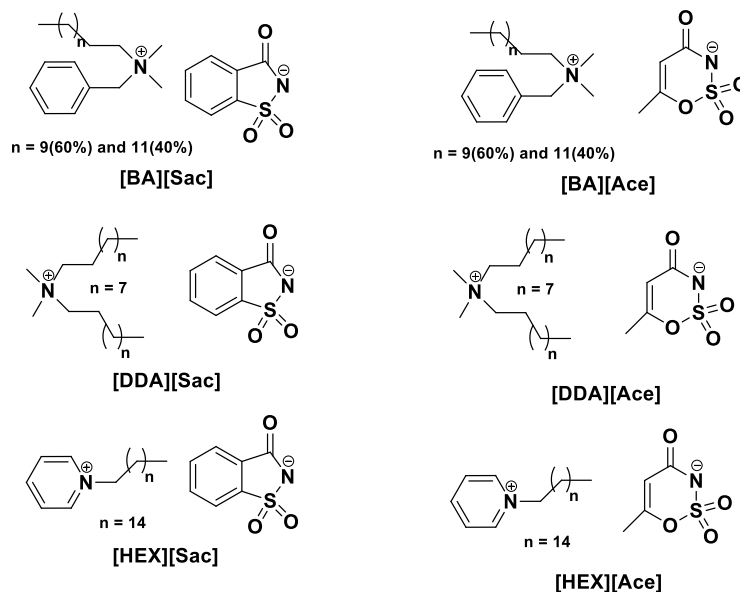
## B. STUDIA PRZYPADKU

### B.1. DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE WYKAZUJĄCE WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

#### B.1.1. Pierwszy przykład – Antybakteryjne substancje słodzące

Właściwości antybakteryjne czwartorzędowych soli amoniowych (QACs) zostały po raz pierwszy odkryte pod koniec XIX wieku, wśród związków barwnikowych takich jak auramina, fiolet metylowy i zieleń malachitowa.<sup>47</sup> Początkowo uznano, że QAC są najbardziej skuteczne wobec bakterii gram-dodatnich, dopóki Jacobs i Heidelberger<sup>48,49</sup> nie udowodnili ich skuteczności przeciwbakteryjnej przeciwko innym typom organizmów. Dodatkowo w 1935 r., dzięki syntezie chlorku benzalkoniowego ([BA][Cl]), długołańcuchowego QAC, dokonanej przez Domagk'a<sup>50</sup> oraz dokładnej charakterystyce skuteczności antybakteryjnej tego związku, rozpoznany został pełen potencjał jaki oferują QAC. Badania te wykazały, że QAC są skuteczne wobec dużo szerszej gamy szczepów bakteryjnych niż wcześniej sądzono. Później, w XX wieku, naukowcy zainteresowali się syntezą rozpuszczalnych w wodzie substancji QAC dla potencjalnych zastosowań jako środki powierzchniowo czynne,<sup>51,52</sup> środki antyelektrostatyczne,<sup>53</sup> środki antykorozyjne,<sup>54</sup> środki dezynfekujące<sup>55</sup> i katalizatory przeniesienia fazowego.<sup>56</sup> Wiele z tych nowoodkrytych soli QAC wykazywało działanie antybakteryjne przeciwko bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym, ale także przeciwko patogennym gatunkom grzybów i pierwotniaków.<sup>57</sup>

Na początku pracy badawczej nad dwufunkcyjnymi cieczami jonowymi [P1] skupiono się na zastosowaniu tej koncepcji, w celu powiązania ze sobą aktywności biologicznej związków takich jak QAC, z drugą aktywnością biologiczną obecną w przeciwnionie (**Rys. 2**). Jako przeciwnion wybrano sztuczne środki słodzące, takie jak sacharynian i acesulfam, które również były już wcześniej stosowane do wytwarzania 'jadalnych' cieczy jonowych.<sup>58,59</sup> Ogólnie rzecz biorąc, sole



**Rys. 2.** Dwufunkcyjne cieczy jonowe zawierające kation QAC oraz inny, aktywny biologicznie anion.

tych anionów są obecnie stosowane w produktach spożywczych i zostały zatwierdzone jako dodatki do żywności w większości krajów na świecie. Uzasadnieniem wyboru takich przeciwjonów było potencjalne zastosowanie wytworzonych dwufunkcyjnych cieczy jonowych w takich aplikacjach jak na przykład płyny do płukania jamy ustnej lub inne płyny dezynfekujące, które mogą być stosowane do dezynfekcji powierzchni np. sprzętu dentystycznego mającego kontakt z jamą ustną pacjenta. Używanie takich dwufunkcyjnych soli eliminuje potrzebę stosowania dwóch różnych substancji wykazujących dwie różne właściwości, eliminując równocześnie potrzebę stosowania niefunkcyjnych jonów obecnych w solach wyjściowych takich jak  $[\text{Na}]^+$  lub  $[\text{Cl}]^-$  nie wpływających na działanie cząsteczki.

W wczesnych badaniach [P1] przedstawiono koncepcję formowania dwufunkcyjnych cieczy jonowych, poprzez połączenie kationów wykazujących aktywność biologiczną z anionami posiadającymi inną funkcją biologiczną. Badania dotyczyły syntezy, właściwości fizycznych, określenia działania przeciwdrobnoustrojowego, oraz toksyczności i działania repelentnego nowych cieczy jonowych bazujących na kationie QAC. W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymano wiele dwufunkcyjnych cieczy jonowych (**Rys. 2**), charakteryzujących się temperaturą topnienia lub temperaturą zeszklenia pomiędzy  $-53$  a  $+90^\circ\text{C}$ . Interesujące, że sole  $[\text{DDA}][\text{Sac}]$  oraz  $[\text{Hex}][\text{Ace}]$  po przejściu w stan szklisty wykazywały kolejno krystalizację i topnienie, w przeciwieństwie do  $[\text{DDA}][\text{Ace}]$ , która była jedyną z otrzymanych cieczy jonowych nie wykazujących żadnych innych przejść fazowych poza temperaturą zeszklenia.

Wszystkie zsyntetyzowane ciecze jonowe były stabilne termicznie w zakresie temperatur pomiędzy  $160$  a  $210^\circ\text{C}$ . Wzrost stabilności termicznej, tj. pierwszego etapu rozpadu tych soli, w stosunku do stabilności termicznej materiałów wyjściowych, może wskazywać na stabilizujące działanie kationów  $[\text{Hex}]^+$  oraz  $[\text{DDA}]^+$ . Podobny efekt stabilizujący anionu obserwowano dla próbki  $[\text{BA}][\text{Ace}]$ , która jest jedyną próbką wykazującą trójstopniowy profil rozkładu.

W celu zbadania właściwości biologicznych otrzymanych soli i wykazania, iż zachowują one w strukturze uzyskanych soli pierwotne właściwości biologiczne (właściwości biostatyczne), przeprowadzono odpowiednie testy mikrobiologiczne, antybakteryjne i przeciwgrzybicze. Dla  $[\text{BA}][\text{Sac}]$ ,  $[\text{DDA}][\text{Sac}]$ ,  $[\text{BA}][\text{Ace}]$  oraz  $[\text{DDA}][\text{Ace}]$  wyznaczono wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) oraz minimalne stężenie bakteriobójcze lub grzybobójcze (MBC). Aktywność zbadanych cieczy jonowych była zbliżona do aktywności dostępnych handlowo  $[\text{BA}][\text{Cl}]$  oraz  $[\text{DDA}][\text{Cl}]$ , i nie stwierdzono aby aktywność cieczy jonowych była ograniczona do konkretnej klasy bakterii czy grzybów. Zgodnie z oczekiwaniami, właściwości przeciwbakteryjne utrzymały się na podobnym poziomie dla porównywalnych stężeń molowych jonu aktywnego antybakteryjnie, co skutkowało obniżeniem właściwości przeciwbakteryjnych przygotowanych soli (w przeliczeniu na masę użytego związku) ze względu na wzrost całkowitej masy molowej nowych soli. Podobne obserwacje są przedstawione w dostępnej literaturze,<sup>60</sup> gdzie stwierdzono, że działanie przeciwbakteryjne chlorków, tetrafluoroboranów i heksafluorofosforanów imidazoliowych jest niezależne od zastosowanych przeciwjonów.

Ponadto określono aktywność repelentną  $[\text{DDA}][\text{Ace}]$  i  $[\text{DDA}][\text{Sac}]$  w stosunku do *Tribolium confusum* (larwy i chrząszcze), *Sitophilus granarius* (chrząszcze) i *Trogoderma granarium* (larwy) za pomocą znanej metody, w której w określonym przedziale czasowym kontrolowana jest ilość spożywanego przez owady pożywienia. Otrzymane wyniki aktywności repelentnej dla  $[\text{DDA}][\text{Ace}]$  („bardzo dobra” aktywność repelentna) oraz  $[\text{DDA}][\text{Sac}]$  („dobra” aktywność

repelentna) porównano z wynikami otrzymanymi dla naturalnego środka repelentnego – azadirachtyny. [DDA][Sac] wykazywał tę samą aktywność repelentną w stosunku do *Tribolium confusum* (larwy i chrząszcze) jak azadirachtyna, a zatem może być sklasyfikowany potencjalnie jako syntetyczny środek zapobiegawczy przeciwko owadom.

### **B.1.2. Wielofunkcyjność jako metoda kontrolowania rozpuszczalności oraz zapobiegania występowania polimorfizmu**

Polimorfizm jest to zdolność substancji do występowania w dwóch lub więcej formach krystalicznych, które charakteryzują się różnym układem lub konformacją cząsteczek w sieci krystalicznej.<sup>61</sup> Szacuje się, że duża ilość leków wykazuje polimorfizm. Na przykład uważa się, że 70% barbituranów, 60% sulfonamidów i 23% steroidów może występować w różnych postaciach polimorficznych.<sup>62</sup>

Istnienie różnych odmian polimorficznych może mieć znaczący wpływ na działanie leku, ponieważ każda forma może charakteryzować się różnymi właściwościami fizykochemicznymi. Na przykład, jedna z występujących odmian polimorficznych może być łatwiej przyswajalna biologicznie, bardziej stabilna (np. dłuższy okres przechowywania), lub może być łatwiejsza do użycia w formulacji lub do tabletkowania niż inna odmiana polimorficzna. Dokładna postać odmiany polimorficznej związku wpływa również na jego właściwości fizyczne, takie jak szybkość rozpuszczania, biodostępność, właściwości fizyczne kryształu, wytrzymałość mechaniczna itp.<sup>63</sup> Tak więc dostarczanie do organizmu dokładnej dawki związku często zależy od tego, która z kilku możliwych odmian polimorficznych jest obecna w preparacie. Niektóre przykłady znaczących różnic, jakie mogą istnieć pomiędzy różnymi odmianami polimorficznymi tej samej cząsteczki aktywnej farmaceutycznie opisano w literaturze.<sup>64</sup>

Rozbieżność właściwości pomiędzy różnymi odmianami polimorficznymi oznacza zazwyczaj, że jedna forma krystaliczna jest pożądana lub korzystna w porównaniu z innymi formami krystalicznymi. Uzyskanie określonej formy może jednak być trudne. Zazwyczaj naukowcy muszą eksperymentować z wieloma zmiennymi w warunkach krystalizacji, jak przykładowo, stosując mieszaniny rozpuszczalników z wodą muszą optymalizować ilość wody, ilość związku docelowego, wilgotność względną, temperaturę inkubacji, czas inkubacji itp., prowadząc proces metodą prób i błędów. Ponadto poszukiwanie soli o określonej strukturze krystalicznej (zwykle po to, aby kontrolować szybkość rozpuszczania i rozpuszczalność) może wymagać wielu eksperymentów. W ten sposób, dla każdego leku najmniejsza zmiana w procesie krystalizacji np. stosowany rozpuszczalnik do krystalizacji może prowadzić do powstawania odmiany polimorficznej, która musi być od nowa w pełni zbadana i scharakteryzowana pod względem właściwości fizykochemicznych.<sup>65</sup> Niezamierzona produkcja niepożądanego odmiany polimorficznej, lub spontaniczna transformacja z pożądanego postaci krystalicznej do niepożądanego, może prowadzić do powstania odmiany polimorficznej która jest mniej skuteczną lub nawet toksyczną postacią krystaliczną leku, która nie będzie dopuszczona do stosowania bez pełnych prób klinicznych. Tak więc występowanie i kontrola polimorfizmu może stanowić jedno z ważniejszych wyzwań dla uzyskiwania produktu leczniczego o stałej jakości.

Zjawisko polimorfizmu nie ogranicza się wyłącznie do farmaceutyków. Wiele innych organicznych i nieorganicznych związków może krystalizować w różnych strukturach. Tak więc istnienie różnych form danego związku (np. pestycydów, herbicydów, kosmetyków, dodatków do

żywności, materiałów wybuchowych itp.) może powodować takie same problemy, jak te występujące w przemyśle farmaceutycznym. W żadnej gałęzi przemysłu chemicznego zajmującej się produkcją substancji niskocząsteczkowych, nie można w łatwy sposób zmieniać charakteru chemicznego związku czynnego (w celu dostosowania właściwości substancji chemicznej, na przykład szybkości rozpuszczania i rozpuszczalności lub właściwości fizycznych - wytrzymałość mechaniczna) bez drastycznej ingerencji w jego strukturę chemiczną lub wprowadzanie nowych grup funkcyjnych. W tym celu często stosuje się strategię poszukiwania odmian polimorficznych danej cząsteczki mających bardziej pożądane właściwości.

Biorąc pod uwagę, że występowania zjawiska polimorfizmu nie można przewidzieć; oraz, że dana forma krystaliczna wpływa na właściwości fizyczne (np. rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania), właściwości biologiczne (np. biodostępność, farmakokinetyka), właściwości mechaniczne oraz na proces produkcji, a także, że dwie odmiany polimorficzne mogą w niekontrolowany sposób przechodzić w siebie nawzajem, istnieje potrzeba opracowania metody modyfikacji związków dzięki której nowe substancje: (i) będą nadal skuteczne w swojej aplikacji, a jednocześnie będą charakteryzować się modyfikowalnymi właściwościami chemicznymi, fizycznymi i biologicznymi, (ii) będą w postaci, która nie ulega zjawisku polimorfizmu, oraz (iii) dla których możliwe jest kontrolowanie parametrów rozpuszczalności. Metodą do otrzymania takich związków jest zastosowanie konceptu dwufunkcyjnych cieczy jonowych, a dokładniej soli o temperaturze topnienia niższej niż zakładana temperatura stosowania, co prowadzi do braku występowania jakichkolwiek odmian polimorficznych [P2].

Innym częstym problemem, występującym w przypadku wielu farmaceutyków, jest niska rozpuszczalność, która może utrudniać tworzenie formułacji określonego związku. Niska rozpuszczalność przekłada się również często na niską biodostępność. Aby temu przeciwdziałać prowadzonych jest wiele badań nad znalezieniem sposobów na poprawienie rozpuszczalności i dostępności związków. Zwykle stosowane metody obejmują złożone systemy dostarczające dane substancje oraz chemiczne modyfikacje leku, ale jak wykazano w mojej pracy, wszystkie te właściwości można osiągnąć poprzez utworzenie dwufunkcyjnych cieczy jonowych [P2]. W celu zilustrowania przedstawionego podejścia, poniżej zaprezentowano przykłady grup związków, które zostały przekształcone do postaci cieczy jonowych.

#### **B.1.2.1. Przykłady cieczy jonowych zawierających jon antyseptyczny/przeciwzapalny, połączony z jonem antybakteryjnym**

W poniższych przykładach kation został wybrany spośród jonów:

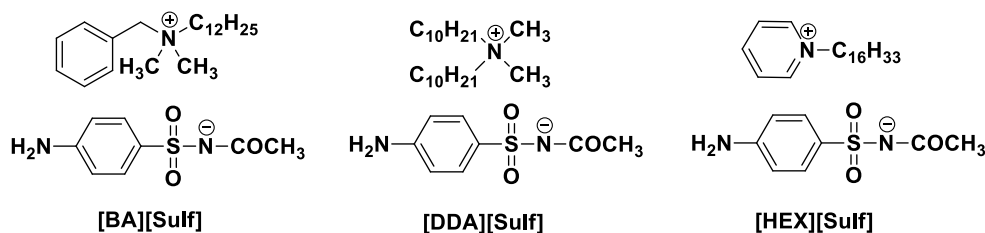
- (i) benzalkoniowego [BA]<sup>+</sup> – stosowanego głównie jako środek antyseptyczny i dezynfekujący. Znajduje się on w wielu produktach do nawilżania oczu, środkach dezynfekujących, szamponach i dezodorantach, zarówno przepisywanych na receptę, jak i dostępnych bez recepty. Stosuje się go również jako środek konserwujący w wielu preparatach farmaceutycznych,
- (ii) didecyldimetyloamoniowego [DDA]<sup>+</sup> – stosowanego jako antyseptyk i surfaktant,
- (iii) N-hexadecylopirydyniowego [HEX]<sup>+</sup> – stosowanego jako środek antyseptyczny, samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami do leczenia jamy ustnej i gardła. [HEX]<sup>+</sup> jest zasadniczo nietoksyczny i może być stosowany bezpośrednio na skórę lub błonę śluzową.



Aniony wybrano spośród następujących jonów:

- (i) sulfacetamid [Sulf]<sup>-</sup> – stosowany w celu kontroli aktywności antybakteryjnej (sprzedawany również w preparacie pod nazwą KLARON™ stosowany do leczenia trądziku).
- (ii) ibuprofen [Ibu]<sup>-</sup> - Stosowany w środkach przeciwzapalnych i przeciwbólowych.

Spośród wielu przykładów przygotowanych cieczy jonowych (**Rys. 3**) najważniejsze to: sulfacetamid benzalkoniowy ([BA][Sulf]), sulfacetamid didecyldimetyloamoniowy ([DDA][Sulf]), sulfacetamid N-heksadecylpirydyniowy ([HEX][Sulf]), ibuprofenian benzalkoniowy ([BA][Ibu]), ibuprofenian didecyldimetyloamoniowy ([DDA][Ibu]), ibuprofenian N-heksadecylpirydyniowy ([HEX][Ibu]) [P2]. Wszystkie przygotowane sole wykazywały zwiększoną rozpuszczalność w wodzie, oraz co najważniejsze, wszystkie spełniały definicję cieczy jonowej (temperatura topnienia poniżej 100°C). W każdym z badanych przypadków temperatura topnienia soli była znacznie niższa niż w przypadku substancji wyjściowych. Założeniem badań było, aby takie układy zawierające zarówno czynnik antyseptyczny jak i przeciwbakteryjny, można było w przyszłości stosować w leczeniu ran, gdzie pożądane są związki wykazujące zarówno właściwości dezynfekcyjne, jak i przeciwbakteryjne. Takie związki można by stosować również do pielęgnacji skóry, np. do leczenia trądziku.

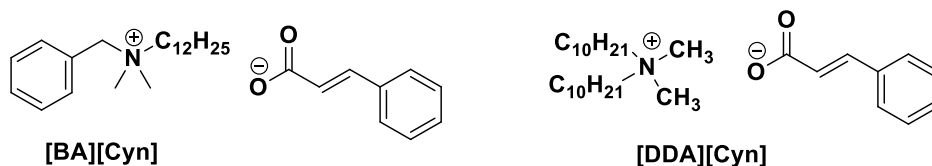


**Rys. 3.** Dwufunkcyjne cieczy jonowe zawierające anion sulfacetamidowy (stosowany do kontroli aktywności antybakteryjnej) zsyntezowane z kationami wykazującymi inną aktywność biologiczną – środki antyseptyczne

### B.1.2.2. Przykłady cieczy jonowych zawierających jon antybakteryjny oraz inny jon funkcyjny

W celu utworzenia dwufunkcyjnych cieczy jonowych zawierających jony aktywne farmaceutycznie, można stosować sole nie wykazujące własności biologicznych w obu jonach. Można również utworzyć takie sole, łącząc na przykład farmaceutycznie aktywne kationy z jonami o właściwościach blokujących promieniowanie UV (**Rys. 4**) [P2]. W takich układach uzyskane związki mogłyby odgrywać podwójną rolę w zabezpieczeniu skóry, zapewniając właściwości dezynfekujące, a jednocześnie chroniąc ją przed promieniowaniem UV. Przygotowując takie przykładowe sole stosowano anion trans-cynamonowy, ponieważ zapewnia on właściwości blokujące promieniowanie UV, a przeciwjonem były używane już kationy o właściwościach antybakteryjnych [DDA] i [BA].





**Rys. 4.** Dwufunkcyjne ciecze jonowe zawierające anion trans-cynamonowy (posiadający właściwości blokujące promieniowanie UV) sparowane z kationami wykazującymi inną aktywność biologiczną – środki antyseptyczne [BA] oraz [DDA].

### B.1.2.3. Inne przykłady

Innym przykładem wytworzonych układów cieczy jonowych, w których tylko jeden jon ma właściwości farmaceutyczne są dwufunkcyjne sole, posiadające kation antybakteryjny połączony z anionem barwnika spożywczego. Takie ciecze jonowe, to na przykład sole zawierające kation benzalkoniowy, didecyldimetyloamoniowy lub N-heksadecylopirydyniowy oraz anion taki jak Fast Green FCF, dodatek barwiący zatwierdzony przez FDA (Federal Drug Administration, USA), który daje zielononiebieskie zabarwienie i jest stosowany w produktach takich jak napoje, budynie, lody, wyroby piekarskie czy nabiał.

W ostatnim przykładzie wykorzystano Itrakonazol, związek hamujący syntezę ergosterolu związanego z oksydazą cytochromu p540 który występuje w mieszaninie racemicznej 1:1:1 czterech diastereoizomerów zawierających dwie pary enancjomeryczne. Ogólnie rzecz biorąc, związek ten charakteryzuje się słabym wchłanianiem, zwłaszcza gdy podaje się go w postaci kapsulek. Uważa się, że jest to spowodowane tym, że >99% leku wiąże się z białkami w organizmie. Wykazano, że wchłanianie poprawia się w warunkach kwasowych, dlatego zaleca się przyjmowanie tego leku z sokiem pomarańczowym. Substancja aktywna w swojej podstawowej formie jest nierozpuszczalna w wodzie, słabo rozpuszczalna w alkoholu i łatwo rozpuszczalna w dichlorometanie. W naszych badaniach [P2], poprzez chemiczną modyfikację intrakonazolu przekształcono go do postaci kationowej i związano z anionami, takimi jak sulfacetamid, colawet MA-80 czy dokuzynian, co w rezultacie znacznie poprawiło rozpuszczalność tego związku w wodzie.

## B.2. DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE ZAWIERAJĄCE JON O DZIAŁANIU HERBICYDOWYM

Środki chwastobójcze (herbicydy) są naturalnymi lub syntetycznymi związkami chemicznymi stosowanymi do niszczenia niepożądanych roślin (chwastów). Zastosowanie herbicydów bezpośrednio na rośliny może powodować w nich reakcje spowodowane kontaktem z substancją aktywną w formie stymulacji, inhibicji wzrostu, zaburzenia metabolizmu, fitotoksyczności lub śmierci rośliny. Wiele z obecnie używanych herbicydów działa w sposób selektywny, oddziałując na konkretne grupy roślin, jednocześnie nie powodując obniżenia jakości i ilości plonów roślin pożytecznych. Niektóre syntetyczne herbicydy „imitują” nawet działanie hormonów roślinnych zakłócając wzrost chwastów. Należą do nich pochodne fenoksykwasów będące w użyciu jako herbicydy już od 1940 roku. Do dnia dzisiejszego wciąż stanowią one jedną z najbardziej popularnych grup związków chemicznych stosowanych jako herbicydy. Wśród pochodnych fenoksykwasów wymienić można kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy (2,4-D), kwas 4-

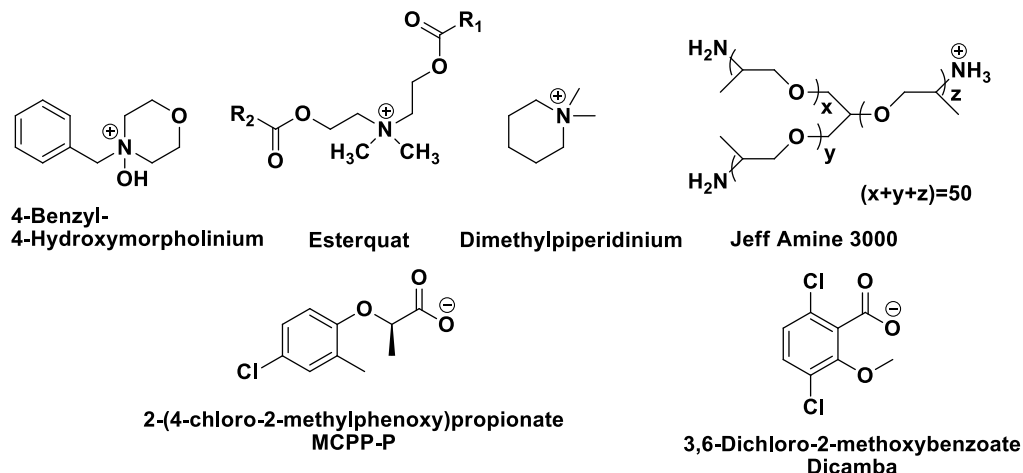
chloro-2-metylofenoksyoctowy (MCPA), dikambę, mekoprop oraz mekoprop-P. Z kolei przykładem herbicydu o niespecyficznym działaniu jest glifosat, fosforoorganiczny środek chwastobójczy o szerokim spektrum działania dostępny na rynku od 1974 roku.

