ФГБУН
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

На правах рукописи

ВАВИНА
Анна Викторовна

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

1.4 – «Химические науки»
1.4.3 — «Органическая химия»

ДИССЕРТАЦИЯ
На соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Акад. РАН, д.х.н. Анаников В.П.

Москва - 2025

Оглавление

Введение 3

1. Литературный обзор 9

1.1. Ионные жидкости. Этапы развития и основные классы 9

1.2. Возобновляемые источники сырья для органической химии 12

1.3. Углеводы как предшественники ионных жидкостей 14

1.4. Жирные кислоты как прекурсоры ионных жидкостей 25

1.5. Биологическая активность ионных жидкостей 49

1.6 Заключение 55

2. Обсуждение результатов 57

2.1 Ионные жидкости из 5-гидроксиметилфурфурола 57

2.2 Нефункционализированные ионные жидкости из жирных кислот 63

2.3 Синтез ионных жидкостей, содержащих коричную кислоту. Разработка ионных жидкостей с активным фармацевтическим ингредиентом на примере коричной кислоты 69

2.4 Мягкие антимикробные агенты из жирных кислот. 81

2.5 Мягкие антимикробные агенты из жирных кислот и 5-гидроксиметилфурфурола 90

3. Экспериментальная часть 105

3.1 Общая информация 105

3.2 Экспериментальная часть к разделу 2.1 108

3.3 Экспериментальная часть к разделу 2.2 114

3.4 Экспериментальная часть к разделу 2.3 119

3.5 Экспериментальная часть к разделу 2.4 130

3.6 Экспериментальная часть к разделу 2.5 143

Выводы 152

Список сокращений и обозначений 152

Благодарности 154

Список литературы 155

Введение

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 °C. 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, нефункционализированные 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 биодеградации 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 биодеградации, 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 биодеградации.

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

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-гидроксиметилфурфурола 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 биодеградации) 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}H, $^{13}C\{^{1}H\}$, 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 в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и 5 тезисов докладов в сборниках научных конференций.

Опубликованы статьи в журналах:

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 // *Journal of Molecular Liquids* –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 // *Journal of Molecular Liquids* – 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 // *Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах* – 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 // *Journal of Molecular Liquids* —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)

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-гидроксиметилфурфурола – 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 Таблица 16 таблиц.

1. Литературный обзор

1.1. Ионные жидкости. Этапы развития и основные классы

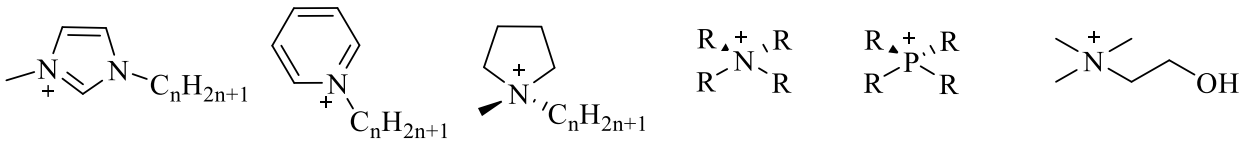
Согласно одному из определений, ионные жидкости (ИЖ) — это легкоплавкие соли, обладающие температурой плавления ниже 100 °С. Причина таких низких температур плавления заключается в присутствии объемных органических катионов, затрудняющих сборку кристаллической решетки. Ионная природа вещества приводит к низкому давлению насыщенных паров и, соответственно, высоким температурам кипения. Таким образом достигается широкий диапазон температур, при которых вещество находится в жидком состоянии, ограниченный по нижней границе температурой стеклования, а по верхней – температурой разложения.

В качестве анионов ИЖ часто выступают остатки сильных неорганических кислот: галогенид-, нитрат-, тетрафторборат-, гексафторфосфат-анионы. Из органических анионов наиболее известны тозилат-, трифторацетат-, дицианимид-, алкилсульфат-, бис(трифторметил)сульфонилимид- и ацетат-анионы. Именно типом аниона определяется растворимость ИЖ в различных средах. Галогениды, нитраты и ацетаты, как правило, хорошо растворимы в водных средах; дицианимиды, гексафторфосфаты и тетрафторбораты – в органических средах, а ионные жидкости с додецилсульфатным или докузатным анионом прекрасно растворимы в жирах [1]. Также анионы оказывают влияние на температуру плавления: соли с более объемными однозарядными анионами плавятся при более низких температурах, чем их аналоги с более компактными противоионами.

В зависимости от типа катиона ионные жидкости подразделяются на протонные и апротонные. Природа катиона также сильно влияет на стабильность и температуру плавления ионной жидкости.

Протонные ионные жидкости образуются путем протонирования основания Льюиса кислотой Бренстеда. Такие катионные центры содержат лабильный атом водорода, за счет чего в ионной жидкости формируется развитая сеть водородных связей. Однако выбор анионов для протонных ионных жидкостей ограничен анионами сильных кислот из-за смещения кислотно-основного равновесия в сторону солей.

Апротонные ионные жидкости имеют более стабильные катионные центры, включающие в себя алкильные или арильные заместители. Наиболее распространенными катионными центрами являются четвертичный аммоний, 1,3-диалкилимидазолий, 1-алкилпиридиний, тетраалкил- и тетраарилфосфоний (Рисунок 1) [2; 3]. При этом следует отметить, что апротонные ионные жидкости в некоторых случаях не являются апротонными растворителями из-за возможности введения спиртовых или кислотных групп в боковые цепи катиона и аниона.



$[C_n\text{-mim}]^+$ **$[C_n\text{-Py}]^+$** **$[Pyrr_{1,n}]^+$** **$[NR_4]^+$** **$[PR_4]^+$** **$[Chol]^+$**

Рисунок 1. Наиболее распространённые катионы ИЖ.

По наличию функциональных групп в алифатических и ароматических фрагментах катиона ионные жидкости разделяют на функционализированные и нефункционализированные. В функционализированных легкоплавких солях часто встречаются карбоксильные, гидроксильные и аминогруппы. Углеводы и аминокислоты являются распространенными предшественниками функционализированных ионных жидкостей, получаемых из возобновляемого сырья.

Первой синтезированной ионной жидкостью считается нитрат этиламмония, описанный Полом Уолденом в 1914 году [4]. Однако исследователи и ранее сталкивались с ионными жидкостями. Так, побочный продукт реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу [5] – «красное масло», или катион фенония с анионом гептахлорида диалюминия – был впервые описан в 1877 году. Ещё годом ранее, в 1876 году, Уильямом Рамзи были описаны трийодид и трибромид пиколиния с температурами плавления 79 ºС и 85 °С, соответственно. А в 1899 году были описаны йодиды 1-алкилпиколиния с температурами плавления от -15 °С до 98 °С [6].

В настоящий момент выделяют три поколения ионных жидкостей [7].

Первым поколением считают ионные жидкости на основе эвтектических смесей. Это легкоплавкие соли с комплексными металл-галоидными анионами, которые получают смешением галоидной ионной жидкости с галогенидами переходных металлов [8]. Такие соли обладют низкой температурой плавления за счет агломерации анионов в объемные полиметаллокомплексы. Описание смеси 1-бутилпиридиния с хлоридом алюминия, плавящейся при 40 ºС (Схема 1. Пример ИЖ первого поколения [9], привлекло внимание ВВС США в качестве легкоплавкого электролита. В дальнейшем проводились исследования солей с различными катионами, металлами и галогенами в анионах [10]. Ионные жидкости первого поколения использовались как электролиты и каталитически активные растворители. Однако недостатком данного класса соединений является их высокая чувствительность к воде и кислороду воздуха, что обязывает проводить любые работы с ними только в аргоновой камере.

$$AlCl_3 + [EtPy]Br \rightleftharpoons [EtPy]^+ [AlCl_3 \cdot Br]^-$$

Схема 1. Пример ИЖ первого поколения.

Ионные жидкости второго поколения наиболее распространены и широко коммерчески доступны в настоящее время. Они не нуждаются в атмосфере сухого аргона, так как стабильны

на воздухе и в присутствии воды, хотя очень гигроскопичны. Ассортимент положительно заряженных ионов включает катионы 1,3-диалкилимидазолия, четвертичные аммонийные и фосфониевые катионы, 1-алкилпирилиний и их протонные аналоги. Анионы, как правило, определяют растворимость ИЖ. Поэтому их принято классифицировать по поведению в водных растворах. Гидрофобные анионы представлены бис(трифторметил)сульфонилимидом, трис(трифторметансульфонил)метидом, гексафторфосфатом и другими. К гидрофильным анионам относятся ацетат, сульфат, нитрат, галогениды. Ионные жидкости второго поколения рассматриваются как негорючая и нелетучая альтернатива органическим растворителям для реакций. В 1998 году возникла концепция «дизайнерских растворителей», подразумевающая создание растворителя с заданными свойствами для конкретной реакции [11]. «Тонкая настройка» свойств ИЖ обеспечивается простотой синтеза и возможностью независимого варьирования структур катиона и аниона.

Однако высокая стабильность ИЖ второго поколения со временем стала их большим недостатком. При повсеместном применении происходит накопление ИЖ в окружающей среде, так как данные соединения практически не подвергаются биодеградации [12].К нему относят ИЖ, содержащие функциональные группы. К этому классу относят биоразлагаемые и природные ионы, такие как холин и остатки аминокислот. Популярным направлением является получение ИЖ, содержащих ионы с известной биологической активностью (Рисунок 2) [13]. Такие соединения представляют интерес в области биологии, становясь «дизайнерскими растворителями» для активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) (Рисунок 3) [14; 15]. Биологически активный фрагмент связывают с катионом ионной жидкости посредством ковалентной или ионной связи, что позволяет облегчить доставку лекарственных средств, значительно повышая их растворимость в водных или жировых средах [16].

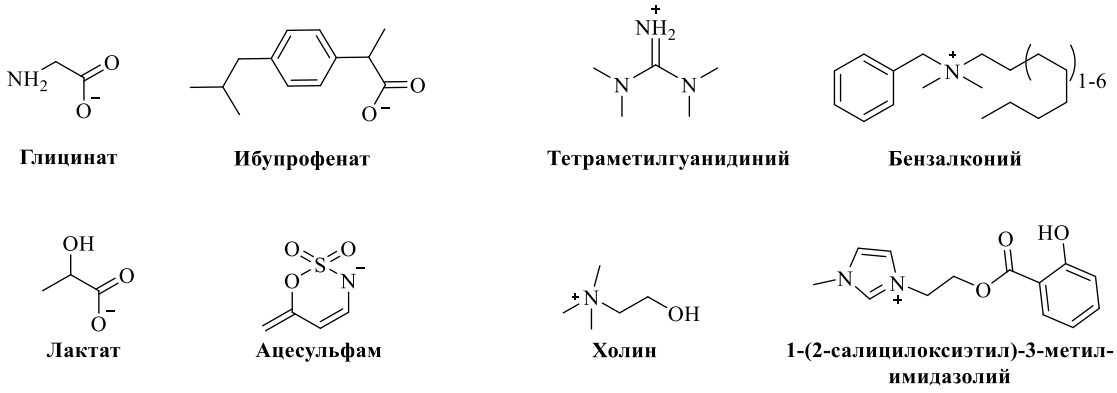


Рисунок 2.Примеры ионов ИЖ третьего поколения.

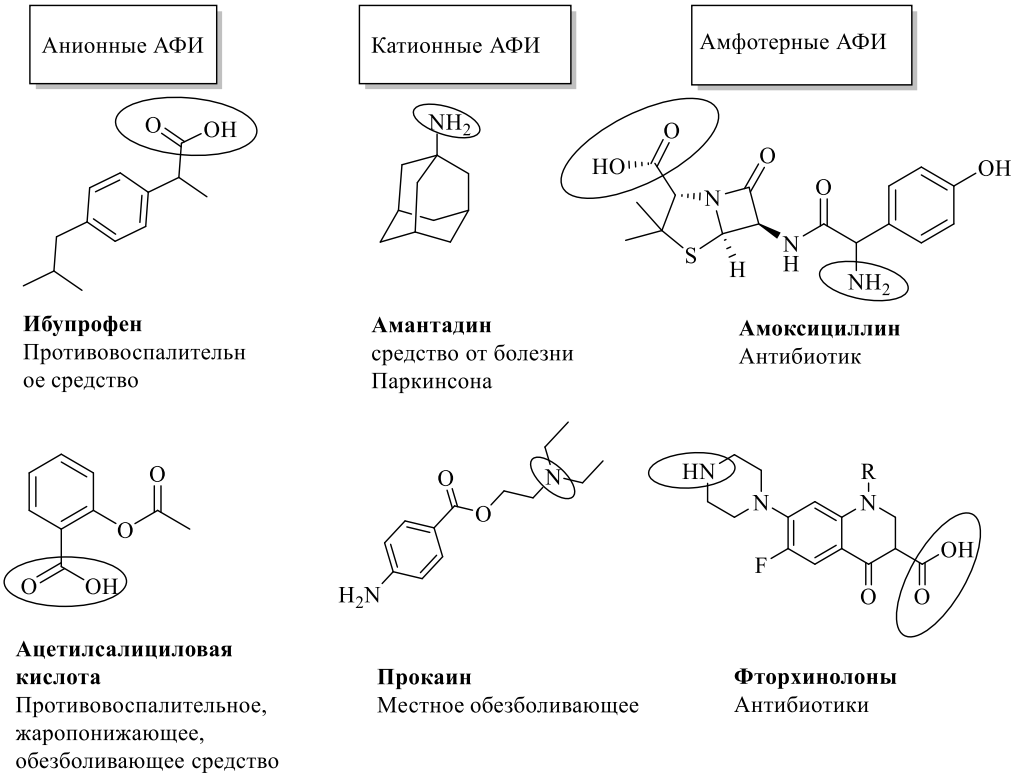


Рисунок 3. Функциональные группы некоторых активных фармацевтических ингредиентов, используемые для образования ИЖ.

Долгое время ИЖ считали «зелёной» заменой органическим растворителям из-за очень низкой летучести и хорошей растворяющей способности, однако позднее была обнаружена высокая токсичность и отсутствие путей биодеградации данных соединений, что может пагубно воздействовать на окружающую среду [17; 18; 19; 20]. Кроме того, экологическое влияние многих ИЖ оказалось выше ожидаемого, если принять во внимание весь их жизненный цикл, включая синтез исходных соединений из нефти [21]. Один из способов снизить негативное влияние ИЖ на окружающую среду заключается в использовании структурных элементов, получаемых из возобновляемых источников [22; 23].

1.2. Возобновляемые источники сырья для органической химии

Возобновляемый ресурс — это природный ресурс, восполнение которого посредством естественного воспроизводства либо других повторяющихся процессов, включая деятельность человека, происходит быстрее, чем его исчерпание потреблением [24]. Важной частью возобновляемых ресурсов является возобновляемое сырье – органическое сырье, поступающее из сельского или лесного хозяйства, используемое людьми для целей, не входящих в пищевую промышленность и производство кормов. В настоящее время выделяют энергетическое и сырьевое направления применения возобновляемого сырья.

В случае энергетического применения возобновляемое сырье рассматривается как источник энергии (биотопливо или биогаз), заменяющий невозобновляемое ископаемое сырье

(нефть или природный газ) и не приводящий к увеличению количества доступного углерода в окружающей среде. При этом основное внимание сосредоточено на энергоемкости веществ.

В случае применения в качестве сырья больше внимания уделяется свойствам, составу и строению вещества. Чаще всего под возобновляемым сырьем подразумевают древесину. Она получила широкое распространение в строительстве, энергетической и целлюлозно-бумажной отраслях. Опосредованно древесина уже применялась в синтезе ионных жидкостей; например, известен ряд легкоплавких солей, полученных из лигнина [25] и продуктов деполимеризации целлюлозы [26].

Исторически значимым возобновляемым сырьем считаются природные волокна. Основным источником растительных волокон в настоящее время является хлопок; значительно меньше используют лён, джут и коноплю. К волокнам также относят шерсть животных, наиболее распространенной является овечья. Синтез ионных жидкостей из волокон пока не описан, однако способность ионных жидкостей к растворению волокнистых материалов является важным направлением исследований. Например, при регенерации фибринов шелка из ионной жидкости можно получать мембраны [27], а растворение овечьей шерсти в ИЖ, не пригодной для прядения, позволяет создать перспективный полиамидный материал [28; 29].

Природное фармакологическое сырье – вид возобновляемого сырья, используемый с древнейших времен. Активные вещества, выделяемые из растений, относятся к различным классам органических веществ. Сами фармацевтически активные вещества в индивидуальном виде выделяют редко, а препараты, получаемые из растений, как правило, являются смесью таких веществ., в связи с чем создание ИЖ из природного фармакологического сырья затруднительно.

Однако в последние десятилетия активно разрабатывается концепция получения синтетических аналогов природных действующих веществ, соединенных с ионными жидкостями (активный фармацевтический ингредиент – ионная жидкость, АФИ-ИЖ) [13]. Данный подход позволяет улучшить растворимость малорастворимых активных фармацевтических ингредиентов в воде и снизить их температуру плавления.

Растительные масла используются в качестве сырья для производства самых разных продуктов [30]. Основное направление применения пальмового, рапсового и соевого масла – производство биотоплива. Кокосовое и пальмовое масла также используются для получения поверхностно-активных веществ, смазочных материалов, пластификаторов для пластмасс. Из масел в результате процесса гидролиза могут быть получены жирные кислоты, которые широко применяются в качестве дешевых исходных веществ для лиофильных ионных жидкостей, что будет детально рассмотрено в главе 1.4.

Углеводы являются наиболее распространенным возобновляемым сырьем, так как их доля в биомассе составляет не менее 50% [31]. Углеводы, полученные из биомассы, могут быть в виде

моносахаридов, дисахаридов, олигомеров и полимеров. Основной объем возобновляемого непищевого сырья приходится на полимеры: это крахмал из картофеля, кукурузы, пшеницы и риса, целлюлоза из древесины. Целлюлоза и большая часть крахмала используются в целлюлозно-бумажной промышленности. Крахмал также применяют в производстве биоэтанола и пластиков. Глюкоза является необходимым компонентом небиоразлагаемых поверхностно-активных веществ – алкилгликозидов, являющихся эфирами жирных кислот и углеводов [32]. В 2004 году Министерством энергетики США был создан перечень из 15 соединений-платформ, которые могут быть получены в промышленности из углеводов и являются предпочтительными исходными веществами для синтеза новых материалов [33]. Задачей данного перечня стало фокусирование внимания исследователей и производителей на создании схем получения материалов на основе возобновляемого сырья. В список вошли такие кислоты, как янтарная, фумаровая и яблочная, 2,5-фурандикарбоновая, 3-гидроксипропионовая, аспарагиновая, глутаровая, глутаминовая, итаконовая и левулиновая; а также спирты 3-гидроксибутиролактон, глицерин, сорбилол и ксилит. В 2010 году список был расширен: в него включили этанол, фурфурол, 5-гидроксиметилфурфурол и биоуглеводороды [34].

Для создания ионных жидкостей активно используются как соединения-платформы, так и сами моносахариды, что будет подробно рассмотрено далее.

1.3. Углеводы как предшественники ионных жидкостей

В дизайне ионных жидкостей применяют два принципиально разных подхода. Модификация без глубокой трансформации структуры подразумевает сохранение каркаса углевода при получении ионов. Подход, в котором углевод выступает в роли сырья для получения прекурсоров, например, ароматических гетероциклических соединений, относится к глубокой модификации структуры.

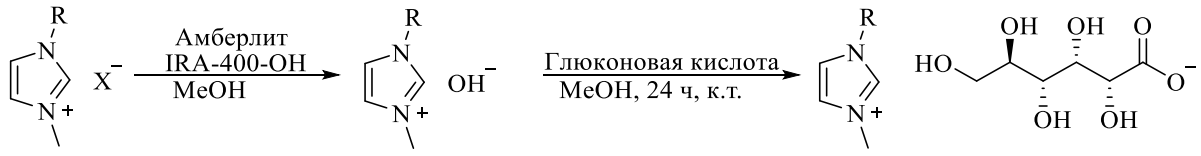
Модификация без глубокой трансформации (прямое присоединение) предназначена для направленного синтеза ионных жидкостей третьего поколения. Она позволяет сохранять или направленно изменять конфигурацию стереоцентров для получения хиральных ионных жидкостей с минимальными структурными изменениями. Соответственно, биологические и биохимические свойства получаемых солей в значительной степени зависят от выбора исходного углевода и способа его функционализации [35]. Хиральность также позволяет использовать ионные жидкости в качестве катализаторов при проведении энантиоселективных синтезов [36]. Сохранность углеводного каркаса позволяет достигать высоких степеней биодеградации ИЖ. К минусам данных ионных жидкостей относят высокую стоимость и низкую термическую стабильность по сравнению с ИЖ второго поколения.

Подход, включающий значительные изменения структуры (создание новых структурных элементов), позволяет синтезировать ионные жидкости второго и третьего поколений. Из углеводов получают ахиральные структурные элементы, которые используются для синтеза ионных жидкостей. Таким образом можно снизить ущерб для экологии от использования невозобновляемых источников сырья в промышленном синтезе ионных жидкостей. Особенностью данного подхода является индифферентность к структуре исходных углеводов, позволяющая использовать дешевое и доступное сырье.

1.3.1. Включение углеводов в ИЖ с минимальными изменениями структуры

Сначала рассмотрим варианты включения фрагментов углеводов в анионы ионных жидкостей. Для обеспечения максимальной сохранности структуры углевода (в данном случае, альдоз) является селективное окисление гидроксиметильной или альдегидной группы до карбоновой кислоты. Такая трансформация позволяет получать альдоновые и уроновые кислоты.

Ионные жидкости с анионами на основе альдоновых и уроновых кислот получают методом нейтрализации. Катионный предшественник с гидроксид-анионом смешивают с эквимолярным количеством соответствующей кислоты и выдерживают в течение длительного времени при комнатной или повышенной температуре в полярном протонном растворителе. Затем растворитель и воду удаляют в вакууме. Данная методика синтеза позволяет получать целевые ионные жидкости с выходами от 77 % до 99 %. Методика опробована для получения ряда глюконовых ионных жидкостей с катионами имидазолия (Схема 2) [36], тетраметилгуанидиния [37], тетраалкиламмония[38] и тетраалкилфосфония [39]. По такой же методике получены соли с анионами уроновых кислот: D-глюкуронаты тетрабутиламмония [40] (Схема 3) и 1-этил-3-метилимидазолия [41], а также D-галактуронаты тетрабутиламмония [40], тетрабутилфосфония [42] и холина [43].



X = Cl, Br

R = -C_2H_5, -C_4H_9, -$C_2H_4OCH_3$, -C_2H_4OH,

Схема 2. Схема синтеза глюконатных ионных жидкостей.

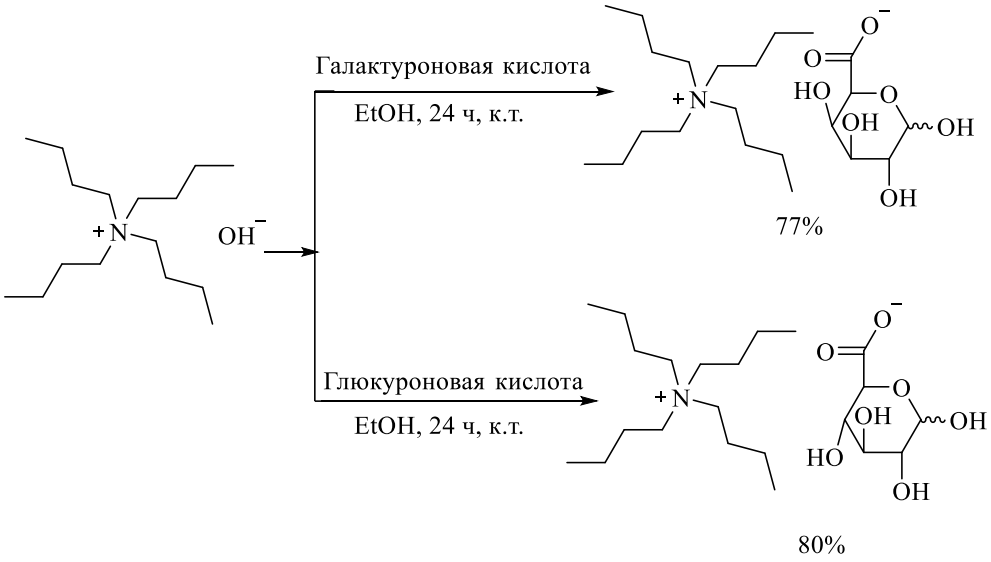


Схема 3. Синтез ИЖ с анионами уроновых кислот.

Необходимые для синтеза катионные прекурсоры с гидроксид-анионом являются коммерчески доступными соединениями, однако их предпочитают получать непосредственно перед проведением реакции нейтрализации из более дешевых и стабильных ионных жидкостей с галогенид-анионами методом замены анионов на анионообменной смоле.

Альдоновые кислоты также коммерчески доступны. Их получают окислением карбонильной группы альдоз до карбоновых кислот. Такие реакции с близкими к количественным выходами протекают при окислении кислородом в присутствии палладия [44] или золота [45]. Ферментативный путь получения возможен с использованием каталазы и глюкозооксидазы, иммобилизованных на ионообменной мембране [46].

Каталитическое окисление глюкозы до глюкуроновой кислоты кислородом возможно в присутствии цезия и золота [47]. Также возможно ее получение ферментативным путём с использованием НАД-зависимой глюкозодегидрогеназы [48]. Окисление галактозы до галактуроновой кислоты проводят ферментативно с помощью галактозодегидрогеназы [49].

Введение карбоксильной группы для формирования аниона ионной жидкости в структуру сахара возможно без изменения формальных степеней окисления атомов углевода. Для этого атом водорода в одной из спиртовых групп заменяется на углеводородный линкер, на другом конце которого находится анионогенная группа. Однако такой способ введения аниона заметно увеличивает количество стадий синтеза (Схема 4). [50]

D-ксилоза на первом этапе исчерпывающе ацилируется уксусным ангидридом и ацетатом натрия в уксусном ангидриде в условиях кинетического контроля с получением тетраацилированной β-D-ксилопиранозы. Полученное соединение вводят в реакцию с эфирами гидроксикислот (метиловым эфиром гликолевой кислоты, метил-(4-гидроксиметил)бензоатом и метил-(6-гидрокси)гексаноатом) в присутствии эфирата трехфтористого бора, что приводит к

образованию простого эфира в первом положении пиранозного цикла. Затем проводится снятие ацетильной защиты с оставшихся гидроксильных групп метоксидом натрия в метаноле при комнатной температуре. На данном этапе производные гликолевой и 4-гидроксиметилбензойной кислоты были получены с выходами 72 % и 70 %, соответственно, в то время как производное 6-гидроксигексановой кислоты - только с 26 % выходом. Далее сложные эфиры вводились в реакцию с ионными жидкостями с гидроксид-анионами, что позволило в результате гидролиза сложноэфирных групп получить анионы для ионных жидкостей с практически количественными выходами. В качестве катионов для данного синтеза были выбраны тетрабутиламмоний, тетрабутилфосфоний и тетрагексиламмоний.

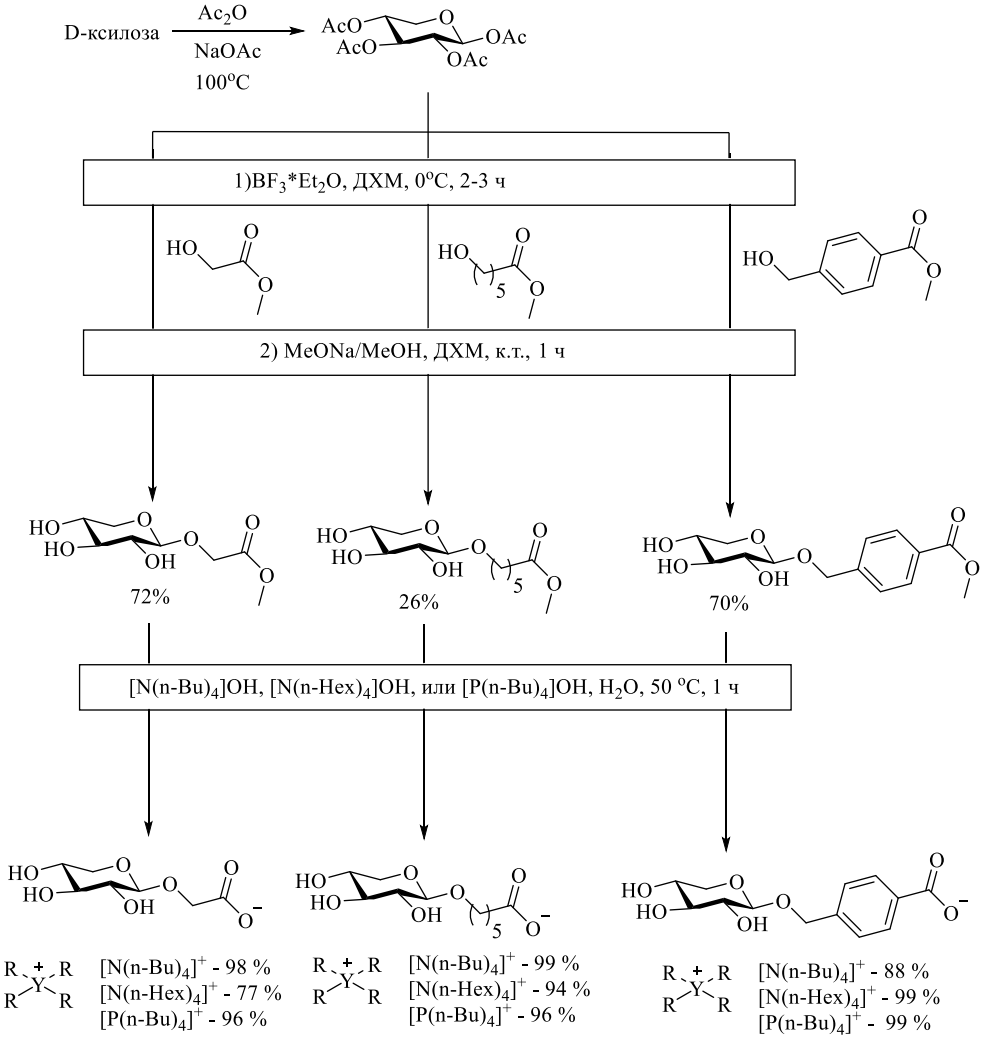


Схема 4. Синтез ИЖ на основе β-D-ксилозидов.

Введение структурного фрагмента углевода в катион неизменно сопряжено с бóльшим количеством стадий синтеза, чем требуется при формировании аниона [51],[52].

Аналогично рассмотренным вариантам «прикрепления» карбоксильной группы к каркасу углевода часто реализуется включение углевода в структуру катионов. Первый вариант «прикрепления» катионного центра с незначительными изменениями углеводного фрагмента

связан с изменениями степеней окисления. Второй вариант подразумевает прямое присоединение катионного центра без изменения степеней окисления. Последний (третий) вариант обеспечивает пространственное удаление катионного центра от углевода за счет включения в структуру линкеров различной природы.

Рассмотрение формирования катионного центра с малыми изменениями углеводного скелета стоит начать с процесса окисления карбонильной группы глюкозы. Синтез ионной жидкости по приведенной методике начинают с D-глюконо-1,5-лактона (Схема 5) [37]. В результате реакции лактона с первичным амином, к которому через алифатический линкер прикреплен предшественник катионного центра (третичный амин или имидазол), происходит образование амида D-глюконовой кислоты. Затем оставшаяся третичная аммонийная группа или имидазольный фрагмент подвергаются алкилированию галогеналканами для формирования катионного центра. Впоследствии может быть произведена замена анионов метатезисом. Всего в работе было получено 9 соединений с выходами от 68 % до 97 %. Аналогично были получены ионные жидкости, включающие в себя два углеводных фрагмента [53] и разветвленный углеводородный радикал при катионном центре[54].

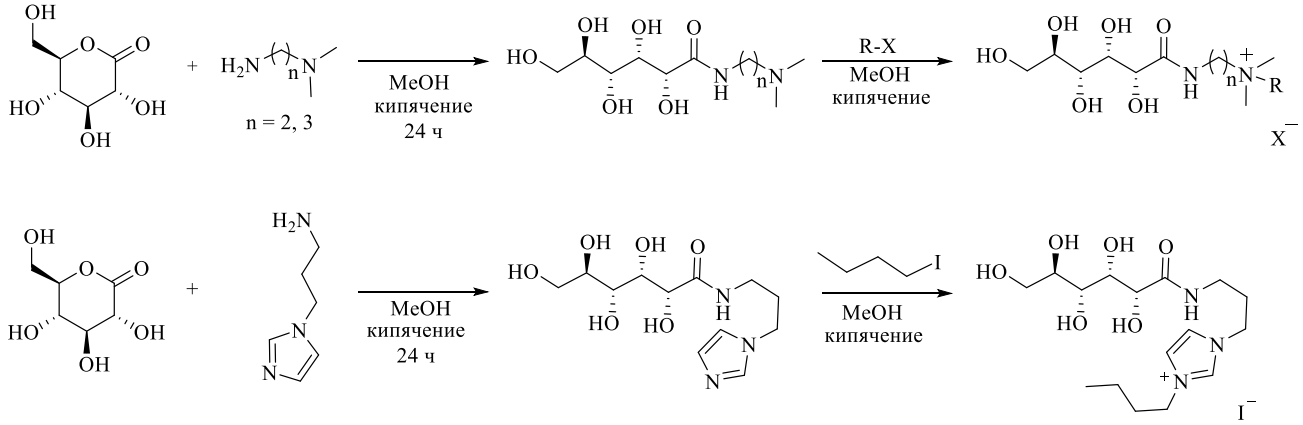


Схема 5. Синтез ИЖ на основе D-глюконолактона.

D-глюконо-1,5-лактон, с которого начинается описанный синтез, может быть получен в две стадии из D-глюкозы [55]. На первом этапе водный раствор углевода с хлоридом и карбонатом кальция окисляют бромом в течение 10 минут при микроволновом облучении, затем раствор охлаждают и подкисляют. Полученная D-глюконовая кислота обрабатывается микроволновым излучением в смеси вода - диоксан 11 минут. Выходы реакций при этом составляют 76 % и 92 %, соответственно.

Следующим вариантом малого изменения углеводного фрагмента является формальное восстановление одной из гидроксильных групп и окисление гидроксиметильного фрагмента до ацеталя (Схема 6) [56]. Синтез ионной жидкости проводили в семь стадий. На первых двух этапах проводили постановку ацетоновой защиты на пары гидроксильных групп D-ксилозы и селективное снятие одной из них. На третьем этапе свободные гидроксильные группы в 3 и 3’

положении были ортогонально защищены тозильными группами. Далее под воздействием трифторуксусной кислоты при повышенной температуре происходило замыкание эпоксида и перегруппировка, которая влекла за собой миграцию цикла. Затем проводилось раскрытие эпоксидного цикла имидазолом в присутствии основания, формирование катионного центра по реакции алкилирования и метатезис для замены анионов. Полученные ионные жидкости в дальнейшем использовали для асимметрического присоединения по реакции Михаэля.

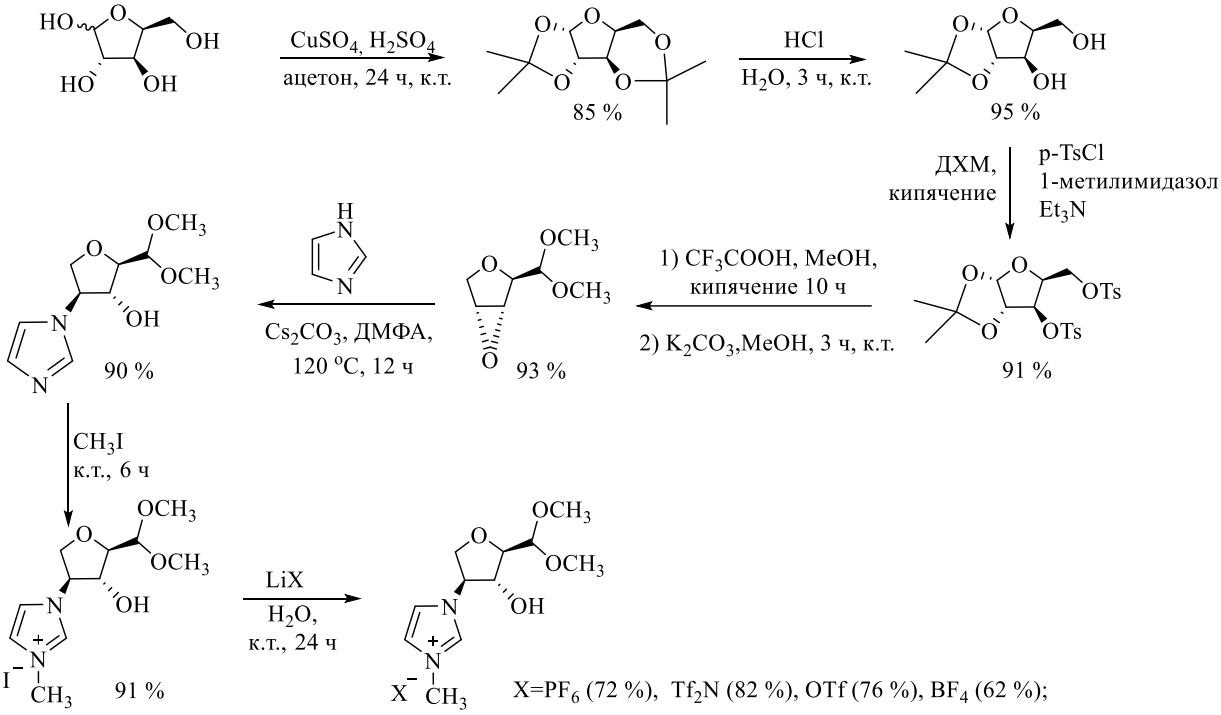


Схема 6. Синтез ионной жидкости на основе D-ксилозы.

Ещё одним вариантом изменения структуры является замена гидроксильной группы на тиоэфир в положении 1 α-пиранозной формы галактозы (Схема 7) [57]. Для этого сначала все гидроксильные группы были исчерпывающе ацилированы уксусным ангидридом, затем гидроксильная группа в положении 1 была заменена на бром с обращением конфигурации хирального центра реакцией с бромоводородом в уксусной кислоте. Далее произошло повторное обращение конфигурации при замене галогена на тиольную группу. Затем к тиольной группе был прикреплен этиленовый линкер реакцией с дибромэтаном в присутствии основания. Далее галоген, оставшийся на свободном конце линкера, был использован для формирования катионного центра через алкилирование третичного амина. Последним этапом данной синтетической схемы стало снятие ацетатной защиты с гидроксильных групп углеводорода. К сожалению, суммарный выход этой синтетической схемы невелик, поскольку выходы третьей, четвертой и пятой стадий синтеза не превышают 45%.

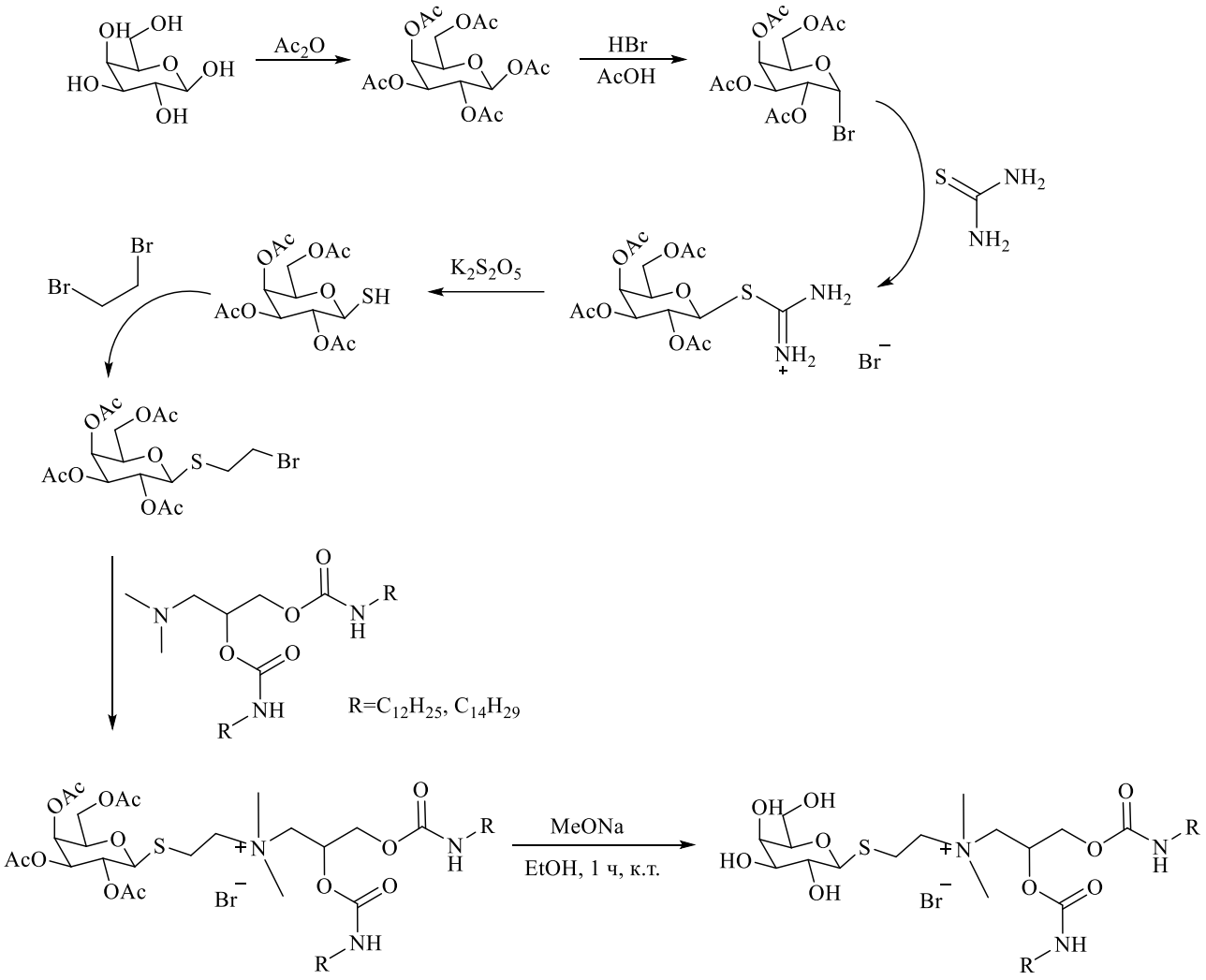


Схема 7. Ковалентное связывание галактозы с катионным центром посредством образования тиоэфира.

Описано несколько схем синтеза, позволяющих включить моносахариды в состав ИЖ с минимальными структурными изменениями. Формально происходит замена одной из гидроксильных групп на катионный центр.

Превращение D-галактозы в ионную жидкость проводилось по следующей схеме: на первом этапе все гидроксильные группы кроме 6-го положения защищались ацетальной защитой, после чего оставшаяся свободная гидроксильная группа замещалась на галоген по реакции с молекулярным йодом в присутствии трифенилфосфина и имидазола. Полученное галоидное производное углевода было использовано для алкилирования 1-метилимидазола (Схема 8) [58] и триэтилендиамина [59]. Затем производилась замена аниона на гексафторфосфат, тетрафторборат и другие. Особенность описанной синтетической схемы состоит в том, что защитные группы не были удалены в ходе синтеза, вследствие чего все полученные жидкости оказались гидрофобными. Далее их применяли в качестве реакционной среды в реакции Михаэля

и для энантиоселективного восстановления прохиральных кетонов до соответствующих вторичных спиртов.

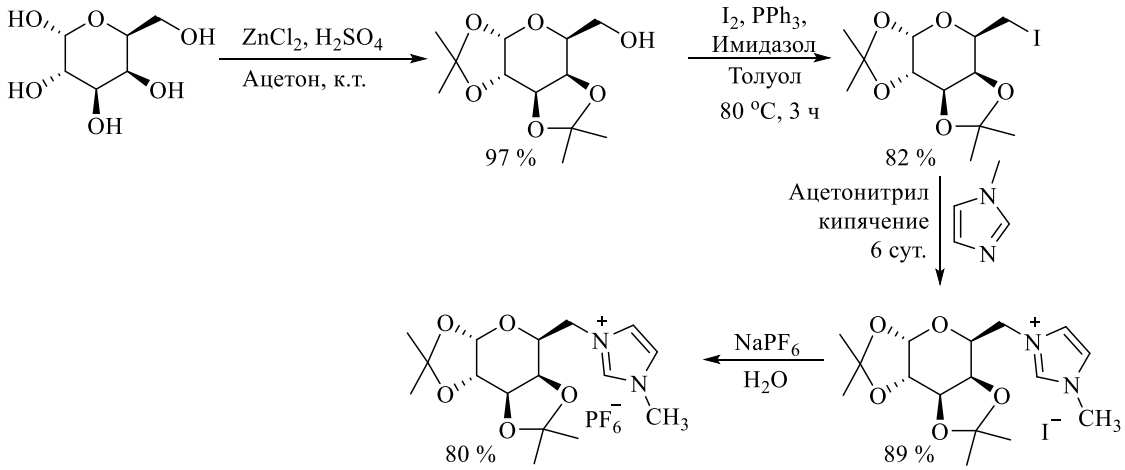


Схема 8. Получение гидрофобной ИЖ из галактозы.

Наиболее бережным по отношению к углеводному каркасу является прикрепление катионного центра через линкер. Для подобных синтезов характерны следующие этапы: постановка защитных групп, сшивание сахара с линкером, формирование катионных центров и снятие защиты. В некоторых случаях защиту не снимают для получения гидрофобных ионных жидкостей, а иногда её постановка вовсе не требуется. При получении катионного центра из триазола формированию катионного цикла предшествует клик-реакция замыкания гетероцикла.

Простейшая схема синтеза ионной жидкости с катионным центром, прикрепленным к углеводородному скелету через линкер, состоит из трех стадий: прикрепление галоидного спирта к первому положению пиранозной формы D-глюкозы, кватернизация триметиламина и замена аниона (Схема 9) [60]. Полученные ионные жидкости применяли для катализа реакции Дильса-Альдера.

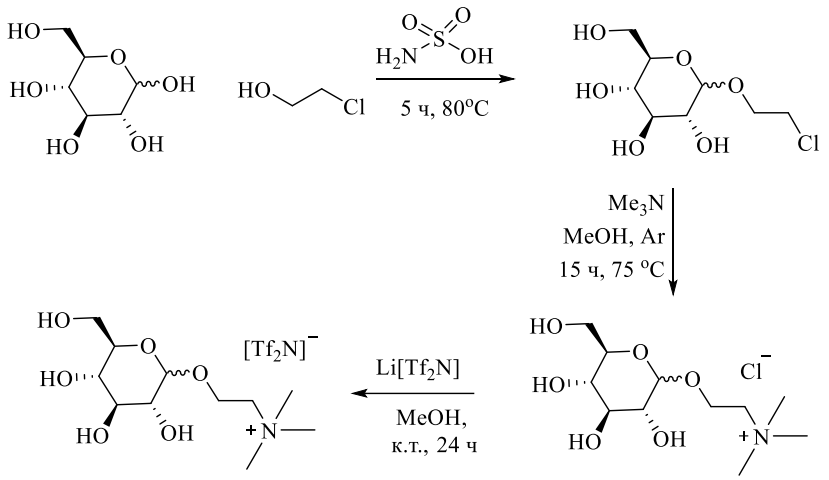


Схема 9. Прямое присоединение D-глюкозы к катионному центру через алифатический линкер.

Для получения аналогичных ионных жидкостей с ацетат-замещенными гидроксильными группами синтез проводили по приведенной схеме (Схема 10). На первом этапе проводили

исчерпывающее ацилирование глюкозы, затем в присутствии эфирата трехфтористого бора вводили в положение 1 бромэтанол, а на последнем этапе кватернизовали алкилдиметиламины с длиной цепи от 1 до 18 [61]. Полученные соединения были исследованы в качестве реакционной среды для синтеза хлоропрена. Исследование цитотоксичности ожидаемо показало, что гомолог с самой короткой алкильной цепью оказался наименее токсичным и наиболее склонным к биодеградации.

В дальнейшем бромид-анион был заменен по реакции метатезиса [62] для придания ИЖ гербицидных свойств. Полученные соединения также были испытаны в реакции Дильса-Альдера.

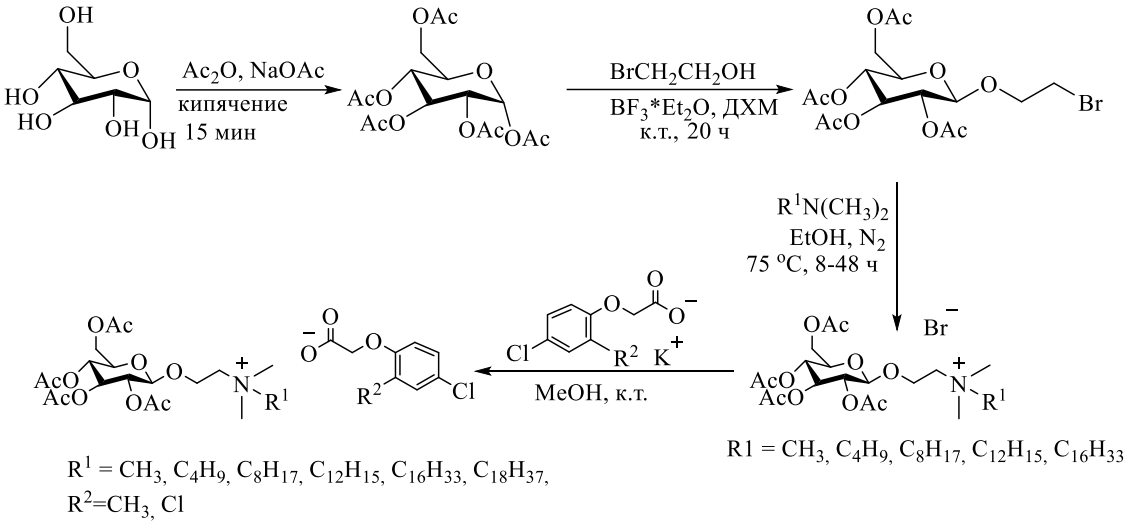


Схема 10. Прямое присоединение ацилированной D-глюкозы к катионному центру через алифатический линкер.

По аналогичной методике был получен широкий ряд имидазолиевых солей. На этапе формирования катионного центра к алкилирующему агенту добавляли имидазолы с различными алифатическими и ароматическими заместителями в 1-м положении. Полученные бромиды использовали в качестве лигандов при палладий-катализируемом декарбоксилировании в процессе получения дибензофульвенов [63].

Ионные жидкости с триазолиевым катионом были синтезированы из D-ксилозы (Схема 11) [64] и D-глюкозы [65]. Во всех случаях на первом этапе осуществлялась защита гидроксильных групп углевода, далее следовало введение пропаргилового фрагмента реакцией со спиртом в присутствии эфирата трехфтористого бора или с пропаргилбромидом в присутствии щелочи. Затем проводили клик-реакцию с алифатическими или ароматическими азидами или азидом натрия в присутствии меди для замыкания триазольного цикла. На последнем этапе осуществляли алкилирование йодметаном или солью Мейервейна. По этой схеме были получены протонная ИЖ и ИЖ с двумя углеводными фрагментами, которые были применены в качестве лигандов для медь(I)-катализируемого аминирования.

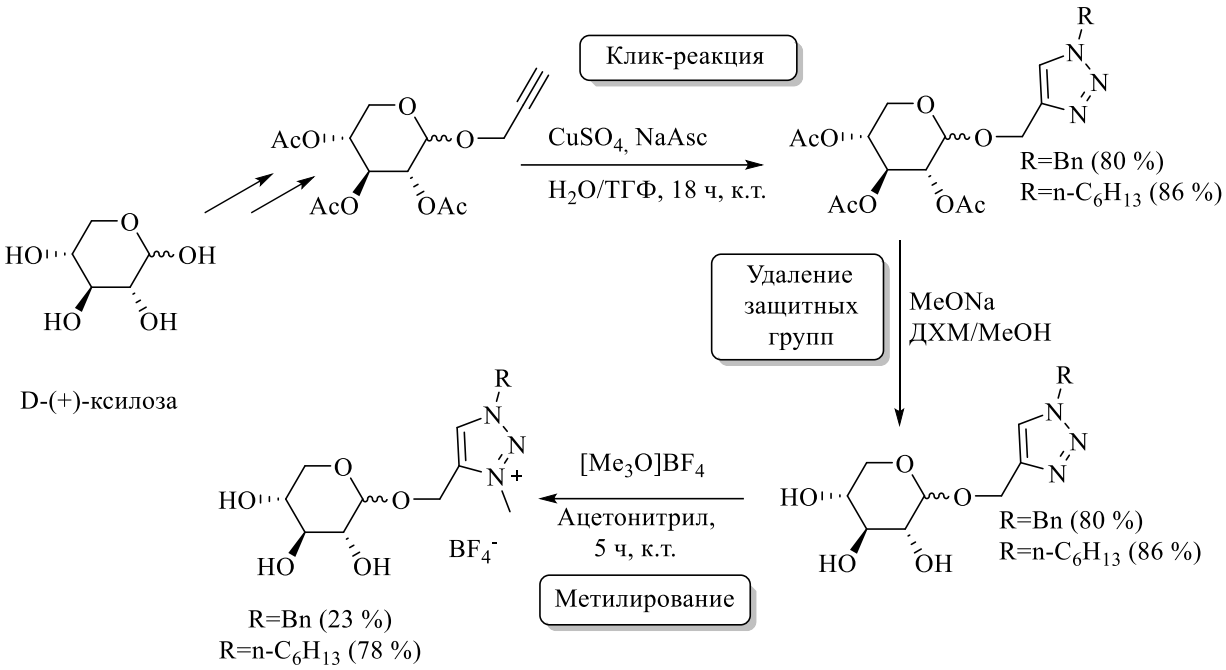


Схема 11. Соединение D-глюкозы и катиона триазолия

1.3.2. Синтез ИЖ на основе углеводов со значительными структурными изменениями

В предыдущем разделе были рассмотрены примеры превращения углеводов в ионные жидкости, происходящего с минимальными изменениями углеводного фрагмента. Текущий раздел посвящен более значительным структурным превращениям, когда от молекулы сахара в получаемой ионной жидкости частично сохраняется только углеродный каркас.

Наиболее известной в этой области стала работа по получению 1-бутил-3-метил-4(5)-гидроксиметилимидазолиевых ионных жидкостей из фруктозы (Схема 12) [66]. На первом этапе синтеза проводили превращение фруктозы в 4(5)-гидроксиметилимидазол по реакции с аммиаком и формальдегидом в присутствии эквимолярного количества карбоната меди(II). Затем следовало алкилирование полученного гетероцикла бутилбромидом в основных условиях и формирование катионного центра по реакции полученного 1-бутил-4(5)-гидроксиметилимидазола с йодметаном. Последней стадией синтеза была замена аниона по реакции метатезиса.

Полученные ионные жидкости имели температуру плавления ниже комнатной. Бис(трифторметил)сульфонилимид 1-бутил-3-метил-4(5)-гидроксиметилимидазолия был испытан в реакции Хека и показал высокие выходы и хорошую рециклизуемость. Позднее из бис(трифторметил)сульфонилимида 1-бутил-3-метил-4(5)-гидроксиметилимидазолия в результате реакции с хлоракрилатом был получен сложный эфир [67].

Полученный акриловый эфир вводили в реакцию Дильса-Альдера с незамещенными и метил-замещенными бутадиенами, после чего подвергали гидролизу для регенерации исходной

ионной жидкости. Связывание субстрата реакции (акриловой кислоты) с катионным центром, по мнению авторов, позволяет увеличивать загрузки реакции эффективнее, чем применение простых гомогенных или гетерогенных носителей.

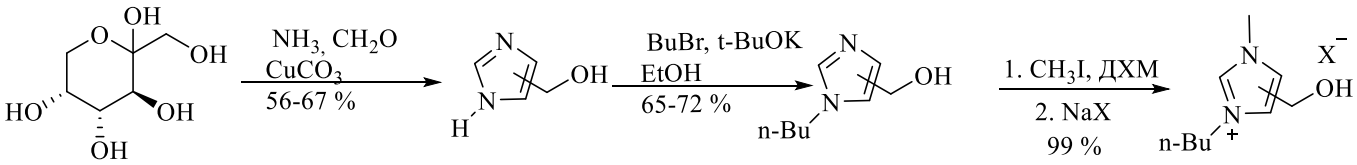


Схема 12. Синтез 4(5)-гидроксиметилимидазолиевых ИЖ из фруктозы.

Ключевая стадия данного синтеза – превращение фруктозы в 4(5)-гидроксиметилимидазол – впервые была описана в 1932 году [68]. Позднее выходы были улучшены до 60 % [69], что позволило в 1944 году включить данную методику в журнал «Organic Syntheses» [70].

В ходе синтеза целевой имидазол выделяют кристаллизацией в виде соли пикриновой кислоты, затем переводят его в форму гидрохлорида для удаления пикриновой кислоты и только после этого при нейтрализации выделяют 4(5)-гидроксиметилимидазол как свободное основание. Получение пикрата 4(5)-гидроксиметилимидазола из сахарозы даже было включено в практикум по химии углеводов [71], начиная с кислотного гидролиза сахарозы до фруктозы [72]. Любые имидазолсодержащие ионные жидкости теоретически могут быть получены из глюкозы. Синтез имидазола, согласно описанной схеме (Схема 13) [73], начинается с D-винной кислоты, которая может быть получена как напрямую из винограда, так и микробиологическим путем из глюкозы. На первом этапе винную кислоту нитруют дымящей азотной кислотой в концентрированной серной кислоте, затем к полученному нитроэфиру прибавляют раствор формалина в водном аммиаке при охлаждении, после чего оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. После подкисления реакционной среды имидазол-4,5-дикарбоновую кислоту выделяют кристаллизацией при охлаждении с выходом 43-48 %. Полученная кислота может быть подвергнута декарбоксилированию при нагревании с окисью меди или смешанным оксидом меди и хрома для получения имидазола [74; 75] либо напрямую использована для получения ионных жидкостей (Схема 14) [76].

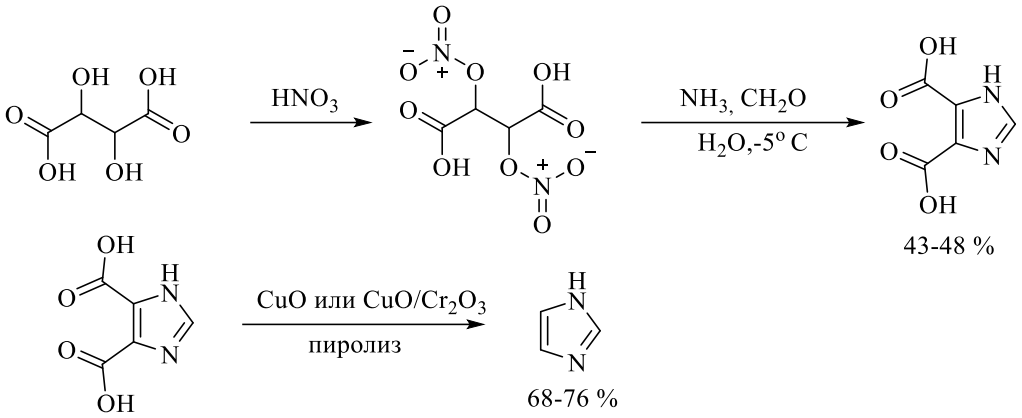


Схема 13. Синтез имидазола из винной кислоты.

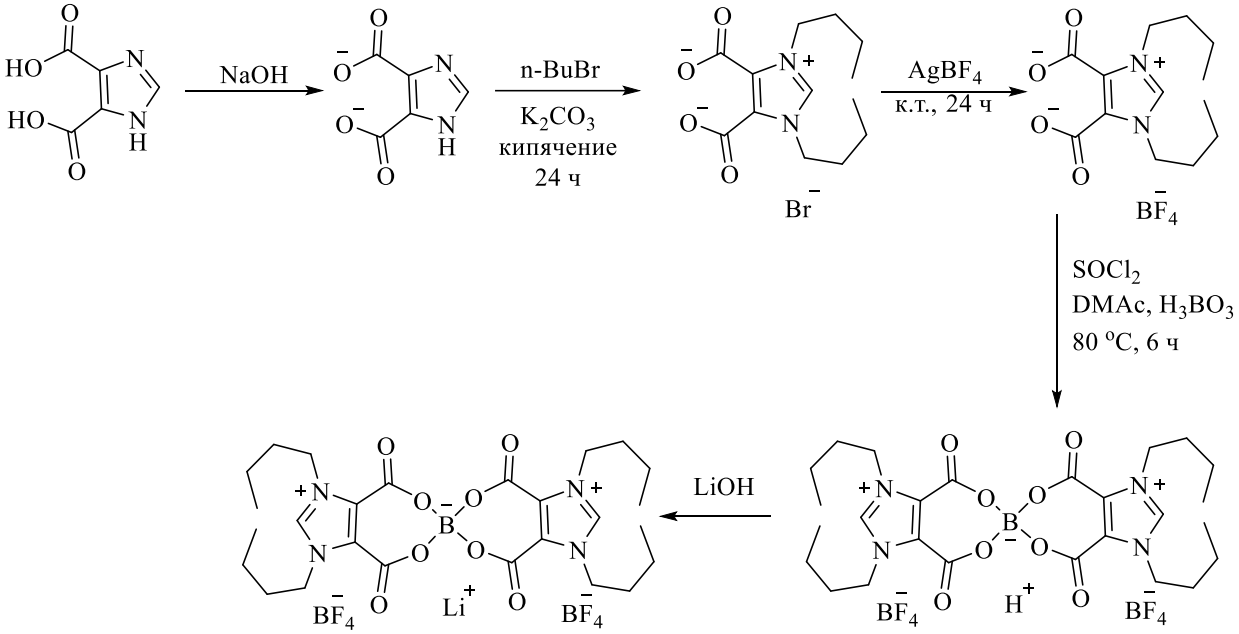


Схема 14. Синтез ИЖ из имидазол-4,5 дикарбоновой кислоты.

Следует отметить, что, несмотря на биологическую доступность и возобновляемость субстратов, необходимых для получения имидазола из сахаров, сами методики синтеза сложно назвать «зелеными» из-за наличия большого количества сопутствующих неорганических продуктов реакций и невысоких выходов.

