

ФИО соискателя Вавина Анна Викторовна

Название диссертации **«Синтез ионных жидкостей из возобновляемого сырья, исследование их физико-химических свойств и биологической активности»**

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

12 сентября 2025 года

Дата приема к защите

18 сентября 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.gisnauka.ru/adverts-list/advert>

24 сентября 2025 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



БАВИНА АННА ВИКТОРОВНА

**Синтез ионных жидкостей из возобновляемого сырья, исследование их  
физико-химических свойств и биологической активности**

1.4.3 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов № 30 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

**НАУЧНЫЙ  
РУКОВОДИТЕЛЬ**

**Анаников Валентин Павлович**  
доктор химических наук, академик РАН, заведующий лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ  
ОППОНЕНТЫ**

**Васильев Александр Викторович**  
профессор, д.х.н., директор Института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова»

**Утепова Ирина Александровна**  
профессор, д.х.н., доцент-исследователь кафедры органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

**ВЕДУЩАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН» (ИНЭОС РАН)

Защита диссертации состоится «26» ноября 2025 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 в ИОХ РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте института: <http://zioc.ru/>

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2025 года.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

24.1.092.01 ИОХ РАН



д.х.н. Газиева Г.А.

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность**

Ионные жидкости (ИЖ) – это легкоплавкие органические соли, чьи расплавы, состоящие исключительно из ионов, стабильны в широком диапазоне температур. В более узком смысле к ИЖ относят органические соли с температурами плавления ниже 100 °С. Ионные жидкости имеют широкий потенциал применения, в том числе в промышленности. В химических производствах они используются в качестве реакционных сред, как альтернатива летучим органическим растворителям в целях снижения пагубного влияния химических процессов на окружающую среду в результате потерь растворителя и снижения пожароопасности предприятий. Высокая термическая стабильность ИЖ в широком интервале температур позволяет применять их в качестве растворителей и охлаждающих сред для многих химических процессов. Легкоплавкие органические соли также получили широкое распространение в качестве экстрагентов для выделения металлов из руды и отходов, регенерации катализаторов и удаления воды и сераорганических соединений из нефти. Благодаря высокой электропроводности ИЖ широко используют в электрохимии в качестве электролитов для аккумуляторов и суперконденсаторов, а также в составе электропроводящих плёнок для сенсоров. ИЖ, содержащие длинные углеводородные фрагменты, хорошо зарекомендовали себя в качестве присадок к синтетическим смазкам для уменьшения трения и коррозии металлов.

В медицине ИЖ используют для разработки новых лекарственных форм, облегчающих чрескожную и пероральную доставку лекарственных веществ в организм, и для стабилизации биологических образцов при хранении и транспортировке. Собственная биологическая активность ИЖ вызывает большой интерес со стороны медицинской химии. Так, нефункционализованные ИЖ, содержащие в катионах длинные алифатические цепи, обладают высокой антимикробной активностью, которая в сочетании с хорошей растворимостью в воде открывает потенциал для создания антисептиков. Основной задачей при разработке антисептических средств является снижение токсичности при сохранении высокой эффективности широкого спектра действия антимикробного агента. В настоящее время активно развиваются методы направленного синтеза функционализированных ИЖ, позволяющие осуществлять введение активных фармацевтических

ингредиентов (АФИ) в структуры катионов и/или анионов с получением конъюгатов, называемых АФИ-ИЖ (активный фармацевтический ингредиент – ионная жидкость). При разработке таких соединений основной целью является увеличение биологической доступности АФИ при сохранении их биологической активности и селективности.

Рост интереса к ИЖ со стороны науки и промышленности приводит к увеличению объемов их изготовления и потребления, в связи с чем становится актуален синтез новых типов ИЖ и интеграция с биогибридными технологиями. Так, получение ионных жидкостей из биомассы и возобновляемых соединений-платформ является актуальным направлением исследований.

Наиболее доступным видом возобновляемого сырья является растительная биомасса, основную часть которой составляют углеводы (сахара, крахмал, целлюлоза) и жирные кислоты, получаемые из масел. При переработке углеводов перспективным промежуточным продуктом является 5-гидроксиметилфурфурол (5-ГМФ). Это соединение-платформа может быть получено из разнообразных гексозных углеводов, а наличие в структуре двух отличающихся функциональных групп позволяет осуществлять функционализацию независимо по двум направлениям. Возможность ортогональной функционализации очень важна при разработке легкоплавких органических солей, поскольку «тонкая настройка» физико-химических параметров осуществляется за счет варьирования структуры ионов.

Жирные кислоты, получаемые из масел и жиров, к настоящему моменту широко применяются для синтеза ИЖ посредством значительной модификации структуры. Так, восстановлением карбоксильной группы жирных кислот или их производных получают предшественники ИЖ – амины, галогеналканы и спирты с длинными неразветвленными заместителями, содержащими четное число звеньев в углеводородной цепи. При этом ИЖ с длинными линейными алифатическими заместителями, включающими нечетное количество звеньев, встречаются значительно реже по причине низкой доступности предшественников. Введение длинных неразветвленных углеводородных фрагментов в структуру ИЖ улучшает их антимикробную и поверхностную активность и повышает трибологические характеристики. Стоит, однако, отметить, что возможности прямого присоединения жирных кислот к катионам ИЖ до настоящего времени были изучены мало. Такой подход позволяет

получать катионы ИЖ с высокой биологической и поверхностной активностью, склонные к биодegradации за счет гидролиза до исходных жирных кислот.

Большой вклад в негативное влияние ИЖ на окружающую среду вносит проблема их утилизации. Очистка и регенерация ИЖ – долгий и трудоемкий процесс из-за низкой эффективности привычных физико-химических методов очистки (перегонки, возгонки, экстракции, перекристаллизации и переосаждения), поэтому в процессе синтеза необходимо использование химических реакций, протекающих с высокими выходами и не приводящих к загрязнению целевого продукта реагентами и побочными продуктами. Следствием сложности регенерации является утилизация больших количеств отработанных ИЖ. При этом для многих органических ионов отсутствуют пути биодegradации, что приводит к их накоплению в окружающей среде, поэтому при разработке новых экологически безопасных ИЖ особое внимание уделяется не только процессу синтеза, но также путям и продуктам биодegradации.

Актуальной задачей данной работы стала разработка методов получения из растительного возобновляемого сырья ИЖ, обладающих биологической активностью и склонных к дegradации.

### **Цель работы**

Разработка подходов к синтезу ионных жидкостей на основе природного сырья, продуктов его переработки и химической модификации. Изучение связей физико-химических параметров и биологической активности полученных соединений со структурой ИЖ.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Разработка методов синтеза протонных и апротонных ИЖ из 5-ГМФ. Изучение возможностей сохранения и модификации гидроксильной группы 5-ГМФ при получении органических солей.
2. Разработка методов синтеза ИЖ с нечетноатомными линейными углеводородными заместителями из жирных кислот на примере стеарина.
3. Изучение взаимосвязи структуры, физико-химических свойств и биологической активности АФИ-ИЖ на примере производных коричной кислоты.
4. Синтез ИЖ, обладающих свойствами мягких антимикробных агентов из жирных кислот и их смесей, изучение их биологической активности.

5. Синтез мягких антимикробных агентов прямым присоединением жирных кислот к катионам на основе 5-ГМФ.

### **Научная новизна**

Изучена и реализована возможность применения 5-гидроксиметилфурфуrolа в качестве предшественника органических солей. Разработаны методы синтеза протонных и апротонных ИЖ и способы функционализации и сохранения боковой гидроксильной группы, с использованием которых создан ряд антимикробных агентов из биологически возобновляемого сырья. Изучены зависимости физико-химических свойств и биологической активности от строения полученных ИЖ.

На примере коричной кислоты в качестве модельного активного фармацевтического соединения, изучено влияние химической структуры АФИ-ИЖ на их физико-химические свойства и биологическую активность. Исследовано влияние ряда структурных факторов: типа катионного центра, длины линкера и природы связи АФИ с катионным центром, на основании которых сформулированы рекомендации по разработке структур АФИ-ИЖ.

Разработан подход к включению жирных кислот, придающих ИЖ свойства мягких антимикробных агентов, в катионы ИЖ без глубоких структурных изменений. Получены катионы, содержащие алифатический (тетраметиленовый) и гетероароматический (1,5-диметилфурановый) линкеры между катионным центром и сложным эфиром жирной кислоты. Изучена связь цитотоксичности и антимикробной активности со структурой катиона ИЖ (остатком жирной кислоты, типом катионного центра и линкера).

