



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **428609**

(22) Data zgłoszenia: **17.01.2019**

(51) Int. Cl.

C07D 317/60 (2006.01)
C07D 233/58 (2006.01)
C07D 233/56 (2006.01)
C07D 295/037 (2006.01)
C07D 295/24 (2006.01)
C07C 211/62 (2006.01)
A01N 43/30 (2006.01)
A01N 43/50 (2006.01)
A01N 43/84 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)

(54) **Amoniowe ciecze jonowe z anionem piperynianowym, sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie jako deterenty pokarmowe**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

27.07.2020 BUP 16/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

16.08.2021 WUP 20/21

(73) Uprawniony z patentu:

**INSTYTUT OCHRONY ROŚLIN – PAŃSTWOWY
INSTYTUT BADAWCZY, Poznań, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

JULIUSZ PERNAK, Poznań, PL
MICHAŁ NIEMCZAK, Inowrocław, PL
TOMASZ KLEJDYSZ, Poznań, PL
KAMIL CZERNIAK, Sompolno, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Barbara Urbańska-Łuczak

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są amoniowe ciecze jonowe z anionem piperynianowym, sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie jako deterenty pokarmowe.

Szkodniki zasiedlające magazyny zbożowe można podzielić na kilka grup. Pierwsza z nich to bakterie i grzyby zasiedlające ziarno jeszcze w okresie wegetacji oraz szczepy infekujące materiał w procesie obróbki. Innymi organizmami żywiącymi się ziarnem są pajęczaki, gryzonie oraz ptaki. Jednak najtrudniejszym do wyeliminowania zagrożeniem ziaren zbóż okazują się owady, takie jak chrząszcze oraz motyle. Powodują one straty poprzez obniżenie masy składowanego ziarna oraz pogarszają wydatnie jego jakość. Największe zagrożenie dla przechowywanego ziarna w Polsce stanowią wołki i trojszyki. W celu ich wyeliminowania stosuje się wiele zabiegów technicznych takich jak: przewietrzanie, stabilizacja temperatury i wilgotności oraz wprowadza się środki chemiczne, które charakteryzują się wysoką toksycznością dla organizmów docelowych, ale również innych zwierząt i ludzi. Deterenty pokarmowe mogą stać się alternatywą dla tych ostatnich. Zniechęcając szkodniki do żerowania i rozmnażania substancje te mogą ograniczyć straty w okresie przechowywania.

Deterenty pokarmowe (antyfidanty) są to związki chemiczne stosowane w celu ochrony roślin oraz produktów spożywczych przed owadami. Zwykle związki antyfidante są nietoksyczne dla owadów lub toksyczne tylko w niewielkim stopniu. Powodują zmniejszenie pobierania przez nie pokarmu lub całkowicie hamują ich żerowanie. Prace zmierzające do otrzymania związków o działaniu deterentnym trwają od lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Przełom w badaniach nad syntetycznymi repelentami smakowymi nastąpił dopiero w roku 2006, kiedy to po raz pierwszy do zwalczania szkodników zbóż zastosowano ciecze jonowe. Związki te składają się z kationów i anionów, przy czym kation jest najczęściej rozbudowanym, organicznym jonem z czwartorzędowym atomem azotu lub fosforu, lub trzeciorzędowym atomem tlenu lub siarki. Anionami w cieczach jonowych mogą być jony pochodzenia nieorganicznego lub organicznego. Ciecze jonowe charakteryzują się bardzo niską prężnością par, dlatego często w literaturze opisywane są jako substancje przyjazne dla środowiska. Wśród cieczy jonowych, sole zawierające słodkie aniony takie jak acesulfamy, sacharyniany czy cyklaminiany charakteryzowały się nadzwyczaj wysoką efektywnością. Przykładowo aktywność wobec larw skórka zbożowego i chrząszczy trojszyka ulca jest dla acesulfamów zbliżona, a niejednokrotnie wyższa niż dla azadirachtyny (naturalnego antyfidanta używanego jako wzorca). Następstwem wysokiej aktywności deterentnej cieczy jonowych jest szereg ukazujących się patentów, zastrzegających ich zastosowanie jako związki antyżywniowe (PL 209390 B1, PL 212598 B1 PL 212597 B1, PL 208418 B1, PL 208580 B1, PL 211376 B1, PL 211377 B1, PL 211378 B1), jak i publikacji naukowych (J. Pernak, A. Syguda, I. Mirska, A. Pernak, J. Nawrot, A. Prądyńska, S. T. Griffin, R. D. Rogers, *Chem. Eur. J.*, 13:6817–6827, 2007; J. Cybulski, A. Wiśniewska, A. Kulig-Adamiak, L. Lewicka, A. Cieniecka-Rostonkiewicz, K. Kita, A. Fojutowski, J. Nawrot, K. Materna, J. Pernak, *Chem. Eur. J.* 14:9305–9311, 2008; J. Pernak, K. Wasiński, T. Praczyk, J. Nawrot, A. Cieniecka-Rostonkiewicz, F. Walkiewicz, K. Materna, *Science China Chemistry*; 55:8:1532–1541, 2012).