1.4. Жирные кислоты как прекурсор ионных жидкостей

Жирная кислота – это монооснóвная карбоновая кислота с длинной алифатической цепью. Как правило, к жирным кислотам относят все кислоты, содержащие больше трех атомов углерода в алифатической цепи. Однако спектр кислот, доступных именно из возобновляемого сырья, ограничен. Предметом рассмотрения были выбраны высшие жирные кислоты, доступные из растительного и животного сырья.

Поскольку жирные кислоты являются наиболее удобными исходными соединениями для создания длинных неразветвленных углеводородных цепей, то ионные жидкости с таким структурными элементами могут считаться результатом трансформации жирных кислот.

ИЖ с длинными углеводородными радикалами нашли применение в качестве смазок и присадок к маслам благодаря своим уникальными трибологическим свойствам. В медицинской химии длинноцепочечные ИЖ применяют для чрескожной доставки лекарственных препаратов и для стабилизации белков. Этот класс веществ также оказался эффективен для экстракции солей и выращивания наночастиц металлов. Однако наибольшее число работ посвящено поверхностной активности длинноцепочечных ИЖ.

Так, ИЖ на основе катионов имидазолия и пиридиния с алкильными боковыми цепями длиной более четырех метиленовых групп рассматривают как амфифильные соединения, которые ведут себя в водных растворах как типичные катионные ПАВ [77; 78; 79; 80; 81; 82]. Было обнаружено, что с поверхностно-активными свойствами имидазолиевых и пиридиниевых амфифильных ИЖ тесно связана их антимикробная активность [81].

Помимо поверхностной активности, длинноцепочечные ИЖ могут проявлять значительную биологическую активность в отношении бактерий и грибов [81; 83; 84].

Ионные жидкости могут проникать в цитоплазму через плазмалемму и изменять характеристики бактериальной клеточной мембраны, включая мембранный потенциал, текучесть, вязкоупругость и расположение фосфолипидов. Нарушение текучести клеточной мембраны приводит к изменению скорости диффузии и стабильности мембранных белков, что оказывает серьезное влияние на функции мембраны, такие как транспортировка молекул, распознавание и адгезия [85; 86; 87]. ИЖ способны создавать поры, тем самым необратимо нарушая проницаемость мембраны [88; 89]. Антибактериальные свойства ИЖ объясняют четырьмя типами воздействия [90; 91; 92]:

I) адсорбцией: притягиванием ИЖ к клеточным мембранам;

II) электростатическим взаимодействием: дезактивацией мембранных белков и взаимодействием ИЖ с мембранными фосфолипидами;

III) проникновением: дезорганизацией и распадом фосфолипидного бислоя и вытеканием внутриклеточной цитоплазмы;

IV) разрушением клеточной стенки: лизисом клеток.

Эти явления приводят к нарушению биохимических градиентов между цитоплазмой и внешней средой, способствуя проникновению внеклеточных материалов в цитоплазму и диффузии внутриклеточного содержимого наружу [92]. Кроме того, ИЖ могут взаимодействовать с трансмембранными белками, изменяя их транспортные функции [93; 94; 95].

1.4.1. Анализ синтетической доступности структурных блоков, получаемых из жирных кислот

Наиболее популярным подходом к синтезу ионных жидкостей с использованием жирных кислот является включение углеводородного фрагмента в катион нефункционализированной ионной жидкости. Однако для получения любых ионных жидкостей, включающих только углеводородный фрагмент жирной кислоты, необходимо предварительное получение соответствующих структурных элементов: галоидных алканов, жирных спиртов или аминов (Схема 15)

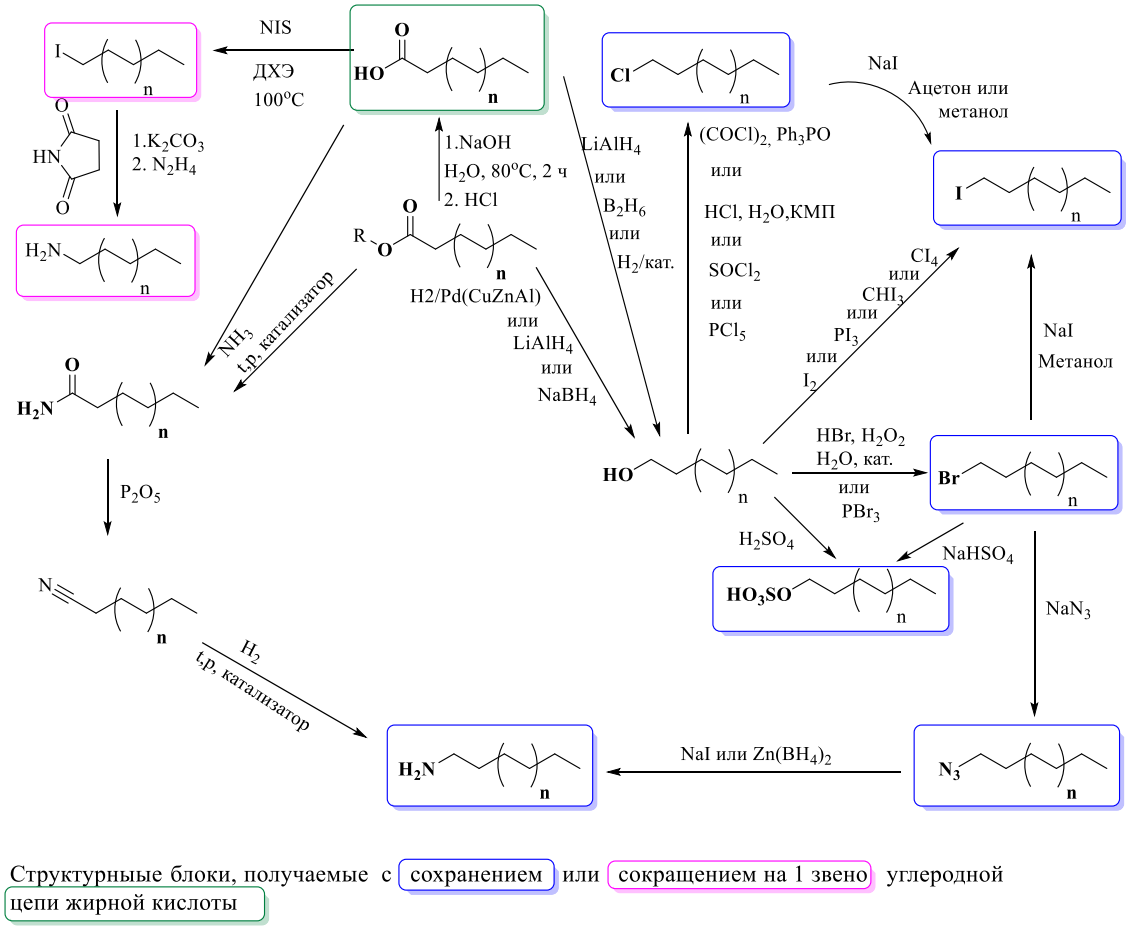


Схема 15. Получение структурных блоков из жирных кислот

Самыми простыми в плане синтеза являются жирные спирты. Наиболее доступны и популярны гомологи с чётным числом углеродных атомов, которые могут быть получены из сложных эфиров жирных кислот. Практически количественные выходы возможны при восстановлении метиловых и этиловых эфиров водородом в присутствии карбеновых комплексов рутения [96] или на Pd-стабилизированном катализаторе CuZnAl [97] боргидридом кальция [98] или алюмогидридом лития в ТГФ [99; 100]. Получение спиртов из жирных кислот возможно под воздействием алюмогидрида лития [101], водорода на Co_3O_4 [102] или Re/TiO_2 [103], диборана [104], а также многих других восстановителей. Очень перспективно получение длинноцепочечных спиртов напрямую из триглицеридов жирных кислот при восстановлении

водородом с использованием в качестве катализатора бипиридинового комплекса рутения(II) [105], Re/TiO_2 [106] или полиметилгидросилоксана в присутствии этилата цинка и хлорида лития [107].

Длинноцепочечные хлоралканы могут быть количественно получены из соответствующих жирных спиртов под воздействием оксалилхлорида в присутствии трифенилфосфиноксида [108], соляной кислоты в присутствии катализаторов межфазного переноса (КМП) [109], пентахлорида фосфора [110] либо хлористого тионила [111; 112].

Длинноцепочечные алкилбромиды, аналогично хлоридам, получают из спиртов под воздействием бромоводорода в присутствии перекиси водорода и бромида дидецилдиметиламмония [101; 113; 114], трибромида фосфора [110; 115], бромида 1-изопропил-3-метилимидазолия и *пара*-толилсульфокислоты [116]. Описано также двухстадийное получение алкилбромидов из сложных эфиров жирных кислот, включающее восстановление алюмогидридом лития в диэтиловом эфире с последующей обработкой трибромидом фосфора в пиридине [117; 118].

Длинноцепочечные чётноатомные йодиды могут быть получены реакцией с йодидом натрия в ацетоне или метаноле из хлоридов [119; 120] или бромидов [120; 121]. Известно также получение длинноцепочечных йодидов из соответствующих жирных спиртов под воздействием йодоформа [122], йода [123], йодида фосфора[124] и йодметана [125]. Также существует удобная методика получения нечётноатомных йодидов из дешевых чётноатомных жирных кислот под воздействием *N*-йодсукцинимида и йода [126].

Получение жирных аминов проводят восстановлением нитрилов жирных кислот боргидридом лития [127] или водородом на комплексах рутения [128; 129] либо восстановлением их амидов гипофосфитом натрия [130]. Из алкилбромидов могут быть получены азиды [131], которые в свою очередь при восстановлении боргидридом цинка [132] или йодидом натрия [133] превращаются в амины. Описан процесс получения жирных аминов из кислот реакцией с цианурхлоридом и последующей обработкой азидом натрия [134]. Возможно также получение аминов из соответствующих спиртов реакцией с аммиаком на комплексах рутения(I) [135]. Для получения нечетноатомных аминов из четноатомных жирных кислот описан удобный однореакторный синтез, включающий получение алкилйодида, протекающее с декарбоксилированием, его реакцию с сукцинимидом в основных условиях и последующее восстановление до первичного амина [126].

1.4.2. Фрагменты жирных кислот в ионных жидкостях

Простейшими структурами ионных жидкостей, катионы которых содержат углеводородный фрагмент жирных кислот, являются нефункционализированные ионные

жидкости. Способы получения протонных имидазолиевых ионных жидкостей представлены на примере солей 1-децилимидазолия.

Самым простым способом получения протонных ИЖ, описанным в литературе, является протонирование 1-децилимидазола соответствующей кислотой. Реакцию проводят в разбавленном растворе при охлаждении до 0 ºС или при комнатной температуре (Схема 16). Если позволяет растворимость кислоты, то для проведения реакции предпочтительно использование неполярных растворителей, например, диэтилового эфира или гексана. Подобный метод синтеза описан для нитрата [136], бис(трифторметил)сульфонилимида [137], метансульфоната, трифторацетата [138], лактата, салицилата [139] 1-децилимидазолия. Для гомологов с более длинными цепями аналогичным способом получены тетрафторбораты [140], тозилаты [141] и сульфаты[141].

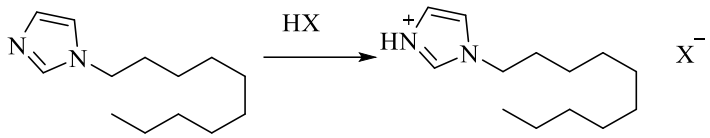


Схема 16. Получение протонных ИЖ по реакции протонирования.

По реакции протонирования был получен ряд ионных жидкостей из 1-алкилимидазолов, трифторуксусной и метансульфоновой кислот. При изучении их поверхностных свойств было установлено, что трифторацетатный анион более эффективно способствует агрегации. При этом поверхностная активность всех соединений оказалась выше, чем у их апротонных аналогов или четвертичных ионных жидкостей с аналогичной длиной алкильного фрагмента [138].

Пути модификации анионов в протонных ионных жидкостях ограничены наличием кислого протона на катионном центре и кислотно-основным равновесием. Для замены аниона в протонных ионных жидкостях используют реакцию метатезиса (например, при замене нитрата на бис(трифторметил)сульфонилимид (Схема 17)) [136].

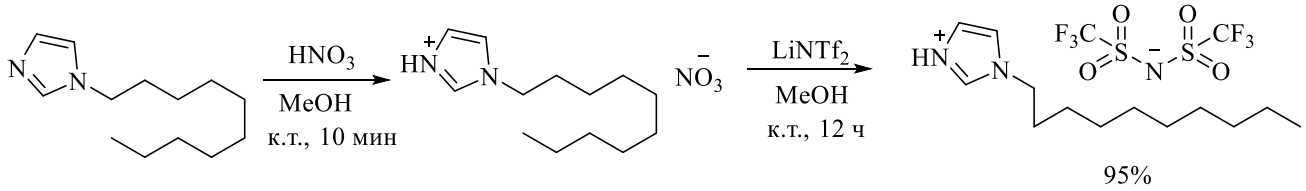


Схема 17. Синтез протонной ИЖ по реакции метатезиса.

Принципы получения апротонных ионных жидкостей с длинным алифатическим радикалом в катионе представлены на примере солей 1-децил-3-метилимидазолия.

Создание катионного центра проводят реакцией алкилирования. В общем случае на этом этапе может быть введен как длинный, так и короткий радикал при атомах азота. Обе методики были применены для получения йодида 1-децил-3-метилимидазолия. При алкилировании *N*-метилимидазола 1-*н*-децилйодидом был получен продукт с выходом 94 %. Реакцию проводили

при микроволновом облучении в течение 11 минут с последующим нагревом при 165 ºС на протяжении 12 часов [142]. При проведении реакции без использования микроволнового излучения выход несколько снижается: целевой продукт был получен с выходом 85 % при проведении реакции при 40 °С в ацетонитриле в течение 36 часов [143]. Введение короткого алифатического фрагмента на стадии формирования катионного центра позволяет использовать большой избыток алкилирующего агента (20 % [144] против 2 % [142]), что дает возможность проводить реакцию в более мягких условиях (87 °С, 3 часа) (Схема 18). При получении хлорида и бромида 1-децил-3-метилимидазолия в качестве алкилирующих агентов применяют 1-*н*-децилгалогениды. Реакции могут быть проведены при кипячении смеси 1-метилимидазола и алкилирующего агнента в ацетонитриле в течение 72 часов или за 7-8 суток при проведении реакции при 70 °С [145] либо при кипячении в случае добавления к растворителю диэтилового эфира [146]. Возможно проведение реакции алкилирования без использования растворителя: при этом время проведения снижается до 12-24 часов при повышении температуры до 90-100 °С [147; 148]. Дальнейшее сокращение времени реакции возможно при использовании микроволнового излучения. За 8 минут при 180 °С может быть получен бромид 1-децил-3-метилимидазолия с выходом 97 %, а для получения хлорида потребуется 15 мин при 160 °С. При переходе к более длинным алифатическим радикалам необходимо повышение температуры и увеличение времени реакции [149]. В качестве алкилирующего агента могут быть использованы соответствующие эфиры метансульфоновой кислоты. Метансульфонат 1-децил-3-метилимидазолия может быть получен с выходами 85-90 % за 96 часов при проведении реакции при 70 °С в этилацетате [150] или за 24 часа при 60 °С без растворителя [151].

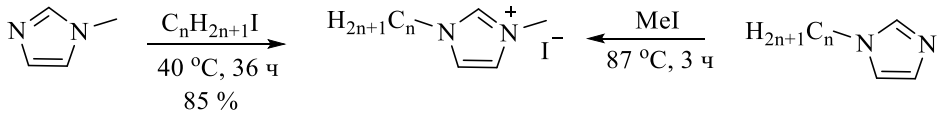


Схема 18. Варианты получения йодидов 1-алкил-3-метилимидазолия по реакции алкилирования.

Алкилированием 1-метилимидазола гексадецилбромидом был получен бромид 1-гексадецил-3-метилимидазолия. Данная ионная жидкость была использована для самосборки наночастиц CdTe многоигольчатой формы [152]. В ленгмюровском монослое данной ионной жидкости при восстановлении аниона $[AuCl_4]^-$ газообразным формальдегидом были выращены нанопластинки золота треугольной, гексагональной и усеченно-треугольной формы [153]. Влияние ионной жидкости связывают с преимущественной адсорбцией катионов на определенных гранях кристалла металла. Под воздействием УФ-излучения на ленгмюровских пленках были в одну стадию получены цепочки наночастиц золота [154].

По реакции алкилирования 1-метилимидазола и пиридина алкилбромидами с длиной алифатической цепи от C_8 до C_{14} был синтезирован ряд ИЖ для исследования агрегации в

растворах и антимикробных свойств. Согласно полученным данным, антимикробная и поверхностная активности возрастали по мере увеличения длины боковой цепи катиона [81]. Сравнение поверхностной активности длинноцепочечных апротонных ионных жидкостей на основе 1-метилимидазола с бромид-анионами и длинноцепочечных четвертичных аммонийных солей показало, что критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) для *N*-гетероароматических солей заметно ниже, чем для четвертичных аммонийных аналогов, что свидетельствует о большей склонности к агрегации [155].

Для ряда гомологичных солей 1-алкил-3-метилимидазолия, включающих цепи C_8, C_{12} и C_{16}, было исследовано поведение катионов при встраивании в липидную мембрану клетки. Лучшее связывание с мембраной наблюдается у ИЖ с наиболее длинной цепью, однако при встраивании практически не нарушается порядок липидных цепей и лишь умеренно изменяется эластичность мембран. Ионная жидкость с алифатическим радикалом C_8 слабее остальных связывается с липидным слоем, однако именно она вызывает наибольшее нарушение в области липидной цепи и приводит к типичному для детергентов размягчению мембраны [156]. Подобное поведение катионов 1-алкил-3-метилимидазолия было ранее предсказано с использованием метода молекулярной динамики [157].

Хлориды 1-децил-3-метилимидазолия и 1-октил-3-метилимидазолия, полученные по реакции алкилирования, были успешно испытаны для долговременной стабилизации белка цитохрома *c* в водном растворе при концентрации ИЖ 1 мМ. Испытания проводили при комнатной температуре в течение 6 месяцев [158]. Методами ИК и УФ-спектроскопии было показано образование комплекса ИЖ с белком за счет гидрофобных взаимодействий с алифатическим радикалом. По спектрам флуоресценции и изменению поверхностного натяжения определена возможность образования комплексов бромида 1-тетрадецил-3-метилимидазолия с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Поверхностное натяжение указывает на то, что катион связывается с БСА за счет электростатического притяжения при концентрациях ИЖ ниже ККМ и за счет гидрофобных взаимодействий при более высоких концентрациях. Спектры флуоресценции показывают, что остатки триптофана, одного из внутренних флуорофоров БСА, участвуют в гидрофобном взаимодействии с алифатическим радикалом катиона ИЖ, что приводит к денатурации БСА [159].

Комплексное исследование влияния длины алифатической боковой цепи и противоиона ионной жидкости на адсорбцию на границе раздела фаз вода – бутилацетат показало, что ИЖ с более поляризуемым анионом и длинной алкильной цепью эффективнее адсорбируются на границе раздела. [160].

Большое внимание исследователи уделяют поведению длинноцепочечных ионных жидкостей в водных растворах в присутствии гомогенных или гетерогенных примесей.

На примере бромида 1-ундецил-3-метилимидазолия показано, что введение в водный раствор хлорида натрия или нитрата меди (I) приводит к снижению ККМ, в то время как введение поливинилпирролидона практически не влияет на поверхностные свойства. Повышение температуры также приводит к снижению ККМ [161].

Для моделирования поведения длинноцепочечных ИЖ в окружающей среде был исследован процесс агрегации ИЖ с гуминовыми кислотами, выбранными в качестве модельного соединения растворимого органического вещества. Было установлено, что катионный обмен между ИЖ и карбоксильными группами в гуминоподобных фракциях в первую очередь отвечает за взаимодействие при низких концентрациях ИЖ. В разбавленных растворах наблюдалась неплотная агрегация за счет уменьшения электростатического отталкивания и увеличения гидрофобности. С увеличением концентрации ИЖ ароматические и карбонильные группы вовлекались в агрегацию посредством π–π-взаимодействия и диполь-дипольного взаимодействия, соответственно, что приводило к разрыву внутримолекулярных водородных связей и способствовало уплотнению упаковки гуминовых кислот в условиях гидрофобного взаимодействия [162].

Изучение процесса мицеллообразования бромида 1-тетрадецил-3-метилимидазолия в водных растворах в присутствии углеводов в различных концентрациях показало снижение ККМ. При этом D(+)-глюкоза увеличивает поверхностную активность ИЖ больше, чем D(+)-ксилоза. Данная закономерность связана с увеличением гидрофильности углеводов за счет большего числа гидроксильных групп, что приводит к большему количеству взаимодействий молекул углевод – вода, благодаря чему больше катионов ионной жидкости доступно для образования мицелл [163].

Исследования поверхностной активности смеси тетрафторбората 1-ундецил-3-метилимидазолия и коммерчески доступного неионогенного детергента Triton X-100 показали способность смеси к образованию смешанных мицелл, что приводит к заметному снижению ККМ. При образовании смешанных мицелл арильная группа Triton X-100 участвует в гидрофобных взаимодействиях с длинной углеводородной цепью катиона, а подвижный протон во втором положении цикла имидазола способен образовывать водородные связи с полиэтиленгликольным фрагментом [164].

Было исследовано поведение ионной жидкости хлорида 1-гексадецил-3-метилимидазолий на границе раздела вода – *н*-гептан в присутствии наночастиц магнетита. Сами по себе наночастицы не повлияли на границу раздела фаз, однако на них наблюдалась адсорбция молекул ионной жидкости, что приводило к гидрофобизации их поверхностей. Также было показано, что наночастицы магнетита сами по себе являются слабым эмульгатором, однако они значительно способствовали стабилизации эмульсий в присутствии ИЖ [165].

Аналогично катионам имидазолия могут быть получены катионы из других ароматических аминов. Ряд ионных жидкостей был получен путем алкилирования хинолина четноатомными бромалканами с длиной углеводородной цепи от 8 до 18 атомов (Схема 19) [166]. Реакцию проводили при 80 °С в инертной атмосфере в течение трех дней. Полученные соединения проявили способность к разобщению биопленок и высокую антимикробную активность. Наиболее эффективными как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий оказались соединения, содержащие 14 звеньев в алифатической цепи. Как при увеличении, так и при снижении длины цепи происходило монотонное увеличение минимальной ингибирующей концентрации и минимальной концентрации уничтожения биопленки.

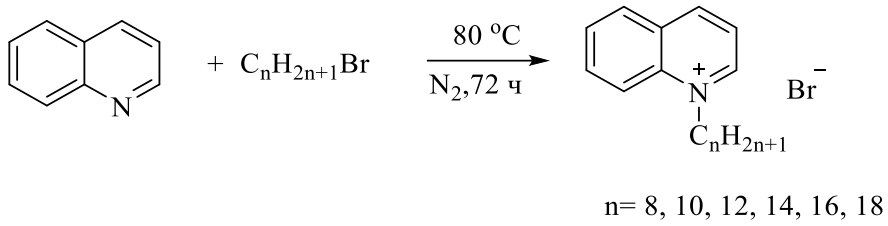


Схема 19. Синтез хинолиниевых ИЖ.

Наиболее современным вариантом формирования апротонного катионного центра является карбонатный синтез ионных жидкостей. Обратимая реакция между соответствующим амином, фосфином или гетероциклическим соединением и диалкилкарбонатом проводится в инертной атмосфере в автоклаве в среде спирта при температуре 100-150 °С. Для смещения равновесия в сторону образования продуктов необходимо добавление кислоты для разрушения алкил-карбонатного аниона и образования аниона ионной жидкости. Для этого проводится вторая стадия синтеза, заключающаяся в титровании реакционной смеси кислотой средней силы (Схема 20) [167]. По данной методике был получен ряд ионных жидкостей с пиритионат-анионом с длинноцепочечными катионами алкилтриметиламмония и 1-алкил-3-метилимидазолия [168]. Полученные соединения с одной длинной алкильной цепью в катионе обладали, помимо противогрибкового и антимикробного действия, присущего пиритиону, ещё и вирулицидным действием.

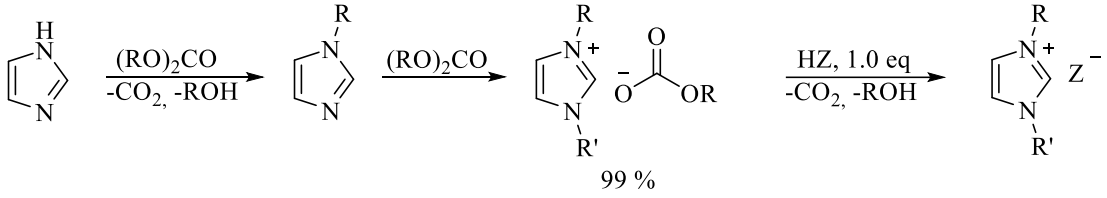


Схема 20. Карбонатный синтез ИЖ.

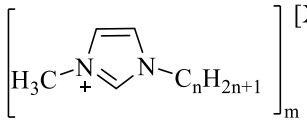
После формирования катионного центра посредством реакции алкилирования анион может быть заменен или модифицирован. Простейший способ замены – метатезис – хорошо подходит

для хлоридов и бромидов, так как соли, состоящие из этих анионов и катионов щелочных металлов, очень слабо растворимы в органических апротонных растворителях, а соли серебра – в воде и протонных растворителях. Так, в 1-децил-3-метилимидазолий бромиде анион может быть заменен на тиоцианат [169], персульфат [170], тетразолинид [171], дицианимид [172], нитрат [173], перхлорат [174], перренат [175], гексафторфосфат [149], тетрафторборат [176] и многие другие.

Метатезисом был получен ряд ионных жидкостей с анионами (R), (S), и (R,S)-миндальных кислот. На первом этапе проводилась сборка катионного центра реакцией 1-метил-4-гидроксипиперидина с бромалканами различной длины, при этом наблюдался рост селективности в сторону *транс*-изомера формируемого катиона по мере удлинения алкильного фрагмента. Затем проводилась реакция метатезиса с калиевыми солями соответствующих кислот. Удлинение алкильного фрагмента приводило к изменению не только плотности, но и поверхностной активности, растворимости и показателя преломления, в то время как хиральная форма аниона внесла вклад в изменение удельного вращения. Наибольший вклад в антимикробную активность вносит длина алкильного фрагмента, при этом наиболее активными против всех бактерий и грибков оказались ИЖ с анионами (R)-миндальной кислоты.

Метатезис является удобным инструментом для лиофилизации активных фармацевтических ингредиентов с кислотными группами при помощи липофильных четвертичных аммонийных или имидазолиевых катионов. Таким способом были лиофилизированы толфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, диклофенак и ибупрофен [177]. Растворимость в жирах при этом увеличивалась в 4-10 раз по сравнению с чистыми кислотами. Для понижения температуры плавления наиболее эффективен катион с двумя длинными линейными радикалами: дидецилдиметиламмоний, а также бензалконий.

Галоидные анионы в длинноцепочечных апротонных ионных жидкостях могут быть включены в состав комплексов металлов с сохранением соответствующего противоиона. Анион 1-децил-3-метилимидазолия хлорида может быть вовлечен в образование комплексов с хлоридами меди(II) (Рисунок 4) [178] , железа(III) [179], церия(III) [180], кобальта (II и III) и никеля(II). Известны также ИЖ, где анионами выступают три- и гексафторацетилацетонатные комплексы кобальта(II), меди(II) никеля(II) и марганца(II) (Рисунок 5) [181]. Все описанные реакции комплексообразования проводятся при комнатной температуре или слабом нагреве (до 35 °C). Только в случае хлорида железа(III) требуется нагрев до 80 °C. В качестве растворителей для проведения реакции используется ацетон, ацетонитрил [181] или метанол [178].



n=8, 10, 12, 14, 16 или 18
m=1, X=AgY_2
m=2, X=CuY_4
Y=Cl или Br

Рисунок 4. Примеры ИЖ с галогенидными металлокомплексными анионами.

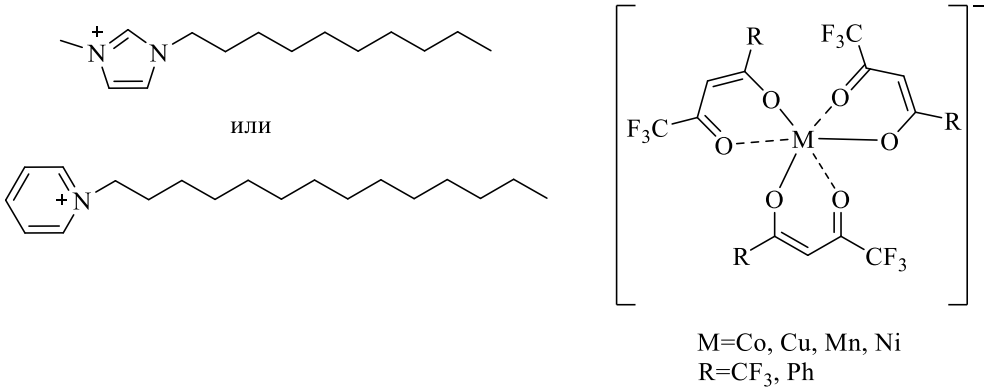


Рисунок 5. Примеры ИЖ с металлокомплексными анионами.

Современной альтернативой метатезису в замене анионов апротонных ИЖ является применение анионообменных смол. Использование анионитов снимает ограничения, присущие метатезису: низкую растворимость солей натрия и лития в органических средах и необходимость использовать галогенидные ионные жидкости в качестве прекурсоров. Кроме того, анионообменная хроматография позволяет получать ионные жидкости без следов солей металлов, которые могут влиять на физико-химические свойства. Реакция ионного обмена на анионообменной смоле может проводиться как в полярных протонных растворителях – воде или метаноле (для гидрофильных ИЖ), – так и в апротонных средах: чистом ацетонитриле или смеси с метанолом (для гидрофобных ИЖ), что делает данный метод универсальным (Схема 21) [182]. Для солей 1-децил-3-метилимидазолия описаны следующие реакции обмена на анионообменной смоле: замена хлорида на анион ибупрофена (Схема 21) [182], бромида – на вольфрамат [183] и анион тауриновой кислоты [184]. Однако серьезным недостатком данного метода является необходимость использования многократного избытка соответствующей кислоты для перевода анионообменной смолы в соответствующую аниону форму.

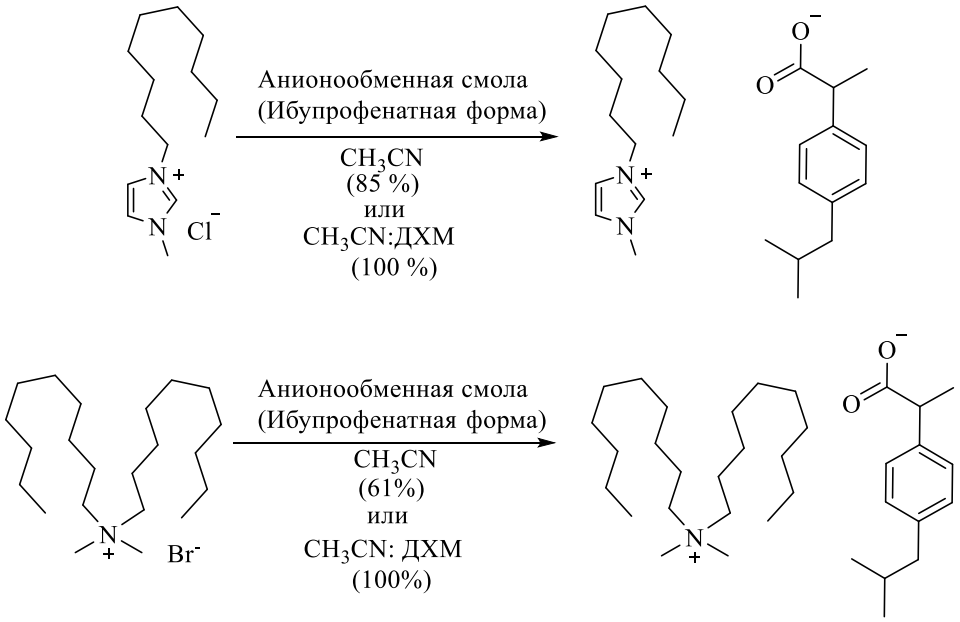


Схема 21. Замена анионов с использованием анионообменной смолы.

Для введения анионов дорогостоящих кислот предпочтительно использовать замену исходных анионов ИЖ на гидроксид и последующую нейтрализацию. Такой подход позволяет количественно получать ионные жидкости с анионами кислот, которые не могут быть введены другими методами. Для 1-децил-3-метилимидазолия этим методом были получены соли адамантан-содержащих кислот (Схема 22) [185], пропионат [185], циннамат [186], аскорбат (Схема 23) [187], холистеринфталат [188], ибупрофенат [182], соли жирных кислот (пальмитиновой, миристиновой, стеариновой [189]).

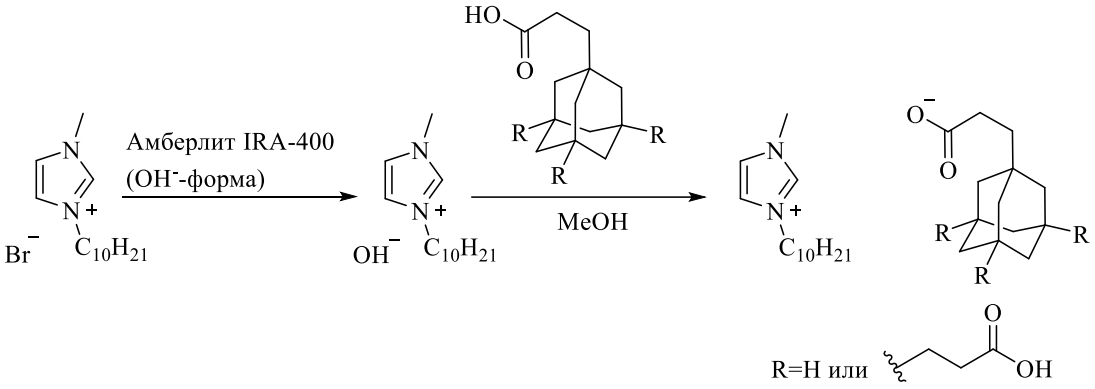


Схема 22. Синтез адамантановых ИЖ по реакции нейтрализации.

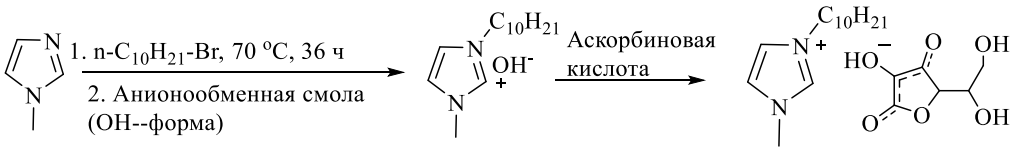


Схема 23. Синтез ИЖ с анионом аскорбиновой кислоты по реакции нейтрализации.

Путем нейтрализации гидроксид-аниона соответствующей кислотой были получены соли 1-гексадецил-3-метилимидазолия с анионами сульфадиазина, сульфометоксазола и фосфомицина. Полученные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для грамположительных и грамотрицательных бактерий были близки к значениям МИК 1-гексадецил-3-метилимидазолий хлорида и заметно превосходили значения для натриевых солей соответствующих кислот (Схема 24) [190].

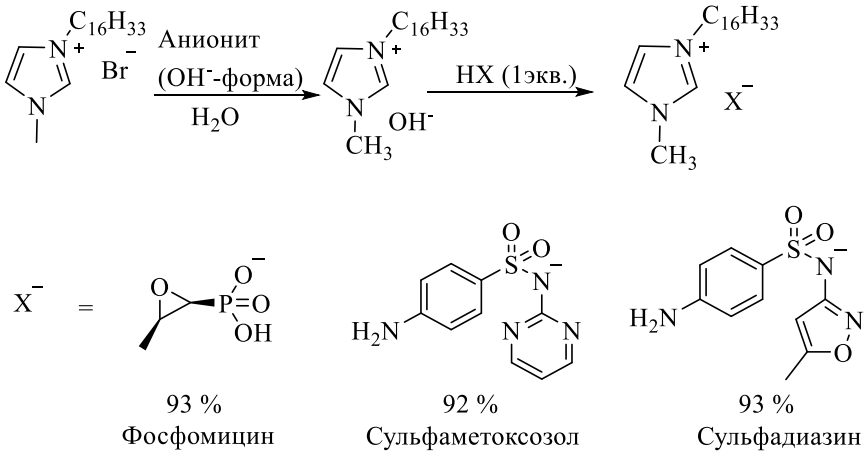


Схема 24. Синтез ИЖ с активными фармацевтическими ингредиентами в анионах.

Помимо ИЖ с длинными алкильными цепями непосредственно у катионного центра, синтезирован ряд функционализированных ИЖ, в которых углеводородный фрагмент, полученный из жирной кислоты, отделен от катионного центра линкером и функциональной группой. В одном из примеров получали протонные [191] и апротонные [192] ИЖ, включающие фрагмент жирной кислоты в виде простого эфира (Схема 25). Протонные ионные жидкости синтезировали из коммерчески доступного 1-алкоксиметилимидазола и молочной кислоты. Данные соединения были испытаны в качестве антимикробных агентов. Антимикробная активность полученных лактатов с длинными алифатическими цепями в структуре катионов сопоставима с активностью бензалкония хлорида относительно некоторых микроорганизмов, однако антимикробное действие оказалось заметно слабее. Апротонные ионные жидкости были получены путем алкилирования 1-алкилимидазолов простыми хлорметиловыми эфирами, содержащими длинные линейные углеводородные фрагменты, при комнатной температуре без растворителя. Анион в полученных хлоридах был в дальнейшем заменен по реакции метатезиса в воде или метаноле на гексафторфосфат и тетрафторборат. Испытания полученных соединений в качестве антимикробных агентов показали, что наиболее активным против грамположительных и грамотрицательных бактерий оказался катион, включающий алифатический фрагмент C_{12}, а наиболее активным против грибков - катион с алифатической цепью C_{16}, однако их активность в несколько раз ниже активности бензалконий хлорида [84]. Было также показано, что противогрибковая активность монотонно возрастает по мере увеличения длины алифатического радикала. Полученные ионные жидкости были испытаны в качестве антистатического покрытия для поверхностей. Соединения, содержащие алифатические фрагменты $C_{10}H_{21}$ и $C_{11}H_{23}$ в сочетании с тетрафторборат-анионами, показали очень хорошую способность рассеивать электростатические заряды. В случае с гексафторфосфат-анионом хорошие результаты были получены только для ионной жидкости, обладавшей гексильным радикалом в 3-м положении гетероароматического кольца.

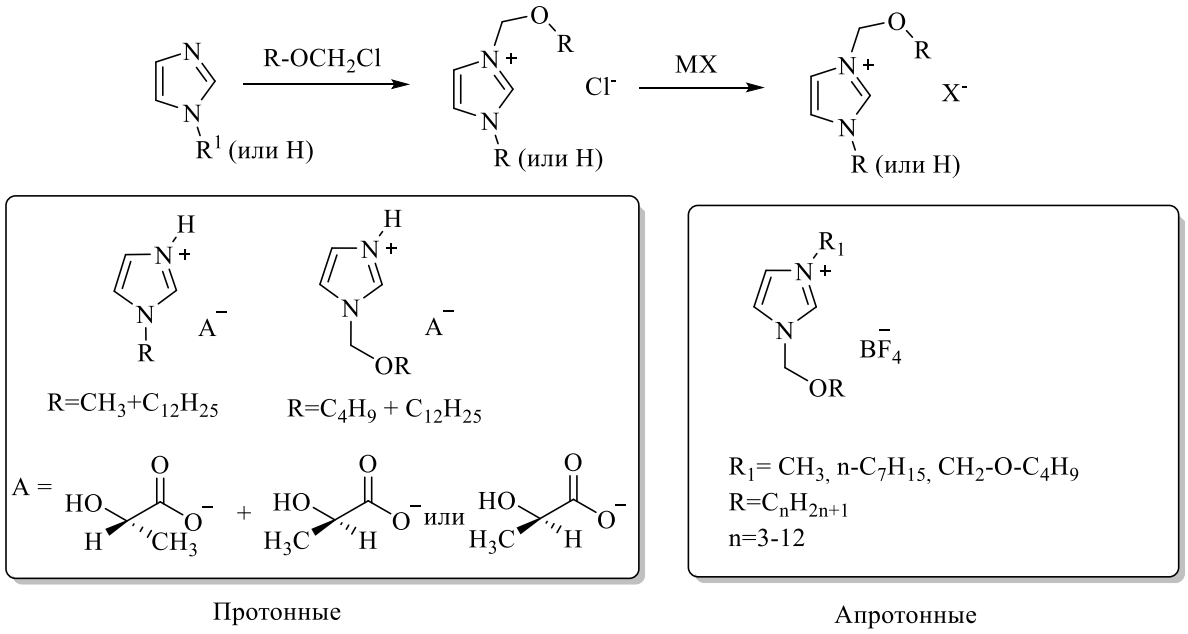


Схема 25. ИЖ с простыми эфирами жирных спиртов в катионе.

Для получения амид-функционализированных ионных жидкостей был осуществлен двухстадийный синтез: на первом этапе из бромацетилбромида и соответствующего жирного амина получали алкилирующий агент, а на следующем этапе им алкилировали пиридин и 1-метилимидазол. Включение амидной группы в боковую цепь заметно повысило стабильность ионных жидкостей по сравнению с нефункционализированными аналогами и понизило их ККМ в водных растворах. Замечена тенденция роста склонности к самоагрегации ИЖ по мере удлинения боковой цепи. Катионы пиридиния, содержащие более 10 атомов углерода в алифатической цепи амида, проявили хорошую антимикробную и противогрибковую активность (Схема 26) [82]. Аналогично были синтезированы пиридиниевые ионные жидкости с хлорид-анионом, содержащие в катионе сложноэфирную или амидную группу, полученную из жирного спирта (или амина) и хлорангидрида соответствующей галоидной кислоты (уксусной и пропионовой). В данной работе помимо антимикробной активности большое внимание уделено вопросам стабильности полученных соединений в водных растворах и вопросам деградации в рамках концепции мягких антимикробных агентов [193]. Также введение сложноэфирной группы в катион пиридиниевой или имидазолиевой ионной жидкости приводит к заметному росту фунгицидной активности, но снижает термическую стабильность по сравнению с нефункционализированными аналогами [194].

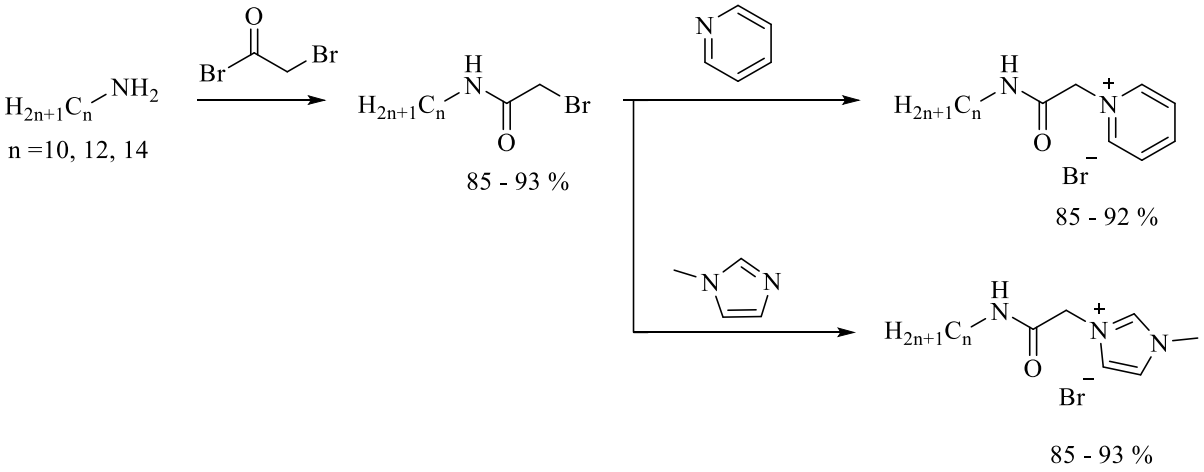


Схема 26. Схема синтеза ИЖ из аминов жирных кислот.

Сочетанием жирного спирта с различными аминокислотами были получены протонные ионные жидкости для лиофилизации слабокислых активных фармацевтических ингредиентов (Схема 27) [195]. Исследование проводили на примере ионных жидкостей, содержащих протонированную форму децилового эфира аланина и фенилаланина в катионе и анион толфемановой кислоты. Для сравнения лиофилизирующих свойств и биологической активности была использована ИЖ с нефункционализированным катионом дециламмония, полученная метатезисом между хлоридом дециламмония и толфематом натрия. В отличие от большинства катионных липофильных противоионов, обладающих токсичностью, катионные центры предложенного авторами строения содержат легко расщепляемую связь, что приводит к деградации катиона в условиях кишечника до безопасного жирного спирта и соответствующей аминокислоты.

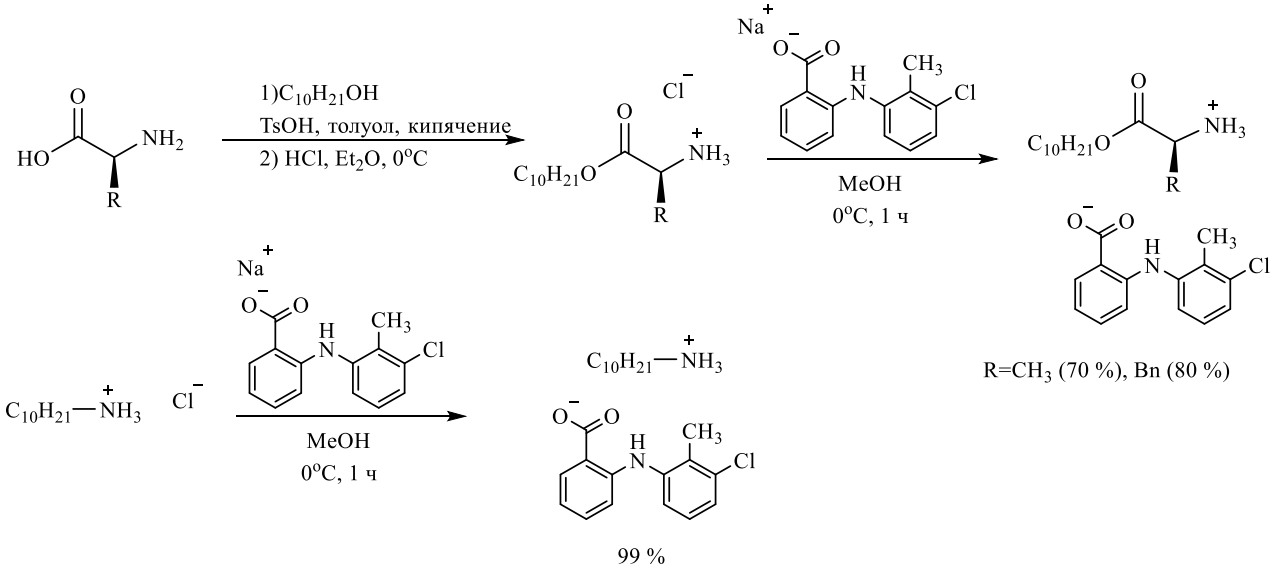


Схема 27. Синтез ИЖ с активным фармацевтическим ингредиентом в анионе из жирного спирта и амина.

Для синтеза ряда карбонат-функционализированных ионных жидкостей применялся метод постмодификации катиона (Схема 28) [196]. 1-(2-гидроксиэтил)-3-метилимидазолий хлорид вводили в реакцию с коммерчески доступными децил- и додецилхлорформиатом в присутствии *N*,*N*-диметиламинопиридина(ДМАП) и пиридина. Для синтеза ИЖ с более длинным алкильным фрагментом был проведен двухстадийный синтез без промежуточного выделения продуктов. На первом этапе проводили реакцию обмена между дифенилкарбонатом и *н*-тетрадецидиловым спиртом в присутствии триэтиламина в течение 8 ч при 80 °С в инертной атмосфере, после чего в реакционную смесь вводили 1-(2-гидроксиэтил)-3-метилимидазолий хлорид и выдерживали ещё 12 часов в аналогичных условиях. Термическая стабильность полученных соединений сопоставима с нефункционализированными аналогами. Как и для большинства катионных ПАВ, по мере удлинения алифатического радикала наблюдается снижение критической концентрации мицеллообразования. Введение карбоната в алкильную цепь способствует адсорбции на границе раздела воздух-вода и самоагрегации в объеме раствора. ИЖ, функционализированные карбонатом, проявляют более высокую склонность к агрегации и образованию мицелл в диапазоне концентраций в 3-5 раз более низком, чем нефункционализированные ИЖ. Значения ККМ карбонат-функционализированных ИЖ сходны со значениями аналогов, содержащих сложноэфирный фрагмент, и немного ниже, чем у амид-модифицированных гомологов. ИЖ, функционализированные карбонатом, обладают широким спектром антимикробной активности. Биологическая активность ИЖ возрастает с ростом гидрофобности молекулы. Против грамотрицательных бактерий наиболее эффективными оказались ИЖ с радикалом C_{12}, а против грамположительных бактерий и грибов – с радикалом C_{14}. В целом введение карбонатной функциональной группы положительно влияет на противомикробную активность по сравнению с нефункционализированными аналогами.

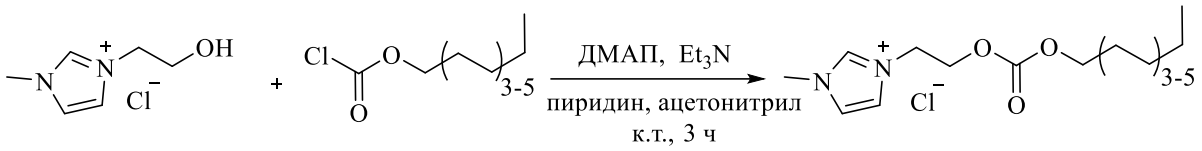


Схема 28. Синтез ИЖ, содержащих карбонатный фрагмент.

Возможность включения длинного алифатического фрагмента жирной кислоты в анион без сохранения карбоксильной группы продемонстрирована для гораздо меньшего числа соединений. Как правило, такие структурные фрагменты включают в анионы на основе сульфата, например, лаурилсульфат. Введение длинного углеводородного фрагмента позволяет сохранить лиофильные и поверхностно-активные свойства жирных кислот, а замена карбоксильной группы на сульфатную позволяет избавиться от множества ограничений, связанных с низкими значениями констант диссоциаций, присущими алифатическим карбоновым кислотам. Для растворения слабоосновных лекарственных ингредиентов в составах на основе липидов

используют метатезис с целью получения протонных АФИ-ИЖ. Гидрохлорид аминосодержащего лекарственного вещества вводят в реакцию с алкилсульфатом натрия в среде метанола или смеси хлористый метилен – вода 1:1. Выделяющийся в ходе реакции хлорид натрия удаляют водной экстракцией или многократным перерастворением в полярных апротонных растворителях. По такой методике были лиофилизированы циннаризин [197], амлодипин [198], фексофенадин [198], люмефантрин [197; 199]. Альтернативная методика метатезиса предложена для циннаризина [16] и галофарина [16], реакция проводится с алкилсульфатом аммония при более жестких условиях: кипячение в хлороформе в течение двух дней. На примере люмефантрина [197] было установлено, что укорочение алифатической цепи приводило к повышению температуры плавления, а удлинение - к снижению растворимости [197]. В виде липофильного комплекса возможно введение значительно больших количеств лекарственного средства. Однако для снижения температуры плавления и улучшения растворимости предпочтительно использовать более разветвленные анионы, например, докузат.

Описана попытка применения катионных 3-метилимидазолиевых и четвертичных аммонийных ИЖ с додецильным радикалом для чрескожного переноса антигенного белка и иммуномодулятора, однако неионогенные поверхностные вещества в данном случае показали большую эффективность [200].

1.4.3. Прямое введение жирных кислот в структуру ИЖ

Прямое встраивание жирных кислот в катионы ИЖ мало изучено в настоящее время. При включении жирной кислоты без потери карбоксильной группы формируется сложноэфирная или амидная связь, которая может рассматриваться как «слабое звено» при гидролизе, биодеградации и при воздействии высоких температур.

Традиционные антимикробные агенты, получаемые значительной структурной модификацией жирных кислот, такие как хлорид цетилпиридиния и хлорид бензалкония, проявляют высокую антимикробную активность, но при этом высокая цитотоксичность в сочетании с отсутствием путей биодеградации делает их потенциально опасными для экологии. Поэтому в 1980-х годах в рамках программы «космические биотехнологии» была начата разработка препаратов, обладающих высокой антимикробной активностью и безопасных при длительном многократном применении - мягких антимикробных агентов (МАА) [201; 202] Такие соединения должны обладать способностью к биодеградации до нетоксичных фрагментов, предотвращающей их накопление в организме и окружающей среде.

Самыми простыми в плане синтеза и строения небиоразлагаемыми антисептиками являются четвертичные аммонийные соли с длинным алифатическим радикалом. Считается, что углеводородный фрагмент отвечает за бактерицидную функцию (внедрение, связывание и разупорядочение мембраны клетки) и поверхностную активность, а катионный центр

обеспечивает растворимость в водных средах. Обязательным условием способности к деградации является наличие «слабого звена» (сложноэфирной или амидной группы) в алифатическом фрагменте. Расщепление этого участка катиона позволяет высвободить жирную кислоту, спирт или амин, а также низкотоксичный катионный фрагмент. Именно такой тип связывания реализуется при присоединении жирных кислот к катионному центру ИЖ без значительных структурных изменений.

В литературе описан гидролиз и антимикробная активность МАА на основе сложных эфиров бетаина и жирных спиртов [203; 204]. Также описаны аналоги с катионами 3-метилимидазолия, пиридиния, холиния и хинуклидиния [205]. В результате расщепления таких антимикробных агентов образуются жирные спирты и аналог бетаина. Хорошую склонность к ферментативному гидролизу показали сложные эфиры жирных кислот и холина [206]. Мягкие ионные антисептики на основе четвертичных аммониевых [207] и фосфониевых [208] солей были предложены сравнительно недавно.

Описаны ионные жидкости с пиридиниевым или четвертичным аммонийным катионными центрами, содержащие сложные эфиры жирных кислот, отделенные от катионного центра метиленовым, этиленовым или пропиленовым линкером (Схема 29) [193]. Соединения такого строения были получены методом постмодификации катиона: сначала происходило формирование катионного центра по реакции алкилирования третичного алифатического амина или пиридина галоидным спиртом, после чего получали сложный эфир взаимодействием спирта с хлорангидридом соответствующей жирной кислоты при кипячении в хлористом метилене в течение ночи. Амиды же, напротив, получали последовательной сшивкой жирной кислоты и линкера реакцией хлорангидрида жирной кислоты с соответствующим амином, а на следующем этапе проводилось формирование катионного центра реакцией полученного алкилирующего агента с пиридином. Полученные соединения охарактеризованы авторами как «мягкие антимикробные агенты». Их антимикробная активность несколько ниже, чем у коммерчески доступных цетилпиридиния или бензалконий хлорида, однако склонность к биодеградации позволяет существенно снизить нагрузку на окружающую среду.

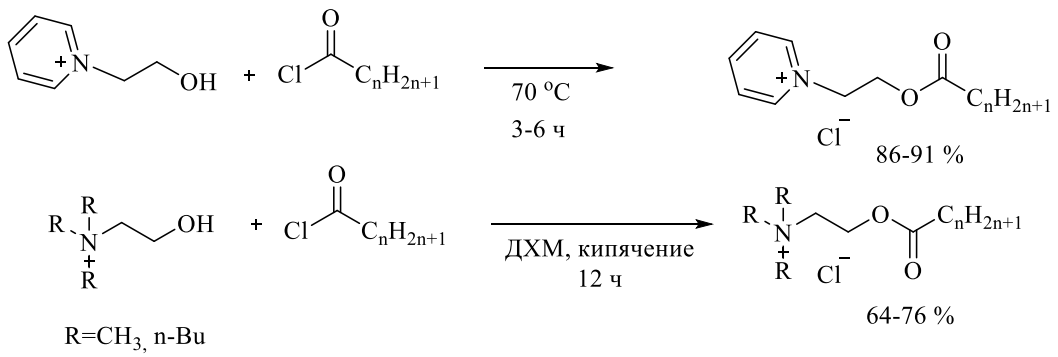


Схема 29. Синтез ИЖ, включающий инкорпорирование эфиров жирных кислот в катионный центр.

Систематический анализ влияния длины алифатического радикала, природы катионного центра, длины линкера и типа соединяющей группы на антимикробную, противовирусную активность, скорость гидролиза был проведен на примере 21 соединения [193]. Лучшую антимикробную активность продемонстрировали сложные эфиры жирных кислот с триметиленовым и этиленовым линкерами, присоединенным к пиридиниевому и тетраалкиламмониевому катионым центрам. Заметную активность также проявили некоторые соли, включающие амиды жирных кислот и амиды, полученные из жирных аминов. Наибольшую противовирусную активность продемонстрировали соли, в которых катионы тетраэтиламмония, тетрабутилфосфония или пиридиния были присоединены к сложному эфиру жирной кислоты этиленовым линкером.

Скорость гидролиза катионов ИЖ зависит от функциональной группы, связывающей жирную кислоту с линкером, и длины линкера. Наименее склонны к гидролизу амиды жирных кислот при любых катионных центрах, а также сложные эфиры жирных кислот, находящиеся на максимальном удалении от катионного центра [193; 209].

Введение жирных кислот в ИЖ в качестве анионов распространено значительно шире, чем инкорпорирование в катионы.

Синтез протонных жидкостей с анионами жирных кислот возможен прямым протонированием амина соответствующей кислотой. Простейшим примером такого синтеза можно считать получение олеата этиламина из эквимолярных количеств соответствующей кислоты и основания. Изучение мицеллярных свойств показало большую стабильность мицелл и их меньшую чувствительность к pH среды по сравнению с олеиновой кислотой (Схема 30) [210].

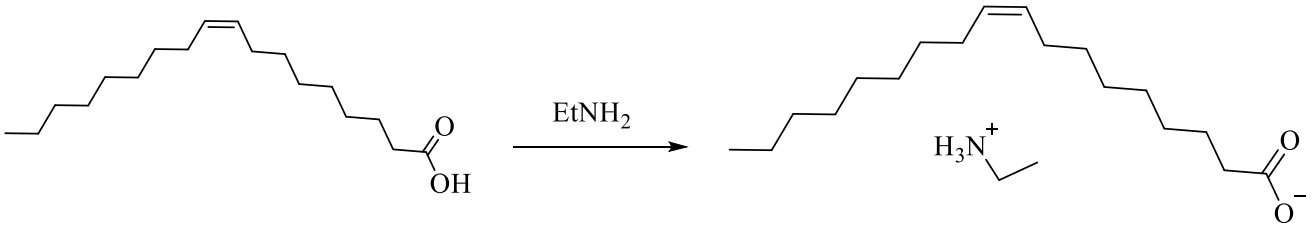


Схема 30. Синтез ионной жидкости с олеатным анионом по реакции протонирования.

Ионные жидкости, содержащие протонированные формы этиловых эфиров аминокислот и анионы линолевой и олеиновой кислот, были синтезированы путем нагревания эквимолярных количеств соответствующих кислоты и основания при 40 °C в течение 2 часов (Схема 31) [211]. Полученные ионные жидкости были успешно опробованы в чрескожной доставке ибупрофена и

пептидного лекарственного средства. Данные ИЖ проявили прекрасную растворимость в алифатических углеводородах, ДМСО и эмульгаторе span-20.

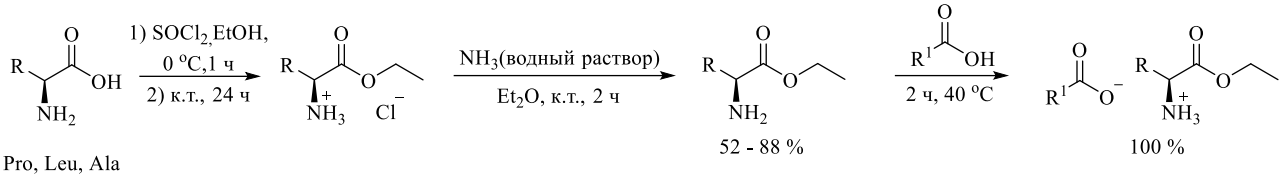


Схема 31. Синтез ИЖ с анионами жирных кислот по реакции протонирования этиловых эфиров аминокислот.

По аналогичной методике были получены протонные фосфиниевые соли [212]. Смесь триоктилфосфина и жирной кислоты (олеиновой, капроновой, каприловой или каприновой) выдерживали в инертной атмосфере при 80 °С в течение ночи. Полученные ионные жидкости были исследованы в качестве присадок для синтетического масла ПЭГ-200 для снижения коэффициента трения и износа. Ионные жидкости с наибольшей длиной алифатического фрагмента в анионе показали лучшие трибологические характеристики, чем более короткоцепочечные аналоги. Поэлементное картирование изношенных поверхностей подтвердило теорию об образовании тонкой граничной пленки, которая повысила трибологические характеристики.

Протонные гуанидиниевые ионные жидкости с анионами жирных кислот также получают реакцией нейтрализации [213]. 1,1,3,3-тетраметилгуанидин реагирует с жирными кислотами в этаноле при комнатной температуре за 2 часа. Добавки гуанидиниевых ионных жидкостей в минеральное масло в концентрации 1 % в случае анионов насыщенных кислот приводили к снижению коэффициента трения на 43 %. Более эффективными оказались добавки ИЖ с большим числом метиленовых звеньев в анионе, при этом наличие ненасыщенных связей в остатках жирных кислот заметно снижает их эффективность.

Наиболее распространенным методом получения четвертичных аммонийных ионных жидкостей с анионами жирных кислот является метатезис. Для проведения реакции в водном растворе смешивают катионный предшественник с галогенид-анионом, например, *трет*-бутиламмоний бромид и натриевую соль соответствующей жирной кислоты, и перемешивают при комнатной температуре от 8 до 48 часов. Затем полученную ионную жидкость экстрагируют хлористым метиленом, удаляют растворитель и следы воды в вакууме. Наибольший интерес подобные соединения вызывают с точки зрения использования в качестве присадок синтетических масел, используемых для снижения трения.