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработан простой метод синтеза ИЖ с длинными углеводородными нечётноатомными линейными заместителями из жирных кислот. Полученные из стеарина смеси ИЖ сопоставимы по антимикробной активности с хлоридом цетилпиридиния при меньшей цитотоксичности.

Разработан метод получения ИЖ, проявляющих свойства мягких (склонных к биодegradации) антимикробных агентов, из жирных кислот и их природных смесей, аминов и тетрагидрофурана. Антимикробная активность полученных солей сопоставима с промышленными антисептиками, однако они обладают значительно более низкой цитотоксичностью.

### **Степень достоверности работы**

Состав и строение соединений, полученных в ходе выполнения диссертационной работы, охарактеризованы комплексом физико-химических методов исследования, включающим спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , масс-спектрометрию высокого разрешения (МСВР), монокристалльный рентгеноструктурный анализ (РСА). Для поиска и обработки научно-технической информации использованы электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate), а также полные тексты статей и книг.

### **Апробация работы**

Результаты работы были представлены на 5 конференциях, а именно: European Symposium on Organic Chemistry, Virtual Mini Symposium, (**Online**, 2021); VI Международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (**Москва**, 2022); научной конференции-школе «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (**Москва**, 2023); научной конференции-школе «Новые горизонты катализа и органической химии» (**Москва**, 2023); IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н. Д. Зелинского (**Москва**, 2023) .

### **Публикации**

По результатам работы были опубликованы 6 статей по теме диссертации в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и 5 тезисов докладов в сборниках научных конференций.

### **Положения, выносимые на защиту**

В работе рассмотрено два основных подхода к синтезу ионных жидкостей из возобновляемого сырья. Первый подразумевает значительную модификацию структуры возобновляемого предшественника перед включением в целевое соединение. Второй вариант включения возобновляемого предшественника в структуру ИЖ предполагает сохранение его структуры. Данный способ конъюгации органических кислот с ИЖ подробно рассмотрен на примере синтеза ИЖ, модифицированных коричной кислотой.

Получение ИЖ из 5-гидроксиметилфурфуrolа – соединения-платформы, получаемого из гексоз, служит примером синтеза, включающего значительную модификацию структуры исходного сырья. Возможность применения обоих

подходов к одним и тем же исходным веществам показана на примере жирных кислот.

На примере ИЖ, содержащих коричную кислоту, исследована взаимосвязь между строением ИЖ, их физико-химическими свойствами и биологической активностью.

Изучено влияние типа катионного центра, линкера и длины остатка жирной кислоты на антимикробную активность, цитотоксичность и температуры плавления ИЖ, обладающих свойствами мягких антимикробных агентов.

**Личный вклад** автора заключается в поиске, анализе и систематизации литературных данных, планировании и проведении описанных экспериментов, а также интерпретации полученных результатов; очистке и подтверждении строения полученных соединений; представлении результатов на конференциях и подготовке материалов к публикации.

**Структура диссертации.** Представленная диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений, благодарностей и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на 185 листах машинописного текста и включает 17 рисунков, 43 схемы и 16 таблиц.

### **Основное содержание работы**

Ионные жидкости (ИЖ) получили широкое распространение в физической химии, электрохимии, материаловедении, химии и биохимии. В связи с постоянно возрастающим интересом к данному классу соединений большую актуальность и важность имеет создание новых подходов к синтезу ИЖ из возобновляемого сырья. В данной работе из большого разнообразия возобновляемого сырья были выбраны растительные жиры и углеводы вследствие их широкой распространенности и коммерческой доступности.

В литературе можно выделить два принципиально отличающихся подхода к разработке ИЖ из природных соединений: направленный на сохранение структуры предшественника и предполагающий синтез заданных структурных блоков из различных исходных соединений.

Для углеводов известно множество методик синтеза хиральных ИЖ, отвечающих принципу сохранения структуры исходного соединения, в то время как возможности глубокой модификации представлены исключительно получением имидазола и, соответственно, имидазолиевых ИЖ из фруктозы. При этом именно подход, включающий глубокую структурную модификацию,

является более эффективным при работе с возобновляемым сырьем по причине отсутствия избирательности по отношению к предшественникам.

Жирные кислоты часто используются в качестве предшественников нефункционализированных ИЖ при применении подхода, включающего глубокую модификацию структуры. В случае включения жирной кислоты в виде сложного эфира, амида или аниона (т.е. в случае сохранения строения предшественника) снижается цитотоксичность и повышается биоразлагаемость ИЖ.

Таким образом, в литературе представлено мало примеров перспективных подходов к синтезу ИЖ из углеводов и жиров – самых доступных видов возобновляемого сырья. В данной диссертационной работе предложены пути решения этой проблемы (Рисунок 1).

**В первой части работы реализован подход к получению ИЖ из соединения-платформы 5-ГМФ, получаемого из гексоз. Также предложены методы сохранения, защиты и замены боковой гидроксильной группы. Согласно предложенной классификации, такая трансформация является глубокой структурной модификацией углеводов.**

**Во второй части предложен метод получения смесей нефункционализированных ИЖ из стеарина, включающий получение йодалканов из кислот и реакцию алкилирования. Данный метод иллюстрирует возможности глубокой структурной модификации жирных кислот.**

**В третьей части на примере коричной кислоты изучены варианты включения органических кислот в ИЖ без изменения структуры.** Выявлены закономерности изменения физико-химических и биологических свойств АФИ-ИЖ в зависимости от типа связи активного ингредиента с катионом, длины линкера и типа катионного центра.

**В четвертой части в катионы ИЖ был включен ряд жирных кислот с сохранением структуры, что позволило обеспечить возможность биodeградации.**

**В пятой части продемонстрирована возможность комбинации подходов: жирные кислоты включены в ИЖ без изменения структуры, а катионные центры получены из 5-ГМФ и соответствуют глубокой модификации структуры углеводов.**

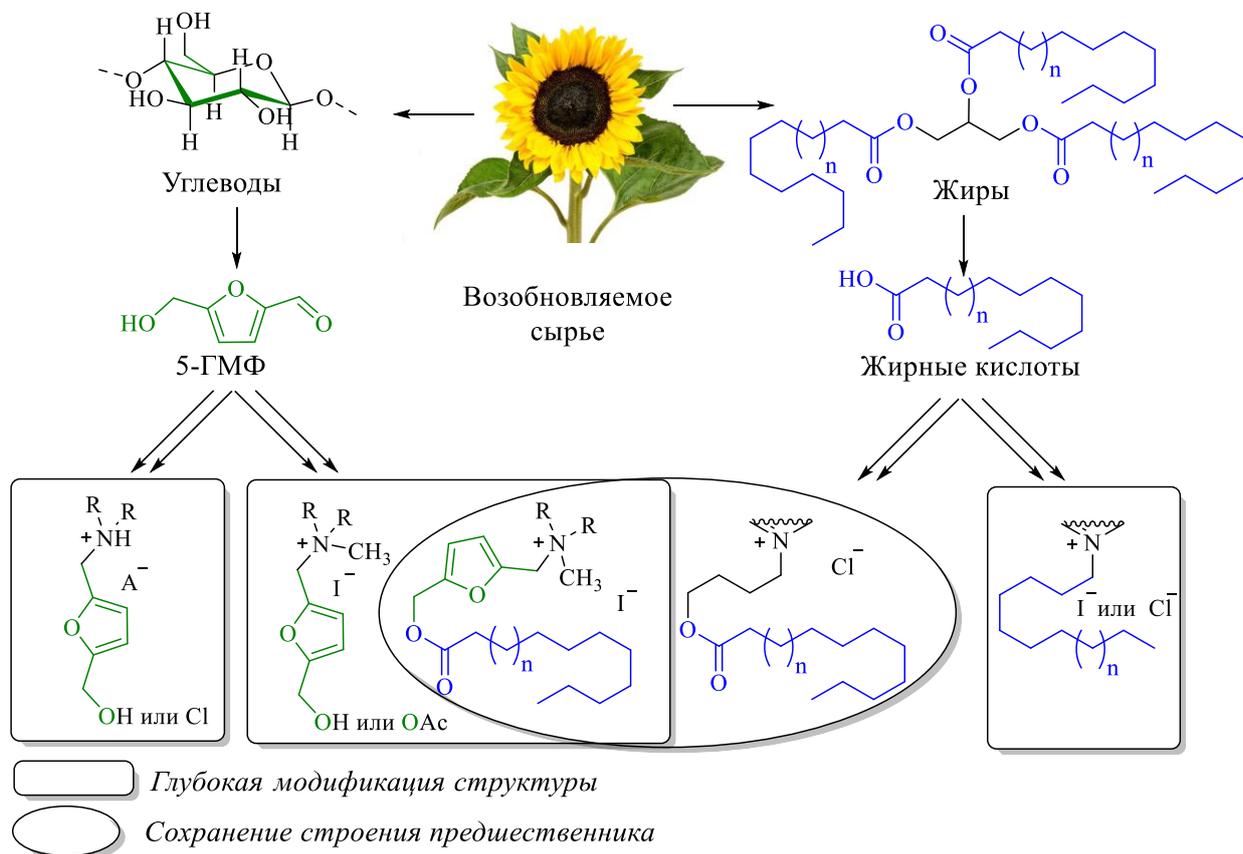


Рисунок 1. Предложенные в настоящей работе подходы к разработке ИЖ на основе возобновляемого сырья.