Ze względu na duże znaczenie środków chwastobójczych w rolnictwie, wzrasta zainteresowanie znalezieniem pochodnych tych herbicydów, które z jednej strony utrzymają lub poprawią właściwości chwastobójcze, a z drugiej pozwolą wyeliminować problemy związane z lotnością i zwiększą ich skuteczność przy jednoczesnym ograniczeniu dawki substancji aktywnej. Olbrzymim problemem jest fakt iż herbicydy takie jak dikamba, glifosat, mekoprop i mekoprop-P mogą ulatniać się z powierzchni roślin i przenosić na znaczne odległości, zwłaszcza gdy temperatura przekracza 30°C. W normalnych warunkach opary mogą unosić się na odległość do kilkunastu kilometrów, co poważnie szkodzi środowisku naturalnemu. Ponadto obszary produkcji roślinnej są często w nie dużej odległości od obszarów zamieszkałych przez ludzi, a takie niekontrolowane przemieszczanie się herbicydów jest szkodliwe również dla zdrowia człowieka. Dodatkowo kwaśne herbicydy są wysoce toksyczne, co stwarza znaczne zagrożenie dla bezpieczeństwa i otoczenia pracownika pracującego bezpośrednio przy opryskach herbicydowych.

Co ciekawe, niektóre sole dimetyloaminy i metyloaminy są bardziej efektywne i mniej lotne, jednakże, przy rozkładzie termicznym tych niskowrzących amin, związki powracają do pierwotnej, lotnej formy substancji chwastobójczej. Sole potasu i sodu są mniej lotne, ale niestety wysoce rozpuszczalne w wodzie i przez to łatwo transportowane są do wód gruntowych w których utrzymują się przez długi czas. Dokonywano również prób manipulacji kwasowości formułacji zawierających herbicydy (poprzez zwiększenie i zmniejszenie kwasowości), jednakże nie udało się zaobserwować wpływu zmiany kwasowości formułacji na utrzymywanie się herbicydu w glebie. Z drugiej strony, użycie dodatków lub adiuwantów w celu zmniejszenia lotności i problemu transportu herbicydów w środowisku nie rozwiązało tych problemów całkowicie.

Stąd, czerpiąc wiedzę z wcześniejszych prac na temat farmaceutycznie aktywnych cieczy jonowych, dokonano odpowiednich modyfikacji struktur chemicznych popularnych herbicydów, tak aby nowo powstałe związki pozostawały dłużej na roślinie (nie były wypłukiwane) i nie ulegały rozpadowi do ich lotnych prekursorów, zwiększając w ten sposób bezpieczeństwo pracowników oraz ograniczając negatywny wpływ na środowisko [P3].

Głównym celem prezentowanych prac [P3] było otrzymanie pochodnych powszechnie używanych herbicydów (dikamby, mekopropu, mekopropu-P i glifosatu) w postaci soli organicznych, w których herbicydy przekształcano w proste aniony karboksylanowe, a następnie łączono z organicznymi kationami. W większości przypadków jako kationów użyto jonów z czwartorzędowym atomem azotu (**Rys. 5**). Stosowanie czwartorzędowych kationów amoniowych podyktowane było trzema czynnikami: (i) czwartorzędowe kationy amoniowe nie ulegają łatwemu rozpadowi do prostych trialkiloamin, z jednoczesnym wydzieleniem wodoru, który mógłby protonować anion herbicydowy do postaci kwasowej (lotnej), (ii) użycie kationów o długim łańcuchu alkilowym pozwala na manipulację rozpuszczalności powstałych soli w wodzie, uzyskując w ten sposób sole o bardziej lipofilowym lub hydrofobowym charakterze niż przy użyciu prostych kationów nieorganicznych, takich jak  $\text{Na}^+$ , (iii) w niektórych przypadkach, gdy



**Rys. 5.** Dwufunkcyjne ciecze jonowe zawierające anion herbicydowy (MCPP-P lub dikambę) w połączeniu z kationami zmieniającymi rozpuszczalność w wodzie.

wybrane kationy posiadały właściwości antybakteryjne (np. [DDA]<sup>+</sup>, [BA]) do uzyskanej struktury soli dodano dodatkową funkcję biologiczną (właściwość dezynfekująca). Specyficzne przykłady przygotowane przeze mnie w celu zmiany rozpuszczalności herbicydów w wodzie obejmują: (±)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionian esterquatu; (±)-2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionian 1,1-dimetylopiperidyniowy; 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesan 4-benzylo-4-hydroksymorfoliniowy; 3,6-dichloro-2-metoksybenzoesan JEFFAMINE'y 3000; i di(3,6-dichloro-2-metoksybenzoesan) JEFFAMINE'y 3000.

Najważniejszym rezultatem przeprowadzonych badań był wniosek, że dla większości dwufunkcyjnych soli herbicydowych, które użyto w doświadczeniach przeprowadzonych w komorach wzrostu, a także w warunkach polowych wykazano co najmniej tak samo wysokie działanie chwastobójcze jak dla komercyjnie dostępnych herbicydów. Badania wykazały również że dla niektórych przygotowanych pochodnych, działanie herbicydowe jest nawet wyższe niż w przypadku herbicydów, z których te pochodne zostały przygotowane. Przykładem mogą być dwufunkcyjne herbicydowe ciecze jonowe MCPA i MCPP-P z kationami [DDA], [BA] oraz [DOM] działające lepiej niż związki wyjściowe (**Tabela 1**). Dodatkowo wyniki wskazują, że nowe sole zawierające anion [MCPP-P] zmniejszają świeżą masę roślin niepożądanych w większym stopniu niż dostępne w handlu komercyjne herbicydy.

**Tabela 1.** Zmniejszenie świeżej masy gorczycy białej (*Sinapis alba*) po 2 tygodniach od zastosowania herbicydu w formie cieczy jonowej

Związek	Stężenie (M)	Świeża masa rośliny (g)	Redukcja masy (%)	świeżej
Kontrola (bez herbicydu)	-	12.16	0	
[DDA][MCPP-P]	0.001	4.78	60.7	
[BA][MCPP]	0.001	5.13	57.8	
[DOM][MCPP-P]	0.001	4.08	66.5	
Standardowy herbicyd(MCPP-P)	0.001	7.29	40.1	

Zastosowanie koncepcji cieczy jonowych w dziedzinie ochrony roślin przed chwastami nie jest szeroko rozpowszechnione, ale ostatnie wzmianki literaturowe pokazują coraz więcej dostępnych przykładów takiego zastosowania. Najbardziej aktywną grupą badawczą w tej dziedzinie jest obecnie grupa prof. Pernaka z Politechniki Poznańskiej i prof. Praczyka z Instytutu Ochrony Roślin w Poznaniu. Ostatnie badania na temat herbicydowych cieczy jonowych przeprowadzone przez grupę prof. Pernaka koncentrują się na syntezie różnych pochodnych powszechnie znanych herbicydów na bazie kwasu 2,4-dichlorofenoksyoctowego (2,4-D),<sup>30</sup> kwasu 2-metylo-4-chlorofenoksyoctowego (MCPA),<sup>66</sup> i metsulfronu metylu.<sup>67</sup> Inny przykład zastosowania dwufunkcyjnych soli jako nowych związków o działaniu fungicydów opisany został przez prof. Bicę *et al.*<sup>68</sup> gdzie otrzymano pochodne tiabendazoli i imazalilu o zwiększonej trwałości na opady deszczu i wysokiej aktywności przeciwko chorobom grzybiczym ziemniaka.

### B.3. DWUFUNKCYJNE CIECZE JONOWE ZAWIERAJĄCE JONY WYSOKOENERGETYCZNE

#### B.3.1. Wieloheterocykliczne struktury w cieczach jonowych jako platforma syntetyczna do wprowadzania wybranych funkcji do cząsteczki soli

Zależność między właściwościami, a strukturą cieczy jonowych była szeroko badana i opisywana w literaturze.<sup>69,70</sup> Niemniej jednak, badania nad wyprowadzaniem do cieczy jonowych jonów wieloheterocyklicznych skupiały się głównie na syntezie cieczy jonowych typu “bolo”, które cechowały się obecnością symetrycznych heterocykli połączonych łańcuchem alkilowym lub innymi łącznikami z ładunkami zlokalizowanymi na poszczególnych heterocyklach.<sup>71-73</sup> Jednakże, Shreeve i współpracownicy opisali zarówno niemostrkowane,<sup>74</sup> jak i mostkowane wysokoenergetyczne dwuheterocykle zawierające grupę tetrazolową otrzymywaną z tworzonych *in situ* i ulegających wtórnej reakcji cyjanoazydków.<sup>75</sup> Ponadto Armstrong *et al.*, opublikowali metodę syntezy wybranych asymetrycznych azacyklicznych dikationów połączonych łańcuchem alkilowym.<sup>76</sup> W większości przypadków wprowadzenie dodatkowych heterocykli skutkowało zwiększeniem całkowitego ładunku, jak również temperatury topnienia i lepkości.

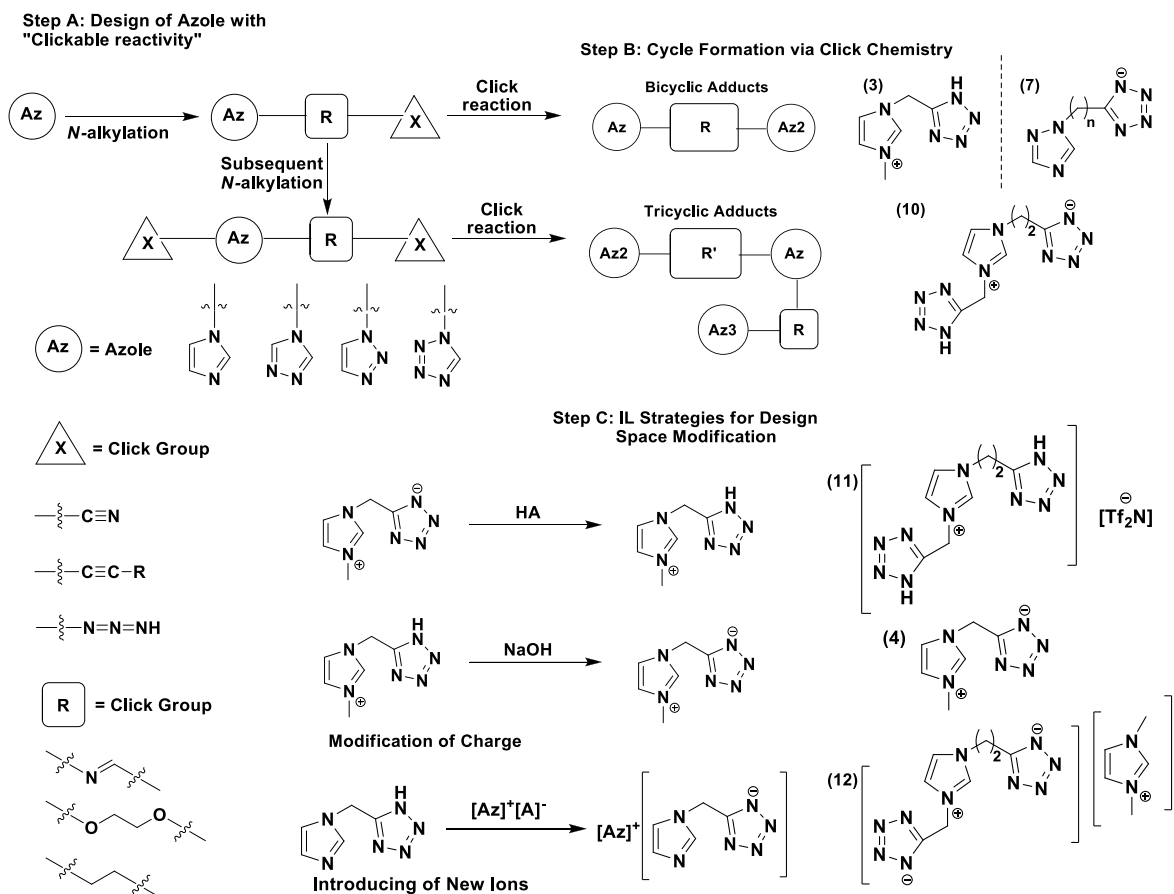
Pracując nad poszukiwaniem nowych wysokoenergetycznych związków chemicznych w postaci cieczy jonowych zainteresowany byłem opracowaniem uniwersalnej platformy syntetycznej, pozwalającej na tworzenie pojedynczo naładowanych wieloheterocyklicznych kationów i anionów o założonej elastyczności w zakresie: (i) rodzaju i liczby tworzących je heterocykli, (ii) ich ładunków (+1 lub -1), (iii) elementów łączących heterocykle (np. alkileny, etery alkilenowe, itd.) i (iv) typów i długości podstawników przyłączonych do poszczególnych heterocykli. Tak szeroki zakres elastyczności syntetycznej powinien zostać zapewniony poprzez metodyczne podejście do kontroli symetrii, ładunku oraz struktury pożądanego produktu z jednoczesnym zwiększaniem liczby wysokoenergetycznych rdzeni azolowych budujących kation lub anion. Taką strategię można rozpatrywać jako pośrednią między badanymi wcześniej cieczami jonowymi zawierającymi jon w postaci pojedynczego pierścienia azolowego,<sup>45</sup> a stałymi wysokoneregetycznymi polimerami opartymi na azolowych blokach budulcowych.<sup>77</sup> Zatem strategia taka powinna doprowadzić do otrzymania układów wieloheterocyklicznych zachowujących właściwości cieczy jonowych.

Podjmując to wyzwanie, zaproponowano [P4-P7] systematyczną i uniwersalną platformę syntetyczną dla tworzenia układów wieloheterocyklicznych łączącą klasyczne reakcje alkilowania, chemię typu “click” oraz wiedzę z zakresu syntezy cieczy jonowych (**Rys. 6**). Tak

opracowana platforma pozwoliła na otrzymanie różnorodnych anionów, kationów i zwitterjonów o potencjalnym zastosowaniu jako nowe wielofunkcyjne wysokoenergetyczne ciecze jonowe. Takie uogólnione podejście umożliwiło (i) łatwe tworzenie funkcjonalizowanych azoli zdolnych do dalszej cyklizacji, (ii) dogodną cyklizację funkcjonalizowanych azoli z tworzeniem mostkowanych związków wieloheterocyklicznych oraz (iii) użycie strategii syntetycznych dostępnych dla cieczy jonowych do otrzymywania związków zwitterjonowych, cząsteczek obojętnych, anionów i kationów ze wspólnych wieloheterocyklicznych prekursorów.

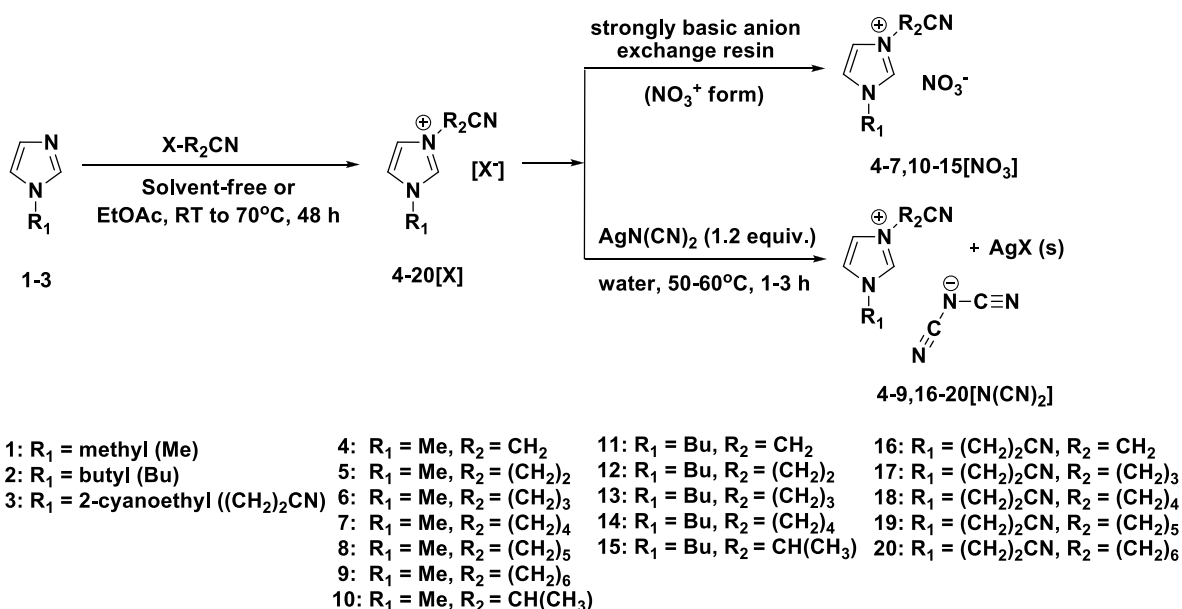
### B.3.1.1. Otrzymywanie cieczy jonowych posiadających grupy funkcyjne umożliwiające reakcje typu „click”

Pierwszym etapem wspomnianej wyżej strategii projektowania jest wybór wyjściowego azolu (Az) (Step A, **Rys. 6**), który jest poddawany alkilowaniu za pomocą jednego lub większej liczby czynników alkilujących zawierających elementy umożliwiające dalsze funkcjonalizowanie z zastosowaniem metodologii typu „click” (grupy cyjanowe, azowe itp.). Chociaż same rdzenie heterocykliczne mogą być tworzone z wykorzystaniem chemii typu „click” (reakcji dipolarnej cykloaddycji 3+2), zachodzących w krótkim czasie, w łagodnych warunkach i z dużą wydajnością,<sup>78</sup> początek dyskusji na temat powyższej platformy syntetycznej wyznaczono w punkcie, w którym swoje badania rozpoczyna większość naukowców zajmujących się cieczami jonowymi, czyli alkilowanie rdzeni azolowych. W celu przygotowania serii funkcjonalizowanych



**Rys. 6.** Uniwersalna platforma do syntezy wieloheterocyklicznych związków i jej wykorzystanie w strategiach projektowania energetycznych cieczy jonowych

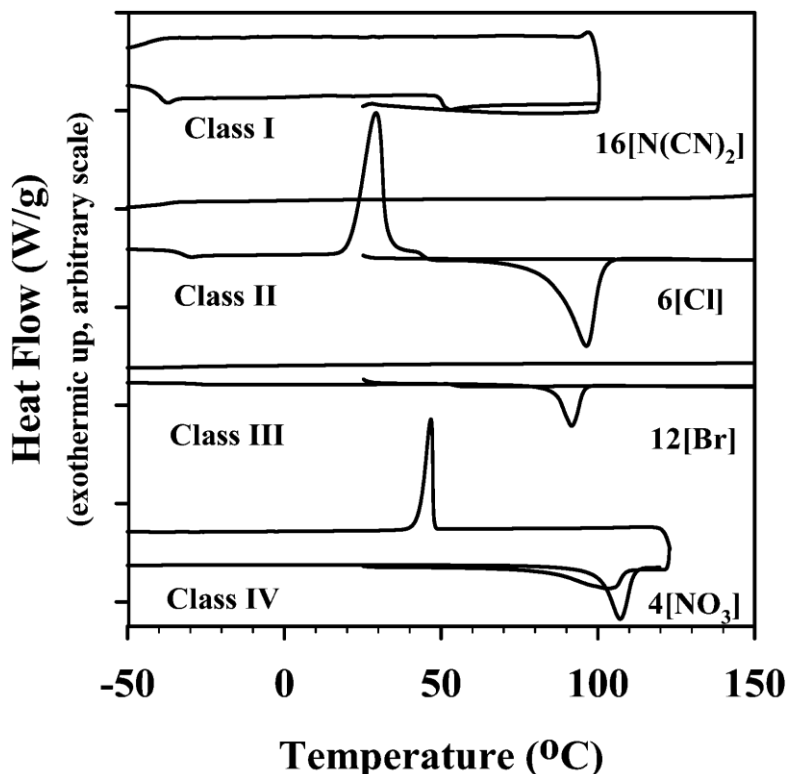
grupą *N*-cyjanoalkilową azotanów i dicyjanoamidków imidazoliowych, otrzymane zostały wyjściowe sole halogenkowe, przez prowadzenie klasycznej reakcji czwartorzędowania przy użyciu haloalkilonitryli komercyjnie dostępnych imidazoli, podstawionych grupą metylową, butylową lub 2-cyjanową. Biorąc pod uwagę szeroką różnorodność komercyjnie dostępnych haloalkilonitryli był to logiczny punkt wyjścia dla syntezy soli imidazoliowych posiadających podstawniki *N*-cyjanoalkilowe o różnych długościach łańcucha alkilowego. Azotany i dicyjanoamidki funkcjonalizowanych grupami *N*-cyjanoalkilowym pierścieni imidazoliowych zostały otrzymane poprzez metatezę odpowiednich halogenków (**Rys. 7**), z zastosowaniem żywicy jonowymiennej (azotany) [**P5**, **P7**] lub soli srebra (dicyjanoamidki) [**P5**]. Wybór anionów był podyktowany właściwościami, które miały być wprowadzone do pożądaných produktów końcowych. Anion azotanowy był wprowadzony jako anion utleniający, mogący poprawić bilans tlenowy spodziewanego materiału wysokoenergetycznego, a anion dicyjanoamidkowy zastosowano w celu zapewnienia możliwości łatwego dalszego funkcjonalizowania poprzez zastosowanie chemii typu “click”, prowadzącej do otrzymania heterocyklicznych anionów.



**Rys. 7.** Otrzymane, podstawione grupą *N*-cyjanoalkilową, halogenki imidazoliowe (**4-20[X]**), azotany (**4-7**, **10-15[NO<sub>3</sub>]**), i dicyjanoamidki (**4-9**, **16-20[N(CN)<sub>2</sub>]**)

Otrzymanie opisanych powyżej 1-alkilo-3-cyjanoalkiloimidazoliowych cieczy jonowych posłużyło do zbadania efektu obecności różnej długość podstawników w kationie (*N*-alkilowych, *N*-cyjanoalkilowych), jak również obecności anionów wysokoenergetycznych (azotanowy, dicyjanoamidkowy) na obserwowane właściwości termiczne poszczególnych opisywanych tu soli. Większość z przygotowanych 41 związków spełniało definicję cieczy jonowej. Analiza metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) pozwoliła wyznaczyć kilka odrębnych klas pod względem właściwości termicznych, włączając w to przejścia fazowe typu ciecz-ciecz, obserwowane w czasie eksperymentu DSC, przy nieudanej próbie krystalizacji soli z fazy przechłodzonej cieczy (**Rys. 8**). To interesujące zachowanie termiczne było najczęściej





**Rys. 8.** Porównanie danych DSC przy pierwszym i drugim cyklu ogrzewania próbek ilustrujące różne klasy/typy zachowań termicznych związków przedstawionych na Rys. 7: **16[N(CN)<sub>2</sub>]** (Class I), **6[Cl]** (Class II), **12[Br]** (Class III) i **4[NO<sub>3</sub>]** (Class IV)

obserwowane dla związków posiadających długie łańcuchy *N*-alkilowe i *N*-cyjanoalkilowe, jak również dla większości soli dicyjanoamidkowych.

Przejścia fazowe w postaci topnienia obserwowane były dla kationów funkcjonalizowanych krótkimi łańcuchami *N*-cyjanoalkilowymi, a trendy zmiany wartości  $T_g$  były generalnie skorelowane ze zmianą długości łańcucha *N*-cyjanoalkilowego. Niemniej jednak, wpływ długości łańcucha *N*-alkilowego na wartość  $T_g$  zwykle zależny był od typu anionu obecnego w strukturze soli. Halogenki wykazywały większy spadek temperatury zeszklenia niż azotany porównując analogi *N*-metylowe i *N*-butylowe. Sole dicyjanoamidkowe wykazywały niższą temperaturę zeszklenia niż analogiczne halogenki czy azotany. Natomiast *N*-metylo-podstawione dicyjanoamidkowe ciecze jonowe charakteryzowały się niższymi wartościami temperatury zeszklenia niż *N*-(2-cyjanoetylo)-podstawione sole.