Анализ трибологических характеристик стеарата, олеата и линолята тетрабутиламмония, полученных по реакции метатезиса, показал снижение качества образующегося покрытия по мере увеличения числа ненасыщенных углерод-углеродных связей в анионе [214]. При этом

включение любой из предложенных ионных жидкостей в состав смазки заметно улучшало ее характеристики из-за более быстрого взаимодействия с поверхностью стали отрицательно заряженных ионов по сравнению с незаряженными сложными эфирами. Включение двойных связей в кислотный остаток приводит к ухудшению вандерваальсовых взаимодействий и, следовательно, к разрыхлению плёнки, образующейся на поверхности металла при трибонапряжении. Уменьшение длины кислотного фрагмента в анионе также приводит к ослаблению взаимодействия между алкильными цепями и, соответственно, снижению прочности пленки [215].

Для четвертичных аммонийных ионных жидкостей с анионами жирных кислот было исследовано влияние длины и числа алифатических цепей в катионе на их физико-химические и трибологические свойства [216]. Исследования кинематической вязкости показали, что изменение длины алифатических цепей в катионах и анионах работает противонаправленно: увеличение длины алифатической цепи в катионах приводит к росту кинематической вязкости, а в анионе – наоборот, к снижению, однако анионная цепь вносит более существенный вклад в данную характеристику. Исследование проводилось на ионных жидкостях, содержащих катионы трибутилметиламмония, тетрабутиламмония, триоктилметиламмония и тетраоктиламмония, а набор анионов был представлен остатками октиловой, децилловой и гексадецилловой кислот. Дополнительно была показана низкая коррозионная активность ионных жидкостей на основе жирных кислот по сравнению с галоидными и бис(трифторметил)сульфонилимидными. Ионные жидкости с катионом триоктилметиламмония и анионами октиловой, додецилловой и гексадецилловой жирных кислот показали высокую стабильность 2 %, 1 % и 0.5 % смесей с базовой смазкой в течение 14 дней [217]. Введение добавок незначительно изменяло вязкость и плотность исходного масла. Добавка ионной жидкости с октаноатным анионом в концентрации 2 % снижала коэффициент трения на 4 % при комнатной температуре, однако при повышении температуры до 100 °C эффективность присадок падала, а ионная жидкость с анионом додецилловой кислоты начинала увеличивать коэффициент трения базового масла. Токсичность соединений данного ряда возрастает по мере увеличения длины углеводородного фрагмента жирной кислоты, а склонность к биодеградации проявляет обратную зависимость [218]. Аналогичная тенденция наблюдается для ионных жидкостей с катионом тетрагексиламмония и анионами октиловой и гексадецилловой кислот, при этом термическая стабильность более длинноцепочечной ионной жидкости оказалась выше [219]. Применение ионных жидкостей на основе триоктилметиламмония с анионами капроновой, стеариновой и олеиновой кислот в качестве смазки в неразбавленном виде показало, что данные жидкости способны приводить к коррозии на поверхности бронзы, в то время как на поверхностях стали, алюминия, чугуна и карбида вольфрама не были замечены какие-либо изменения [220]. Изучение смачивания на этих

поверхностях показало, что ионные жидкости с анионами коротких жирных кислот (гексиловой и октиловой) имеют наиболее низкое поверхностное натяжение при комнатной температуре; стеарат триоктилметиламмония продемонстрировал самое высокое значение краевого угла смачивания и поверхностного натяжения [221]. Исследование поверхностной активности в водных растворах и на границе раздела вода – нефть показало предпочтительность короткоцепочечных анионов для снижения поверхностной энергии. При этом такие детергенты оказались слабо восприимчивы как к повышенной температуре, так и к повышению ионной силы водного раствора [222]. На основе ионных жидкостей с катионом триоктилметиламмония и анионами лауриновой, декановой и пальмитиновой кислот была разработана схема реакции и разделения Sm(III) и Co(II) [88].

Реакцией метатезиса были получены ионные жидкости с бисфосфониевыми катионами и анионами капроновой и олеиновой кислот [223]. Добавление ионных жидкостей увеличило смачиваемость стальной поверхности. Данные ионные жидкости повысили теплопроводность воды на 63 % в концентрации 2 %, а также снизили трение и износ. Изучение следов износа показало образование тонкой пленки ИЖ на поверхности металла.

По реакции метатезиса между олеатом натрия и гидрохлоридом ранитидина в растворе метанола был получен олеат ранитидина (Схема 32) [198], представляющий собой жидкость при комнатной температуре. Введение аниона олеиновой кислоты позволило улучшить растворимость ранитидина в триглицеридах со средней длиной цепи более чем в 50 раз, а в линолеате глицерина – в 2 раза.

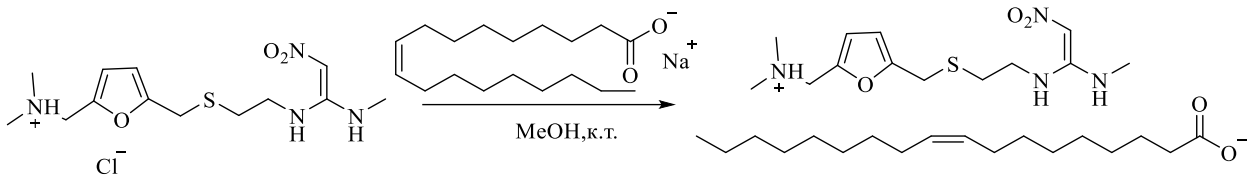


Схема 32. Синтез олеата ранитидина по реакции метатезиса.

Реакцией метатезиса между гидрохлоридом фармацевтически активного амина и натриевой солью жирной кислоты в метаноле [16] были получены олеат и стеарат циннаризина, а также олеат галофантрина. Последний продемонстрировал отличную растворимость в маслах и температуру плавления ниже комнатной. Однако наряду с этим было показано, что для растворения циннаризина в жировых средах предпочтительно использовать длинноцепочечные алкилсульфаты.

Ионные жидкости с катионами тетраоктиламмония и триоктилметиламмония с анионами олеиновой и стеариновой кислот также были получены из хлоридного катионного предшественника и натриевых солей соответствующих кислот [224]. Полученные соединения проявили высокую эффективность в экстракции тяжелых металлов из водной фазы. По

аналогичной методике был получен олеат тетраоктилфосфина, который продемонстрировал хорошие экстракционные свойства по извлечению металлов из хлоридных сред [225; 226]. Однако в случае фосфониевой ионной жидкости оптимальный pH для извлечения переходных и редкоземельных металлов существенно отличается, что позволяет производить не только экстракцию, но и разделение металлов.

Включение аниона жирной кислоты в апротонную ионную жидкость возможно через реакцию нейтрализации. В одной из работ для получения ионной жидкости с гидроксид-анионом авторы проводили реакцию метатезиса между хлоридом холина и избытком оксида серебра в водной среде. Полученный гидроксид холина в среде метанола нейтрализовали эквимолярным количеством соответствующей жирной кислоты. По подобной схеме были получены ионные жидкости с анионами олеиновой, линолевой, эруковой [227] (Схема 33), капроновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой [228] кислот. Описанные соединения были использованы для образования мицелл и чрескожной доставки лекарств. Холиниевые ионные жидкости с анионами жирных кислот показали способность к образованию устойчивых мицелл, включающих в себя водорастворимые антигенные пептиды. Лучшие результаты для чрескожной доставки с точки зрения цитотоксичности и усиления проникновения через кожу показала ионная жидкость с анионом олеиновой кислоты. Также полученные соединения были испытаны в качестве поверхностно-активных веществ [229]. Значения ККМ жирнокислых ИЖ на основе холина были заметно ниже, чем у традиционных ПАВ из-за присутствия длинных гидрофобных цепей и менее гидратируемого катиона. Кроме того, полученные соединения обладают низкой токсичностью. Холиновые ионные жидкости были испытаны для экстракции биомассы [230]. Стеарат холина показал прекрасные экстракционные способности при извлечении фенилаланина, триптофана и кофеина из водных сред.

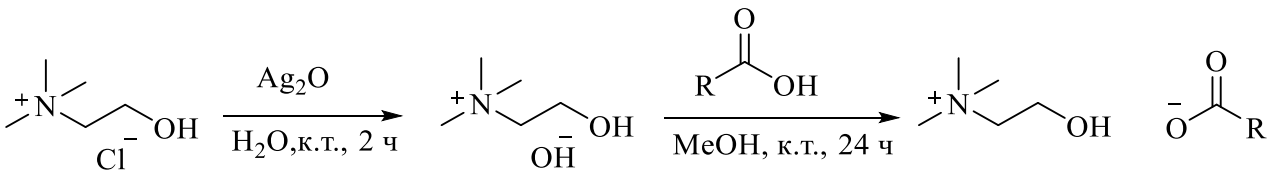


Схема 33. Синтез ИЖ с анионами жирных кислот по реакции нейтрализации.

Реакцией нейтрализации гидроксида тетрабутиламмония были получены ионные жидкости с олеатными и линолеатными анионами [231]. Полученные соединения проявили невысокую антимикробную активность против грамположительных бактерий, а их взаимодействие с бычьим сывороточным альбумином привело к денатурации белка.

Взаимодействием гидроксидов тетрабутилфосфония и этилтрибутилфосфония с соответствующими кислотами были получены ионные жидкости с различной длиной алифатической цепи в анионе [232]. Соединения со стеаратным анионом и асимметричным

катионом проявили высокую растворяющую способность и хорошую селективность при растворении газообразных углеводородов.

Для синтеза ионных жидкостей, содержащих катион на основе фосфатидилхолина и анионы жирных кислот, был предложен трехстадийный метод синтеза. Он включает алкилирование исходного 2-димиристоилглицеро-3-этилфосфатидилхолина этил(трифторметил)сульфонатом на первой стадии, замену аниона на хлорид в условиях экстракции 0.2 Н раствором соляной кислоты и последующее вытеснение хлороводорода из раствора хлорида при реакции полученного хлорида с эквимолярным количеством жирной кислоты. Таким путем были получены соли стеариновой, олеиновой, линолевой кислот (Схема 34) [233]. Для полученных соединений была определена растворимость в наиболее распространенных органических растворителях, а также проведен тест на раздражение кожи. Позднее этот же набор соединений был опробован для чрескожной доставки и инкапсулирования гидрофильного пептида в масляной среде. В чрескожной доставке наилучшие результаты показала ионная жидкость с анионом линолевой кислоты из-за её способности образовывать термодинамически стабильную лекарственную форму с максимальным извлечением лекарственного средства [234].

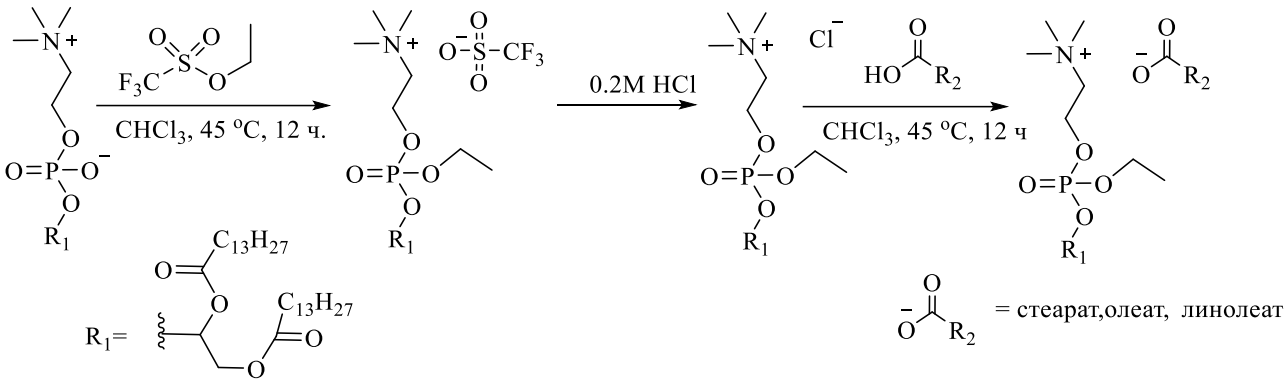


Схема 34. Схема синтеза ИЖ на основе фосфатидилхолина.

В большинстве случаев включение жирных кислот в ионные жидкости в качестве анионов происходит путём депротонирования кислоты. В одной из работ жирные кислоты присутствуют в анионах ИЖ в виде сложных эфиров (Схема 35) [235]. На первом этапе жирную кислоту вводят в реакцию с 2-метилоксираном в присутствии триэтиламина в толуоле при 60 ºС и выдерживают в течение 8 часов. Затем в реакционную смесь вводят диметилфосфит и выдерживают при 120 °С до прекращения выделения метанола. На последнем этапе для нейтрализации в реакционную смесь вводят четвертичную аммонийную соль с гидроксид-анионом и выдерживают 4 часа при 70 ºС. Продукт выделяют фильтрацией и перегонкой в вакууме. Полученные ионные жидкости были испытаны в качестве присадок к рафинированному растительному и минеральному маслам: они продемонстрировали отличные трибологические характеристики при низком объеме износа в эталонных базовых маслах, а присадка с длинной углеродной цепью и малой полярностью не

способствовала улучшению противоизносных свойств. Было показано, что на следах износа формируется защитный слой фосфатов, что объясняет снижение трения и хорошие противоизносные свойства.

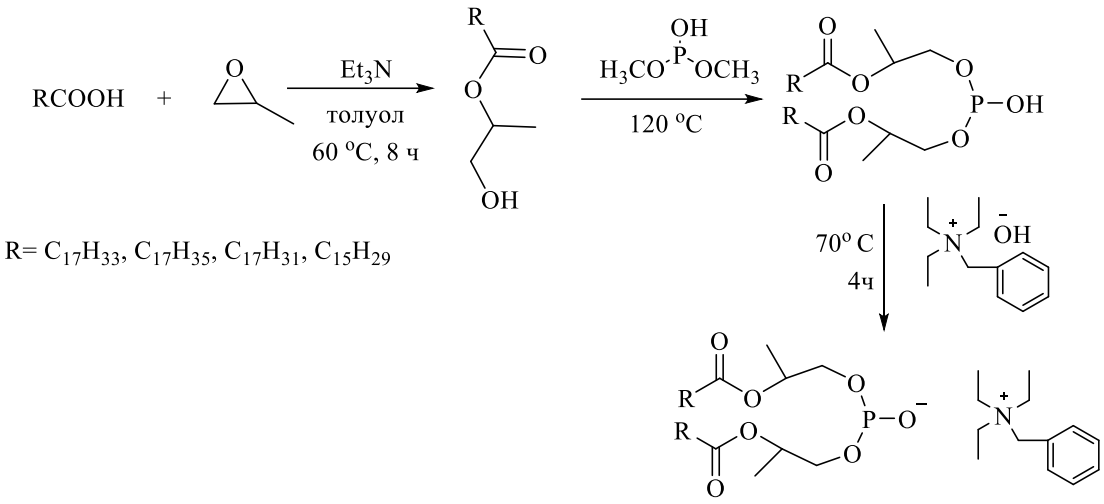


Схема 35. Синтез ИЖ, содержащей сложный эфир жирной кислоты в анионе.

1.5. Биологическая активность ионных жидкостей

Антимикробная активность

Антимикробная активность ионных жидкостей широко используется в современной медицине. Четвертичные аммониевые соединения, которые могут быть отнесены к ИЖ по физико-химическим свойствам, – хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния - широко применяются в качестве антисептиков широкого спектра действия, обладающих противовирусной и спермицидной активностью. Многие соли имидазолия, пиридиния, пирролидиния, пиперидиния и аммония подавляют рост патогенных и непатогенных бактерий и грибов [12; 81; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247]. Способность ИЖ к ингибированию роста различных микроорганизмов продемонстрировала большой потенциал ИЖ не только в медицине, но и в промышленности. Однако у высокая антибактериальная активность ИЖ может быть как преимуществом, так и недостатком: данное свойство чрезвычайно ценно для медицины, однако оно существенно снижает потенциал применения ИЖ в биотехнологии.

По причине высокой биологической активности ИЖ, для их использования биотехнологических процессах, включая ферментацию и биосинтез, требуется тщательная оценка цитотоксичности , поскольку выведение резистентных штаммов микроорганизмов потребовало бы значительных затрат времени[248; 249; 250; 251]. Так применение легкоплавких солей с катионами имидазолия недопустимо в производстве мясо-молочной продукции, поскольку их присутствие губительно для *Propionibacterium freudenreichii*, активно участвующей

в процессе созревания полутвёрдых сыров [252]. Для ингибирования *Clostridium sporogenes* - грамположительной бактерии, являющейся неотъемлемой частью нормальной микрофлоры кишечника человека, а также успешно применяемой для биологической сорбции урана из растворов солей, достаточно присутствия следовых количеств ИЖ с катионами пиридиния [253]. ИЖ с ацетат-анионами широко используются для предварительной обработки лигноцеллюлозной биомассы. Однако их применение может существенно снизить эффективность последующих биохимических стадий обработки, в том числе ферментативного гидролиза, так как на примере модельных микроорганизмов - дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* была показана тенденция к подавлению роста и снижению выработки этилового спирта [254]. Соли 1-этил-3-метилимидазолия с анионами уксусной и метилфосфиновой кислот в малых концентрациях способны вызывать метаболистический переход от дыхания к ферментации [255]; а в более высоких концентрациях - к ингибированию роста дрожжей [255; 256]. В настоящее время ведется активный поиск ценных микробных сообществ, толерантных к ИЖ [257].

Способность микроорганизмов развивать резистентность к активно применяемым лекарственным средствам вынуждает исследователей постоянно искать и испытывать новые соединения, обладающие антимикробной активностью. На примере сравнения активностей ампициллинсодержащих ИЖ с натриевой соли ампициллина был продемонстрирован большой потенциал использования АФИ-содержащих ИЖ в качестве антимикробных средств [258]. Например, хорошую антимикробную активность против планктонных и беспленочных микроорганизмов проявили соли 1-акил-3-метилимидазолия с галогенид-анионами [166; 260; 261]. Нефункционализированные ИЖ обладают эффективностью и против антибиотико-резистентных штаммов. В частности, что хлорида 1-гексадецил-3-метилимидазолия даже в малых концентрациях эффективно подавляет подавляют рост мультирезистентных штаммов *Candida tropicalis* – одного из распространенных возбудителей кандидоза.[259]. Аммониевые ИЖ с различными азолиевыми анионами являются эффективными антибактериальными и противогрибковыми веществами [262]. Против патогенов человека *Staphylococcus aureus,* способного вызывать гнойные процессы как на поверхности кожи, так и во внутренних органах, , *Salmonella typhi* – возбудителя брюшного тифа и *Vibrio cholera*- возбудителя холеры, были высоко активны гидроксиламмониевые ИЖ [263]. Дифосфониевые ИЖ, включающие шесть линейных алифатических заместителей при атомах фосфора и алифатические линкеры, содержащие 6 или 10 метиленовых звеньев, проявляли широкий спектр антимикробной активности против распространенных возбудителей болезней органов зрения: *P. aeruginosa, S. aureus, Escherichia coli, Candida albicans* [264]. Склонные к самоорганизации в наноструктуры ИЖ, содержащие в структуре триариламины, связанные с гексаметиленовыми линкерами с

одним или несколькими фосфониевыми катионными центрами, продемонстрировали высокую активность против грамположительных бактерий, [265].

Однако, применение антимикробных агентов на основе ИЖ не является панацеей. Предположительно, повсеместное применение приведет к появлению резистентных штаммов микроорганизмов, что ранее наблюдалось для традиционных антимикробных средств. Например, 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфат индуцирует экспрессию генов устойчивости к антибиотикам у пресноводных бактерий [266]. На экспрессию генов, участвующих в метаболизме *Aspergillus nidulans* оказывают заметное влияние хлориды холина и 1-этил-3-метилимидазолия [267].

Предположительно, основой высокой антимикробная активности ИЖ является взаимодействием катионов с клеточной мембраной [249; 268; 269; 270]. Так, галогениды алкилтрибутилфосфония, содержащие длинные неразветвленные углеводородные радикалы, вызывают существенные повреждения конидиоспор *A. nidulans* [271]. Токсичность апротонных имидазолиевых ИЖ, не содержащих длинных углеводородных радикалов, зависит от способности аниона разупорядочивать липидный бислой. [272]. Также проводится разработка новых фунгицидов на основе легкоплавких органических солей. [273]. Для предотвращения развития внутрибольничных инфекций чрезвычайно важно предупреждение обрастания поверхностей биопленками, что и было успешно проведено с использованием ИЖ на примерах натуральных тканей, [274; 237; 280; 281], бумаги [275] и. металлов [276; 277]Для увеличения стойкости покрытия предотвращения вымывания антимикробного агента было предложено применять привитые полимеры полиионных жидкостей в антибактериальных покрытиях [278; 279]. Также предпринимались попытки создать поли-ИЖ-мембраны на основе имидазолия с улучшенной антибактериальной активностью [89].

Противораковая активность ИЖ

Цитотоксичность вещества является формой его биологической активности. Многочисленные исследования сообщают о цитотоксичности ионных жидкостей по отношению к клеткам живых организмов.

Среди существующих методов оценки цитотоксичности МТТ-тест является одним из самых популярных. В его основе лежит изменение активности ферментов, расположенных в митохондриях. Они способны восстанавливать красители тетразолиевого ряда (MTT, MTS, XTT и WST) [282]. Механизм цитотоксичности ИЖ заключается в окислительном стрессе, повреждении ДНК и апоптозе в клетках, что было показано методами флуоресцентной микроскопии [283; 284; 285; 286; 287; 288; 289]. Цитотоксичности ИЖ разнятся более чем на 3 порядка. Несмотря на наличие большого объема информации, сделать точный прогноз цитотоксичности ИЖ, основываясь на ее структуре, на данный момент не представляется

возможным. Существует несколько прогностических моделей, позволяющих сделать оценку цитотоксичности ИЖ *in silico*, однако ни одна из них не является универсальной [290; 291; 292; 293; 294; 295]. Вероятно, это связано с тем, что биологическая активность зависит от внешних факторов, таких как тип клеток [12].

Когда цитотоксическая активность ИЖ стала очевидной, начались исследования возможного использования ИЖ в качестве противораковых средств. В очередной раз высокая «настраиваемость» ИЖ стала основной движущей силой исследований: идея создания терапевтических агентов с индивидуальной противораковой активностью и пониженной токсичностью по отношению к человеческому организму кажется очень привлекательной [287; 296; 297], однако пока не удается достичь хорошей селективности влияния на опухолевые клетки [298].

Накопленные данные о механизмах цитотоксичности ИЖ позволяют предположить, что ИЖ нарушают липидные бислои клеточной мембраны, а гидрофобность и липофильность катиона коррелируют с цитотоксическим действием [283; 299; 300; 301; 302; 303; 304]. Имидазолиевые ИЖ вызывали митохондриальную недостаточность, окислительный стресс и апоптоз как в злокачественных, так и в нормальных клетках [284; 285; 286; 287; 288; 289]. По-видимому, механизм действия является в настоящее время камнем преткновения в изучении противораковых свойств ИЖ. Будет невозможно создать новые ИЖ с направленной противоопухолевой активностью, пока не станут известны детали процессов, запускаемых ИЖ как в злокачественных, так и в нормальных клетках.

Биодеградация ИЖ

Биодеградация — это разрушение химической структуры вещества с соответствующей потерей свойств, осуществляемая бактериальными или грибковыми ферментами [13].

Наблюдаемый рост интереса к ИЖ в науке и, особенно в промышленности ведет к увеличению выбросов ИЖ в окружающую среду вследствие неправильной утилизации. Лучшим способом обеспечения химической безопасности любого соединения является его способность к разложению до безвредных веществ, которые не склонным к аккумулированию в окружающей среде. [305; 306]. Биоразложение ИЖ, обладающих высокой биологической активнгостью, могло бы стать наименее трудозатратным и наиболее экологичным способом их дезактивации. Использование в химической промышленности ИЖ, склонных к биодеградации позволило бы существенно сократить расходы на утилизацию отходов производства и снизить экологические риски. Поэтому актуальность изучения возможностей биологической деградации ИЖ, повышается по мере расширения областей применения ИЖ в науке и промышленности [307; 308; 309].

Выделяют несколько категорий биоразлагаемости вещества: первичная (способность терять тот или иной структурный признак); неотъемлемая (способность подвергаться биоразложению); быстрая (способность биологически деградировать на определенный % в течение заданного периода времени, что предполагает возможность окончательного и полного биоразложения); окончательная (способность разрушаться полностью); и минерализация (способность разлагаться на доступные для растений молекулы) [13, 307; 308]. Вещества, продемонстрировавшие способность к окончательному и полному биоразложению, классифицируются как «легко биоразлагаемые». «Биоразлагаемыми по своей сути» называют вещества, которые не прошли готовых испытаний на биоразложение, но продемонстрировали биодеградацию отдельных фрагментов структуры. [309].

Для оценки биоразлагаемости органических веществ существуют стандартные методы оценки, включающие аэробную и анаэробную деградацию в почве, водных отложениях и поверхностных водах [310]. Строгие условия, применяемые в таких тестах не очень реалистичны, однако позволяют проводить релевантное сравнение результатов, полученных разными группами исследователей. Допускается также использование собственных тестов на биоразложение, более приближенных к условиям реальной окружающей среды [309].

Выделяют следующие фрагменты структуры ИЖ, облегчающих или затрудняющих биологическую деградацию. Длинные неразветвленные алифатические цепи, оксо-содержащие функциональные группы (спирты, альдегиды, карбоновые кислоты и их производные), и наличие ароматической π-системы способствуют улучшению биоразлагаемости. В свою очередь сильно разветвленные алифатические радикалы, третичные амины, гетероциклы, четвертичные атомы углерода и галогены препятствуют биоразложению [311; 312]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что ИЖ с длинными алкильными боковыми цепями легче поддаются биоразложению, но обладают более высокой антимикробной активностью [311; 313; 314].

Процесс биоразложения начинается с окисления в одной из точек алкильной цепи, и образующиеся окисленные соединения могут инициировать три различных пути разложения [315]. Соли 1-этил-3-метилимидазолия и 1-бутил-3-метилимидазолия показали незначительную биоразлагаемость [316; 317; 318; 319; 320; 321], и было предложено подвергать их предварительной электрохимической обработке [322]. Пералкилированные и дикатионные имидазолиевые ИЖ также не подвергались биоразложению [321; 323; 324]. Введение в структуру ИЖ сложных эфиров или амидов – сайтов ферментативного гидролиза, существенно улучшало склонность имидазолиевых ИЖ к биологической деградации, особенно в сочетании с длинными углеводородными заместителями [317; 319; 324]. К сожалению, включение кислород-содержащих функциональных групп, как правило, существенно увеличивает минимальную концентрацию, необходимую для ингибирования роста микроорганизмов [324]. Включение

длинных алифатических цепей в анионы, например, в алкилсульфатах, способствует существенному улучшению биоразлагаемости [13]. Анионы, не способные выступать в качестве источника углерода (галогениды, тетрафторбораты и гексафторфосфаты, фторорганические и цианосодержащие) не способны к биоразложению [311; 318; 319; 322; 325; 326; 327]. Октилсульфаты 3-метил-1-пропоксикарбонилимидазолия, 2,3-диметил-1-пропоксикарбонилимидазолия, 3-метил-1-пентоксикарбонилимидазолия и 2,3-диметил-1-пентоксикарбонилимидазолия легко поддаются биоразложению [319]; то же самое наблюдалось для имидазолиевых ИЖ с октилсульфатным анионом, содержащих алкильные боковые цепи с бутоксильными или пропилоксильными концевыми группами, тогда как ИЖ с метоксильными или этоксильными фрагментами демонстрировали меньшую биоразлагаемость [328]. Бромиды 1-бутил-3-метилпиридиния, 1-гексил-3-метилпиридиния и 1-октил-3-метилпиридиния могли быть полностью минерализованы микробным сообществом, но только бромид 1-октил-3-метилпиридиния легко биоразлагаем [320]. Исследование биоразлагаемости 27 ИЖ с катионами имидазолия, пиридиния, пирролидиния, пиперидиния и морфолиния показало, что каждый класс ИЖ включает легко биоразлагаемых представителей. Хорошая биоразлагаемость обычно ассоциировалась с наличием длинной неразветвленной алкильной боковой цепи или гидроксилсодержащей боковой цепи[329].

Было предложено несколько методов химически индуцированной деградации небиоразлагаемых ИЖ. Эти подходы используют электрохимическую деградацию [322; 330; 331] или продвинутые процессы окисления, такие как окисление УФ/H_2O_2 [332], ультразвуковая обработка [333; 334; 335], озонирование [336], и окисление Фентона [335; 337; 338]. Во многих случаях такая предварительная обработка позволяет существенно снизить экотоксичность и повысить биоразлагаемость различных структурных классов ИЖ [311].

Токсичность и воздействие на окружающую среду

Наиболее распространённой реакцией получения протонных ионных жидкостей является реакция нейтрализации. Такие процессы, как известно, успешно протекают не только в химической посуде, но и в живых организмах. Поэтому совершенно не удивительно, что синтез ИЖ начался на нашей планете задолго до появления человека. Например, муравьи *Nylanderia fulva*, получают ИЖ, используя муравьиную кислоту из собственного яда, для нейтрализации соленопсинов - основного действующего вещества яда муравья *Solenopsis invicta* [339].

Однако большинство ИЖ, получаемых в лабораториях, более опасны для окружающей среды, чем их предшественники. ИЖ способны оказывать влияние на все уровни жизни [340; 341; 342]. Предположительно, высокая растворимость в воде способствует повышению биологической опасности за счет беспрепятственного проникновения в любые экосистемы.

Наиболее полно оценить влияние веществ на окружающую среду можно было бы при проведении исследований на многоклеточных организмах или целых экосистемах [12]. Однако стоимость, трудоемкость и биоэтические нормы не позволяют проводить такие исследования. Поэтому большая часть токсикологических исследований проводиться на одноклеточных организмах (бактериях, грибах) или культурах клеток. Не удивительно, что исследования, направленные на поиск взаимосвязей между структурой ИЖ и их токсичностью, выявило те же ключевые элементы структуры, что и попытки прогнозирования цитотоксичности. [262; 263; 264; 283; 299; 300; 301; 302; 303; 343; 344; 345].

1.6 Заключение

На основе рассмотренной литературы было установлено, что к настоящему моменту жирные кислоты и углеводы получили широкое распространение в качестве предшественников ИЖ. Было выявлено два принципиально отличающихся подхода к включению данных молекул в ИЖ: введение прекурсоров природного происхождения с минимальными структурными изменениями и получение универсальных промежуточных соединений из различных предшественников. Использование биовозобновляемого сырья позволяет не только снизить нагрузку на окружающую среду при производстве, но и значительно увеличивает разнообразие доступных структурных блоков, используемых в дизайне ИЖ.

Моно- и дисахариды активно используются для синтеза ИЖ без глубокой структурной трансформации углеводного фрагмента. Полученные хиральные соли активно исследуют в химическом и биохимическом направлениях. Однако второй подход, включающий глубокие структурные трансформации углеводов при синтезе ИЖ, развит очень слабо, в литературе найдено всего два примера его применения. Между тем, данный подход менее чувствителен к исходным соединениям, что делает его перспективным при работе с возобновляемым сырьем, поэтому актуальной является разработка подхода к синтезу ИЖ из 5-ГМФ, соединения-платформы, получаемого из гексоз.

Для жиров в настоящее время распространен способ глубокой структурной модификации, включающий в себя получение структурных фрагментов из жирных кислот. Такие ИЖ широко зарекомендовали себя в качестве реакционных сред, экстрагентов, средств чрескожной доставки лекарств и присадок к синтетическим маслам для снижения трения. В основном такие соединения относятся к нефункционализированным ИЖ, обладающим высокой токсичностью и не способным к биодеградации. Прямое включение жирных кислот в структуру ИЖ в виде амидов или сложных эфиров позволит предотвратить аккумулирование ИЖ в окружающей среде за счет появления путей биодеградации. Поэтому второй частью работы стала разработка простого метода прямого включения остатков жирных кислот в катионы ИЖ.

На основе изученной литературы было выявлено, что к настоящему моменту описано

мало примеров трансформации углеводов в ИЖ со значительными структурными изменениями и прямого инкорпорирования жирных кислот в катионы ИЖ. При этом с точки зрения зеленой химии именно эти подходы представляются наиболее перспективными, так как позволяют снизить затраты на подготовку исходного сырья в случае углеводов, а также повысить склонность к биодеградации при включении жирных кислот в катионы ИЖ.

2. Обсуждение результатов

В настоящей работе в качестве биовозобновляемого сырья использованы углеводы и жирные кислоты. Полученные результаты рассмотрены в порядке изменения типа модификации структуры предшественников.

В **разделе 2.1** изложен реализованный 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.**

Раздел 2.2 посвящен получению смесей нефункционализированных ИЖ из стеарина, включающий получение йодалканов из кислот и реакцию алкилирования. Данный метод иллюстрирует **возможности структурной модификации жирных кислот**.

В **разделе 2.3** на примере коричной кислоты изучены варианты **включения органических кислот в ИЖ без изменения структуры**. Выявлены закономерности изменения физико-химических свойств и биологической активности АФИ-ИЖ в зависимости от типа связи активного ингредиента с катионом, длины линкера и типа катионного центра.

В **разделе 2.4** было проведено включение в катионы ИЖ ряда **жирных кислот с сохранением структуры** для обеспечения возможности биодеградации.

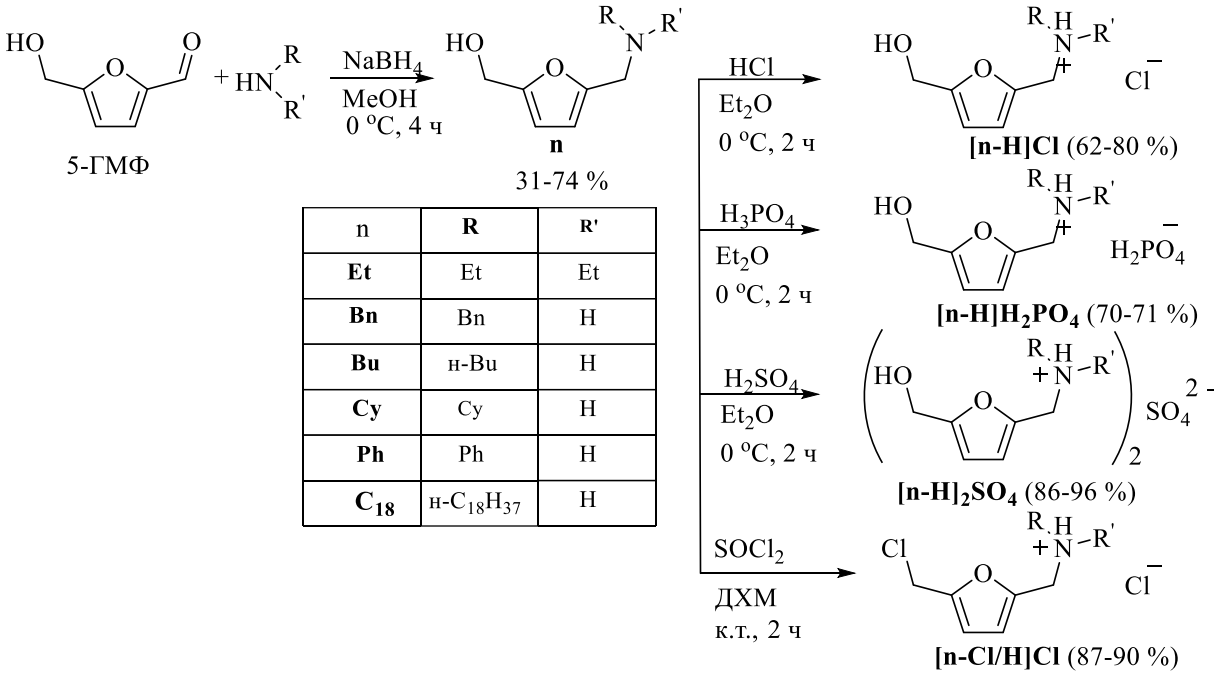
В **разделе 2.5** продемонстрирована возможность комбинирования подходов: **жирные кислоты** включены в ИЖ **без изменения структуры**, а катионные центры получены из 5-ГМФ и соответствуют **глубокой модификации структуры углеводов**.

2.1 Ионные жидкости из 5-гидроксиметилфурфурола

Для изучения влияния фуранового фрагмента на цитотоксичность, антимикробную активность и физико-химические свойства был разработан подход к синтезу фуран-содержащих ИЖ из 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ). Получены ряды протонных и апротонных ионных жидкостей, разработаны методы модификации и сохранения боковой гидроксильной группы.

2.1.1. Синтез

Получение протонных и апротонных ИЖ начинается с синтеза аминов из 5-ГМФ. При этом для получения четвертичных аммонийных солей (апротонных ИЖ) необходимы третичные амины, в то время как для протонных были опробованы как третичные, так и вторичные (схема 36)



n	R	R'
Et	Et	Et
Bn	Bn	H
Bu	н-Bu	H
Cy	Cy	H
Ph	Ph	H
C_{18}	н-$C_{18}H_{37}$	H

Схема 36. Синтез протонных ИЖ из 5-ГМФ.

Амины из 5-ГМФ получают по реакции восстановительного аминирования, включающей этап образования енамина и его последующее восстановление боргидридом натрия.

Самый простой способ получения протонных ИЖ - перенос протона между кислотой Бренстеда и основанием Льюиса. Такие реакции в большинстве случаев проводят в полярных протонных или апротонных летучих растворителях, например, хлористом метилене или метаноле. Как реагенты, так и синтезированные ионные соединения хорошо растворяются в этих средах, что приводит к трудностям при очистке продукта. Очистка ионных жидкостей — отдельная, порой трудоемкая задача. К преимуществам данного метода относят количественные выходы ИЖ и возможность получения ИЖ нестехиометрического состава в случае необходимости.

Для получения ИЖ без модификации гидроксильной группы реакции нейтрализации проводят в диэтиловом эфире, чтобы полученные ИЖ выпадали в осадок. Быстрое удаление продукта из реакционной смеси позволяет предотвратить побочные реакции. Таким образом удалось избежать деградации фуранового фрагмента и замены гидроксильной группы в кислой среде. Пространственное разделение продуктов и реагентов делает процесс менее чувствительным к избыткам реагентов и примесям. ИЖ, синтезированные данным методом, обычно не содержат следов исходных соединений и растворителей, т.е. не нуждаются в дополнительной очистке. Однако выходы продуктов не являются количественными.

Синтез солей, в которых гидроксильная группа заменена на атом хлора под действием тионилхлорида, проводят в полярном апротонном растворителе – хлористом метилене, который прекрасно растворяет как исходные соединения, так и продукты реакции. Полученные ИЖ

выделяют осаждением при добавлении петролейного эфира. Так как продукт во время реакции протонирования самопроизвольно не удаляется из реакционной среды, становятся возможны более медленные побочные процессы. Этот метод предпочтителен, когда необходимы последовательные реакции, например, нейтрализация, а затем функционализация полученных ИЖ, как в данном случае. Выходы продуктов, как и при использовании в качестве растворителей простых эфиров, не достигают количественных значений. Однако такая методика позволяет существенно упростить синтетические схемы для некоторых ИЖ. Таким превращениям с успехом были подвергнуты как вторичный, так и третичный амины.

В результате работы было получено 12 новых соединений (Рисунок 6).

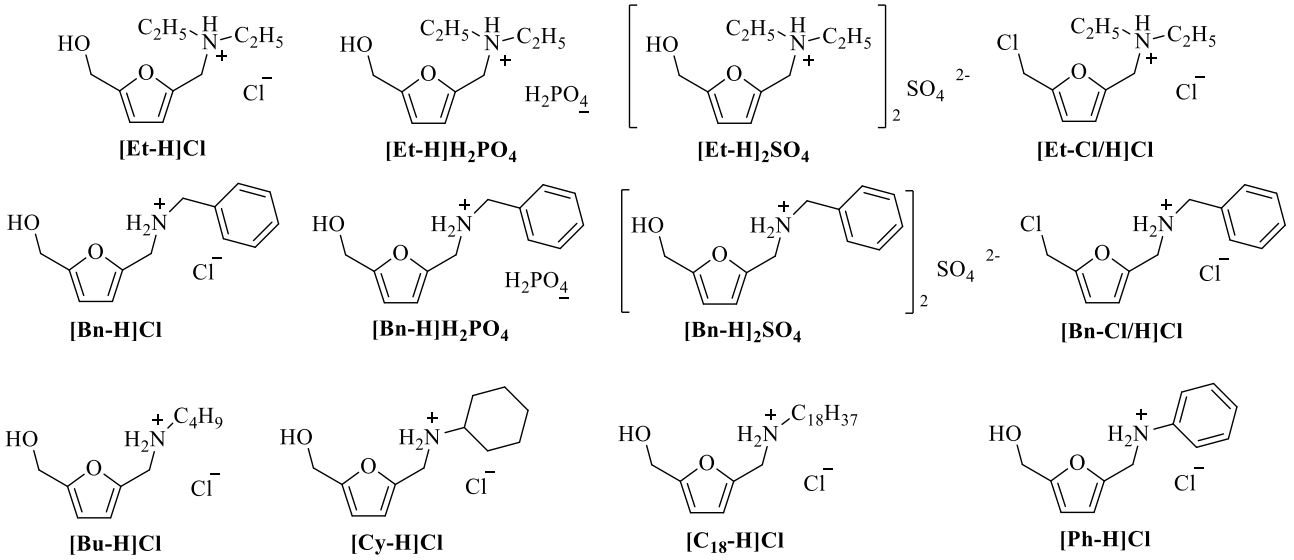


Рисунок 6. Протонные ИЖ, полученные из 5-ГМФ.

Большая часть полученных соединений была выделена в виде порошков белого цвета. Полученные сульфаты представляли собой вязкое коричневое масло.

Измерение температур плавления показало, что только 5 из полученных соединений обладают температурами плавления ниже 100 °C (Таблица 1). Температуру плавления **[Ph-H]Cl** достоверно установить не удалось, поскольку вещество не было выделено в чистом виде из-за склонности к деградации.

Таблица 1. Температуры плавления протонных ИЖ из 5-ГМФ.

Соединение	$T_{пл}$ (°C)	Соединение	$T_{пл}$ (°C)	Соединение	$T_{пл}$ (°C)
[Et-H]Cl	79-80	**[Bn-H]Cl**	137-138	**[Bu-H]Cl**	86-88
[Et-H]H_2PO_4	120-122	**[Bn-H]H_2PO_4**	стекло	**[Cy-H]Cl**	108-109
[Et-H]$_2SO_4$	масло	**[Bn-H]$_2SO_4$**	масло	**[Ph-H]Cl**	---
[Et-Cl/H]Cl	125-126	**[Bn-Cl/H]Cl**	165-169	**[C_{18}-H]Cl**	118-125

В ряду хлоридов с алифатическими радикалами температура плавления возрастает **[Et-H]Cl<[Bu-H]Cl<[Cy-H]Cl<[C$_{18}$-H]Cl**. Таким образом, увеличение длины и объема радикалов, расположенных при катионном центре, повышает температуру плавления в случае коротких боковых цепей. Введение длинных боковых цепей (**[C$_{18}$-H]Cl**) или ароматических фрагментов (**[Bn-H]Cl**) заметно повышает температуру плавления.

Температура плавления сульфатов тризамещенного и дизамещенного аминов была ниже комнатной температуры. На примере **[Et-H]H$_2$PO$_4$** было показано, что температура плавления фосфатов может заметно превосходить температуру плавления хлоридов и сульфатов.

Замена гидроксильной группы на хлор в обоих случаях привела к повышению температуры плавления с последующим разложением при превышении температуры плавления на 2-5 °C, что не позволяет отнести данные соединения к ИЖ.

Для получения четвертичных аммонийных солей была использована следующая схема синтеза (Схема 37):

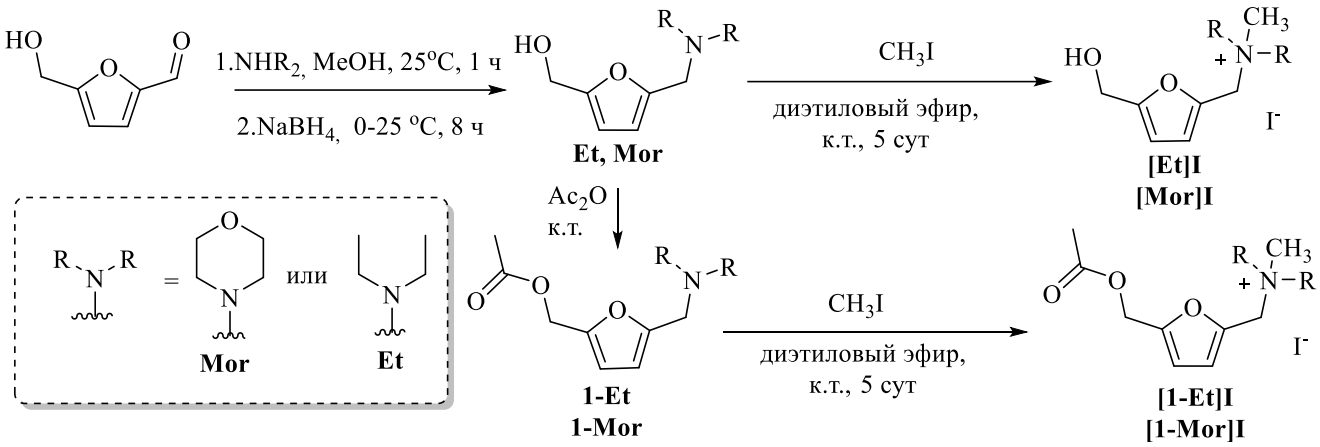


Схема 37. Синтез апротонных ИЖ из 5-ГМФ.

Амины **Mor** и **Et** получают по реакции восстановительного аминирования. После реакции амин может быть выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле. Однако для масштабирования синтеза была предпринята попытка очистки третичных аминов перегонкой в токе аргона при пониженном давлении. В результате были получены **Et** и **Mor,** содержащие 5-13 % 1,5-бисгидроксиметилфурана. Такие смеси могут быть успешно использованы для модификации гидроксильной группы или протонирования, однако введение таких смесей в реакцию кватернизации влечет необходимость очистки получаемой соли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Реакцию ацилирования проводят при комнатной температуре в трехкратном избытке уксусного ангидрида в течение 5 дней или за двое суток при 40 °C в присутствии 3 эквивалентов триэтиламина и двукратного избытка уксусного ангидрида. Продукты выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Реакция алкилирования третичных аминов йодметаном проводится в безводном диэтиловом эфире при комнатной температуре в течение пяти суток. При этом йодметан добавляют двумя порциями по 3 эквивалента: первую – в начале реакции, а вторую – через 48 часов из-за летучести данного реагента. Дробное добавление алкилирующего агента позволяет значительно повысить выход реакции. Целевые продукты получают в виде белого порошка или коричневого масла в зависимости от температуры реакционной смеси и содержания воды в диэтиловом эфире.

Анализ температур плавления показал, что соединения **[Et]I** и **[1-Et]I** можно в полной мере отнести к ИЖ. **[Mor]I** также может быть отнесен к ИЖ, т.к. эта соль стабильна в жидком состоянии в интервале 105-140 °C, а его температура плавления незначительно превышает 100 °C (Таблица 2).

Таблица 2. Температуры плавления апротонных ИЖ, полученных из 5-ГМФ

Соединение	$T_{пл}$ (°C)
[Et]I	Масло
[1-Et]I	Масло
[Mor]I	105
[1-Mor]I	144 (разл)

2.1.2. Антимикробная активность

Протонные и апротонные органические соли, а также их прекурсоры, полученные в данной работе, ожидаемо проявили низкую антимикробную активность. Исследование антимикробной активности полученных ионных жидкостей проводили на двух грамположительных *(Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium)* и трёх грамотрицательных (*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*) штаммах бактерий (Таблица 3).

Таблица 3. Антимикробная активность ИЖ из 5-ГМФ

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация(МИК), мг/л				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		
	S. aureus	E. faecium	P. aeruginosa	E. coli	K. pneumoniae
[Et-H]Cl	> 520	> 520	> 520	> 520	> 520
[Et-H]H_2PO_4	> 520	> 520	> 520	> 520	> 520
[Et-H]$_2SO_4$	> 530	> 530	> 530	> 530	> 530
[Et-Cl/H]Cl	250	125	> 500	> 500	> 500
[Bn-H]Cl	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
[Bn-H]$_2SO_4$	> 550	> 550	> 550	> 550	> 550
[Bn-Cl/H]Cl	> 510	> 510	> 510	> 510	> 510
Et	> 520	260	> 520	> 520	> 520

Bn	> 500	250	> 500	> 500	> 500
5-ГМФ	> 510	> 510	> 510	> 510	> 510
[Et_3NH]Cl	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
[Et]I	>2440	>2440	>2440	>2440	>2440
[1-Et]I	>2070	>2070	>2070	>2070	>2070
[Mor]I	>4600	>4600	>4600	>4600	>4600
[1-Mor]I	>2080	>2080	>2080	>2080	>2080
Ципрофлоксацин	0.5	> 50	0.01	0.02	0.2

Некоторая антимикробная активность наблюдалась у аминов по отношению к *E. faecium* и у [**Et-Cl/H]Cl** против *S. aureus* и *E. faecium*. Таким образом, было показано, что фурановый фрагмент, включенный в структуру ИЖ, не обладает значимой антимикробной активностью.

2.1.3. Цитотоксичность

Полумаксимальная цитотоксическая концентрация (CC_{50}) полученных протонных солей и исходных аминов была исследована на фибробластах человека (3215 LS) и подробно рассмотрена в статье [374].

Исходные амины обладали невысокими значениями CC_{50} в интервале 4.39-12.94 мМ. В большинстве случаев протонирование полученных аминов сильными неорганическими кислотами (соляной, серной и фосфорной) не приводило к статистически значимым изменениям цитотоксичности. В ряду анионов цитотоксичность возрастает при переходе от хлоридов к сульфатам.

Наибольшее влияние на рост цитотоксичности оказала замена гидроксильной группы на атом хлора в случае как вторичных, так и третичных аминов.

Для [**Et-Cl/H]Cl** наблюдалась слабая антибактериальная активность против грамположительных бактерий *S. aureus* и *E. faecium*, однако провести корреляцию между цитотоксичностью данного ряда соединений и их антимикробной активностью не представляется возможным, так как **[Bn-Cl/H]Cl**, проявивший самую высокую цитотоксичность, оказался неактивным против всех исследованных штаммов бактерий.

Полумаксимальная цитотоксическая концентрация четвертичных фуран-содержащих аммониевых солей была испытана на клеточной линии HEK293T при времени экспозиции 24 ч (Таблица 4).

Таблица 4. Цитотоксичность четвертичных аммонийных солей по отношению к иммортализированным клеткам эмбриональной почки человека.

Соединение	**24-ч CC_{50}, мМ**
[Et]I	29.14 (19.66-38.63)
[1-Et]I	37.83 (30.06-45.60)
[Mor]I	63.58 (50.75-76.41)

[1-Mor]I	>17.34

Все синтезированные соли проявили низкую токсичность. В случае солей **[Et]I** и **[1-Et]I** введение ацетатной защитной группы на гидроксиметильный фрагмент ИЖ привело к снижению цитотоксичности. В случае морфолиниевых солей такую тенденцию увидеть не удалось из-за низкой растворимости **[1-Mor]I** в культуральной среде. Однако анализ значений, полученных для **[Et]I** и **[Mor]I** показывает, что снижения цитотоксичности можно добиться не только защитой гидроксиметильной группы, но и варьированием заместителей при катионном центре.

Низкая цитотоксичность фуран-содержащих солей, в структуре которых присутствует защищенная или свободная гидроксиметильная группа, 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 гидгроксильной группой.

2.1.4. Заключение

Разработаны методы получения протонных и апротонных ИЖ из 5-ГМФ и методики модификации боковой гидроксильной группы: введение ацетатной защитной группы и замена на атом хлора.

Ни одна из полученных ИЖ не обладала заметной антимикробной активностью.

Низкая биологическая и антимикробная активностьи полученных солей позволяют рассматривать соли *N*-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)-N-триалкиламмония (**[Mor]** и **[Et]**) в качестве катионного центра с линкером, а также потенциальных продуктов гидролиза при дизайне мягких антимикробных агентов.

2.2 Нефункционализированные ионные жидкости из жирных кислот

В литературе описаны методы получения ионных жидкостей из жирных кислот. Наиболее привычными и востребованными являются ИЖ второго поколения (нефункционализированные органические соли, обладающие большей стабильностью). Широко описаны и коммерчески доступны легкоплавкие пиридиниевые и имидазолиевые соли с длинным чётноатомным алифатическим радикалом. Как изложено в литературном обзоре, такие соединения легко могут быть получены с использованием алкилирующих агентов или аминов, получаемых из жирных кислот через восстановление карбоксильной или амидной группы, соответственно. Однако содержание в природных источниках жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода крайне малò, что приводит к их высокой стоимости из-за необходимости синтетического получения. Видимо, по этой причине ионные жидкости с нечетноатомными радикалами редко встречаются в литературе [346] и коммерчески недоступны согласно данным сайта https://scifinder-n.cas.org/ за 2024 год. Поэтому актуальной задачей является разработка дешевой

методики синтеза ионных жидкостей с длинными алифатическими нечетноатомными радикалами из биологически доступных жирных кислот.

2.2.1. Синтез

Ключевым этапом для получения нечетноатомных длинноцепочечных ИЖ становится получение соответствующего алкилирующего агента из доступной жирной кислоты, содержащей в углеродной цепи четное количество атомов. Такой синтез может быть реализован либо через наращивание углеродной цепи, либо через ее укорачивание посредством декарбоксилирования. Удобный метод синтеза алкилйодидов из органических кислот, включающий декарбоксилирование, был предложен Накаи в 2016 году [126]. Согласно описанной методике, йодалканы практически количественно получают при реакции жирной кислоты с тремя эквивалентами N-йодсукцинимида (NIS) и одним эквивалентом йода. По данной методике были получены йодалканы из ундециловой, лауриновой, тридециловой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой жирных кислот с выходами 56-77 %.

Схема синтеза, позволяющая получать протонные имидазолиевые ионные жидкости, была опробована на примере 1-децилимидазолия хлорида (Схема 38). Для этого из ундециловой кислоты по реакции с *N*-йодсукцинимидом и йодом был получен 1-йоддекан. Реакцией йодалкана с имидазолидом натрия был получен 1-децилимидазол. Далее полученный алкилимидазол вводили в реакцию с разбавленным раствором хлороводорода в диэтиловом эфире для получения 1-децилимидазолия хлорида. Подбор условий реакции протонирования осуществлялся при получении 1-бутилимидазолия хлорида, реализованного по аналогичной схеме, начиная с 1-йодбутана и имидазола [376].

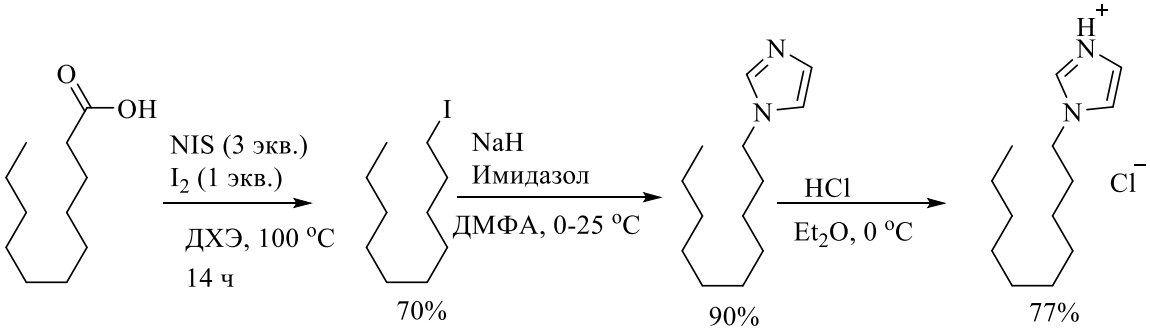


Схема 38. Синтез 1-децилимидазолий хлорида из ундекановой кислоты.

Используя описанный метод получения алкилирующих агентов из жирных кислот, был получен ряд антимикробных агентов из стеарина (Схема 39.) [377].

Как известно, основной вклад в стоимость жирных кислот вносят затраты на их выделение в чистом виде. Смеси жирных кислот сложны в разделении из-за схожих физико-химических свойств отдельных компонентов. Например, стеариновую кислоту чистотой более 80 % получают не разделением доступного стеарина, а гидрированием олеиновой кислоты на

палладии [347]. Поэтому для синтеза антисептиков было решено применить стеарин – дешевую смесь пальмитиновой и стеариновой кислот. Состав смеси жирных кислот, определенный методами ЯМР и ГХ-масс-спектрометрии, составил приблизительно 1:1. Согласно ^{1}H ЯМР, отношение количества алифатических радикалов C_{15} и C_{17} не изменялось в исходных, промежуточных и конечных смесях.

Ионные соединения, полученные в данной работе, подразделяются по типу катионного центра на *N*-гетероароматические (пиридиниевые: **[C$_x$py]I**, **[C$_x$py]Cl**; имидазолиевые: **[C$_x$mim]Cl**, **[C$_x$mim]I, [C$_x$imC$_x$]I**, **[C$_x$imC$_x$]Cl**) и четвертичные аммониевые соли (**[N$_{x,1,1,2(OH)}$]I**, **[N$_{x,1,1,2(OH)}$]Cl**). В ряду имидазолиевых ИЖ были получены катионы с одним (**[C$_x$mim]Cl**, **[C$_x$mim]I**) и двумя (**[C$_x$imC$_x$]I**, **[C$_x$imC$_x$]Cl**) алкильными C$_x$-заместителями. Всего в работе было синтезировано восемь смесей ионных соединений.

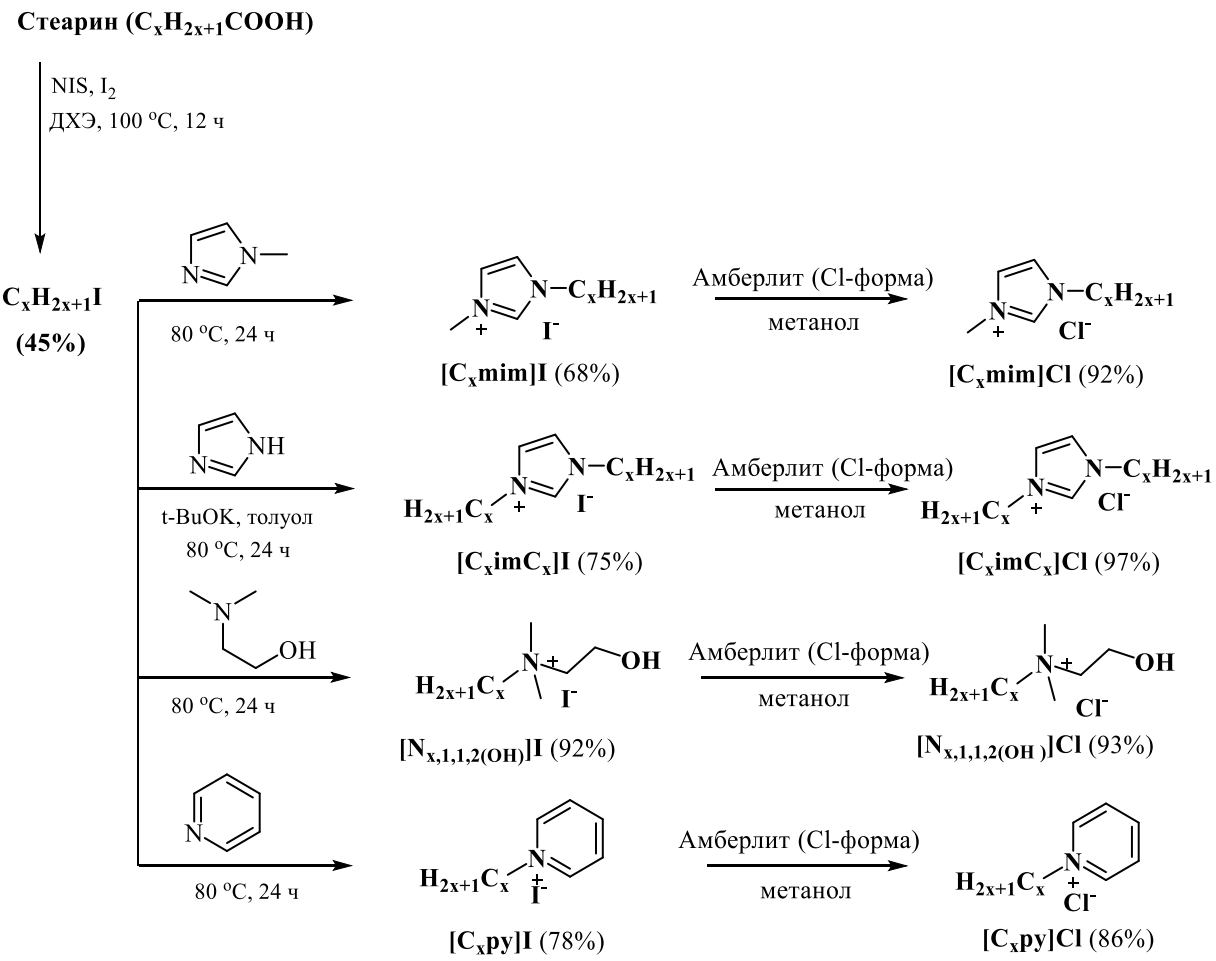


Схема 39. Синтез смесей нефункционализированных ИЖ из стеарина.

Смесь длинноцепочечных йодалканов $C_{15}H_{31}I/C_{17}H_{35}I$ в соотношении 1/1 (стандартная ошибка метода измерения – 5 %) получена по модифицированной методике реакцией стеарина с йодом и *N*-йодсукцинимидом в дихлорэтане при 100 ºС [126]. Для обозначения смеси алкильных заместителей было введено обозначение **C$_x$** (C_xH_{2x+1} = $C_{15}H_{31}$, $C_{17}H_{35}$).