### 1. Синтез ионных жидкостей из 5-гидроксиметилфурфура

На первом этапе были разработаны методы получения катионных центров из 5-гидроксиметилфурфура (5-ГМФ). Для этого карбоксильную группу вводили в реакцию восстановительного аминирования, после чего полученный амин подвергали протонированию или кватернизации.

Для получения протонных ИЖ был выбран ряд вторичных и третичных аминов, а также сильные неорганические кислоты: соляная, фосфорная и серная. Также в ходе проекта был разработан способ одновременного протонирования и замены гидроксильной группы на атом хлора (Схема 1).

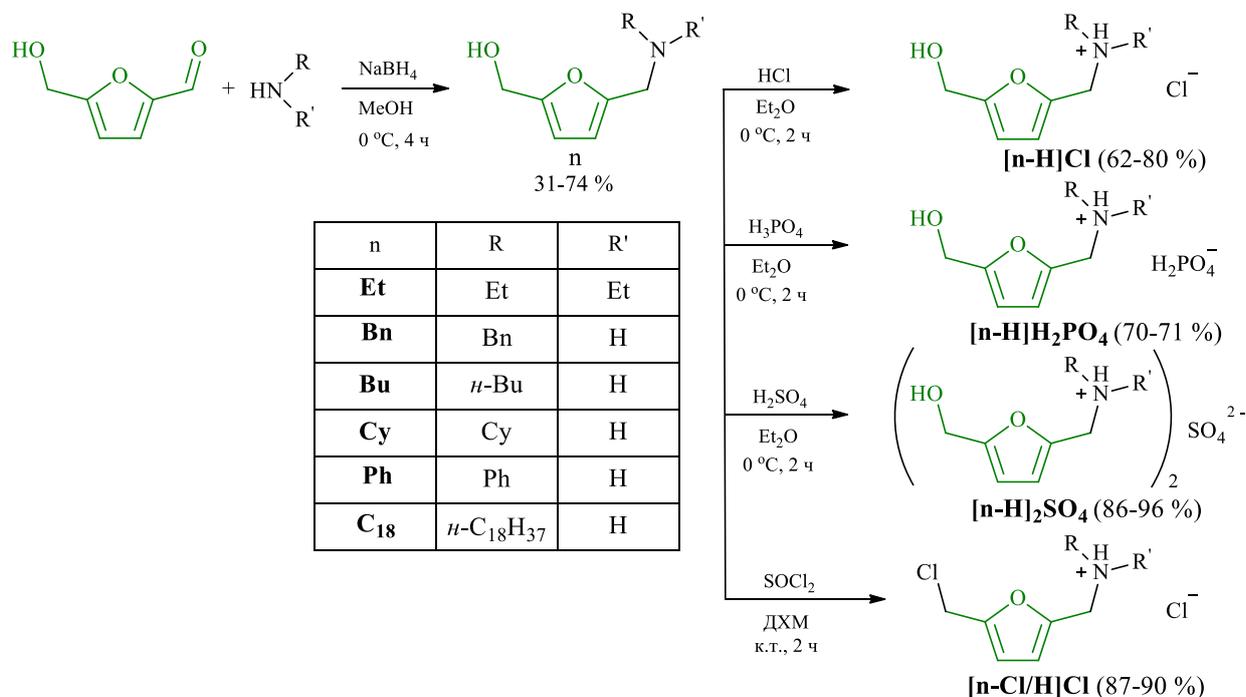


Схема 1. Синтез протонных ионных жидкостей.

Апротонные ИЖ были получены по реакции кватернизации третичных аминов йодметаном. В ходе работы также была показана возможность получения ИЖ, содержащих сложные эфиры (Схема 2). В дальнейшем на основе данной методики был разработан способ синтеза ряда эффективных фуран-содержащих антимикробных агентов.

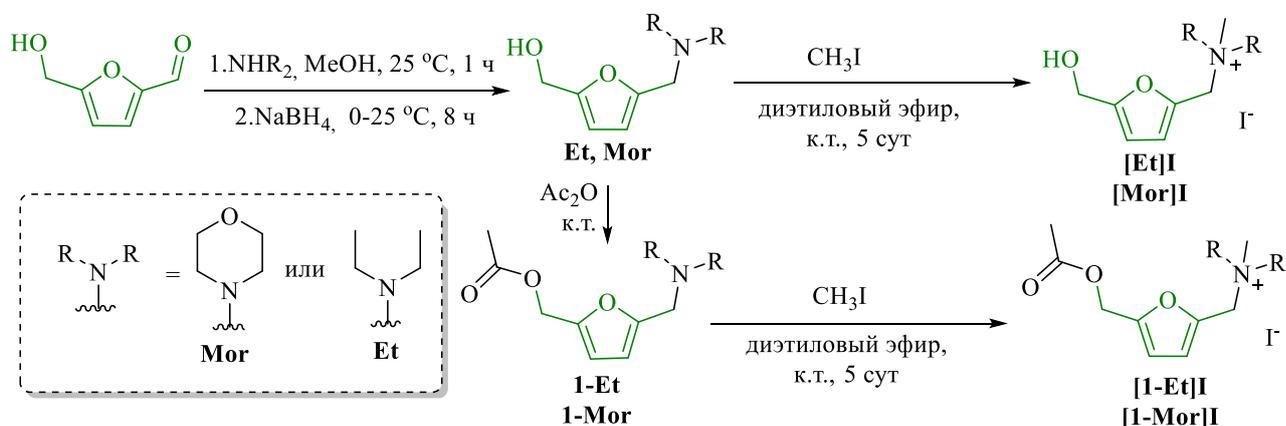


Схема 2. Схема синтеза апротонных солей.

Анализ температур плавления показал, что соединения **[Et-H]<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**, **[Bn-H]<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**, **[Et]I** и **[1-Et]I** могут быть отнесены к ИЖ с температурой плавления ниже комнатной, **[Et-H]Cl**, **[Bu-H]Cl** – к обычным ИЖ. У соединений **[Et-Cl/H]Cl**, **[Bn-Cl/H]Cl** и **[1-Mor]I** наблюдается очень узкий диапазон температур стабильности расплава или плавление с разложением, что не позволяет в

полной мере отнести их к ИЖ. Остальные соли, полученные в данной работе, плавятся при температурах 105-138 °С без разложения.

Все полученные протонные и апротонные фуран-содержащие соли, в структуре которых присутствует защищенная или свободная гидроксиметильная группа, проявили низкую антимикробную активность против двух грамположительных (*Staphylococcus aureus* (SA) и *Enterococcus faecium*) и трёх грамотрицательных (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*) штаммов бактерий. Полученные соединения проявили низкую цитотоксичность. Протонные ИЖ и предшествующие им амины испытывали на фибробластах человека (3215 LS), а четвертичные аммонийные соли на иммортализованных клетках эмбриональной почки человека (HEK293T) при 24 ч инкубировании. Сочетание этих биологических свойств позволяет в дальнейшем рассматривать данный структурный фрагмент в качестве потенциально безвредного продукта деградации АФИ-ИЖ. В таком случае 2,5-диметилфурановый фрагмент должен выполнять роль линкера между катионным центром и АФИ, ковалентно связанным с гидроксильной группой.