Obecnie obserwuje się zjawisko rosnącego zainteresowania związkami pochodzenia naturalnego ze względu na ich korzystny profil środowiskowy – są nietoksyczne, łatwo pozyskiwalne oraz odnawialne. Jednym z takich źródeł są owoce pieprzu, stanowiące dużą bazę związków o wysokim potencjale aplikacyjnym, takich jak kwas (2E,4E)-5-(3,4-metylenodioksyfenilo)-2,4-pentadienowy w skrócie nazywany kwasem piperynowym. Występuje on w wierzchniej warstwie owoców roślin z rodzaju pieprzu czarnego (*Piper nigrum*), pieprzu długiego (*Piper longum*) oraz innych odmian roślin z rodziny pieprzowatych (*Piperaceae*). Substancja ta jest znana na całym świecie jako składnik ostrej przyprawy do produktów spożywczych poprawiający smak, a oprócz walorów smakowych posiada również cenne właściwości biologiczne, między innymi stymuluje enzymy trzustkowe poprawiając trawienie, spowalnia reakcję utleniania przez wolne rodniki, a także zwiększa bioaktywność niektórych leków.

Do tej pory w literaturze przedmiotu nie przedstawiono metody wytwarzania cieczy jonowych z anionem piperynianowym, jak i ich zastosowania jako deterenty pokarmowe.

Amonioowymi cieczami jonowymi z anionem piperynianowym, stanowiącymi przedmiot niniejszego wynalazku, są:

- piperynian 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowy,
- piperynian 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowy,
- piperynian dodecyłodimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowy.

Istotą wynalazku są amoniowe cieczce jonowe z anionem piperynianowym i kationem organicznym, o wzorze ogólnym **1**, w którym K oznacza kation: 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowy o wzorze **2**, lub 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowy o wzorze **3**, lub dodecyldimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowy o wzorze **4**.

Sposób ich otrzymywania polega na tym, że czwartorzędowy halogenek 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowy, albo 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowy, albo dodecyldimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowy poddaje się reakcji wymiany anionu z wodorotlenkiem potasu w stosunku molowym 1 : 1, w rozpuszczalniku organicznym z grupy: izopropanol lub metanol, lub etanol, korzystnie metanol, w temperaturze od 20 do 60°C, korzystnie 40°C, po czym wydzielony produkt uboczny odsąca się, a pozostały w przesączu czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy poddaje się reakcji zobojętniania z kwasem piperynowym w stosunku molowym 1 : 1, w temperaturze od 20 do 40°C, korzystnie 25°C, w czasie co najmniej 10 minut, następnie odparowuje się rozpuszczalniki, a produkt suszy pod obniżonym ciśnieniem.

Zastosowanie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym jako deterenty pokarmowe.

Korzystnym jest, gdy cieczce jonowe stosuje się w postaci czystej albo w postaci roztworu wodnego o stężeniu 0,01%–1% korzystnie 0,01%, albo w postaci roztworu etanolowego o stężeniu 0,01%–1% korzystnie 0,01%.

Korzystnym jest także, gdy cieczce jonowe stosuje się w postaci roztworu metanolowego o stężeniu 0,01%–1% korzystnie 0,01%.

Dzięki zastosowaniu rozwiązania według wynalazku uzyskano następujące efekty techniczno-ekonomiczne:

- otrzymane związki mają budowę jonową, w wyniku czego są nietlne i stabilne termicznie,
- surowce do produkcji detergentów pokarmowych w formie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym są tanie i łatwo dostępne,
- synteza cieczy jonowych zachodzi w łagodnych warunkach i charakteryzuje się wysoką wydajnością,
- cieczce jonowe z anionem piperynianowym to efektywne deterenty pokarmowe owadów o działaniu zbliżonym do standardu – azadirachtyny,
- otrzymane substancje nie przyczyniają się do niszczenia metalowych elementów silosów zbożowych,
- budowa anionu piperynianowego, występującego w środowisku naturalnym, determinuje niską toksyczność i dobrą biodegradowalność cieczy jonowych.