Затем катионные центры получали реакцией алкилирования азотсодержащих гетероциклов и алифатических аминов смесью иодалканов, полученной на предыдущей стадии. Для введения одного длинноцепочечного углеводородного фрагмента реакцию проводили в инертной атмосфере без растворителя при 80 °C. Продукты промывали диэтиловым эфиром для удаления непрореагировавших исходных соединений, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата. Для одновременного введения двух длинноцепочечных фрагментов в катион ИЖ потребовалось использование сильного основания (третбутоксида калия) и растворителя (толуола). На стадии выделения дополнительно потребовалась фильтрация реакционной смеси через диатомит для удаления неорганических продуктов реакции и упаривание толуола перед кристаллизацией.

Полученные соли с иодид-анионами проявили низкую растворимость в воде, поэтому была проведена замена анионов с получением хлоридов. Для замены был применён метод колоночной хроматографии на анионообменной смоле с использованием метанола в качестве элюента. После замены анионов все соли с хлорид-анионами были получены с хорошими выходами. Замена анионов не повлияла на соотношение катионов в составе ИЖ, но заметно поспособствовала улучшению растворимости в воде: даже из ИЖ с двумя алкильными заместителями удалось приготовить раствор с концентрацией более 1 мг/мл.

Все полученные смеси, кроме **[$C_x$imC_x]I**, имели температуру плавления ниже 100 °C и оставались стабильными в расплавленном состоянии (Таблица 5).

Таблица 5. Температуры плавления смесей нефункционализированных ИЖ, полученных из стеаринеа.

ИЖ	**$T_{пл}$ (°C)**	**ИЖ**	**$T_{пл}$ (°C)**
[$C_x$py]I	91-92	**[$C_x$py]Cl**	57-63
[$C_x$mim]I	61-62	**[$C_x$mim]Cl**	41-49
[$C_x$imC_x]I	176-178	**[$C_x$imC_x]Cl**	61-67
([$N_{x,1,1,2(OH)}$]I	54-55	**[$N_{x,1,1,2(OH)}$]Cl**	71-76

Четвертичные аммонийные соли продемонстрировали значительно более высокие температуры плавления. При переходе от йодидов к хлоридам в случаях ИЖ с гетероциклическими катионами наблюдалось снижение температуры плавления. Для смеси четвертичных солей наблюдался противоположный эффект.

Все полученные смеси были стабильны при хранении (4-5 ºC) более 12 месяцев2.2.2. Антимикробная активность

Было проведено исследование антимикробной активности полученных смесей ионных жидкостей, а также сравнение полученных значений с литературными данными для гомологичных соединений (Таблица 6).

Таблица 6. Антимикробная активность ионных жидкостей и смесей ИЖ, полученных из стеарина.

Соединение	МИК, мг/л				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		
	S. aureus	*E. faecium*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*E. coli*
[C$_x$mim]I	0.53	0.53	8.44	16.9	2.11
[C$_x$mim]Cl	0.43	0.43	6.80	6.80	1.72
[C$_x$imC$_x$]I	135	8.44	-	-	-
[C$_x$imC$_x$]Cl	23.1	5.78	-	185	370
[C$_x$py]I	0.48	0.48	10.0	20.0	2.50
[C$_x$py]Cl	0.45	0.45	5.635	22.5	1.41
[N$_{x,1,1,2(OH)}$]I	0.68	0.68	10.9	21.9	2.73
[N$_{x,1,1,2(OH)}$]Cl	0.62	0.63	9.53	305	2.50
Стеарин	110	110	220	440	440
Левофлоксацин	0.25	0.25	0.50	0.50	0.016
[C$_{12}$mim]Cl [348]	5.16			166	20.9
[C$_{14}$mim]Cl [348]	5.04			83.1	10.4
[C$_{16}$mim]Cl	0.47	0.47	30.0	120	7.50
Цетилпиридиния хлорид	0.20	0.20	13.1	26.3	6.56
[N$_{1,1,14,2(OH)}$]Br [349]	7.81	1.95	7.82		15.6
[N$_{1,1,16,2(OH)}$]Br [349]	1.95	0.98	0.98	250	7.81
[N$_{1,1,18,2(OH)}$]Br [349]	1.95	1.95	1.95	125	31.2
Цетримония бромид	0.60	0.60	38.8	77.5	4.84
Бензалкония хлорид	1.52	1.52	24.4	48.8	12.2
Мирамистин	2.03	2.03	16.3	32.5	16.2

Влияние на грамположительные бактерии изучали на примере *S. aureus и E. faecium*. Все полученные смеси, в катионах которых содержится один длинноцепочечный алифатический фрагмент, проявили хорошую активность. Наибольшую активность проявили N-гетероароматические катионы **[C$_x$py]** и **[C$_x$mim]**; такие же значения антимикробной активности получены для [C$_{16}$mim]Cl и цетримония бромида – коммерчески доступных антисептических средств. МИК левофлоксацина и цетилпиридиния хлорида вдвое ниже, чем у лучших примеров полученных смесей. Эффективность всех полученных смесей превосходит эффективность стеарина. Анализ гомологов 3-метилимидазолиевого и холинового рядов показывает рост антимикробной активности по мере увеличения длины алифатической цепи и перехода к гомологам с нечетноатомными алифатическими цепями. Хлорид бензалкония и мирамистин также заметно уступают полученным смесям. Наименьшую активность, сопоставимую с активностью стеарина, проявили имидазолиевые ИЖ **[C$_x$imC$_x$]I** и **[C$_x$imC$_x$]Cl**.

Хорошую активность против грамотрицательных бактерий продемонстрировали смеси *N*-гетероароматических ионных жидкостей с хлорид-анионами. **[C$_x$mim]Cl** эффективен против *E. coli, P. aeruginosa* и *K. pneumoniae,* а **[C$_x$py]Cl** - против *E. coli* и *K. pneumoniae.* Замена йодид-аниона на хлорид не повлияла на значение биологической активности

Использование одного нечетноатомного углеводородного радикала в катионе привело к существенному росту антимикробной активности против исследуемых штаммов грамотрицательных бактерий по сравнению с четноатомными гомологами. Единственным исключением из данной закономерности стал **[$N_{x,1,1,2(OH)}$]Cl**, проявивший неожиданно низкую активность против *P. aeruginosa*. Антимикробная активность лучших из полученных смесей ИЖ была ниже, чем у левофлоксацина, но сопоставима с коммерчески доступными антимикробными агентами (*мирамистин, цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид и цетримония бромид*) и значительно выше, чем у исходного стеарина.

Лучшую антимикробную активность против изученного набора грамположительных и грамотрицательных бактерий проявила смесь **[$C_x$mim]Cl**. Наименее перспективными являются **[$C_x$imC_x]I** и **[$C_x$imC_x]Cl**, проявившие слабую антимикробную активность только против грамположительных бактерий.

2.2.3. Цитотоксичность

Цитотоксичность полученных смесей ИЖ изучали на клеточной линии HEK293T (иммортализованные клетки эмбриональной почки человека). Значения полумаксимальной цитотоксической концентрации после 24-часового инкубирования (24-ч CC_{50}) представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Цитотоксичность смесей ИЖ, полученных из стеарина, по отношению к клеточной линии HEK293T.

ИЖ	24-ч CC_{50}, мМ
[$C_x$mim]I	0.021 (0.005-0.036)
[$C_x$mim]Cl	0.015 (0.009-0.020)
[$C_x$imC_x]I	0.071 (0.048-0.095)
[$C_x$imC_x]Cl	0.067 (0.038-0.096)
[$C_x$py]I	0.017 (0.012-0.023)
[$C_x$py]Cl	0.014 (0.008-0.020)
[$N_{x,1,1,2(OH)}$]I	0.025 (0.022-0.028)
[$N_{x,1,1,2(OH)}$]Cl	0.037 (0.018-0.056)
Цетилпиридиния хлорид	0.001 (0.0002-0.0015)
Бензалкония хлорид	0.011 (0.006-0.020)
Цетримония бромид	0.026 (0.02-0.032)
Мирамистин	0.005 (0.004-0.006)
[C_{16}mim]Cl	0.015 (0.01-0.02)

Можно заметить, что в значениях цитотоксичности полученных соединений наблюдаются те же тенденции, что и в антимикробной активности. Наиболее активны монозамещенные гетероароматические **[$C_x$mim]Cl** и **[$C_x$py]Cl**. Четвертичные аммонийные соли показывают несколько большие значения CC_{50}, чем гетероароматические аналоги, при этом замена йодид-аниона на хлорид не приводит к статистически значимому изменению цитотоксичности.

Сравнение цитотоксичности полученных смесей с коммерчески доступными антисептиками показывает, что при переходе от чистых веществ к смесям ближайших гомологов цитотоксичность не изменяется в случае 1-алкил-3-метилимидазолиевых солей (**[$C_x$mim]Cl и** [C_{16}mim]Cl) и на порядок снижается в случае солей пиридиния (цетилпиридиния хлорид и **[$C_x$py]Cl**). **[$N_{x,1,1,2(OH)}$]I** и **[$N_{x,1,1,2(OH)}$]Cl** по токсичности очень близки к бромиду цетримония. Мирамистин – единственный мягкий антисептик в данном списке – обладает в 3-7 раз меньшими значениями $CC_{50,}$ чем полученные смеси, в катионах которых содержится один длинноцепочечный алифатический фрагмент.

2.2.4. Заключение

Разработана методика синтеза апротонных ионных жидкостей с нечетноатомными насыщенными углеводородными радикалами, присоединенными к *N*-гетероциклическому или четвертичному аммонийному катионному центру из дешевых чётноатомных жирных кислот. Аналогичная методика применена для получения 1-децилимидазолий хлорида

Из стеарина были получены смеси ионных жидкостей **[$C_x$mim]Cl** и **[$C_x$py]Cl**, которые могут стать менее токсичной альтернативой цетилпиридиний хлориду имеющей при этом более широкий спектр действия.

2.3 Синтез ионных жидкостей, содержащих коричную кислоту. Разработка ионных жидкостей с активным фармацевтическим ингредиентом на примере коричной кислоты

В литературе описано множество примеров, когда для улучшения физико-химических характеристик активные фармацевтические ингредиенты преобразуют в ионные жидкости. Однако систематических исследований о влиянии строения ионной жидкости на активность действующего вещества известно мало. Поэтому задачей данной части исследования стало установление зависимости физических, физико-химических и биохимических свойств АФИ-ИЖ от строения: типа катионного центра, природы химической связи с катионным центром и длины линкера.

В качестве активного фармацевтического ингредиента была выбрана коричная кислота (Cin), обладающая низкой растворимостью в воде и применяемая в фармацевтике для защиты кожи от ультрафиолетового излучения. Активный фармацевтический ингредиент включали в катион посредством ковалентного связывания, превращали в анион ИЖ, а также вводили в оба иона ИЖ одновременно. Для исследования влияния типа катионного центра были выбраны наиболее популярные катионы: 1-метилимидазолий, пиридиний и холин. Влияние длины линкера изучали на примерах этиленового и тетраметиленового линкеров.

2.3.1. Синтез

Всего в ходе работы было получено 16 ионных жидкостей, включающих в структуру остаток коричной кислоты, 12 из которых описаны впервые. Ионные жидкости в данной работе подразделяются на немодифицированные, катион-модифицированные, анион-модифицированные и бимодифицированные.

Было получено 9 анион-модифицированных соединений (Схема 40).

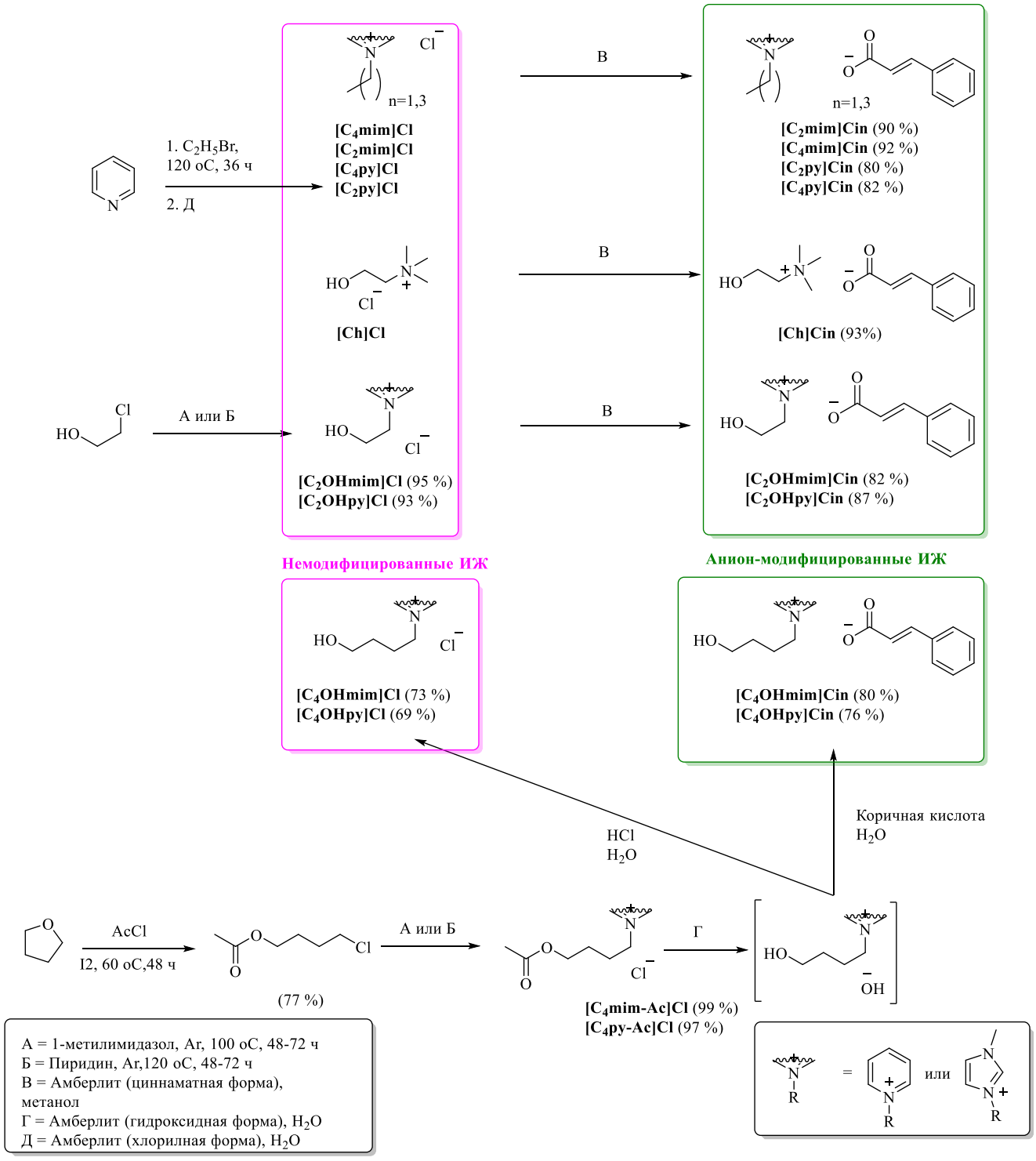


Схема 40. Синтез анион-модифицированных и немодифицированных ИЖ.

В качестве исходных соединений были выбраны коммерчески доступные соли 1-бутил-3-метилимидазолий хлорид (**[C$_4$mim]Cl**), 1-этил-3-метилимидазолий хлорид (**[C$_2$mim]Cl**), 1-бутилпиридиний хлорид(**[C$_4$py]Cl**) и холина хлорид (**[Ch]Cl**). 1-Этилпиридиний хлорид (**[C$_2$py]Cl)** был получен алкилированием пиридина этилбромидом с образованеим 1-этилпиридиний бромида и последующей заменой анионов на хлор методом анионообменной хроматографии. Гидроксил-содержащие катионы с этиленовым линкером **[C$_2$OHmim]Cl** и **[C$_2$OHpy]Cl** были получены по известной методике [350] нагреванием соответствующего ароматического гетероцикла с хлорэтанолом в инертной среде. Попытки синтеза **[C$_4$OHmim]Cl** и **[C$_4$OHpy]Cl** по аналогичной методике приводили к низкой конверсии исходного амина (30-50%) из-за расслоения реакционной смеси. Было решено ввести в реакцию галоидный спирт с ацетатной защитой на гидроксильной группе. Для синтеза ацетил-защищенного 4-хлорбутанола была применена методика получения сложных эфиров из ТГФ и хлорангидридов кислот в присутствии каталитических количеств йода [351] с увеличенным временем и температурой реакции. В результате реакции 1-ацетокси-4-хлорбутаном с 1-метилимидазолом и пиридином были получены **[C$_4$mim-Ac]Cl** и **[C$_4$py-Ac]Cl** с количественными выходами.

Удаление ацетатной защитной группы проводили на гидроксидной форме анионита, что позволило избежать загрязнения ионной жидкости гидроксидами и солями металлов, которое наблюдалось бы при гидролизе щелочами и требовало бы трудоемкой очистки. Для гидролиза сложного эфира водный раствор **[C$_4$mim-Ac]Cl** и **[C$_4$py-Ac]Cl** два раза пропускали через анионообменную колонку в гидроксидной форме, после чего оставляли при комнатной температуре на 8-12 часов, после чего ещё раз пропускали через свежерегенерированный анионит в гидроксидной форме для удаления анионов уксусной кислоты**.** При подкислении полученных растворов разбавленной соляной кислотой до нейтральной реакции среды были получены **[C$_4$OHmim]Cl** и **[C$_4$OHpy]Cl**. В ходе данной работы были впервые получены и охарактеризованы **[C$_4$py-Ac]Cl** и **[C$_4$OHpy]Cl.**

Попытки синтеза ионных жидкостей с анионом коричной кислоты по реакции метатезиса с циннаматом натрия были безуспешными из-за низкой растворимости последнего в апротонных органических растворителях. Поэтому синтез большинства анион-модифицированных ионных жидкостей (**[C$_4$mim]Cin**, **[C$_2$mim]Cin**, **[C$_4$py]Cin**, **[C$_2$py]Cin, [Ch]Cin**, **[C$_2$OHmim]Cin, [C$_2$OHpy]Cin)** проводили заменой хлорида на циннамат на анионообменной колонке. Для экономии времени, необходимого на регенерацию анионообменных колонок, при масштабировании синтеза на количества более 2 ммоль параллельно использовалось две анионообменные колонки, содержащие анионы коричной кислоты. Для предварительной замены 70-98 % анионов многократно пропускали раствор ИЖ через «грубую» колонку; затем оставшиеся галогениды заменяли на «чистой» колонке, позволяющей провести полную замену

анионов (до отрицательного теста на галогениды реакцией с нитратом серебра). По мере исчерпания ресурса «чистой» колонки её переводят в разряд «грубой», а анионит из отработанной «грубой» колонки регенерируют и возвращают в хроматографическую колонку, назначая её «чистой». **[C4mim]Cin**, **[C2mim]Cin**, **[C4py]Cin**, **[C2py]Cin**, **[Ch]Cin**, **[C2OHmim]Cin**, **[C2OHpy]Cin** были выделены из растворов упариванием в вакууме при комнатной температуре или при охлаждении в ледяной бане. Из приведенного перечня ИЖ впервые синтезированы и охарактеризованы **[C2mim]Cin**, **[C4py]Cin**, **[C2py]Cin**, **[C2OHmim]Cin**, **[C2OHpy]Cin**.

[C4OHpy]Cin и **[C4OHmim]Cin** получали аналогично **[C4OHmim]Cl** и **[C4OHpy]Cl**. Нейтрализацию проводили суспендированием избытка коричной кислоты в водном растворе гидроксидной формы ИЖ. Непрореагировавшую кислоту после проведения реакции удаляли экстракцией в диэтиловый эфир. Удаление воды из растворов полученных ИЖ осуществлялось при пониженном давлении при температурах 0-25 ºС на протяжении 8 часов, а остатки влаги удаляли выдерживанием в вакуумном эксикаторе над окисью фосфора в течение нескольких месяцев. Синтез соединения **[C4OHmim]Cin** описан впервые.

Схема синтеза катион-модифицированных ИЖ (Схема 41) составлена таким образом, чтобы избежать трансформаций ионов после формирования катионного центра для предотвращения загрязнения целевого продукта. Поэтому для получения катион-модифицированных ионных жидкостей производилась поэтапная сборка циннаматного фрагмента с линкером и последующее образование катионного центра по реакции алкилирования.

Циннамоилхлорид был получен взаимодействием коричной кислоты с избытком тионилхлорида в присутствии ДМФА. Хлорангидрид коричной кислоты, полученный после удаления избытка хлористого тионила в вакууме, представлял собой коричневато-серое масло, кристаллизующееся при хранении. Согласно спектру ^{1}H ЯМР, целевой продукт имел чистоту более 95 % и был подвергнут перегонке в вакууме. Выделенный после перегонки циннамоилхлорид представлял собой бесцветные кристаллы.

В дальнейшем циннамоилхлорид был использован для взаимодействия с галоидными спиртами или тетрагидрофураном в присутствии йода для получения 2-хлорэтилциннамата и 4-хлорбутилциннамата, которые также были подвергнуты вакуумной перегонке.

[C2mim-Cin]Cl, **[C4mim-Cin]Cl**, **[C2py-Cin]Cl**, **[C4py-Cin]Cl** были получены реакцией галоидных сложных эфиров коричной кислоты с соответствующими ароматическими азотсодержащими гетероциклами при длительном нагревании в инертной атмосфере без растворителя. Катион-модифицированные ионные жидкости с короткими линкерами (**[C2mim-Cin]Cl**, **[C2py-Cin]Cl)** имеют большую склонность к гидролизу, поэтому в процессе синтеза

необходимо избегать следов влаги в реакционной смеси, а при очистке и дальнейшей обработке – контакта с активированным углем, ультразвукового воздействия и основных водных растворов.

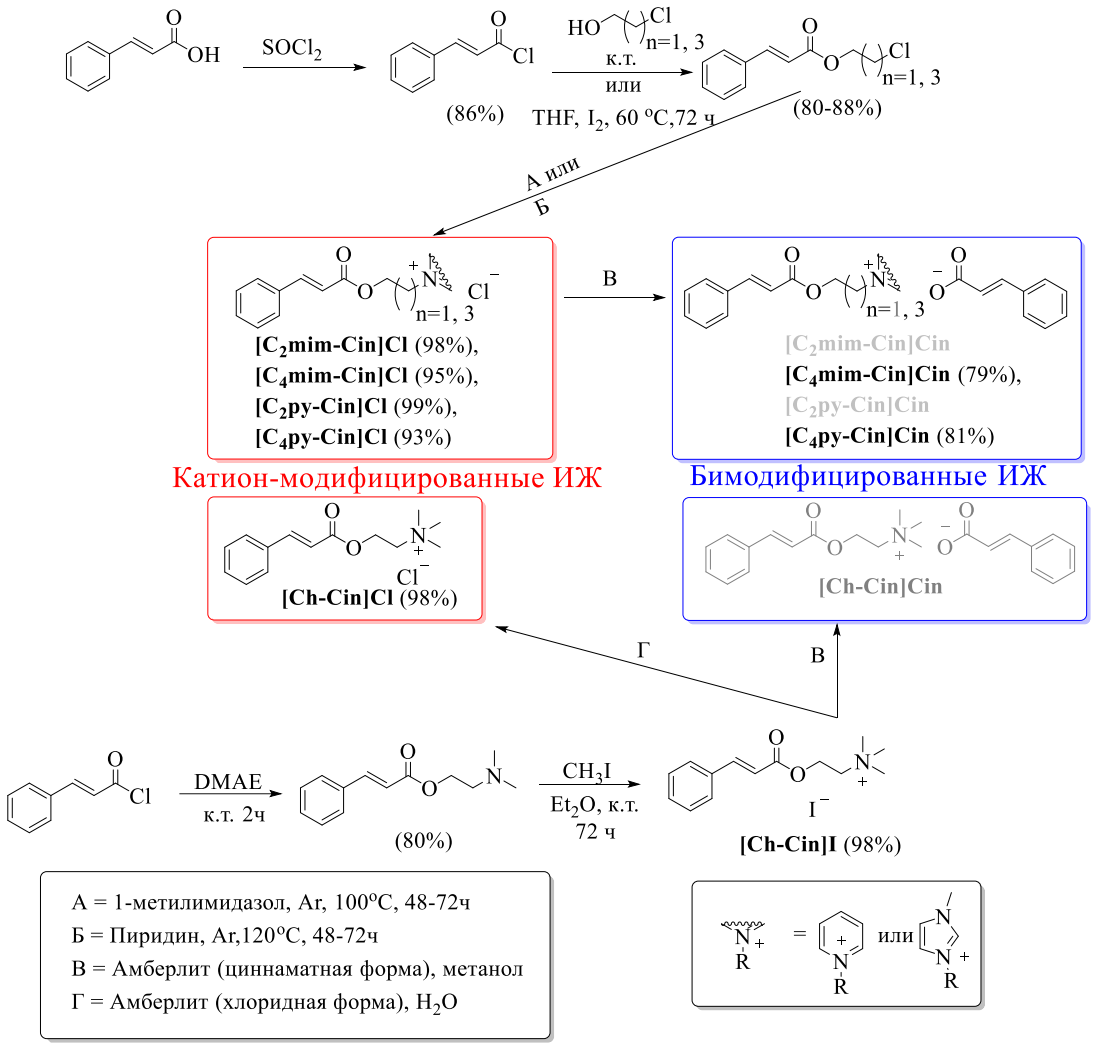


Схема 41. Синтез катион-модифицированных и дважды модифицированных ИЖ.

Для получения катион-модифицированной ионной жидкости на основе холина были последовательно проведены реакция циннамоилхлорида с избытком диметиламиноэтанола и алкилирование йодметаном для формирования катионного центра. К сожалению, полученный в результате реакции **[Ch-Cin]I** разлагается при нагревании раньше перехода в жидкое агрегатное состояние, что не позволяет отнести его к ИЖ. Поэтому была проведена замена аниона на хлорид при помощи анионообменной колонки для получения **[Ch-Cin]Cl**.

ИЖ с гетероароматическими катионными центрами, содержащие ковалентно-связанный циннаматный фрагмент (**[C2mim-Cin]Cl**, **[C4mim-Cin]Cl, [C2py-Cin]Cl, [C4py-Cin]Cl)**, получены и описаны впервые.

Двойная модификация ионных жидкостей (по катиону и аниону) была достигнута через замену галогенид-аниона в катион-модифицированных солях на циннамат при помощи

анионообменной смолы. Однако **[C$_2$py-Cin]Cin, [C$_2$mim-Cin]Cin** и **[Ch-Cin]Cin** синтезировать и выделить в чистом виде не удалось. При замене аниона на остаток органической кислоты повышалась основность раствора, что приводило к переэтерификации сложноэфирной группы катиона. Способность к самопроизвольному разложению данных соединений делает их непригодными для дальнейших биологических испытаний и исследования физико-химических свойств. **[C$_4$mim-Cin]Cin** и **[C$_4$py-Cin]Cin** были получены с высокими выходами без примесей продуктов гидролиза, что говорит об отсутствии дестабилизации сложноэфирной группы катионным центром. **[C$_4$mim-Cin]Cin** и **[C$_4$py-Cin]Cin** получены и описаны впервые.

2.3.2. Физико-химические свойства

Изучение физико-химических свойств ИЖ, модифицированных коричной кислотой, началось ещё в процессе попыток их синтеза. Экспериментальным путем было установлено, что сложноэфирная группа, расположенная на расстоянии двух метиленовых групп от катионного центра, чрезвычайно склонна к гидролизу, при этом тип катиона значения не имеет.

Нефункционализированные ионные жидкости с анионом коричной кислоты показали низкую стабильность при хранении. **[C$_2$py]Cin** за месяц хранения при комнатной температуре деградировал более чем на 40 %. **[C$_4$py]Cin** в течение 6 месяцев хранили при –20 °C, при этом признаков разложения не наблюдалось, однако при нагревании данное соединение начинает разлагаться сразу после плавления, что не позволяет отнести его к ионным жидкостям. По-видимому, важную роль в стабилизации ионных жидкостей с анионом коричной кислоты играет возможность образования водородных связей между катионом и анионом. Например, гидроксимодифицированные аналоги **[C$_2$py]Cin** и **[C$_4$py]Cin - [C$_2$OHpy]Cin** и **[C$_4$OHpy]Cin**, соответственно - продемонстрировали прекрасную стабильность при хранении при комнатной температуре в течение двух лет.

При модификации аниона в большинстве случаев наблюдалось снижение температуры плавления по сравнению с немодифицированными ИЖ с анионами хлора (Таблица 8). Исключением из данного правила был катион 1-этил-3-метидимидазолия. Температура плавления **[C$_2$mim]Cin** составляет 104-105 °C, что формально не позволяет отнести его к легкоплавким солям, однако наблюдается широкий температурный диапазон стабильности расплава, характерный для ИЖ.

Влияние включения циннаматного фрагмента в катион напрямую зависит от природы катиона. Катион-модифицированные пиридиниевые соли имеют температуры плавления значительно выше, чем их нефункционализированные и гидроксифункционализированные аналоги. Для катионов имидазолия и холина наблюдается противоположная тенденция. Удлинение линкера от этильного до бутильного в обоих случаях снижает температуру плавления примерно на 20 °C.

Одновременная модификация по катиону и аниону снижает температуру плавления ниже 20 °C вне зависимости от природы катиона.

Таким образом, введение циннаматного фрагмента в катион или анион ионной жидкости практически всегда приводит к понижению температуры плавления по сравнению с коммерчески доступными хлоридами. Однако наблюдается снижение стабильности ИЖ в случае использования короткого линкера при ковалентном связывании остатка коричной кислоты с катионом, а также катионов, не обладающих кислыми протонами, пригодными для образования водородных связей с циннамат-анионом.

Таблица 8. Температуры плавления циннамат-модифицированных ионных жидкостей

Немодифицированные		**Анион-модифицированные**		**Катион-модифицированные**		**Дважды модифицированные**	
ИЖ	**$T_{пл}$ (°C)**	**ИЖ**	**$T_{пл}$ (°C)**	**ИЖ**	**$T_{пл}$ (°C)**	**ИЖ**	**$T_{пл}$ (°C)**
[C_2mim]Cl	80-87 [б]	[C_2mim]Cin	104-105 200[a]	[C_2mim-Cin]Cl	48-50 214 [a]		
[C_2OHmim]Cl	86-88	[C_2OHmim]Cin	<20				
[C_4mim]Cl	40-73 [б]	[C_4mim]Cin	<20	[C_4mim-Cin]Cl	32-35 181 [a]	[C_4mim-Cin]Cin	<20
[C_4OHmim]Cl	<20	[C_4OHmim]Cin	<20				
[C_2py]Cl	100-133[б]	[C_2py]Cin	<20	[C_2py-Cin]Cl	131-132 208 [a]		
[C_2OHpy]Cl	133	[C_2OHpy]Cin	69-71 78 [a]				
[C_4py]Cl	86-162[б]	[C_4py]Cin	49-51 53[a]	[C_4py-Cin]Cl	112-115 >230 [a]	[C_4py-Cin] Cin	<20
[C_4OHpy]Cl	<20	[C_4OHpy]Cin	<20				
[Ch]Cl	302[б]	[Ch]Cin	71-72 170 [a]	[Ch-Cin] Cl	47 131 [a]		

[a] – при данной температуре визуально наблюдалось разложение вещества

[б] – Данные SciFinder[n]

Молекулярная структура **[C_2py-Cin]Cl·H_2O** была установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов (Рисунок 7) и депонирована в Кембриджскую базу структурных данных [352]. Асимметричная единица структуры содержала катион **[C_2py-Cin]$^+$**, анион **Cl^-** и молекулу воды. Молекулы воды и хлорид-анионы образовывали бесконечные одномерные цепи посредством водородных связей.

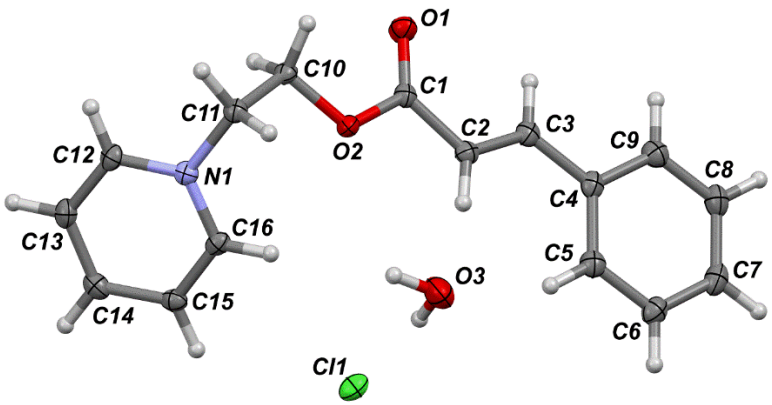


Рисунок 7. Молекулярная структура [C_2py-Cin]Cl•H_2O, установленная методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Растворимость полученных ионных жидкостей в воде направленно не изучалась, однако для измерения цитотоксичности без нагревания и ультразвуковой обработки были приготовлены 1 М водные растворы ионных жидкостей (250-430 мг/мл). Для сравнения растворимость коричной кислоты составляет всего 0.55 мг/мл, а циннаммата натрия – около 60 мг/мл.

2.3.3. Антимикробная активность

Результаты исследования антимикробной активности полученных ИЖ приведены в Таблице 9.

Таблица 9. Антимикробная активность циннамат-содержащих ИЖ

Соединение	МИК, мг/л				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		
	S. aureus	*E. faecium*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*E. coli*
[C_2mim]Cin	>2700	>2700	>2700	>2700	>2700
[C_4mim]Cin	>4660	>4660	>4660	>4660	>4660
[C_2mim-Cin]Cl	1700	850	>3400	>3400	>3400
[C_4mim-Cin]Cl	1360	680	>2720	1360	1360
[C_4mim-Cin]Cin	1000	500	>2000	1000	1000
[C_2py-Cin]Cl	>2720	1360	>2720	>2720	>2720
[C_4py-Cin]Cl	>2620	655	>2620	>2620	>2620
[C_4py-Cin]Cin	3110	1555	3110	>6220	>6220
Циннамат натрия	>3680	>3680	>3680	>3680	>3680
Левофлоксацин	0.25	0.25	0.50	0.50	0.016

Введение ковалентно-связанного циннаматного фрагмента приводило к появлению слабых антимикробных свойств против грамположительных бактерий. Анион коричной кислоты как в ИЖ, так и в циннамате натрия антимикробных свойств не проявил. В целом модификация ИЖ коричной кислотой ожидаемо не привела к появлению значимых антимикробных свойств.

2.3.4. Цитотоксичность

Полумаксимальная цитотоксическая концентрация (CC_{50}) полученных ИЖ, включающих фрагмент коричной кислоты, и их предшественников изучена на клетках колоректальной аденокарциномы человека (CaCo-2), поскольку коричная кислота обладает потенциальной противоопухолевой активностью [353]. Полученные значения и детальное описание приведены в статье [375].

Нефункционализированные ионные жидкости показали невысокую токсичность, что позволяет предположить несущественный вклад возможных продуктов гидролиза сложноэфирной группы в итоговое значение цитотоксичности. Защита гидроксильной группы функционализированного катиона ацетатным фрагментом приводит к повышению цитотоксичности в 5-6 раз, приближая значения к нефункционализированным гомологам.

Введение коричной кислоты в ионные жидкости в виде аниона позволило более чем на 2 порядка улучшить её растворимость в воде, однако не привело к увеличению биологической активности. Можно наблюдать следующие тенденции: в случае гетероароматических катионов переход от этильного заместителя к бутильному оказывал статистически значимое влияние на цитотоксичноть только в случае наличия гидроксильной группы. Для увеличения биологической активности ИЖ с циннамат-анионами предпочтительно использование пиридиниевого катионного центра, тетраметиленового линкера и включение концевой гидроксильной группы. Цитотоксичность **[Ch]Cin** очень близка к цитотоксичности **[C_2OHpy]Cin** и **[C_2mim]Cin**, что может говорить о слабом влиянии типа катионного центра на биологическую активность.

Ковалентное связывание циннаматного фрагмента с катионным центром привело к повышению биологической активности ИЖ. На примере гетероароматических катионов показано, что длинный линкер является предпочтительным не только из соображений стабильности ИЖ, но и позволяет увеличить активность в 3 раза по сравнению с более короткоцепочечными гомологами. Для ряда ионных жидкостей с коротким линкером **[C_2mim-Cin]Cl, [C_2py-Cin]Cl** и **[Ch-Cin]Cl** было выявлено, что тип катионного центра не оказывает существенного влияния на активнось. Гомологи с более длинной алифатической цепью в линкере (**[C_4mim-Cin]Cl** и **[C_4py-Cin]Cl**) проявляют большую цитотоксичность, чем коричная кислота, а тип катионного центра существенного влияния на биологическую активность не оказывает.

Введение дополнительного эквивалента коричной кислоты в качестве аниона в **[C_4mim-Cin]Cl** с получением **[C_4mim-Cin]Cin** не привело к изменению цитотоксичности, а в случае пиридиниевых солей аналогичная трансформация позволила повысить значение CC_{50} вдвое и дало наиболее биологически активную ионную жидкость в данной работе.

2.3.5. Компьютерное моделирование

Для исследования существенных различий в цитотоксичности и стабильности ионных жидкостей **[C$_4$mim-Cin]Cl** и **[C$_2$mim-Cin]Cl** в растворах было проведено молекулярное моделирование. Данный инструмент эффективен для поиска корреляции между структурой ИЖ и их свойствами, поскольку позволяет детально изучить конформационное поведение ионов с гибкими цепями, от которого может зависеть их активность в некоторых химических процессах и способность ИЖ проникать в клеточную мембрану [354].

Для одиночных катионов выбранных ИЖ было получено десять траекторий по 1 нс методом полуэмпирической молекулярной динамики методом GFN2-XTB (катион моделировался без противоиона в континуальной водной среде). Дополнительно были рассчитаны шесть траекторий по 1 нс методом классической молекулярной динамикой с использованием силового поля GFN-FF (моделирование ионной пары в среде из 400 молекул воды выполнялось с использованием сферического граничного потенциала – так называемого нанореактора). В ходе молекулярно-динамического моделирования было сохранено 25000 конформаций для последующего анализа каждой траектории.

Как в сплошной среде, так и в среде с явно заданными молекулами растворителя, органические катионы обоих ИЖ существуют как в линейной, так и в самых разнообразных свернутых формах (Рисунок 8). Стабилизация конформации в сложенном виде может происходить за счет π-π-стэкинга ароматических или карбонильных групп с пятичленным гетероциклом или через образование водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и кислым атомом водорода, расположенным во втором положении имидазольного кольца. В любом случае сворачивание органического катиона приводит к сближению катионного центра с карбонильной группой. Следовательно, расстояние между атомом кислорода карбонильной группы и атомом водорода группы C(2)-H возможно использовать для анализа конформационного поведения этих органических катионов. Анализ данных, полученных из полуэмпирической и классической молекулярных динамик в обеих моделях среды, привел к общему выводу, что для органического катиона с коротким линкером **([C$_2$mim-Cin]$^+$)** предпочтительна складчатая конформация, когда гетероцикл координирован карбонильной группой, в то время как органический катион с длинным линкером (**[C$_4$mim-Cin]$^+$**) находится в основном в виде линейного конформера. Как видно из Рисунка 9, большинство конформаций катиона **[C$_4$mim-Cin]$^+$** характеризуются межатомным расстоянием O-H в диапазоне 6-9 Å, в то время как для **[C$_2$mim Cin]$^+$** межатомное расстояние O-H находилось в пределах 3-6 Å. Таким образом, оба линкера допускают возможность координации гетероцикла имидазола к карбонильной группе. Сворачивание катиона с коротким линкером можно объяснить

энергетическим выигрышем от образования водородных связей или π-π-стэкинга, в то время как «выпрямлению» длинного гомолога способствует энтропия.

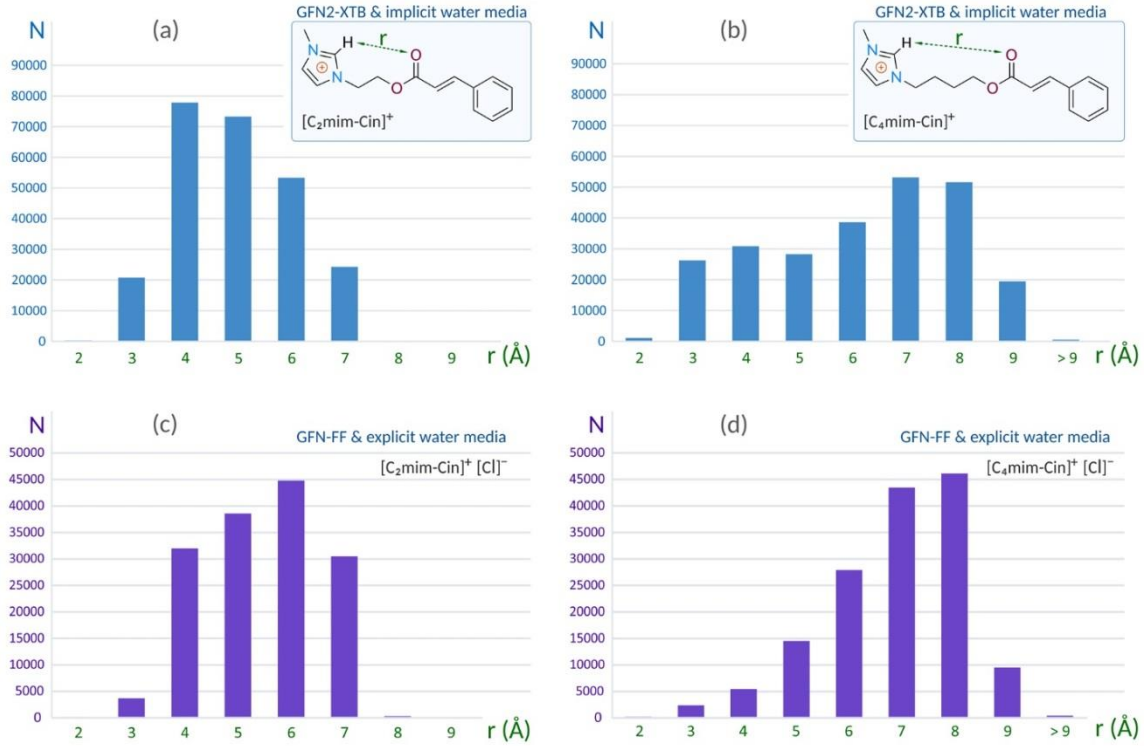


Рисунок 8. Частоты встречаемости (N) конформаций молекул ИЖ с разными межатомными расстояниями между атомом кислорода карбонильной группы и атомом водорода имидазольного фрагмента.

Линейная конформация **[C4mim-Cin]+** способствует более глубокому проникновению катиона в липидный бислой и большему нарушению его структуры. Свернутая конформация [C2mim-Cin]+ препятствует проникновению в мембрану клетки.

Энергия активации реакции гидролиза тоже зависит от предпочтительной конформации (Рисунок 9). Свернутая форма катиона **[C2mim-Cin]+** характеризуется наименьшей энергией активации ($\Delta E^{\ddagger}$ (III → IV-TS) = 23.9 ккал/моль), что соответствует комнатной температуре. Развернутая форма [C4mim-Cin]+ характеризуется заметно более высокой энергией активации (ΔЭ‡ (V → VI-TS) = 32.1 ккал/моль), то есть такой катион значительно более стабилен в водной среде. Расчет выполнен с использованием функционала PBE1PBE коррекцией дисперсии D3BJ в базисе 6-311G(d,p) с использованием континуальной модели среды (вода).

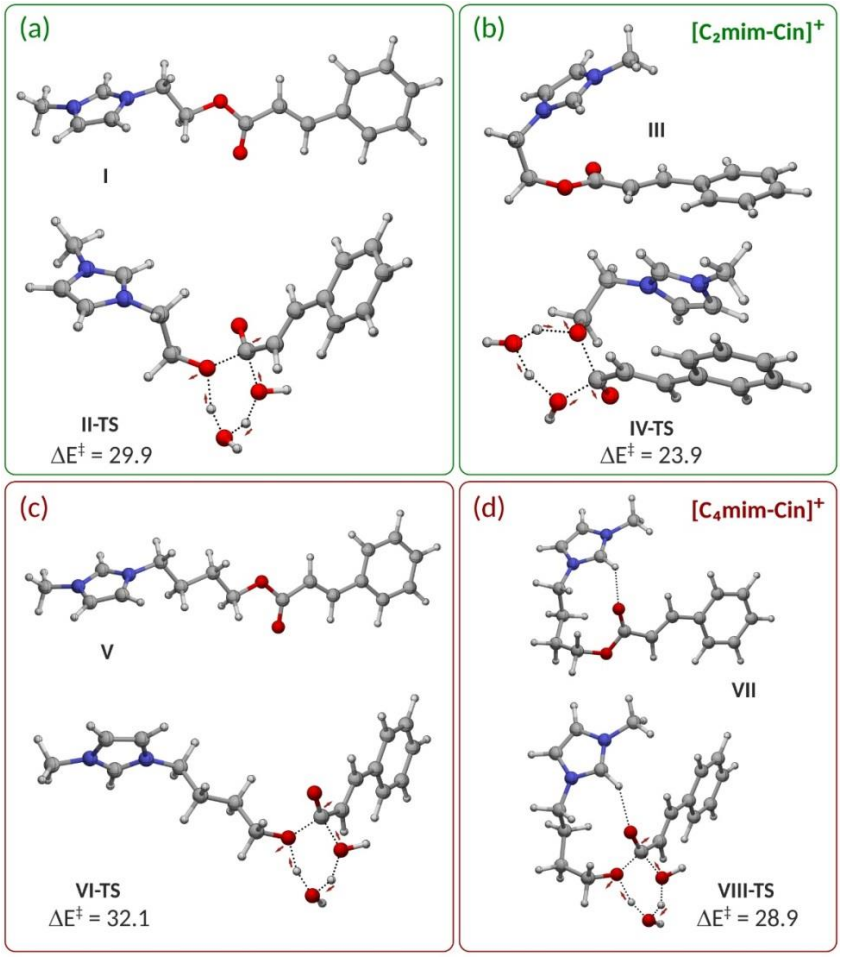


Рисунок 9. Оптимизированные молекулярные структуры катионов **[C2mim-Cin]**$^+$ и **[C4mim-Cin]**$^+$ в различных конформациях и переходных состояниях для гидролиза связей C-O в них.

2.3.6. Заключение

В результате анализа схемы проведенного синтеза, физико-химических свойств и биологической активности ионных жидкостей, модифицированных коричной кислотой, были выявлены следующие закономерности:

1) Предпочтительно избегать введения активного фармацевтического ингредиента в анион ионной жидкости, если для данного аниона затруднен метатезис. В этом случае синтез оказывается трудо- и ресурсоемким, а получаемые ИЖ могут иметь низкую стабильность из-за неспособности катиона к образованию водородных связей. Ионные жидкости с анионами слабых кислот восприимчивы к повышению кислотности и присутствию солей в растворе. Поэтому, если действующее вещество представляет собой слабую малорастворимую кислоту, соли которой тоже плохо растворимы в воде, возможна значительная потеря действующего вещества в результате образования осадка.

2) Предпочтительно введение активного фармацевтического ингредиента в катион с использованием длинного алифатического линкера. Применение тетраметиленового линкера позволило повысить биологическую активность и снизить склонность к гидролизу за счет

линейности предпочтительной конформации. У катионов с коротким (этиленовым) линкером, согласно расчетам, преобладает свернутая конформация, приводящая к сближению карбоксильной группы с катионным центром, что снижает энергию активации гидролиза и затрудняет внедрение в клеточную мембрану. Также введение АФИ в катион приводит к снижению температур плавления ИЖ.

3) Введение второго эквивалента АФИ в ионную жидкость путем замены аниона в катион-модифицированных ИЖ возможно только в катионах с длинными линкерами. Двойная модификация в случае пиридиниевой соли **[C$_4$py-Cin]Cin** приводила к повышению цитотоксичности, а у имидазолиевой соли **[C$_4$mim-Cin]Cin** не вызывала изменения биологической активности.

2.4 Мягкие антимикробные агенты из жирных кислот

Традиционные антимикробные агенты, представляющие собой четвертичные аммонийные (бензалкония хлорид, цетримония бромид) или N-гетероциклические (цетилпиридиния хлорид) соли обладают хорошей активностью, высокой стабильностью, а также просты в производстве. Однако высокая стабильность таких солей в отсутствие путей биодеградации оказывается негативным свойством с учетом их высокой токсичности. При постоянном наращивании объема производства антисептиков актуальной задачей является разработка эффективных антимикробных агентов, склонных к деградации до нетоксичных продуктов распада. Конкурентоспособность мягких антимикробных агентов относительно ЦПХ и БАХ доказана на примере мирамистина (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида).

2.4.1. Синтез

Опираясь на литературные данные и закономерности, установленные в разделе 2.3, была предложена схема синтеза мягких антимикробных агентов из биологически возобновляемого сырья (Схема 42) [378]. В качестве активного фармацевтического ингредиента были взяты высшие жирные кислоты от лауриновой до стеариновой, а также смеси жирных кислот, получаемые при гидролизе и последующем гидрировании кокосового и пальмоядрового масел. Кроме того, в качестве дешевого исходного сырья для антисептика был рассмотрен стеарин.

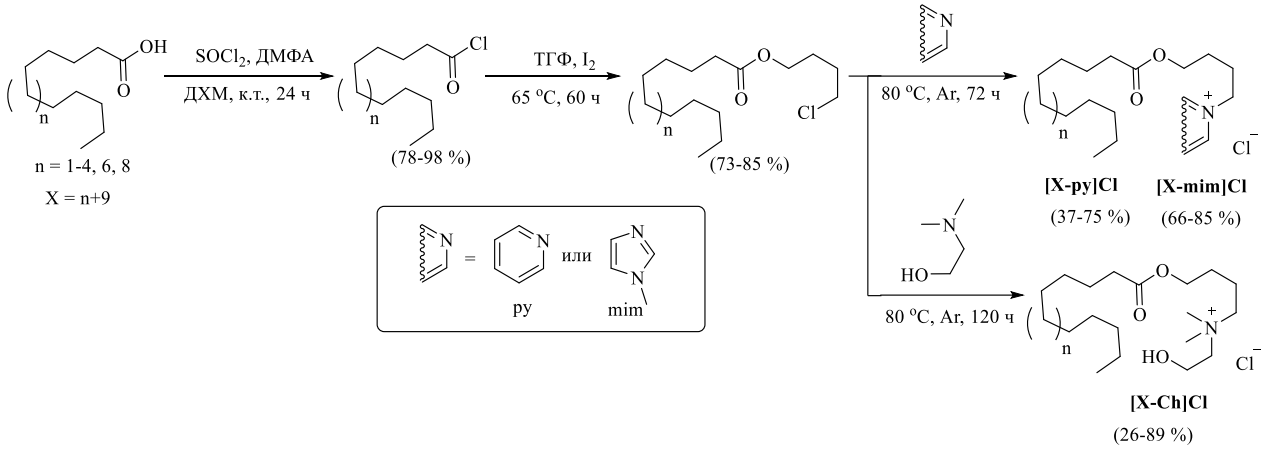


Схема 42.Синтез ИЖ из жирных кислот.

В качестве исходных соединений были выбраны биологически возобновляемые вещества: жирные кислоты, промышленно получаемые гидролизом масел, и тетрагидрофуран, который может быть получен из фурфурола.

Предложенный синтез состоит из двух стадий. На первом этапе насыщенную жирную кислоту превращают в хлорангидрид реакцией с избытком хлористого тионила в присутствии диметилформамида. После реакции летучие компоненты реакционной смеси удалют в вакууме, а целевой продукт перегоняют в атмосфере аргона при пониженном давлении. В данную реакцию могут быть введены соли или смеси жирных кислот.

На второй стадии проводят реакцию хлорангидрида с 5-10-кратным избытком безводного тетрагидрофурана в присутствии йода. По окончании реакции остатки йода удаляют экстракцией насыщенным водным раствором тиосульфата натрия, а продукт очищают методом колоночной хроматографии. Для предотвращения осмоления реакционной среды смеси жирных кислот, включающие компоненты, содержащие ненасыщенные связи, должны быть подвергнуты гидрированию перед этапом синтеза хлорангидридов.

На последнем этапе проводят формирование катионных центров по реакции алкилирования в атмосфере аргона без растворителя. Следует отметить, что алкилирование алифатических аминов занимает значительно больше времени и идет с более низкими выходами. Предположительно, реакции препятствует стерическое затруднение, так как реакция с диметиламиноэтанолом идет в среднем с более низкими выходами, чем реакция с 1-метилимидазолом, а попытки проведения реакции с триэтиламином дали выходы менее 10 %. Трибутиламин при указанных условиях не вступил в реакцию.

Температуры плавления полученных солей не превышают 100 °C (Таблица 10), а при нагревании расплавов на 20 °C выше температуры плавления признаков разложения визуально не наблюдается.

Таблица 10. Температуры плавления полученных ацил-функционализированных ИЖ

$T_{пл}$ (°C)		X					
		10	**11**	**12**	**13**	**15**	**17**
ИЖ	**[X-mim]Cl**	30	28-30	39-41	41	50-52	58
	[X-py]Cl	39-40	43-45	47-49	47-48	46-47	58-59
	[X-Ch]Cl	58-59	50-52	41-43	58-59	60-62	75-76

Как правило, с увеличением длины алифатической цепи наблюдается повышение температуры плавления.

Наиболее низкие температуры плавления характерны для ионных жидкостей с катионом 3-метилимидазолия. Самый короткоцепочечный гомолог ряда имидазолиевых солей плавится при температуре немного выше комнатной, а при увеличении длины углеводородной цепи жирной кислоты на две метиленовые группы наблюдается повышение температуры фазового перехода примерно на 10 градусов. Наиболее тугоплавким оказалось производное стеариновой кислоты (58 °C), то есть разница между наиболее легкоплавким и наиболее тугоплавким гомологами составляет менее 30 °C.

Использование катиона пиридиния повышает температуру плавления наиболее короткоцепочечного гомолога до 39-40 °C, а температура плавления наиболее тугоплавкого (стеаринового) гомолога совпадает с аналогичным значением для солей имидазолия. Таким образом, разница между температурами плавления гомологов снижается до 20 градусов. В ряду от лауриновой до пальмитиновой кислот температуры плавления не изменяются.

Наиболее высокими температурами плавления среди полученных соединений характеризуются соли с четвертичными аммонийными катионами. Для ИЖ, полученных из *N*,*N*-диметиламиноэтанола, наблюдается немонотонная зависимость температуры плавления от длины фрагмента жирной кислоты. Минимальное значение в данном ряду принадлежит эфиру лауриновой кислоты, а увеличение, как и уменьшение длины углеводородной цепи приводят к повышению температуры плавления. Разница между минимальной и максимальной температурами плавления в ряду гомологов составляет 35 градусов.

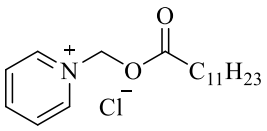
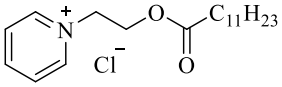
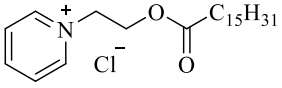
Все синтезированные ИЖ и смеси продемонстрировали растворимость в воде не менее 20 г/л. В водных растворах полученные соли обладают высокой стабильностью. Например, в случае **[11-Ch]Cl** по спектрам ^{1}H ЯМР не наблюдалось деградации после ультразвуковой обработки в течение 3,5 часов, а также в течение нескольких дней в слабокислых (pH = 4.0) и нейтральных (pH = 7.0) средах при комнатной температуре. Однако данное соединение склонно к деградации в щелочной среде и при повышенных температурах. Так, при pH = 10.0 при комнатной температуре приблизительно 30 % растворенного вещества разлагалось за 8 часов. Скорость

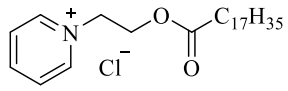
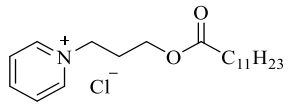
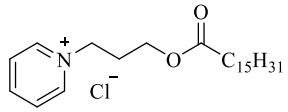
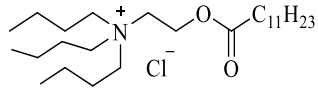
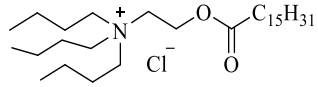
гидролиза **[11-py]Cl**, **[13-mim]Cl** и **[11-Ch]Cl** в горячих водных растворах (83 °C) составила около 2-4 % в день на начальном этапе.

2.4.2. Антимикробная активность.

Исследование антимикробной активности полученных ионных жидкостей проводили на двух грамположительных и трех грамотрицательных штаммах бактерий. Было выявлено, что некоторые из полученных соединений по антимикробной активности не уступают коммерчески доступным антисептикам: цетилпиридиния хлориду, бензалкония хлориду и мирамистину. (Таблица 11).

Таблица 11. Антимикробная активность полученных ионных жидкостей

Соединение	МИК, мг/л				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		
	S. aureus	*E. faecium*	*K. pneumoniae*	*P. aerugnosa*	*E. coli*
[10-py]Cl	35.0	35.0	140	280.	70.0
[11-py]Cl	7.81	3.91	62.5	125.	31.3
[12-py]Cl	3.36	6.72	26.9	108	13.4
[13-py]Cl	2.15	2.15	34.4	138	8.59
[15-py]Cl	1.68	3.36	215	108	13.4
[17-py]Cl	2.15	4.30	550	275	275
[10-mim]Cl	17.2	17.2	68.8	138	34.4
[11-mim]Cl	6.72	13.4	53.8	108	26.9
[12-mim]Cl	4.69	9.38	75.0	150	37.5
[13-mim]Cl	2.23	2.23	35.6	143	8.90
[15-mim]Cl	1.99	1.99	255	128	15.9
[17-mim]Cl	1.17	4.69	600	150	300
[10-Ch]Cl	87.5	350	175	350	87.5
[11-Ch]Cl	25.6	25.6	103	205	51.3
[12-Ch]Cl	6.72	13.4	53.8	108	26.9
[13-Ch]Cl	2.54	5.08	40.6	81.3	10.2
[15-Ch]Cl	1.26	5.08	163	81.3	20.3
[17-Ch]Cl	2.07	4.14	530	133	265
Левофлоксацин	0.25	1.00	0.50	0.50	0.016
Цетилпиридиния хлорид	0.20	0.20	13.1	26.3	6.56
Бензалкония хлорид	1.52	1.52	24.4	48.8	12.2
Цетримония бромид	0.60	0.60	38.8	77.5	4.84
Мирамистин	2.03	2.03	16.3	32.5	16.3
[C_{16}mim]Cl	0.47	0.47	30.0	120.	7.50
 [193]	50.0			3200	100
 [193]	<6.25			200	25.0
 [193]	1			250	32.0

 [193]	1			250	500
 [193]	4			250	125
 [193]	<0.25			500	250
 [193]	2			500	125
 [193]	2			250	125

Эффективность полученных ионных жидкостей против *S. aureus* зависит от длины остатка жирной кислоты, который включен в структуру катиона в виде сложного эфира. Наибольшую активность продемонстрировали ИЖ, содержащие миристиновую, пальмитиновую и стеариновую кислоты. Анализ МИК синтезированных и описанных ранее в литературе ИЖ [193] показал, что существенного влияния на активность против данного штамма не оказывает ни тип катионного центра, ни длина линкера. Наиболее эффективные соединения **[15-Ch]Cl, [17-mim]Cl и [15-py]Cl** показали антимикробную активность на уровне бензалкония хлорида, а **[13-py]Cl, [17-py]Cl**, **[13-mim]Cl**, **[15-mim]Cl**, **[13-Ch]Cl** и **[17-Ch]Cl** по эффективности были сопоставимы с мирамистином. Однако коммерчески доступные антимикробные агенты, содержащие гексадецильный заместитель в катионе и не склонные к биодеградации, в 2-10 раз более эффективны, чем новые и ранее описанные мягкие антисептики.

Против *E. faecium* наиболее эффективными стали производные миристиновой и пальмитиновой кислот. Лучшие результаты показали **[15-mim]Cl, [13-mim]Cl, [15-py]Cl** и **[13-py]Cl**, чья антимикробная активность близка к значениям бензалкония хлорида и мирамистина, однако они заметно уступают антисептикам с нефункционализированной структурой катиона (бромиду цетримония, хлориду цетилпиридиния и [C_{16}mim]Cl). Следует отметить, что использование четвертичного аммонийного катионного центра вместо *N*-гетероароматического, по-видимому, значительно снижает антимикробную активность солей относительно данного вида.

Производные миристиновой кислоты оказались эффективны против *K. pneumoniae*: их антимикробная активность была на уровне бромида цетримония и [C_{16}mim]Cl. Наибольшую активность проявил **[12-py]Cl**, его МИК совпадает со значением хлорида бензалкония, однако он в 1,5-2 раза уступает хлориду цетилпиридиния и мирамистину. Наименьшую активность проявили производные стеариновой кислоты вне зависимости от типа катиона.

Против *P. aeruginosa* лучшую эффективность показали ионные жидкости с катионом холина, содержащие остатки миристиновой и пальмитиновой кислот. Их эффективность близка к значениям бромида цетримония. Тридециловая кислота хорошо проявила себя в сочетании с катионами холина и пиридиния, а лауриновая – с 3-метилимидазолием. Их эффективность немного превысила значения [C_{16}mim]Cl. Наименее активными оказались соединения, сочетающие катионы пиридиния и холина с ундециловой и стеариновой кислотами.

Лучшими против *E. coli* стали производные миристиновой кислоты вне зависимости от типа катиона. Их эффективность близка к хлориду цетилпиридиния и [C_{16}mim]Cl и превышает результаты, полученные для хлорида бензалкония и мирамистина. Немного слабее (на уровне мирамистина) проявили себя соли с остатком пальмитиновой кислоты. Наименьшую активность проявили гомологи с наиболее длинной алифатической цепью.

Из синтезированных ионных жидкостей широким противомикробным действием обладают производные миристиновой и пальмитиновой кислот. Гомологи, обладающие более короткими алифатическими цепями, малоэффективны против грамположительных бактерий, а более длинными – против грамотрицательных.