## 2. Нефункционализованные ИЖ из жирных кислот

При изучении литературы был обнаружен существенный разрыв в количествах опубликованных работ по ИЖ, насчитывающим четное и нечетное число атомов углерода в алкильном заместителе при катионных центрах. Так, в случае пиридиниевых и имидазолиевых ИЖ количество статей, содержащих информацию о ближайших гомологах, отличается на два-три порядка. Это связано с простотой синтеза и коммерческой доступностью ИЖ, включающих линейные алкильные радикалы с четным числом углеродных атомов. Поэтому целью настоящего исследования стала разработка простого метода синтеза ИЖ с нечетным числом атомов углерода из насыщенных жирных кислот природного происхождения.

Схема синтеза, позволяющая получать апротонные ИЖ с нечетным числом атомов углерода в линейных алкильных заместителях, была опробована на примере стеарина – эквимольной смеси пальмитиновой и стеариновой кислот (Схема 3).

На первом этапе по реакции жирных кислот с *N*-йодсукцинимидом синтезируют смесь *n*-пентадецилйодида и *n*-гептадецилйодида. Затем полученной смесью йодалканов алкилируют третичные и *N*-гетероциклические

амины. На последнем этапе проводят замену йодид-анионов на хлориды для снижения температур плавления и улучшения растворимости в воде. Во всех синтетических превращениях отношение гомологов в смеси сохраняется неизменным.

Анализ температур плавления показал, что все полученные в данном проекте смеси за исключением  $[C_x\text{im}C_x]\text{I}$ , могут быть отнесены к ИЖ.

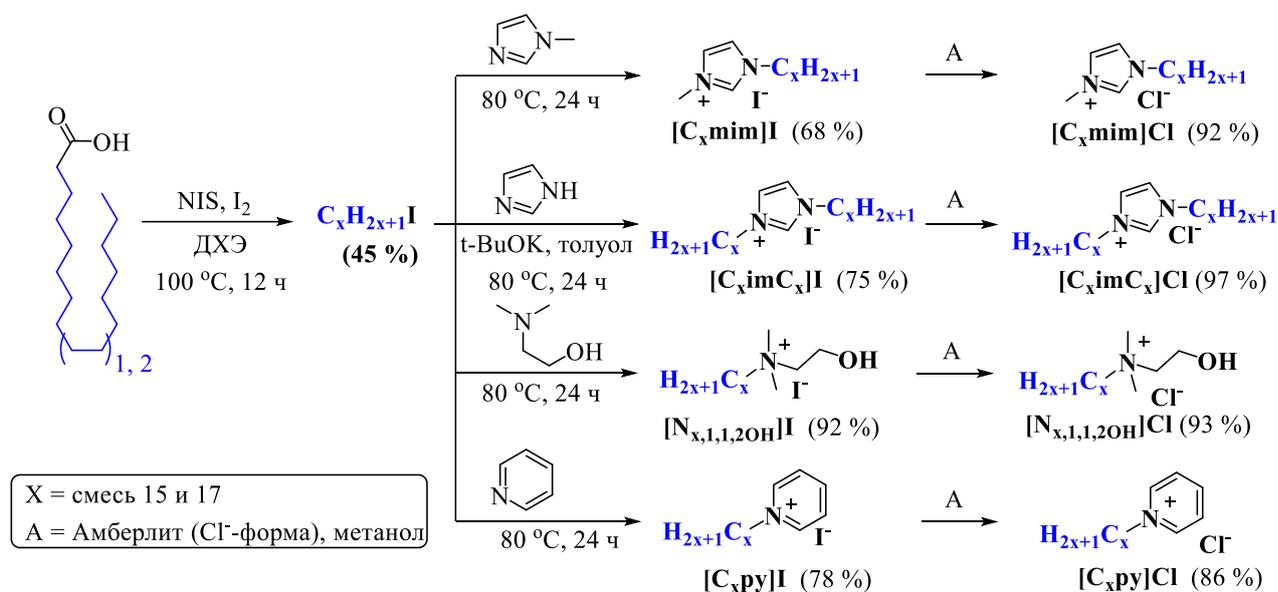


Схема 3. Синтез апротонных ИЖ из стеарина.

Значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) полученных смесей против ряда грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (SA) и *Enterococcus faecium* 3576 (EF)) и грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922 (EC), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (PA), *Klebsiella pneumoniae* 700603 (KP)) бактерий приведены в Таблица 1.

Все смеси, катионы которых содержат один длинный алкильный радикал, проявили хорошую антимикробную активность. Значения их минимальных ингибирующих концентраций близки к коммерчески доступным катионным ПАВ в случае грамположительных бактерий, а против грамотрицательных бактерий смеси в большинстве случаев более эффективны. При этом анион и структура катионного центра слабо влияют на антимикробную активность. Введение второго длинного углеводородного радикала сильно снизило активность ИЖ по отношению ко всему ряду бактерий.

Таблица 1. Антимикробная активность и цитотоксичность синтезированных смесей. В скобках приведены доверительные интервалы.

Смесь\Соединение	МИК, мг·л <sup>-1</sup>					24-ч СС <sub>50</sub> , мг·л <sup>-1</sup>
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии			НЕК293Т
	<i>SA</i>	<i>EF</i>	<i>KP</i>	<i>PA</i>	<i>EC</i>	
[C <sub>x</sub> mim]I	0.53	0.53	8.44	16.9	2.11	9.11 (2.2-15.6)
[C <sub>x</sub> mim]Cl	0.43	0.43	6.80	6.80	1.72	5.1 (3.1-6.8)
[C <sub>x</sub> imC <sub>x</sub> ]I	135	8.44	-	-	-	45.8 (31.0-61.3)
[C <sub>x</sub> imC <sub>x</sub> ]Cl	23.1	5.78	-	185	370	37.1 (21.0-53.1)
[C <sub>x</sub> py]I	0.48	0.48	10.0	20.0	2.50	7.3 (5.2-9.9)
[C <sub>x</sub> py]Cl	0.45	0.45	5.635	22.5	1.41	4.8 (2.7-6.8)
[N <sub>x,1,1,2(ОН)]I</sub>	0.68	0.68	10.9	21.9	2.73	11.0 (9.7-12.3)
[N <sub>x,1,1,2(ОН)]Cl</sub>	0.62	0.63	9.53	305	2.50	13.0 (6.3-19.6)
<i>Стеарин</i>	110	110	220	440	440	
<i>Левифлоксацин</i>	0.25	0.25	0.50	0.50	0.346	
<i>Цетилпиридиния хлорид</i>	0.20	0.20	13.1	26.3	6.56	0.4 (0.1-0.6)
<i>Цетримония бромид</i>	0.60	0.60	38.8	77.5	4.84	9.5 (7.3-11.6)
[C <sub>16</sub> mim]Cl	0.47	0.47	30.0	120	7.50	5.1 (3.4-6.8)

Можно заметить, что в значениях цитотоксичности полученных соединений наблюдаются те же тенденции, что и в антимикробной активности. Наименьшие значения 24-ч СС<sub>50</sub> принадлежат [C<sub>x</sub>mim]Cl и [C<sub>x</sub>py]Cl. Четвертичные аммонийные соли показывают несколько большие значения 24-ч СС<sub>50</sub>, чем гетероароматические аналоги, при этом замена йодид-аниона на хлорид не привела к статистически значимому изменению цитотоксичности. Сравнение цитотоксичности полученных смесей с коммерчески доступными антисептиками показывает, что цитотоксичность при переходе от чистых веществ к смесям ближайших гомологов не изменяется в случае 1-алкил-3-метилимидазолиевых солей ([C<sub>x</sub>mim]Cl и [C<sub>16</sub>mim]Cl) и на порядок снижается в случае солей пиридиния (хлорид цетилпиридиния и [C<sub>x</sub>py]Cl), [N<sub>x,1,1,2(ОН)]I и [N<sub>x,1,1,2(ОН)]Cl по токсичности очень близки к бромиду цетримония.</sub></sub>

### 3. Разработка ионных жидкостей с активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ-ИЖ) на примере ионных жидкостей, содержащих коричную кислоту

Разработка «бережного» подхода к синтезу ионных жидкостей из природных соединений была начата с изучения влияния структуры ИЖ с активным фармацевтическим ингредиентом на биологическую активность и физико-химические свойства вещества. В качестве модельного соединения была выбрана коричная кислота.

Остаток коричной кислоты вводили в состав ИЖ в виде аниона и/или ковалентно связывали с различными катионными центрами через алкильный линкер (Рисунок 2).