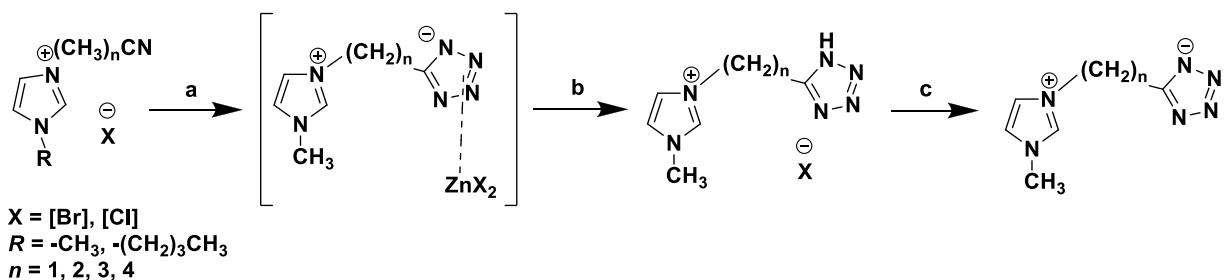
Analiza termogravimetryczna (TGA) wykazała znacząco różne trendy w obserwowanej wartości temperatury rozkładu ( $T_{5\% \text{ onset}}$ ) względem zmieniającej się długości łańcucha podstawników *N*-alkilowych i *N*-cyjanoalkilowych oraz rodzaju anionu. Generalnie, sole halogenkowe zawierające krótkie łańcuchy w podstawnikach *N*-cyjanoalkilowych okazały się mniej trwałe termicznie niż analogi *N*-alkilowe. Ponadto, mimo iż różnica w stabilności termicznej pomiędzy analogami *N*-metylowymi i *N*-butylowymi soli azotanowych była nieznaczna, to zaobserwowano znacznie niższą stabilność termiczną analogów krótkołańcuchowych azotanów zawierających podstawniki *N*-cyjanoalkilowe w porównaniu z ich długołańcuchowymi analogami.

W przypadku cieczy jonowych z anionem dicyjanoamidkowym, wszystkie sole zawierające podstawnik *N*-metylowy okazały się być bardzo stabilne termicznie w porównaniu z odpowiednimi halogenkami czy azotanami. Wyjątkiem okazała się być sól  $5[\text{N}(\text{CN})_2]$  (**Rys. 7**), dla której analiza TGA wykazała wartość  $T_{5\% \text{onset}}$  znacząco niższą niż dla innych soli z tej grupy. Porównując profil stabilności termicznej  $5[\text{N}(\text{CN})_2]$  z innymi *N*-(2-cyjanoetylo)-podstawionymi związkami (**16-20** $[\text{N}(\text{CN})_2]$ , **Rys. 7**) stwierdzono, że podstawnik cyjanoetylowy ma decydujący wpływ na drogę rozpadu termicznego obserwowanego w trakcie eksperymentów TGA dla tych związków. Ponadto, ilość występującego zwęglonego osadu pod koniec analizy TGA dla wszystkich przebadanych związków wydaje się zgadzać z szeregiem anionów  $[\text{X}]^- < [\text{NO}_3]^- < [\text{N}(\text{CN})_2]^-$ , gdzie wszystkie halogenkowe i azotanowe ciecze jonowe zawierające krótsze podstawniki *N*-cyjanoalkilowe wykazywały dodatkową charakterystyczną dwustopniową ścieżkę rozkładu termicznego.

Tak otrzymane, potencjalnie wysokoenergetyczne sole, zawierające podstawniki które mogą być poddane modyfikacji z użyciem metodologii typu „click” oraz aniony o silnie utleniającym charakterze, jak np.  $[\text{NO}_3]^-$  tworzą doskonałą bazę dla dalszego rozwoju platformy wieloheterocyklicznych funkcjonalizowanych cieczy jonowych (Step B, **Rys. 6**). Elastyczność otrzymanych struktur jest zapewniana przez (i) ilość miejsc alkilowania, odpowiadającą liczbie odpowiednich heterocykli przyłączonych do rdzenia; (ii) różnorodność dostępnych grup alkilowych (**R**) w odczynniku alkilującym, która, determinuje długość i naturę łączników między heterocyklami, (iii) grupy funkcyjne i reagenty (**X**) umożliwiające prowadzenie reakcji typu “click”, które to determinują z kolei naturę nowoutworzonego heterocyklu i (iv) przeciwjon który wnosi albo wysoką zawartość tlenu (np.  $[\text{NO}_3]^-$ ) lub wysoką energetyczność (np. tetrazolany).

### B.3.1.2. Sole bicykliczne

Wynikiem podjętych badań [**P4**] stało się opracowanie dwóch metod przekształcania soli 1-cyjanoalkilo-3-alkiloimidazoliowych w ich 1-(5-tetrazolidylo)alkilo-3-alkiloimidazoliowe pochodne [**P6**, **P7**]. W pierwszej publikacji [**P6**] opisano syntezę i charakterystykę 8 nowych 1-(5-tetrazolidylo)alkilo-3-alkiloimidazoliowych związków zwitterjonowych, otrzymanych poprzez reakcję typu “click” z udziałem *N*-cyjanoalkilo-podstawionego halogenku imidazoliowego z anionem azydowym i bromkiem cynku (**Rys. 9**). Uzasadnieniem podjęcia powyższych badań był fakt, że jonowa natura *N*-cyjanoalkilo-podstawionych soli imidazoliowych będzie promowała syntezę typu “click” pierścieni tetrazolowych w warunkach Sharplessa (np. z użyciem katalizatora  $\text{ZnBr}_2$  w wodzie przy łagodnym ogrzewaniu),<sup>78</sup> w której reaktywność nie będzie ograniczana długością podstawników alkilowych (co ma często miejsce w przypadku wielu obojętnych nitryli).<sup>79</sup> Ponadto, łatwe tworzenie produktów typu “click”, w postaci

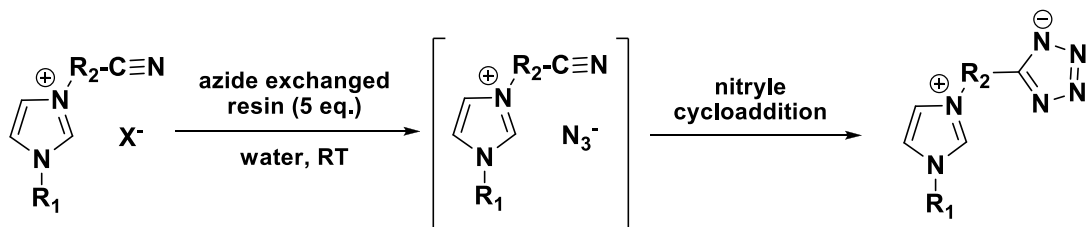


**Rys. 9.** Synteza imidazolowo-tetrazolowych bicyklicznych soli zwitterjonowych: (a)  $\text{NaN}_3$  (1.1 eq.),  $\text{ZnBr}_2$ , woda (24 h, rt); (b) BioRad AG 1-X8 (forma  $[\text{Cl}]^-$ ) w 9 N HCl; (c) BioRad AG 1-X8 (forma  $[\text{OH}]^-$ )

nierozpuszczalnych w wodzie kompleksów z  $ZnX_2$  powinno pozwolić na łatwe wyodrębnienie produktu bez angażowania żmudnych i wrażliwych na warunki pH procedur obrabiania, uznawanych często za problematyczne jako metody wyodrębniania i oczyszczania produktu.<sup>80,81</sup> Adaptując procedurę literaturową usunięto metaliczny Zn z użyciem silnie zasadowej, anionowej żywicy jonowymiennej (Bio-Rad AG1-X8 w formie chlorkowej) z wysokim stężeniem jonów chlorkowych (9 N HCl) prowadząc do otrzymania protonowanej soli chlorkowej.<sup>82</sup> Końcowe potraktowanie tej soli formą wodorotlenkową samej żywicy jonowymiennej skutkowało tworzeniem produktów w formie zwitterjonowej wyodrębnionych poprzez odfiltrowanie żywicy i usunięcie wody.

W poszukiwaniu jeszcze bardziej efektywnej metody syntetycznej, sięgnięto do pracy Hawkinsa i współpracowników, którzy opisali otrzymywanie azydków azoliowych przez wymianę anionu azydkowego.<sup>83</sup> Zauważono, że takie azydkowe ciecze jonowe byłyby interesującymi prekursorami związków zwitterjonowych poprzez reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji pomiędzy dwoma jonami tej samej soli (**Rys. 10**). Włączając w to ulepszoną ekonomię atomową (wszystkie atomy materiału wyjściowego budowałyby produkt końcowy), tworzenie azydków azoliowych z zastosowaniem anionowej żywicy jonowymiennej posiada szereg zalet, między innymi prostą regenerację żywicy oraz wysoką wydajność wymiany (zwykle < 20 ppm resztkowego anionu prekursora), w porównaniu z innymi metodami otrzymywania soli azydkowych.<sup>84</sup>

Użycie powyżej przedstawionej metody umożliwiło syntezę rodziny nowych zwitterjonowych podstawionych tatrazolanów imidazoliowych [**P7**]. Przedstawione wyniki sugerują, że przez odpowiedni dobór reaktywnych *N*-cyjanoalkilo-podstawionych kationów imidazoliowych, pożądana reakcja może zostać przeprowadzona poprzez proste przepuszczenie roztworu substancji przez złożo anionowej (azydkowej) żywicy jonowymiennej w warunkach pokojowych.

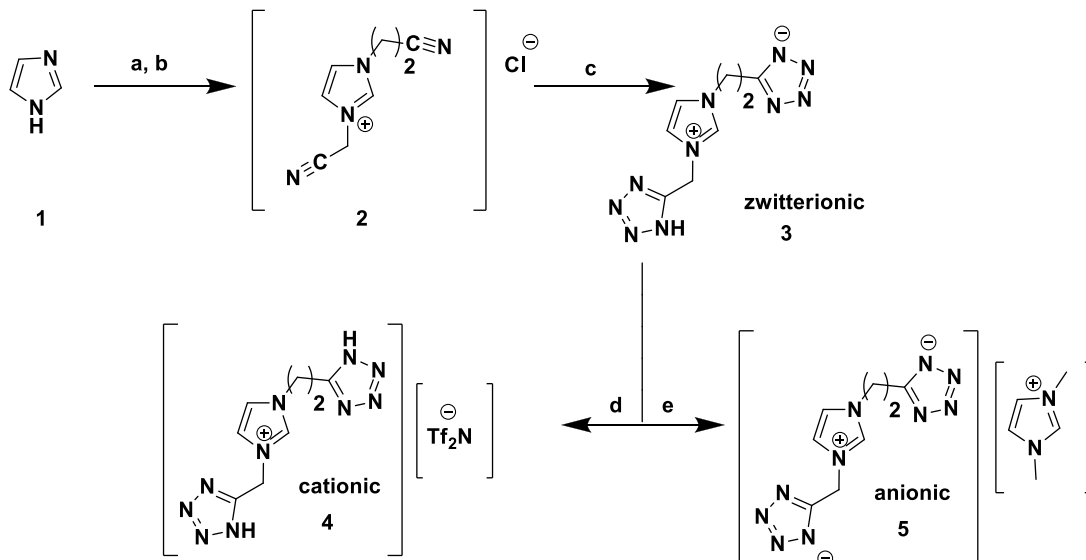


**Rys. 10.** Proponowana synteza azydkowych ciecze jonowych jako prekursorów soli zwitterjonowych (X=Cl or Br)

Ta prosta procedura pozwala na szybkie wprowadzenie wysokoenergetycznej grupy tetrazolowej do czwartorzędowej soli amoniowej i stwarza możliwość dalszych modyfikacji rdzeni heterocyklicznych i anionów.

### B.3.1.3. Sole tricykliczne

W celu przedstawienia zakresu i uniwersalności proponowanej platformy syntetycznej, zaprojektowano i otrzymano [**P5**] przykładowy układ triheterocykliczny (**Rys. 11**), aby przedstawić (i) możliwość inkorporacji do struktury cząsteczki, asymetrycznych grup alkilowych łączących poszczególne heterocykle i (ii) możliwość dostrajania ładunku jonu heterocyklicznego, od kationowego przez związek zwitterjonowy do anionowego. Na przykład, kationowy chlorek 1-(2-cyjanoetylo)-3-(1-cyjanometylo)imidazoliowy (**2**) został otrzymany w sekwencji reakcji alkilowania obejmującej reakcję imidazolu (**1**) z akrylonitrylem w obecności katalizatora



**Rys. 11.** U góry: synteza związku zwitterjonowego **3** z **1**: (a) akrylonitryl (1 eq.), Et<sub>3</sub>N (cat.), toluen, reflux, 30 h; (b) chloroacetonitryl, octan etylu, rt, 48 h; (c) NaN<sub>3</sub> (2.2 eq.), AcOH, 70°C, 48 h. U dołu: synteza **4** i **5** z związku zwitterjonowego **3**: (d) Bis(trifluorometanosulfonylo)amid (HNTf<sub>2</sub>), MeOH/woda 1/1, rt, 72 h; (e) 2-karboksylan 1,3-dimetyloimidazoliowy, MeOH/woda 1/1, DMSO (kat.), rt, 72 h

zasadowego prowadzącą do otrzymania *in situ* 1-(2-cyanoetylo)imidazolu, a następnie alkilowanie chloroacetonitrylem skutkujące tworzeniem związku **2**. W kolejnym etapie, reakcja **2** z 2.2 eq. NaN<sub>3</sub> w warunkach lekko kwasowych (AcOH) dostarczyła soli w postaci tricyklicznego związku zwitterjonowego (**3**). Najbardziej znaczącym faktem, jeśli chodzi o możliwość dostrajania właściwości otrzymywanych substancji, jest możliwość wykorzystania układu zwitterjonowego (**3**), stanowiącego dogodny punkt wyjścia do syntezy różnych dwufunkcyjnych materiałów energetycznych o modulowalnych w prosty sposób właściwościach, np. poprzez wprowadzenie nowego kationu lub anionu do struktury soli po uprzednim potraktowaniu zwitterjonu kwasem lub zasadą (**4**, **5**). Przykładem może być tu wprowadzenie anionów o wysokiej zawartości atomów tlenu, skutkujące zmianą wartości bilansu tlenowego cząsteczki (oxygen ballance  $OB \geq 0$  oznacza że cząsteczka będzie posiadać w swojej strukturze wystarczającą ilość tlenu do jej pełnego utlenienia bez udziału tlenu z otoczenia – jest to ważny element projektowania paliw jednoskładnikowych). Z drugiej strony wprowadzenie do cząsteczki jonów o dużej zawartości atomów azotu może prowadzić do otrzymania jeszcze lepszych energetycznie materiałów (jeśli założy się, że tlen wymagany do spalania będzie pobierany spoza cząsteczki). Należy również podkreślić, że zmiana jonu może bezpośrednio wpływać także na właściwości fizyczne otrzymywanych związków.

#### B.3.1.4. Wnioski – wieloheterocykliczna platforma syntetyczna

Zaproponowana uniwersalna platforma syntetyczna dla projektowania i otrzymywania wieloheterocyklicznych soli wysokoenergetycznych pozwala na otrzymywanie szerokiej gamy anionów, kationów i zwitterjonów o potencjalnym zastosowaniu jako składniki nowych cieczy jonowych lub ich prekursorów. Uważam, że możliwość zwiększenia liczby, różnorodności i sposobów łączenia heterocykli, szczególnie o asymetryczne pojedynczo naładowane jony może być bardziej użyteczną strategią syntezy cieczy jonowych niż jakiegokolwiek inne znane

oligomeryczne metody otrzymywania wieloheterocyklicznych jonów budujących cieczy jonowe. Dowód powyższego stwierdzenia przedstawiłem tu na przykładzie zsyntezowanych bi- i tricyklicznych mostkowanych soli, takich jak na przykład synteza zwitterjonowego 1-(2-(5-tetrazolidylo)etylo)-3-(5-1*H*-tetrazolilo)metyloimidazoliowego (3, Rys. 11) i jego przekształcenia do ciekłych w temperaturze pokojowej cieczy jonowych gdzie część wieloheterocykliczna struktury soli występować może zarówno w postaci anionowej, jak i kationowej. Biorąc pod uwagę obszerność przedstawionej przestrzeni projektowej, od dostępności wieloheterocyklicznych prekursorów do różnorodności dostępnych modyfikacji w obrębie samych cieczy jonowych, uważam tę platformę za potężne narzędzie mogące znaleźć zastosowanie w dziedzinie syntezy nowych wieloheterocyklicznych wysokoenergetycznych cieczy jonowych.

### **B.3.2. Modyfikacje materiałów wysokoenergetycznych do form soli w celu ulepszenia ich właściwości wymaganych przy ich zastosowaniu jako paliwa hipergolowe**

W ostatnich latach obserwuje się duże zainteresowanie cieczami jonowymi używanymi jako paliwa lub materiały wybuchowe.<sup>45,85,86</sup> Związki te cechują się kilkoma interesującymi zaletami względem takiego zastosowania: (i) często wykazują niskie temperatury topnienia, (ii) niską wrażliwość na uderzenia, (iii) wysokie ciepła tworzenia oraz (iv) wysokie temperatury rozkładu.<sup>42,87</sup> Ponadto cieczy jonowe zwykle posiadają wyjątkowo niskie wartości prężności par (w wielu przypadkach zbyt niskie, aby dało się je zmierzyć), a zatem bardzo niską toksyczność inhalacyjną, przez co eliminują ryzyko zatrucia człowieka tą drogą. Przeprowadzono wiele badań nad zastosowaniem cieczy jonowych jako paliwa, które wykazały, że związki te sprawują się stosunkowo dobrze w tej roli w przypadku dodatku odpowiedniego utleniacza.<sup>88</sup> Z drugiej strony, literatura praktycznie nie oferuje informacji dotyczących katalitycznego rozkładu czystych cieczy jonowych w obecności katalizatorów stałych. W związku z tym zainteresowała nas możliwość opracowania cieczy jonowej, która ulegałaby rozkładowi w kontakcie z katalizatorem, co obserwuje się w przypadku paliw takich jak hydrazyna.

Hydrazyna jest przykładem katalitycznego jednoskładnikowego paliwa, które w kontakcie z katalizatorem gwałtownie się rozkłada, zwykle bez zapłonu generując duże objętości gazu. Gorący gaz powstający podczas rozkładu tego paliwa jednoskładnikowego może zostać użyty np. do napędzania turbiny awaryjnego generatora prądotwórczego. Zapłon paliwa w takim generatorze gazu jest nie wskazany, ponieważ temperatury spalania takich gazów są wystarczająco wysokie, aby nieodwracalnie deaktywować katalizator i spowodować uszkodzenie generatora gazu i turbiny. Dlatego też badania nad możliwościami połączeń paliwa, katalizatora i warunków procesu są niezbędne do wskazania parametrów, przy których produkcja dużej ilości gorących gazów pędnych nie będzie łączyła się z ich zapłonem.

Znanych jest tylko kilka grup paliw hipergolowych, nie wymagających użycia zewnętrznego źródła zapłonu (tak zwane paliwa jednoskładnikowe).<sup>89</sup> Dodatkowo, obecne zrozumienie procesów hipergolowych nie pozwala na przewidywanie, który związek będzie hipergolowy w kontakcie z wybranym katalizatorem. Hydrazyna,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , i jej pochodne (np. monometylohydrazyna i niesymetryczna dimetylohydrazyna) są najpopularniejszymi przykładami tej klasy związków z powodu ich łatwego egzotermicznego rozkładu, do mieszaniny azotu, wodoru i gazowego amoniaku o temperaturze 1000 °C,<sup>90</sup> w obecności katalizatora irydowego immobilizowanego na glinie (Shell-405, S-405, KC-12 GA)<sup>91,92</sup> Jednakże, wysoka



toksyczność par hydrazyny, przy wysokiej prężności par i wąskim zakresie występowania w fazie ciekłej (t.t. = 1 °C, t.w. = 113.5 °C) są znaczącymi wadami tej substancji, które po części były czynnikiem inicjującym badania nad substancjami mogącymi ją zastąpić. Wysoka prężność par hydrazyny powoduje ograniczenie pracy z nią w warunkach bezpiecznych do stężenia tego związku rzędu 0.01 ppm.

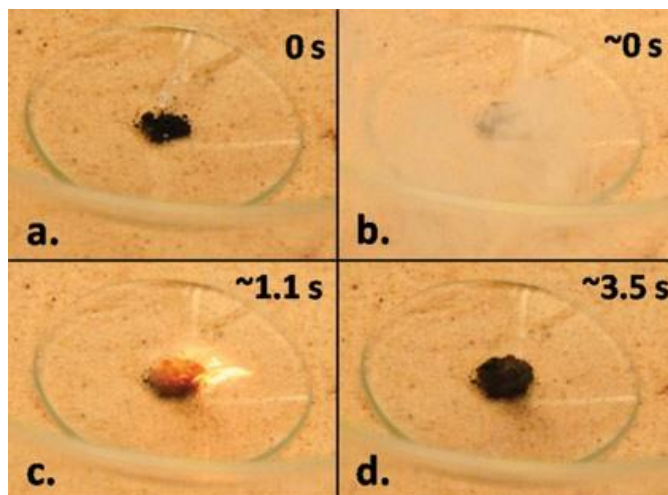
Z drugiej strony, sole 2-hydroxyetylohydrazyniowe (HEH) są cieczami jonowymi stabilnymi termicznie, posiadają znacząco niższą toksyczność niż inne sole hydrazyniowe, a także wysoką efektywność jako związki wysokoenergetyczne.<sup>93</sup> Niemniej jednak dostępne doniesienia literaturowe na temat soli HEH ograniczają się do ich użycia z dodatkiem utleniacza takiego jak NTO (tetratlenku diazotu) lub RFNA (*Red Fuming Nitric Acid*, dymiący kwas azotowy).<sup>94</sup> W celu zastosowania HEH jako paliwo jednoskładnikowe konieczny jest dodatek grup utleniających do struktury soli w celu osiągnięcia całkowitego spalania ( $OB \geq 0$ ) ponieważ związek ten zawiera węgiel, a jego bilans tlenowy jest ujemny.

Biorąc pod uwagę właściwości HEH i ograniczone dane literaturowe dostępne na temat soli azotanów HEH, zdecydowałem się wybrać ten układ do testów hipotezy zakładającej, że jeśli niejonowy związek będący paliwem hipergolowym przekształci się w odpowiednio zmodyfikowaną ciecz jonową, zachowa ona zdolność zapłonu w kontakcie z katalizatorem oraz, że połączenie kationu hydrazyniowego z przeciwjonem, posiadającym właściwości utleniające, może prowadzić do uzyskania wystarczająco wysokiego bilansu tlenowego takiej cząsteczki, aby uniknąć konieczności dodawania utleniaczy (np. NTO lub RFNA) w celu osiągnięcia pełnego rozkładu/spalania hipergolowego [**P8**, **P9**]. W tym celu otrzymano dwie pochodne HEH: azotan 2-hydroxyetylohydrazyniowy (HEHN) i diazotan 2-hydroxyetylohydrazyniowy (HEH2N). Użyte katalizatory wytypowano spośród tych obecnie wykorzystywanych do spalania paliw, ze szczególnym uwzględnieniem katalizatora Shell 405, w związku z jego zdolnością do szybkiego i niezawodnego zapłonu i rozkładu hydrazyny w stosunkowo niskich temperaturach.

Długoterminowa stabilność termiczna (badana poprzez ogrzewanie badanej próbki do 75 °C przez 24 h) maleje w szeregu HEHN > HEH2N > HEH. HEHN stracił 24% swojej masy po 24 h z czego ok. 8% tej wartości stanowiła utrata wody (miareczkowanie metodą Karla-Fishera). HEH2N stracił 43% swojej masy, z czego ok. 4% stanowiła woda. Dla porównania HEH traci 88% swojej masy w tych warunkach, co obrazuje przewidywane polepszenie właściwości (prężność par) w postaci zmniejszenia lotności HEH przez przekształcenie jej do formy soli. Należy zauważyć, iż nawet znaczne rozcieńczenie hydrazyny wodą skutkuje tworzeniem mieszanin które nadal satysfakcjonująco spełniają rolę paliwa, a uzyskane układy zachowują charakterystykę czystej hydrazyny.<sup>95</sup>

Po przeprowadzeniu badań stabilności termicznej rozpoczęto testy katalitycznego zapłonu (**Rys. 12**). Zapłon katalityczny z widocznym płomieniem był obserwowany dla zarówno HEHN jak i HEH2N. HEH2N okazał się najbardziej reaktywny z zarejestrowanym zapłonem katalitycznym wszystkich kolejno dodawanych kropeł w kontakcie z katalizatorem w temperaturze 100 °C i wyższej (choć obserwowano wydłużające się opóźnienie zapłonu w kolejnych próbach). HEHN był mniej reaktywny i ulegał zapłonowi katalitycznemu dopiero w temperaturze 150 °C przy dodaniu pierwszej, drugiej i trzeciej porcji. Dla porównania, HEH nie wykazywał takiego zachowania względem Shell 405 w badanych temperaturach.