На примере ионных жидкостей, содержащих катион пиридиния, можно оценить влияние длины линкера на антимикробную активность. В случае катионов, содержащих лауриновую кислоту, можно наблюдать постепенное снижение МИК по отношению к *E. coli* и *P. aerugnosa* при переходе от метиленового к триметиленовому и от метиленового к тетраметиленовому линкерам. Следует отметить, что нечетноатомные линкеры демонстрируют более высокие значения МИК, чем ближайшие четноатомные гомологи. Аналогичную тенденцию можно наблюдать для производных пальмитиновой кислоты с этиленовым, триметиленовым и тетраметиленовым линкерами против синегнойной и кишечной палочек. Для производных стеариновой кислоты не наблюдается заметной разницы в активности при переходе между этиленовым и тетраметиленовым линкерами.

Таким образом, было выявлено, что ионные жидкости, содержащие в катионе эфиры миристиновой и пальмитиновой жирных кислот, обладают наибольшим спектром противомикробной активности. Тетраметиленовый линкер повышает антимикробную активность.

Далее было решено использовать природные смеси жирных кислот, получаемые при гидролизе масел. Были выбраны коммерчески доступные кокосовое (**CO**) и пальмоядровое **(PO**) масла из-за высокого содержания миристиновой кислоты, продемонстрировавшей лучшую антимикробную активность и широкий спектр действия. Также был осуществлен синтез поверхностно-активных веществ из стеарина (**S**).

Для синтеза антимикробных ионных жидкостей из масел потребовалось ввести две дополнительные стадии: гидролиз масел до жирных кислот и гидрирование ненасыщенных жирных кислот в полученной смеси водородом на Pd/C. В остальном схема синтеза смесей ИЖ не отличается от Схема 42, предложенной для работы с индивидуальными жирными кислотами.

Для полученных смесей ИЖ также были проведены испытания на антимикробную активность (Таблица 12)

Таблица 12. Антимикробная активность смесей ИЖ, полученных из растительных жиров и стеарина.

Смесь	МИК, мг/л				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		
	S. aureus	*E. faecium*	*K. pneumoniae*	*P. aerugnosa*	*E. coli*
[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
[CO-mim]Cl	3.36	3.36	53.8	215	26.9
[PO-mim]Cl	3.48	3.48	111	223	55.6
[S-mim]Cl	1.84	3.67	940	470	118
[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
Левофлоксацин	0.25	1.00	0.50	0.50	0.016

Против *S. aureus* наибольшую активность проявили смеси, полученные из стеарина. Данная тенденция полностью согласуется с результатом, исследования антимикробной активности индивидуальных соединений: против данных бактерий показали высокую активность ИЖ с длинными углеводородными цепями вне зависимости от типа катиона. Неожиданно высокая активность против данного штамма бактерий была обнаружена у образца **[CO-py]Cl**.

Для бактерий *E. faecium* антимикробная активность смесей зависит в большей степени от типа катиона. Соли, содержащие катион пиридиния, показали наибольшую активность, а четвертичные аммонийные соединения оказались самыми слабыми. Против данных бактерий самыми перспективными стали образцы **[CO-py]Cl** и **[S-py]Cl**, самыми слабыми – **[CO-Ch]Cl** и **[PO-Ch]Cl**.

Антимикробная активность полученных смесей против грамотрицательных бактерий в среднем была на 1-2 порядка ниже, чем против грамположительных.

Лучшей против *K. pneumoniae* стала смесь **[CO-mim]Cl** величина МИК которой составила 53.75 мг/л. Меньшую активность проявили **[PO-Ch]Cl**, **[CO-Ch]Cl** и **[CO-py]Cl**, которым потребовалась концентрация 84-92 мг/л. Наименьшую антимикробную активность (МИК 0.6-0.95 г/л) продемонстрировали производные стеарина в сочетании со всеми катионами. Смеси ИЖ

с гетероароматическими катионами, полученные из пальмоядрового масла, оказались в 1.3-2 раза менее активны, чем смеси на основе кокосового масла.

Сопоставимую относительно высокую активность по отношению к *P. aeruginosa* проявили **[PO-Ch]Cl** и **[S-py]Cl** (МИК 160-170 мг/л), а также **[CO-py]Cl** и **[CO-Ch]Cl** (около 180 мг/л). Наименее активными были производные стеарина **[S-Ch]Cl** и **[S-mim]Cl** (МИК > 300 мг/л).

Лучшими против *E. coli* оказались смеси, полученные из кокосового масла с *N*-гетероароматическими катионами: **[CO-py]Cl** и **[CO-mim]Cl** (МИК 22.812 и 26.875 мг/л). Примерно в 2 раза меньшую активность проявили смеси ИЖ четвертичным аммонийным катионным центром **[CO-Ch]Cl** и **[PO-Ch]Cl** (МИК 46.25 и 42.187 мг/л). Наименее активными оказались производные стеарина **[S-mim]Cl**, **[S-py]Cl** и **[S-Ch]Cl** со значениями МИК от 80 до 300 мг/л.

Наименее перспективной на основании полученных данных об антимикробной активности можно считать смесь **[S-Ch]Cl**.

Сравнивая антимикробную активность полученных смесей ИЖ со значениями, полученными для чистых веществ, можно выявить следующие тенденции:

1. Для грамположительных бактерий чистота веществ не имеет большого значения. В основном антимикробная активность компонентов смесей сохранялась или незначительно изменялась. В случае ИЖ с катионами пиридиния смеси **[CO-py]Cl** и **[S-py]Cl** проявляли активность, не уступающую активности лучших представителей индивидуальных соединений данного ряда. Активность смесей ИЖ с катионом имидазолия оказалась немного снижена относительно индивидуальных соединений. Активность лучшей смеси – **[S-mim]Cl** – незначительно уступает лучшим из ИЖ (**[13-mim]Cl**, **[15-mim]Cl** и **[17-mim]Cl**), а **[PO-mim]Cl** и **[CO-mim]Cl** в 1.5-3 раза уступают **[13-mim]Cl**, **[15-mim]Cl** и **[17-mim]Cl** в активности относительно *S. aureus*. В ряду четвертичных аммонийных солей наиболее активной стала смесь **[S-Ch]Cl**, близкая к наиболее активным индивидуальным веществам **[17-Ch]Cl**, **[15-Ch]Cl** и **[13-Ch]Cl**.

2. Против грамотрицательных бактерий индивидуальные вещества оказались значительно эффективнее, чем смеси ИЖ. В большинстве случаев самые низкие значения антимикробной активности принадлежат смесям на основе стеарина **[S-Ch]Cl** и **[S-mim]Cl**. Однако, **[S-py]Cl** проявил сравнительно высокую антимикробную активность относительно *E. coli* и *P. aerugnosa*. Смеси ИЖ, полученные из кокосового и пальмоядрового масел, показали среднюю и низкую активность по сравнению с рядами гомологичных индивидуальных веществ. *N*-гетероароматические смеси ИЖ на основе кокосового масла немного более активны против *K. pneumoniae* и *E. coli*. Активность смесей ИЖ с четвертичными катионными центрами **[CO-Ch]Cl** и **[PO-Ch]Cl** отличается незначительно.

3. Сравнение значений антимикробной активности ионных жидкостей, полученных из пальмитиновой и стеариновой кислот, а также **[CO-py]Cl**, проявивших высокую антимикробную активность против всего представленного спектра бактерий, показало, что смесь ИЖ не уступает в эффективности индивидуальным веществам против грамположительных бактерий, однако проявляет среднюю активность против *K. pneumoniae* и сравнительно низкую относительно *P. aerugnosa* и *E. coli*.

Таким образом, соединения **[13-py]Cl** и **[13-mim]Cl**, показавшие самый широкий спектр антимикробного действия, наиболее целесообразно применять в качестве мягких антимикробных агентов. В целях снижения экологической нагрузки и стоимости возможно применение антимикробного агента **[CO-py]Cl**, получаемого из кокосового масла, тетрагидрофурана и пиридина.

2.4.3. Цитотоксичность

Цитотоксичность ИЖ, продемонстрировавших хорошую антимикробную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий, исследовали на клетках эмбриональной почки человека HEK293T (

Таблица 13)

Таблица 13. Цитотоксичность ИЖ, полученных из жирных кислот.

Соединение	24-ч CC_{50}, мМ
[10-py]Cl	0.47 (0.4-0.54)
[11-py]Cl	0.46 (0.38-0.54)
[12-py]Cl	0.36 (0.33-0.39)
[13-py]Cl	0.27 (0.23-0.32)
[15-py]Cl	0.24 (0.18 – 0.29)
[17-py]Cl	0.11 (0.07-0.14)
[10-mim]Cl	0.54 (0.52-0.56)
[11-mim]Cl	0.40 (0.34-0.46)
[12-mim]Cl	0.39 (0.35-0.44)
[13-mim]Cl	0.34 (0.29-0.39)
[15-mim]Cl	0.16 (0.11-0.21)
[17-mim]Cl	0.10 (0.07-0.13)
[10-Ch]Cl	0.55 (0.48-0.61)
[11-Ch]Cl	0.36 (0.29-0.44)
[12-Ch]Cl	0.34 (0.28-0.4)
[13-Ch]Cl	0.24 (0.21-0.28)
[15-Ch]Cl	0.17 (0.13-0.22)
[17-Ch]Cl	0.08 (0.06-0.11)
Цетилпиридиния хлорид	0.001 (0.0002-0.0015)
Бензалкония хлорид	0.011 (0.006-0.020)
Цетримония бромид	0.026 (0.02-0.032)
Мирамистин	0.005 (0.004-0.006)

[C_{16}mim]Cl	0.015 (0.01-0.02)

В ряду полученных соединений наблюдается тенденция к увеличению активности солей при увеличении длины остатка жирной кислоты. Так, CC_{50} снижается от 0.47 – 0.55 мМ для производных ундециловой кислоты до 0.08 – 0.11 мМ для стеаратов. Тип катионного центра не оказывает статистически значимого влияния на цитотоксичность ИЖ.

Цитотоксичность полученных мягких антимикробных агентов на основе миристиновой кислоты – **[13-py]Cl, [13-mim]Cl, [13-Ch]Cl** – в 50-70 раз ниже, чем у мирамистина. Также было проведено сравнение цитотоксичности коммерчески доступных антимикробных агентов, содержащих гексадецильный фрагмент при катионном центре (хлорида цетилпиридиния, бромида цетримония и [C_{16}mim]Cl), с производными пальмитиновой и стеариновой кислот, полученными в данной работе. Цитотоксичность соединений**[15-Ch]Cl** и **[17-Ch]Cl**, содержащих четвертичные аммонийные катионные центры, в 3-6 раз ниже, чем бромида цетримония. **[17-mim]Cl** и **[15-mim]Cl** примерно на порядок менее токсичны, чем **[C_{16}mim]Cl**. Наибольшие отличия в цитотоксичности наблюдалась для солей пиридиния: **[17-py]Cl** и **[15-py]Cl** на 2 порядка менее активны, чем хлорид цетилпиридиния.

2.4.5. Заключение

В данной работе был разработан метод синтеза ионных жидкостей из жирных кислот, тетрагидрофурана и аминов алифатического и ароматического ряда.

Наиболее перспективными антимикробными агентами стали производные миристиновой кислоты **[13-py]Cl** и **[13-mim]Cl**, а также смесь пиридиниевых солей, содержащих сложные эфиры жирных кислот, полученных из кокосового масла **[CO-py]Cl**. Полученные чистые соединения обладают заметно более низкой цитотоксичностью, чем коммерчески доступные антимикробные агенты (цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид, мирамистин, цетримония бромид).

2.5 Мягкие антимикробные агенты из жирных кислот и 5-гидроксиметилфурфурола

Ионные жидкости, функционализированные сложными эфирами жирных кислот, показали себя эффективными мягкими антимикробными агентами широкого спектра действия. Однако тетрагидрофуран, используемый для синтеза ионных жидкостей, описанных в предыдущем разделе, в настоящее время не входит в перечень соединений-платформ, а его промышленное получение (дегидрирование бутандиола и восстановление малеинового ангидрида) далеко от принципов «зеленой химии».

Поэтому было решено разработать эффективные мягкие антимикробные агенты на основе 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ) – соединения-платформы, получаемого из целлюлозы. В этом случае фурановый цикл и метиленовые группы в 1-м и 5-м положениях выступают в роли жесткого линкера, препятствующего сближению катионного центра и сложноэфирной группы, предотвращая протекание реакций гидролиза и переэтерификации. Сам фурановый фрагмент склонен к деградации в кислых и основных средах, что может способствовать дальнейшей деградации катионного фрагмента, оставшегося после гидролиза сложного эфира [379].

2.5.1 Синтез

Была разработана схема синтеза четвертичных аммонийных ИЖ из 5-гидроксиметилфурфурола (Схема 43).

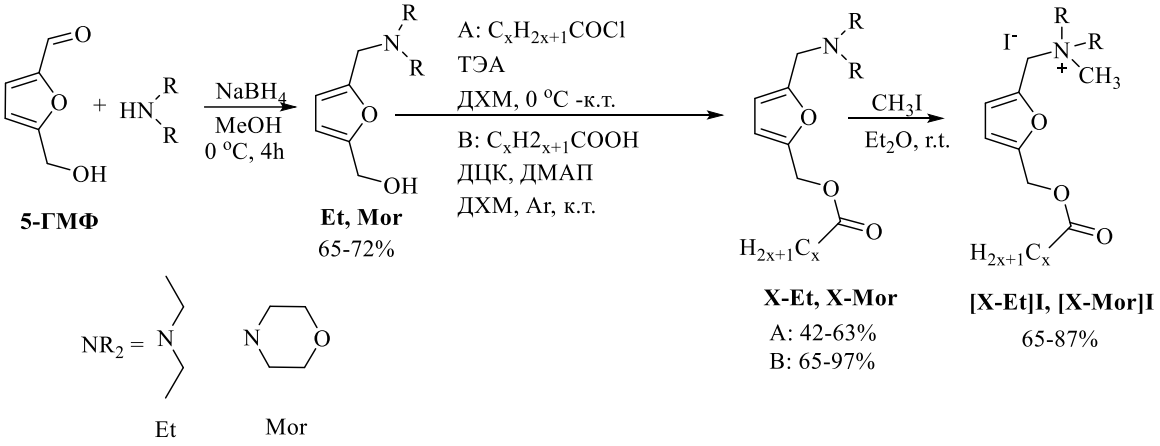


Схема 43. Синтез мягких антимикробных агентов из 5-ГМФ и жирных кислот.

Ионные жидкости из 5-гидроксиметилфурфурола были синтезированы в четыре этапа.

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. Были применены две методики: реакция с хлорангидридом в присутствии основания и ацилирование жирной кислотой в присутствии *N*,*N*-диметиламинопиридина и дициклогексилкарбодиимида. Выходы целевого продукта при использовании второго метода ожидаемо оказались лучше, однако в сложных эфирах, содержащих диэтильную группу и/или остатки стеариновой или пальмитиновой кислот, оставались следы дициклогексилмочевины, которые не получалось удалить колоночной хроматографией и многократным переосаждением. При использовании хлорангидридов наблюдались побочные продукты, полученные в результате гомоконденсации

хлорангидридов в основной среде и последующего ацилирования, однако они легко могли быть отделены методом колоночной хроматографии.

Реакцию кватернизации третичного амина проводили в очень мягких условиях. К разбавленному раствору соответствующего амина в безводном диэтиловом эфире прибавляли пятикратный избыток йодметана, после чего перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре двое суток. Затем требовалось добавление ещё одной порции йодметана, после чего реакцию выдерживали ещё 2-3 дня. При проведении реакции на свету продукт и реакционный раствор приобретали желтый цвет, однако различий в спектрах ЯМР не наблюдалось. Для снижения потерь целевого вещества диэтиловый эфир в данном случае был заменен на петролейный. Так как в ходе реакции продукт выделяется в отдельную фазу, происходило избавление от примесей, содержащихся в исходных аминах.

Согласно классическому определению ИЖ, к ним могут быть отнесены все полученные соли, так как они стабильны в расплавах и их температура плавления не превышает 100 °C (

Таблица 14).

Таблица 14. Температуры плавления ИЖ, полученных из 5-ГМФ и жирных кислот.

$T_{пл}$ (ºC)	X					
	10	11	12	13	15	17
[X-Et]I	25	39-41	41-42	47-48	66	68-69
[X-Mor]I	82	86	91	91-92	98-99	99

Анализ физико-химических свойств выявил следующие закономерности:

1. Рост длины углеводородного фрагмента остатка жирной кислоты, присоединённой к четвертичному аммонийному катионному центру через фурановый линкер, монотонно повышает температуру плавления.

2. Соли [X-Et]I, обладающие конформационно-нежесткой структурой катионного центра, менее склонны к росту кристаллов и обладают более низкими температурами плавления. При этом влияние длины остатка жирной кислоты на температуру фазового перехода заметно сильнее, чем у солей ряда [X-Mor]I.

Полученные ионные жидкости хорошо растворимы в органических растворителях: спиртах, диметилсульфоксиде, хлороформе и хлористом метилене, но плохо растворимы в воде. Растворимость в воде и поверхностная активность зависят от строения соединений: чем короче алифатический «хвост», тем легче ионные жидкости растворяются в воде и тем меньше пены образуют. Соли морфолинового ряда проявили заметно меньшую растворимость в воде, чем их диэтильные аналоги. Так, растворы с концентрацией 1 мг/мл при комнатной температуре удалось приготовить для всех соединений ряда **[X-Et]I**, кроме **[17-Et]I**, а из мофолинового ряда

достаточной растворимостью для получения аналогичных растворов обладали только **[10-Mor]I** и **[11-Mor]I**

Стабильность синтезированных ИЖ в водных растворах была исследована на примере производных миристиновой кислоты **[13-Et]I** и **[13-Mor]I**. Испытания проводились при комнатной температуре в нейтральной (pH = 7,0), щелочной (pH = 10,0) и кислой (pH = 4,0) средах, а также в нейтральной среде при повышенной температуре (95 °C). Обе соли были стабильны в нейтральном и кислом растворах в течение 7 дней (не наблюдалось признаков деградации по спектрам ^{1}H ЯМР). Выдерживание растворов ИЖ при повышенной температуре (95 °C) способствовало деградации. Так, соединение **[13-Mor]I** разложилось примерно на 10 % за 5 часов нагревания, а полного разложения удалось достичь за 5 дней. В основных условиях оба соединения претерпели полную деградацию менее чем за сутки. Стабильность **[13-Et]I** при нагревании оказалась заметно выше: за первые 24 ч деградировало примерно 10 %, а полное разложение наблюдалось спустя 10 дней. Для анализа деградации ИЖ в водных растворах применяли спектроскопию ^{1}H ЯМР, а наличие в продуктах деградации миристиновой кислоты, свидетельствующей о протекании гидролиза сложного эфира, было подтверждено методом МС-ИЭР.

Стабильность полученных ИЖ в нейтральной и слабокислой средах, в сочетании с возможностью достаточно быстрой деградации в основной среде и под воздействием высокой температуры, позволяют осуществлять направленную дезактивацию веществ. Подобный подход может помочь контролировать скорость разложения и таким образом минимизировать риск потенциального накопления в окружающей среде.

Благодаря невысокой растворимости в воде для соединений **[11-Mor]I**, **[12-Mor]I**, **[13-Mor]I**, **[15-Mor]I** и **[13-Et]I** были выращены кристаллы, пригодные для РСА. Для соединения **[13-Mor]I** было получено два вида кристаллов: с включением молекул воды (**[13-Mor (I)]I** и без них **[13-Mor (II)]I**. Были получены триклинные и моноклинные кристаллы, содержащие по несколько катион-анионных пар в элементарной ячейке, часто в присутствии молекул растворителя. Трехмерная кристаллическая структура соединений характеризуется как гидрофильными, так и гидрофобными областями с алкильными фрагментами, расположенными параллельно (Рисунок 11. Общий вид вдоль оси a на кристаллическую упаковку соединений **[11-Mor]I**. Небольшие молекулы воды могут занимать доступное пространство в гидрофильной области. Например, такие соединения, как **[11-Mor]I** (Рисунок 10), **[13-Mor (I)]I**, **[15-Mor]I** и **[15-Et]I** кристаллизуются в виде кристаллогидратов, а кристаллы **[12-Mor]I** и **[13-Mor (II)]I** не содержат молекул растворителя.

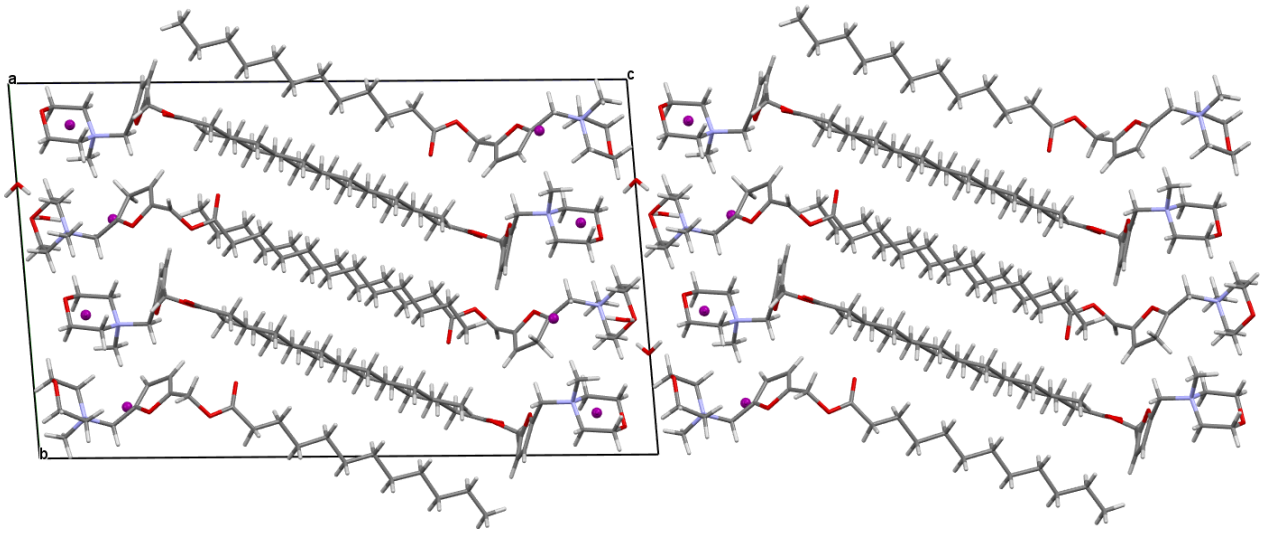


Рисунок 11. Общий вид вдоль оси a на кристаллическую упаковку соединений **[11-Mor]I**

В кристаллах можно наблюдать три основные конформации, характеризующиеся различиями в ориентации различных частей катиона по отношению друг к другу: морфолиниевого (диетиламониевого) фрагмента, фурановго кольца, сложноэфирной группы и алкильной цепи. Конформации представлены на примере **[13-Mor]I** (Рисунок 12).

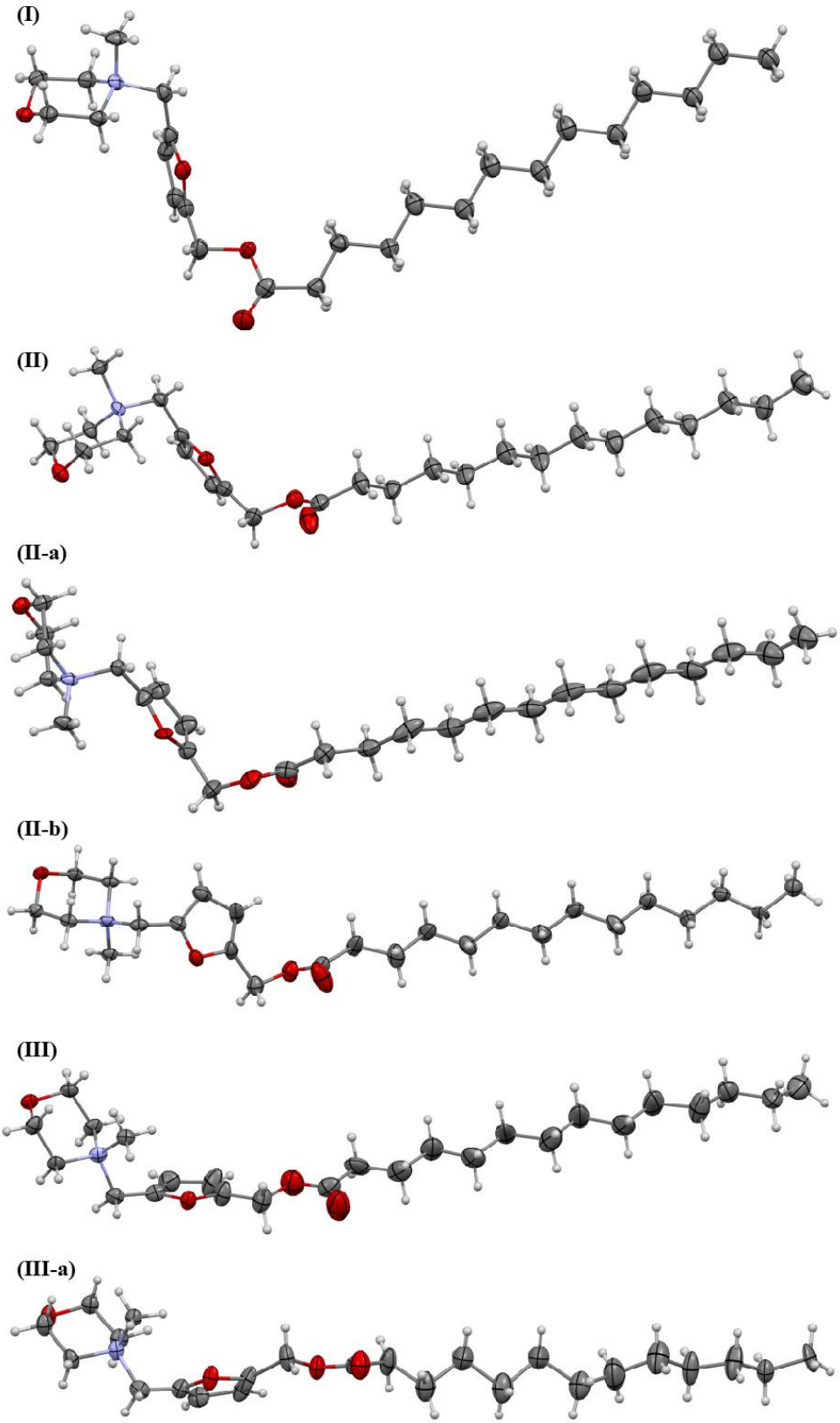
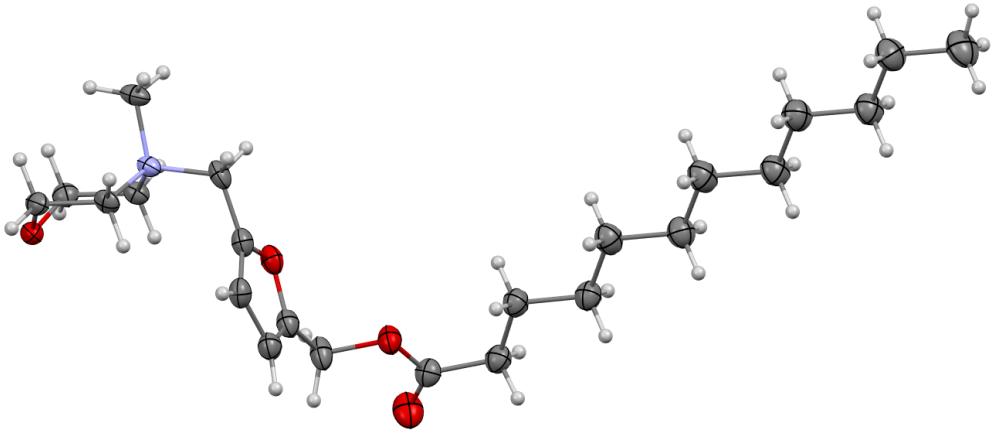
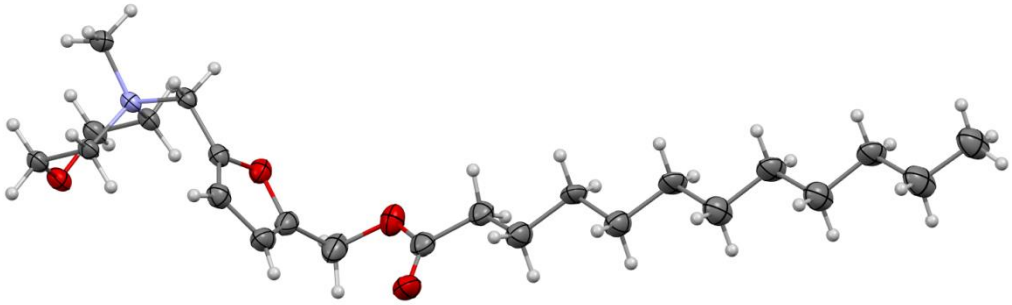


Рисунок 12. Три основные конформации катионов в кристаллах на примере **[13-Mor]I**. Тип (I) - - витой, тип (II) - полулинейный (промежуточный тип), тип (III) - линейный. Дополнительные вариации конформаций II и III, полученные за счет обращения морфолиний-метильного фрагмента, обозначены как (II-a), (II-b) и (III-a).

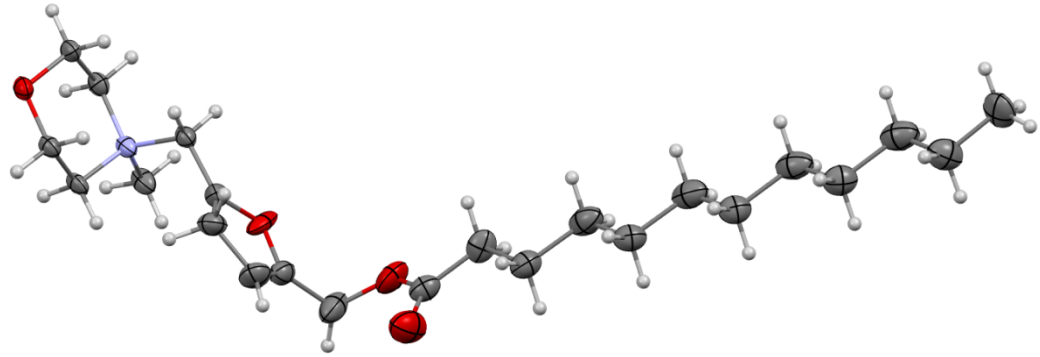
Проведенный конформационный анализ позволил установить, что в случае производных морфолиния с нечетным числом атомов углерода в алкильной цепи, представленных в сольватной форме, независимая часть включает два катиона в конформации I и по одному катиону в конформациях II и II-a (Рисунки 13-15). В кристалле производного диэтиламмония независимая часть содержит по одному катиону в конформациях II и II-a (Рисунок 13). Единственный полученный нами пример соединения для производного морфолина с четным числом атомов углерода в алкильной цепи **[12-Mor]I** (Рисунок 14) не позволяет однозначно судить о конформационной предпочтительности катиона из-за значительной разупорядоченности фуранового, эфирного и алкильного фрагментов. Таким образом, конформацию одной молекулы можно отнести к типу II, а второй — к типу III-a. В случае кристаллизации без включения сольватных молекул, как мы видим на примере соединения **[13-Mor (II)]I** (Рисунок 15), конформации молекул существенно изменяются, но без изменения кристаллической структуры и параметров элементарной ячейки. Так, независимая часть элементарной ячейки содержит два катиона в конформации II-a и по одному катиону в конформациях II-b и III. Таким образом, катион, состоящий из нескольких фрагментов, обладает конформационной лабильностью, которая заключается в изменении взаимного расположения составных частей. Также наблюдается реализация нескольких различных конформаций в одном кристалле, что обусловлено необходимостью образования плотной трехмерной упаковки. Кроме того, можно отметить определенную закономерность: в случае кристаллизации без включения сольватных молекул геометрия катионов стремится к максимальной планарности. На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что в геометрии катиона важную роль играет сложноэфирная группа, относительно которой могут меняться положения фурановых и алкильных фрагментов, приводя к различным конформациям. Трехмерная кристаллическая упаковка достаточно близка для производных этого ряда, независимо от типа гидрофильного фрагмента. То есть в трехмерной кристаллической структуре можно выделить слоистые области, в которых располагаются гидрофобные и гидрофильные фрагменты катионов. Это приводит к близким значениям расчетной кристаллической плотности.



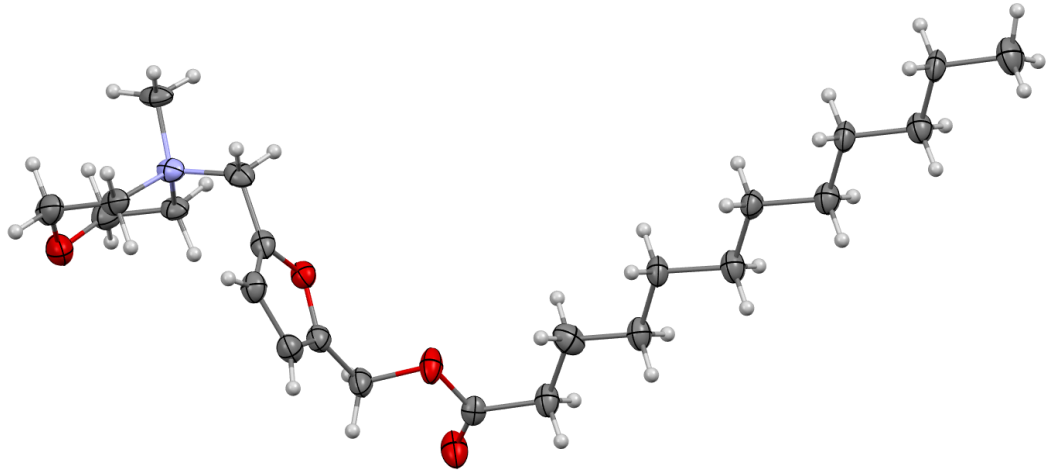
(a)



(b)



(c)



(d)

Рисунок 16. Общий вид независимых катионов A (a), B (b), C (c) и D (d) в кристалле **[11-Mor]I.** Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p = 50 %)

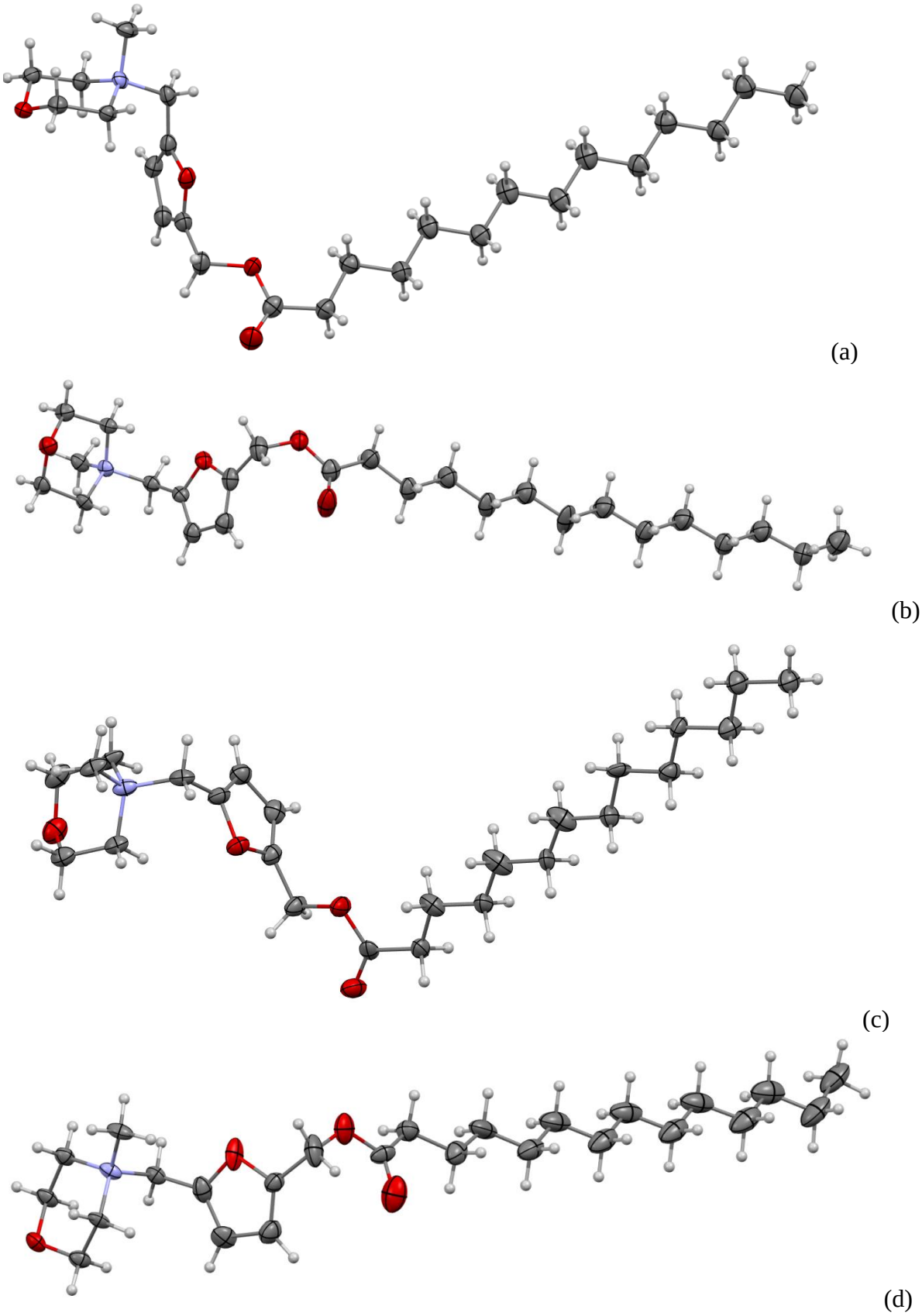


Рисунок 17. Общий вид независимых катионов A (a), B (b), C (c) и D (d) в кристалле **[13-Mor(I)]I**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p = 50 %)

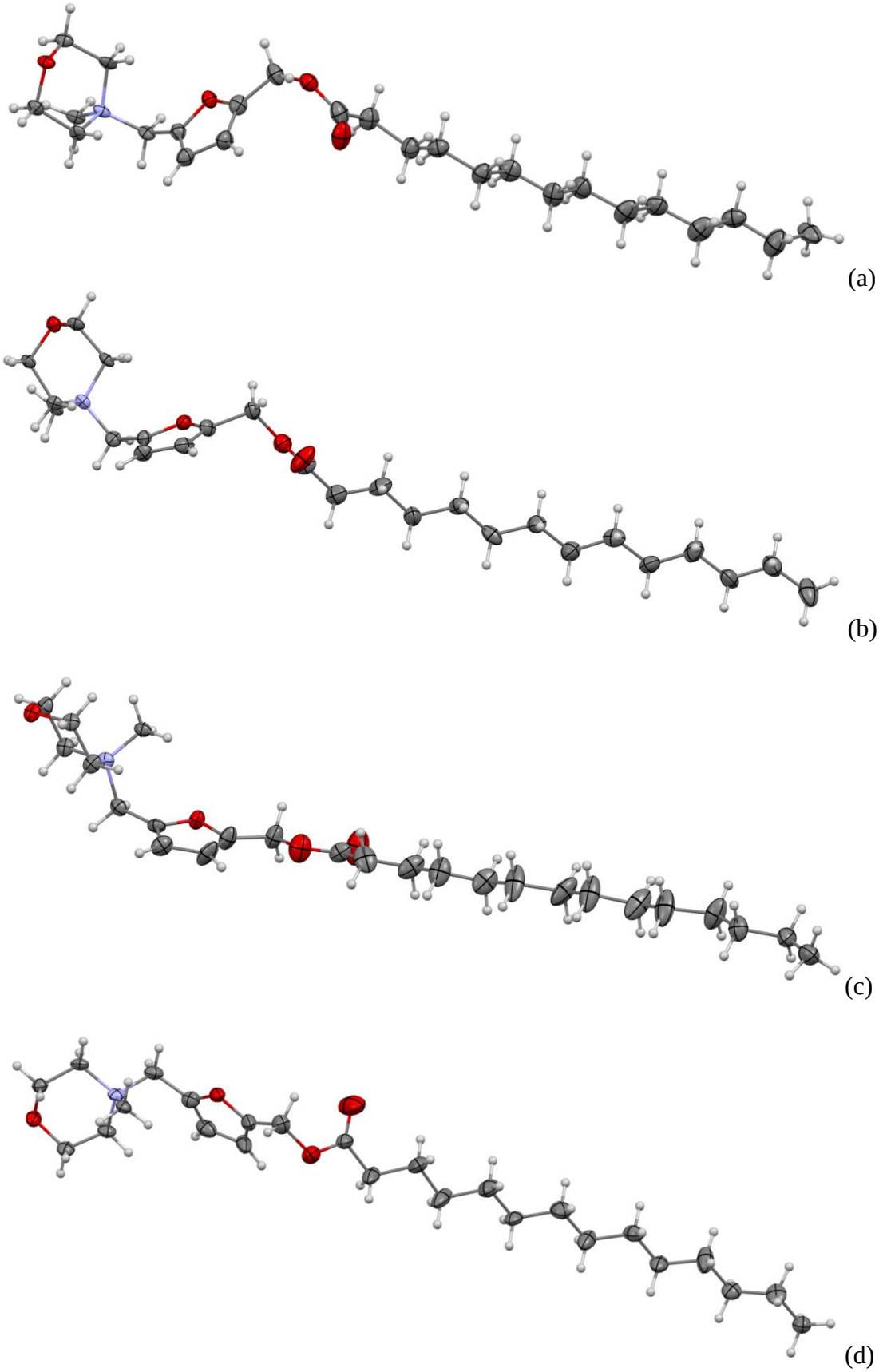
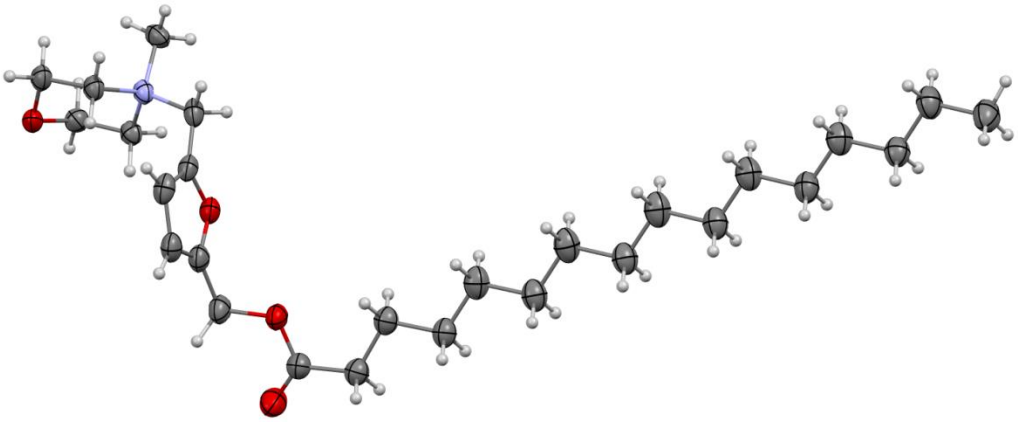
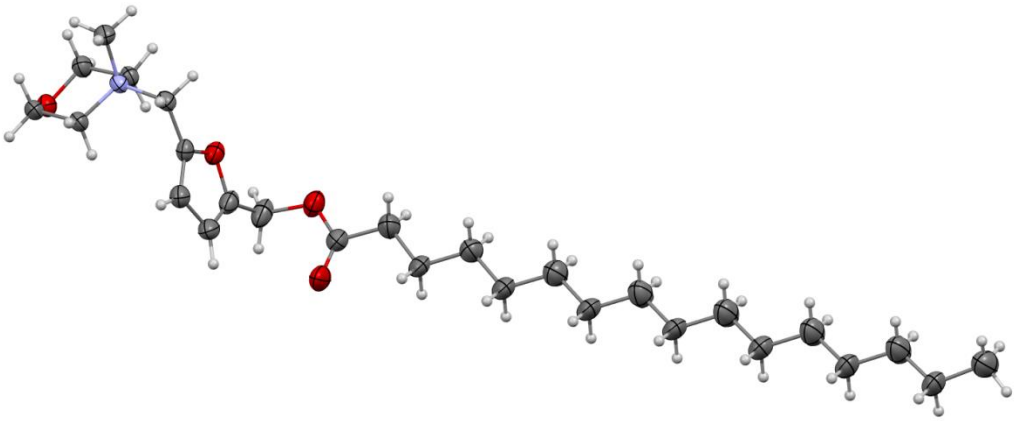


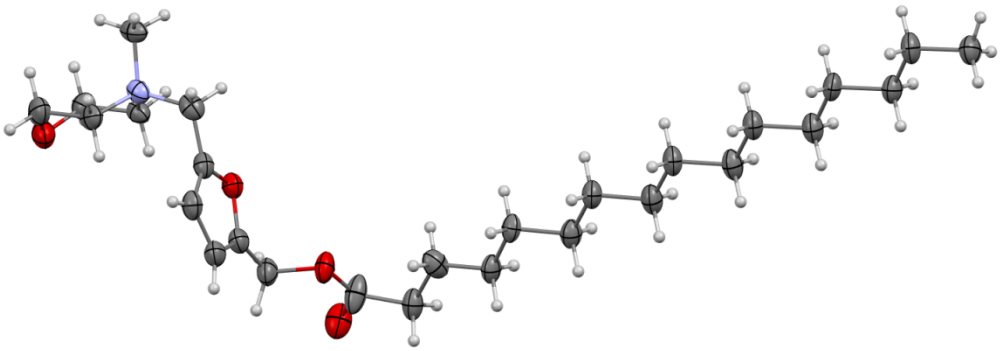
Рисунок 18. Общий вид независимых катионов A (a), B (b), C (c) и D (d) в кристалле **[13- Mor (II)]I**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p = 30 %)



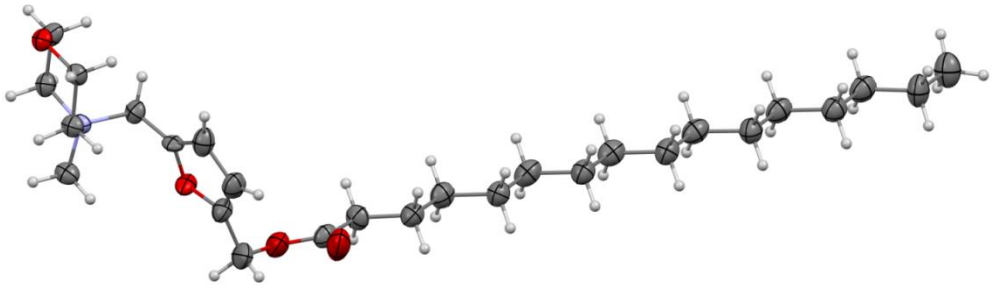
(a)



(b)

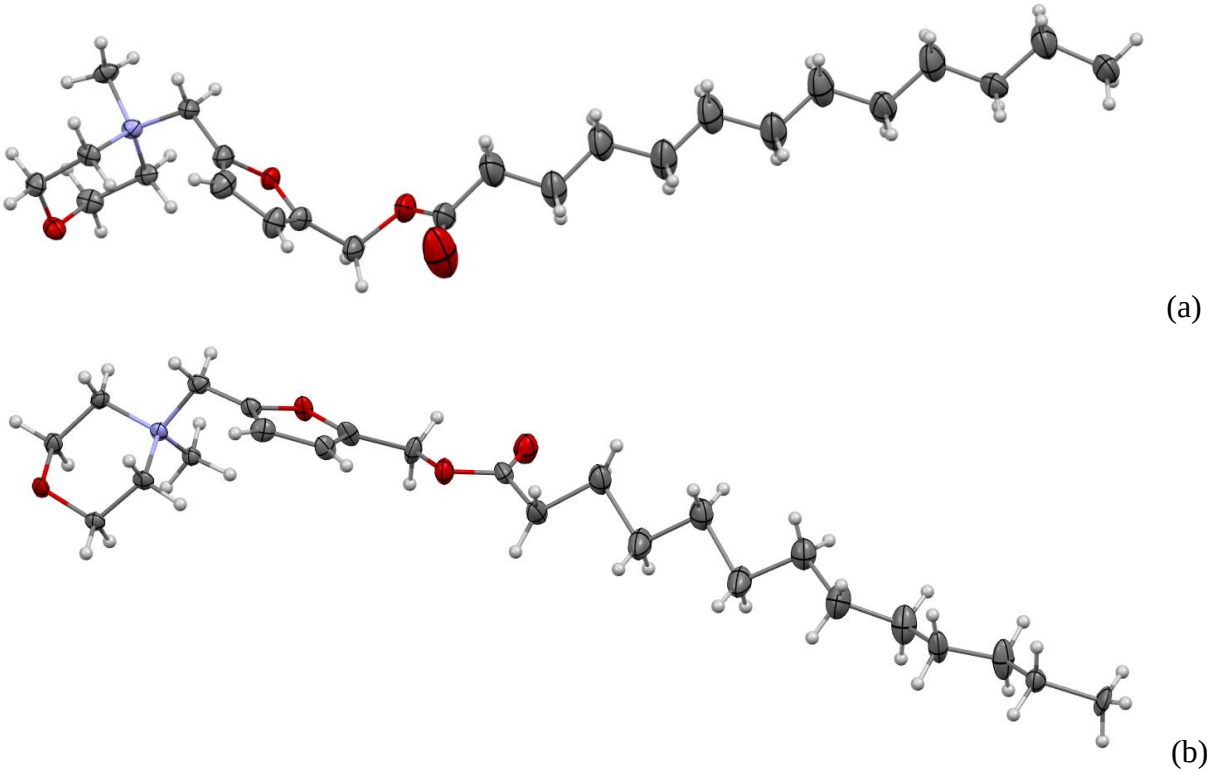


(c)



(d)

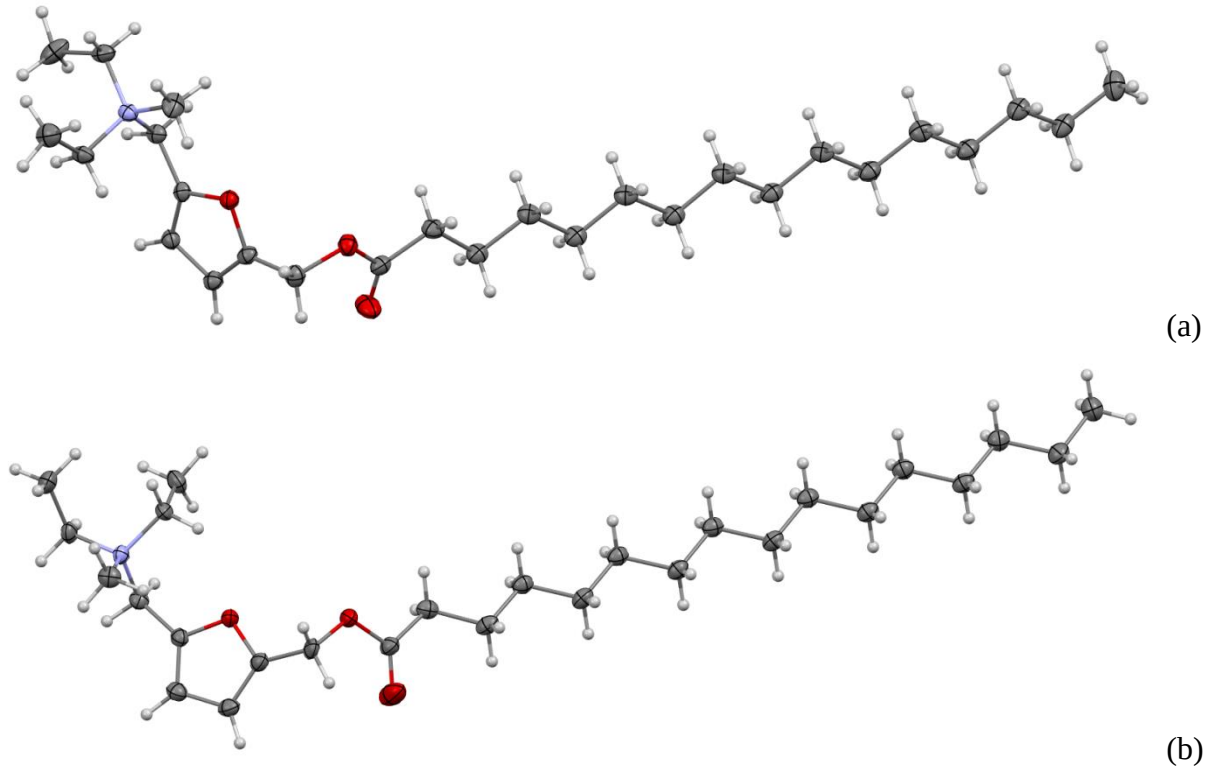
Рисунок 19. Общий вид независимых катионов A (a), B (b), C (c) и D (d) в кристалле **[15- Mor]I**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p=50%)



(a)

(b)

Рисунок 20. Общий вид независимых катионов A (a) и B (b) в кристалле **[12-Mor]I**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p = 50 %)



(a)

(b)

Рисунок 21. Общий вид независимых катионов A (a) и B (b) в кристалле **[15- Et]I**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p = 50 %)

2.5.2. Антимикробная активность

Исследование антимикробной активности полученных соединений проводилось на двух штаммах грамположительных и трех штаммах грамотрицательных бактерий (Таблица 15).

Таблица 15. Антимикробная активность фуран-содержащих ИЖ.

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л				
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		
	S. aureus	*E. faecium*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*E. coli*
[10-Et]I	31.0	31.0	125.	250	62.5
[11-Et]I	27.0	27.0	54.0	215	54.0
[12-Et]I	8.00	16.0	63.0	128	31.0
[13-Et]I	2.40	4.80	40.0	155	9.70
[15-Et]I	3.00	3.00	390	195	24.0
[17-Et]I	0.59	2.30	300	300	75.0
[10-Mor]I	66.3	66.3	530	265	265
[11-Mor]I	11.3	11.3	90.0	90.0	22.5
[12-Mor]I	6.70	13.4	53.8	108	13.4
[13-Mor]I	4.20	16.9	67.5	270	16.9
[15-Mor]I	1.48	1.48	190	95.0	23.8
[17-Mor]I	1.48	1.50	380	190	190
Левофлоксацин	0.25	1.00	0.50	0.50	0.016
Цетилпиридиния хлорид	0.20	0.20	13.1	26.3	6.56
Бензалкония Хлорид	1.52	1.52	24.4	48.8	12.2
Цетримония Бромид	0.60	0.60	38.8	77.5	4.84
Мирамистин	2.03	2.03	16.3	32.5	16.3
[C_{16}mim]Cl	0.47	0.47	30.0	120	7.50

По аналогии с мягкими ионными антисептиками, описанными в предыдущем разделе, наиболее эффективными против грамположительных бактерий стали длинноцепочечные ионные жидкости: **[17-Et]I**, **[15-Mor]I**, **[15-Mor]I**. Причем в данном случае катионный центр оказывал заметное влияние на активность: у **[17-Et]I** она была выше, чем у **[17-Mor]I** и **[15-Mor]I**. Эффективность **[17-Et]I** против золотистого стафилококка близка к значениям цетримония бромида, [C_{16}mim]Cl и значительно превосходит мирамистин. Против *E. faecium* наиболее эффективны **[17-Mor]I** и **[15-Mor]I**: их МИК совпадает со значениями, полученными для хлорида бензалкония и немного ниже, чем у мирамистина, однако они заметно уступают антимикробным агентам, содержащим гексадецильный радикал (хлориду цетилпиридиния, [C_{16}mim]Cl и бромиду цетримония). Наименее активными оказались эфиры ундециловой кислоты (**[10-Mor]I** и **[10-Et]I**).

Против грамотрицательных *K. pneumoniae* и *E. coli* наиболее эффективны оказались **[13-Et]I** и **[12-Mor]I**. Относительно *K. pneumoniae* они продемонстрировали активность, близкую к таковой для бромида цетримония, а относительно *E. coli* оказались эффективнее, чем хлорид

бензалкония и мирамистин. Гомологи с самыми длинными (**[17-Et]I**, **[17-Mor]I**) и короткими (**[10-Et]I**, **[10-Mor]I**) цепями показали низкую эффективность. На антимикробную активность в отношении данных штаммов заметное влияние оказывали заместители в катионном центре: МИК наиболее эффективных соединений типа **[X-Et]I** оказались заметно ниже, чем у морфолиновых аналогов.

Против *P. aeruginosa* хорошую активность проявили **[12-Et]I**, **[11-Mor]I** и **[15-Mor]I**, причем производные морфолина были несколько активнее. Остальные соединения с более длинными и короткими остатками жирных кислот проявили низкую активность против грамотрицательных бактерий. Активность **[12-Et]I** практически совпадает с активностью **[C$_{16}$mim]Cl**. Соединения ряда морфолина **[11-Mor]I**, **[12-Mor]I** и **[15-Mor]I** оказались эффективнее: их активность близка к бромиду цетримония.

Все ИЖ серий [**X-Mor]I** и **[X-Et]I** продемонстрировали значительную антимикробную активность.

Из описанного ряда соединений наиболее универсальным стал **[13-Et]I**: его антимикробная активность против всех изученных штаммов практически совпадает с активностью аналогов, не содержащих фурановый фрагмент, которые были описаны в предыдущем разделе.

2.5.3. Цитотоксичность

Цитотоксичность полученных ионных жидкостей исследовали на клетках HEK293T (Таблица 16).

Таблица 16. Цитотоксичность ИЖ из жирных кислот и 5-ГМФ

Соединение	24-ч CC$_{50}$, мМ
[10-Et]I	0.42 (0.38-0.46)
[11-Et]I	0.33 (0.28-0.37)
[12-Et]I	0.27 (0.20-0.34)
[13-Et]I	0.20 (0.18-0.22)
[15-Et]I	0.17 (0.12-0.22)
[17-Et]I	0.04 (0.01-0.11)
[10-Mor]I	0.38 (0.35-0.40)
[11-Mor]I	0.27 (0.24-0.29)
[12-Mor]I	0.21 (0.19-0.23)
[13-Mor]I	0.20 (0.16-0.23)
[15-Mor]I	0.17 (0.16-0.19)
[17-Mor]I	0.14 (0.10-0.17)
Цетилпиридиния хлорид	0.001 (0.0002-0.0015)
Бензалкония хлорид	0.011 (0.006-0.020)
Цетримония бромид	0.026 (0.02-0.032)
Мирамистин	0.005 (0.004-0.006)
[C$_{16}$mim]Cl	0.015 (0.01-0.02)

По результатам изучения цитотоксичности ионных жидкостей рядов **[X-Et]I** и **[X-Mor]I** можно отметить, что цитотоксичность монотонно возрастает по мере увеличения длины остатка жирной кислоты. Самая низкая цитотоксичность отмечена у **[10-Et]I** и **[10-Mor]I** (CC_{50} составляет 0.42 и 0.38 мМ, соответственно). Наибольшей активностью обладают производные стеариновой кислоты **[17-Et]I** и **[17-Mor]I**. Варьирование заместителей при катионном центре статистически достоверных отличий в значения CC_{50} не вносит, однако наличие морфолинового цикла значительно снижает растворимость солей.

Соединение **[13-Et]I** - наиболее универсальный антимикробный агент из синтезированного ряда – имеет значение CC_{50} равное 0.20 мМ. Его токсичность приблизительно в 40 раз ниже, чем у мирамистина, также получаемого на основе миристиновой кислоты. Сравнение **[13-Et]I** с антимикробными агентами, не склонными к биодеградации, показывает снижение цитотоксичности в 7-18 раз при сравнении с четвертичными аммонийными солями (хлоридом бензалкония и бромидом цетримония) и более чем на 2 порядка в сравнении с хлоридом цетилпиридиния.

Цитотоксичность ИЖ рядов **[X-Et]I** и **[X-Mor]I** практически не отличается от значений, полученных для [**X-py]Cl**, **[X-mim]Cl** и **[X-Ch]Cl** (раздел 2.4), при одинаковой длине остатка жирной кислоты. При $10 \leq \mathbf{X} \leq 13$ немного большую биологическую активность проявляют фуран-содержащие ИЖ, при этом **[X-Mor]I** активнее **[X-Et]I**. В случае миристиновой и пальмитиновой кислот цитотоксичности ИЖ с алифатическим и фуран-содержащим линкером примерно равны. **[17-Et]I** продемонстрировал сравнительно высокую цитотоксичность относительно остальных ИЖ, полученных на основе стеариновой кислоты. В целом, можно сделать вывод, что в случае синтезированных мягких антимикробных агентов, содержащих сложный эфир жирной кислоты в катионе, биологическая активность обуславливается именно длиной остатка жирной кислоты, в то врем как природа катионного центра, линкер и анион слабо влияют на антимикробную активность и цитотоксичность.

2.5.5. Заключение

В данной части работы был предложен подход к синтезу ионных жидкостей, обладающих антимикробной активностью, из биологически возобновляемого сырья: жирных кислот, 5-гидроксиметилфурфурола и вторичных аминов.

Полученные ИЖ проявили хорошую антимикробную активность, близкую к коммерчески доступным антимикробными агентам. Наиболее универсальными против изученного спектра бактерий стали **[13-Et]I** и **[12-Mor]I**.

Цитотоксичность полученных соединений рядов **[X-Et]I** и **[X-Mor]I** была на порядок ниже, чем у хлоридов цетримония, бензимидазолия и 1-гексадецил-3-метилимидазолия, и почти на два порядка ниже, чем у мирамистина и хлорида цетилпиридиния.

3. Экспериментальная часть.

3.1 Общая информация.

Все реакции проводились в реакционных сосудах, имеющих сообщение с атмосферой, если не указано иное. Все реагенты были получены из коммерческих источников. Триэтиламин, 1-метилимидазол и пиридин подвергались дополнительной очистке, согласно ранее опубликованным методикам [355]. Растворители очищали согласно ранее опубликованным методикам [355].