Sposób ich otrzymywania ilustrują poniższe przykłady:

Przykład 1

Otrzymywanie piperynianu 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowego

W kolbie umieszczono w pierwszej kolejności 4,88 g (0,017 mola) chlorku 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowego rozpuszczonego w 20 cm³ izopropanolu i dodano do kolby 0,95 g (0,017 mola) wodorotlenku potasu w celu przeprowadzenia reakcji wymiany anionu. Całość mieszano w temperaturze 20°C przez 10 minut na mieszadle magnetycznym. Następnie produkt uboczny odsączono, a następnie małymi porcjami dodano 3,71 g (0,017 mola) kwasu piperynowego, ciągle mieszając. Reakcję zobojętniania prowadzono w 20°C przez 10 minut, po czym rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem z użyciem wyparki próżniowej uzyskując produkt końcowy. Wydajność reakcji wyniosła 97%.

Strukturę produktu sprawdzono wykonując widmo protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,84 (t, 3H, *J* = 6,3 Hz); 1,30 (m, 18H); 1,85 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,15 (m, 2H); 5,92 (m, 1H); 6,02 (s, 2H); 6,63 (m, 1H); 6,77 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz); 6,87 (m, 1H); 6,90 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz); 6,93 (s, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,32 (m, 2H); 8,51 (m, 1H);

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 13,9; 22,2; 25,9; 29,2; 31,1; 37,5; 54,9; 101,1; 105,3; 108,3; 121,6; 122,6; 123,1; 127,0; 131,5; 136,2; 137,5; 147,0; 148,0; 170,2.

W celu sprawdzenia czystości wykonano analizę elementarną CHN. Uzyskano następujące wyniki:

Analiza elementarna CHN dla C₂₈H₄₀N₂O₄ (M_{mol} = 468,63 g/mol):

Wartości obliczone (%): C = 71,76; H = 8,60; N = 5,98.

Wartości zmierzone (%): C = 71,52; H = 8,91; N = 6,23.

Maksimum absorpcji światła UV wystąpiło przy 333 nm; λ_{max} = 25412 dm³ · mol⁻¹ · cm⁻¹.

Przykład 2

Otrzymywanie piperynianu 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowego

Syntezę rozpoczęto reakcją wymiany anionu. W tym celu w kolbie umieszczono 25 cm³ etanolewego roztworu zawierającego 11,91 g (0,034 mola) bromku 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowego, a następnie dodano 1,90 g (0,034 mola) wodorotlenku potasu. Następnie przez 20 minut pozostawiono mieszaninę reakcyjną na mieszadło magnetycznym w temperaturze 30°C. Produkt uboczny odsączono, a następnie małymi porcjami dodano 7,42 g (0,034 mola) kwasu piperynowego rozpuszczonego w wodzie. Reakcję zobojętniania prowadzono w 25°C przez 20 minut do uzyskania obojętnego pH. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem z użyciem wyparki próżniowej uzyskując produkt końcowy. Wydajność reakcji wyniosła 94%.

Strukturę produktu sprawdzono wykonując widmo protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,84 (t, 3H, *J* = 6,5 Hz); 1,20 (m, 18H); 1,66 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,75 (m, 4H); 3,92 (m, 4H); 6,01 (s, 2H); 6,08 (m, 1H); 6,60 (m, 1H); 6,83 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz); 6,86 (m, 1H); 6,89 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz); 6,92 (s, 1H); 7,13 (m, 1H);

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 13,9; 22,7; 25,8; 28,6; 28,7; 29,0; 31,3; 45,8; 59,7; 59,8; 101,1; 105,2; 108,3; 121,4; 127,2; 134,6; 135,4; 146,4; 147,8; 167,4.

W celu sprawdzenia czystości wykonano analizę elementarną CHN. Uzyskano następujące wyniki:

Analiza elementarna CHN dla C₂₉H₄₅NO₅ (M_{mol} = 487,67 g/mol):

Wartości obliczone (%): C = 71,42; H = 9,30; N = 2,87.

Wartości zmierzone (%): C = 71,68; H = 9,58; N = 2,63.

Maksimum absorpcji światła UV wystąpiło przy 333 nm; λ_{max} = 25412 dm³ · mol⁻¹ · cm⁻¹.