**Rys. 12.** Test zapłonu: (a) dodanie kropli HEH2N do Shell 405 w temp. 200°C, (b) dym, (c) ogień, (d) pozostały katalizator

Zgodnie z założeniami dwie cieczce jonowe, azotan 2-hydroxyetylohydrazyniowy (ciecz w temperaturze pokojowej,  $T_g = -56.9$  °C) i diazotan 2-hydroxyetylohydrazyniowy (białe ciało stałe,  $T_m = 67$  °C), ulegały katalitycznemu rozkładowi w obecności katalizatora Shell 405, sugerując potencjalne zastosowanie tych związków jako alternatywne paliwo w stosunku do hydrazyny [P8, P9]. W porównaniu z niejonową cieczą macierzystą, 2-hydroxyetylohydrazyną, całkowita reaktywność maleje w szeregu HEH2N > HEHN > HEH. Zapłon katalityczny z obserwowalnym płomieniem zanotowano dla HEHN i HEH2N w temperaturze 150 °C i wyższej, podczas gdy HEH nie wykazywał takiej reaktywności w tej samej temperaturze, co jest związane z brakiem anionu utleniającego zaopatrującego sól w tlen niezbędny do zapłonu tak jak ma to miejsce w strukturach HEHN i HEH2N. Ponadto, zauważono, że katalizator Shell 405 pozostaje aktywny po wstępnej reakcji, chociaż jego aktywność katalityczna spada w każdym kolejnym cyklu.

### B.3.3. Remediacja i recykling nadchloranu amonu przez tworzenie nowych cieczy jonowych opartych na anionie nadchloranowym

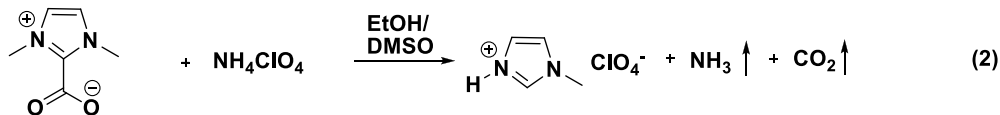
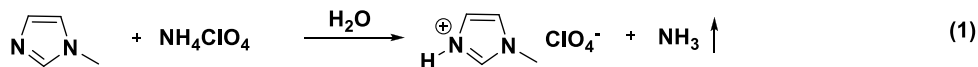
Jednym z najbardziej powszechnych utleniaczy, zarówno w wieloskładnikowych układach wysokoenergetycznych, jak i solach energetycznych, jest anion nadchloranowy.<sup>96</sup> Z drugiej strony jednym z najnowszych sposobów tworzenia wysokoenergetycznych soli jest połączenie anionu nadchloranowego, z powodu jego funkcjonalności jako utleniacza, z bogatymi w atomy azotu kationami heterocyklicznymi, takimi jak układy triazoliowe, tetrazoliowe oraz szczególnie bicykliczne sole azoliowe.<sup>74,97</sup> W literaturze można odnaleźć również pewną liczbę doniesień na temat otrzymywania nadchloranów z prostszymi heterocyklicznymi kationami takimi jak imidazoliowy,<sup>98</sup> 1-metyloimidazoliowy,<sup>99</sup> 1-butylo-3-metyloimidazoliowy,<sup>100</sup> 1,3-dibutyloimidazoliowy<sup>101</sup> i 1-hexylo-3-metyloimidazoliowy.<sup>102</sup> Istnieją dwie główne metody prowadzące do otrzymania takich związków, zawierających anion nadchloranowy; pierwsza przez reakcje protonowania atomu azotu będącego częścią heterocyklu kwasem nadchlorowym, co skutkuje tworzeniem termicznie niestabilnych protonowanych soli, a druga metoda to reakcja metatezy pomiędzy prekursorami cieczy jonowych (najczęściej halogenków) z solą nadchloranową, zwykle  $AgClO_4$ .  $LiClO_4$  było również użyte do prowadzenia reakcji metatezy w celu otrzymania np. nadchloranu 1-butylo-3-metyloimidazoliowego.<sup>103</sup>

Obydwie powyżej przedstawione metody posiadają jednak pewne wady takie jak np. wymagający ostrożnego postępowania stężony kwas nadchlorowy czy użycie  $\text{AgClO}_4$  lub  $\text{LiClO}_4$ , substratów zbyt drogich aby rozpatrywać je przy planowaniu zwiększenia skali wytwarzania nowych soli. Ponadto, potencjalne zagrożenia dla środowiska naturalnego wynikające z używania soli nadchloranowych są ogromne. Rozważono więc bezpośrednio użycie nadchloranu amonu (AP), w syntezie nowych materiałów wysokoenergetycznych, który to jest dostępny w ogromnych ilościach w USA jako produkt recyklingowy pochodzący z odzysku paliwa raketowego, w którym AP jest używane jako utleniacz. W zamierzeniu w pracy kierowano się chęcią opracowania interesującej metody otrzymywania soli nadchloranowych, w porównaniu z metodami opisanymi powyżej, głównie zważywszy na fakt, iż AP jest stosunkowo łatwy w użytkowaniu w porównaniu do wolnego kwasu oraz, że w wyniku reakcji metatezy powstający kation amoniowy będzie łatwo usuwalny poprzez jego rozkład.

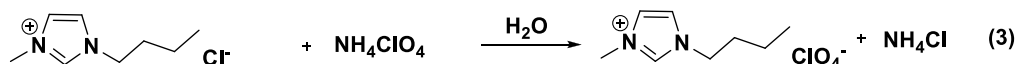
W celu efektywnego użycia AP w syntezie soli wysokoenergetycznych bazujących na anionie nadchloranowym wymagane jest opracowanie nowych, szybkich i czystych (wolnych od produktów ubocznych) metod syntezy tworzenia takich związków. W trakcie tych badań opracowano trzy ścieżki umożliwiające wprowadzenie anionu nadchloranowego do potencjalnie wysokoenergetycznych soli imidazoliowych i fosfoniowych przy użyciu AP jako źródła anionów nadchloranowych (**Rys. 13**):

1. Reakcja neutralnej aminy (np. 1-metyloimidazolu) z AP w roztworze wodnym, skutkująca tworzeniem protonowanego nadchloranu imidazoliowego  $[\text{Hmim}][\text{ClO}_4]$ , (reakcja 1, **Rys. 13**) i gazowego amoniaku;
2. Dekarboksylacja 2-karboksylanu 1,3-dimetyloimidazoliowego, przy wykorzystaniu poprzednio opracowanego protokołu,<sup>104,105</sup> z użyciem AP do utworzenia nadchloranu 1,3-dimetyloimidazoliowego ( $[\text{C}_1\text{mim}][\text{ClO}_4]$ ), (reakcja 2, **Rys. 13**), amoniaku i  $\text{CO}_2$ ;
3. Metateza chlorku 1-butylo-3-metyloimidazoliowego z AP w wodzie z utworzeniem nierozpuszczalnego nadchloranu 1-butylo-3-metyloimidazoliowego ( $[\text{C}_4\text{mim}][\text{ClO}_4]$ ), (reakcja 3, **Rys. 13**) i rozpuszczalnego w wodzie  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Przy użyciu tej samej metodologii, ale z wykorzystaniem metanolu jako rozpuszczalnika otrzymano nadchloran triheksylo(tetradecylo)fosfoniowy ( $[\text{P}_{66614}][\text{ClO}_4]$ ), (reakcja 4, **Rys. 13**). Z powodu stosunkowo dużej hydrofobowości tych nowo wytworzonych soli można wyobrazić sobie nawet ich użycie w procesach remediacji wodnych ścieków zawierających nadchlorany (np. ze ścieków po myciu silników raketowych) przez tworzenie hydrofobowych cieczy jonowych które można łatwo wydzielić z oczyszczanego układu.

acid-base reaction:



anion metathesis:

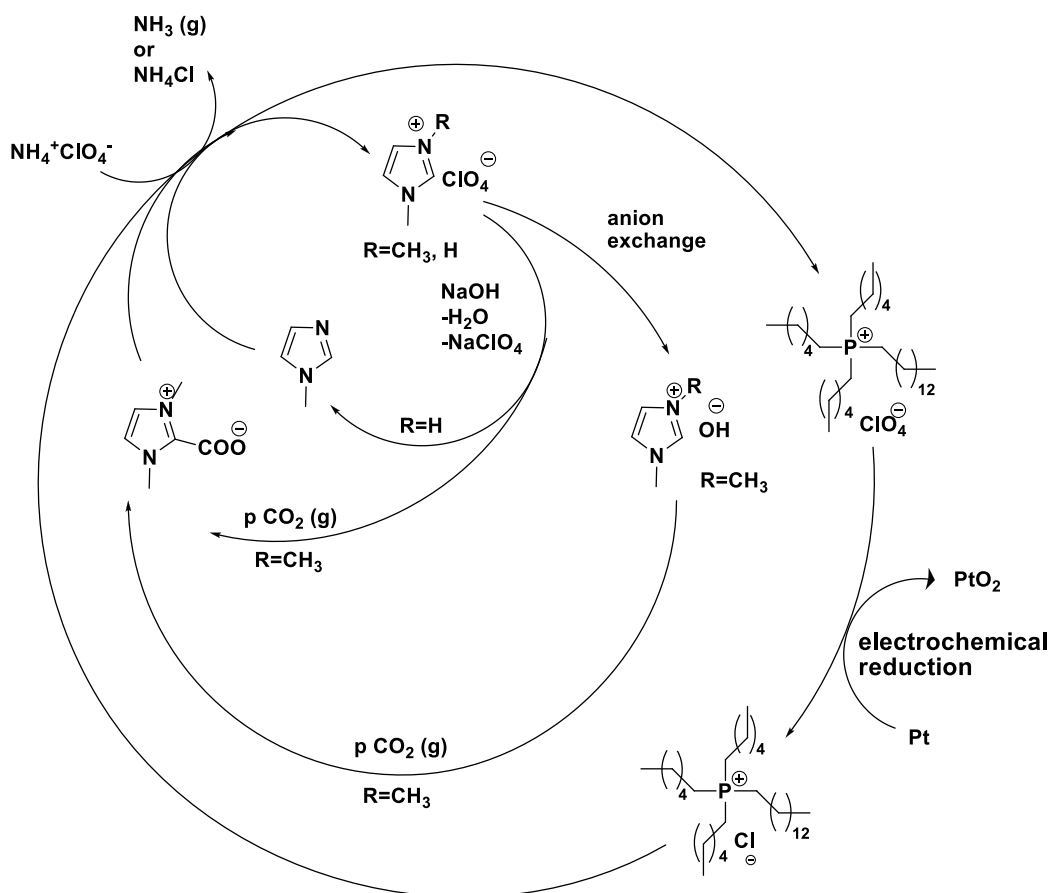


Rys. 13. Ścieżki syntezy wykorzystujące AP do tworzenia wysokoenergetycznych cieczy jonowych

### B.3.3.1. Elektrochemiczna remediacja $[\text{ClO}_4]^-$

Nadchlorany uważane są za toksyczne i szkodliwe dla środowiska naturalnego i człowieka. Anion ten okazał się ingerować w pracę gruczołów przytarczycowych u człowieka blokując w ten sposób tworzenie kilku hormonów zawierających jod.<sup>106</sup> Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (EPA) ustaliła limit zawartości nadchloranów w wodzie pitnej do wartości maksymalnej 15 ppb. Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzono, że recykling AP może również być wykorzystany jako strategia remediacji AP. Elektrochemiczna remediacja jonów nadchloranowych jest jedną z najlepszych dróg efektywnego przekształcania toksycznych nadchloranów w nietoksyczne jony chlorkowe. Istnieje też wiele doniesień na temat redukcji elektrochemicznej nadchloranów na różnych elektrodach, np. Rh, Pt, Al, Ti, Ir, Ru, Re, Tc, i Sn.<sup>107</sup>

W celu zbadania możliwości wykorzystania nadchloranowych cieczy jonowych jednocześnie jako reagent (redukcja nadchloranu) i elektrolit wybrano otrzymaną ciecz  $[\text{P}_{66614}][\text{ClO}_4]$  (reakcja 4, Rys. 13), ponieważ kation fosfoniowy jest elektrochemicznie bardziej trwały niż większość kationów imidazoliowych,<sup>108</sup> a to zapewnia szersze okno elektrochemiczne. Eksperymenty woltamperometrii cyklicznej (CV) przeprowadzone z użyciem  $[\text{P}_{66614}][\text{ClO}_4]$  wykazały, że aniony nadchloranowe mogą być zredukowane zarówno na elektrodzie złotej (przy -1.3 i -2 V względem Ag/Ag+), jak i platynowej (przy -0.5 i -1 V z maksimum przy -1.8 V). Powyższe eksperymenty dowiodły, że elektrochemiczna remediacja jonów nadchloranowych z cieczy jonowej  $[\text{P}_{66614}][\text{ClO}_4]$ , prowadząca do potencjalnego cyklu usuwania/remediacji jonów nadchloranowych, jest możliwa. W rezultacie opracowano i przetestowano cykl procesowy przekształcania jonów nadchloranowych do chlorkowych przy użyciu strategii, w której ciecz jonowa spełnia rolę zarówno reagenta, jak i elektrolitu (Rys. 14).



Rys. 14. Możliwe strategie remediacji nadchloranowych cieczy jonowych

#### B.4. DWUFUNKCYJNE INDUKTORY ODPORNOŚCI ROŚLIN

Wzrastające zapotrzebowanie na żywność jest głównym czynnikiem, wymuszającym potrzebę zwiększania efektywności metod uprawy roślin. Niestety współczesne metody często prowadzą do problemów związanych z ekspozycją roślin na czynniki odpowiadające za drastyczny spadek wydajności plonów. Najczęściej wydajność zbiorów jest obniżana przez patogeny, owady i inne szkodniki lub warunki atmosferyczne. Z tego powodu zadania stawiane współczesnemu rolnictwu koncentrują się na szukaniu nowych i bardziej wyrafinowanych metod ochrony roślin. Niestety większość obecnie stosowanych metod ogranicza się do: (i) wzmacniania roślin przez ich nawożenie, (ii) zapobiegania infekcjom, lub (iii) ochrony zagrożonych roślin przez użycie związków działających bezpośrednio na patogeny (fungicydy, bakteriocydy), szkodniki (insektycydy) lub chwasty (herbicydy).<sup>109</sup> W rezultacie, jak wynika z raportu przygotowanego przez Eurostat<sup>110</sup> obecne użycie ŚOR w krajach Unii Europejskiej wynosi 200- 220 kt rocznie. W przeliczeniu na hektar, rocznie w całej Unii Europejskiej zużywa się około 2.1-2.5 kg substancji aktywnej na każdy hektar upraw (nie wliczając w to upraw winogron, gdzie używa się 25-30 kg nieorganicznej siarki na hektar uprawy rocznie).

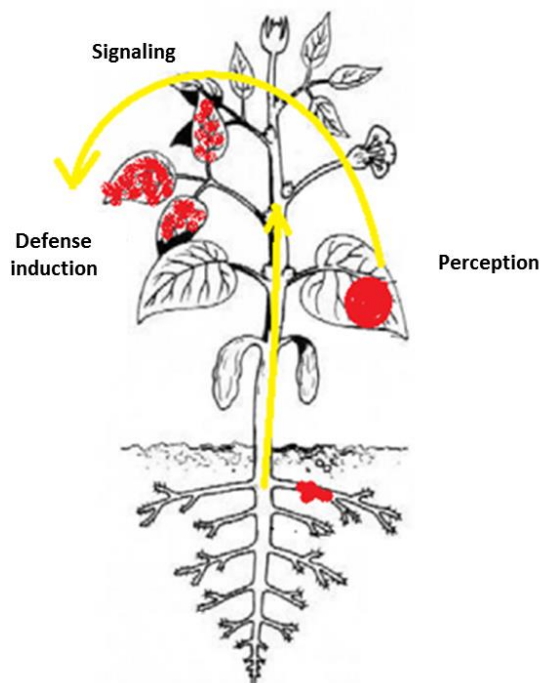
Dążenia do uzyskiwania coraz to wyższych wydajności plonów przez kraje rozwinięte i niebezpieczeństwa związane z narażaniem zdrowia ludzi i ekosystemu stają się przedmiotem wielu dyskusji w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych. Wraz ze wzrostem świadomości konsumentów, którzy dążą do kupowania ekologicznej żywności, Unia Europejska stosuje możliwości prawne by ograniczyć stosowanie klasycznych środków ochrony roślin. Biorąc pod uwagę powyższe, a także będąc świadomym zagrożeń dla środowiska i zdrowia człowieka wynikających z nadmiernego użycia środków ochrony roślin, poszukuje się coraz to lepszych i bardziej wydajnych metod używania pestycydów. W rezultacie (i) następuje wzrost świadomości dotyczącej używania środków ochrony roślin i zagrożeń jakie powodują w rozwiniętych krajach takich jak Stany Zjednoczone i Unia Europejska, (ii) wprowadza się lepsze i bardziej efektywne metody używania pestycydów oraz (iii) wprowadza się do upraw tzw *high end technologies* które stają się kluczowym aspektem IPM (Integrated Pest Management, Integrowana Ochrona Roślin) – strategii, która obowiązuje we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Polityka ta kładzie nacisk na wzrost stosowania ekologicznych upraw przy jak najmniejszym możliwym zakłóceniu ekosystemu rolniczego i zachęca do używania naturalnych mechanizmów kontroli szkodników. Dlatego w 2009 roku Parlament Europejski ustanowił Dyrektywę 2009/128/EC określającą nowe kierunki rozwoju ochrony roślin w Unii Europejskiej. Główne jej założenia dotyczą: (i) używania odpornych odmian roślin, (ii) używania biologicznych, fizycznych i innych nie chemicznych metod ochrony roślin, (iii) ŚOR powinny działać jak najbardziej specyficznie i powinny wykazywać zminimalizowane negatywne działanie na człowieka i ekosystem, (v) profesjonalny użytkownik powinien ograniczać użycie pestycydów i innych interwencji do niezbędnego minimum.

Jak zauważył R. J. Hillocks<sup>111</sup> obecne przepisy spowodują w niedalekiej przyszłości sukcesywne wycofywanie z rynku europejskiego nieekologicznych środków ochrony roślin włączając w to niektóre z najbardziej popularnych pestycydów. Co więcej, dyrektywa ta zmusi producentów środków ochrony roślin do skoncentrowania swoich badań w kierunku nietoksycznych i przyjaznych dla środowiska zamienników stosowanych obecnie środków ochrony roślin, przez co zwiększy się konkurencja na tym rynku. Dodatkowo, oczekuje się, że dalsze dyrektywy, które będą uchwalane przez Parlament Europejski, wymuszą kolejne zmiany odnośnie stosowania pestycydów, a stanie się tak głównie za sprawą wzrastających oczekiwań i trendów wśród klientów, które czasami bywają wyprzedzające w stosunku do regulacji rządowych. Jedno jest pewne, przepisy prawne wspomniane powyżej z pewnością będą kształtować przyszłą strategię ochrony roślin w ramach Unii Europejskiej, jednakże konsekwencje tej zmiany są niemożliwe do przewidzenia już teraz.

#### **B.4.1. Systemiczna Odporność Nabyta (SAR) w roślinach**

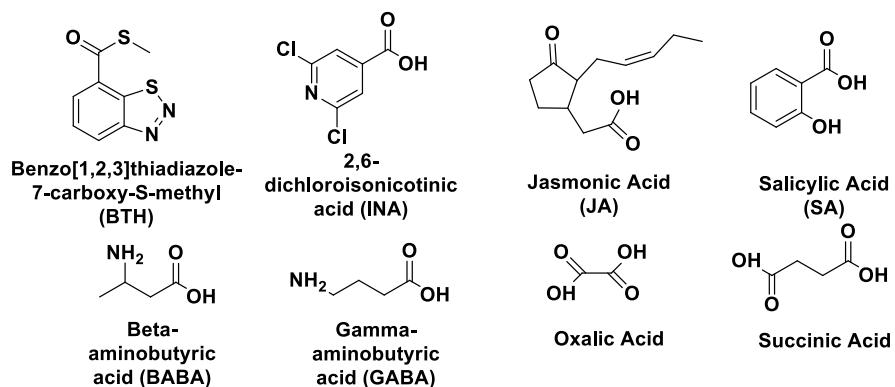
Wdrożenie nowych dyrektyw UE, w szczególności ograniczenie szerokiego stosowania pestycydów, w krajach mniej zamożnych, wydaje się być bardzo trudnym zadaniem ze względu na wysoki koszt alternatywnych i ekologicznych technologii. Z pomocą do rozwiązania tego problemu przychodzi sama Natura. Mimo, że rośliny są stale atakowane przez wiele patogenów, tylko niektóre z tych ataków stają się przyczyną chorób. Na co dzień, takie ataki są odpierane przez wyrafinowany układ odpornościowy posiadany przez rośliny. Za pomocą tego systemu, obecność patogenów jest wykrywana przez rośliny, co skutkuje reakcją immunologiczną w zaatakowanej roślinie (dzięki rozpoznawaniu substancji sygnałnych pochodzących od mikroorganizmów) (**Rys. 15**).<sup>112</sup> W ten sposób, poprzez aktywację układu odpornościowego,

roślina może stać się odporna jednocześnie na działanie szerokiego spektrum patogenów. Uniwersalny charakter indukcji SAR jest jej największą zaletą. Jeśli mechanizm ten zostałby odpowiednio wykorzystany w walce z chorobami roślinnymi, metody oparte na indukcji odporności mogłyby konkurować z tradycyjnymi sposobami zwalczania chorób, zwłaszcza, że pestycydy używane są głównie przeciwko jednemu typowi patogenu lub ich małej grupie.



**Rys. 15.** Mechanizm Systemicznej Odporności Nabytej (SAR) w roślinach

Poza patogenami, istnieją pewne związki chemiczne (**Rys. 16**), które przy kontakcie z rośliną wywołują podobną odpowiedź jak ta w przypadku kontaktu rośliny z patogenem, prowadząc do aktywacji mechanizmu odporności poprzez SAR.<sup>113</sup> Na przykład, kwas salicylowy (SA), jako naturalna cząsteczka sygnałowa w roślinach jest wewnętrznym elicytorem zdolnym do aktywacji indukowanej odporności systemicznej.<sup>114,115</sup> Istnieją także inne chemiczne elicytory takie jak: kwas szczawiowy,<sup>116</sup> kwas 2,6-dichloroizonicotynowy (INA),<sup>117</sup> benzo[1,2,3]tiadiazol (BTH)<sup>118</sup> i jego pochodna S-metyloester kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego.<sup>119-121</sup> Niestety, związki te są obecnie stosowane w bardzo ograniczonych ilościach, a w zasadzie na rynku występuje tylko kilka produktów, które działają efektywnie jako induktory SAR.<sup>122</sup> Na przykład,



**Rys. 16.** Przykłady naturalnych i chemicznych induktorów SAR.



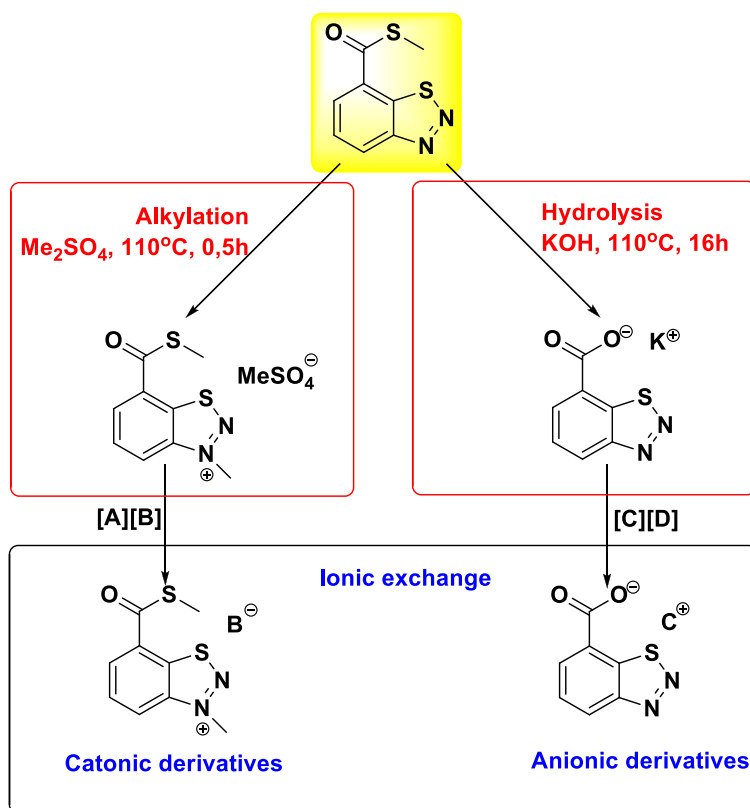
S-metyloester kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH, substancja aktywna w preparacie Bion™ produkowanym przez Syngentę) był jednym z najsukuteczniejszych induktorów odporności SAR, ale ze względu na niektóre jego właściwości (mała rozpuszczalność w wodzie, fitotoksyczność) oraz fakt wprowadzenia go do obrotu jako fungicydu (nie będącego *de facto* środkiem o bezpośrednim działaniu grzybobójczym) został on szybko wycofany ze sprzedaży na niektórych rynkach (m.in. w Polsce). W rezultacie, mimo że indukcja odporności jest uznawana przez naukowców jako atrakcyjne narzędzie do walki z chorobami roślinnymi, zwłaszcza przeciwko chorobom wirusowym, zjawisko to nie jest obecnie wykorzystywane jako powszechna metoda ochrony roślin. Głównym powodem, dla którego metody te nie są tak rozpowszechnione jest brak zrozumienia zjawiska indukcji SAR przez rolników. Dlatego też na rynku agrochemikaliów brak jest zarejestrowanych produktów, które mogłyby konkurować ze wspólnymi pestycydami.