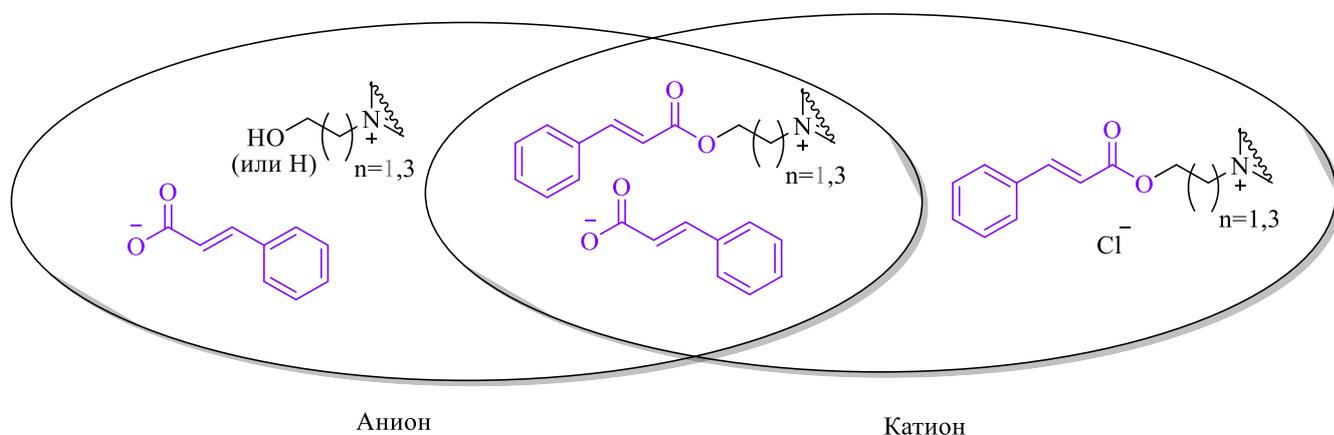


Рисунок 2. Варианты введения коричной кислоты в структуру ионной жидкости.

Синтез катион-модифицированных ИЖ проводили поэтапно: сначала осуществляли сшивку коричной кислоты с алифатическим линкером, после чего проводили формирование катионного центра по реакции алкилирования (Схема 4). Для получения катион-модифицированной ИЖ с четвертичным аммонийным катионным центром потребовалось проведение дополнительной стадии замены аниона на хлорид из-за термической нестабильности [Ch-Cin]I.

Была разработана методика синтеза ИЖ, содержащих 4-гидроксибутильный заместитель при катионном центре, которые не удалось получить напрямую по реакции гетероцикла с соответствующим галоидным спиртом. Методика включает введение ацетатной защиты гидроксильной группы спирта и ее удаление на анионообменной колонке после реакции алкилирования.

Введение аниона коричной кислоты в ИЖ осуществляли методом замены анионов на анионообменной смоле или нейтрализацией коричной кислотой соответствующей немодифицированной ИЖ с гидроксид-анионом.

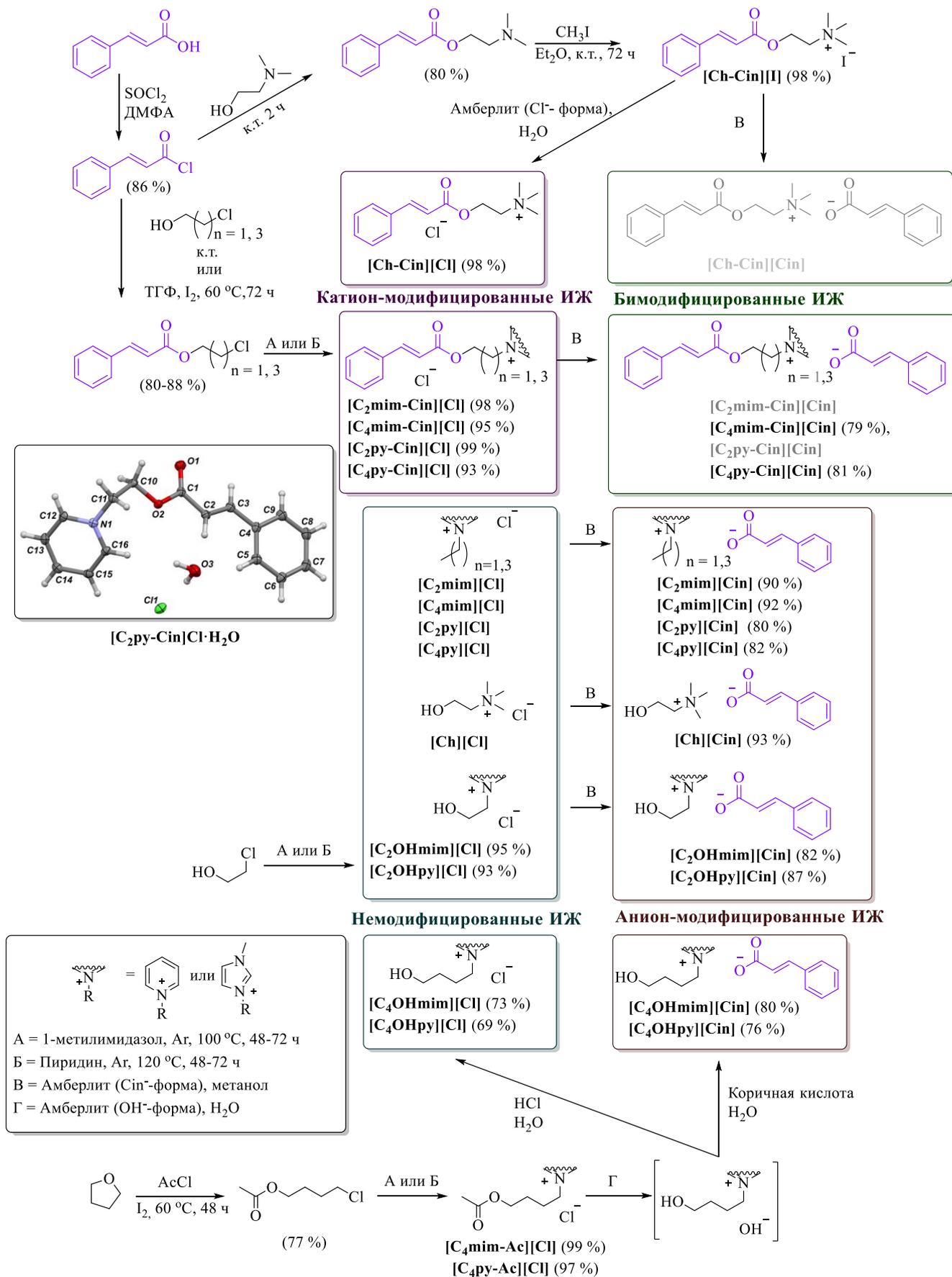


Схема 4. Синтез ионных соединений, содержащих коричную кислоту и структура [C<sub>2</sub>py-Cin]Cl·H<sub>2</sub>O (по данным PCA).

Двойная модификация ИЖ (по катиону и аниону) была достигнута заменой анионов в катион-модифицированных солях на циннамат на анионообменной смоле. Однако соединения **[C<sub>2</sub>py-Cin]Cin**, **[C<sub>2</sub>mim-Cin]Cin** и **[Ch-Cin]Cin** синтезировать и выделить в чистом виде не удалось. При замене аниона на остаток органической кислоты повышается основность раствора, что приводит к переэтерификации сложноэфирной группы катиона. Склонность данных соединений к самопроизвольному разложению не позволяет исследовать их биологические и физико-химические свойства. ИЖ **[C<sub>4</sub>mim-Cin]Cin** и **[C<sub>4</sub>py-Cin]Cin** были получены с высокими выходами без примесей продуктов гидролиза, что говорит об отсутствии дестабилизации сложноэфирной группы катионным центром.

Анализ температур плавления показал, что в большинстве случаев при замене хлорид-аниона на циннамат происходит снижение температуры плавления. Однако в случае пиридиниевых солей, катионы которых не являются донорами водородных связей, наблюдается дестабилизация, приводящая к сужению температурного диапазона стабильности расплава до 2-7 °С или плавлению с разложением.

Введение циннаматного фрагмента в катион ИЖ приводит к снижению температур плавления имидазолиевых и холиновых солей до 32-50 °С, при этом расплавы стабильны в диапазоне 84-165 °С. Для пиридиниевых солей наблюдаются температуры плавления несколько выше 100 °С, что не позволяет в полной мере называть их ионными жидкостями. Двойная модификация имидазолиевых и пиридиниевых соединений позволила получить ИЖ с температурами плавления ниже комнатной.