Przykład 3

Otrzymywanie piperynianu dodecyłodimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowego

Do 3,85 g (0,010 mola) jodku dodecyłodimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowego rozpuszczonego w 30 cm³ metanolu dodano 0,56 g (0,010 mola) wodorotlenku potasu – drugiego reagenta w reakcji wymiany anionu. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze 40°C przez 30 minut ciągle mieszając. Następnie usunięto produkt uboczny – jodek potasu przeprowadzając sączenie pod obniżonym ciśnieniem, po czym małymi porcjami dodano 2,18 g (0,010 mola) kwasu piperynowego i całość mieszano w temperaturze 30°C przez 30 minut. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem z użyciem wyparki próżniowej uzyskując produkt końcowy. Wydajność reakcji wyniosła 95%.

Strukturę produktu sprawdzono wykonując widmo protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,84 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz); 1,20 (m, 18H); 1,67 (m, 2H); 3,34 (m, 2H); 3,38 (s, 6H); 3,45 (m, 2H); 3,87 (m, 2H); 5,92 (m, 1H); 6,02 (s, 2H); 6,63 (m, 1H); 6,77 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz); 6,87 (m, 1H); 6,90 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz); 6,93 (s, 1H); 7,15 (m, 1H);

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 13,9; 22,1; 25,9; 29,1; 31,3; 50,8; 54,8; 64,0; 64,9; 101,1; 105,3; 108,3; 121,6; 127,0; 131,5; 136,2; 147,0; 148,0; 170,1.

W celu sprawdzenia czystości wykonano analizę elementarną CHN. Uzyskano następujące wyniki:

Analiza elementarna CHN dla C₂₈H₄₅NO₅ (M_{mol} = 475,66 g/mol):

Wartości obliczone (%): C = 70,70; H = 9,54; N = 2,94.

Wartości zmierzone (%): C = 70,92; H = 9,81; N = 2,69.

Maksimum absorpcji światła UV wystąpiło przy 334 nm; λ_{max} = 19174 dm³ · mol⁻¹ · cm⁻¹.

Opracowano wydajną metodę otrzymywania nowych amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym, a następnie przeprowadzono szereg badań biologicznych na podstawie, których okazało się, że omawiane cieczy jonowe wykazują silne działanie deterentne.

Wyniki testów biologicznych przeprowadzono według metody opisanej przez J. Nawrota, E. Błozyska, J. Harmatha, L. Novotnego oraz B. Drożdża (*Acta Entomol. Bohemoslov.* 83:327–335, 1986). Współczynnik względny uzyskany podczas testu z wyboru i współczynnik absolutny otrzymany na podstawie testu bez wyboru wyliczono zgodnie z cytowaną publikacją. Współczynnik sumaryczny wyliczono jako sumę współczynnika względnego i absolutnego. Właściwości deterentne ustalono w następującej skali:

bardzo dobry
dobry
średni
ślaby

współczynnik sumaryczny 200–151,
współczynnik sumaryczny 150–101,
współczynnik sumaryczny 100–51,
współczynnik sumaryczny 50–0.

W toku badań każdorazowo opłatek pszenny został nasączony roztworem odpowiedniej cieczy jonowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika wafle użyto w teście oceniającym działanie deterentne. Wyniki aktywności deterentnej da substancji standardowej – azadirachtyny są następujące:

Szkodnik i jego stadium	substancja	współczynnik sumaryczny	aktywność deterentna
chrząszcze wołki zbożowego	azadirachtyna	174,3	bardzo dobra
chrząszcze trojszyka ulca	azadirachtyna	185,0	bardzo dobra
larwy trojszyka ulca	azadirachtyna	188,4	bardzo dobra
larwy skórka zbożowego	azadirachtyna	194,2	bardzo dobra

Aktywność nowych amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym jako antyfidantów ilustrują poniższe przykłady:

Przykład 1

Opłatek pszenny został nasączony piperynianem 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowym jako gotowym preparatem. Następnie użyto go w teście oceniającym działanie deterentne:

Szkodnik i jego stadium	współczynnik sumaryczny	aktywność deterentna
chrząszcze wołki zbożowego	142,2	dobra
chrząszcze wołki ryżowego	132,5	dobra
larwy trojszyka ulca	193,7	bardzo dobra
larwy skórka zbożowego	198,1	bardzo dobra

Przykład 2

Roztwór przygotowano poprzez dodanie 1 g piperynianu 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowego do 99 g etanolu. Układ mieszano przez 25 minut w temperaturze otoczenia, otrzymując gotowy preparat. Opłatek pszenny został nasączony otrzymanym preparatem. Po odparowaniu rozpuszczalnika użyto go w teście oceniającym działanie deterentne:

Szkodnik i jego stadium	współczynnik sumaryczny	aktywność deterentna
chrząszcze wołki zbożowego	106,7	dobra
chrząszcze wołki ryżowego	105,6	dobra
larwy trojszyka ulca	135,1	dobra
larwy skórka zbożowego	102,5	dobra

Przykład 3

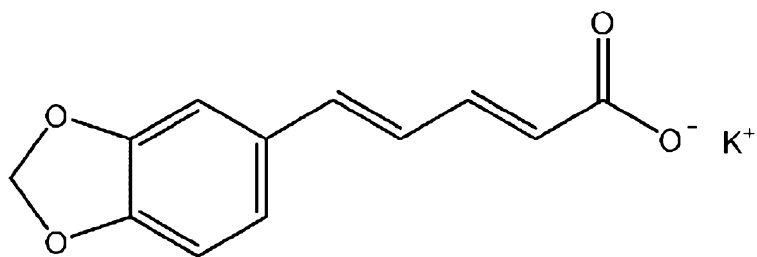
0,5 g piperynianu dodecyldimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowego wprowadzono do naczynia zawierającego 99,5 cm³ wody destylowanej ogrzanej do temperatury 40°C. Całość mieszano przez 15 minut i po ostudzeniu do temperatury otoczenia otrzymano gotowy preparat. Opłatek pszenny został nasączony otrzymanym preparatem. Po odparowaniu rozpuszczalnika użyto go w teście oceniającym działanie detergentne:

Szkodnik i jego stadium	współczynnik sumaryczny	aktywność detergentna
chrząszcze wołka zbożowego	145,6	dobra
chrząszcze wołka ryżowego	121,4	dobra
larwy trojszyka ulca	172,6	bardzo dobra
larwy skórka zbożowego	171,4	bardzo dobra

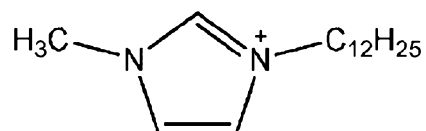
Zastrzeżenia patentowe

1. Amoniove ciecze jonowe z anionem piperynianowym i kationem organicznym, o wzorze ogólnym **1**, w którym K oznacza kation: 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowy o wzorze **2**, lub 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowy o wzorze **3**, lub dodecyldimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowy o wzorze **4**.
2. Sposób otrzymywania amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym i kationem organicznym określonych w zastrzeżeniu 1, **znamienny tym**, że czwartorzędowy halogenek 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowy, albo 4-dodecylo-4-metylmorfoliniowy, albo dodecyldimetylo(2-hydroksyetylo)amoniowy poddaje się reakcji wymiany anionu z wodorotlenkiem potasu w stosunku molowym 1 : 1, w rozpuszczalniku organicznym z grupy: izopropanol lub metanol, lub etanol, korzystnie metanol, w temperaturze od 20 do 60°C, korzystnie 40°C, po czym wydzielony produkt uboczny odsącza się, a pozostały w przesączu czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy poddaje się reakcji zobojętniania z kwasem piperynowym w stosunku molowym 1 : 1, w temperaturze od 20 do 40°C, korzystnie 25°C, w czasie co najmniej 10 minut, następnie odparowuje się rozpuszczalniki, a produkt suszy pod obniżonym ciśnieniem.
3. Zastosowanie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym określonych w zastrz. 1 jako deterenty pokarmowe.
4. Zastosowanie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że ciecze jonowe stosuje się w postaci czystej.
5. Zastosowanie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że ciecze jonowe stosuje się w postaci roztworu wodnego o stężeniu 0,01%–1% korzystnie 0,01%.
6. Zastosowanie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że ciecze jonowe stosuje się w postaci roztworu etanolowego o stężeniu 0,01%–1% korzystnie 0,01%.
7. Zastosowanie amoniowych cieczy jonowych z anionem piperynianowym według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że ciecze jonowe stosuje się w postaci roztworu metanolowego o stężeniu 0,01%–1% korzystnie 0,01%.

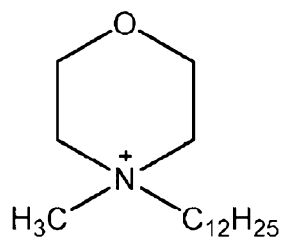
Rysunki



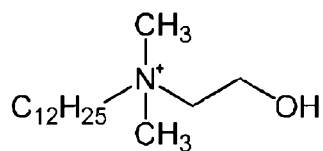
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4