Biorąc pod uwagę wzrastającą świadomość konsumentów, indukcja odporności SAR jest uważana za jeden z kluczowych elementów przyszłej biokontroli szkodników w strategii Integrowanej Ochrony Roślin (IPM). Systemiczna odporność indukowana u roślin ma szereg unikalnych zalet: (i) jest bezpieczna dla środowiska, (ii) patogeny nie nabywają odporności na to zjawisko, jak to ma miejsce w przypadku środków ochrony roślin, (iii) działa przeciwko szerokiemu spektrum patogenów, (iv) może stanowić alternatywę dla GMO, (v) jest potencjalnie bardzo trwała i może być przekazywana na kolejne pokolenia roślin. Uwzględniając obecne wycofywanie z rynku ŚOR wielu pestycydów, nowe produkty, które działają poprzez mechanizm indukcji odporności SAR, mogą w przyszłości doprowadzić do zmniejszenia użycia najpopularniejszych pestycydów i w wielu przypadkach mogłyby nawet doprowadzić do ich całkowitego zastąpienia.

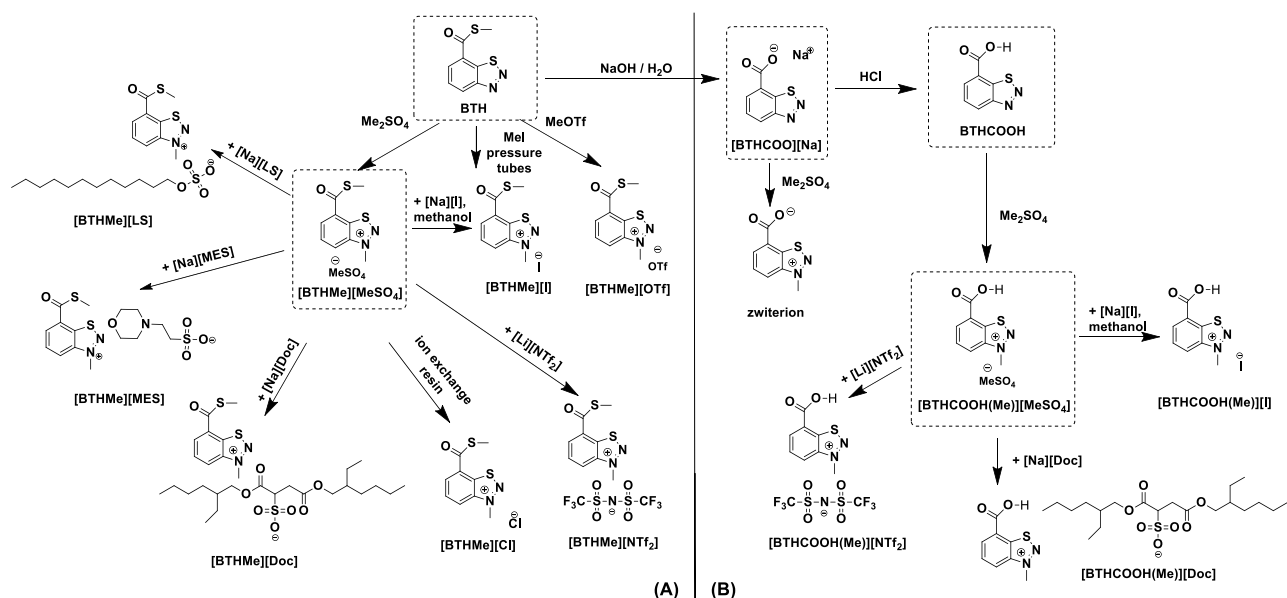
Niestety, pomimo faktu iż temat SAR wydaje się bardzo interesujący i wykazuje duży potencjał aplikacyjny, praktycznie nie prowadzi się obecnie badań dotyczących poszukiwania nowych lub ulepszonych induktorów odporności SAR. Szereg pochodnych kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH) został opublikowany przez Kunz *et al.*,<sup>123</sup> gdzie wykazano ich skuteczne działanie jako induktory odporności roślin w szczególności samego S-metyloesteru kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego, jednakże z powodu problemów m.in. z rozpuszczalnością w wodzie i fitotoksycznością zastosowanie tych związków zostało odrzucone przez rynek. W następnych latach prace nad poszukiwaniem nowych induktorów odporności roślin nie były zbyt intensywne.<sup>123,124,125</sup> Od początku 2013 roku rozpocząłem poszukiwania nowych jonowych pochodnych induktorów odporności roślin. Z powodu problemów z rozpuszczalnością w wodzie, a także możliwości chemicznej derywatywacji do postaci jonowej, cząsteczka S-metyloestru kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH) stała się oczywistym wyborem do rozpoczęcia badań. Interesowała mnie przede wszystkim możliwość zachowania właściwości biologicznych, przy jednoczesnym wprowadzeniu innej właściwości biologicznej lub zmiany właściwości fizycznych w nowych jonowych pochodnych. W rezultacie zsyntetyzowałem pierwsze przykłady (> 30) induktorów odporności roślin na bazie komercyjnie dostępnego S-metyloester kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH) w postaci dwufunkcyjnych soli organicznych [P11-P19].

### B.4.2. Dwufunkcyjne sole BTH

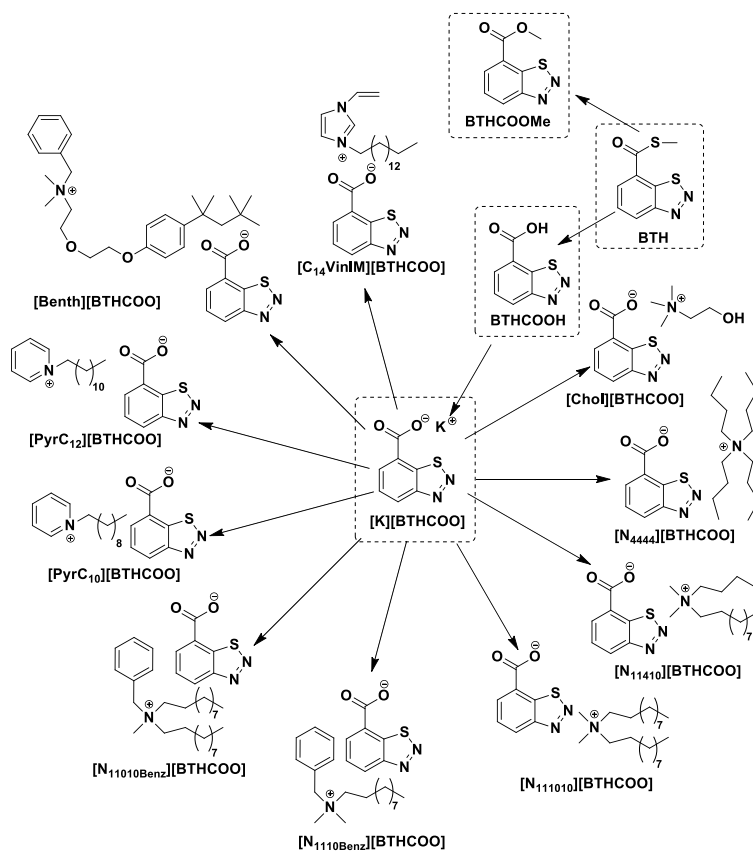
Ze względu na charakterystyczną budowę S-metyloester kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH) tę cząsteczkę można przekształcić w postać zarówno kationową i anionową, zwiększając w ten sposób zakres możliwych kombinacji w przygotowywaniu dwufunkcyjnych soli. (Rys. 17). Z jednej strony obecność wolnych par elektronowych na atomach azotu pozwala na czwartorzędowanie poprzez reakcję alkilowania SN2, na przykład z halogenkami alkilowymi (otrzymując sole benzotiadiazolowe), a z drugiej strony hydroliza grupy tioestrowej prowadzi bezpośrednio do otrzymania anionu karboksylanowego. W rezultacie otrzymano ponad 30 nowych soli opartych o kation S-metyloesteru kwasu-7-karboksy-3-metylo-benzo[1.2.3]tiadiazolowego ([BTHMe]<sup>+</sup>), kation kwasu-7-karboksy-3-metylo-benzo[1.2.3]tiadiazolowego ([BTHCOOH(Me)]<sup>+</sup>) (Rys. 18) i anion: benzo[1.2.3]tiadiazol-7-karboksylanowy ([BTHCOO]<sup>-</sup>) (Rys. 19) z przeciwnym, odpowiednio anionem lub kationem, który wprowadzony był w celu modyfikacji właściwości fizycznych lub biologicznych w porównaniu z materiałem wyjściowym, S-metyloesterem kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH) i kwasem 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowym (BTHCOOH) [P11-P19].



**Rys. 17.** Metody syntezy pochodnych kationowych i anionowych S-metyloesteru kwasu 7-karboksybenzo[1,2,3]tiadiazolowego (BTH).



**Rys. 18.** Przykłady syntezy dwufunkcyjnych soli zawierających: (A) kation S-metyloesteru kwasu-7-karboxy-3-metylo-benzo[1.2.3]tiadiazolowego ( $[BTHMe]^+$ ) i (B) kation kwasu-7-karboxy-3-metylo-benzo[1.2.3]tiadiazolowego.

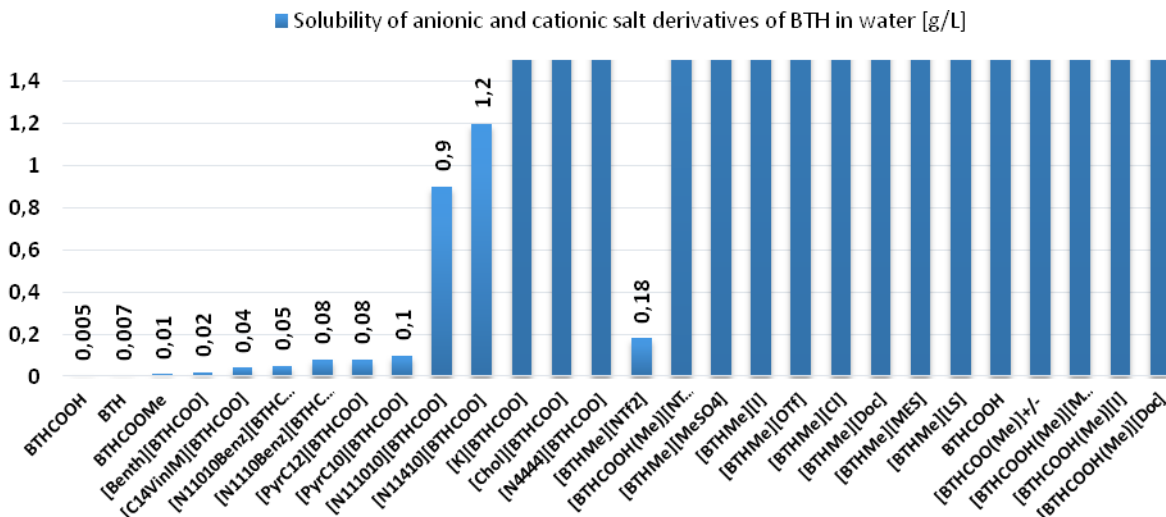


**Rys. 19.** Przykład syntezy dwufunkcyjnej soli z anionem benzo[1,2,3]tiadiazolu-7-karboxylanowym przez reakcję wymiany jonowej.

### B.4.3. Szybkość rozpuszczania i rozpuszczalność

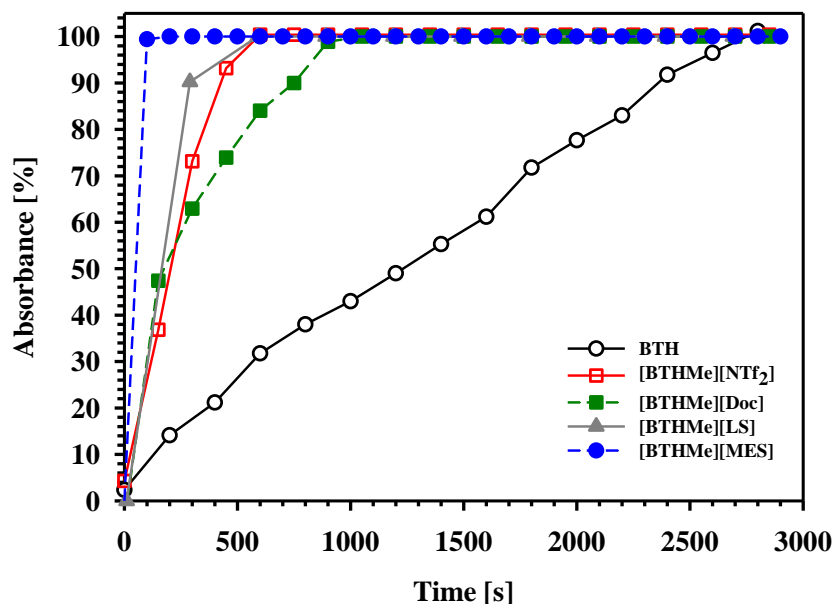
Szybkość rozpuszczania jest ważnym czynnikiem wyznaczanym dla każdej nowej substancji chemicznej o potencjalnym zastosowaniu w rolnictwie. Na przykład, gdy planuje się użycie substancji aktywnej przez rozpylanie na liściach, wymaga się, aby związek miał dłuższy czas rozpuszczania, dzięki czemu dłużej pozostanie na powierzchni liścia i nie zostanie wypłukany szybko do gleby.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że w przypadku większości otrzymanych soli, rozpuszczalność w wodzie znacznie wzrosła w porównaniu z neutralnym BTH i BTHCOOH. W większości przypadków rozpuszczalność przekroczyła  $>10$  g/L w porównaniu do  $7 \times 10^{-3}$  g/L dla BTH i  $5.4 \times 10^{-3}$  g/L dla BTHCOOH. Sole z przeciwjonem o niewielkiej zawadzie sterycznej, np [K][BTHCOO], [Chol][BTHCOO], i [N<sub>4444</sub>][BTHCOO] były zakwalifikowane do substancji wysoce rozpuszczalnych w wodzie ( $>10$  g/L) i rozpuszczały się w ilości ponad 1400 razy większej niż materiał wyjściowy (**Rys. 20**). Wydłużenie łańcuchów alkilowych w kationach i wprowadzanie grup aromatycznych spowodowało zmniejszenie rozpuszczalności w wodzie, ale zawsze rozpuszczalność soli pozostawała wyższa niż w przypadku związku neutralnego. Dodatkowo w przypadku soli z anionem [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, znanym z tworzenia wysoce hydrofobowych soli nierozpuszczalnych w wodzie oraz w przypadku czwartorzędowych soli amoniowych z długimi łańcuchami alkilowymi (np. [PyrC<sub>12</sub>]<sup>+</sup>), obserwowana rozpuszczalność była znacznie niższa niż w przypadku innych soli i wynosiła  $<1.0$  g/L (najsłabiej rozpuszczalna sól to [Benth][BTHCOO] 0.02g/L).



**Rys. 20.** Rozpuszczalność soli BTH w wodzie.

Porównano również szybkość rozpuszczania badanych związków z szybkością rozpuszczania materiałów wyjściowych BTH i BTHCOOH. Zgodnie z oczekiwaniami, wszystkie kationowe pochodne BTH i BTHCOOH rozpuszczają się znacznie szybciej w wodzie niż materiały wyjściowe (na przykład [BTHMe][Doc] rozpuszcza się 50 razy szybciej niż BTH (**Rys. 21**), podczas gdy w przypadku anionowych pochodnych BTHCOOH szybkość rozpuszczania silnie zależy od lipofilowości kationów, i tak na przykład pochodna [Benth][BTHCOO] rozpuszcza się o 14.7% wolniej niż związek neutralny BTHCOOH).



Rys. 21. Szybkości rozpuszczania soli [BTH]<sup>+</sup> z anionem o funkcji biologicznej; —○— (1), —□— (6), —■— (7), —●— (8), —▲— (9)

#### B.4.4. Właściwości antybakteryjne

Tak jak się spodziewano, właściwości antybakteryjne wykazywane przez niektóre kationy, połączone w sól dwufunkcyjną z anionem [BTHCOO]<sup>-</sup>, zachowywały właściwości antybakteryjne [P12, P19]. Zostało to potwierdzone w testach *in vivo* na bakteriach poprzez określenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) i minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC). Analizując działanie otrzymanych dwufunkcyjnych soli skupiono się nie tylko na aktywności w kierunku patogenów roślinnych, ale także na bakteriach ludzkich (takie jak *E. Coli*). Testy na patogenach zwierzęcych (ludzkich) zostały przeprowadzone, ponieważ interesowałem się działaniem nowych substancji na bakterie, które mogą znajdować się na roślinach w wyniku nawożenia przez rolników np. obornikiem, a mogłyby być szkodliwe dla ludzi przy spożyciu tak traktowanych produktów rolnych. Dodatkowo działanie przeciwdrobnoustrojowe miałyby znaczenie dla roślin, które zaraz po zbiorze są gotowe do spożycia, a zatem mogą być zanieczyszczone mikroorganizmami, których nie można usunąć podczas ich przetwarzania.

Największą aktywność antybakteryjną zanotowano dla związku [N<sub>111010</sub>][BTHCOO], który hamuje wzrost wszystkich badanych bakterii przy bardzo małych stężeniach w zakresie od 2 do 30 mg/L (Tabela 2) – jest to zakres stężeń, w którym związek ten jest też aktywny jako induktor odporności roślin i nie wykazuje fitotoksyczności względem nich. Inną pochodną BTH aktywnie hamującą wzrost bakterii jest [Benth][BTHCOO], który oddziałuje na wszystkie testowane bakterie w zakresie pomiędzy 16 a 60 mg/L. Dla porównania powszechnie stosowany jako biocyd, chlorek benzalkoniowy (BAC),<sup>126</sup> stosowany tutaj jako próba kontrolna, hamuje wzrost wszystkich testowanych szczepów bakteryjnych w stężeniu pomiędzy 60 a 250 mg/L.

Porównując wyniki uzyskane dla soli BTH i BAC, używanego powszechnie jako biocyd, można zaobserwować, że w przypadku większości badanych związków aktywność przeciwdrobnoustrojowa jest niska lub umiarkowana (> 250 mg/L). Jednakże w przypadku dwóch badanych soli, wymienionych wcześniej, [N<sub>111010</sub>][BTHCOO] i [Benth][BTHCOO] aktywność przeciwbakteryjną obserwuje się w stężeniach soli mniejszych niż w przypadku BAC, a co najważniejsze w stężeniach, w których właściwości indukujące SAR tych soli są zachowane. Wyniki te dowodzą możliwości otrzymania soli ([N<sub>111010</sub>][BTHCOO] i [Benth][BTHCOO]) o dwufunkcyjnym działaniu przy stężeniu 20mg/L. Sól taka wykazuje jednocześnie właściwości indukcji odporności SAR, jak również właściwości antybakteryjne. Po dogłębnej analizie, nie stwierdzono znaczących różnic w aktywności przeciwbakteryjnej badanych cieczy jonowych, porównując ich wpływ na bakterie ludzkie (*E. coli*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*) i roślinne (*C. michiganensis*, *P. ananatis*, *E. dissolvens*), a także niepatogeniczne bakterie żyjące w środowisku wodnym i glebie (*P. fluorescens*, *P. vulgaris*, *B. subtilis*). Badane cieczy jonowe nie wykazywały również zwiększonej aktywności przeciwbakteryjnej przeciw bakteriom Gram-ujemnym lub Gram-dodatnim.

**Tabela 2.** Wartości MIC i MBC zsyntezowanych soli (przy stężeniu [mg/L] testowanych związków)

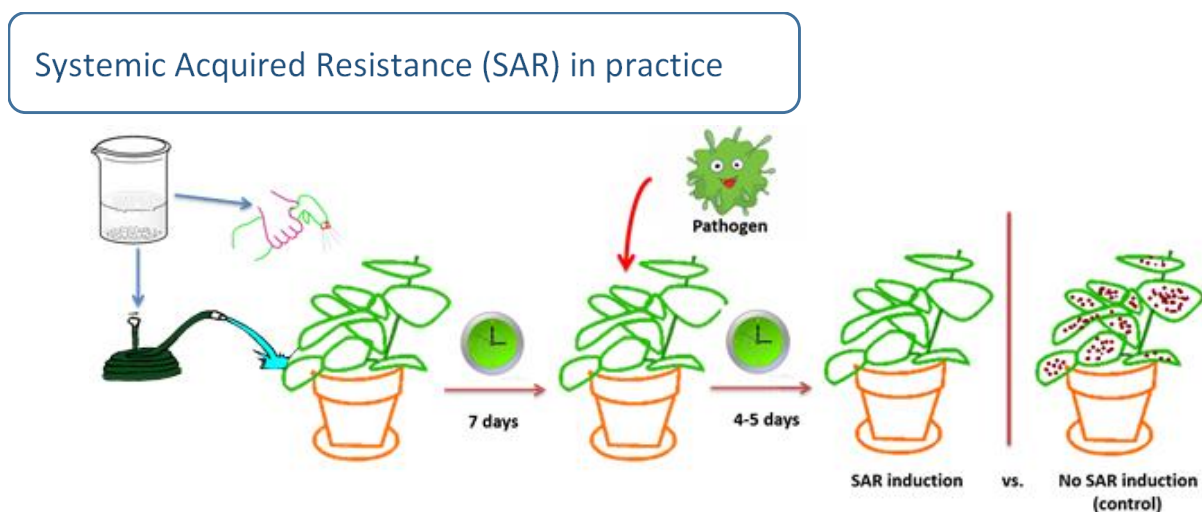
Szczep bakteryjny/Związek		BAC	[K][BTHCOO]	[N <sub>1140</sub> ][BTHCOO]	[N <sub>11010</sub> ][BTHCOO]	[N <sub>1110Benz</sub> ][BTHCOO]	[N <sub>11010Benz</sub> ][BTHCOO]	[PyrC <sub>10</sub> ][BTHCOO]	[PyrC <sub>12</sub> ][BTHCOO]	[Benth][BTHCOO]	[C <sub>14</sub> VimM][BTHCOO]
<i>Clavibacter michiganensis</i> ss. <i>michiganensis</i>	MIC	60	-	250	2	60	30	120	60	16	250
	MBC	120	-	250	4	120	60	250	60	16	250
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MIC	60	-	250	2	60	8	120	60	16	120
	MBC	120	-	500	4	120	16	250	60	16	250
<i>Pantoea ananatis</i>	MIC	60	-	250	2	60	30	250	120	16	250
	MBC	120	-	500	4	120	60	250	250	16	250
<i>Enterobacter cloacae</i> subsp. <i>dissolvens</i>	MIC	60	-	250	4	120	60	250	60	16	250
	MBC	120	-	500	4	120	60	500	120	16	250
<i>Escherichia coli</i>	MIC	250	-	500	30	250	250	500	250	60	250
	MBC	250	-	500	60	250	500	500	250	120	250
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MIC	120	-	250	16	120	16	250	120	60	250
	MBC	250	-	500	30	250	30	500	250	60	500
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	MIC	120	-	500	2	60	60	120	60	30	250
	MBC	120	-	500	2	120	60	250	60	30	250
<i>Serratia marescens</i>	MIC	250	-	500	8	250	250	500	120	60	250
	MBC	250	-	-	16	500	250	500	250	120	250
<i>Proteus vulgaris</i>	MIC	250	-	500	16	250	250	250	250	60	250
	MBC	250	-	500	16	250	500	500	250	60	250
<i>Bacillus subtilis</i>	MIC	120	-	500	8	250	250	250	120	30	250
	MBC	250	-	500	16	250	500	500	120	30	250

Legenda: Symbol “-” oznacza że przy maksymalnym badanym stężeniu cieczy jonowej (500 mg/L) nie stwierdzono aktywności biologicznej związku co oznacza że wyznaczenie MIC i MBC przy tym stężeniu było nie możliwe; “BAC” jest substancją referencyjną (chlerek benzalkoniowy)



### B.4.5. Badania aktywności indukcji SAR

Najważniejsze z prowadzonych testów skupiły się na udowodnieniu, iż pochodne anionowe i kationowe BTH, pomimo faktu derywatywacji cząsteczki wyjściowej do formy jonowej, zachowują właściwości indukujące odporność roślin. Testy przeprowadzono w różnych warunkach w szklarni, głównie na modelu rośliny *Nicotiana tabacum*. Rośliny traktowane były zwykle roztworem wodnym (lub wodno-metanolowym) testowanego związku (o odpowiednim stężeniu od 5-100mg/L substancji aktywnej) przez dolistną aplikację (oprysk) lub podlewanie, a następnie po 5-7 dniach (jako, że odporność roślin indukuje się w okresie do 7 dni od traktowania) poddanie roślin działaniu czynnika chorobotwórczego (w większości przypadków przez dolistną aplikację wirusa) (**Rys. 22**).