Расчеты методом полуэмпирической молекулярной динамики проводили на уровне GFN2-XTB[356] для органических катионов (без противоионов) в неявных водных средах (модель континуума ALPB) [357] с использованием программы XTB 6.4.0 [358]. Моделирование проводилось при температуре 300 K (ансамбль NVT, термостат Берендсена) с шагом интегрирования 1.0 фс. Общая длина траектории составляла 1000 пс. Координаты атомов сохранялись в ходе МД-моделирования на каждом 40-м шаге траектории (всего 25 000 структур). Для каждого катиона было получено десять траекторий полуэмпирической молекулярной динамики. Для моделирования ионных пар в среде из 400 молекул воды использовалась классическая молекулярная динамика с силовым полем GFN-FF [359]. Сначала молекулярная структура всей системы, состоящей из одной ионной пары и 400 молекул воды, была оптимизирована на уровне GFN2-XTB, а заряды атомов сохранены в отдельном файле. Эти атомные заряды были использованы для дальнейшего МД-моделирования методом GFN-FF. МД-расчеты методом GFN-FF проводились при температуре 300 K (ансамбль NVT, термостат Берендсена) с шагом интегрирования 1.0 фс. Общая длина траектории составляла 1000 пс. Координаты атомов сохранялись в ходе МД-моделирования на каждом 40-м шаге траектории (всего 25 000 структур). Для каждого катиона было получено шесть траекторий классической молекулярной динамики. При моделировании использовался сферический потенциал (нанореактор) для предотвращения «испарения» нанокапли, удерживающей молекулы в замкнутом объеме. Визуализацию и анализ траекторий МД проводили с помощью программного пакета VMD [360]. Расчеты энергий активации реакций гидролиза проводились на уровне PBE1PBE [361], [362], [363] с использованием базиса 6-311G(d,p) [364], [365], [366]. Для более точного описания дисперсионного взаимодействия использовались эмпирические поправки D3BJ [367], [368]. Для учета водной среды использовалась континуальная модель CPCM [369], [370]. Для всех оптимизированных молекулярных структур были проведены гессианские расчеты, в которых каждое найденное переходное состояние характеризовалось одной мнимой частотой в колебательном спектре, соответствующей гидролизу сложноэфирной связи. Все

расчеты DFT проводились с использованием программы Gaussian 16 [371]. Колебательный спектр и молекулярные структуры визуализировались с помощью программных пакетов GaussView 6 [372] и CYLView [373].

Спектры ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX 500, Bruker Avance III 400 и Bruker Fourier 300, работающих на частотах 500.1, 400.1 и 300.1 МГц для ^{1}H, 125, 100 и 75 МГц для ядер ^{13}C, соответственно. Химические сдвиги ЯМР ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ указаны по отношению к остаточным сигналам растворителей $CDCl_3$ (^{1}H: δ = 7.26 м.д., ^{13}C: δ = 77.16 м.д.), DMSO-d_6 (^{1}H: δ = 2.50 м.д., ^{13}C: δ = 39.52 м.д.) или CD_3OD (^{1}H: δ = 3.31 м.д., ^{13}C: δ = 49.00 м.д.). Мультиплетность пиков обозначена следующим образом: синглет (с), дублет (д), триплет (т), квартет (кварт.), квинтет, секстет, септет, мультиплет (м), дублет дублетов (дд), дублет дублетов дублетов (ддд), триплет триплетов (тт), уширенный синглет (уш.с), уширенный дублет (уш. д), уширенный триплет (уш. т). Полученные данные были обработаны с помощью программного пакета Bruker Topspin 2.1.

Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker maXis QTOF (тандемный квадрупольный/времяпролетный масс-анализатор), оборудованном источником ионизации электрораспылением (МС-ИЭР). Измерения проводились в режиме регистрации положительных (+) (высоковольтный капилляр – 4500 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея –500 В) и отрицательных (−) (высоковольтный капилляр +4000 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея –500 В) ионов. Диапазон сканирования m/z 100–1200. Внешняя калибровка была осуществлена с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора “Tuning mix” (Agilent Technologies). Для анализа растворов образцов был использован прямой шприцевой ввод в виде ацетонитрильного раствора со скоростью 3 мкл/мин. Азот использовался в качестве газа-распылителя (1 бар) и газа осушителя (4.0 л/мин., 200 °C). Полученные данные были обработаны с помощью программного пакета Bruker Data Analysis 5.0.

Температуры плавления синтезированных соединений были определены с помощью прибора Cole-Parmer LTd-UK.

Данные рентгеновской дифракции собирали при 100 К на дифрактометре Bruker Quest D8, оснащенном площадным детектором Photon-III (графитовый монохроматор, беззатворный метод φ и ω-сканирования) с использованием Mo Kα-излучения (0.71073 Å). Данные об интенсивности были интегрированы программой SAINT и скорректированы на поглощение и затухание с использованием SADABS.89. Структура расшифрована прямыми методами с использованием SHELXT90 и уточнена на F2 с помощью SHELXL 2018.90.

Цитотоксичность веществ изучали с помощью колориметрический теста для оценки метаболической активности клеток. Культуры человеческих клеток HEK293T (эмбриональная

почка), CaCo-2 (колоректальная аденокарцинома) или 3215 LS (фибробласты) получены из Российской коллекции клеточных культур клеток позвоночных (Институт цитологии РАН в Санкт-Петербурге, Россия) и культивировались в чашках для адгезионных культур или 96-луночных микропланшетах (Corning Inc.) в среде Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), дополненной 10 % фетальной бычьей сыворотки, 4.5 г/л 1 D-глюкозы, 4.0 мМ L-глутамина и 100 ЕД/л пенициллина/стрептомицина. Клетки инкубировали при 37 °C, влажности 95 % и 5 % CO_2 в инкубаторе Binder CB 53 CO_2 (Binder GmbH, Германия).

Клетки рассаживали в 96-луночные микропланшеты (по 10000 клеток на лунку). Внешние лунки заполняли 200 мкл деионизированной воды, чтобы избежать эффекта испарения. Перед испытаниями клетки культивировали в течение 48-72 часов до достижения 70 % монослоя, затем инкубировали с растворами исследуемых соединений в культуральной среде в течение 24 ч. Эти же растворы вносили в пустые лунки на том же микропланшете для учета влияния исследуемых веществ на оптическую плотность. Для каждого вещества проводили не менее трех независимых измерений. Раствор Triton X-100 (Sigma Aldrich, Германия) в культуральной среде и саму среду использовали в качестве положительного и отрицательного контроля, соответственно. После инкубации в лунки добавляли реагент 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолиум (MTS (CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega, США)) и инкубировали микропланшеты еще 4 часа. Оптическую плотность измеряли при 492 и 650 нм с помощью спектрофотометра Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, США), а разница между полученными значениями использовалась в последующих расчетах, которые проводились в программе Microsoft Excel 2010 (Microsoft) и Prism 5 (GraphPad); Для исследуемых веществ определяли полумаксимальную цитотоксическую концентрацию после 24-часовой инкубации (24-ч. CC_{50}).

Тестирование антимикробной активности проводилось в 2-3 повторениях методом микроразведений в бульоне по методике CLSI с микробной нагрузкой $4–6 \cdot 10^5$ КОЕ·мл$^{-1}$. Были использованы два грамположительных (*S. aureus ATCC 43300* и *E. faecium 3576*) и три грамотрицательных штамма бактерий (*E. coli ATCC 25922, P. aeruginosa ATCC 27853, K. pneumoniae 700603*), полученный из американской коллекции типовых культур (ATCC, США) или клинических изолятов. Левофлаксацин и ципрофлоксацин были использованы в качестве положительного контроля. Бактерии растили на чашках со средой (Mueller-Hinton agar, Becton Dickinson) в течение 18 часов при 37 ºC. Затем выращенные штаммы бактерий были использованы для приготовления суспензий клеток в бульоне (Mueller-Hinton broth, Becton Dickinson) ($4–6 \cdot 10^5$, КОЕ/мл) и эти суспензии вносили в 96-луночные микропланшеты, заполненные последовательно разведенными тестируемыми соединениями в соотношении 1:1.

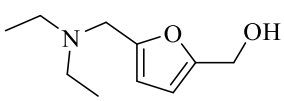
Микропланшеты инкубировали в течение 20-22 ч при 37 ºС. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) вещества определяли визуально.

3.2 Экспериментальная часть к разделу 2.1

Методика синтеза аминов (Схема 36, Схема 37)

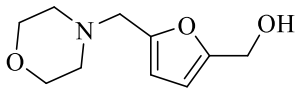
К раствору 5-гидроксиметилфурфурола (1 ммоль, 126 мг) в 2 мл MeOH добавляли соответствующий амин (1.2 ммоль) и смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Затем к перемешиваемой реакционной смеси, охлажденной на ледяной бане, небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (1.2 ммоль, 45,6 мг). После добавления всего боргидрида натрия реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение 4 часов. Затем, органический растворитель выпаривали, концентрированную реакционную смесь растворяли в 4 мл насыщенного раствора хлорида натрия и экстрагировали ДХМ (4 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя соответствующий элюент.

(5 - ((диэтиламино) метил) фуран-2-ил) метанол (Et)



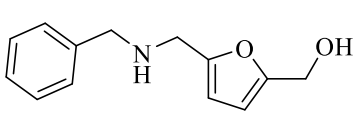
Выход: 74 %. Светло-желтое масло. Элюент ДХМ:метанол:триэтиламин (94:5:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.26 – 6.07 (м, 2H), 4.32 (с, 2H), 3.72 (с, 1H), 3.52 (с, 2H), 2.41 (кварт. , J = 7.1 Гц, 4H), 0.96 (т, J = 7.1 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 154.76, 152.06, 109.41, 108.00, 56.00, 48.80, 46.56, 12.09. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 184.1325; рассчитано для $C_{10}H_{17}NO_2$, $[M+H]^+$ m/z 184.1332 (Δ = 3.8 м.д.).

(5 - морфолинометил) фуран-2-ил) метанол (Mor)



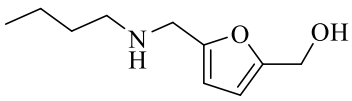
Выход: 63 %. Бесцветные или светло-желтые кристаллы. Элюент ДХМ:метанол (95:5). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.16 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H), 6.12 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H), 4.51 (с, 2H), 3.69-3.61 (м, 3H), 3.45 (с, 2H), 2.46-2.37 (м, 4H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 154.32, 151.08, 110.09, 108.31, 66.84, 57.48, 55.45, 53.36.

(5 - ((бензиламино) метил) фуран-2-ил) метанол (Bn)



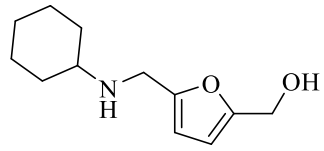
Выход: 67 %. Светло-желтое масло. Элюент ДХМ:метанол (9:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.45 – 7.19 (м, 5H), 6.20 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.14 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 4.54 (с, 2H), 3.79 (с, 2H), 3.77(с, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 153.82, 153.46, 139.55, 128.48, 128.33, 127.14, 108.19, 108.02, 57.27, 52.75, 45.33. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 218.1182; рассчитано для $C_{13}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 218.1176 (Δ = 2.75 м.д.).

(5 - ((бутиламино) метил) фуран-2-ил) метанол (Bu)



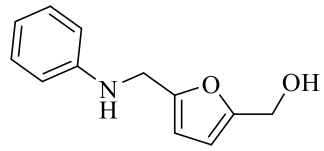
Выход: 31 %. Коричневое масло. Элюент ДХМ:триэтиламин (99:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.19 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.12 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 4.55 (с, 2H), 3.75 (с, 2H), 2.61 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.48 (дт, *J* = 14.1, 6.7 Гц, 2H), 1.34 (дкварт. , *J* = 13.9, 7.1 Гц, 2H), 0.91 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 153.77, 153.68, 108.09, 107.68, 57.23, 48.79, 46.21, 31.92, 20.42, 13.96. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 184.1334; рассчитано для $C_{10}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 184.1332 (Δ = 1.1 м.д.).

(5 - ((циклогексиламино) метил) фуран-2-ил) метанол (Cy)



Выход: 62 %. Бесцветное масло. Элюент этилацетат:триэтиламин (99:1) ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.16 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.12 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 4.32 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.63 (с, 2H), 2.41 – 2.27 (м, 1H), 1.78 (д, *J* = 12.6 Гц, 2H), 1.71 – 1.47 (м, 3H), 1.25 – 0.91 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 154.34, 154.26, 108.07, 107.41, 55.97, 55.44, 42.99, 32.89, 26.21, 24.88. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 210.1493; рассчитано для $C_{12}H_{19}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 210.1489 (Δ = 1.9 м.д.).

(5 - ((фениламино) метил) фуран-2-ил) метанол (Ph)

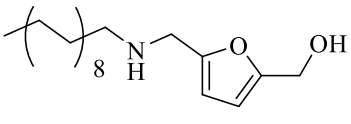


Выход: 54 %. Желтое масло. Элюент ДХМ:метанол (98:2). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.14 – 6.98 (м, 2H), 6.63 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 6.55 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.18 (с, 2H), 4.33 (с, 2H), 4.18 (с, 2H), 3.73 (с, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 154.55, 153.05, 148.61, 129.32, 116.71, 112.81, 108.17, 107.88, 55.97, 40.35. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 204.1024; рассчитано для $C_{12}H_{13}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 204.1019 (Δ = 2.45 м.д.).

Синтез (5-((н-октадециламино)метил)фуран-2-ил)метанола (Схема 36)

Октадециламинамин (1.2 ммоль, 324 мг) добавляли к раствору 5-гидроксиметилфурфурола (1 ммоль, 126 мг) в 10 мл MeOH при кипячении и перемешивали с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и небольшими порциями при перемешивании добавляли боргидрид натрия (1.2 ммоль, 45,6 мг) и оставляли на ночь при комнатной температуре. Далее реакционную смесь упаривали, растворяли в 4 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и экстрагировали ДХМ (4 × 10 мл). Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли перекристаллизацией из ДХМ.

(5 - ((н-октадециламино) метил) фуран-2-ил) метанол (C_{18})



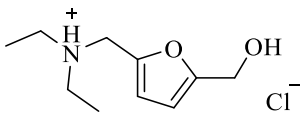
Выход: 58 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.21 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 4.57 (д, *J* = 1.4 Гц, 2H), 3.77 (с, 2H), 2.62 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.93 (уш.с, 2H), 1.50 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H),

1.27 (с, 30H), 1.03 – 0.82 (м, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 108.24, 107.60, 57.44, 49.25, 46.33, 31.93, 29.93, 29.70, 29.56, 29.37, 27.34, 22.69, 14.12. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 380.3545; рассчитано для $C_{24}H_{45}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 380.3523 (Δ = 5.8 м.д.).

Протонирование аминов (Схема 36)

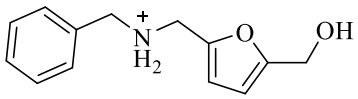
К раствору соответствующего амина (**Et**, **Mor**, **Bu**, **Bn**, **Cy** или **Ph**) (1 ммоль) в 10 мл (100 мл для **C_{18}**) диэтилового эфира при 0 °C при интенсивном перемешивании медленно добавляли 0.1 М раствор хлороводорода, фосфорной или серной кислот в диэтиловом эфире до прекращения выпадения осадка. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (4 × 10 мл) и сушили на фильтре. Растворитель удаляли в вакууме, получая чистый продукт. ИЖ, полученные в виде масла, промывали диэтиловым эфиром (4 × 10 мл) и сушили на роторном испарителе. Следы воды удаляли высушиванием в вакуумном эксикаторе над P_2O_5.

N,N-диэтил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония хлорид ([Et-H]Cl).



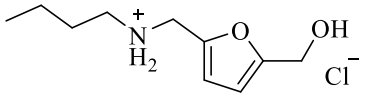
Выход: 71 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.71 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.36 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 4.40 (с, 2H), 4.34 (с, 2H), 3.39 (с, 2H), 3.16 – 2.92 (м, 4H), 1.27 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, CD_2Cl_2) δ, м.д.: 157.60, 142.29, 115.40, 108.51, 56.69, 47.12, 46.53, 9.14. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 184.1328; рассчитано для катиона $C_{10}H_{18}NO_2^+$ m/z 184.1332 (Δ = 2.2 м.д.). Элементный анализ: вычислено (%) для $C_{10}H_{18}ClNO$: C 54.67; H 8.26; N 6.38; найдено C 54.64; H 8.18; N 6.34.

N-бензил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония хлорид ([Bn-H]Cl).



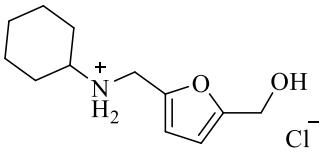
Выход: 70 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.77 (с, 2H), 7.54 (дд, *J* = 6.5, 3.2 Гц, 2H), 7.43 (дд, *J* = 5.0, 2.0 Гц, 3H), 6.59 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.34 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 5.32 (с, 1H), 4.41 (с, 2H), 4.17 (с, 2H), 4.13 (с, 2H), 3.33 (с, 2H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 156.91, 144.96, 131.79, 130.57, 129.55, 129.18, 113.61, 108.74, 55.89, 49.84, 42.49. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 218.1176; рассчитано для катиона $C_{13}H_{16}NO_2^+$ m/z 218.1176 (Δ = 0.0 м.д.).

N-бутил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония хлорид ([Bu-H]Cl)



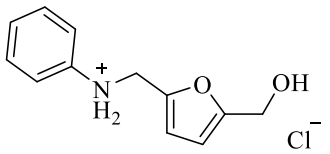
Выход: 62 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.57 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.31 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.14 (с, 2H), 3.76 (с, 3H), 2.97 – 2.77 (м, 2H), 1.58 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.29 (септет *J* = 7.4 Гц, 2H), 0.84 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 156.86, 145.14, 113.41, 108.66, 55.86, 46.25, 42.63, 27.59, 19.68, 13.83. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 184.1335; рассчитано для катиона $C_{10}H_{18}NO_2^+$ m/z 184.1332 (Δ = 1.6 м.д.).

N-циклогексил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония хлорид ([Cy-H]Cl)



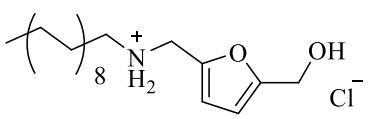
Выход: 72 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.30 (уш.с, 2H), 6.59 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.33 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 5.32 (т, J = 5.4 Гц, 1H), 4.40 (д, J = 5.4 Гц, 2H), 4.18 (с, 2H), 2.89 (уш.т, J = 11.8 Гц, 1H), 2.08 (д, J = 11.7 Гц, 2H), 1.77 (д, J = 12.0 Гц, 2H), 1.60 (д, J = 11.6 Гц, 1H), 1.42-1.07 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 156.88, 145.30, 113.20, 108.73, 56.15, 55.88, 28.75, 25.03, 24.31. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 210.1493; рассчитано для катиона $C_{12}H_{20}NO_2^+$ m/z 210.1489 (Δ = 1.9 м.д.).

N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил) -N –фениламмония хлорид ([Ph-H]Cl)



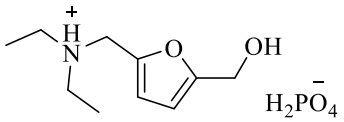
Выход: 75 %. Коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.44 – 7.29 (м, 2H), 7.19 (т, J = 7.6 Гц, 3H), 6.35 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.23 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 4.45 (с, 2H), 4.34 (с, 2H), 3.96 (с, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 156.38, 147.02, 139.16, 130.04, 125.96, 120.47, 112.29, 108.48, 55.89, 45.06.

N-***октадецил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония хлорид ([C_{18}-H]Cl)***



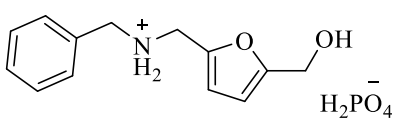
Выход: 80 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.53 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.33 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 4.39 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 2.91 – 2.80 (м, 2H), 1.61-1.49 (м, 1H), 1.21 (с, 26H), 0.88 – 0.78 (м, 3H). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 380.3519; рассчитано для катиона $C_{24}H_{46}NO_2^+$ m/z 380.3523 (Δ = 1.0 м.д.).

N,N-диэтил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония дигидрофосфат гемигидрат ([Et-H]H_2PO_4)



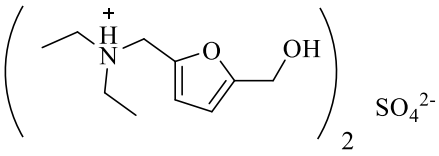
Выход: 71 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.73 (уш.с, 6H), 6.37 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.43 (уш.с, 2H), 4.37 (с, 2H), 2.66 (кварт. , J = 7.2 Гц, 4H), 1.08 (т, J = 7.1 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 156.87, 145.46, 114.01, 108.54, 55.89, 46.97, 46.68, 9.80. ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: -0.05. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 184.1333; рассчитано для катиона $C_{10}H_{18}NO_2^+$ m/z 184.1332 (Δ = 0.5 м.д.). Элементный анализ: вычислено (%) для $C_{10}H_{21}NO_{5,5}P$: C 41.38; H 7.29; N 4.83; найдено C 41.38; H 7.24; N 4.81.

N-бензил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония дигидрофосфат ([Bn-H]H_2PO_4)



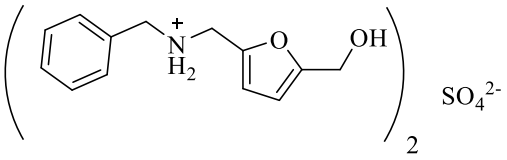
Выход: 70 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.57 – 7.27 (м, 5H), 7.05 (уш.с, 9H), 6.42 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.27 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 4.38 (с, 2H), 3.94 (с, 4H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 156.52, 146.09, 132.89, 130.31, 129.16, 129.11, 112.87, 108.65, 65.41, 55.91, 49.83, 42.47, 15.52. ^{31}P ЯМР (202 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: -0.03. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 218.1176; рассчитано для катиона $C_{13}H_{16}NO_2^+$ m/z 218.1176 (Δ = 0.0 м.д.).

N,N-диэтил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония сульфат ([Et-H]$_2$SO$_4$)



Выход: 96 %. Бесцветное масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.49 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.30 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 4.38 (с, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.56 (уш.с, 7H), 2.83 (кварт, J = 7.2 Гц, 4H), 1.13 (т, J = 7.2 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 157.15, 145.66, 113.98, 108.48, 56.02, 47.57, 46.96, 9.95. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 184.1331; рассчитано для катиона $C_{10}H_{18}NO_2^+$ m/z 184.1332 (Δ = 0.5 м.д.).

N-бензил-N-((5-(гидроксиметил) фуран-2-ил)метил)аммония сульфат ([Bn-H]$_2$SO$_4$)

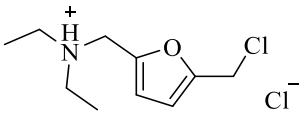


Выход: 86 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.51 – 7.29 (м, 5H), 6.45 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.29 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.01 (с, 2H), 3.99 (с, 2H), 3.82 (с, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 156.57, 145.82, 132.61, 130.38, 129.22, 129.12, 113.06, 108.68, 65.41, 55.92, 49.71, 42.34. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 218.1184; рассчитано для катиона $C_{13}H_{16}NO_2^+$ m/z 218.1176 (Δ = 2.8 м.д.).

Синтез хлоридов хлорпроизводных (Схема 36)

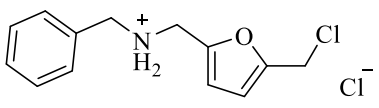
Тионилхлорид (1.5 ммоль, 0.109 мл) добавляли к раствору соответствующего амина (1 ммоль) в 20 мл безводного ДХМ и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 40 мл петролейного эфира. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (4 × 10 мл) и сушили на фильтре. Растворитель удаляли в вакууме, получая чистый продукт. Следы воды удаляли высушиванием в вакуумном эксикаторе над P_2O_5.

N,N-диэтил-N-((5-(хлорометил)фуран-2-ил)метил)аммоний хлорид ([Et-Cl/H]Cl)



Выход: 90 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.76 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 6.63 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 4.84 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 3.04 (дт, J = 10.9, 5.5 Гц, 4H), 1.26 (т, J = 7.2 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 152.43, 145.49, 115.99, 111.98, 47.08, 46.63, 37.89, 9.22. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 202.0993; рассчитано для катиона $C_{10}H_{17}ClON^+$ m/z 202.0993 (Δ = 0.0 м.д.). Элементный анализ: вычислено (%) для $C_{10}H_{17}Cl_2NO$: C 50.43; H 7.20; N 5.88; найдено C 50.48; H 7.27; N 5.91.

N-бензил-1-(5-(хлорометил)фуран-2-ил)метиламмоний хлорид ([Bn-Cl/H]Cl)



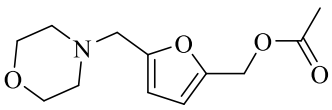
Выход: 87 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.79 (уш.с, 2H), 7.54 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 7.43 (т, J = 3.5 Гц, 3H), 6.65 (д, J = 3.0 Гц, 1H), 6.60 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 4.84 (с, 2H), 4.19 (д, J =

22.7 Гц, 4H), 3.34 (д, *J* = 5.4 Гц, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 151.73, 146.79, 131.69, 130.52, 129.66, 129.24, 114.00, 112.01, 50.09, 42.45, 37.89. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 236.0836; рассчитано для катиона $C_{13}H_{15}NOCl^{+}$ m/z 236.0837 (Δ = 0.4 м.д.).

Методика синтеза 5-(N,N-диалкиламино)метил-1-ацетоксиметилфуранов (Схема 37)

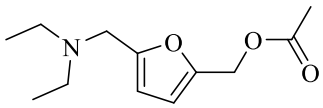
К соответствующему амину (1.5 ммоль) добавляли уксусный ангидрид (0.43 мл, 4.56 ммоль) и триэтиламин (1.26 мл, 7.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом сосуде 4 суток при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 10 мл дистиллированной воды и нейтрализовывали гидрокарбонатом натрия. Продукт экстрагировали ДХМ (5 х 5 мл), сушили над Na_2SO_4. После удаления растворителя в вакууме на роторном испарителе целевые вещества очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – этилацетат.

5-(морфолино)метил-1-ацетоксиметилфуран (1-Mor)



Выход 66 %. Бесцветная жидкость. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.:6.31 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.17 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 4.99 (с, 2H), 3.73-3.65 (м, 4H), 3.50 (с, 2H), 2.49-2.41 (м, 4H), 2.05 (с, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 170.66, 152.20, 149.33, 111.37, 110.10, 66.89, 58.30, 55.38, 53.35, 20.97.

5-(N,N-диэтил)метил-1-ацетоксиметилфуран (1-Et)

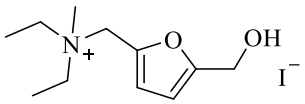


Выход 60 %. Бесцветная жидкость. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.43 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.25 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 4.99 (с, 2H), 3.59 (с, 2H), 2.45 (кварт. , *J* = 7.0 Гц, 4H), 2.03 (с, 3H), 0.98 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 170.76, 153.50, 148.94, 111.36, 109.57, 58.41, 49.16, 47.02, 21.02, 11.88.

Методика синтеза иодидов N-((5-(ацетоксиметил)фуран-2-ил)метил)-N-диалкил-N-метиламмония и иодидов N-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)-N-диалкил-N-метиламмония (Схема 37)

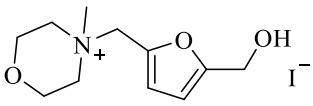
К 0.1 М раствору соответствующего амина в безводном свежеперегнанном диэтиловом эфире прибавляли иодметан (5 экв.) и перемешивали в плотно закрытом сосуде при комнатной температуре без доступа света в течение 3 суток. Затем вносили ещё одну порцию иодметана (5 экв.) и выдерживали реакционную смесь в тех же условиях ещё 2 суток. Выпавший осадок отфильтровывали или декантировали и промывали сухим диэтиловым эфиром. Полученные твердые продукты сушили на фильтре, масла подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование смесями метанол:этилацетат в соотношениях 5:95, 10:90 и 15:85).

N-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)-N-диэтил-N-метиламмония йодид ([Et]I)



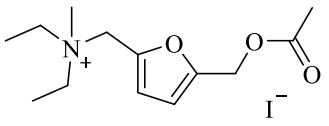
Выход 73 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ, м.д.: 6.72 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.44 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 4.54 (с, 2H), 4.45 (с, 2H), 3.28 (кварт. d, *J* =, 7.2, 1.8 Гц, 4H), 2.91 (с, 3H), 1.33 (т, *J* = 7.3 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 158.68, 142.46, 117.46, 108.73, 56.52, 56.13, 56.00, 46.95, 8.18. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/198.1488; рассчитано для катиона $C_{11}H_{20}NO_2^+$ m/z 198.1489 (Δ = 0.5 м.д.).

4-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)метилморфолиний йодид ([Mor]I)



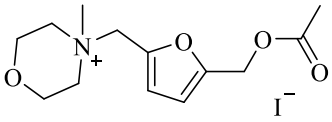
Выход: 88 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.80 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.44 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 5.32 (т, *J* = 5.7 Гц, 1H), 4.78 (с, 2H), 4.43 (д, *J* = 5.7 Гц, 2H), 4.06 – 3.87 (м, 4H), 3.52 – 3.34 (м, 4H), 3.10 (с, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 158.99, 141.91, 118.01, 108.79, 60.32, 60.05, 58.89, 56.14, 46.77. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 212.1281; рассчитано для катиона $C_{11}H_{18}NO_3^+$ m/z 212.1281 (Δ = 0.0 м.д.).

N-((5-(ацетоксиметил)фуран-2-ил)метил)-N-диэтил-N-метиламмония йодид (1-[Et]I)



Выход 65 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.84 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.65 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.08 (с, 2H), 4.60 (с, 2H), 3.25 (кварт. d, *J* = 7.3, 1.0 Гц, 4H), 2.91 (с, 3H), 2.05 (с, 3H), 1.29 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.40, 152.61, 143.87, 117.65, 112.37, 57.83, 56.24, 56.12, 55.41, 47.00, 21.05, 8.15. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 240.1594; рассчитано для катиона $C_{13}H_{22}NO_3^+$ m/z 240.1594 (Δ = 0.0 м.д.).

4-((5-(ацетоксиметил)фуран-2-ил)метил)метилморфолиний йодид ([1-Mor]I)



Выход 87 %. Белый порошок. $T_{разл}$= 144 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.10 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.48 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 5.32 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.15 – 4.07 (м, 4H), 3.84 – 3.73 (м, 4H), 3.57 (с, 3H), 2.09 (с, 3H). ^{13}C {^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 170.53, 153.40, 141.92, 119.61, 112.20, 60.83, 60.68, 59.44, 57.80, 47.97, 20.99. МСВР(МС-ИЭР): найдено m/z 254.1399; рассчитано для катиона $C_{13}H_{20}NO_4^+$ 254.1387 (Δ = 4.7 м.д.)

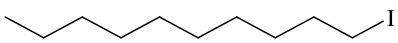
3.3 Экспериментальная часть к разделу 2.2

Методика синтеза линейных йодалканов. (Схема 38, Схема 39)

Жирную кислоту или смесь кислот (21 ммоль), N-йодсукцинимид (13.5 г, 60 ммоль) и йод (5.08 г, 20 ммоль) растворяли в 200 мл 1,2-дихлорэтана. Реакцию проводили в герметично закрытой колбе высокого давления при перемешивании и нагревании до 100 °C в течение 12 часов. После окончания снтеза реакционной смеси давали остыть, промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (5×10мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали на

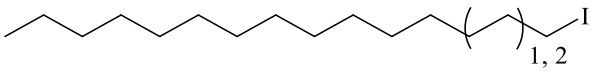
роторном испарителе. Чистый продукт получали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир).

н-децилйодид



Выход 70 %. Розовое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 3.21 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.84 (квинт., *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.48–1.19 (м, 14H), 0.90 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 33.60, 31.89, 30.53, 29.52, 29.44, 29.29, 28.56, 22.68, 14.11, 7.42.

Смесь н-пентадецилйодида и н-гептадецилйодида. ($C_xH_{2x+1}I$)

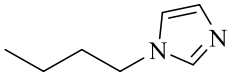


Выход: 5.03 г (68 %) Выделен в виде розового масла, кристаллизующегося при 4-5 ºС. Отношение $C_{15}H_{33}I/C_{17}H_{35}I$ =1/1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 3.18 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.82 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.43 – 1.20 (м, 26H), 0.88 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 33.62, 31.96, 30.55, 29.72, 29.69, 29.65, 29.58, 29.46, 29.39, 28.58, 22.72, 14.15, 7.22.

Методика синтеза 1-алкилимидазолов (Схема 38)

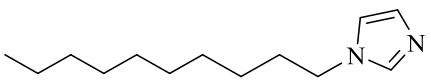
Имидазол (0.340 г, 5 ммоль) растворяли в 50 мл абсолютного ДМФА и охлаждали до 0 °С. Затем к раствору в токе аргона прибавляли 40% суспензию гидрида натрия в минеральном масле (0.240 г, 6 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере аргона. Затем добавляли соответствующий йодалкан (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи для медленного нагревания до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и промывали насыщенным раствором поваренной соли в воде (5 – 50 мл). Органическую фракцию сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали на роторном испарителе. Чистый продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. (элюент-этилацетат).

1-бутилимидазол



Выход 45 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.61 (т, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.15 (т, *J* = 1.2 Гц, 1H), 6.88 (т, *J* = 1.1 Гц, 1H), 3.95 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.68 (квинт, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.22 (секст, *J* = 7.3 Гц, 2H), 0.88 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 137.64, 128.74, 119.68, 46.08, 33.09, 19.61, 13.84. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 125.1081 (M+); рассчитано для $C_7H_{13}N_2$ $[M+H]^+$ *m/z* 125.1083 (Δ = 1.6 м.д.).

1-децилимидазол



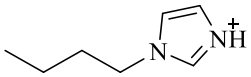
Выход 90 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.84 (с, 1H), 7.13 (с, 1H), 6.99–6.91 (м, 1H), 4.01 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.81 (квинт., *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.36– 1.24 (м, 14H), 0.89 (т, *J* = 6.4 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 136.64, 127.52, 119.06, 47.60, 31.84, 30.93, 29.45, 29.40, 29.24, 29.03, 26.49,

22.65, 14.09. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 209.2015(M+); рассчитано для $C_{13}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ *m/z* 209.2012 m/z (Δ = 1.4 м.д.).

Методика синтеза 1-алкилимидазолий хлоридов (Схема 38)

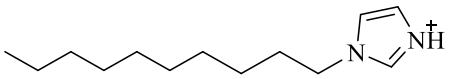
Соответствующий алкилимидазол (4.5 ммоль) растворяли в 50 мл свежеперегнанного диэтилового эфира и охлаждали до 0 ºС. Затем разбавленный раствор хлористого водорода (25 мл диэтилового эфира и 5 мл диэтилового эфира, насыщенного хлористым водородом) добавляли по каплям в раствор. После завершения добавления реакционную смесь активно перемешивали еще в течение часа; затем перемешивание выключали для разделения реакционной смеси на две фазы. Слой диэтилового эфира декантировали. Выпавшее масло промывали порциями эфира (5 – 25 мл) и сушили на роторном испарителе.

1-бутилимидазолий хлорид



Выход 64 %. Светло-желтое вязкое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 14.83 (уш.с., 1H), 9.23 (т, J = 1.7 Гц, 1H), 7.81 (т, J = 1.7 Гц, 1H), 7.69 (т, *J* = 1.7 Гц, 1H), 4.20 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.79 (квинт., *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.25 (секст., *J* = 7.3 Гц, 2H), 0.90 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 135.55, 122.42, 120.24, 48.65, 31.88, 19.29, 13.74. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 125.1075; рассчитано для катиона $C_7H_{13}N_2^+$ *m/z* 125.1073 m/z (Δ = 1.6 м.д.).

1-децилимидазолий хлорид



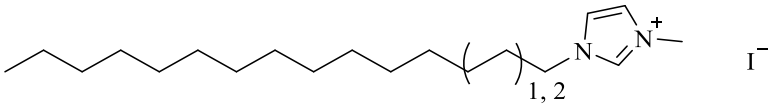
Выход 77 %. Светло-желтое вязкое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 14.70 (уш.с., 1H), 9.18 (с, 1H), 7.80 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.70 (т, *J* = 1.7 Гц, 1H), 4.18 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.80 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.25 (с, 14H), 0.91–0.81 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 135.50, 122.42, 120.15, 48.92, 31.74, 29.90, 29.34, 29.29, 29.11, 28.81, 26.00, 22.55, 14.41. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 209.2014; рассчитано для катиона $C_{13}H_{25}N_2^+$ *m/z* 209.2012 m/z (Δ = 1.0 м.д.).

Получение апротонных монозамещенных солей (Схема 39)

Соответствуюший амин (1 ммоль) и смесь йодалканов (0.388 мг, 1.1 ммоль) при перемешивании нагревали при 80 °C 24 часа. После охлаждения реакционную смесь суспендировали в 5 мл диэтилового эфира, фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (5×5 мл). Полученный порошок перекристаллизовывали из этилацетата.

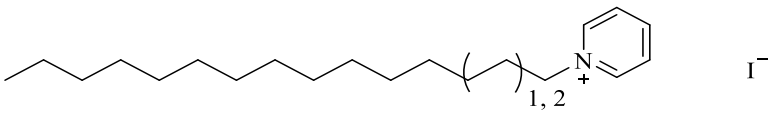
Для обозначения смеси ИЖ введено обозначение C_x (C_xH_{2x+1} – $C_{17}H_{35}$, $C_{15}H_{31}$).

Смесь 1-алкил-3-меилимидазолий йодидов ([$C_x$mim]I)



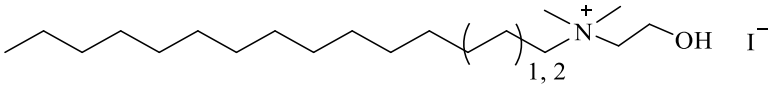
Выход: 68 %. Бесцветные кристаллы (Тпл. = 61-62 °C). Отношение $[C_{15}mim]I/[C_{17}mim]I=1/1$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.12 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 7.78 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.71 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 4.15 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 3.85 (с, 3H), 1.77 (квинтет, J = 7.2 Гц, 2H), 1.34 – 1.17 (м, 26H), 0.85 (т, J = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 136.45, 123.57, 122.23, 48.74, 35.77, 31.26, 29.35, 29.01, 28.98, 28.92, 28.79, 28.67, 28.35, 25.46, 22.06, 13.92. МСВР (МС-ИЭР): определено m/z 321.3281; рассчитано для катиона $C_{21}H_{41}N_2^+$, m/z 321.3264 (Δ = 5.3 м.д.). Определено m/z 293.2965; рассчитано для катиона $C_{19}H_{37}N_2^+$, m/z 293.2951 (Δ = 4.8 м.д.).

Смесь 1-алкилпиридиний йодидов ([CxPy]I)



Выход 78 %. Светло-желтые кристаллы (Тпл. = 91-92 °C). Отношение $[C_{15}Py]I/[C_{17}Py]I$ =1/1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.11 (дд, J = 6.7, 1.1 Гц, 2H), 8.62 (дд, J = 7.7, 1.3 Гц, 1H), 8.17 (дд, J = 7.6, 6.6 Гц, 2H), 4.61 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 1.91 (квинтет, J = 7.3 Гц, 2H), 1.34 – 1.17 (м, 26H), 0.85 (т, J = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 145.46, 144.70, 128.06, 60.73, 31.26, 30.67, 29.01, 28.97, 28.88, 28.75, 28.67, 28.35, 25.36, 22.06, 13.92. МСВР (МС-ИЭР): определено m/z 318.3156; рассчитано для катиона $C_{22}H_{40}N^+$, m/z 318.3155 (Δ = 0.3 м.д.). Определено m/z 290.2857; рассчитано для катиона $C_{20}H_{36}N^+$, m/z 290.2842 (Δ = 5.2 м.д.).

Смесь N –(2-гидроксиэтил)-N-алкил-N,N-диметиламоний йодидов ([$N_{x,1,1,2(OH)}$]I)



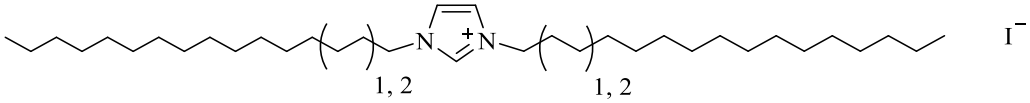
Выход 92 %. Бесцветные кристаллы. (Тпл. = 176-178 °C). Отношение $[N_{15,1,1,2(OH)}]I/[N_{17,1,1,2(OH)}]I$ =1/1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 5.23 (т, J = 5.0 Гц, 1H), 3.82 (кварт. , J = 5.0 Гц, 2H), 3.40 – 3.34 (м, 2H), 3.34 – 3.25 (м, 3H), 3.05 (с, 6H), 1.72 – 1.61 (м, 2H), 1.45 – 1.05 (м, 26H), 0.86 (т, J = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 64.58, 64.09, 54.90, 50.78, 31.26, 29.02, 28.98, 28.91, 28.77, 28.67, 28.47, 25.75, 22.06, 21.74, 13.92. МСВР (МС-ИЭР): определено m/z 328.3596; рассчитано для катиона $C_{21}H_{46}NO^+$, m/z 328.3574 (Δ = 6.7 м.д.). Определено m/z 300.3287; рассчитано для катиона $C_{19}H_{42}NO^+$, m/z 300.3261 (Δ = 8.7 м.д.).

Получение смеси дизамещенных ИЖ ([$C_x$imC_x]I) (Схема 39)

Имидазол (0.034 г, 0.5 ммоль), смесь йодалканов (0.384 г, 1.05 ммоль) и третбутоктид калия (0.059 г, 0.53 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола, нагревали 24 часа в закрытой пробирке при

перемешивании при 80 °С. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через диатомит, упаривали и перекристаллизовывали из этилацетата.

Смесь 1-алкил-3-алкилимидазолий йодидов ([$C_x$imC_x]I)

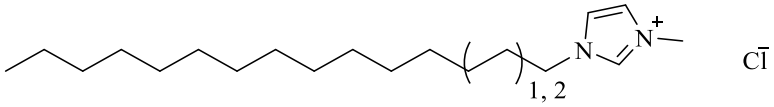


Выход: 75 %. Белый порошок ($T_{пл.}$ = 54-55 °С). Отношение C_{15}/C_{17} =1/1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.22 (с, 1H), 7.81 (д, *J* = 1.6 Гц, 2H), 4.17 (т, *J* = 7.0 Гц, 4H), 1.78 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 4H), 1.31 – 1.13 (м, 53H), 0.85 (т, *J* = 6.8 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6,) δ, м.д.: 135.93, 122.47, 48.82, 31.26, 29.16, 29.02, 28.98, 28.88, 28.83, 28.67, 28.27, 25.38, 22.06, 13.91. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 545.5782 (M^+); рассчитано для катиона $C_{37}H_{73}N_2^+$, m/z 545.5768 (Δ = 2.6 м.д.). Найдено m/z 517.5472; рассчитано для катиона $C_{35}H_{69}N_2^+$, m/z 517.5455 (Δ = 3.3 м.д.). Найдено m/z 489.5158; рассчитано для катиона $C_{33}H_{65}N_2^+$, m/z 489.5142 (Δ = 3.3 м.д.).

Методика синтеза ИЖ с хлорид-анионами (Схема 39)

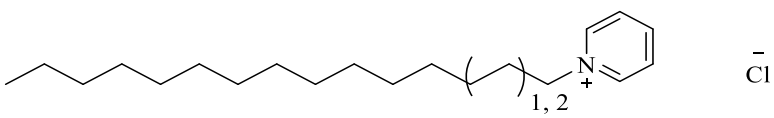
Соответствующую соль с йодид-анионом (0.1 г) растворяли в 10 мл метанола и пропускали через хроматографическую колонку диаметром 1 см, содержащую 10 г анионообменой смолы Amberlite IRA-400 в хлоридной форме со скоростью 1 капля/сек. Полученный раствор упаривали на роторном испарителе при комнатной температуре.

Смесь 1-алкил-3-меилимидазолий хлоридов ([$C_x$mim]Cl



Выход 92 %. Белый порошок. (Тпл. = 41-49 °С) Отношение [C_{15}mim]Cl/[C_{17}mim]Cl =1/1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.23 (д, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.79 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.73 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 4.16 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.86 (с, 3H), 1.77 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.32 – 1.18 (м, 26H), 0.86 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6)δ, м.д.: 136.54, 123.56, 122.23, 48.71, 35.70, 31.25, 29.36, 29.01, 28.98, 28.92, 28.80, 28.67, 28.35, 25.47, 22.05, 13.92. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 321.3282; рассчитано для катиона $C_{21}H_{41}N_2^+$, m/z 321.3264 (Δ = 5.6 м.д.). Найдено m/z 293.2972; рассчитано для катиона $C_{19}H_{37}N_2^+$, m/z 293.2951 (Δ = 7.2 м.д.).

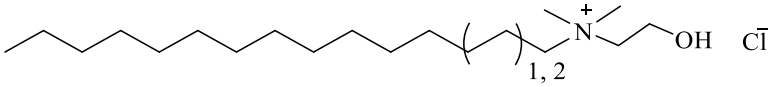
Смесь 1-алкилпиридиний хлоридов ([$C_x$py]Cl)



Выход 86 %. Светло-желтые кристаллы. (Тпл. = 57-63 °С) Отношение [C_{15}Py]Cl/[C_{17}Py]Cl=1/1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.16 (дд, *J* = 6.6, 1.3 Гц, 2H), 8.62 (тт, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H), 8.18 (дд, *J* = 7.8, 6.5 Гц, 2H), 4.62 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.91 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.38 – 1.11 (м,

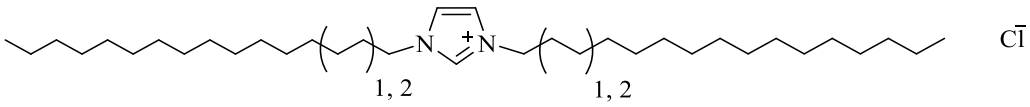
26H), 0.86 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 145.94, 145.27, 128.55, 61.17, 31.76, 31.21, 29.51, 29.47, 29.38, 29.26, 29.18, 28.86, 25.87, 22.57, 14.43. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 318.3165; рассчитано для катиона $C_{22}H_{40}N^+$, m/z 318.3155 (Δ = 3.1 м.д.). Найдено m/z 290.2865; рассчитано для катиона $C_{20}H_{36}N^+$, m/z 290.2842 (Δ = 7.9 м.д.).

Смесь N –(2-гидроксиэтил)-N-алкил-N,N-диметиламоний хлоридов ([$N_{x,1,1,2(OH)}$]Cl)



Выход 93 %. Белый порошок. (Тпл. = 71-76 °C) Отношение **[$N_{15,1,1,2(OH)}$]Cl/[$N_{17,1,1,2(OH)}$]Cl** =1/1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 5.53 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H), 3.81 (уш.кварт. , *J* = 4.9 Гц, 2H), 3.42 – 3.36 (м, 2H), 3.36 – 3.28 (м, 3H), 3.07 (с, 6H), 1.73 – 1.60 (м, 2H), 1.33 – 1.16 (м, 26H), 0.86 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 64.54, 64.02, 54.81, 50.75, 31.26, 29.02, 28.99, 28.97, 28.92, 28.80, 28.67, 28.49, 25.78, 22.06, 21.75, 13.92. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 328.3598; рассчитано для катиона $C_{21}H_{46}NO^+$, m/z 328.3574 (Δ = 7.3 м.д.). Найдено m/z 300.3293; рассчитано для катиона $C_{19}H_{42}NO^+$, m/z 300.3261 (Δ = 10,6 м.д.).

Смесь 1-алкил-3-алкилимидазолий хлоридов ([$C_x$imC_x]Cl)



Выход: 97 %. Белый порошок. (Тпл. = 61-67 °C) Отношение **[C_{15}imC_{15}]Cl/ [C_{17}imC_{17}]Cl** =1/1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.42 (с, 1H), 7.81 (д, *J* = 1.6 Гц, 2H), 4.19 (т, *J* = 7.1 Гц, 4H), 1.81 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 4H), 1.35 – 1.15 (м, 50H), 0.86 (т, *J* = 6.8 Гц, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 136.48, 122.80, 49.26, 31.53, 29.54, 29.27, 29.25, 29.23, 29.15, 29.08, 28.90, 28.59, 25.77, 22.28, 14.07. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 545.5778 (M^+); рассчитано для катиона $C_{37}H_{73}N_2^+$, m/z 545.5768 (Δ = 1.8 м.д.). Найдено m/z 517.5464 (M^+); рассчитано для катиона $C_{35}H_{69}N_2^+$, m/z 517.5455 (Δ = 1.8 м.д.). Найдено m/z 489.5152; рассчитано для катиона $C_{33}H_{65}N_2^+$, m/z 489.5142 (Δ = 2.0 м.д.).

3.4 Экспериментальная часть к разделу 2.3

Методика работы с анионообменной колонкой

Активация свежей порции анионита

В стеклянную колонку диаметром 1 см помещали 10.0 г анионита Амберлит IRA-400 в хлоридной форме. Колонку промывали 200-300 мл насыщенного раствора поваренной соли, затем промывали соляными растворами (по 100 мл), каждый раз уменьшая концентрацию соли в 2 раза до 1 % раствора. Затем анионообменную смолу оставляли набухать в деионизированной воде на двое суток. После этого колонку промывали деионизированной водой до получения

отрицательного результата теста на содержание ионов хлора (реакция с 4 % водным раствором нитрата серебра).

Получение гидроксидной формы анионита

Анионит (хлоридную форму) промывали водными растворами гидроксида натрия (по 100-200 мл), постепенно (с шагом 1-2 %) увеличивая концентрацию от 1 % до 10 %. Наиболее концентрированным раствором колонку промывали до получения отрицательного результата теста на хлорид-анионы (отсутствие выпадения осадка в реакции с 4 % водным раствором нитрата серебра при подкислении азотной кислотой). Тест проводился в капле, отсутствие осадка и помутнения оценивалось визуально на просвет. Затем анионит отмывали от избытка щелочи пропусканием большого объема свежедистиллированной водой до нейтрального pH и реакции при смешении элюата с раствором нитрата серебра.

Получение Cin– формы анионита

Гидроксидную форму анионита промывали дистиллированной водой. Затем колонку промывали водно-метанольными смесями, постепенно заменяя воду спиртом (градиент с шаг 10 % по 100 мл каждого раствора). Затем через анионообменную колонку пропускали 1 %-ный раствор коричной кислоты в метаноле до совпадения pH элюата и элюента.

Избыток коричной кислоты смывали с анионита метанолом в экстракторе Сокслета в течение 8 часов. После экстракции анионообменную смолу возвращали в колонку и трижды промывали метанолом. Подготовленная таким образом колонка обозначалась как «свежая» и использовалась для окончательной замены следовых количеств хлорид-анионов.

По мере эксплуатации «свежей» анионообменной колонки степень замены анионов на ней постепенно снижалась. В каждом эксперименте осуществлялся контроль степени замены анионов реакцией элюата с подкисленным раствором азотнокислого серебра при последующем трехкратном разбавлении метанолом. При обнаружении следов хлоридов ионообменная колонка переводилась в категорию «грубая». Многократное прохождение ИЖ через «грубую» колонку обеспечивало замену 80-99 % анионов на циннамат. При падении степени замещения ниже 80 % колонка подвергалась регенерации.

Реактивация гидроксильной и циннаматной форм анионообменной смолы в хлоридную после их частичного истощения.

Анионит (OH– форму) промывали раствором соляной кислоты в воде, градиентно увеличивая концентрацию до 5 %. Затем колонку промывали большим объемом дистиллированной воды до получения отрицательной пробы на хлориды (отсутствие реакции с 4 % водным раствором азотнокислого серебра).

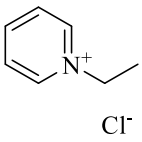
Анионит в циннаматной форме промывали растворами соляной кислоты в метаноле, постепенно увеличивая концентрацию кислоты от 1 % до 5 %. В последнем растворе анионообменную смолу выдерживали 8-12 ч, после чего промывали 1 % раствором соляной кислоты в метаноле. Далее спирт постепенно заменяли деионизированной водой (с шагом 10 % по 100 мл). Затем анионит промывали большим количеством дистиллированной воды до получения отрицательного результата теста на хлориды (отсутствие реакции с 4 % водным раствором серебра, подкисленного азотной кислотой).

Методики синтеза

Методика синтеза 1-этилпиридиний хлорида (Схема 40)

Пиридин (10 ммоль, 0.791 г) добавляли к бромэтану (12 ммоль, 0.890 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревали при 120 °С течение 36 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, суспендировали в свежеперегнанном диэтиловом эфире, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушили при пониженном давлении в инертной атмосфере. Полученный твердый 1-этилпиридиний бромид растворяли в 100 мл воды и пять раз медленно пропускали через ионообменную колонку с анионообменной смолой Амберлит IRA-400 (Cl^-– форма). Колонку регенерировали путем промывания водным раствором поваренной соли и большим объемом дистиллированной воды до отрицательного результата теста на хлориды. Затем раствор неочищенного продукта еще раз медленно пропускали через анионообменную колонку. Растворитель упаривали при пониженном давлении, а следы воды удаляли высушиванием над оксидом фосфора (V) в вакуумном эксикаторе.

1-этилпиридиний хлорид ([C_2py]Cl)



Выход 75 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ, м.д.: 8.84 (д, *J* = 5.7 Гц, 2H), 8.51 (тт, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 8.04 (уш.т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.63 (кварт. , *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.61 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, D_2O) δ, м.д.: 145.48, 143.97(т, J(^{13}C-^{14}N) = 8.6 Гц,), 128.28, 57.37, 15.70.

Методики синтеза гидроксид-содержащих ионных жидкостей (Схема 40)

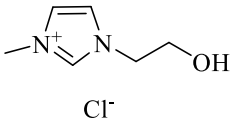
(Метод А)

1-Метилимидазол (100 ммоль, 8.111 г) или пиридин (100 ммоль, 7.910 г) добавляли к хлорэтанолу (100 ммоль, 8.05 г) и нагревали в инертной атмосфере при перемешивании в течение 84 ч при 100 °С (1-метилимидазол) или 120 °С (пиридин). Продукт суспендировали в свежеперегнанном диэтиловом эфире, фильтровали, промывали эфиром (5 х 30 мл) в атмосфере аргона и сушили в вакууме.

(Метод Б)

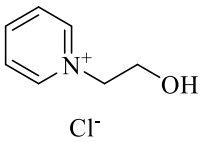
50 мМ водный раствор **[C4mim-OAc]Cl** или **[C4py-OAc]Cl** медленно пропускали через колонку с влажной анионообменной смолой Амберлит IRA-400 (гидроксидная форма) пять раз. Полученный раствор оставляли при комнатной температуре на 12-60 часов и затем два раза медленно пропускали через свежеприготовленную анионообменную гидроксидную колонку, после чего нейтрализовывали разбавленным раствором соляной кислоты.

1-(2-гидроксиэтил)-3-метилимидазолий хлорид ([C_2OHmim]Cl) .



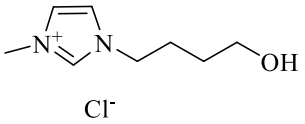
Выход (Метод А) 95 %. Бесцветные кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.30 (с, 1H), 7.80 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.75 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 5.49 (уш.т, J = 4.9 Гц, 1H), 4.25 (т, J = 4.9Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 3.71 (кварт. , J = 4.9Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 137.36, 123.72, 123.13, 59.74, 51.99, 36.12.

1-(2-гидроксиэтил)-пиридиний хлорид ([C_2OHpy]Cl)



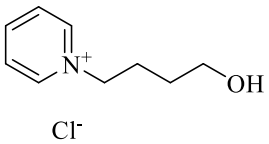
Выход (метод А) 93 %. Светло-желтые кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.26 – 8.89 (м, 2H), 8.63 (тт, J = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 8.24 – 8.03 (м, 2H), 5.54 (т, J = 5.4 Гц, 1H), 4.72 (т, J = 5.3 Гц, 2H), 3.86 (кварт. , J = 5.4 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 145.97, 145.70, 128.13, 63.45, 60.51.

1-(4-гидроксибутил)- 3-метилимидазолий хлорид ([C_4OHmim]Cl)



Выход (метод Б) 73 %. Бесцветное масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.45 (с, 1H), 7.87 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.78 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 4.79 (т, J = 5.2 Гц, 1H), 4.22 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 3.40 (кварт. , J = 5.8 Гц, 5H), 1.83 (квинт., J = 7.3 Гц, 2H), 1.44 – 1.30 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 137.18, 124.03, 122.75, 60.23, 49.11, 36.18, 29.27, 26.92. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 155.1183; рассчитано для катиона $C_8H_{15}N_2O^+$ m/z 155.1179 (Δ = 2.6 м.д.).

1-(4-гидроксибутил)- пиридиний хлорид ([C_4OHpy]Cl)



Выход 69 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.34 – 9.18 (м, 2H), 8.63 (тт, J = 7.7, 1.2 Гц, 1H), 8.18 (дd, J = 7.6, 6.5 Гц, 2H), 4.84 (уш.s, 1H), 4.71 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 3.53 – 3.27 (м, 2H), 1.97 (квинтет, J = 7.5 Гц, 2H), 1.48 – 1.30 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 145.93, 145.35, 1 28.52, 60.97, 60.14, 29.18, 28.35. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 152.1074; рассчитано для катиона $C_9H_{14}NO^+$ m/z 152.1070 (Δ = 2.6 м.д.).

Методики синтеза ионных жидкостей с циннамат-анионами (Схема 40)

(Метод А)

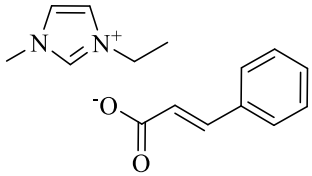
Раствор (50 мМ, 10 мл) соответствующей ИЖ в метаноле пять раз медленно пропускали через «грубую» колонку с анионообменной смолой Амберлит IRA-400, находящейся в циннаматной форме, достигая таким образом 80-99 % замены анионов. Затем полученный элюат

медленно пропускали через «свежую» колонку. Продукт проверяли на присутствие следовых количеств хлоридов. Растворитель упарили в вакууме при комнатной температуре, следы воды удаляли длительным высушиванием над P_2O_5 в вакуумном эксикаторе.

(Метод Б)

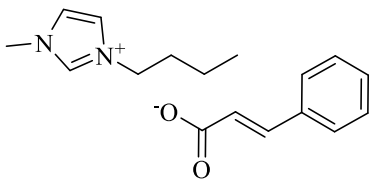
50 мМ водный раствор **[C4mim-OAc]Cl** или **[C4py-OAc]Cl** медленно пропускали через колонку с гидроксидной формой анионообменной смолы Амберлит IRA-400 пять раз и оставляли при комнатной температуре на 12-60 часов. Полученный раствор медленно пропускали через свежеприготовленную гидроксидную ионообменную колонку два раза. В полученном растворе суспендировали пятикратный избыток коричной кислоты в течение 12 ч при комнатной температуре, после чего удаляли экстракцией в диэтиловый эфир (3*50 мл). Полученный раствор упаривали при комнатной температуре, а следы влаги удаляли над P_2O_5 в вакуумном эксикаторе.

1- Этил-3-метилимидазолий циннамат ([C2mim]Cin)



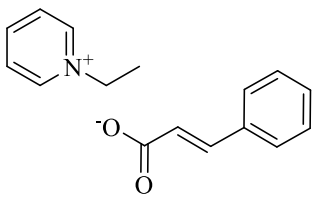
Выход (метод А) 90 %. Светло-желтый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.15 (с, 0.06H), 7.70 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.62 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.46 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 7.39 – 7.19 (м, 3H), 7.12 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 6.38 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 4.16 (кварт. , J = 7.3 Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 1.38 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.04, 138.02, 137.52, 134.74, 132.18, 129.04, 128.09, 127.21, 124.00, 122.45, 44.40, 35.95, 15.70. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 111.0916; рассчитано для катиона $C_6H_{11}N_2^+$ m/z 111.0917 (Δ = 0.9 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0449; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0452 (Δ = 2.0 м.д.).

1-бутил-3-метилимидазолий циннамат ([C4mim]Cin)



Выход (метод А) 92 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.21(с, 0.07H), 7.70 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 7.64 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 7.50 – 7.42 (м, 2H), 7.39 – 7.21 (м, 3H), 7.14 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 6.39 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 4.13 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 1.72 (квинт. , J = 7.3 Гц, 2H), 1.21 (секстет, J = 7.3 Гц, 2H), 0.84 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 169.90, 138.15, 137.49, 134.89, 131.93, 129.03, 128.11, 127.21, 124.03, 122.73, 48.80, 36.02, 31.92, 19.26, 13.72. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 139.1238; рассчитано для катиона $C_8H_{15}N_2^+$ m/z 139.1230 (Δ = 5.8 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0446; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0452 (Δ = 4.1 м.д.).

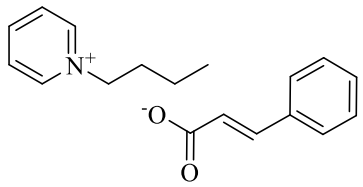
1-Этилпиридиний циннамат ([C2py]Cin)



Выход (метод А) 80 %. Черное масло, разлагается при хранении при комнатной температуре. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.40 (д, J = 5.0 Гц, 2H), 8.61 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 8.26 – 8.09 (м, 2H), 7.44 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.38 – 7.13 (м, 3H), 7.05 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 6.39 (д, J = 15.9 Гц,

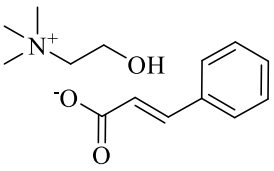
1H), 4.74 (кварт. , *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.53 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H).$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 169.75, 145.75, 145.44, 137.60, 134.58, 132.34, 129.03, 128.53, 128.04, 127.19, 56.62, 16.93. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 108.0812; рассчитано для катиона $C_7H_{10}N^+$, *m/z* 108.0808 (Δ = 3.7 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 147.0443; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ *m/z* 147.0441 (Δ = 1.4 м.д.).