Исследование биологической активности ИЖ проводили на клетках колоректальной аденокарциномы человека CaCo-2.

Нефункционализованные ИЖ показали низкую цитотоксичность. Введение спиртовой группы в большинстве случаев повышало значение 24-ч СС<sub>50</sub> в 1.5-6 раз, что позволяет предположить несущественный вклад возможных продуктов гидролиза сложноэфирной группы в итоговое значение цитотоксичности.

Ионные жидкости с циннамат-анионом обладали растворимостью в воде, более чем на 2 порядка превышающей растворимость коричной кислоты. При этом биологическая активность анион-модифицированных ИЖ была сравнима с активностью циннамата натрия. Активность катионов, оцененная по

биологической активности немодифицированных ИЖ, не вносит существенного вклада.

Ковалентное связывание циннаматного фрагмента с катионным центром привело к увеличению активности ИЖ. На примере гетероароматических катионов показано, что длинный линкер не только является предпочтительным с точки зрения стабильности, но также позволяет повысить значения цитотоксичности по сравнению с более короткоцепочечными гомологами. В ряду ИЖ с коротким линкером [C<sub>2</sub>mim-Cin]Cl, [C<sub>2</sub>py-Cin]Cl и [Ch-Cin]Cl было обнаружено, что тип катионного центра практически не влияет на биологическую активность. Гомологи с более длинной алифатической цепью в линкере ([C<sub>4</sub>mim-Cin]Cl и [C<sub>4</sub>py-Cin]Cl) проявляют большую цитотоксичность, чем коричная кислота, тип катионного центра также не оказывает существенного влияния на биологическую активность.

Введение дополнительного эквивалента коричной кислоты в качестве аниона в [C<sub>4</sub>mim-Cin]Cl с получением [C<sub>4</sub>mim-Cin]Cin привело к незначительному снижению цитотоксичности. В случае пиридиниевых солей аналогичная трансформация позволила повысить значение 24-ч СС<sub>50</sub> вдвое и дала наиболее активную среди изученных в данной работе ИЖ, содержащих коричную кислоту.

#### **4. Мягкие антимикробные агенты из жирных кислот**

На основании результатов исследования связи между структурой ИЖ и ее физико-химическими свойствами и биологической активностью, изложенных в предыдущем разделе, была предложена схема синтеза мягких антимикробных агентов из биологически возобновляемого сырья. Для этого вместо активного фармацевтического ингредиента были взяты высшие жирные кислоты, способствующие повышению антимикробной активности.

В качестве исходных веществ были выбраны насыщенные жирные кислоты от лауриновой до стеариновой, а также стеарин (S) и смеси жирных кислот, получаемые при гидролизе кокосового (CO) и пальмоядрового (PO) масел (Схема 5).

Предложенный синтез состоит из двух стадий. На первом этапе насыщенную жирную кислоту превращают в хлорангидрид реакцией с избытком хлористого тионила в присутствии диметилформамида. В данную реакцию могут быть также введены соли и смеси жирных кислот.

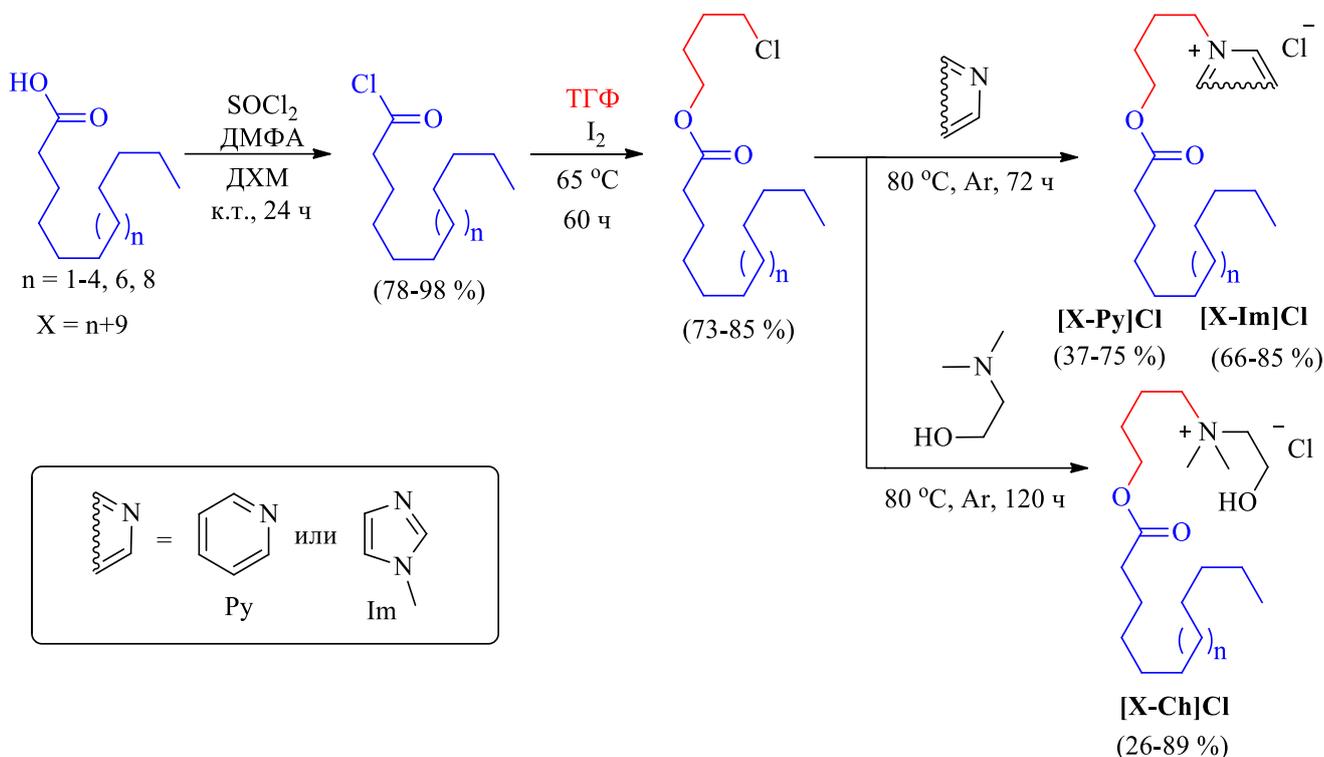


Схема 5. Синтез мягких антимикробных агентов.

На второй стадии проводят реакцию хлорангирида с 5–10-кратным избытком безводного тетрагидрофурана в присутствии йода. Для предотвращения осмоления реакции смеси жирных кислот, содержащих ненасыщенные углерод-углеродные связи, должны быть подвергнуты гидрированию на Pd/C перед этапом синтеза хлорангидридов. На последнем этапе проводят формирование катионных центров по реакции алкилирования в атмосфере аргона без растворителя.

Полученные соли обладают высокой стабильностью в водных растворах. На примере соединения **[11-Ch]Cl** показано, что обработка ультразвуком на протяжении 3.5 ч и выдерживание в течение нескольких суток в слабокислой (pH = 4.0) и нейтральной (pH = 7.0) средах при комнатной температуре не приводят к деградации вещества. В щелочной среде (pH = 10.0) при комнатной температуре за 8 часов наблюдается разложение около 30 % растворенного вещества. Гидролиз **[11-Py]Cl**, **[13-Im]Cl** и **[11-Ch]Cl** в горячих водных растворах (83 °C) составляет не более 2 % в сутки.

Исследование антимикробной активности полученных ИЖ показало, что широким спектром противомикробного действия обладают производные миристиновой и пальмитиновой кислот (Таблица 2). Гомологи, содержащие остатки более коротких жирных кислот, малоэффективны против

грамположительных бактерий, а более длинных – против грамотрицательных. При этом эффективность полученных антимикробных компонентов, проявивших широкий спектр действия, близка к таким коммерчески доступным антимикробным агентам, как мирамистин, хлорид цетилпиридиния и хлорид бензалкония. В целях упрощения синтеза из природных жиров и, следовательно, снижения стоимости конечного продукта возможно применение антимикробного агента [CO-Py]Cl, полученного из кокосового масла, тетрагидрофурана и пиридина, который продемонстрировал приемлемую антимикробную активность по отношению к изученному ряду бактерий.

Таблица 2. Антимикробная активность и цитотоксичность полученных ионных жидкостей.