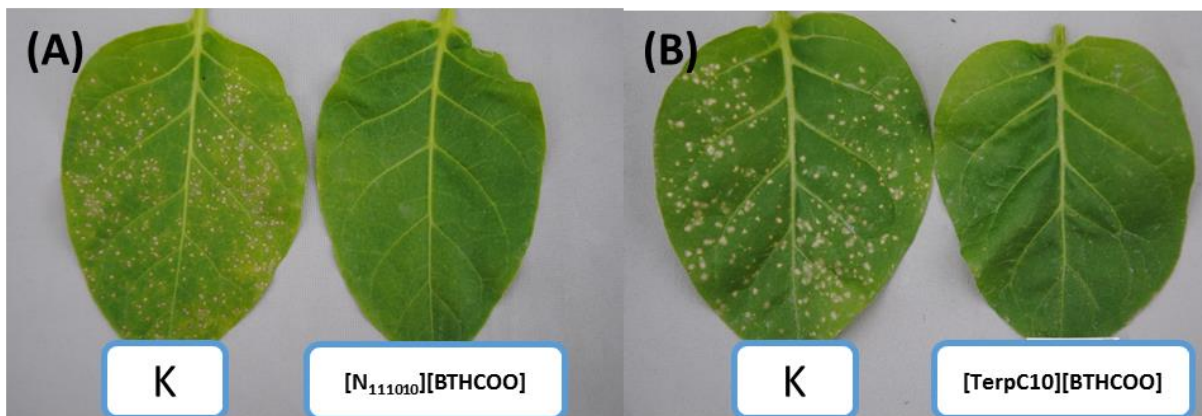


**Rys. 22.** Schemat układ testowego do badania efektów indukcji SAR.

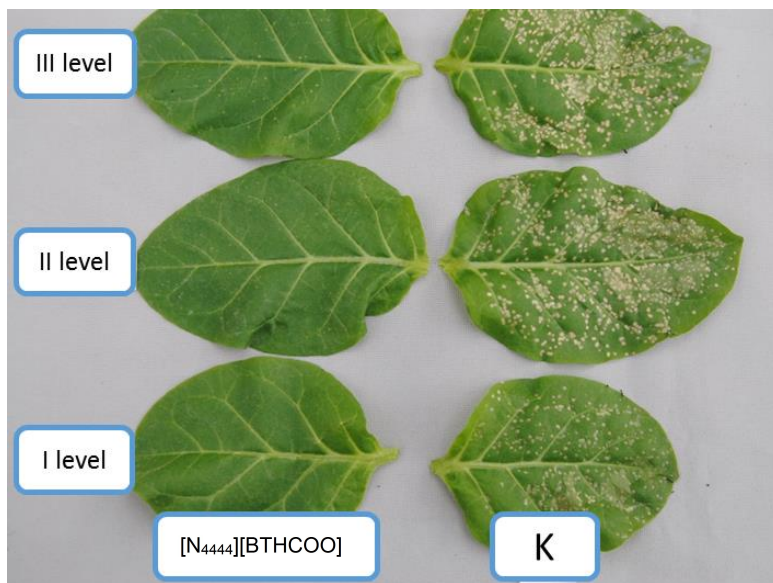
Jak wykazały przeprowadzone testy szklarniowe zarówno anionowe jak i kationowe pochodne BTH zachowują swoje właściwości indukujące odporność roślin [**P11-P19**]. testy przeciwwirusowe prowadzone przez opryskiwanie roślin tytoniu roztworem zawierającym dwufunkcyjną sól, a następnie (po 5 dniach) inokulację wirusa (*wirus mozaiki tytoniowej* (TMV)), (**Tabela 3**), potwierdziły, że anionowe pochodne BTH, na przykład benzo[1,2,3]tiadiazol-7-karboksylan decylbutyldimetylamoniowy ( $[N_{111010}][BTHCOO]$ ) [**P19**] i [TerpenC10][BTHCOO] [**P18**] są najefektywniejszymi induktorami SAR, pozwalającymi na ograniczenie infekcji wirusa i redukcję liczby plam nekrotycznych na poziomie do 100% w porównaniu do kontroli (**Rys. 23**). Obserwowany efekt indukcji SAR w niektórych przypadkach był nawet wyższy niż w przypadku komercyjnie dostępnego preparatu BION™. Jeszcze bardziej interesujące wyniki uzyskano, gdy rośliny były podlewane roztworem wodnym substancji aktywnej ( $[N_{4444}][BTHCOO]$ ) o stężeniu 20 mg/L soli. Bardzo ciekawym było zaobserwowanie indukcji odporności u roślin na każdym poziomie liści (od dołu, do najwyższego poziomu), co oznacza, że roślina została objęta pełną ochroną (systemicznie) przed zakażeniem wirusowym (**Rys. 24**). Ponadto, również w testach *in vitro* wykazano, że traktując wirusy bezpośrednio roztworami otrzymanych soli, nie obserwuje się ich działania antywirusowego, co stanowi potwierdzenie hipotezy, że związki te działają jedynie poprzez mechanizm indukcji SAR w roślinie, a nie bezpośrednio na wirusa.

**Tabela 3.** Efekty fitotoksyczne i poziom indukcji odporności SAR po oprysku roślin *N. tabacum* var. *Xanthi* wodnymi roztworami soli BTH (20 mg/L w H<sub>2</sub>O)

	Compound	Phytotoxicity	SAR induction [%]
References	H <sub>2</sub> O	-	0
	BTH*	-	95
	BTHCOOH*	-	90
	BTHCOOMe*	-	98
	[K][BTHCOO]	-	80 -90
Anionic [BTHCOO] <sup>-</sup> salt derivative	[N <sub>4444</sub> ][BTHCOO]	-	100
	[N <sub>11410</sub> ][BTHCOO]	-	80 - 95
	[N <sub>111010</sub> ][BTHCOO]	-	100
	[N <sub>11010Benz</sub> ][BTHCOO]	-	90
	[PyrC <sub>12</sub> ][BTHCOO]	+	90
	[TerpeneC10][BTHCOO]	-	100
Cationic [BTHMe] <sup>+</sup> salt derivative	[BTHMe][MeSO <sub>4</sub> ]	++	<10
	[BTHMe][NTf <sub>2</sub> ]	+/-	55
	[BTHMe][Doc]	+/-	75
	[BTHMe][LS]	+/-	<10

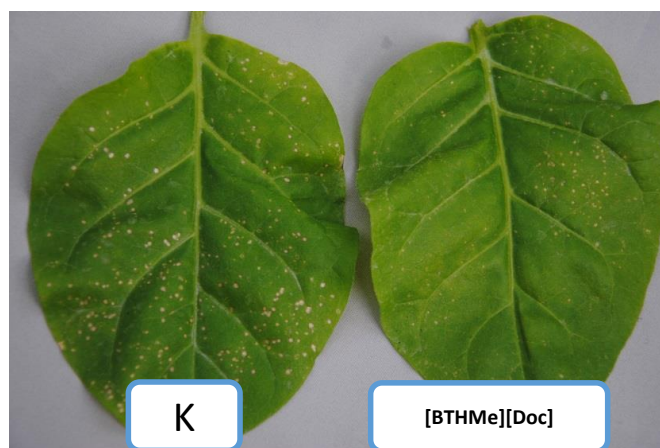


**Rys. 23.** Indukcja SAR na roślinach *N. tabacum* var. *Xanthi* po podlaniu roślin roztworem soli (A) [N<sub>111010</sub>][BTHCOO] i (B) [TerpC10][BTHCOO] w porównaniu do kontroli, w której rośliny podlewane były wyłącznie wodą (K). W rezultacie zaobserwowano redukcję liczby plam nekrotycznych o 100% w porównaniu do próby kontrolnej.



**Rys. 24.** Indukcja SAR na wszystkich poziomach liści (I, II, III) po podlaniu rośliny roztworem soli  $[N_{4444}][BTHCOO]$  w porównaniu do próby kontrolnej podlewanej wodą (K). Poziom indukcji SAR 100%.

Z drugiej strony, zmodyfikowanie cząsteczki BTH do postaci kationowej i dalsza modyfikacja w celu tworzenia soli dwufunkcyjnej, nie przyniosło tak dobrych rezultatów jak w przypadku pochodnych anionowych (**Tabela 3**) [P11, P13]. W przypadku kationowych pochodnych BTH, otrzymane sole wciąż zachowywały właściwości indukcji odporność u roślin ale poziom tej indukcji odporności nie był tak wysoki jak w przypadku anionowych pochodnych. Ogólnie, aktywność tych soli zmniejszyła się, a poziom indukcji odporności zawierał się w przedziale od 10% do 75% (wyniki przedstawiono w **Tabela 3**). Tylko dwie, z dziewięciu badanych soli,  $[BTHMe][Doc]$  i  $[BTHMe][NTf_2]$  wykazały w miarę wysokie właściwości indukcyjne SAR, po



**Rys. 25.** Indukcja SAR na roślinach *N. tabacum* var. Xanthi po oprysku roślin roztworem soli  $[BTHMe][Doc]$  w porównaniu do kontroli, w której rośliny opryskiwane były wyłącznie wodą (K). W rezultacie zaobserwowano redukcję liczby plam nekrotycznych o 75% w porównaniu do próby kontrolnej.

zastosowaniu których liczba plam nekrotycznych została znacznie zmniejszona. Inhibicja infekcji wirusowej, wyrażona przez redukcję liczby plam nekrotycznych wyniosła odpowiednio 55%, przy zastosowaniu roztworu (20mg/L) [BTHMe][NTf<sub>2</sub>], i 75 %, przy zastosowaniu roztworu (20mg/L) [BTHMe][Doc] (**Rys. 25**). Ponadto, wyniki otrzymane podczas doświadczeń, w których substancje aktywne były dostarczane przez oprysk liści są zgodne z wynikami otrzymanymi w doświadczeniach, w których rośliny podlewano roztworami zawierającymi substancje aktywne [P11]. Wyniki te sugerują, że oba sposoby stosowania, podlewanie lub opryskiwanie roślin są bardzo skuteczne i mogą prowadzić do indukowania odporności roślin na podobnym poziomie. Ponadto, wyniki te sugerują możliwość wykorzystania różnych metod aplikacji induktorów SAR m.in. przez nawadnianie kropelkowe lub przez oprysk z dyszy.

#### B.4.6. Fitotoksyczność

W kolejnych testach, wszystkie otrzymane sole przebadano pod względem ich fitotoksyczności wobec roślin na przykładzie rośliny tytoniu. W wyniku badań ustalono, że efekt fitotoksyczności widoczny jest przy zastosowaniu pochodnych BTH (w stężeniu powyżej 100 mg/L substancji aktywnej) posiadających w swojej strukturze rozbudowane sterycznie przeciwjony [P11-P19]. Fitotoksyczne działanie soli, skutkujące zahamowaniem wzrostu rośliny, zostało przede wszystkim zaobserwowane dla związków posiadających w swojej strukturze kation pirydyniowy i benzetonium. Podobnie związek [BTHMeCOOH][Doc] powodował żółknięcie liści, natomiast [BTHMe][MeSO<sub>4</sub>] obumieranie całej rośliny (**Rys. 26**). Tak jak przewidywano, fitotoksyczność większości otrzymanych soli jest silnie powiązana ze strukturą przeciwjonu, a nie z samym jonem odpowiedzialnym za indukcję odporności SAR.



**Rys. 26.** Efekty fitotoksyczności obserwowane na roślinach *N. tabacum* var. Xanthi spowodowany przez podlewanie roślin roztworami (A) [PyrC<sub>12</sub>][BTHCOO], (B) [BTHMeCOOH][Doc] oraz (C) [BTHMe][MeSO<sub>4</sub>] w porównaniu do próby kontrolnej (K).

#### B.4.7. Eksperymenty biologii molekularnej

Ogólnie rzecz biorąc indukcja SAR jest bezpośrednio skorelowana z występowaniem kwasu salicylowego w roślinie. SAR stanowi jeden z podstawowych rodzajów odpowiedzi obronnej rośliny aktywowanej w odpowiedzi na atak patogenów lub obecność induktorów. Jednym z najczęściej używanych markerów indukcji SAR jest gen białka związanego z patogenezą, tzw. PR-1 (Pathogenesis- Related, *PR-1*).<sup>127,128</sup> Ocena poziomu ekspresji genu tego białka jest więc szeroko stosowana do badania aktywności rośliny pod względem wzbudzenia SAR.<sup>124,129</sup> Jako inny marker odpowiedzi prowadzącej do indukcji SAR można również stosować gen enzymu amoniakolizy L-fenylalaninowej, (*PAL*) który to jest kluczowym enzymem na szlaku prowadzącym do syntezy SA w roślinie.<sup>130,131</sup>



W celu zbadania efektu jaki wywiera traktowanie roślin najbardziej skutecznymi dwufunkcyjnymi induktorami odporności badano względną ekspresję genów markerowych indukcji SAR w roślinie [P13, P19]. Z zebranych roślin poddanych działaniu cieczy jonowych, BTH lub roślin kontrolnych (podlewanych tylko wodą) wyizolowano RNA, poddano je reakcji odwrotnej transkrypcji i użyto do przeprowadzenia ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (real-time PCR) w celu oceny względnych zmian ekspresji genów *PR1a* i *PAL*. Doświadczenia przeprowadzone na roślinach traktowanych cieczami jonowymi [BTHMe][Doc] i [N<sub>4444</sub>][BTHCOO] wskazują na wzrost poziomu ekspresji genu *PR1a*. W przypadku roślin traktowanych roztworem [N<sub>4444</sub>][BTHCOO] ekspresja genu *PR1a* jest niższa niż w przypadku roślin traktowanych BTH, ale nadal poziom ekspresji tego genu jest znacznie wyższy niż w przypadku roślin kontrolnych. Z drugiej strony, ekspresja genu *PAL* utrzymywała się na niskim poziomie zarówno w przypadku roślin traktowanych induktorami odporności jak i w roślinach kontrolnych.<sup>129</sup> Podobnie jak w badaniach prowadzonych przez innych badaczy na tytoniu i *Arabidopsis*, słaba indukcja genu *PAL* może być wyjaśniona faktem, iż BTH i jego pochodne nie wzbudzają szlaku sygnałnego odpowiedzialnego za inicjację syntezy SA w komórkach roślinnych,<sup>132</sup> ponieważ BTH (oraz, jak sugerują nasze wyniki, również jego sole) stanowi zamiennik SA, stąd brak konieczności obecności endogennego SA w roślinie w celu uruchomienia mechanizmu indukcji odpornościowej typu SAR. Podsumowując, wysoki poziom ekspresji genów *PR1a* wynikający z zastosowania cieczy jonowych wskazuje na fakt, iż substancje te działają bardzo silnie jako induktory odporności.

#### B.4.8. Indukcja Odporności SAR - Wnioski

W toku badań przeprowadziłem syntezę ponad 30 nowych kationowych i anionowych pochodnych komercyjnie stosowanego induktora odporności roślin BTH i BTHCOOH, a następnie poprzez reakcję wymiany jonowej otrzymałem dwufunkcyjne cieczy jonowe, w których jeden jon działa jako induktor odporności roślin, a przeciwjon dobrany jest odpowiednio tak aby wykazywał właściwości przeciwbakteryjne lub modyfikujące rozpuszczalności w wodzie. Tak przygotowane sole, oraz zbadane ich właściwości wykazały słuszność konceptu dwufunkcyjnych cieczy jonowych. W większości przypadków otrzymane dwufunkcyjne sole charakteryzowały się zwiększoną rozpuszczalnością w wodzie; nawet łącząc kation BTH z hydrofobowym anionem, takim jak [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup> rozpuszczalność soli w wodzie była ponad 20-krotnie wyższa w porównaniu z neutralnym BTH.

W toku badań wykazano, że dla większość alkilowanych kationowych pochodnych BTH właściwości indukujące SAR słabną i związki te powodują efekty fitotoksyczne u roślin. Spowodowane jest to alkilowaniem atomu azotu w pozycji 3 w pierścieniu benzo[1,2,3]tiadiazolu. W przypadku dwóch soli, kationowych pochodnych BTH, [BTHMe][NTf<sub>2</sub>] i [BTHMe][Doc] potwierdzona została ich dwufunkcyjność, ponieważ właściwości indukujące SAR zostały zachowane, a dodatkowo wprowadzono drugą funkcję do cząsteczki. Najbardziej obiecującym ze wszystkich analizowanych związków w tej grupie był [BTHMe][Doc]. Działał on nie tylko jako induktor odporności SAR (> 75% redukcji plam nekrotycznych spowodowanych działalnością wirusa) przy podlewaniu lub opryskiwaniu liści, ale także wykazywał właściwości antybakteryjne wobec wszystkich badanych szczepów bakteryjnych człowieka i roślin.

Ponieważ struktura cząsteczki BTH pozwala na modyfikowanie jej nie tylko w celu utworzenia pochodnych kationowych, ale także przez hydrolizę grupy tioestrowej w pozycji 7, otrzymano szereg anionowych pochodnych BTH. Wyniki otrzymane dla tych związków sugerują znacznie większe możliwości utrzymywania właściwości indukujących SAR (nawet na poziomie 100% indukcji odporności obserwowanej dla  $[N_{111010}][BTHCO]$ ). Ponadto możliwość włączenia drugiej funkcji biologicznej do cząsteczki poprzez np. kationy antybakteryjne, będące aktywne biologicznie w tym samym zakresie stężeń co pierwotna funkcja, otwiera szeroki zakres potencjalnych zastosowań w rolnictwie. Przewiduje się, że stosowanie takich dwufunkcyjnych soli, może prowadzić w przyszłości do zmniejszenia zużycia pestycydów tak szkodliwych dla środowiska i ludzkiego zdrowia.

Wyniki badań wskazują na wysoki potencjał dla zastosowania otrzymanych anionowych pochodnych BTH ze względu na ich podejrzewane szerokie spektrum działania przeciw bakteriom, wirusom i grzybom (wyniki badań nie opublikowane), jak dotąd nie obserwowane dla żadnych innych ŚOR. Kontynuując badania nad nowymi induktorami odporności roślin, moim celem jest rozwój innowacyjnych, ekologicznych i zrównoważonych metod uprawy roślin w rolnictwie. W mojej opinii obecność takich środków ochrony roślin na rynku uzupełni lukę tam występującą, zwłaszcza, że obecnie na rynku dostępnych jest tylko kilka substancji, o działaniu jako induktory SAR, a ich efektywność nie jest zadawalająca i dużo słabsza niż dla otrzymanych przeze mnie substancji. Aby te nowo odkryte związki stały się dostępne dla rolników i zaczęły służyć ludzkości, muszą przejść całą gamę testów rejestracyjnych wymaganych w Polsce i UE zanim będą mogły być dopuszczone do użytku na rynku Europejskim.

## C. PODSUMOWANIE

W mojej pracy badawczej, poświęconej między innymi syntezie i charakterystyce właściwości fizykochemicznych i biologicznych cieczy jonowych, zbadałem ponad 150 różnych struktur dwufunkcyjnych cieczy jonowych. Szczególnie zainteresowany byłem możliwością występowania efektów synergistycznych lub komplementarnego wprowadzanych jonów w strukturę cieczy dzięki czemu możliwe stało się otrzymanie produktów o lepszych lub wzmocnionych właściwościach. Rozwijany przeze mnie koncept dwufunkcyjności jest nieodłącznym elementem definicji cieczy jonowych, powszechnie używanej w literaturze jako soli o niskiej temperaturze topnienia, składających się z co najmniej dwóch przeciwnie naładowanych jonów. Opierając się na wynikach moich badań i wnioskach, które z nich wynikają, dotychczasowa definicja cieczy jonowych może być rozszerzona właśnie o koncept dwufunkcyjności i definiować te związki jako sole o niskiej temperaturze topnienia składające się z co najmniej dwóch jonów naładowanych przeciwnie, z których każdy wnosi właściwości uzupełniające się wzajemnie w celu uzyskania materiałów o pożądanym właściwościach i funkcjach.

W trakcie mojej pracy naukowej, zawsze staram się zwracać uwagę na praktyczne zastosowania wyników prowadzonych przeze mnie badań, tak by dzięki nim rozwiązywać prawdziwe, realne problemy stawiane współczesnej chemii i technologii. Połączenie badań podstawowych i stosowanych pozwoliło mi nie tylko na opracowanie koncepcji dwufunkcyjnych cieczy jonowych, ale także doprowadziło do odkrycia bardzo interesujących i technologicznie obiecujących materiałów do możliwych praktycznych zastosowań. Ponadto wiele spośród przygotowanych przeze mnie dwufunkcyjnych cieczy jonowych testowano pod kątem ich



funkcjonalności w warunkach zbliżonych do rzeczywistych. Na przykład (i) materiały energetyczne, pochodne hydrazyny badano pod kątem ich właściwości zapalnych jako paliwo hipergolowe, (ii) ciecze jonowe aktywne farmaceutyczne (API IL) badano pod względem ich kinetyki rozpuszczalności i właściwości antybakteryjnych, (iii) a nowe systemiczne induktory odporności roślin badane były w szklarniach oraz na polach na modelu roślina-patogen. Jak wykazano w moich pracach, dzięki pogłębieniu wiedzy i zrozumieniu zachowania się cieczy jonowych, można uzyskać większą kontrolę nad uzyskanymi właściwościami nowych soli, a zatem liczba potencjalnych ich zastosowań, takich jak przedstawione tutaj, może nadal wzrastać.

Najważniejsze osiągnięcia naukowe, będące wynikiem prowadzonych przeze mnie prac badawczych obejmują:

- Wykazanie możliwości syntezy projektowalnych dwufunkcyjnych cieczy jonowych, otrzymanych w wyniku dokonania starannego doboru jonów w strukturze IL, dzięki czemu każdy z jonów pełni konkretną funkcję lub zapewnia wyjątkową funkcjonalność (nieдоступną w drugim przeciwjonie). **[P1-P19]**
- Wykazanie zachowania funkcji i aktywności jonu macierzystego w otrzymanych dwufunkcyjnych cieczach jonowych. **[P1-P3, P8, P9, P11-P19]**
- Wykazanie elastyczności w projektowaniu rozpuszczalności otrzymanych dwufunkcyjnych soli w wodzie przez dobór odpowiedniego przeciwjonu. **[P3, P11-P19]**
- Wykazanie, na przykładzie induktorów oporności roślin połączonych z jonami o działaniu antybakteryjnym, praktycznego zastosowania soli, w której strukturze znajdują się dwa jony biologicznie aktywne. Przeprowadzone badania wykazały, że obie biologiczne funkcje mogą być zachowane w takim samym zakresie stężeń udowadniając rzeczywiste dwufunkcyjne działanie otrzymanych soli. **[P11-P13, P19]**
- Przygotowanie dwufunkcyjnych cieczy jonowych pozwala wyeliminować ze struktury soli, jony nie pełniące żadnej roli w cząsteczce (np. kation sodowy i anion chlorkowy, często występujące w solach o działaniu farmaceutycznym) i zastąpienie ich jonem wprowadzającym określoną funkcję. **[P1-P3]**
- Opracowanie platformy syntezy do otrzymywania soli wysokoenergetycznych poprzez wytwarzanie struktur mutiheterocyklicznych, które umożliwiają nie tylko włączenie się do struktury soli wysoko energetycznych grup funkcyjnych, ale także dają możliwość sterowania zawartością tlenu w otrzymywanej soli, w celu zapewnienia właściwego spalania materiału energetycznego, w sytuacji, gdy w otoczeniu ilość tlenu jest niewystarczająca. **[P4-P7]**
- Wykorzystanie konceptu dwufunkcyjnych cieczy jonowych do modyfikowania neutralnych materiałów energetycznych (posiadających dużą gęstość energii) do postaci soli i włączenie anionu o wysokiej zawartości tlenu (w tym przypadku azotanów) w celu polepszenia właściwości materiału do zastosowania jako płyn hipergolowy. **[P8, P9]**
- Wykorzystanie konceptu dwufunkcyjnych soli w projektowaniu materiałów energetycznych, co pozwala na wprowadzenie niezbędnej ilości tlenu (podwyższenie wartości bilansu tlenowego cząsteczki) potrzebnego do pełnego spalania paliwa w warunkach niskiego poziomu tlenu. Przygotowanie materiałów energetycznych w postaci cieczy jonowych pozwala również na obniżenie temperatur topnienia produktów i obniżenie ich lotności (ponieważ sole nie odparowują), a tym samym upraszcza prace z danym materiałem i zwiększa bezpieczeństwo jego użycia. **[P4-P9]**