1-Бутилпиридиний циннамат ([C₄py]Cin)



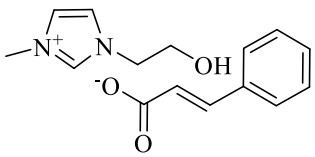
Выход (метод А) 82 %. Зеленовато-серый порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.26 (д, *J* = 5.9 Гц, 2H), 8.62 (тт, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 8.24 – 8.11 (м, 2H), 7.50 – 7.36 (м, 2H), 7.38 – 7.28 (м, 2H), 7.23 (тт, *J* = 7.4, 2.4 Гц, 1H), 7.01 (д, *J* = 15.9 Гц, 1H), 6.35 (д, *J* = 15.8 Гц, 1H), 4.67 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.90 (квинт. , *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.29 (секстет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 0.90 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 169.58, 146.03, 145.62, 137.84, 134.50, 132.70, 129.17, 128.70, 128.11, 127.31, 61.05, 33.37, 19.39, 13.95. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 136.1122; рассчитано для катиона $C_9H_{14}N,^+$ m/z 136.1121 (Δ = 0.7 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0446; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0441 (Δ = 3.4 м.д.).

Холин циннамат ([Ch]Cin)



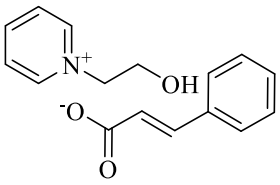
Выход (метод А) 93 %. Бесцветный порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.58 – 7.16 (м, 6H), 7.07 (д, *J* = 15.9 Гц, 1H), 6.36 (д, *J* = 15.9 Гц, 1H), 3.98 – 3.82 (м, 2H), 3.52 – 3.43 (м, 2H), 3.16 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 171.17, 136.82, 136.78, 129.48, 129.16, 128.73, 127.49, 67.52(т, J=2.9 Гц), 55.49, 53.70 (т, J=3.9 Гц). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 104.1074; рассчитано для катиона $C_5H_{14}NO^+$ m/z 104.1070 (Δ = 3.8 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0446; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0452 (Δ = 4.1 м.д.).

1-(2-гидроксиэтил)-3-метилимидазолий циннамат ([C₂OHmim]Cin)



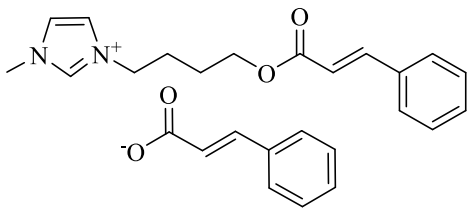
Выход (метод А) 82 %. Желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.47 (уш.с, 1H), 7.78 (д, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.50 – 7.41 (м, 2H), 7.38 – 7.18 (м, 3H), 7.06 (д, *J* = 15.9 Гц, 1H), 6.62 (уш.с, 1H), 6.35 (д, *J* = 15.9 Гц, 1H), 4.28 (т, *J* = 4.9 Гц, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.78 – 3.70 (т, *J* = 4.9 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.66, 138.00, 137.13, 135.96, 130.65, 129.10, 128.43, 127.39, 123.56, 123.24, 59.80, 52.08, 35.98. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 127.0869; рассчитано для катиона $C_6H_{11}N_2O^+$ *m/z* 127.0866 (Δ = 2.4 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 147.0449; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ *m/z* 147.0452 (Δ = 2.0 м.д.).

1-(2-гидроксиэтил)-пиридиний циннамат ([C₂OHpy]Cin)



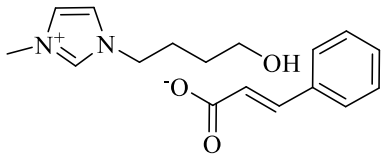
Выход (метод А) 87 %. Чёрные кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.26 (д, J = 5.8 Гц, 2H), 8.59 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 8.14 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.57 – 7.40 (м, 2H), 7.40 – 7.18 (м, 3H), 7.12 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 6.38 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 4.80 (т, J = 4.8 Гц, 2H), 3.88 (т, J = 4.8 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.30, 145.91, 145.69, 137.25, 135.67, 130.96, 129.08, 128.33, 127.98, 127.35, 63.51, 60.70. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 124.0762; рассчитано для катиона $C_7H_{10}NO^+$ m/z 124.0757 (Δ = 4.0 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0447; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0452 (Δ = 3.4 м.д.).

1-(4-циннамоксибутил)-3-метилимидазолий циннамат ([C$_4$mim-Cin]Cin)



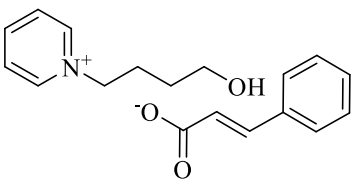
Выход (метод А) 79 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.46 (уш.с, 1H), 7.82 (т, J = 1.8 Гц, 1H), 7.77 – 7.70 (м, 3H), 7.67 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 7.51 – 7.40 (м, 5H), 7.31 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.23 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 7.01 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 6.63 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 6.35 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 4.26 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 4.19 (т, J = 6.5 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 1.92 (квинт. , J = 7.3 Гц, 2H), 1.70 – 1.60 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 169.84, 166.67, 145.03, 137.97, 137.56, 134.74, 134.45, 132.12, 130.97, 129.40, 129.02, 128.83, 128.05, 127.20, 124.08, 122.70, 118.47, 63.82, 48.75, 36.11, 26.72, 25.44. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 285.1604; рассчитано для катиона $C_{17}H_{21}N_2O_2^+$ m/z 285.1598 (Δ = 2.1 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0450; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0441 (Δ = 6.1 м.д.).

1-(4-гидроксибутил)-3-метилимидазолий циннамат ([C$_4$OHmim]Cin)



Выход (метод Б) 80 %. Бесцветное масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.18(с, 0.08H(7.70 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.63 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.51 – 7.20 (м, 5H), 7.13 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 6.39 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 4.15 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.40 (т, J = 6.3 Гц, 2H), 1.82 (кварт., J = 7.2 Гц, 2H), 1.46 – 1.29 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 171.05, 136.83, 136.62, 129.64, 129.13, 128.66, 127.44, 123.92, 122.58, 60.25, 49.15, 36.08, 29.06, 26.76. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 155.1180; рассчитано для катиона $C_8H_{15}N_2O^+$ m/z 155.1179 (Δ = 0.6 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 147.0449; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ m/z 147.0452 (Δ = 2.0 м.д.).

1-(4- гидроксибутил)пиридиний циннамат ([C$_4$OHpy]Cin)



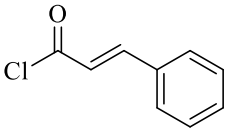
Выход (метод Б) 76 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.29 (д, J = 5.5 Гц, 2H), 8.61 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 8.24 – 8.06 (м, 2H), 7.53 – 7.38 (м, 2H), 7.33 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 7.28 – 7.20 (м, 1H), 7.09 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 6.40 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 4.70 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 3.45 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 1.99 (квинт. , J = 7.5 Гц, 2H), 1.51 – 1.33 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР

(76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.70, 145.88, 145.05, 137.50, 136.58, 129.17, 128.89, 128.53, 128.50, 127.58, 61.28, 60.21, 28.92, 28.15. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 152.1070; рассчитано для катиона $C_9H_{14}NO^+$ *m/z* 152.1070 (Δ = 0.0 м.д.). МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 147.0447; рассчитано для аниона $C_9H_7O_2^-$ *m/z* 147.0452 (Δ = 3.4 м.д.).

Методика синтеза хлорангидрида коричной кислоты (Схема 41)

Коричную кислоту (250 ммоль, 37.04 г) добавляли маленькими порциями при перемешивании в тионилхлорид (500 ммоль, 36.3 мл), после внесли ДМФА (1-2 капли). Реакционную смесь кипятили 2 часа с обратным холодильником. После окончания реакции избыток тионилхлорида удаляли в вакууме, получая неочищенный хлорангидрид коричной кислоты с количественным выходом в виде коричнево-желтого масла, кристаллизующегося при хранении. Продукт может быть использован без дополнительной очистки. Чистый циннамоилхлорид получали перегонкой в вакууме при 92-94 °C при 1 мбар.

Циннамоилхлорид



Выход 86%. Бесцветные кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.87 (д, *J* = 15.5 Гц, 1H), 7.64 – 7.55 (м, 2H), 7.55 – 7.41 (м, 3H), 6.68 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 166.14, 150.70, 133.06, 132.03, 129.25, 129.10, 122.40.

Методика синтеза сложных эфиров коричной кислоты (Схема 41)

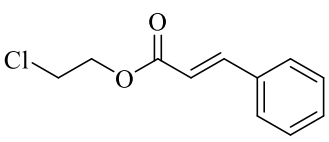
(Метод А)

Соответствующий галоидный спирт (255 ммоль) добавляли по каплям к хлорангидриду коричной кислоты (250 ммоль, 41.67 г) при 0 °C. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перегоняли в вакууме.

(Метод Б)

К 30 мл ТГФ добавляли соответствующий хлорангидрид (100 ммоль) и йод (1.2 ммоль, 300 мг). Реакционную смесь нагревали при 65 °C в пробирке с завинчивающейся крышкой в течение 60 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (7 × 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, упаривали на роторном испарителе и перегоняли при пониженном давлении.

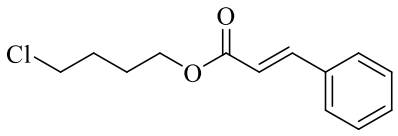
2-хлороэтилциннамат



Выход 87.5 % (Метод А). Бесцветные кристаллы. $T_{кип}$=136.5-138 °C (1.5 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.76 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 7.64 – 7.50 (м, 2H), 7.49 – 7.34 (м, 3H), 6.50 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.49 (т, *J* = 5.7 Гц, 2H), 3.79 (т, *J* = 5.7 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 166.51, 145.72, 134.24,

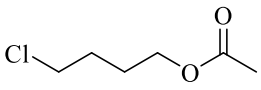
130.52, 128.94, 128.20, 117.31, 64.11, 41.71. Кристаллографические данные для 2-хлорэтил-3-фенилпропаноата и депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2087534.

4-Хлорбутилциннамат



Выход 85 % (метод А) и 80 % (метод Б). Бесцветная жидкость. $T_{кип}$=160-162 °C (3 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.72 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 7.62 – 7.47 (м, 2H), 7.47 – 7.33 (м, 3H), 6.46 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.27 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.63 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.06 – 1.78 (м, 4H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 166.95, 144.93, 134.39, 130.34, 128.91, 128.10, 117.98, 63.68, 44.51, 29.23, 26.20.

4-Хлорбутилацетат

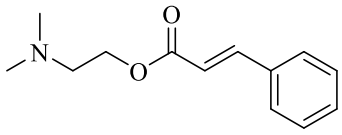


Выход 77 % (метод Б). Бесцветная жидкость. $T_{кип}$= 72-73 °C (2.5 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.11 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.58 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.06 (с, 3H), 1.95 – 1.74 (м, 4H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 171.04, 63.57, 44.44, 29.14, 26.04, 20.91.

Методика синтеза (β-диметиламино)этилциннамата (Схема 41)

Хлорангидрид коричной кислоты (30 ммоль, 5.00 г) добавляли к диметиламиноэтанолу (45 ммоль, 4.00 г) и нагревали при 80 °C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкисляли 5 % раствором соляной кислоты до pH = 1 и промывали диэтиловым эфиром (2 x 10 мл), этилацетатом (2 x 10 мл) и хлороформом (2 x 10 мл). Затем к водной фазе добавляли $NaHCO_3$ до достижения pH = 9, после чего экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над сульфатом натрия и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир / этилацетат / триэтиламин = 100 / 40 / 10).

(β-диметиламино)этилциннамат



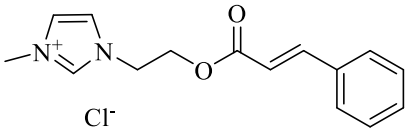
Выход 80 %. Бесцветная жидкость. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.80 – 7.69 (м, 2H), 7.66 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H), 7.49 – 7.38 (м, 3H), 6.64 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.23 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2.54 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2.19 (с, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 166.63, 145.01, 134.48, 130.92, 129.38, 128.83, 118.54, 62.28, 57.80, 45.80.

Методика синтеза катион-модифицированных ИЖ с гетероароматическими катионными центрами (Схема 41)

1-Метилимидазол (3 ммоль, 0.246 г) или пиридин (3 ммоль, 0.237 г) добавляли к соответствующему галоидному сложному эфиру (3.03 ммоль) в атмосфере сухого аргона в пробирках с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при

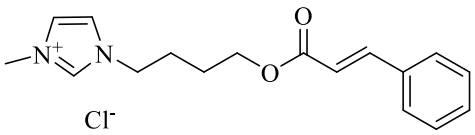
100 °C (для 1-метилимидазола) и 120 °C (для пиридина). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь растворяли в воде (10 мл) при интенсивном встряхивании и промывали диэтиловым эфиром (5 х 5 мл). Водный слой упаривали при комнатной температуре и сушили в высоком вакууме в течение 8 ч при 50 °C. Следы воды удаляли над P_2O_5 в вакуумном эксикаторе.

1-(2-циннамоксиэтил)-3-метилимидазолий хлорид ([C₂mim-Cin]Cl)



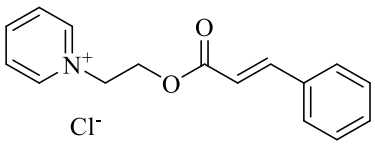
Выход 98 %. Светло-желтое стекло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ, м.д.: 8.75 (с, 1H), 7.49 – 7.17 (м, 8H), 6.27 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H), 4.48 – 4.42 (м, 2H), 4.41 – 4.35 (м, 2H), 3.80 (с, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, D_2O) δ, м.д.: 167.83, 146.38, 136.41, 133.56, 131.00, 129.04, 128.36, 123.79, 122.70, 116.29, 62.80, 48.33, 35.85. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 257.1298; рассчитано для катиона $C_{15}H_{17}N_2O_2^+$ m/z 257.1285 (Δ = 5.1 м.д.)

1-(4-циннамоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([C₄mim-Cin]Cl)



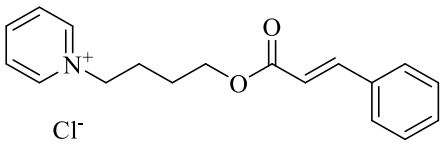
Выход 95 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.42 (с, 1H), 7.87 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.78 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.76 – 7.70 (м, 2H), 7.67 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H), 7.47 – 7.39 (м, 3H), 6.64 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.18 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 1.92 (квинт. , *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.76 – 1.50 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 166.85, 145.13, 136.85, 134.28, 131.10, 129.49, 128.76, 124.04, 122.63, 118.30, 63.88, 48.91, 36.18, 26.60, 25.33. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 285.1598; рассчитано для катиона $C_{17}H_{21}N_2O_2^+$ m/z 285.1598 (Δ = 0.0 м.д.).

1-(2-циннамоксиэтил)-пиридиний хлорид ([C₂py-Cin]Cl) .



Выход 99 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.21 (д, *J* = 5.3 Гц, 2H), 8.65 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.26 – 8.11 (м, 2H), 7.71 – 7.64 (м, 2H), 7.60 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H), 7.46 – 7.33 (м, 3H), 6.56 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H), 5.12 – 4.96 (м, 2H), 4.74 – 4.59 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 166.13, 146.65, 145.95, 145.77, 134.12, 131.29, 129.47, 128.90, 128.53, 117.40, 63.14, 60.17. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 254.1175; рассчитано для катиона $C_{16}H_{16}NO_2^+$ *m/z* 254.1176 (Δ = 0.4 м.д.). Кристаллографические данные для **[C₂py-Cin]Cl**) депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2087533.

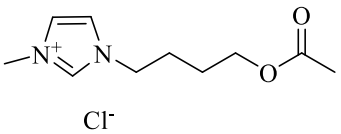
1-(4-циннамоксибутил)-пиридиний хлорид ([C₄py-Cin]Cl) .



Выход 93 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.12 (д, *J* = 5.2 Гц, 2H), 8.60 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 8.22 – 8.05 (м, 2H), 7.74 – 7.56 (м, 3H), 7.51 – 7.35 (м, 3H), 6.57 (д, *J* = 16.0 Гц, 1H), 4.68 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 4.16 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.12 – 1.95 (м, 2H), 1.78 – 1.58

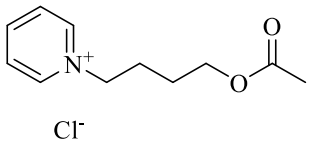
(м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 166.83, 146.02, 145.11, 134.28, 131.07, 129.48, 128.76, 128.59, 118.30, 63.87, 60.89, 27.97, 25.26. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 282.1498; рассчитано для катиона $C_{18}H_{20}NO_2^+$ m/z 282.1489 (Δ = 3.2 м.д.).

1-(4-ацетоксибутил)- 3-метилимидазолий хлорид ([C$_4$mim-OAc]Cl)



Выход 99 %. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.48 (с, 1H), 7.87 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.80 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 4.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.01 (т, *J* = 6.5 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 2.00 (с, 3H), 1.85 (тт, *J* = 7.6, 7.1 Гц, 2H), 1.55 (тт, *J* = 7.6, 6.6 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.87, 137.26, 124.08, 122.71, 63.57, 48.74, 36.20, 26.63, 25.27, 21.21. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 197.1291; рассчитано для катиона $C_{10}H_{17}N_2O_2^+$ *m/z* 197.1285 (Δ = 3.0 м.д.).

1-(4-ацетоксибутил)- пиридиний хлорид ([C$_4$py-OAc]Cl) .

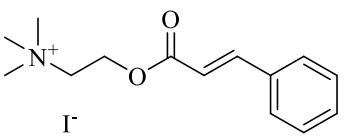


Выход 97 %. Светло-желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 9.22 (д, *J* = 5.6 Гц, 2H), 8.63 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.30 – 8.10 (м, 2H), 4.70 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 4.03 (т, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.12 – 1.70 (м, 5H), 1.77 – 1.46 (м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 170.86, 146.03, 145.34, 128.59, 63.56, 60.65, 27.99, 25.21, 21.21. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 194.1179; рассчитано для катиона $C_{11}H_{16}NO_2^+$ m/z 194.1176 (Δ = 1.5 м.д.).

Методика синтеза предшественника катион-модифицированной ИЖ с холиновым катионным центром (Схема 41)

К раствору (β-диметиламино)этилциннамата (8.0 ммоль, 1.757 г) в 30 мл безводного диэтилового эфира добавляли иодметан (9.6 ммоль, 0.6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов без доступа света в пробирке с закручивающейся крышкой. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3 х 10 мл) и сушили на фильтре. Следы растворителя удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе.

Циннамоилхолин йодид ([Ch-Cin][I]

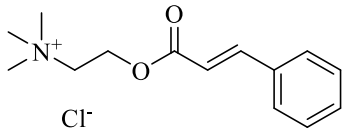


Выход 98 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.85 – 7.63 (м, 3H), 7.50-7.40 (м, 3H), 6.69 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H), 4.60 (уш. с, 2H), 3.82 – 3.69 (м, 2H), 3.20 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 166.10, 145.85, 134.19, 131.31, 129.53, 128.88, 117.80, 64.44, 58.37, 53.63. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 234.1498; рассчитано для $C_{14}H_{20}NO_2^+$, m/z 234.1489 (Δ = 3.8 м.д.).

Методика синтеза катион-модифицированной ИЖ с холиновым катионным центром (Схема 41)

Насыщенный раствор **[Ch-Cin][I]** в метаноле медленно пропускали через колонку с влажной хлоридной формой анионообменной смолы Amberlite IRA-400 пять раз. Затем колонку регенерировали промыванием 1 л раствора повареной соли и промывали водой до отрицательного результата теста на хлориды. После этого раствор продукта медленно пропускали через колонку еще раз. Растворитель выпаривали в вакууме при 0 °C; следы растворителя удаляли высушиванием над P_2O_5 в вакуумном эксикаторе.

Циннамоилхолин хлорид ([Ch-Cin]Cl)



Выход 98 %. Белые кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 7.82 – 7.65 (м, 3H), 7.50 – 7.37 (м, 3H), 6.69 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 4.61 (уш. с, 2H), 3.89 – 3.71 (м, 2H), 3.22 (с, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 166.02, 145.78, 134.34, 131.21, 129.46, 128.94, 117.97, 64.27, 58.46, 53.43. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 234.1493; рассчитано для катиона $C_{14}H_{20}NO_2^+$, m/z 234.1489 (Δ = 1.7 м.д.). Идентификация соединения проводилась согласно литературным данным.

3.5 Экспериментальная часть к разделу 2.4

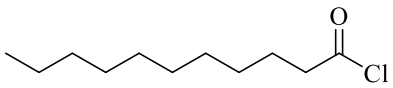
Синтез смесей насыщенных жирных кислот из пальмоядрового и кокосового масел (Схема 42)

Кокосовое или пальмоядровое масло (150 г) заливали 15 % раствором NaOH в воде (400 мл) и нагревали при перемешивании на водяной бане до образования устойчивой эмульсии около 2 ч. Затем добавляли 700 мл кипящей дистиллированной воды и продолжали нагревать до прозрачности реакционной смеси. Затем порциями по 50 мл в 10 мин вводили концентрированный раствор соляной кислоты до pH = 1. Далее реакционной смеси давали остыть до 40 °C при интенсивном перемешивании, вливали 300 мл петролейного эфира и перемешивали реакционную смесь ещё около 1 часа до прозрачности органического слоя. Органическую фазу отделяли, водную экстрагировали петролейным эфиром 3*100 мл. Органические фазы объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4. Затем растворитель упаривали, полученную смесь жирных кислот растворяли в 500 мл метанола, продували аргоном, добавляли 200 мг 10% Pd/C и барботировали водородом при комнатной температуре в течение 4-6 часов. Затем реакционную смесь отфильтровывали через бумажный фильтр и упаривали на роторном испарителе. В результате гидролиза и последующего восстановления из пальмоядрового масла (**PO**) было получено 138 г смеси жирных кислот, из кокосового (**CO**) – 132 г.

Синтез хлорангидридов жирных кислот (Схема 42,)

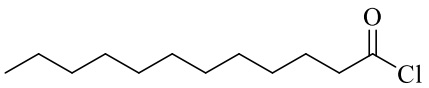
Хлорангидриды жирных кислот получали аналогично ранее описанным методикам. Жирные кислоты или их смесь (60 ммоль) растворяли в 50 мл ДХМ, добавляли хлористый тионил (13.2 мл, 180 ммоль) и ДМФ (1-2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов, после чего растворитель и избыток хлористого тионила удаляли в вакууме. Индивидуальные соединения дополнительно очищали вакуумной перегонкой в атмосфере аргона, а хлорангидриды, полученные из смесей, были использованы без дополнительной очистки с целью сохранения пропорций компонентов смеси. По аналогичной методике был получен лаурилхлорид из лаурата натрия, однако из-за гетерогенного характера реакции потребовалось десятикратное разбавление реакционной смеси.

Ундеканоилхлорид



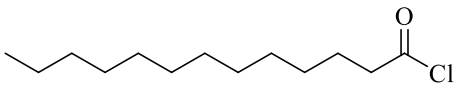
Выход 89 %. Бесцветное масло, $T_{кип}$ = 93,4-94,1 °C (3.7мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.87 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.69 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.41 – 1.13 (м, 15H), 0.88 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.94, 47.25, 32.01, 29.62, 29.47, 29.40, 29.21, 28.57, 25.21, 22.80, 14.22.

Лауроилхлорид



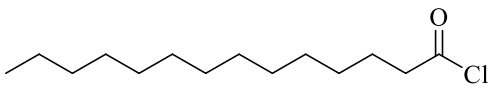
Выход 93 %. Бесцветное мало, $T_{кип}$ = 110-112 °C (5мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.88 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.71 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.41 – 1.20 (м, 16H), 0.88 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.99, 47.27, 32.04, 29.71, 29.67, 29.46, 29.21, 28.58, 25.22, 22.82, 14.24.

Тридеканоилхлорид



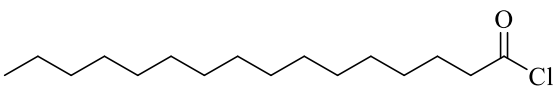
Выход 78 %. Бесцветное масло, $T_{кип}$ = 128-129 °C (4.8 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.87 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.71 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.40 – 1.15 (м, 18H), 0.88 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.93, 47.25, 32.06, 29.75, 29.67, 29.48, 29.21, 28.58, 25.21, 22.83, 14.23.

Миристоилхлорид



Выход 84 %. Бесцветное масло, $T_{кип}$ = 154-156 °C (9.4 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.88 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.69 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.33 – 1.23 (м, 21H), 0.93 – 0.83 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.99, 47.27, 32.07, 29.80, 29.78, 29.75, 29.67, 29.49, 29.47, 28.58, 25.22, 22.84, 14.25.

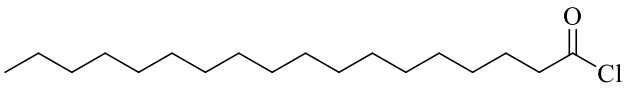
Пальмитоилхлорид



Выход 83 %. Белые кристаллы, $T_{кип}$ = 168-170 °C (6.9 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.88 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.69 (кквинтет. , *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.33 – 1.23 (м, 24H), 0.88 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H}

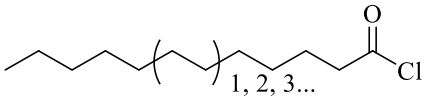
ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.99, 47.27, 32.08, 29.84, 29.82, 29.80, 29.75, 29.67, 29.51, 29.47, 29.21, 28.58, 25.22, 22.84, 14.26.

Стеароилхлорид



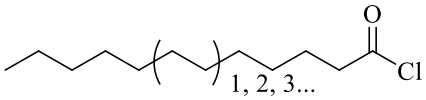
Выход 89 %. Бесцветные кристаллы, $T_{кип}$ = 196-198 °C (7.1 мбар). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.88 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.71 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.41 – 1.15 (м, 28H), 0.88 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.99, 47.27, 32.08, 29.85, 29.82, 29.80, 29.75, 29.67, 29.52, 29.47, 29.22, 28.58, 25.22, 22.84, 14.26.

Смесь хлорангидридов (PO)



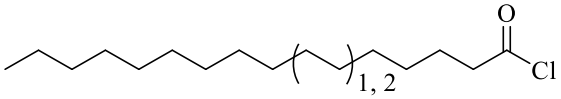
Выход 95 %. Тёмно-коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.87 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.71 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.43 – 1.19 (м, 18.7 H), 0.88 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 73.90, 47.25, 32.08, 32.04, 31.96, 31.66, 29.84, 29.82, 29.80, 29.78, 29.75, 29.71, 29.67, 29.61, 29.59, 29.52, 29.50, 29.47, 29.46, 29.43, 29.39, 29.33, 29.21, 28.87, 28.58, 25.21, 25.18, 22.84, 22.82, 22.79, 22.67, 14.22, 14.13. Средняя молярная масса 238.8 г/моль

Смесь хлорангидридов (CO)



Выход 98 %. Тёмно-коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.87 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.71 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.41 – 1.18 (м, 18.14H), 0.88 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.91, 47.25, 33.92, 32.07, 32.04, 31.96, 31.66, 29.84, 29.82, 29.80, 29.78, 29.75, 29.71, 29.67, 29.59, 29.54, 29.51, 29.50, 29.47, 29.45, 29.43, 29.39, 29.32, 29.21, 28.87, 28.57, 28.53, 25.21, 24.84, 22.83, 22.82, 22.78, 22.67, 14.22, 14.13. Средняя молярная масса 233.5 г/моль

Смесь хлорангидридов (S)



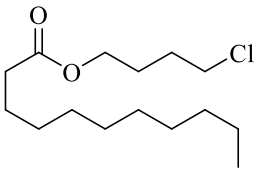
Выход 96 %. Бесцветные кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 2.88 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.71 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.42 – 1.15 (м, 25.75H), 0.88 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.98, 47.27, 32.08, 29.86, 29.84, 29.82, 29.80, 29.75, 29.67, 29.51, 29.47, 29.22, 28.58, 25.22, 22.84, 14.26. Средняя молярная масса 286.8 г/моль

Методика синтеза 4-хлорбутиловых эфиров жирных кислот (Схема 42)

К 30 мл ТГФ добавляли соответствующий хлорангидрид (100 ммоль) и йод (1.2 ммоль, 300 мг). Реакционную смесь нагревали при 65 °C в пробирке с завинчивающейся крышкой в течение 60 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (7 × 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, упаривали на роторном

испарителе и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент этилацетат : петролейный эфир 3:100.

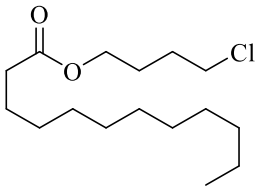
4-хлорбутилундецилат



Выход 78 %. Бесцветная жидкость. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.12 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.59 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.29 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.93- 1.71 (м, 4H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.36 – 1.23 (м, 14H), 0.87 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.01, 63.48, 44.59, 34.46, 32.02, 29.68, 29.59, 29.43, 29.39, 29.32, 29.29, 26.25, 25.12, 22.81, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 299.1760; рассчитано для $C_{15}H_{29}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 299.1748 (Δ = 4.0 м.д.).

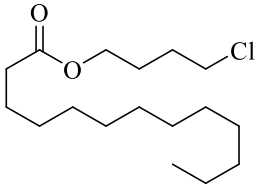
4-хлорбутиллаурат

Выход 79 %. Бесцветное масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т,



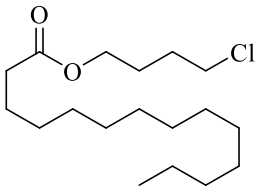
J = 6.1 Гц, 2H), 2.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.98 – 1.72 (m, 4H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.29 – 1.23 (м, 16H), 0.87 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.01, 63.48, 44.61, 34.46, 32.05, 29.74, 29.60, 29.47, 29.40, 29.32, 29.30, 26.25, 25.12, 22.82, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 313.1899; рассчитано для $C_{16}H_{31}O_2ClNa^+$ $[M+Na]^+$ m/z 313.1905 (Δ = 1.9 м.д.).

4-хлорбутилтридецилат



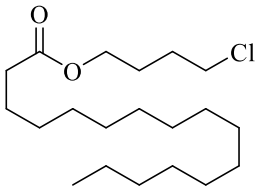
Выход 78 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.93 – 1.70 (m, 4H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.35 – 1.22 (м, 18H), 0.87 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.00, 63.47, 44.60, 34.46, 32.05, 29.78, 29.77, 29.73, 29.60, 29.48, 29.40, 29.32, 29.30, 26.25, 25.12, 22.82, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 327.2063; рассчитано для $C_{17}H_{33}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 327.2061 (Δ = 0.6 м.д.).

4-хлорбутилмиристат



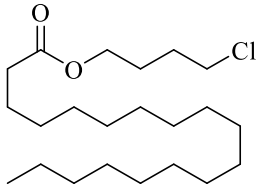
Выход 74 %. Бесцветное масло, кристаллизуется при хранении. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.94 – 1.71 (m, 4H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.36 – 1.19 (м, 20H), 0.87 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.00, 63.47, 44.60, 34.46, 32.06, 29.81, 29.78, 29.74, 29.60, 29.49, 29.40, 29.32, 29.30, 26.25, 25.12, 22.83, 14.25. . МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 341.2205; рассчитано для $C_{18}H_{35}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 341.2218 (Δ = 4.0м.д.).

4-хлорбутилпальмититат



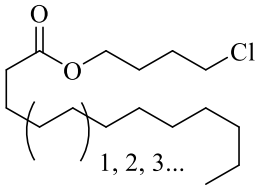
Выход 85 %. Бесцветные кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.95 – 1.69 (m, 4H), 1.62 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.39 – 1.17 (м, 24H), 0.88 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.01, 63.47, 44.60, 34.46, 32.07, 29.83, 29.82, 29.79, 29.74, 29.61, 29.50, 29.40, 29.32, 29.30, 26.25, 25.12, 22.83, 14.26. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 369.2544; рассчитано для $C_{20}H_{39}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 369.2531 (Δ = 3.5 м.д.).

4-хлорбутилстеарат



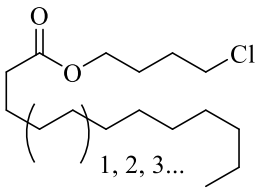
Выход 79 %. Бесцветные кристаллы. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, J = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 2.29 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 4H), 1.61 (квинтет, J = 7.4 Гц, 2H), 1.38 – 1.18 (м, 28H), 0.87 (т, J = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.03, 63.49, 44.60, 34.47, 32.07, 29.84, 29.80, 29.74, 29.61, 29.50, 29.40, 29.32, 29.30, 26.25, 25.13, 22.83, 14.26. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 397.2853; рассчитано для $C_{22}H_{43}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 397.2844 (Δ = 2.3 м.д.).

Смесь 4-хлорбутиловых эфиров (РО)



Выход 80 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.93 – 1.72 (м, 4H), 1.68 – 1.53 (м, 2H), 1.38 – 1.11 (м, 18.91 H), 0.87 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.01, 63.47, 44.59, 34.46, 32.06, 32.04, 31.79, 30.17, 29.83, 29.81, 29.78, 29.73, 29.60, 29.49, 29.47, 29.40, 29.32, 29.29, 29.05, 26.24, 25.12, 22.82, 14.25.. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 313.1921; рассчитано для $C_{16}H_{31}O_2ClNa^+$ $[M+Na]^+$ m/z 313.1905 (Δ = 5.1м.д.). Найдено m/z 341.2229; рассчитано для $C_{18}H_{35}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 341.2218 (Δ = 2.6м.д.). Найдено m/z 369.2539; рассчитано для $C_{20}H_{39}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 369.2531 (Δ = 2.3 м.д.). Найдено m/z 397.2850; рассчитано для $C_{22}H_{43}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 397.2844 (Δ = 1.5 м.д.). Средняя молекулярная масса 310.9г/моль

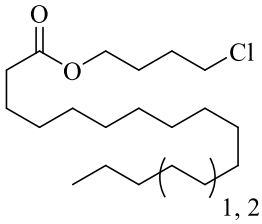
Смесь 4-хлорбутиловых эфиров (СО)



Выход 73 %. Бесцветная жидкость. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.09 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.28 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.91 – 1.72 (м, 4H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.40 – 1.15 (м, 17,34H), 0.86 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.01, 63.47, 44.59, 34.46, 32.06, 32.04, 31.79, 29.83, 29.81, 29.78, 29.73, 29.60, 29.55, 29.49, 29.46, 29.39, 29.31, 29.29, 29.05, 26.24, 25.12, 22.82, 22.72, 19.85, 14.24, 14.19. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 313.1911; рассчитано для $C_{16}H_{31}O_2ClNa^+$ $[M+Na]^+$ m/z 313.1905 (Δ = 1.9 м.д.). Найдено m/z 341.2221; рассчитано для $C_{18}H_{35}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 341.2218 (Δ = 0.9 м.д.). Найдено m/z 369.2530; рассчитано для $C_{20}H_{39}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 369.2531 (Δ = 0.3 м.д.).. Найдено m/z 397.2847;

рассчитано для $C_{22}H_{43}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 397.2844 (Δ = 0.8 м.д.). Средняя молекулярная масса 298.9 г/моль

Смесь 4-хлорбутиловых эфиров (S)

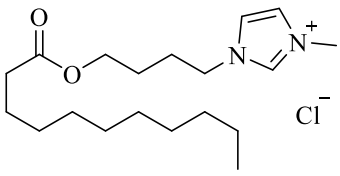


Выход 78 %. Бесцветные кристаллы. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 4.10 (т, J = 6.0 Гц, 2H), 3.56 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 2.29 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 1.92 – 1.72 (м, 4H), 1.69 – 1.54 (м, 2H), 1.39 – 1.17 (м, 26.85H), 0.87 (т, J = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.98, 63.47, 44.57, 34.46, 32.06, 29.83, 29.79, 29.74, 29.60, 29.50, 29.40, 29.33, 29.30, 26.25, 25.12, 22.83, 14.24. . МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 369.2547; рассчитано для $C_{20}H_{39}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ *m/z* 369.2531 (Δ = 4.6 м.д.). Найдено m/z 397.2863; рассчитано для $C_{22}H_{43}ClO_2Na^+$ $[M+Na]^+$ m/z 397.2844 (Δ = 4.8 м.д.). Средняя молекулярная масса 342.9 г/моль

Получение ионных жидкостей (Схема 42)

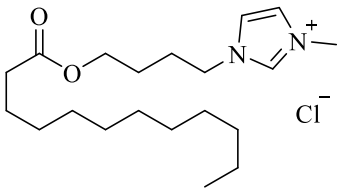
4-хлорбутиловый эфир жирной кислоты или соответствующую смесь (1.1 ммоль) помещали в пробирку с завинчивающейся крышкой, продували аргоном 10 минут и вносили соответствующий амин (1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C при интенсивном перемешивании в закрытом сосуде в течение 5 суток. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и суспендировали в безводном диэтиловом эфире. В случае высокоплавких ИЖ, которые выпадали в осадок в виде твердых веществ, продукты фильтровали, промывали сухим диэтиловым эфиром и сушили в токе аргона. Более легкоплавкие ИЖ после промывки диэтиловым или петролейным эфиром, замораживали при -20 °C, после чего растворитель декантировали. После 5-7 промывок продукт растворяли в ДХМ, переносили в колбу и упаривали растворитель на роторном испарителе. Следовые количества воды удаляли выдерживанием в вакуумном эксикаторе над окисью фосфора (V) в течение 2 недель.

1-(4-ундекоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([10-mim]Cl)



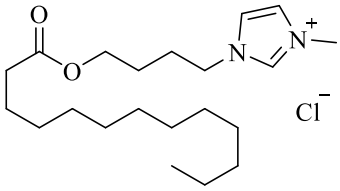
Выход: 85 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 8.96 (уш.с, 1H), 7.66 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.59 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 4.26 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.75 – 1.64 (м, 2H), 1.64 – 1.54 (м, 2H), 1.43 – 1.17 (м, 14H), 0.90 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.05, 138.32, 123.44, 121.88, 63.06, 49.73, 36.92, 34.37, 32.00, 29.68, 29.59, 29.42, 29.39, 29.29, 27.14, 25.61, 25.05, 22.79, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 323.2692; рассчитано для катиона $C_{19}H_{35}N_2O_2^+$ m/z 323.2693 (Δ = 0.3 м.д.).

1-(4-лауроилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид([11-mim]Cl)



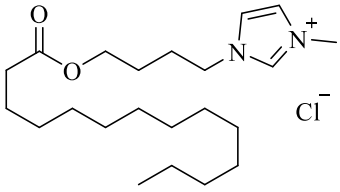
Выход: 66 %. Белый порошок.^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 8.95 (с, 1H), 7.66 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.59 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 4.26 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.75 – 1.64 (м, 2H), 1.64 – 1.53 (м, 2H), 1.41 – 1.22 (м, 16H), 0.90 (т, *J* = 6.7, Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.06, 137.96, 123.61, 121.95, 63.14, 49.64, 36.87, 34.35, 32.00, 29.71, 29.59, 29.43, 29.40, 29.28, 27.07, 25.58, 25.04, 22.78, 14.22. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 337.2841; рассчитано для катиона $C_{20}H_{37}N_2O_2^+$ m/z 337.2850 (Δ = 2.7 м.д.)

1-(4-тридецилоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид([12-mim]Cl)



Выход: 84 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 8.97 (с, 1H), 7.67 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.61 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 4.28 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.14 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.95 (с, 3H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.99 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.79 – 1.54 (м, 4H), 1.46 – 1.21 (м, 18H), 0.91 (т, *J* = 7.6 Гц 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.06, 138.38, 123.41, 121.85, 63.07, 49.70, 36.88, 34.37, 32.03, 29.77, 29.75, 29.73, 29.60, 29.46, 29.41, 29.30, 27.13, 25.60, 25.06, 22.80, 14.24. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 351.2998; рассчитано для катиона $C_{21}H_{39}N_2O_2^+$ m/z 351.3006 (Δ = 2.3 м.д.)

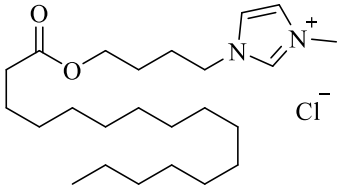
1-(4-миристоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([13-mim]Cl)



Выход: 85 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 11.25 (с, 1H), 7.20 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.16 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 4.43 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 4.19 – 4.05 (м, 5H), 2.30 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.11 – 1.90 (м, 2H), 1.84 – 1.66 (м, 2H), 1.39 – 1.22 (м, 20H), 0.88 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.04, 138.04, 123.59, 121.96, 63.11, 49.65, 36.87, 34.35, 32.01, 29.78, 29.75, 29.74, 29.72, 29.59, 29.44, 29.39, 29.28, 27.09, 25.58, 25.04, 22.78, 14.21. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 365.3160; рассчитано для катиона $C_{22}H_{41}N_2O_2^+$ m/z 365.3163 (Δ = 0.8 м.д.)

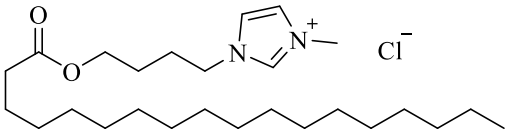
1-(4-пальмитоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([15-mim]Cl)

Выход: 86 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 7.67 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.61 (д,



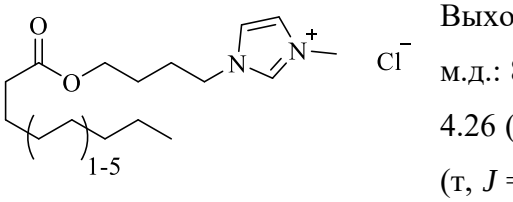
J = 2.0 Гц, 1H), 4.28 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.14 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.95 (с, 3H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.99 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.78 – 1.66 (м, 2H), 1.62 (квинтет, *J* = 7.4, Гц, 3H), 1.31 (с, 24H), 0.92 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.08, 138.37, 123.38, 121.85, 63.08, 49.78, 34.39, 32.05, 29.80, 29.78, 29.76, 29.49, 29.43, 29.32, 27.15, 25.63, 25.07, 22.82, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 393.3469; рассчитано для катиона $C_{24}H_{45}N_2O_2^+$ m/z 393.3476 (Δ = 1.8 м.д.).

1-(4-стеароилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид([17-mim]Cl)



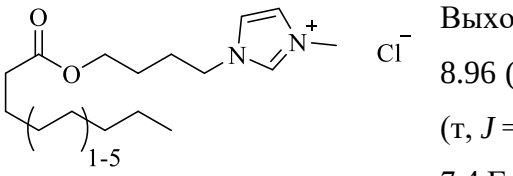
Выход: 81 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 7.65 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.59 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.26 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.93 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.74 – 1.64 (м, 2H), 1.60 (квинтет. , *J* = 6.4 Гц, 3H), 1.36 – 1.23 (м, 28H), 0.90 (т, *J* = 6.4 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, CD3OD) δ, м.д.: 175.45, 137.99, 125.08, 125.04 (продукт H/D обмена), 123.65, 123.61(продукт H/D обмена), 64.43, 50.37, 50.34 (продукт H/D обмена), 36.50, 36.47 (продукт H/D обмена), 34.99, 33.07, 30.79, 30.77, 30.75, 30.71, 30.60, 30.47, 30.41, 30.22, 27.85, 27.84 (продукт H/D обмена), 26.50, 26.03, 23.73, 14.44. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 421.3795; рассчитано для катиона $C_{26}H_{49}N_2O_2^+$ m/z 421.3789 (Δ = 1.4 м.д.).

1-(4-ацилоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([PO-mim]Cl)



Выход: 78 %. Коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 8.95 (с, 1H), 7.66 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.59 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 4.26 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.75 – 1.64 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 6.3 Гц, 2H), 1.39 – 1.22 (м, 18.8H), 0.90 (т, *J* = 6.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.99, 138.22, 123.57, 121.99, 63.04, 49.64, 36.83, 34.36, 34.33, 31.99, 31.97, 31.72, 29.77, 29.76, 29.73, 29.68, 29.57, 29.55, 29.50, 29.43, 29.40, 29.38, 29.36, 29.25, 28.99, 27.13, 25.56, 25.02, 22.75, 22.66, 14.20. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 281.2223; рассчитано для катиона $C_{16}H_{29}N_2O_2^+$ m/z 281.2224 (Δ = 0.4 м.д.). Найдено m/z 309.2534; рассчитано для катиона $C_{18}H_{33}N_2O_2^+$ m/z 309.2537 (Δ = 1.0 м.д.). Найдено m/z 337.2864; рассчитано для катиона $C_{20}H_{37}N_2O_2^+$ m/z 337.2850 (Δ = 4.2 м.д.). Найдено m/z 365.3165; рассчитано для катиона $C_{22}H_{41}N_2O_2^+$ m/z 365.3163 (Δ = 0.6 м.д.). Найдено m/z 393.3473; рассчитано для катиона $C_{24}H_{45}N_2O_2^+$ m/z 393.3476 (Δ = 0.8 м.д.). Найдено m/z 421.3788; рассчитано для катиона $C_{26}H_{49}N_2O_2^+$ m/z 421.3789 (Δ = 0.2 м.д.).

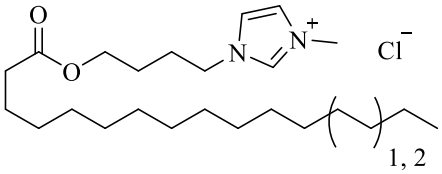
1-(4-ацилоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([CO-mim]Cl)



Выход: 67 %. Желтое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 8.96 (с, 1H), 7.66 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.59 (т, *J* = 1.9 Гц, 1H), 4.26 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.77 – 1.65 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.41 – 1.16 (м, 17,0H), 0.90 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.02, 138.53, 123.40, 121.86, 63.03, 49.63, 36.78, 34.34, 32.01, 29.78, 29.74, 29.70, 29.57, 29.44, 29.42, 29.37, 29.27, 29.20, 29.00, 27.14, 25.58, 25.03, 22.77, 14.20. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 281.2221; рассчитано для катиона $C_{16}H_{29}N_2O_2^+$ m/z 281.2224 (Δ = 1.1 м.д.). Найдено m/z 309.2532 рассчитано для катиона $C_{18}H_{33}N_2O_2^+$ m/z 309.2537 (Δ = 0.6 м.д.). Найдено m/z

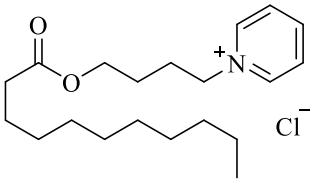
337.2853; рассчитано для катиона $C_{20}H_{37}N_2O_2^+$ m/z 337.2850 (Δ = 0.9 м.д.) Найдено m/z 365.3163; рассчитано для катиона $C_{22}H_{41}N_2O_2^+$ m/z 365.3163 (Δ = 0.0 м.д.). Найдено m/z 393.3474; рассчитано для катиона $C_{24}H_{45}N_2O_2^+$ m/z 393.3476 (Δ = 0.5 м.д.). Найдено m/z 421.3786; рассчитано для катиона $C_{26}H_{49}N_2O_2^+$ m/z 421.3789 (Δ = 0.7 м.д.).

1-(4-ацилоилоксибутил)-3-метилимидазолий хлорид ([S-mim]Cl)



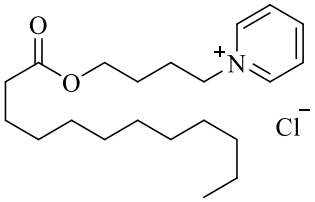
Выход: 80 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 7.65 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.59 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.26 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.93 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.75 – 1.65 (м, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.8 Гц, 2H), 1.40 – 1.20 (м, 27.65H), 0.90 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.06, 138.21, 123.52, 121.92, 63.11, 49.74, 36.97, 34.38, 32.04, 29.82, 29.79, 29.77, 29.75, 29.62, 29.47, 29.42, 29.31, 27.12, 25.63, 25.07, 22.80, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 393.3474; рассчитано для катиона $C_{24}H_{45}N_2O_2^+$ m/z 393.3476 (Δ = 0.5 м.д.). Найдено m/z 421.3788; рассчитано для катиона $C_{26}H_{49}N_2O_2^+$ m/z 421.3789 (Δ = 0.2 м.д.).

1-(4-ундекоилоксибутил)-пиридиний хлорид ([10-py]Cl)



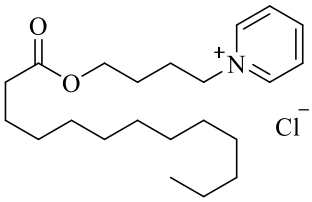
Выход: 42 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.02 (д, *J* = 6.1 Гц, 2H), 8.62 (т, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.69 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 4.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 (квинтет, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.82 – 1.67 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.38 – 1.23 (м, 14H), 0.95 – 0.85 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.16, 145.54, 145.27, 128.72, 63.08, 61.56, 34.37, 32.00, 29.68, 29.61, 29.42, 29.41, 29.30, 28.73, 25.52, 25.06, 22.79, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 320.2589; рассчитано для катиона $C_{20}H_{34}NO_2^+$ *m/z* 320.2584 (Δ = 1.6 м.д.).

1-(4-лауроилоксибутил)-пиридиний хлорид ([11-py]Cl)



Выход: 59%. Коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.03 (д, *J* = 6.4 Гц, 2H), 8.68 – 8.56 (м, 1H), 8.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.70 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 4.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.80 – 1.66 (м, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 6.9, Гц, 2H), 1.41 – 1.21 (м, 16H), 0.90 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.11, 145.39, 128.68, 63.03, 61.50, 34.36, 32.00, 29.71, 29.59, 29.43, 29.39, 29.29, 28.80, 25.52, 25.04, 22.78, 14.21.МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 334.2730; рассчитано для катиона $C_{21}H_{36}NO_2^+$ *m/z* 334.2741 (Δ = 3.3 м.д.).

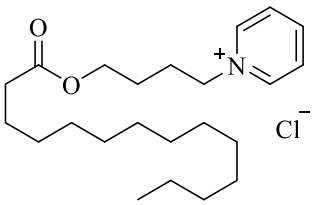
1-(4-тридецилоилоксибутил)-пиридиний хлорид([12-py]Cl)



Выход: 75 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.05 – 8.97 (m, 2H), 8.62 (тт, *J* = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.68 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 4.14 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.10 (квинтет, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.80 – 1.68 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.39 – 1.20 (м, 18H), 0.90 (т, *J* = 6.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.13, 145.37, 128.65, 63.02, 61.47, 34.35, 32.02, 29.77, 29.74, 29.73, 29.60, 29.45, 29.41, 29.30, 28.78, 25.50, 25.05, 22.79, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 348.2896; рассчитано для катиона $C_{22}H_{38}NO_2^+$ *m/z* 348.2896 (Δ = 2.9 м.д.).

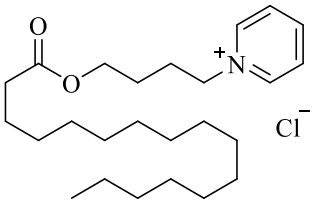
1-(4-миристоилоксибутил)-пиридиний хлорид ([13-py]Cl)

Выход: 56 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$+10% MeOD) δ, м.д.: 9.00



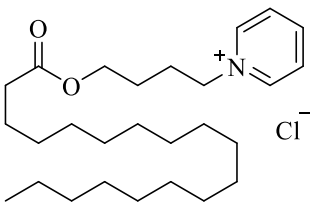
(д, *J* = 5.9 Гц, 2H), 8.41 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.00 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.67 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.02 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 2.18 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.98 (квинтет, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.64 (квинтет, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.47 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.24 – 1.04 (м, 20H), 0.75 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$+10% CD_3OD) δ, м.д.: 174.33, 145.41, 144.71, 128.51, 62.87, 61.47, 34.11, 31.80, 29.56, 29.53, 29.49, 29.36, 29.23, 29.16, 29.05, 28.28, 25.22, 24.80, 22.56, 13.91. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 362.3061; рассчитано для катиона $C_{23}H_{40}NO_2^+$, *m/z* 362.3054 (Δ = 2.5 м.д.).

1-(4-пальмитоилоксибутил)-пиридиний хлорид ([15-py]Cl)



Выход: 52 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.03 (д, *J* = 6.0 Гц, 2H), 8.62 (т, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.70 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.75 (квинтет, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.41 – 1.19 (м, 24H), 0.90 (т, *J* = 6.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, MeOD) δ, м.д.: 175.41, 147.00, 146.01, 129.58, 64.36, 62.56, 34.96, 33.07, 30.79, 30.78, 30.75, 30.71, 30.60, 30.47, 30.40, 30.22, 29.22, 26.44, 26.01, 23.73, 14.45. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 390.3359; рассчитано для катиона $C_{25}H_{44}NO_2^+$, *m/z* 390.3367 (Δ = 2.1м.д.).

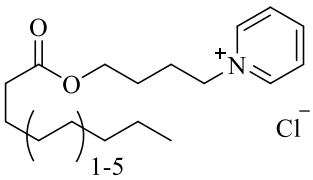
1-(4-стеароилоксибутил)-пиридиний хлорид([17-py]Cl)



Выход: 46 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.02 (уш. d, *J* = 7.0 Гц, 2H), 8.62 (тт, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.69 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.14 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 (квинтет, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.80 – 1.68 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 6.7 Гц, 2H), 1.39 – 1.24 (м, 28H), 0.90 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.21, 145.49, 145.37, 128.79, 63.02, 61.81, 34.42, 32.06, 29.84, 29.82, 29.80, 29.65,

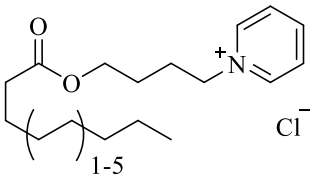
29.50, 29.45, 29.34, 28.82, 25.61, 25.09, 22.83, 14.26. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 418.3679; рассчитано для катиона $C_{27}H_{48}NO_2^+$ m/z 418.3680 (Δ = 0.2 м.д.).

1-(4-ацилоилоксибутил)-пиридиний хлорид ([PO-py]Cl)



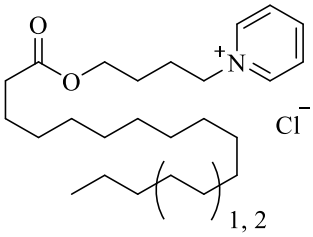
Выход: 50 %. Коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.07 – 8.98 (м, 2H), 8.62 (тт, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.69 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 (квинтет, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.83 – 1.67 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.41 – 1.17 (м, 18.3H), 0.95 – 0.82 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.10, 145.46, 145.30, 128.63, 63.00, 61.40, 34.34, 32.00, 31.98, 29.78, 29.74, 29.69, 29.58, 29.57, 29.44, 29.41, 29.38, 29.27, 28.84, 25.48, 25.02, 22.76, 14.21. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 278.2106; рассчитано для катиона $C_{17}H_{28}NO_2^+$ m/z 278.2115 (Δ = 3.2 м.д.). Найдено m/z 306.2415; рассчитано для катиона $C_{19}H_{32}NO_2^+$ m/z 306.2428 (Δ = 4.2 м.д.). Найдено m/z 334.2742; рассчитано для катиона $C_{21}H_{36}NO_2^+$ m/z 334.2741 (Δ = 0.3 м.д.). Найдено m/z 362.3044; рассчитано для катиона $C_{23}H_{40}NO_2^+$, m/z 362.3054 (Δ = 2.7 м.д.). Найдено m/z 390.3352; рассчитано для катиона $C_{25}H_{44}NO_2^+$, m/z 390.3367 (Δ = 3.8 м.д.). Найдено m/z 418.3666; рассчитано для катиона $C_{27}H_{48}NO_2^+$ m/z 418.3680 (Δ = 3.3 м.д.).

1-(4-ацилоилоксибутил)-пиридиний хлорид ([CO-py]Cl)



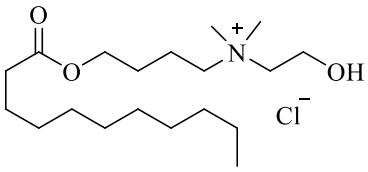
Выход: 37 %. Светло-коричневое масло. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.05 - 9.00 (м, 2H), 8.62 (тт, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.69 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 4.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 (квинтет, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.83 – 1.67 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.5Гц, 2H), 1.42 – 1.17 (м, 16.8H), 0.96 – 0.82 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.07, 145.53, 145.21, 128.59, 62.99, 61.33, 34.32, 31.99, 31.97, 31.92, 31.72, 29.77, 29.75, 29.73, 29.72, 29.69, 29.68, 29.68, 29.58, 29.57, 29.55, 29.50, 29.42, 29.40, 29.38, 29.37, 29.36, 29.35, 29.33, 29.26, 29.25, 29.24, 29.18, 28.99, 28.86, 25.47, 25.01, 25.00, 22.76, 22.75, 22.73, 22.66, 14.19, 14.15.. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 278.2116; рассчитано для катиона $C_{17}H_{28}NO_2^+$ m/z 278.2115 (Δ = 0.4 м.д.). Найдено m/z 306.2425; рассчитано для катиона $C_{19}H_{32}NO_2^+$ m/z 306.2428 (Δ = 1.0 м.д.). Найдено m/z 334.2747; рассчитано для катиона $C_{21}H_{36}NO_2^+$ m/z 334.2741 (Δ = 1.8 м.д.). Найдено m/z 362.3056; рассчитано для катиона $C_{23}H_{40}NO_2^+$, m/z 362.3054 (Δ = 0.5 м.д.). Найдено m/z 390.3364; рассчитано для катиона $C_{25}H_{44}NO_2^+$, m/z 390.3367 (Δ = 0.8 м.д.). Найдено m/z 418.3679; рассчитано для катиона $C_{27}H_{48}NO_2^+$ m/z 418.3680 (Δ = 0.2 м.д.).

1-(4-ацилоилоксибутил)-пиридиний хлорид ([S-py]Cl)



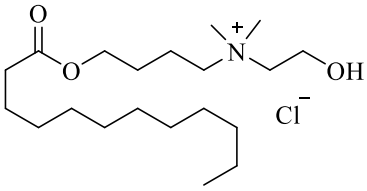
Выход: 17 %. Светло-коричневый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 9.01 (д, *J* = 6.1 Гц, 2H), 8.62 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.14 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.68 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.10 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.82 – 1.67 (м, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.39 – 1.22 (м, 27H), 0.90 (т, *J* = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.26, 145.45, 145.21, 128.76, 62.93, 61.81, 34.41, 32.07, 29.85, 29.82, 29.80, 29.78, 29.65, 29.51, 29.45, 29.34, 28.76, 25.60, 25.10, 22.84, 14.27. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 390.3391; рассчитано для катиона $C_{25}H_{44}NO_2^+$, m/z 390.3367 (Δ = 6.1м.д.). Найдено m/z 418.3702; рассчитано для катиона $C_{27}H_{48}NO_2^+$ m/z 418.3680 (Δ = 5.2 м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-ундекоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([10-Ch]Cl)



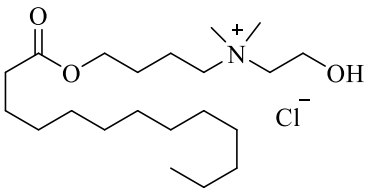
Выход: 80 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.04-3.94 (м, 2H), 3.52 – 3.40 (м, 4H), 3.17 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.88 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.73 (квинтет, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.63 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.41 – 1.21 (м, 14H), 0.95 – 0.84 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.09, 65.84, 65.11, 63.27, 55.97, 52.04, 34.35, 32.00, 29.70, 29.63, 29.45, 29.43, 29.32, 25.67, 25.06, 22.78, 19.65, 14.22. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 330.3005; рассчитано для катиона $C_{19}H_{40}NO_3^+$ m/z 330.3003 (Δ = 0.6 м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-лауроилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([11-Ch]Cl)



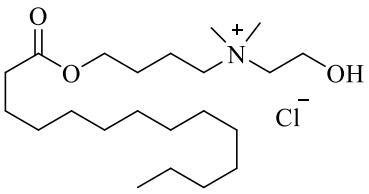
Выход: 75 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.03 - 3.94 (м, 2H), 3.51 – 3.40 (м, 4H), 3.17 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.95 – 1.81 (м, 2H), 1.73 (квинтет, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.39 – 1.23 (м, 16H), 0.95 – 0.85 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.06, 65.87, 65.16, 63.22, 55.98, 52.07, 34.35, 32.02, 29.76, 29.74, 29.64, 29.45, 29.33, 25.68, 25.07, 22.79, 19.68, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 344.3158; рассчитано для катиона $C_{20}H_{42}NO_3^+$ m/z 344.3159 (Δ = 0.3м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-тридекоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([12-Ch]Cl)



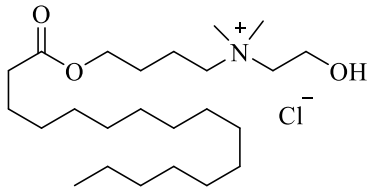
Выход: 66 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.03 - 3.94 (м, 2H), 3.53 – 3.40 (м, 4H), 3.17 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.00 - 1.81 (м, 2H), 1.81 – 1.67 (м, 2H), 1.67 – 1.54 (м, 2H), 1.41 – 1.18 (м, 18H), 0.90 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 175.47, 66.61 (т, *J* = 2.9 Hz), 66.18 (т, *J* = 2.8 Hz), 64.36, 56.85, 52.21 (т, *J* = 4.1 Hz) 34.98, 33.07, 30.77, 30.75, 30.72, 30.61, 30.47, 30.42, 30.23, 26.64 (t, *J* = 1.5 Hz), 26.03, 23.73, 20.52, 14.43. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 358.3325; рассчитано для катиона $C_{21}H_{44}NO_3^+$ m/z 358.3316 (Δ = 2.5м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-миристоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([13-Ch]Cl)



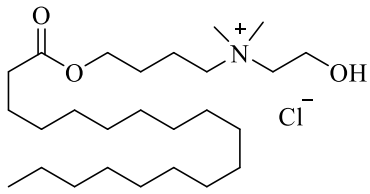
Выход: 75 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.16 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.06 – 3.95 (м, 2H), 3.56 – 3.40 (м, 4H), 3.19 (с, 6H), 2.36 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.90 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.75 (квинтет, *J* = 6.8 Гц, 2H), 1.65 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.51 – 1.12 (м, 20H), 1.01 – 0.82 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.08, 65.95, 65.23, 63.26, 56.06, 52.19, 34.39, 32.05, 29.83, 29.81, 29.79, 29.67, 29.49, 29.36, 25.73, 25.09, 22.81, 19.72, 14.24. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 372.3478; рассчитано для катиона $C_{22}H_{46}NO_3^+$ m/z 372.3472 (Δ = 1.6 м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-пальмитоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([15-Ch]Cl)



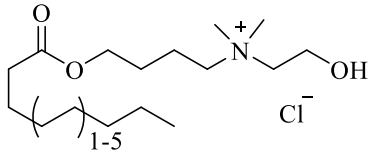
Выход: 76 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.05 – 3.93 (м, 2H), 3.52 – 3.41 (м, 4H), 3.16(с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.88 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.73 (квинтет, *J* = 6.7 Гц, 2H), 1.63 (квинтет. , *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.39– 1.22 (м, 24H), 0.89 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.08, 66.00, 65.33, 63.12, 56.06, 52.19, 34.38, 32.06, 29.85, 29.83, 29.80, 29.68, 29.49, 29.36, 25.73, 25.10, 22.83, 19.75, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 400.3783; рассчитано для катиона $C_{24}H_{50}NO_3^+$ m/z 400.3785 (Δ = 0.5 м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-стеароилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([17-Ch]Cl)



Выход: 79 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.03 – 3.94 (м, 2H), 3.51 – 3.37 (м, 4H), 3.16 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.95 – 1.79 (м, 2H), 1.73 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.35 – 1.24 (м, 28H), 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.07, 66.03, 65.35, 63.13, 56.08, 52.22, 34.38, 32.06, 29.85, 29.81, 29.68, 29.50, 29.36, 25.75, 25.11, 22.82, 19.76, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 428.4098; рассчитано для катиона $C_{26}H_{54}NO_3^+$ m/z 428.4098 (Δ = 0.0 м.д.).