Соединение	МИК, мг·л <sup>-1</sup>					24-ч СС <sub>50</sub> мг·л <sup>-1</sup>
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии			
	SA	EF	KP	PA	EC	HEK293T
[10-Py]Cl	35.0	35.0	140	280	70.0	167.3 (142.4–192.2)
[11-Py]Cl	7.81	3.91	62.5	125	31.3	170.2 (140.6–199.8)
[12-Py]Cl	3.36	6.72	26.9	108	13.4	138.2 (126.7–149.8)
[13-Py]Cl	2.15	2.15	34.4	138	8.59	107.5 (91.5–127.4)
[15-Py]Cl	1.68	3.36	215	108	13.4	102.2 (76.7–123.5)
[17-Py]Cl	2.15	4.30	550	275	275	49.9 (31.8–63.6)
[CO-Py]Cl	2.85	2.85	91.2	183	22.8	
[PO-Py]Cl	3.75	3.75	120	240	60.0	
[S-Py]Cl	1.25	2.50	640	160	80.0	
[10-Im]Cl	17.2	17.2	68.8	138	34.4	193.9 (186.7–201.0)
[11-Im]Cl	6.72	13.4	53.8	108	26.9	149.2 (126.8–171.6)
[12-Im]Cl	4.69	9.38	75.0	150	37.5	150.9 (135.5–170.3)
[13-Im]Cl	2.23	2.23	35.6	143	8.90	136.3 (116.3–156.4)
[15-Im]Cl	1.99	1.99	255	128	15.9	68.6 (47.2–90.1)
[17-Im]Cl	1.17	4.69	600	150	300	45.7 (32.0–59.4)
[CO-Im]Cl	3.36	3.36	53.8	215	26.9	
[PO-Im]Cl	3.48	3.48	111	223	55.6	
[S-Im]Cl	1.84	3.67	940	470	118	
[10-Ch]Cl	87.5	350	175	350	87.5	201.3 (175.7–223.3)

[11-Ch]Cl	25.6	25.6	103	205	51.3	136.8 (110.2–167.2)
[12-Ch]Cl	6.72	13.4	53.8	108	26.9	134.0 (110.3–157.6)
[13-Ch]Cl	2.54	5.08	40.6	81.3	10.2	97.9 (85.7–114.2)
[15-Ch]Cl	1.26	5.08	163	81.3	20.3	74.1 (56.7–95.9)
[17-Ch]Cl	2.07	4.14	530	133	265	37.1 (27.8–51.0)
[CO-Ch]Cl	5.78	5.78	92.5	185	46.3	
[PO-Ch]Cl	5.27	5.27	84.4	169	42.2	
[S-Ch]Cl	2.34	4.69	600	300	300	
<i>Левифлоксацин</i>	0.25	1.00	0.50	0.50	0.016	
<i>Цетилтиридиния хлорид</i>	0.20	0.20	13.1	26.3	6.56	0.4 (0.1–0.6)
<i>Бензалкония хлорид</i>	1.52	1.52	24.4	48.8	12.2	4.07 (2.22–7.40)
<i>Цетримония бромид</i>	0.60	0.60	38.8	77.5	4.84	9.5 (7.3–11.6)
<i>Мирамистин</i>	2.03	2.03	16.3	32.5	16.3	2.20 (1.76–2.64)
[C <sub>16</sub> mim]Cl	0.47	0.47	30.0	120	7.50	5.1 (3.4–6.8)

Результаты исследования цитотоксичности соединений [X-Py]Cl, [X-Im]Cl и [X-Ch]Cl на клетках эмбриональной почки человека HEK293T продемонстрировали тенденцию увеличения активности солей при увеличении длины остатка жирной кислоты. Так, 24-ч  $CC_{50}$  снижается от 167.3 – 201.3 мг·л<sup>-1</sup> у производных ундециловой кислоты до 37.1 – 49.9 мг·л<sup>-1</sup> у стеаратов. Тип катионного центра не оказывает статистически значимого влияния на цитотоксичность ИЖ.

Цитотоксичность мягких антимикробных агентов на основе миристиновой кислоты, а именно [13-Py]Cl, [13-Im]Cl и [13-Ch]Cl, показавших наиболее широкий спектр антимикробного действия, в десятки раз ниже, чем у коммерчески доступных антимикробных агентов.

Сочетание высокой антимикробной активности, низкой цитотоксичности и хорошей стабильности водных растворов делает полученные ИЖ перспективными мягкими антимикробными агентами.

## 5. Мягкие антимикробные агенты из жирных кислот и 5-ГМФ

Ионные жидкости, функционализированные сложными эфирами жирных кислот, показали себя эффективными мягкими антимикробными агентами широкого спектра действия. Однако тетрагидрофуран, использованный для синтеза ИЖ из предшествующего раздела, в настоящее время не входит в перечень соединений-платформ, а промышленные способы его получения (дегидрирование бутандиола и восстановление малеинового ангидрида) не соответствуют принципам «зеленой химии».

Поэтому было решено разработать эффективные мягкие антимикробные агенты на основе 5-гидроксиметилфурфуrolа (5-ГМФ) – соединения-платформы, получаемого из целлюлозы (Схема 6).

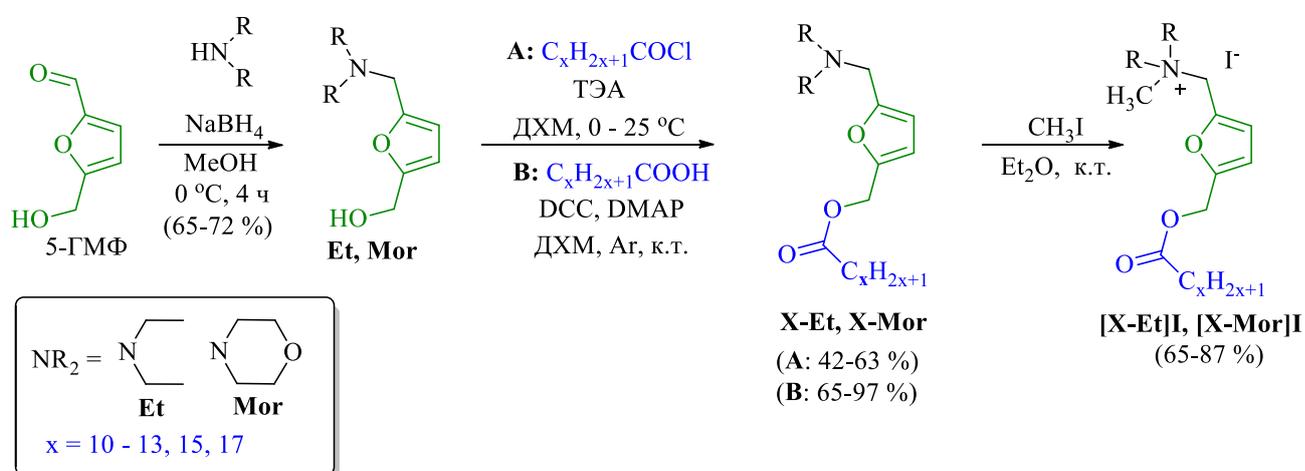


Схема 6. Синтез ИЖ из жирных кислот и 5-ГМФ.

На первом этапе проводилось восстановительное аминирование 5-ГМФ, в результате чего были получены третичные амины **Et** и **Mor**, содержащие диэтильный и морфолиновый фрагменты, соответственно.

Затем по свободной гидроксильной группе амина проводилось ацилирование по двум методикам: реакцией с хлорангидридом в присутствии основания и ацилирование жирной кислотой в присутствии *N,N*-диметиламинопиридина и дициклогексилкарбодиимида. Последнюю стадию синтеза – кватернизацию третичного амина – проводили в очень мягких условиях для предотвращения деградации фуранового линкера и переэтерификации сложного эфира.

Были проведены испытания антимикробной активности полученных ИЖ (Таблица 3).

Таблица 3. Антимикробная активность фуран-содержащих ионных жидкостей.