- Opracowanie kompleksowej metody recyklingu i odzyskiwania utleniacza paliwa raketowego (nadchloranu amonu, AP), w tym metody unieszkodliwiania AP poprzez użycie nadających się do recyklingu dwufunkcyjnych cieczy jonowych i elektrochemicznej redukcji anionu nadchloranowego do anionu chlorkowego. **[P10]**
- Poprzez włączenie jonów prowadzących do drastycznego spadku temperatury topnienia lub powstawania soli z obserwowalną tylko temperaturą zeszklenia (szczególnie dla związków aktywnych farmaceutycznie) wykazano, że można uniknąć problemu związanego z występowaniem różnych odmian polimorficznych tego samego związku farmaceutycznie aktywnego. **[P2]**
- Opracowanie hipergolowego układu ciecz jonowego/katalizator (diazotan 2-hydroxyetylohydrazyniowy (HEH2N)/iryd na nośniku z tlenku glinu), a następnie zgłoszenie patentu w Stanach Zjednoczonych doprowadziło do komercjalizacji wyników projektu przez firmę C3 Propulsion (Huntsville, Alabama, USA). C3 Propulsion obecnie komercjalizuje ten wynalazek i oferuje go do sprzedaży w postaci trzech dostępnych technologii (<http://c3propulsion.com/index.php/custom-solutions/propulsion-systems>): generatora gazów opartego o opracowany układ hipergolowy (Gas Generator), jednoskładnikowego paliwa do napędzania silników (Monopropellant Thruster), elementu systemu obrony do przechwytywania pocisków (eng. Missile Defence Interceptor). **[P9]**
- Sprzedaż firmie Monsanto w 2015 r. licencji do patentu nr US 8232265, będącego wynikiem prac nad dwufunkcyjnymi farmaceutycznymi, herbicydowymi i energetycznymi cieczami jonowymi. Licencja na wyłączność została udzielona firmie Monsanto na polu eksploatacji dotyczącym środków ochrony roślin. **[P1]**
- Zakwalifikowanie zgłoszenia dotyczącego mojej pracy w dziedzinie ekologicznych środków ochrony roślin (prace nad nowymi systemicznymi induktorami odporności roślin) do finału konkursu Emerging Technologies Competition zorganizowanego przez Royal Society of Chemistry, w Londynie w dniu 15.06.2016 r. (<http://ppnt.poznan.pl/dr-inz-marcin-smiglak-z-ppnt-w-finale-prestizowego-emerging-technologies-competition>). Warto zauważyć, że, opracowana przeze mnie technologia była jedyną technologią z Polski prezentowaną w finale tego konkursu. **[P11-19]**

## 6. Inne osiągnięcia naukowe

### 6.1. Publikacje w czasopismach recenzowanych

#### Statystyka:

*Publikacje w czasopismach międzynarodowych: 35*

*Patenty i zgłoszenia patentowe: 2 patenty, 8 zgłoszeń*

*H-Index: 15*

*Sumaryczny Impact Factor: 137.99*

*Sumaryczne punkty MNiSW: 1150*

*Ilość cytowań: 1546*

*Wystąpienia posterowe na konferencjach: 36*

*Współdziałal w komunikatach wygłaszanych na konferencjach: 45*

*Wygłaszane komunikaty na konferencjach i na zaproszenie: 20*

Poza publikacjami dotyczącymi wielofunkcyjności cieczy jonowych w aspekcie aplikacyjnym wchodzącymi w skład rozprawy habilitacyjnej [P1 - P20], jestem autorem i współautorem kilkunastu artykułów dotyczących cieczy jonowych, które powstały w ramach mojej pracy naukowej [1-23], ale nie zostały uwzględnione w głównej części niniejszej pracy. W badaniach opisywanych w tych publikacjach zajmowałem się między innymi

- opracowaniem nowych metod syntezy wodorowęglanowych cieczy jonowych z pominięciem halogenków soli organicznych jako prekursorów do otrzymywania cieczy jonowych,
- opracowaniem metod syntezy wysokoenergetycznych soli organicznych oraz analizą ich własności fizycznych,
- opracowaniem metod syntezy cieczy jonowych z wysokoenergetycznymi anionami azolanowymi,
- opracowaniem nowych stabilizatorów substancji wysokoenergetycznych w postaci cieczy jonowych,
- opracowaniem metod wytwarzania palnych cieczy jonowych,
- metodami krystalizacji soli uranu w środowisku cieczy jonowych,
- badaniami nad nową klasą wielojonowych cieczy jonowych w postaci mieszanin eutektycznych soli organicznych oraz analizą własności fizykochemicznych
- badaniami nad zastosowaniem cieczy jonowych jako heterogenicznych rozpuszczalników katalizatorów metali przejściowych do zastosowania w reakcjach hydrosililowania
- badaniami nad wykorzystaniem metod syntezy w przepływie ciągłym (reakcje z użyciem mikroreaktorów) w celu intensyfikacji reakcji hydrosililowania prowadzonej w układzie heterogenicznym z katalizatorem rozpuszczonym w cieczy jonowej.
- badaniami nad przygotowaniem oraz analizą własności fizykochemicznych nowych mieszanin eutektycznych cieczy jonowych,
- badaniami nad użyciem przygotowanych mieszanin eutektycznych cieczy jonowych jako efektywne rozpuszczalniki biomasy (w szczególności celulozy)

#### Lista pozostałych publikacji

1. Katritzky, A. R.; Singh, S.; Kirichenko, K.; Holbrey, J. D.; Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Rogers, R. D. "1-Butyl-3-methylimidazolium 3,5-dinitro-1,2,4-triazolate: A novel ionic liquid containing a rigid, planar energetic anion," *Chem. Commun.* **2005**, 868-870.

- (Pośród „Top Five” artykułów *Chem. Commun.* Luty 2005.) Impact Factor: 6.628, Punkty MNiSW: 40
2. Drab, D. M.; Smiglak, M.; Rogers, R. D. “Should the Concepts of Green Chemistry be Restrictive or Prescriptive? The Greener Synthesis of High-Performance, Energetic Ionic Liquid Materials” *Chimica Oggi/CHEMISTRY TODAY* **2006**, *24*, 27-30. Impact Factor: 0.481, Punkty MNiSW: 15
  3. Holbrey, J. D.; Reichert, W. M.; Smiglak, M.; Spear, S. K.; Yang, H.; Manju, K.; Kirichenko, K.; Katritzky, A. R.; Thrasher, J. S.; Sun, L. Y.; Rogers, R. D. “Stability and Thermal Decomposition of Quaternary and Protonated Imidazolium Nitrate and Picrate Salts,” In *Molten Salts XIV: Proceedings of the International Symposium*, Trulove, P. C.; De long, H. C.; Mantz, R. A.; Stafford, G. R.; Matsunaga, M., Eds.; The Electrochemical Society: Pennington, NJ, **2006**; Vol. PV 2004-24; pp 396-406. Impact Factor: n/a, Punkty MNiSW: n/a
  4. Katritzky, A. R.; Yang, H.; Zhang, D.; Kirichenko, K.; Smiglak, M.; Holbrey, J. D.; Reichert, W. M.; Rogers, R. D. “Strategies Toward the Design of Energetic Ionic Liquids: Nitro- and Nitrile-substituted *N,N'*-Dialkylimidazolium Salts,” *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 349-358. Impact Factor: 3.247, Punkty MNiSW: 30
  5. Katritzky, A. R.; Singh, S.; Kirichenko, K.; Smiglak, M.; Holbrey, J. D.; Reichert, W. M.; Spear, S. K.; Rogers, R. D. “In search of ionic liquids incorporating azolate anions,” *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4630-4641. Impact Factor: 5.572, Punkty MNiSW: 40
  6. Pernak, J.; Smiglak, M.; Griffin, S. T.; Hough, W. L.; Wilson, T. B.; Pernak, A.; Zabielska-Matejuk, J.; Fojutowski, A.; Kita, K.; Rogers, R. D. “Long alkyl chain quaternary ammonium-based ionic liquids and potential applications,” *Green Chem.* **2006**, *8*, 798-806. Impact Factor: 8.532, Punkty MNiSW: 40
  7. Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L.; Thrasher, J. S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. “Combustible Ionic Liquids by Design: Is Laboratory Safety Another Ionic Liquid Myth?” *Chem. Commun.* **2006**, 2554-2556. (wyróżniony jako “Hot Article” *Chem. Commun.* 05.06.2006, wyróżniony w *Chemical Science*, 20.06.2006) Impact Factor: 6.628, Punkty MNiSW: 40
  8. Bridges, N. J.; Hines, C. C.; Smiglak, M.; Rogers, R. D. “An Intermediate for the Clean Synthesis of Ionic Liquids: Isolation and Crystal Structure of 1,3-Dimethylimidazolium Hydrogen Carbonate Monohydrate,” *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5207-5212. Impact Factor: 5.572, Punkty MNiSW: 40
  9. Hough, W. H.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis, Jr., J. H.; Rogers, R. D. “The Third Evolution of Ionic Liquids: Active Pharmaceutical Ingredients,” *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429-1436. (Cover Article Sierpień 2007. Wyróżniony w Parker, D. “The Third Age of Ionic Liquids?” *Chemistry World*, August 2007, *4*, p 30 i *Chem. Sci.* **2007**, *4*, C59, oraz w *Chemical Biology Virtual Journal*, **2007**, Issue 15) Impact Factor: 3.247, Punkty MNiSW: 30

10. Smiglak, M.; Holbrey, J. D.; Griffin, S. T.; Reichert, W. M.; Swatloski, R. P.; Katritzky, A. R.; Yang, H.; Zhang, D.; Kirichenko, K.; Rogers, R. D. "Ionic Liquids *via* reaction of the zwitterionic 1,3-dimethylimidazolium-2-carboxylate with protic acids. Overcoming synthetic limitations and establishing new halide free protocols for the formation of ILs" *Green Chem.* **2007**, *9*, 90-98. Impact Factor: 8.532, Punkty MNiSW: 40
11. Smiglak, M.; Metlen, A.; Rogers, R. D. "The Second Evolution of Ionic Liquids: From Solvents and Separations to Advanced Materials - Energetic Examples from the Ionic Liquid Cookbook," *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1182-1192. Impact Factor: 23.481, Punkty MNiSW: 50
12. Smiglak, M.; Bridges, N. J.; Dilip, M.; Rogers, R. D. "Direct, atom efficient, and halide-free syntheses of azolium azolate energetic ionic liquids and their eutectic mixtures, and method for determining eutectic composition," *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11314-11319. Impact Factor: 5.572, Punkty MNiSW: 40
13. Cocalia, V.; Smiglak, M.; Kelley, S. P.; Shamshina, J. L.; Gurau, G.; Rogers, R. D. "Crystallization of uranyl salts from dialkylimidazolium ionic liquids or their precursors," *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2760-2767. Impact Factor: 2.680, Punkty MNiSW: 35
14. Forton, M. S.; Sims, J. D.; Askins, R. E.; Stevenson, W. H.; Shamshina, J.; Smiglak, M.; Rogers, R. D.; Barrow, R. "An Ionic Liquid-Based Next Generation Double Base Propellant Stabilizer," In Proceedings of the 46<sup>th</sup> AIAA/ASME/SAE/ASEE Joint Propulsion Conference & Exhibit, 25-28 July 2010, Nashville, TN; American Institute of Aeronautics and Astronautics, Inc.: Reston, VA; AIAA 2010-6587; pp 1-8. Impact Factor: n/a, Punkty MNiSW: n/a
15. Nadeem, S.; Munawar, M. A.; Ahmad, S.; Smiglak, M.; Drab, D. M.; Malik, K. I.; Amjad, R.; Ashraf, C. M.; Rogers, R. D. "Solvent-free synthesis of benzothiazole-based quaternary ammonium salts: Precursors to Ionic Liquids," *ARKIVOC* **2010**, *vii*, 19-37. Impact Factor: 1.235, Punkty MNiSW: 20
16. Smiglak, M.; Hines, C. C.; Rogers, R. D. "New hydrogen carbonate precursors for efficient and byproduct-free syntheses of ionic liquids based on 1,2,3-trimethylimidazolium and N,N-dimethylpyrrolidinium cores," *Green Chem.* **2010**, *12*, 491-501. Impact Factor: 8.532, Punkty MNiSW: 40
17. Smiglak, M.; Hines, C. C.; Wilson, T. B.; Singh, S.; Vincek, A. S.; Kirichenko, K.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. "Ionic Liquids Based on Azolate Anions," *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1572-1584. (VIP paper) Impact Factor: 5.572, Punkty MNiSW: 40
18. Gurau, G.; Kelley, S. P.; Di Bona, K. R.; Smiglak, M.; Rogers, R. D. "Anhydrous Caffeine Hydrochloride and Its Hydration," *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4658-4662. Impact Factor: 4.425, Punkty MNiSW: 40
19. Smiglak, M.; Hines, C. C.; Reichert, W. M.; Vincek, A. S.; Katritzky, A. R.; Thrasher, J. S.; Sun, L. Y.; McCrary, P. D.; Beasley, P. A.; Kelley, S. P.; Rogers, R. D. "Synthesis, limitations, and thermal properties of energetically-substituted, protonated imidazolium picrate and nitrate salts and further comparison with their methylated analogs," *New J. Chem.* **2012**, *36*, 702-722. Impact Factor: 3.247, Punkty MNiSW: 30



20. Rogalski, S.; Zak, P.; Mietkiewski, M.; Dutkiewicz, M.; Fiedorow, R.; Maciejewski, H.; Pietraszuk, C.; Smiglak, M.; Schubert, T. J. S. „Efficient synthesis of E-1,2-bis(silyl)ethenes via ruthenium-catalyzed homocoupling of vinylsilanes carried out in ionic liquids,” *App. Cat. A – General*, **2012**, *445*, 261-268. Impact Factor: 4.403, Punkty MNiSW: 40
21. Smiglak, M.; Hines, C. C.; Reichert, W. M.; Shamshina, J. L.; Beasley, P. A.; McCrary, P. D.; Kelley, S. P.; Rogers, R. D. “Azolium azolates from reactions of neutral azoles with 1,3-dimethyl-imidazolium-2-carboxylate, 1,2,3-trimethyl-imidazolium hydrogen carbonate, and N,N dimethyl-pyrrolidinium hydrogen carbonate,” *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1461-1469. Impact Factor: 3.247, Punkty MNiSW: 30
22. Stolarska, O.; Soto, A.; Rodriguez, H.; Smiglak, M. “Properties modification by eutectic formation in mixtures of ionic liquids.” *RSC Advances*, **2015**, *5*, 22178-22187. Impact Factor: 3.485, Punkty MNiSW: 35
23. Stolarska, O.; Rodriguez, H.; Smiglak, M. „Eutectic mixtures of pyrrolidinium-based ionic liquids,” *Fluid Phase Equilibria*, **2016**, *408*, 1-9, Impact Factor: 1.987, Punkty MNiSW: 30

## 6.2. Recenzowanie prac naukowych

- Od roku 2012, zrecenzowałem ponad 30 publikacji naukowych przedłożonych w następujących czasopismach: *New Journal of Chemistry (RSC)*, *Chemical Communications (RSC)*, *Tetrahedron Letters (Elsevier)*, *Applied Catalysis B: Environmental (Elsevier)*, *Fluid Phase Equilibria (Elsevier)*, *Environmental Protection Engineering (Wrocław University)*, *Journal of Molecular Liquids (Elsevier)*, *RSC Advances (RSC)*, *Environmental Science and Pollution Research (Springer)*, *Future Microbiology (Future Science Group)*
- Od 11.2016 jestem członkiem panelu ekspertów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oceniających wnioski o dofinansowanie w ramach poddziałania 1.1.1/2016 („szybka ścieżka”) Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój
- Od 01.2017 jestem członkiem panelu ekspertów Narodowego Centrum Nauki oceniających wnioski o dofinansowanie w ramach programu OPUS
- Od 2013 roku uczestniczę w pracach panelu oceniającego wnioski o dofinansowanie krótkich misji naukowych (STSM) w ramach COST Action CM1206

## 6.3. Organizacja warsztatów międzynarodowych

- Byłem organizatorem konferencji międzynarodowej w ramach COST Action 1206 na temat postępów w zielonych technologiach (“Advances on Green Technologies, COST CM1206 Meeting “). Konferencja odbyła się w dniach 19-20 kwietnia 2016 w Poznaniu (80 uczestników w tym 65 z zagranicy, 33 referaty).
- W roku 2015 oraz 2017 byłem członkiem komitetu naukowego Seminarium Naukowego „Zielone Idee XXI wieku” organizowanego przez Koło Naukowe „BioInicjatywa”, Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.

## 6.4. Nagrody i stypendia

- 06-2016** Finalista konkursu **Emerging Technologies Challenge Competition**, organizowanego przez the Royal Society of Chemistry London, UK
- 05-2015** Finalista **XIII Biennale, Berlin, Germany**
- 11-2013** Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Wybitnych Młodych Naukowców, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (36 miesięcy)
- 02-2015** Stypendium Fundacji na rzecz Nauki Polskiej w ramach projektu IMPULS (9 miesięcy)
- 01-2012** Stypendium Fundacji na rzecz Nauki Polskiej w ramach projektu HOMING PLUS (24 miesiące)
- 03-2009** Drugie miejsce w konkursie prezentacji biznes planu (PDH Technologies), Elevator Pitch Competition, **The University of Alabama**
- 06-2008** Nominacja przez The University of Alabama do The Council of Graduate Schools / **University Microfilms International Distinguished Dissertation Award 2008**
- 04-2008** Główna nagroda uniwersytetu. **Outstanding Research** by a Doctoral Student Award, University Award, Honors Week 2008, The University of Alabama, Tuscaloosa, AL, USA
- 04-2008** Główna nagroda college'u. **Outstanding Research** by a Doctoral Student Award, College of Arts and Science Award, Honors Week 2008, The University of Alabama, Tuscaloosa, AL, USA
- 04-2008** Nagroda wydziału. **Outstanding Research** by a Doctoral Student Award, Department of Chemistry Award, Honors Week 2008, The University of Alabama, Tuscaloosa, AL, USA
- 05-2006** Nagroda wydziału. **Outstanding Third-Year Graduate Student Award**, Department of Chemistry Award, Honors Week 2006, The University of Alabama, Tuscaloosa, AL, USA
- 06-2003** Nagroda za osiągnięcia na studiach magisterskich, Wydział Technologii Chemicznej, Politechnika Poznańska, Poznań, Polska
- 1998-2003** Stypendium naukowe, Wydział Technologii Chemicznej Politechnika Poznańska, Poznań, Polska

## 6.5. Projekty

Z uwagi na fakt, że moja grupa badawcza jest ulokowana i prowadzi badania w Poznańskim Parku Naukowo-Technologicznym Fundacji Uniwersytetu im. A. Mickiewicza szczególnie istotne jest dla mnie zdobywanie funduszy na jej działalność. Od przyjazdu do Polski w 2012 roku utrzymuję siebie i swoją grupę badawczą wyłącznie dzięki finansowaniu pochodzącemu z funduszy na badania naukowe w ramach projektów Narodowego Centrum Nauki, Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Do dnia dzisiejszego byłem lub obecnie jestem kierownikiem pięciu projektów badawczych, kierownikiem zespołu w konsorcjum naukowym w dwóch projektach, opiekunem naukowym dwóch projektów doktoranckich, oraz wykonawcą jeszcze jednego projektu OPUS (sumarycznie zaangażowanie w 10 projektach badawczych)

### **Zarządzanie projektem (jako kierownik projektu):**

1. „Eutektyczne mieszaniny cieczy jonowych - Wyznaczanie punktu eutektycznego i analiza zależności pomiędzy strukturą jonów a własnościami otrzymanych eutektyków”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu SONATA nr 2011/03/D/ST5/06200, 2012 (60 miesięcy), Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
2. **(projekt zakończony)** „Systemy mikroreaktorowe do intensyfikacji procesów i syntezy organofunkcyjnych silanów oraz ich pochodnych w środowisku cieczy jonowych jako nowego, polarnego, rozpuszczalnika aprotycznego”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu OPUS nr UMO-2012/05/B/ST5/0037, 2013 (36 miesięcy), Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
3. „Nietoksyczne mieszaniny eutektyczne jako alternatywne środowisko dla reakcji z udziałem enzymów i mikroorganizmów”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu OPUS nr 2015/19/B/NZ9/03711, 2016 (36 miesięcy), Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
4. **(projekt zakończony)** „Nowe, biologicznie czynne ciecze jonowe jako induktory odporności roślin”, grant finansowany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach programu HOMING PLUS (HOMING PLUS/2012-5/13), 2013 (27 miesięcy), Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
5. **(projekt zakończony)** „Indukcja odporności roślin jako nowoczesna strategia w ochronie roślin przed patogenami”, grant finansowany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach projektu SKILLS (IMPULS 70/UD/SKILLS/2015), 2015 (10 miesięcy), Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska

### **Zarządzanie projektem (jako kierownik projektu lub kierownik zespołu w konsorcjum):**

1. „Wytwarzanie i optymalizacja komponentów fotonicznych za pomocą wiązki elektronowej i jonowej poprzez polimeryzację cieczy jonowych”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu OPUS nr 2015/19/B/ST8/02761, 2016 (36 miesięcy), Konsorcjum EIT+ Wrocław oraz Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
2. „Systemiczna odporność nabyta (Systemic Acquired Resistance, SAR) roślin przeciwko wirusom: nowe induktory oraz biologiczna i molekularna charakterystyka mechanizmów ich działania”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu OPUS nr UMO-2015/17/B/NZ9/01676, 2016 (36 miesięcy), Konsorcjum Instytut Ochrony Roślin w Poznaniu oraz Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
3. „Innowacyjne, wielofunkcyjne układy kompozytowe z przeznaczeniem na elementy konstrukcyjne autonomicznych platform bezzałogowych” grant finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu badań naukowych na rzecz obronności i bezpieczeństwa państwa pn. „Przyszłościowe Technologie dla Obronności – konkurs młodych naukowców” (DOB-1P/02/19/2016, 36 miesięcy), Konsorcjum Instytut

Technologii Bezpieczeństwa "MORATEX", Śląskie Centrum Naukowo – Technologiczne Przemysłu Lotniczego Sp. z o.o., Akademia Sztuk Pięknych oraz Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacji Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza

### **Opiekun naukowy projektów doktoranckich PRELUDIUM**

1. „Wpływ struktury induktorów odporności roślin na ich skuteczność biologiczną”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu PRELUDIUM nr 2015/19/N/NZ9/02918, 2016 (24 miesiące), Kierownik mgr Piotr Lewandowski, Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
2. „Nowa generacja fungicydów o zminimalizowanym występowaniu w pyłku kwiatowym i obniżonej dostępności dla pszczoł”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu PRELUDIUM nr 2015/19/N/NZ9/02922, 2016 (24 miesiące), Kierownik mgr Rafał Kukawka, Poznański Park Naukowo – Technologiczny, Fundacja Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska

### **Udział w projektach badawczych jako wykonawca projektu:**

1. „Kompleksy rodu i platyny z cieczami jonowymi jako ligandami - nowe katalizatory procesów hydrosililowania”, grant finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu OPUS nr 2014/15/B/ST5/04257, 2016 (36 miesiące), Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań, Polska
2. **(projekt zakończony)** “Toward a Modular "Ionic Liquid" Platform for the Custom Design of Energetic Materials”; U.S. Air Force Office of Scientific Research Grant (Grant F49620-03-1-0357); 2003-2006 (42 miesiące); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
3. **(projekt zakończony)** “Developing ionic liquid know-how for the design of modular functionality, versatile platforms, and new synthetic methodologies for energetic materials”; U.S. Air Force Office of Scientific Research Grant (Grant FA9550-10-1-0521); 2007-2010 (42 miesiące); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
4. **(projekt zakończony)** “Alternative (potentially green) separation media: aqueous biphasic and related systems – extending the frontier”; DOE U.S. Department of Energy, Office of Basic Energy Sciences, Geosciences Research Program (Grant DE-FG02-96ER14673); 2008-2009 (24 miesiące); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
5. **(projekt zakończony)** “Ionic liquid monopropellant based gas generator”; US Army Research Office Small Business Technology Transfer (STTR) Program (Grant W911NF-08-C-0080); 2009 (6 miesięcy); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
6. **(projekt zakończony)** “Conversion or reuse of recycled ammonium perchlorate”; Grant/ industrial funding; AMTEC Corporation; 2008 (12 miesięcy); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA
7. **(projekt zakończony)** Współpraca badawcza z grupą Profesora J. Pernaka (Politechnika Poznańska) w ramach projektu Prof. Pernaka BW 32-222/2008; 2008 (12 miesięcy); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA

8. (**projekt zakończony**) “Synthesis and analysis of benzothiazole-based quaternary ammonium salts”; Współpraca badawcza współfinansowana przez Higher Education Committee of Pakistan (HEC Pakistan); 2009 (12 miesięcy); The University of Alabama, Tuscaloosa, Alabama, USA

## 6.6. Referaty wygłoszone na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz na zaproszenie

Poniżej załączono listę komunikatów ustnych wygłoszonych na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

1. M. Smiglak, W. M. Reichert, S. T. Griffin, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, K. Kirichenko, D. Zhang, and A. R. Katritzky, “Ionic liquids via reaction of the zwitterion 1,3-dimethylimidazolium-2-carboxylate with protic acids,” prezentowane przez M. Śmiglak podczas Ionic Liquids Workshop: Background, State-of-the-Art, and Academic/Industrial Applications (2006), Tuscaloosa, AL.
2. M. Smiglak, G. T. Parker, R. D. Rogers, “Thermal conductivities of ionic liquid-regolith mixtures: Improving heat transfer for innovative thermal and power systems at the Lunar surface,” prezentowane przez M. Śmiglak podczas SPESIF-2010 Space, Propulsion & Energy Sciences International Forum, Johns Hopkins University Applied Physics Laboratory, Laurel, MD, USA, 23-26 luty 2010, Abstrakt 068.
3. M. Smiglak and R. D. Rogers, “Protocols for halide free synthesis of ionic liquids via hydrogen carbonate precursors,” prezentowane przez M. Śmiglak podczas 236<sup>th</sup> ACS National Meeting (2008), Philadelphia, PA, Abstrakt I&EC 200.
4. M. Śmiglak “Ionic liquids based on plant resistance inducer: synthesis, properties and application” prezentowane przez M. Śmiglak podczas Seminarium Katedry Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii, Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny, Gliwice, Polska, 06.08.2014.
5. M. Smiglak, H. Pospieszny “Plant systemic acquired resistance inducers – salt derivatives of benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carbothioic acid, S-methyl ester (BTH) as bifunctional ionic liquids,” prezentowane przez M. Śmiglak podczas III International Conference on Antimicrobial Research - ICAR 2014, Madrit, Spain, 01-03.10.2014 (materiały pokonferencyjne Abstrakt s. 155).
6. M. Śmiglak, P. Lewandowski, R. Kukawka, H. Pospieszny „Właściwości biologiczne i fizykochemia dwufunkcyjnych soli na bazie induktora odporności roślin – BTH”, prezentowane przez M. Śmiglak podczas 57 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego. Chemia – Nadzieje i Marzenia, Częstochowa, Polska, 14-18.09.2014 (materiały pokonferencyjne Streszczenie s.70, ISBN 978-83-931072-6).
7. M. Śmiglak, P. Lewandowski, H. Pospieszny „Synteza dwufunkcyjnych środków ochrony roślin na bazie jonowej pochodnej systemicznego induktora odporności roślin,” prezentowane przez M. Śmiglak podczas IX Poznańska Konferencja Naukowa: Chemia – nowe wyzwania dla nauki i przemysłu, Poznań, Polska, 05.12.2014.



8. M. Śmiglak, H. Pospieszny, M. Jędrzycka „Zastosowanie induktorów odporności w integrowanej ochronie roślin przed chorobami infekcyjnymi,” prezentowane przez M. Śmiglak podczas konferencji naukowej „Produkcja roślinna - niestandardowe technologie i kierunki użytkowania oraz gatunki nowe i reintrodukowane”, Poznań – Szamotuły, Polska 13-15.05.2015.
9. M. Śmiglak „Inducers of Systemic Resistance in Plants” prezentowane przez M. Śmiglak, **wykład na zaproszenie**, podczas konferencji „XIII Bionnale”, Berlin, Niemcy, 27.05.2015.
10. M. Smiglak, R. Kukawka, A. Pawłowska, M. Dudkiewicz, H. Maciejewski “New approach to hydrosilylation reaction in ionic liquids as solvent in microreactor systems,” prezentowane przez M. Smiglak podczas 6<sup>th</sup> International Congress on Ionic Liquids (COIL-6) 16-20.06.2015, Jeju, Korea, Abstrakt S15 (Short Oral presentation)
11. M. Smiglak, P. Lewandowski, R. Kukawka, H. Pospieszny “Biological and physicochemical properties of new bifunctional ionic liquid based plant resistance inducer BTH,” prezentowane przez M. Smiglak podczas 6<sup>th</sup> International Congress on Ionic Liquids (COIL-6), 16-20.06.2015, Jeju, Korea, Abstrakt O65
12. M. Smiglak, A. Pawłowska, O. Stolarz, H. Rodriguez, A. Soto. „Mieszanki cieczy jonowych jako wydajne medium do procesu rozpuszczania celulozy”, prezentowane przez M. Smiglak podczas 58 zjazdu naukowego Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Gdańsku, 21-25.09.2015, Gdańsk, Polska, Abstrakt S10KS06
13. M. Smiglak, P. Lewandowski, R. Kukawka, H. Pospieszny. „Nowe pochodne kwasu 7-karboksybenzo[1.2.3]tiadiazolu (ASM) jako induktory odporności roślin o wysokiej wydajności” prezentowane przez M. Smiglak podczas 58 zjazdu naukowego Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Gdańsku, 21-25.09.2015, Gdańsk, Polska, Abstrakt S11KS11
14. M. Smiglak „Application of Ionic Liquids – Biomass applications to plant resistance inducers,” prezentowane przez M. Smiglak, **wykład na zaproszenie** 07.04.2016, Department of Chemistry, Worcester State University, Worcester, MA 01602, USA
15. M. Smiglak „ Ionic liquid based plant resistance inducers: synthesis, properties and application,” prezentowane przez M. Smiglak, **wykład na zaproszenie** 31.03.2016, Department of Chemistry, The University of Alabama, Tuscaloosa, AL 35478, USA
16. M. Smiglak “Plant protection using induced systematic acquired resistance”, prezentowane przez M. Smiglak, **wykład na zaproszenie**, Emerging Technologies Competition, Chemistry Means Business 2015, Royal Society of Chemistry, 15.06.2016, Londyn, UK
17. M. Smiglak, P. Lewandowski, R. Kukawka, H. Pospieszny, Nowoczesne induktory odporności roślin w postaci dwufunkcyjnych cieczy jonowych, pochodnych kwasu karboksy benzo[1,2,3]tiadiazolowego” prezentowane przez M. Smiglak podczas IX Sympozjum – Czwartorzędowe Sole Amonioowe – SCSA, 27-29.06.2016, Poznań, Polska, Abstrakt str 38
18. M. Smiglak “New approach to hydrosilylation reaction in ionic liquids as solvent in microreactor system” prezentowane przez M. Smiglak podczas EuChem 26<sup>th</sup> EUCEM

Conference on Molten Salts ad Ionic Liquids, 03-08.07.2016, Vienna, Austria, Abstrakt OP-47.

19. M. Smiglak, R. Kukawka, A. Pawłowska-Zygarowicz, M. Dutkiewicz, H. Maciejewski “Hydrosilylation reactions in microreactor system using ionic liquids as solvent for catalyst” prezentowane przez M. Smiglak podczas 8<sup>th</sup> European Silicon Days, 28-31.08.2016, Poznan, Polska, Abstrakt SL24.
20. M. Smiglak, R. Kukawka, A. Pawłowska-Zygarowicz, H. Maciejewski “Microreactor systems as a new approach to hydrosilylation reaction in ionic liquids as recoverable solvents” prezentowane przez M. Smiglak podczas Dachema 8<sup>th</sup> Green Solvents Conference 2016, 16-19.10.2016, Kiel, Niemcy.

## 6.7.Szkolenia

- Kurs „Komercjalizacja wyników badań”. Udział w kursie finansowany z funduszy FNP, projekt SKILLS, 05-07.11.2014, Kraków.
- Kurs „Zarządzanie projektami badawczymi”. Udział w kursie finansowany z funduszy FNP, projekt SKILLS, 04-05.03.2015, Warszawa.
- Kurs „Zarządzanie grupą badawczą” Udział w kursie finansowany z funduszy FNP, projekt SKILLS, 19-20.03.2015, Kraków

## 6.8.Bibliografia

- 1 Gordon, C. M.; Muldoon, M. J. *Synthesis and purification: synthesis of ionic liquids*, Ed. Wasserscheid, P.; Welton, T. from *Ionic Liquids in Synthesis* (2nd Edition) (2008) (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany) 1, 7-25.
- 2 Stark, A.; Seddon, K. R. *Ionic Liquids*, Ed. Seidel, A., from *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (5th Edition) (2007) (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J) 26, 836-920.
- 3 Hough, W. L.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis, J. H. Jr.; Rogers, R. D. *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1429.
- 4 Endres, F. *ChemPhysChem*, **2002**, *3*, 145.
- 5 Wang, P.; Zakeeruddin, S. M.; Exnar, I.; Graetzel, M. *Chem. Commun.*, **2002**, 2972.
- 6 Sato, T.; Masuda, G.; Kotani M.; Iizuka, S. *Chem. Abstr.*, **2004**, *140*, 245004.
- 7 Arkhipova, D. M.; Ermolaev, V. V.; Miluykov V. A.; Sinyashin, O. G. Phosphorus, *Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **2016**, *191*, 1470.
- 8 Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Griffin, S. T.; Rogers, R. D. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, 3596.
- 9 Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Davis, Jr, W. M.; Rogers, R. D.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki, A. *Chem. Commun.*, **2001**, 135.
- 10 Dai, S.; Ju Y. H.; Barnes, C. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1201.
- 11 Wasserscheid, P.; Boesmann, A.; Jess, A.; Datsevitch, L.; Schmitz C.; Lauter, A. *Chem. Abstr.*, **2003**, *138*, 370660.
- 12 Ding, J.; Desikan, V.; Han, X.; Xiao, T. L.; Ding, R.; Jenks, W. S.; Armstrong, D. W. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 335.
- 13 Janus, E.; Goc-Maciejewska, I.; Łozynski, M.; Pernak, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4079.
- 14 Kiss, L.; Kurtan, T.; Antus, S.; Brunner, H. *ARKIVOC*, **2003**, *5*, 69.
- 15 Welton, T.; *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2459.
- 16 Mo, J.; Xu, L.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 751.
- 17 Chiappe, C.; Pieraccini, D. *ARKIVOC*, **2002**, *11*, 249.
- 18 Qian, W.; Texter, J.; Yan, F. *Chemical Society Reviews*, **2017**, *46*, 1124.
- 19 Carter, M. T.; Hussey, C. L.; Strubinger, S. K. D.; Osteryoung, R. A. *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 1149.
- 20 Marsh, K. N.; Boxall, J. A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.*, **2004**, *219*, 93.
- 21 Hammerl, A.; Hiskey, M. A.; Holl, G.; Klapotke, T. M.; Polborn, K.; Stierstorfer, J.; Weigand, J. *J. Chem. Mater.*, **2005**, *17*, 3784.
- 22 Aswathy, J.; Gawel, Z.; Vibin, T.; Radhakrishnan, N. P.; Padmanabhan, A. S.; Suresh, M. *J. Mol. Liq.*, **2016**, *218*, 319.
- 23 Pernak, A.; Iwanik, K.; Majewski, P.; Grzymislowski, M.; Pernak, J. *Acta Histochem.*, **2005**, *107*, 149.
- 24 *Ionic Liquids IIIB: Fundamentals, Progress, Challenges, and Opportunities—Transformations and Processes*, eds. R. D. Rogers and K. R. Seddon, ACS Symposium Series 902, American Chemical Society, Washington DC, **2005**.

- 
- 25 Smiglak, M.; Pringle, J. M.; Lu, X.; Han, L.; Zhang, S.; Gao, H.; MacFarlane, D. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 9228.
- 26 Latip, N. A. A.; Ng, H. M.; Farah, N.; Ramesh, K.; Ramesh, S. *Organic Electronics*, **2017**, 41, 33.
- 27 Barahoei, M.; Hezave, A.; Zeinolabedini, A.; Sabbaghi, S.; Ayatollahi, Sh. *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*, **2016**, 22, 211.
- 28 Stoimenovski, J.; MacFarlane, D. R. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 11429.
- 29 Cole, M. R.; Li, M.; El-Zahab, B.; Janes, M. E.; Hayes, D.; Warner, I. M. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2011**, 78, 33.
- 30 Pernak, J.; Syguda, A.; Materna, K.; Janus, E.; Kardasz P.; Praczyk, T. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4267.
- 31 Praczyk, T.; Kardasz, P.; Jakubiak, E.; Syguda, A.; Materna, K.; Pernak, J. *Weed Sci.*, **2012**, 60, 189.
- 32 Pernak, J.; Syguda, A.; Janiszewska, D.; Materna K.; Praczyk, T. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4838.
- 33 Goel, K.; Bera, S.; Singh, M.; Mondal, D. *RSC Advances*, **2016**, 6, 106806.
- 34 Nowicki, J.; Luczak, J.; Stanczyk, D. *RSC Advances* **2016**, 6, 11591.
- 35 Oostendorp, M.; Kunz, W.; Dietrich, B.; Staub, T. *Eur. J. Plant Pathol.*, **2001**, 107, 19.
- 36 Ye, W.; Li, Y.; Zhou, Z.; Wang, X.; Yao, J.; Liu, J.; Wang, C. *Bioorg. Chem.*, **2013**, 51, 1.
- 37 Kubo, I.; Muroi, H.; Himejima, M.; Kubo, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 1305.
- 38 Pernak, J.; Smiglak, M.; Griffin, S. T.; Hough, W. L.; Wilson, T. B.; Pernak, A.; Zabielska-Matejuk, J.; Fojutowski, A.; Kitad, K.; Rogers, R. D. *Green Chem.*, **2006**, 8, 798.
- 39 Kwon, J. T.; Kim, H. M.; Kim, P.; Choi, K. *Mol. Cell. Toxicol.* **2014**, 10, 41.
- 40 Dadekian, Z. A. Method of killing bacteria using didecyl dimethyl ammonium chloride, *US Pat* 3,836,669, **1974**, (17.09.1974).
- 41 Yoshimatsu, T.; Hiyama, K. *Biocontrol Sci.* **2007**, 12, 93.
- 42 Drake, G.; Hawkins, T.; Brand, A.; Hall, L.; McKay, M.; Vij, A.; Ismail, I. *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2003**, 28, 174.
- 43 Jones, C. B.; Haiges, R.; Schroer, T.; Christe, K. O. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 4981.
- 44 Steinhauser, G.; Klapotke, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 2.
- 45 Singh, R. P.; Verma, R. D.; Meshri, D. T.; Shreeve, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 3584.
- 46 Forsyth, S. A.; Pringle, J. M.; MacFarlane, D. R. *Aust. J. Chem.*, **2004**, 57, 113.
- 47 Shelton, R. S.; Van Campen, M. G.; Tilford, C. H.; Lang, H. C.; Nisonger, L.; Bandelin, F. J.; Rubenkoenig, H. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 69, 753.
- 48 Jacobs, W. A.; Heidelberger, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1915**, 1, 226.
- 49 Jacobs, W. A.; Heidelberger, M.; Amoss, H. L. *J. Exp. Med.*, **1916**, 23, 569.
- 50 Domagk, G. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **1935**, 61, 829.
- 51 Cationic Surfactants, ed. J. M. Richmond, Marcel Dekker Inc., New York, 1990.
- 52 Cationic Surfactants: Physical Chemistry, eds. D. N. Rubingh and P. M. Holland, Marcel Dekker Inc., New York, 1991.
- 53 Kwak, S. W.; Lee, E. J.; Song, M. S.; Jung, G. I.; Ha, J. W. *PCT Int. Appl.*, 2,006,057,506, **2006**
- 54 Kuznetsov, Y. I.; Frolova, L. V.; Tomina, E. V. *Prot. Met.*, **2006**, 42, 215.

- 55 Petrocci, A. N.; *Disinfection, Sterilization and Preservation*, ed. S. S. Block, Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
- 56 Makosza, M. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1399.
- 57 Kull, F. C.; Eisma, P. C.; Sylwestrowicz, H. D. *Environ. Microbiol.*, **1961**, *9*, 538.
- 58 Pernak, J.; Stefaniak, F.; Weglewski, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 650
- 59 Carter, E. B.; Culver, S. L.; Fox, P. A.; Goode, R. D.; Ntai, I.; Tickell, M. D.; Traylor, R. K.; Hoffman, N. W.; Davis, Jr, J. H. *Chem. Commun.*, **2004**, 630.
- 60 Zhou, Z.-B.; Matsumoto, H.; Tatsumi, K. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 752.
- 61 Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*, *IUCR Monographs on Crystallography*, Oxford Science Publications, 2007, pp. 1-428.
- 62 Halebian, J. K. Goodhart, F. W. *J Pharm Sci.*, **1975**, *64*, 1085.
- 63 Datta, S.; Grant, D. J. W. *Nature Reviews-Drug Discovery*, **2004**, *3*, 42.
- 64 Brittain, H. *J. Pharm. Sci.*, **2002**, *91*, 1573.
- 65 Reutzler-Edens, S. M.; Bush, J. K.; Magee, P. A.; Stephenson, G. A.; Byrn, S. R. *Crystal Growth & Design*, **2003**, *3*, 897.
- 66 Pernak, J.; Czerniak, K.; Niemczak, M.; Chrzanowski, L.; Lawniczak, L.; Fochtman, P.; Marcinkowska, K.; Praczyk, T. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 65471.
- 67 Pernak, J.; Niemczak, M.; Shamshina, J.; Gurau, G.; Glowacki, G.; Praczyk, T.; Marcinkowska, K.; Rogers, R. D. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 3357.
- 68 Bica, K.; Cooke, L. R.; Nugent, P.; Rijkssen, C.; Rogers, R. D. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 2344.
- 69 Ohno, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2006**, *79*, 1665.
- 70 MacFarlane, D. R.; Seddon, K. R. *Aust. J. Chem.*, **2007**, *60*, 3.
- 71 Holbrey, J. D.; Visser, A. E.; Spear, S. K.; Reichert, W. M.; Swatloski, R. P.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 129.
- 72 Anderson, J. L.; Ding, R.; Ellern, A.; Armstrong, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 593.
- 73 Zeng, Z.; Phillips, B. S.; Xiao, J.-C.; Shreeve, J. M. *Chem. Mater.*, **2008**, *20*, 2719.
- 74 Gao, Y.; Chengfeng Ye, C. Y.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 9010.
- 75 Joo, Y. H.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4665.
- 76 Payagala, T.; Huang, J.; Breitbach, Z. S.; Sharma, P. S.; Armstrong, D. W. *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 5848.
- 77 Artamonova, T. V.; Zatsepina, M. V.; Koldobskii, G. I. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 1318.
- 78 Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7945.
- 79 Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12210.
- 80 Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J Org Chem*, **2004**, *69*, 2896.
- 81 Schmidt, B.; Meid, D.; Kieser, D. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 492.
- 82 Borrok, D. M.; Wanty, R. B.; Ridley, W. I.; Wolf, R.; Lamothe, P. J.; Adams, M. *Chem. Geol.*, **2007**, *242*, 400.
- 83 Schneider, S.; Hawkins, T.; Rosander, M.; Mills, J.; Brand, A.; Hudgens, L.; Warmoth, G.; Vij, A. V. *Inorg Chem*, **2008**, *47*, 3617.



- 
- 84 Dinarès, I. M.; Ibáñez, C. G.; Mesquida, N.; Alcalde, E. *Green Chem*, **2009**, *11*, 1507.
- 85 Steinhauser, G.; Klapotke, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3330.
- 86 Smiglak, M.; Metlen, A.; Rogers, R. D. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1182.
- 87 Schneider, S.; Hawkins, T.; Rosander, M.; Vaghjiani, G.; Chambreau, S.; Drake, G. *Energy Fuels*, **2008**, *22*, 2871.
- 88 Schneider, S.; Hawkins, T.; Rosander, M.; Mills, J.; Vaghjiani, G.; Chambreau, S. *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 6082.
- 89 Schmidt, E. W. *Hydrazine and Its Derivatives—Preparation, Properties, Applications*, Wiley, New York, 2nd edn, 1984, p. 1103.
- 90 Contour, I. P. Pannetier, J. *Catal.*, **1972**, *24*, 434.
- 91 Blumenthal, J.; Guth, E. *US Pat 3,732,694*, **1973**, (15.05.2973).
- 92 Hubbuch, T. N.; Murfree, Jr., J. A.; Duncan, W. A.; Sandlin, B. J.; Nappier, H. A. *US Pat 3,710,573*, **1973**, (15.01.1973).
- 93 Gutowski, K. E.; Gurkan, B.; Jayaraman, S.; Maginn, E. J. Abstracts of Papers, 236th National ACS Meeting, Philadelphia, PA, August 17–21, 2008; ACS, Washington DC, **2008**; IEC-146.
- 94 Knollmueller, K. O.; Manke, S.; Migliaro, F. W.; Rothgery, E. F. *US Pat 5,433,802*, **1995**, (18.07.1995).
- 95 Lum A.; Tannenbaum, S. *US Pat 3,658,609*, **1972**, (25.04.1972).
- 96 Trumpolt, C. W.; Crain, M.; Cullison, G. D.; Flanagan, S. J. P.; Siegel, L.; Lathrop, S. *Remediation*, **2005**, *16*, 65.
- 97 Hawkins, T.; Hall, L.; Tollison, K.; Brand, A.; McKay, M.; Drake, G. W. *Propellants Explos. Pyrotech.* **2006**, *31*, 196.
- 98 Przesławski, J.; Czaplá, Z. *J. Phys. Condens. Matter*, **2006**, *18*, 5517.
- 99 Dean, R. L.; Wood, J. L. *J. Mol. Struct.*, **1975**, *26*, 197.
- 100 Cammarata, L.; Kazarian, S. G.; Salter, P. A.; Welton, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, *3*, 5192.
- 101 Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A*, **2004**, *214*, 155.
- 102 Astolfi, D. L.; Mayville, Jr., F. C. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9223.
- 103 Mokhtarani, B.; Mojtahedi, M. M.; Mortaheb, H. R.; Mafi, M.; Yazdani, F.; Sadeghian, F. *J. Chem. Eng. Data*, **2008**, *53*, 677.
- 104 Smiglak, M.; Holbrey, J. D.; Griffin, S. T.; Reichert, W. M.; Swatloski, R. P.; Katritzky, A. R.; Yang, H.; Zhang, D.; Kirichenko, K.; Rogers, R. D. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 90.
- 105 Bridges, N. J.; Hines, C. C.; Smiglak, M.; Rogers, R. D. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5207.
- 106 Chen, Y.; Sible, J. C.; McNabb, F. M. A. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **2008**, *159*, 196.
- 107 Lang, G. G.; Inzelt, G.; Vrabcz, A.; Hornyi, G. *J. Electroanal. Chem.*, **2005**, *582*, 249.
- 108 Santos, V. O.; Alves, M. B.; Carvalho, M. S.; Suarez, P. A. Z.; Rubim, J. C. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 20379.
- 109 DiTomaso, J. *Weed Science*, **1995**, *43*, 491.

- 
- 110 European Commission, Eurostat. 2007. The use of plant protection products in the European, Union Data 1992-2003; <http://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-statistical-books/-/KS-76-06-669> last accessed 15.10.2016.
- 111 Hillocks, R. J. *Crop Protection*, **2012**, *31*, 85.
- 112 Henry G., Thonart P., Ongena M. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement* **2012**, *16*, 257.
- 113 Gullino, M. L.; Leroux, P.; Smith, C. M. *Crop Protection*, **2000**, *19*, 1.
- 114 Cohen, Y.; Gisi, U.; Niderman, T. *Phytopathology*, **1993**, *83*, 1054.
- 115 Mayers, C. N. *Mol. Plant-Microbe Interaction*, **2005**, *18*, 428.
- 116 Mucharromah, E.; Kuc, J. *Crop Protection*, **1991**, *10*, 265.
- 117 Qian, Z.-G.; Zhao, Z.-J.; Xu, Y.; Qian, X.; Zhong, J.-J. *Appl. Microbiological Biotechnology*, **2006**, *71*, 164.
- 118 Kazan, K.; Manners, J. M. *Plant Physiol*, **2008**, *146*, 1459.
- 119 Cools, H. J.; Ishii, H. *Physiol. Mol. Plant. Pathol.*, **2002**, *61*, 273.
- 120 Hardy, D. E. St. J.; Barrett, S.; Shearer, B. L. *Australasian Plant Pathology*, **2001**, *30*, 133.
- 121 Eshradhi, L.; Anderson, J.; Aryamanesh, N.; Shearer, B.; McComb, J.; Hardy, D. E. St. J.; O'Brien, P. A. *Plant Pathology*, **2011**, *60*, 1086.
- 122 Vallad, G. E.; Goodman, R. M. *Crop Science*, **2004**, *44*, 1920.
- 123 Kunz, W.; Schurter, R.; Maetzke, T. *Pestic. Sci.* **1997**, *50*, 275.
- 124 Chang, Y. H.; Yan, H. Z.; Liou, R. F. *Mol. Plant. Pathol.* **2015**, *16*, 123.
- 125 Du, Q.; Zhu, W.; Zhao, Z.; Qian, X.; Xu, Y. *J. Agr. Food Chem.* **2012**, *60*, 346.
- 126 Gerba, C. P. Quaternary Ammonium Biocides: Efficacy in Application, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2015**, *81*, 464.
- 127 Herman, M. A. B.; Davidson, J. K.; Smart, C. D. *Phytopathology*, **2008**, *98*, 1226.
- 128 Tornero, P.; Gadea, J.; Conejero, V.; Vera, P. *MPMI*, **1997**, *10*, 624.
- 129 Kohler, A.; Schwindling, S.; Conrath, U. *Plant Physiol.* **2002**, *128*, 1046.
- 130 Hahlbrock, K.; Scheel, D. *Annual review of plant biology*, **1989**, *40*, 347.
- 131 Chen, Z.; Zheng, Z.; Huang, J.; Lai, Z.; Fan, B. *Plant signaling & behavior*, **2009**, *4*, 493.
- 132 Malamy, J.; Carr, J. P.; Klessig, D. F.; Raskin, I. *Science*, **1990**, *250*, 1002.