Соединение	МИК, мг·л <sup>-1</sup>					24-ч СС <sub>50</sub> мг·л <sup>-1</sup>
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии			
	SA	EF	KP	PA	EC	HEK293T
[10-Et]I	31.3	31.3	125.0	250.0	62.50	207.3 (187.5–227.0)
[11-Et]I	26.9	26.9	53.8	215.0	53.8	167.5 (142.1–187.8)
[12-Et]I	8.0	16.0	63.8	127.5	31.9	140.8 (104.3–177.3)
[13-Et]I	2.4	4.80	38.8	155.0	9.70	107.1 (96.4–117.8)
[15-Et]I	3.1	3.1	390.0	195.0	24.4	95.8 (67.6–124.0)
[17-Et]I	0.58	2.30	300.0	300.0	75.0	23.7 (5.9–65.1)
[10-Mor]I	66.3	66.3	265.0	265.0	265.0	192.9 (177.6–203.0)
[11-Mor]I	11.3	11.3	90.0	90.0	22.5	140.8 (125.2–151.2)
[12-Mor]I	6.70	13.4	53.8	107.5	13.4	112.5 (101.7–123.2)
[13-Mor]I	4.20	16.9	67.5	270.0	16.9	109.9 (87.9–126.4)
[15-Mor]I	1.48	1.48	190.0	95.0	23.8	98.2 (92.4–109.7)
[17-Mor]I	1.48	1.50	380.0	190.0	190.0	84.8 (60.6–102.9)
<i>Левифлоксацин</i>	0.25	1.00	0.50	0.50	0.016	
<i>Цетилтиридиния хлорид</i>	0.20	0.20	13.1	26.3	6.56	0.4 (0.1–0.6)
<i>Бензалкония хлорид</i>	1.52	1.52	24.4	48.8	12.2	4.07 (2.22–7.40)
<i>Цетримония бромид</i>	0.60	0.60	38.8	77.5	4.84	9.5 (7.3–11.6)
<i>Мирамистин</i>	2.03	2.03	16.3	32.5	16.3	2.20 (1.76–2.64)
[C <sub>16</sub> mim]Cl	0.47	0.47	30.0	120.0	7.50	5.1 (3.4–6.8)

Антимикробная активность против грамположительных бактерий стабильно повышалась по мере увеличения длины остатка жирной кислоты. Антимикробная активность ИЖ против грамотрицательных бактерий проходит через максимум при  $11 \leq X \leq 15$  и заметно снижается за пределами указанного интервала. Самым универсальным в данной серии можно считать вещество [13-Et]I, которое по эффективности практически не уступает аналогам – мягким

антимикробным агентам с тетраметиленовыми линкерами, описанным в предыдущем разделе, а также коммерчески доступным антимикробным агентам.

Результаты исследования цитотоксичности соединений [X-Et]I и [X-Mor]I на клетках эмбриональной почки человека HEK293T показали, что биологическая активность возрастает по мере увеличения длины остатка жирной кислоты и слабо зависит от типа катионного центра. Соединение [13-Et]I, показавшее себя наиболее универсальным антимикробным агентом, имеет значение 24-ч  $CC_{50}$  107.1 мг·л<sup>-1</sup>, т.е. на два порядка менее токсично, чем широко применяемый хлорид цетилпиридиния, и близко по активности к [13-Py]Cl и [13-Im]Cl, описанным в предыдущем разделе.

## 6. Выводы

1. Разработаны методы получения ионных жидкостей (ИЖ) из 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ), и продемонстрирована применимость подхода, включающего модификацию структуры углеводов, для синтеза ИЖ, содержащих фурановый фрагмент. Предложена методика сохранения, замены и ацетатной защиты гидроксильной группы. Изучено влияние типов катионных центров и функционализации гидроксильной группы на физико-химические и биологические свойства.
2. Разработан простой и доступный метод синтеза ИЖ с нечетноатомными линейными заместителями посредством трансформации структуры жирных кислот природного происхождения и их смесей. Изучены их физико-химические и биологические свойства. Показана высокая эффективность данных смесей в сравнении с известными антимикробными агентами.
3. Разработан метод включения органических кислот в ИЖ, содержащие активный фармацевтический ингредиент (АФИ-ИЖ), без модификации структуры на примере коричной кислоты. Синтезирован ряд ИЖ, включающих остаток коричной кислоты в структуре катиона и/или аниона; исследованы их физико-химические свойства. Анализ свойств показал, что наибольшее влияние на биологическую активность оказывает включение АФИ в структуру катиона, при этом увеличение длины линкера, связывающего АФИ с катионным центром, повышает стабильность ИЖ.

4. Синтезирован ряд мягких антимикробных агентов из жирных кислот и их природных смесей. Включение жирных кислот в катионы ИЖ в виде сложных эфиров (без модификации структур) делает возможным протекание реакции гидролиза. Исследованы закономерности влияния типа катионного центра и длины остатка жирной кислоты на физико-химические свойства, антимикробную и биологическую активности ИЖ. Изучена стабильность водных растворов полученных ИЖ в различных условиях.

5. Сочетание жирных кислот и фуранового фрагмента в катионах ИЖ продемонстрировало возможность параллельного применения двух подходов к трансформации биологического сырья для поэтапного конструирования катионов ИЖ и синтеза мягких антимикробных агентов. Изучено влияние строения катионного центра и длины остатка жирной кислоты на антимикробную активность, цитотоксичность и физико-химические свойства ИЖ. Проведено сравнение эффективности применения тетраметилевого и 2,5-диметилфуранового линкеров между четвертичным катионным центром и сложным эфиром жирной кислоты.

#### Список публикаций:

1. Seitkalieva M.M., **Vavina A.V.**, Posvyatenko A.V., Egorova K.S., Kashin A.S., Gordeev E.G., Strukova E.N., Romashov L.V., Ananikov V. P. Biomass-Derived Ionic Liquids Based on a 5-HMF Platform Chemical: Synthesis, Characterization, Biological Activity, and Tunable Interactions at the Molecular Level// *ACS Sustainable Chem. Eng.*-2021-Т. 9- № 9- С.3552. (IF=9.224, Q1)
2. **Vavina A.V.**, Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Gordeev E.G., Strukova E.N., Egorova K.S., Ananikov V. P. Merging structural frameworks of imidazolium, pyridinium, and cholinium ionic liquids with cinnamic acid to tune solution state behavior and properties// *J. Mol. Liq.*- 2022-Т.352- С. 118673. (IF=6.633, Q1)
3. Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Kashin A.S., Gordeev E.G., **Vavina A.V.**, Posvyatenko A.V., Ananikov V.P. Biological activity, solvation properties and microstructuring of protic imidazolium ionic liquids // *J. Mol. Liq.*-2022- Т. 367-Ч. А - С. 120450. (IF=6.633, Q1)
4. Сейткалиева М. М., **Вавина А. В.**, Струкова Е. Н. Стеарин как исходный материал для синтеза биологически активных ионных жидкостей// *Докл. Хим.* - 2023-Т.513 -С. 380

5. **Vavina, A.V.**, Seitkalieva, M.M., Strukova E.N., Ananikov V.P. Fatty acid-derived ionic liquids as soft and sustainable antimicrobial agents//*J. Mol. Liq.*-2024- Т. 410- С. 125483 (IF=6.633, Q1)
6. Seitkalieva M.M., **Vavina A.V.**, Strukova E.N., Samigullina A.I., Sokolov M.R., Kalinina M.A., Ananikov V.P. Bio-Based Cationic Surfactants from 5-(Hydroxymethyl)furfural for Antimicrobial Applications: The Role of Cationic Substitutes, Alkyl Chains, and Ester Linkages // *ChemSusChem*– 2025 – С. e202402580 (IF=7.5, Q1)
7. **Вавина А.В.**, Сейткалиева М.М., Струкова Е.Н., Анаников В.П. Ионно-жидкостные детергенты из стеарина// *Сборник тезисов научной конференции Лучшие катализаторы для органического синтеза*, Москва, **2023**, С.50
8. **Вавина А.В.**, Сейткалиева М.М., Егорова К.С., Гордеев Е.Г., Анаников В.П. Ионные жидкости из 5-НМФ: синтез, биологическая активность и молекулярные взаимодействия// *Сборник тезисов IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского*, Москва, **2023**, С.128
9. **Vavina A.V.**, Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P. Designer's ionic liquids with an active pharmaceutical ingredient: main regularities on the example of cinnamic acid// *Сборник тезисов VI международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Москва, **2022**, С.266
10. **Вавина А.В.**, Сейткалиева М.М., Посвятенко А.В., Егорова К.С., Гордеев Е.Г., и Анаников В.П. Дизайн ионных жидкостей с активным фармацевтическим ингредиентом на примере коричной кислоты// *Сборник тезисов научной школы-конференции «Новые горизонты органической химии»*, Москва, **2022**, С. 43
11. **Vavina A.V.**, Seitkalieva M.M., Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P. biomass-derived ionic liquids from 5-HMF: synthesis, biological activity and interactions tuning at the molecular level// *Book of abstracts of the European Symposium on Organic Chemistry*, United Kingdom (Online), **2021**, С. 64