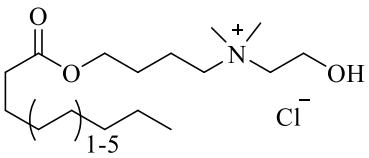
N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-ацилоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([PO-Ch]Cl)



Выход: 89 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.05 – 3.93 (м, 2H), 3.54 – 3.41 (м, 4H), 3.17 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.88 (квинтет, *J* = 8.1, 7.7 Гц, 2H), 1.73 (квинтет, *J* = 6.8 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.41 – 1.21 (м, 18.3H), 0.90 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.09, 66.02, 65.40, 63.11, 56.09, 52.24, 34.38, 32.06, 32.05, 29.85, 29.80, 29.77, 29.76, 29.65, 29.50, 29.48, 29.46, 29.34, 25.73, 25.10, 22.82, 19.77, 14.26.. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 288.2526; рассчитано для катиона $C_{16}H_{34}NO_3^+$ m/z 288.2533 (Δ = 2.4 м.д.). Найдено m/z 316.2838; рассчитано для катиона $C_{18}H_{38}NO_3^+$ m/z 316.2846 (Δ = 2.5 м.д.). Найдено m/z 344.3159; рассчитано для катиона $C_{20}H_{42}NO_3^+$ m/z 344.3159 (Δ = 0.0м.д.). Найдено m/z 372.3463; рассчитано для катиона $C_{22}H_{46}NO_3^+$ m/z 372.3472

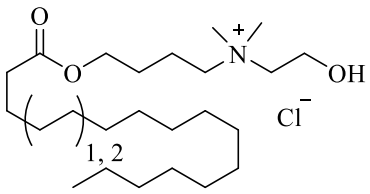
(Δ = 2.4 м.д.). Найдено m/z 400.3775; рассчитано для катиона $C_{24}H_{50}NO_3^+$ m/z 400.3785 (Δ = 2.5 м.д.). Найдено m/z 428.4088; рассчитано для катиона $C_{26}H_{54}NO_3^+$ m/z 428.4098 (Δ = 2.3 м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-ацилоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([CO-Ch]Cl)



Выход: 26 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.03 – 3.94 (м, 2H), 3.52 – 3.39 (м, 4H), 3.16 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.88 (квинтет, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.73 (квинтет, *J* = 6.7 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.41 – 1.21 (м, 17.9H), 0.94 – 0.85 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.05, 66.03, 65.37, 63.02, 56.06, 52.20, 34.37, 32.05, 29.84, 29.76, 29.75, 29.64, 29.50, 29.48, 29.45, 29.33, 25.73, 25.09, 22.82, 19.77, 14.26. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 288.2536; рассчитано для катиона $C_{16}H_{34}NO_3^+$ m/z 288.2533 (Δ = 1.0 м.д.). Найдено m/z 316.2847; рассчитано для катиона $C_{18}H_{38}NO_3^+$ m/z 316.2846 (Δ 0.3 м.д.). Найдено m/z 344.3171; рассчитано для катиона $C_{20}H_{42}NO_3^+$ m/z 344.3159 (Δ = 3.5 м.д.). Найдено m/z 372.3477; рассчитано для катиона $C_{22}H_{46}NO_3^+$ m/z 372.3472 (Δ = 1.3 м.д.). Найдено m/z 400.3785; рассчитано для катиона $C_{24}H_{50}NO_3^+$ m/z 400.3785 (Δ = 0.0 м.д.). Найдено m/z 428.4097; рассчитано для катиона $C_{26}H_{54}NO_3^+$ m/z 428.4098 (Δ = 0.2 м.д.).

N-(2-гидроксиэтил)-N-(4-ацилоилоксибутил)-N,N-диметиламмоний хлорид ([S-Ch]Cl)



Выход: 83 %. Белый порошок. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ, м.д.: 4.14 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.03 – 3.94 (м, 2H), 3.52 – 3.38 (м, 4H), 3.17 (с, 6H), 2.34 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.95 – 1.80 (м, 2H), 1.78 – 1.67 (м, 2H), 1.60 (квартет, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.40 – 1.20 (м, 27, 3H), 0.90 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 174.08, 66.03, 65.35, 63.19, 56.10, 52.28, 34.40, 32.06, 29.85, 29.81, 29.69, 29.50, 29.37, 25.75, 25.11, 22.82, 19.77, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 400.3783; рассчитано для катиона $C_{24}H_{50}NO_3^+$ m/z 400.3785 (Δ = 0.5 м.д.). Найдено m/z 428.4098; рассчитано для катиона $C_{26}H_{54}NO_3^+$ m/z 428.4098 (Δ = 0.0 м.д.).

3.6 Экспериментальная часть к разделу 2.5

Методика синтеза хлорангидридов жирных кислот подробно описана в разделе 3.3

Методики синтеза сложных эфиров жирных кислот (Схема 43)

(Метод А)

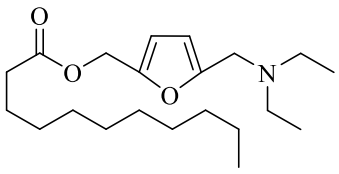
К раствору хлорангида соответствующей кислоты (12 ммоль) в 20 мл ДХМ прибавляли триэтиламин (4.12 мл, 30 ммоль) при 0 °C и перемешивали 10 мин. Затем по каплям вводили соответствующий спирт (6 ммоль) и позволяли реакционной смеси медленно нагреться до комнатной температуры за ночь. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе,

растворяли в петролейном эфире (20 мл) и фильтровали через бумажный фильтр. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

(Метод Б)

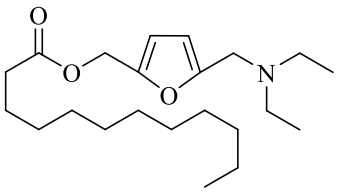
Соответствующую кислоту (12 ммоль), ДМАП (2.2 г, 18 ммоль) и ДЦК (4.95 г, 24 ммоль) помещали в колбу и продували аргоном. Затем вносили безводный ДХМ (20 мл) и при перемешивании добавляли соответствующий спирт и интенсивно перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Затем реакционную смесь упаривали на роторном испарителе, растворяли в петролейном эфире (20 мл) и фильтровали на бумажном фильтре. Фильтрат упаривали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Собранные фракции, содержащие целевой продукт, упаривали, растворяли в 2-3 мл петролейного эфира и фильтровали через вату или бумажный фильтр. Фильтрат упариввли. В случае использования пальмитиновой и стеариновой кислот в продукте оставались следовые количества N,N'-дициклогексилмочевины.

(5-((диэтиламино)метил)фуран-2-ил)метил ундецилат (10-Et)



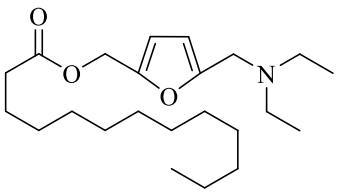
Выход 65 %. (метод Б). Светло-желтое масло. Элюент этилацетат: метанол (9:1). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.31 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 3.64 (с, 2H), 2.53 (кварт. , *J* = 7.2 Гц, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.31 – 1.21 (м, 14H), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H), 0.87 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.61, 153.70, 149.07, 111.20, 109.38, 77.58, 77.16, 76.74, 58.25, 49.25, 47.04, 34.35, 32.02, 29.68, 29.58, 29.43, 29.38, 29.23, 25.03, 22.80, 14.23, 12.01. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 352.2853 (M+); рассчитано для $C_{21}H_{37}NO_3^+$, m/z 352.2846 (Δ = 2.0 м.д.).

(5-((диэтиламино)метил)фуран-2-ил)метил лаурат (11-Et)



Выход 54 %. (метод А). Светло-желтое масло. Элюент этилацетат: метанол (9:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.30 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 3.63 (с, 2H), 2.52 (кварт. , *J* = 7.1 Гц, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 6.7 Гц, 2H), 1.36 – 1.16 (м, 16H), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H), 0.92 – 0.81 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.61, 153.67, 149.05, 111.20, 109.38, 58.23, 49.23, 47.01, 34.34, 32.03, 29.72, 29.57, 29.45, 29.37, 29.22, 25.02, 22.80, 14.23, 11.99. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 366.3014 (M^+); рассчитано для $C_{22}H_{39}NO_3^+$, m/z 366.3003 (Δ = 2.5 м.д.).

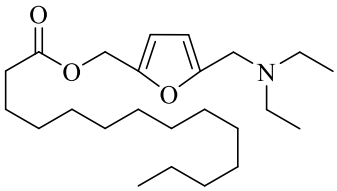
(5-((диэтиламино)метил)фуран-2-ил)метил тридецилат (12-Et)



Выход 45 % (метод А), 86 % (метод Б). Свето-желтое масло. Элюент: этилацетат/метанол - 9/1 ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.30 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 3.63 (с, 2H), 2.52 (квартет, *J* = 7.2 Гц, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.4

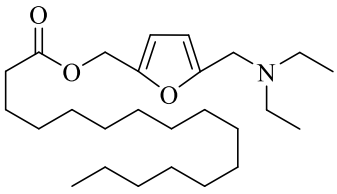
Гц, 2H), 1.31 – 1.20 (м, 18H), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H), 0.92 – 0.82 (м, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.64, 153.66, 149.08, 111.22, 109.42, 58.25, 49.23, 47.03, 34.36, 32.05, 29.78, 29.77, 29.73, 29.59, 29.49, 29.39, 29.24, 25.03, 22.83, 14.25, 12.00. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 380.3175 (M+); рассчитано для $C_{23}H_{41}NO_3^+$, m/z 380.3159 (Δ = 1.6 м.д.).

(5-((диэтиламино)метил)фуран-2-ил)метил миристат (13-Et)



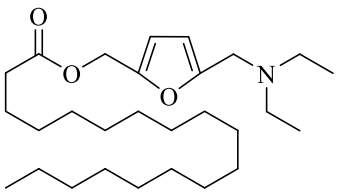
Выход 80 % (метод Б). Светло-желтое масло. Элюент этилацетат: метанол (9:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.31 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.64 (с, 2H), 2.53 (кварт. , *J* = 7.1 Гц, 4H), 2.31 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 6.8 Гц, 2H), 1.32 – 1.20 (м, 20H), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H), 0.93 – 0.80 (м, 4H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.63, 153.66, 149.08, 111.22, 109.42, 58.25, 49.23, 47.03, 34.36, 32.06, 29.81, 29.78, 29.74, 29.59, 29.49, 29.39, 29.24, 25.04, 22.83, 14.25, 12.00. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 394.3322 (M+); рассчитано для $C_{24}H_{43}NO_3^+$, m/z 394.3316 (Δ = 1.5 м.д.).

(5-((диэтиламино)метил)фуран-2-ил)метил пальмитат (15-Et)



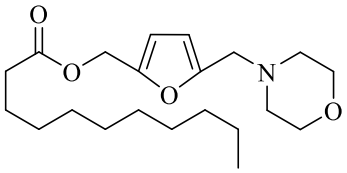
Выход 59 % (метод А), 81 % (метод Б). Светло-желтое масло. Элюент этилацетат: метанол (9:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.31 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.14 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.65 (с, 2H), 2.54 (кварт., *J* = 7.1 Гц, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.35 – 1.16 (м, 24H), 1.07 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H), 0.96 – 0.76 (м, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 178.29, 173.59, 152.54, 149.35, 111.27, 110.11, 58.17, 48.46, 46.80, 35.69, 34.33, 32.06, 29.82, 29.78, 29.73, 29.69, 29.58, 29.49, 29.38, 29.23, 25.67, 25.02, 22.82, 14.25, 11.59. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 422.3634 (M+); рассчитано для $C_{26}H_{47}NO_3^+$, m/z 422.3629 (Δ = 1.2 м.д.).

(5-((диэтиламино)метил)фуран-2-ил)метил стеарат (17-Et)



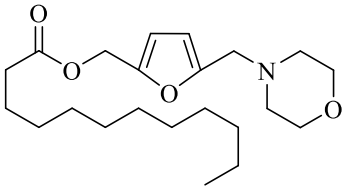
Выход 50 % (метод А), 84 % (метод Б). Светло-желтое масло, кристаллизуется при хранении. Элюент этилацетат: метанол (9:1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.31 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 3.64 (с, 2H), 2.53 (кварт. , *J* = 7.2 Гц, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.36 – 1.18 (м, 28H), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 6H), 0.92 – 0.80 (м, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.62, 152.80, 149.31, 111.27, 109.97, 58.20, 48.68, 46.89, 34.35, 32.07, 29.84, 29.80, 29.74, 29.60, 29.51, 29.40, 29.25, 25.04, 22.84, 14.26, 11.70. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 450.3956 (M+); рассчитано для $C_{28}H_{51}NO_3^+$, m/z 450.3942 (Δ = 3.1 м.д.).

(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)метил ундецилат (10-Mor)



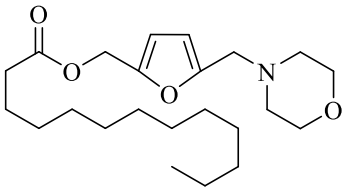
Выход 58 % (Метод А). Светло-желтое масло. Элюент этилацетат. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.33 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.19 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.73 (т, *J* = 4.7 Гц, 4H), 3.53 (с, 2H), 2.56 – 2.41 (м, 4H), 2.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.32 – 1.14 (м, 14H), 0.87 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 172.62, 151.14, 148.62, 110.30, 109.20, 65.98, 57.18, 54.47, 52.42, 33.33, 31.03, 28.69, 28.59, 28.44, 28.38, 28.24, 24.02, 21.82, 13.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 366.2651 (M+); рассчитано для $C_{21}H_{35}NO_4^+$, m/z 366.2639 (Δ = 3.3 м.д.).

(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)метил лаурат (11-Mor)



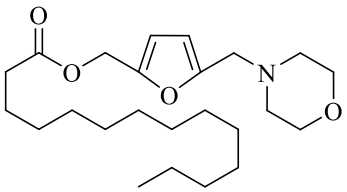
Выход 42 % (метод А). Светло-желтое масло. Элюент: этилацетат. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.32 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.18 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.82 – 3.64 (м, 4H), 3.52 (с, 2H), 2.54 – 2.38 (м, 4H), 2.31 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.61 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.36 – 1.14 (м, 16H), 0.95 – 0.78 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.59, 152.16, 149.62, 111.28, 110.16, 66.98, 58.17, 55.47, 53.42, 34.33, 32.04, 29.73, 29.58, 29.46, 29.38, 29.23, 25.02, 22.82, 14.24. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 380.2800 (M+); рассчитано для $C_{22}H_{37}NO_4^+$, m/z 380.2795 (Δ = 1.3 м.д.).

(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)метил тридецилат (12-Mor)



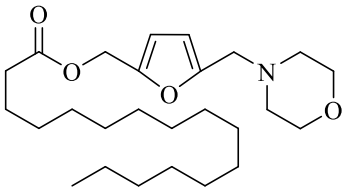
Выход 86 % (метод Б). Светло-желтое масло. Элюент: этилацетат. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.32 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.18 (д, *J* = 3.1 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 3.83 – 3.69 (м, 4H), 3.54 (с, 2H), 2.55 – 2.40 (м, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.38 – 1.13 (м, 18H), 0.93 – 0.80 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.56, 152.15, 149.59, 111.26, 110.13, 66.96, 58.15, 55.45, 53.41, 34.30, 32.03, 29.75, 29.70, 29.57, 29.46, 29.36, 29.21, 25.00, 22.80, 14.23. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 394.2967 (M+); рассчитано для $C_{23}H_{39}NO_4^+$, m/z 394.2952 (Δ = 3.8 м.д.).

(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)метил миристат (13-Mor)



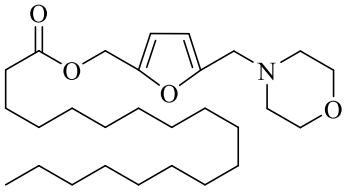
Выход 63 % (метод А), 84 % (метод Б). Светло-желтое масло. Элюент: этилацетат. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.32 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.17 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.78 – 3.64 (м, 4H), 3.52 (с, 2H), 2.55 – 2.41 (м, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.33 – 1.17 (м, 20H), 0.93 – 0.80 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.57, 152.16, 149.60, 111.27, 110.14, 66.97, 58.16, 55.46, 53.41, 34.31, 32.04, 29.80, 29.77, 29.71, 29.57, 29.47, 29.37, 29.22, 25.01, 22.81, 14.24. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 408.3116 (M+); рассчитано для $C_{24}H_{41}NO_4^+$, m/z 408.3108 (Δ = 2.0 м.д.).

(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)метил пальмитат (15-Mor)



Выход 63 % (метод А), 88 % (метод Б). Светло-желтое масло, кристаллизуется при хранении. Элюент: этилацетат. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.32 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.18 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.75 – 3.65 (м, 4H), 3.52 (с, 2H), 2.54 – 2.42 (м, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.34 – 1.16 (м, 24H), 0.93 – 0.80 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.59, 152.14, 149.60, 111.29, 110.17, 66.97, 58.16, 55.46, 53.41, 34.31, 32.05, 29.82, 29.81, 29.78, 29.72, 29.58, 29.49, 29.38, 29.23, 25.01, 22.82, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 436.3423 (M+); рассчитано для $C_{26}H_{45}NO_4^+$, m/z 436.3421 (Δ = 0.5м.д.).

(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)метил стеарат (17-Mor)

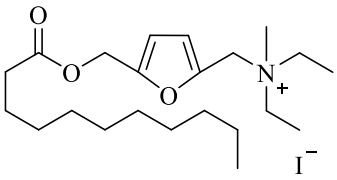


Выход 97 % (метод Б). Свето-желтое масло, кристаллизуется при хранении. Элюент: этилацетат. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 6.32 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.18 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 3.80 – 3.6 2 (м, 4H), 3.52 (с, 2H), 2.547 (дд, *J* = 5.7, 3.7 Гц, 4H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.38 – 1.13 (м, 28H), 0.96 – 0.75 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.57, 152.13, 149.59, 111.28, 110.16, 66.96, 58.15, 55.46, 53.41, 34.31, 32.05, 29.82, 29.78, 29.72, 29.58, 29.49, 29.37, 29.22, 25.00, 22.82, 14.25. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 464.3735 (M+H); рассчитано для $C_{28}H_{50}NO_4^+$, m/z 464.3734 (Δ = 0.2 м.д.).

Методика синтеза ионных жидкостей [x-Et]I и [x-Mor]I (Схема 43**)**

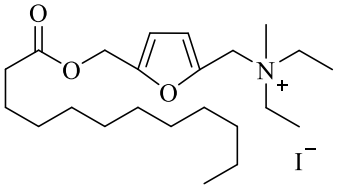
Соответствующий амин (2 ммоль) помещали в пробирку с завинчивающейся крышкой, растворяли в безводном диэтиловом эфире (5 мл), добавляли йодметан (0.5 мл, 8 ммоль), перемешивали в закрытом сосуде при комнатной температуре без доступа света 48 ч. Затем добавляли ещё одну порцию йодметана (0.5 мл, 8 ммоль) и перемешивали в тех же условиях дополнительно 24-48 ч. Твердые продукты выделяли фильтрацией на бумажном фильтре, после чего сушили на стеклянном фильтре в токе аргона. Жидкие продукты **[10-Et]I** и **[11-Et]I** выделяли декантированием с предварительной заморозкой, после чего 4-5 раз промывали растворителем, а затем сушили на роторном испарителе. Следы воды из ИЖ удаляли выдерживанием в течение 2-3 недель в вакуумном эксикаторе над P_2O_5.

N-метил-N,N-диэтил-N-((5-((ундецилоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)аммоний йодид ([10-Et]I)



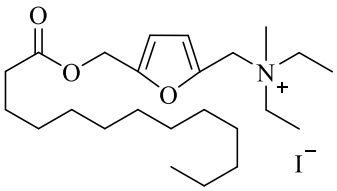
Выход: 85 %. Светло-желтое масло. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.03 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.44 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.93 (с, 2H), 3.67 – 3.46 (м, 4H), 3.25 (с, 3H), 2.30 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.47 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 1.33 – 1.17 (м, 14H), 0.85 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.31, 153.08, 142.38, 118.87, 111.94, 57.58, 57.27, 56.73, 47.85, 34.13, 31.96, 29.62, 29.53, 29.37, 29.32, 29.18, 24.92, 22.75, 14.19, 8.77. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 366.3009; рассчитано для катиона $C_{22}H_{40}NO_3^+$, m/z 366.3003 (Δ = 1.6 м.д.).

N-метил-N,N-диэтил-N-((5-((лауроилокси)метил)фуран-2-ил)метил)аммоний йодид ([11-Et]I)



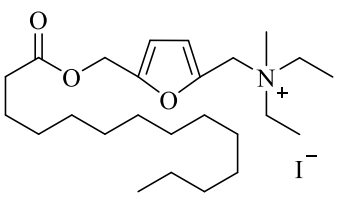
Выход: 87 %. Светло-желтое масло, медленно кристаллизующееся при хранении. $T_{пл}$ =39 – 40 ºC. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.00 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.41 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 4.99 (с, 2H), 4.88 (с, 2H), 3.66 – 3.39 (м, 4H), 3.22 (с, 3H), 2.28 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.56 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.45 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 1.34 – 1.10 (м, 16H), 0.90 – 0.71 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.22, 152.96, 142.32, 118.72, 111.85, 57.51, 57.17, 56.74, 47.82, 34.04, 31.88, 29.58, 29.44, 29.31, 29.23, 29.09, 24.83, 22.66, 14.11, 8.77. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 380.3159; рассчитано для катиона $C_{23}H_{42}NO_3^+$, m/z 380.3159 (Δ = 0.0 м.д.).

N-метил-N,N-диэтил-N-((5-((тридецилоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)аммоний йодид ([12-Et]I)



Выход 68 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 41 - 42 ºC. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 6.83 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 6.64 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.09 (с, 2H), 4.59 (с, 2H), 3.26 – 3.13 (м, 4H), 2.90 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.51 (квинтет, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.32 – 1.16 (м, 24H), 0.86 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 172.43, 152.21, 143.33, 117.13, 111.77, 57.20, 55.73, 55.61, 46.45, 33.23, 31.26, 28.99, 28.97, 28.93, 28.83, 28.67, 28.61, 28.34, 24.35, 22.06, 13.93, 7.62. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 394.3316; рассчитано для катиона $C_{24}H_{44}NO_3^+$, m/z 394.3316 (Δ = 0.0 м.д.).

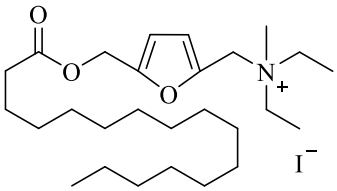
N-метил-N,N-диэтил-N-((5-((миристоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)аммоний йодид ([13-Et]I)



Выход 69 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 47 - 48 ºC. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.03 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.43 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 4.92 (с, 2H), 3.71 – 3.42 (м, 4H), 3.24 (с, 3H), 2.30 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.47 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 1.35 – 1.15 (м, 20H), 0.91 – 0.78 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.30, 153.04, 142.36, 118.84, 111.93, 57.57, 57.24, 56.73, 47.85, 34.11, 31.97, 29.74, 29.70, 29.67, 29.53, 29.41, 29.32, 29.17, 24.90,

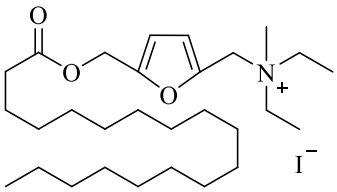
22.75, 14.19, 8.78. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 408.3475; рассчитано для катиона $C_{25}H_{46}NO_3^+$, m/z 408.3472 (Δ = 0.7 м.д.).

N-метил-N,N-диэтил-N-((5-((пальметилоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)аммоний йодид ([15-Et]I)



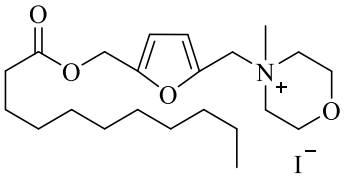
Выход 76 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 65 – 66 ºС. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.03 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.43 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.01 (с, 2H), 4.93 (с, 2H), 3.67 – 3.41 (м, 4H), 3.25 (с, 3H), 2.30 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.47 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 1.35 – 1.11 (м, 24H), 0.91 – 0.76 (м, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.30, 153.05, 142.37, 118.86, 111.93, 57.57, 57.25, 56.72, 47.85, 34.12, 31.99, 29.76, 29.72, 29.68, 29.54, 29.42, 29.33, 29.19, 24.91, 22.76, 14.20, 8.78. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 436.3784; рассчитано для катиона $C_{27}H_{50}NO_3^+$, m/z 436.3785 (Δ = 0.2 м.д.). Кристаллографические данные для **[15-Et]I** депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2349013

N-метил-N,N-диэтил-N-((5-((стеароилокси)метил)фуран-2-ил)метил)аммоний йодид ([17-Et]I)



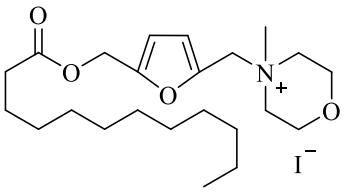
Выход 74 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 68 – 69 ºС. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.04 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.44 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.94 (с, 2H), 3.67 – 3.42 (м, 4H), 3.25 (с, 3H), 2.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.58 (квинтет, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1 .47 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 1.37 – 1.13 (м, 28H), 0.93 – 0.77 (м, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.32, 153.08, 142.37, 118.90, 111.95, 57.58, 57.27, 56.70, 47.84, 34.14, 32.01, 29.78, 29.74, 29.70, 29.56, 29.45, 29.35, 29.21, 24.93, 22.78, 14.21, 8.76. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 464.4116; рассчитано для катиона $C_{29}H_{54}NO_3^+$, m/z 464.4098 (Δ = 3.9 м.д.).

4-метил-4-((5-((ундецилоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)морфолиний йодид ([10-Mor]I)



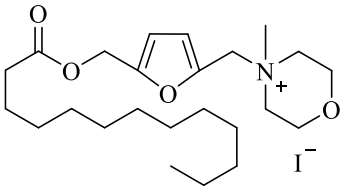
Выход 65 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 82 ºС. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.08 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.46 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.30 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.23 – 3.89 (м, 4H), 3.89-6.65 (м, 4H), 3.56 (с, 3H), 2.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.41 – 1.09 (м, 14H), 0.94 – 0.73 (м, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.35, 153.53, 141.83, 119.55, 112.00, 60.80, 60.65, 59.34, 57.63, 47.99, 34.14, 31.97, 29.64, 29.55, 29.38, 29.33, 29.20, 24.92, 22.76, 14.20. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 380.2804; рассчитано для катиона $C_{22}H_{38}NO_4^+$, m/z 380.2795 (Δ = 2.4 м.д.).

4-метил-4-((5-((лаурилоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)морфолиний йодид ([11-Mor]I)



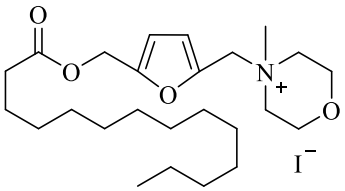
Выход 83 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 85-86 ºC. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.8 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.45 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.29 (с, 2H), 5.02 (с, 2H), 4.22 – 4.01 (м, 4H), 3.77 (т, *J* = 4.9 Гц, 4H), 3.56 (с, 3H), 2.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.37 – 1.13 (м, 16H), 0.92 – 0.78 (м, 3H).^{13}C{^{1}H} ЯМР (76 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.34, 153.50, 141.83, 119.52, 112.00, 60.79, 60.64, 59.31, 57.62, 47.99, 34.13, 31.97, 29.67, 29.54, 29.40, 29.33, 29.19, 24.90, 22.75, 14.20. МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 394.2966; рассчитано для катиона $C_{23}H_{40}NO_4^+$, *m/z* 394.2952 (Δ = 3.5 м.д.). Кристаллографические данные для **[11-Mor]I** депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2349008

4-метил-4-((5-((тридецилоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)морфолиний йодид ([12-Mor]I)



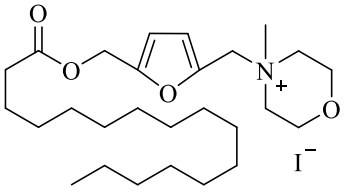
Выход 79 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 90 – 91 ºC. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.10 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.47 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.32 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.23 – 4.01 (м, 4H), 3.86 – 3.69 (м, 4H), 3.57 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.62 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.38 – 1.11 (м, 18H), 0.93 – 0.78 (м, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.37, 153.61, 141.81, 119.65, 112.05, 60.82, 60.67, 59.43, 57.63, 47.92, 34.18, 32.03, 29.77, 29.75, 29.72, 29.59, 29.46, 29.38, 29.24, 24.96, 22.80, 14.24.МСВР (МС-ИЭР): найдено *m/z* 408.3108; рассчитано для катиона $C_{24}H_{42}NO_4^+$, *m/z* 408.3108 (Δ = 0.0 м.д.). Кристаллографические данные для **[12-Mor]I** депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2349009

4-метил-4-((5-((миристоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)морфолиний йодид ([13-Mor]I)



Выход 79 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 91 – 92 ºC. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.09 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 6.49 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 5.31 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.17 – 4.00 (м, 4H), 3.81 – 3.72 (м, 4H), 3.57 (с, 3H), 2.32 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.35 – 1.16 (м, 20H), 0.86 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.36, 153.56, 141.83, 119.58, 112.02, 60.80, 60.66, 59.36, 57.63, 47.97, 34.16, 32.02, 29.78, 29.75, 29.71, 29.57, 29.45, 29.36, 29.23, 24.93, 22.79, 14.22.МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 422.3268; рассчитано для катиона $C_{25}H_{44}NO_4^+$, m/z 422.3265 (Δ = 0.7 м.д.). Кристаллографические данные для **[13-Mor]I** депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2349010 и 2349011.

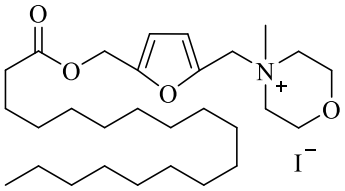
4-метил-4-((5-((пальмитоилокси)метил)фуран-2-ил)метил)морфолиний йодид ([15-Mor]I)



Выход 70 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 98 – 99 ºC ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.09 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 6.46 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 5.31 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.16 – 4.05 (м, 4H), 3.85 – 3.73 (м, 4H), 3.57 (с, 3H), 2.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.60 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.34 – 1.16 (м, 24H), 0.86 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.35, 153.56, 141.83, 119.58,

112.01, 77.41, 77.16, 76.91, 60.81, 60.67, 59.37, 57.63, 47.99, 34.16, 32.02, 29.79, 29.76, 29.72, 29.58, 29.45, 29.37, 29.23, 24.93, 22.79, 14.22. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 450.3577 ; рассчитано для катиона $C_{27}H_{48}NO_4^+$, m/z 450.3578 (Δ = 0.2 м.д.). Кристаллографические данные для **[15-Mor]I** депонированы в Кембриджском центре структурных данных, CCDC 2349012

4-метил-4-((5-((стеароилокси)метил)фуран-2-ил)метил)морфолиний йодид ([17-Mor]I)



Выход 77 %. Белый порошок. $T_{пл}$ = 99 ºC. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 7.08 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.46 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 5.31 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.17 – 4.05 (м, 4H), 3.84 – 3.71 (м, 4H), 3.56 (с, 3H), 2.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.59 (квинтет, *J* = 7.3 Гц, 2H), 1.34 – 1.16 (м, 28H), 0.86 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ, м.д.: 173.34, 153.54, 141.84, 119.56, 112.00, 60.80, 60.66, 59.35, 57.63, 47.99, 34.15, 32.01, 29.79, 29.75, 29.72, 29.58, 29.45, 29.37, 29.23, 24.93, 22.78, 14.21. МСВР (МС-ИЭР): найдено m/z 478.3900; рассчитано для катиона $C_{29}H_{52}NO_4^+$, m/z 478.3891 (Δ = 1.9 м.д.).

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 веществами 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 ионных жидкостей, включающих остаток коричной кислоты в структуру 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 тетраметиленового и 2,5-диметилфуранового линкеров между четвертичным катионным центром и сложным эфиром жирной кислоты.

Список сокращений и обозначений

5-ГМФ – 5-гидроксиметилфурфурол

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ДМАП – 4-(N,N – диметил)аминопиридин

ДМАЭ – N,N-диметиламиноэтанол

ДМФА – диметилформамид

ДХМ – дихлорметан

ДХЭ – дихлорэтан

ДЦК – дициклогексилкарбодиимид

ИЖ – ионная жидкость

ККМ – критическая концентрация мицеллообразования

МАА – мягкий антимикробный агент

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МС-ИЭР – масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением

МСВР – масс-спектрометрия высокого разрешения

ТГФ – тетрагидрофуран

ТЭА – триэтиламин

УФ – ультрафиолет

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

CC_{50} – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

CCDC – Кембриджский центр кристаллографических данных

MTT – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид

MTS – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолий

XTT – 2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2H-тетразолия-5-карбоксианилид

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность научному руководителю академику Ананикову Валентину Павловичу за предоставленную тему работы и поддержку в научной работе.

Особая благодарность:

- к.х.н. Ромашову Л.В., к.х.н. Кучерову Ф.А., к.х.н. Ерохину К.С., к.х.н. Шутовской Е.С., асп. Панькову Р.О., асп. Козлову К.С. и к.х.н. Карлинскому Б.Я. за полезные научные дискуссии, ценные советы и моральную поддержку;
- д.х.н. Егоровой К.С. за измерение цитотоксичности и Струковой Е.Н. за изучение антимикробной и фунгицидной активности полученных соединений;
- Ерофеевой А.В. за неоценимую помощь в борьбе с бюрократией и самоотверженную проверку текста диссертации и автореферата
- к.х.н. Гордееву Е.Г. за компьютерное моделирование строения веществ в растворах;
- к.х.н. Миняеву М.Е. и к.х.н. Самигуллиной А.И. за съемку и подробное описание РСА;
- к.х.н. Бурыкиной Ю.В., асп. Суржиковой Я.И. и инж.-ис. Ильюшенковой В.В. за регистрацию масс-спектров;
- инж.-иссл. Фахрутдинову А.Н. за регистрацию спектров ЯМР и ценные советы;
- к.х.н.Савериной Е.А. и Бардиной М.А. за измерение ККМ полученных ПАВ;
- всему коллективу лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов (№ 30) ИОХ РАН за дружескую поддержку, создание рабочей атмосферы и помощь в работе.

Список литературы

1. Williams H. D., Ford L., Igonin A., Shan Z., Botti P., Morgen M. M., Hu G., Pouton C. W., Scammells P. J., Porter C. J. H., Benameur H. Unlocking the full potential of lipid-based formulations using lipophilic salt/ionic liquid forms // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* - 2019 - Т. 142. - С. 75-90.

2. Castner E. W., Wishart J. F. Spotlight on ionic liquids // *J. Chem. Phys.* - 2010 - Т. 132. - № 12. - С. 120901.

3. Stark A., Seddon K. R. Ionic Liquids. // в кн.: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2007. - 9780471238966 -

4. Walden P. *Bull. Acad. Imper. Sci.* - 1914 - С.405.

5. Friedel C., Crafts J-M. Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc // *Compt. Rend.* . - 1877 - Т. 84. - С. 1392–1395.

6. Ramsay W. XXXIV. On picoline and its derivatives // *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. - 2009 - Т. 2. - № 11. - С. 269-281.

7. Welton T. Ionic liquids: a brief history // *Biophys. Rev.* - 2018 - Т. 10. - № 3. - С. 691-706.

8. Hurley F. H., Wier T. P. Electrodeposition of Metals from Fused Quaternary Ammonium Salts // *Journal of The Electrochemical Society*. - 1951 - Т. 98. - № 5 - С. 203

9. Gale R. J., Gilbert B., Osteryoung R. A. Raman spectra of molten aluminum chloride: 1-butylpyridinium chloride systems at ambient temperatures // *Inorg. Chem.* - 2002 - Т. 17. - № 10. - С. 2728-2729.

10. Hussey C. L. Room temperature molten salt systems // *Adv Molten Salt Chem*. - 1983 - Т. 5. - С. 185-230.

11. Freemantle M. Designer solvents-Ionic liquids may boost clean technology development // *Chemical & engineering news*. - 1998 - Т. 76. - № 13. - С. 32-37.

12. Egorova K. S., Ananikov V. P. Toxicity of ionic liquids: eco(cyto)activity as complicated, but unavoidable parameter for task-specific optimization // *ChemSusChem*. - 2014 - Т. 7. - № 2. - С. 336-360.

13. Egorova K. S., Gordeev E. G., Ananikov V. P. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine // *Chem. Rev.* - 2017 - Т. 117. - № 10. - С. 7132-7189.

14. Marrucho I. M., Branco L. C., Rebelo L. P. Ionic liquids in pharmaceutical applications // *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* - 2014 - Т. 5. - С. 527-546.

15. Shamshina J. L., Barber P. S., Rogers R. D. Ionic liquids in drug delivery // *Expert. Opin. Drug. Deliv.* - 2013 - Т. 10. - № 10. - С. 1367-1381.

16. Sahbaz Y., Williams H. D., Nguyen T. H., Saunders J., Ford L., Charman S. A., Scammells P. J., Porter C. J. Transformation of poorly water-soluble drugs into lipophilic ionic liquids enhances oral drug exposure from lipid based formulations // *Mol. Pharm.* - 2015 - Т. 12. - № 6. - С. 1980-1991.

17. Docherty K. M., Kulpa J. C. F. Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids // *Green Chem.* - 2005 - Т. 7. - № 4 - С.185.

18. Stolte S., Arning J. r., Bottin-Weber U., Matzke M., Stock F., Thiele K., Uerdingen M., Welz-Biermann U., Jastorff B., Ranke J. Anion effects on the cytotoxicity of ionic liquids // *Green Chem.* - 2006 - Т. 8. - № 7 - С. 621.

19. Pretti C., Chiappe C., Pieraccini D., Gregori M., Abramo F., Monni G., Intorre L. Acute toxicity of ionic liquids to the zebrafish (Danio rerio) // *Green Chem.* - 2006 - Т. 8. - № 3. - С. 238-240.

20. Egorova K. S., Gordeev E. G., Ananikov V. P. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine // *Chem Rev*. - 2017 - Т. 117. - № 10. - С. 7132-7189.

21. Singh A., Kaur N., Parmar A., Chopra H. K. Chapter ONE - Structure and properties of Ionic liquids: Green aspects. // в кн.: Ionic Liquids in Analytical Chemistry: Elsevier, 2021. - 1. - 978-0-12-823334-4 - С. 1-32.

22. Singh S. K. Production of ionic liquids using renewable sources. // в кн.: Ionic Liquid-Based Technologies for Environmental Sustainability: Elsevier, 2022. - 3. - 978-0-12-824545-3 - С. 29-43.

23. Hulsbosch J., De Vos D. E., Binnemans K., Ameloot R. Biobased Ionic Liquids: Solvents for a Green Processing Industry? // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2016 - Т. 4. - № 6. - С. 2917-2931.

24. Chris P., Michael A. A Dictionary of Environment and Conservation. // в кн.: Oxford University Press, 2017. - 9780191826320

25. Socha Aaron M., Parthasarathi R.., Jian S., Pattathil S., Whyte D., Bergeron M., Anthe G., Tran K., Stavila V., Venkatachalam S., Hahn M. G. Simmons B. A., Singh S. Efficient biomass pretreatment using ionic liquids derived from lignin and hemicellulose // *Proceedings of the national academy of sciences*. - 2014 - Т. 111. - № 35. - С. E3587-E3595.

26. Figueiredo J. A., Ismael M. I., Anjo C. M., Duarte A. P. Cellulose and derivatives from wood and fibers as renewable sources of raw-materials // *Top. Curr. Chem.* - 2010 - Т. 294. - С. 117-128.

27. Yue W., Zhang L., Deng L., Guo Y., Xu Q., Peng W., Chen P., Xie H., Zou G., Liang S. Co-dissolution of cellulose and silk fibroin in levulinic acid-derived protic ionic liquids for composited membrane and fiber preparation // *Green Chem.* - 2021 - Т. 23. - № 23. - С. 9669-9682.

28. Idris A., Vijayaraghavan R., Rana U. A., Patti A. F., MacFarlane D. R. Dissolution and regeneration of wool keratin in ionic liquids // *Green Chem.* - 2014 - Т. 16. - № 5. - С. 2857-2864.

29. Idris A., Vijayaraghavan R., Rana U. A., Fredericks D., Patti A. F., MacFarlane D. R. Dissolution of feather keratin in ionic liquids // *Green Chem.* - 2013 - Т. 15. - № 2 - С. 525.

30. Hill K. Fats and Oils as Oleochemical Raw Materials // *Journal of Oleo Science*. - 2001 - Т. 50. - № 5. - С. 433-444.

31. Röper H. Renewable Raw Materials in Europe - Industrial Utilisation of Starch and Sugar [1] // *Starch - Stärke*. - 2002 - Т. 54. - № 3-4. - С. 89-99.

32. Karlheinz H., Rainer E., Michael N., Heinrich W., Scherler J., Schmitt M., Varvil J. R., Tesmann H., Kahre J., Hensen H., Salka B. A., Nickel D., Förster T., Rybinski W. V., Andree H., Hessel J. F., Krings P., Meine G., Middelhauve B., Schmid K., Garst R., Rhode O., Weuthen M., Nickel D., Aulmann W., Sterzel W. Alkyl Polyglycosides: Technology, Properties and Applications / = ред. K. Hill, R. Wolfgang, S. Gerhard, 1996.

33. Werpy T., Petersen G. Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas. Top Value Added Chemicals from Biomass // *US Department of Energy*. - 2004.

34. Bozell J. J., Petersen G. R. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy's "Top 10" revisited // *Green Chemistry*. - 2010 - Т. 12. - № 4 - С. 539.

35. Marra A., Chiappe C., Mele A. Sugar-Derived Ionic Liquids // *Chimia*. - 2011 - Т. 65. - № 1-2 С. 76.

36. Muthukuru P., P K., Rayadurgam J., Rajasekhara Reddy S. Naturally derived sugar-based ionic liquids: an emerging tool for sustainable organic synthesis and chiral recognition // *New Journal of Chemistry*. - 2021 - Т. 45. - № 43. - С. 20075-20090.

37. Billeci F., D'Anna F., Feroci M., Cancemi P., Feo S., Forlino A., Tonnelli F., Seddon K. R., Gunaratne H. Q. N., Plechkova N. V. When Functionalization Becomes Useful: Ionic Liquids with a "Sweet" Appended Moiety Demonstrate Drastically Reduced Toxicological Effects // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2019 - Т. 8. - № 2. - С. 926-938.

38. Javed F., Ullah F., Akil H. M. Synthesis, characterization and cellulose dissolution capabilities of ammonium-based room temperature ionic liquids (RTILs) // *Pure and Applied Chemistry*. - 2018 - Т. 90. - № 6. - С. 1019-1034.

39. Billeci F., D'Anna F., Gunaratne H. Q. N., Plechkova N. V., Seddon K. R. "Sweet" ionic liquid gels: materials for sweetening of fuels // *Green Chemistry*. - 2018 - Т. 20. - № 18. - С. 4260-4276.

40. Ferlin N., Courty M., Gatard S., Spulak M., Quilty B., Beadham I., Ghavre M., Haiß A., Kümmerer K., Gathergood N., Bouquillon S. Biomass derived ionic liquids: synthesis from natural organic acids, characterization, toxicity, biodegradation and use as solvents for catalytic hydrogenation processes // *Tetrahedron*. - 2013 - Т. 69. - № 30. - С. 6150-6161.

41. Brzeczek-Szafran A., Erfurt K., Blacha-Grzechnik A., Krzywiecki M., Boncel S., Chrobok A. Carbohydrate Ionic Liquids and Salts as All-in-One Precursors for N-Doped Carbon // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2019 - Т. 7. - № 24. - С. 19880-19888.

42. Hayouni S., Robert A., Ferlin N., Amri H., Bouquillon S. New biobased tetrabutylphosphonium ionic liquids: synthesis, characterization and use as a solvent or co-solvent for mild and greener Pd-catalyzed hydrogenation processes // *RSC Advances*. - 2016 - Т. 6. - № 114. - С. 113583-113595.

43. Mondal D., Sharma M., Quental M. V., Tavares A. P. M., Prasad K., Freire M. G. Suitability of bio-based ionic liquids for the extraction and purification of IgG antibodies // *Green Chem*. - 2016 - Т. 18. - № 22. - С. 6071-6081.

44. Liang X., Liu C.-j., Kuai P. Selective oxidation of glucose to gluconic acid over argon plasma reduced Pd/Al2O3 // *Green Chemistry*. - 2008 - Т. 10. - № 12 - С. 1318

45. Meng X., Li Z., Li D., Huang Y., Ma J., Liu C., Peng X. Efficient base-free oxidation of monosaccharide into sugar acid under mild conditions using hierarchical porous carbon supported gold catalysts // *Green Chemistry*. - 2020 - Т. 22. - № 8. - С. 2588-2597.

46. Godjevargova T., Dayal R., Turmanova S. Gluconic acid production in bioreactor with immobilized glucose oxidase plus catalase on polymer membrane adjacent to anion-exchange membrane // *Macromol Biosci*. - 2004 - Т. 4. - № 10. - С. 950-956.

47. Wojcieszak R., Cuccovia I. M., Silva M. A., Rossi L. M. Selective oxidation of glucose to glucuronic acid by cesium-promoted gold nanoparticle catalyst // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. - 2016 - Т. 422. - С. 35-42.

48. Huang B., Yang K., Amanze C., Yan Z., Zhou H., Liu X., Qiu G., Zeng W. Sequence and structure-guided discovery of a novel NADH-dependent 7beta-hydroxysteroid dehydrogenase for efficient biosynthesis of ursodeoxycholic acid // *Bioorg Chem*. - 2023 - Т. 131. - С. 106340.

49. Hobbs M. E., Williams H. J., Hillerich B., Almo S. C., Raushel F. M. l-Galactose metabolism in Bacteroides vulgatus from the human gut microbiota // *Biochemistry*. - 2014 - Т. 53. - № 28. - С. 4661-4670.

50. Gatard S., Plantier-Royon R., Remond C., Muzard M., Kowandy C., Bouquillon S. Preparation of new beta-D-xyloside- and beta-D-xylobioside-based ionic liquids through chemical and/or enzymatic reactions // *Carbohydr Res*. - 2017 - Т. 451. - С. 72-80.

51. Zullo V., Iuliano A., Guazzelli L. Sugar-Based Ionic Liquids: Multifaceted Challenges and Intriguing Potential // *Molecules*. - 2021 - Т. 26. - № 7 - С. 2052.

52. Gaida B., Brzeczek-Szafran A. Insights into the Properties and Potential Applications of Renewable Carbohydrate-Based Ionic Liquids: A Review // *Molecules*. - 2020 - Т. 25. - № 14 - С. 3285.

53. Billeci F., Gunaratne H. Q. N., D'Anna F., Morgan G. G., Seddon K. R., Plechkova N. V. A magnetic self-contained thermochromic system with convenient temperature range // *Green Chemistry*. - 2019 - Т. 21. - № 6. - С. 1412-1416.

54. Zhi L., Li Q., Sun Y., Yao S. Mixed Stability and Antimicrobial Properties of Gluconamide-Type Cationic Surfactants // *Journal of Surfactants and Detergents*. - 2016 - Т. 19. - № 2. - С. 337-342.

55. Ashry E. S. H. E., Awad L. F., Abdel Hamid H., Atta A. I. MAOS ofD-Gluconic Acid,D-Glucono-1,4- and 1,5-Lactones, Esters, Hydrazides, and Benzimidazoles Thereof // *Journal of Carbohydrate Chemistry*. - 2007 - Т. 26. - № 5-6. - С. 329-338.

56. Jayachandra R., Reddy S. R. A remarkable chiral recognition of racemic Mosher's acid salt by naturally derived chiral ionic liquids using 19F NMR spectroscopy // *RSC Advances*. - 2016 - Т. 6. - № 46. - С. 39758-39761.

57. Qiao W., Zhou M., Luo L. Synthesis and Characterization of Novel Cationic Lipids Derived from Thio Galactose // *Journal of Surfactants and Detergents*. - 2013 - Т. 17. - № 2. - С. 261-268.

58. Jayachandra R., Lakshmipathy R., Reddy S. R. Hydrophobic d-galactose based ionic liquid for the sequestration of Pb2+ ions from aqueous solution // *Journal of Molecular Liquids*. - 2016 - Т. 219. - С. 1172-1178.

59. Kaur N., Chopra H. K. Synthesis and applications of carbohydrate based chiral ionic liquids as chiral recognition agents and organocatalysts // *Journal of Molecular Liquids*. - 2020 - Т. 298.

60. Erfurt K., Wandzik I., Walczak K., Matuszek K., Chrobok A. Hydrogen-bond-rich ionic liquids as effective organocatalysts for Diels–Alder reactions // *Green Chem.* - 2014 - Т. 16. - № 7. - С. 3508-3514.

61. Erfurt K., Markiewicz M., Siewniak A., Lisicki D., Zalewski M., Stolte S., Chrobok A. Biodegradable Surface Active D-Glucose Based Quaternary Ammonium Ionic Liquids in the Solventless Synthesis of Chloroprene // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2020 - Т. 8 - С. 10911-10919

62. Pernak J., Czerniak K., Biedziak A., Marcinkowska K., Praczyk T., Erfurt K., Chrobok A. Herbicidal ionic liquids derived from renewable sources // *RSC Advances*. - 2016 - Т. 6. - № 58. - С. 52781-52789.

63. Zhang M., Deng W., Sun M., Zhou L., Deng G., Liang Y., Yang Y. alpha-Bromoacrylic Acids as C1 Insertion Units for Palladium-Catalyzed Decarboxylative Synthesis of Diverse Dibenzofulvenes // *Org Lett*. - 2021 - Т. 23. - № 15. - С. 5744-5749.

64. Ferlin N., Gatard S., Van Nhien A. N., Courty M., Bouquillon S. Click reactions as a key step for an efficient and selective synthesis of D-xylose-based ILs // *Molecules*. - 2013 - Т. 18. - № 9. - С. 11512-11525.

65. Jha A. K., Jain N. Synthesis of glucose-tagged triazolium ionic liquids and their application as solvent and ligand for copper(I) catalyzed amination // *Tetrahedron Letters* - 2013 - Т. 54. - № 35. - С. 4738-4741.

66. Handy S. T., Okello M., Dickinson G. Solvents from biorenewable sources: ionic liquids based on fructose // *Org Lett*. - 2003 - Т. 5. - № 14. - С. 2513-2515.

67. Handy S. T., Okello M. Fructose-derived ionic liquids: recyclable homogeneous supports // *Tetrahedron Letters*. - 2003 - Т. 44. - № 46. - С. 8399-8402.

68. Parrod. *Bull. soc. chim. France*. - 1932 - Т. 1932. - № 4. - С. 1424.

69. Darby W. J., Lewis H. B., Totter J. R. The Preparation of 4(5)-Hydroxymethyl-imidazole // *Journal of the American Chemical Society*. - 2002 - Т. 64. - № 2. - С. 463-464.

70. Lauer W. M., Kaslow C. E. 4(5)-Hydroxymethylimidazole Hydrochloride // *Organic Syntheses*. - 1944 - Т. 24. - С.64

71. Жданов Ю. А, Дорофеенко Г. Н., Корольченко Г. А., Богданова Г. В. Практикум по химии углеводов. // в кн.: Практикум по химии углеводов. - Москва: Высшая школа, 1973 - С. 162.

72. . Dictionary of organic compounds. // в кн., 1946: Т. 2 - С. 351.

73. Snyder H. R., Handrick R. G., Brooks L. A. Imidazole // *Organic Syntheses*. - 1942 - Т. 22 - С. 65.

74. Dedichen. *Ber*. - 1906 - Т. 39. - С. 1835.

75. Maquenne. *Ann. chim.* - 1891 - Т. 24. - № 6. - С. 525.

76. Yuan F., Chi S., Dong S., Zou X., Lv S., Bao L., Wang J. Ionic liquid crystal with fast ion-conductive tunnels for potential application in solvent-free Li-ion batteries // *Electrochimica Acta*. - 2019 - Т. 294. - С. 249-259.

77. Bowers J., Butts C. P., Martin P. J., Vergara-Gutierrez M. C., Heenan R. K. Aggregation behavior of aqueous solutions of ionic liquids // *Langmuir*. - 2004 - Т. 20. - № 6. - С. 2191-2198.

78. Dong B., Li N., Zheng L., Yu L., Inoue T. Surface adsorption and micelle formation of surface active ionic liquids in aqueous solution // *Langmuir*. - 2007 - Т. 23. - № 8. - С. 4178-4182.

79. Jungnickel C., Łuczak J., Ranke J., Fernández J. F., Müller A., Thöming J. Micelle formation of imidazolium ionic liquids in aqueous solution // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. - 2008 - Т. 316. - № 1-3. - С. 278-284.

80. Blesic M., Lopes A., Melo E., Petrovski Z., Plechkova N. V., Canongia Lopes J. N., Seddon K. R., Rebelo L. P. On the self-aggregation and fluorescence quenching aptitude of surfactant ionic liquids // *Journal of Physical Chemistry B*. - 2008 - Т. 112. - № 29. - С. 8645-8650.

81. Cornellas A., Perez L., Comelles F., Ribosa I., Manresa A., Garcia M. T. Self-aggregation and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium based ionic liquids in aqueous solution // *Journal of Colloid and Interface Science* - 2011 - Т. 355. - № 1. - С. 164-171.

82. Garcia M. T., Ribosa I., Perez L., Manresa A., Comelles F. Self-assembly and antimicrobial activity of long-chain amide-functionalized ionic liquids in aqueous solution // *Colloids Surf B Biointerfaces*. - 2014 - Т. 123. - С. 318-325.

83. Łuczak J., Hupka J., Thöming J., Jungnickel C. Self-organization of imidazolium ionic liquids in aqueous solution // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. - 2008 - Т. 329. - № 3. - С. 125-133.

84. Pernak J., Sobaszkiewicz K., Mirska I. Anti-microbial activities of ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2003 - Т. 5. - № 1. - С. 52-56.

85. Wang H., Shi X., Yu D., Zhang J., Yang G., Cui Y., Sun K., Wang J., Yan H. Antibacterial Activity of Geminized Amphiphilic Cationic Homopolymers // *Langmuir*. - 2015 - Т. 31. - № 50. - С. 13469-13477.

86. Locock K. E. S., Michl T. D., Stevens N., Hayball J. D., Vasilev K., Postma A., Griesser H. J., Meagher L., Haeussler M. Antimicrobial Polymethacrylates Synthesized as Mimics of Tryptophan-Rich Cationic Peptides // *ACS Macro Lett*. - 2014 - Т. 3. - № 4. - С. 319-323.

87. Qin J., Guo J., Xu Q., Zheng Z., Mao H., Yan F. Synthesis of Pyrrolidinium-Type Poly(ionic liquid) Membranes for Antibacterial Applications // *ACS Appl Mater Interfaces*. - 2017 - Т. 9. - № 12. - С. 10504-10511.

88. Chen Q., Ni S., Ai G., Zhang T., Sun X. A recovery strategy of Sm, Co for waste SmCo magnets by fatty acid based ionic liquids // *Minerals Engineering*. - 2020 - Т. 158 - С. 106581 - 106589.

89. Zheng Z., Xu Q., Guo J., Qin J., Mao H., Wang B., Yan F. Structure-Antibacterial Activity Relationships of Imidazolium-Type Ionic Liquid Monomers, Poly(ionic liquids) and Poly(ionic liquid) Membranes: Effect of Alkyl Chain Length and Cations // *ACS Appl Mater Interfaces*. - 2016 - Т. 8. - № 20. - С. 12684-12692.

90. Nikfarjam N., Ghomi M., Agarwal T., Hassanpour M., Sharifi E., Khorsandi D., Ali Khan M., Rossi F., Rossetti A., Nazarzadeh Zare E., Rabiee N., Afshar D., Vosough M., Kumar Maiti T., Mattoli V., Lichtfouse E., Tay F. R., Makvandi P. Antimicrobial Ionic Liquid-Based Materials for Biomedical Applications // *Advanced Functional Materials*. - 2021 - Т. 31. - № 42 - С. 2104148 - 2104175.

91. Borkowski A., Lawniczak L., Clapa T., Narozna D., Selwet M., Peziak D., Markiewicz B., Chrzanowski L. Different antibacterial activity of novel theophylline-based ionic liquids - Growth kinetic and cytotoxicity studies // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2016 - Т. 130. - С. 54-64.

92. Carmona-Ribeiro A. M., de Melo Carrasco L. D. Cationic antimicrobial polymers and their assemblies // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2013 - Т. 14. - № 5. - С. 9906-9946.

93. Zheng Z., Guo J., Mao H., Xu Q., Qin J., Yan F. Metal-Containing Poly(ionic liquid) Membranes for Antibacterial Applications // *ACS Biomater Sci Eng*. - 2017 - Т. 3. - № 6. - С. 922-928.

94. Demberelnyamba D., Kim K. S., Choi S., Park S. Y., Lee H., Kim C. J., Yoo I. D. Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinonium salts // *Bioorg Med Chem*. - 2004 - Т. 12. - № 5. - С. 853-857.

95. Ng V. W. L., Tan J. P. K., Leong J., Voo Z. X., Hedrick J. L., Yang Y. Y. Antimicrobial Polycarbonates: Investigating the Impact of Nitrogen-Containing Heterocycles as Quaternizing Agents // *Macromolecules*. - 2014 - Т. 47. - № 4. - С. 1285-1291.

96. Le L., Liu J., He T., Malek J. C., Cervarich T. N., Buttner J. C., Pham J., Keith J. M., Chianese A. R. Unexpected CNN-to-CC Ligand Rearrangement in Pincer–Ruthenium Precatalysts Leads to a Base-Free Catalyst for Ester Hydrogenation // *Organometallics*. - 2019 - Т. 38. - № 17. - С. 3311-3321.

97. Guo Z., Zhou F., Wang H., Liu X., Xu G., Zhang Y., Fu Y. Highly selective conversion of natural oil to alcohols or alkanes over a Pd stabilized CuZnAl catalyst under mild conditions // *Green Chemistry*. - 2019 - Т. 21. - № 18. - С. 5046-5052.

98. Narasimhan S., Prasad K. G., Madhavan S. Calcium Borohydride // *Synthetic Communications*. - 1995 - Т. 25. - № 11. - С. 1689-1697.

99. Beckmann C., Rattke J., Sperling P., Heinz E., Boland W. Stereochemistry of a bifunctional dihydroceramide delta 4-desaturase/hydroxylase from Candida albicans; a key enzyme of sphingolipid metabolism // *Org Biomol Chem*. - 2003 - Т. 1. - № 14. - С. 2448-2454.

100. Matsumori N., Yasuda T., Okazaki H., Suzuki T., Yamaguchi T., Tsuchikawa H., Doi M., Oishi T., Murata M. Comprehensive molecular motion capture for sphingomyelin by site-specific deuterium labeling // *Biochemistry*. - 2012 - Т. 51. - № 42. - С. 8363-8370.

101. Fukuda J.-i., Nogi K., Yorimitsu H. Cobalt-Catalyzed Reduction of Aryl Sulfones to Arenes by Means of Alkylmagnesium Reagents // *Asian Journal of Organic Chemistry*. - 2018 - Т. 7. - № 10. - С. 2049-2052.

102. Song S., Wang D., Di L., Wang C., Dai W., Wu G., Guan N., Li L. Robust cobalt oxide catalysts for controllable hydrogenation of carboxylic acids to alcohols // *Chinese Journal of Catalysis*. - 2018 - Т. 39. - № 2. - С. 250-257.

103. Toyao T., Siddiki S. M., Touchy A. S., Onodera W., Kon K., Morita Y., Kamachi T., Yoshizawa K., Shimizu K. I. TiO(2) -Supported Re as a General and Chemoselective Heterogeneous Catalyst for Hydrogenation of Carboxylic Acids to Alcohols // *Chemistry*. - 2017 - Т. 23. - № 5. - С. 1001-1006.

104. Yuan S.-S., Ajami A. M. Synthesis of [1,2,3,4,5-13C5] palmitic acid // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. - 1984 - Т. 21. - № 6. - С. 525-532.

105. Li W., Xie J.-H., Yuan M.-L., Zhou Q.-L. Ruthenium complexes of tetradentate bipyridine ligands: highly efficient catalysts for the hydrogenation of carboxylic esters and lactones // *Green Chemistry*. - 2014 - Т. 16. - № 9 - С. 4081-4085.

106. Toyao T., Ting K. W., Siddiki S. M. A. H., Touchy A. S., Onodera W., Maeno Z., Ariga-Miwa H., Kanda Y., Asakura K., Shimizu K.-i. Mechanistic study of the selective hydrogenation of carboxylic acid derivatives over supported rhenium catalysts // *Catalysis Science & Technology*. - 2019 - Т. 9. - № 19. - С. 5413-5424.

107. Kovalenko O. O., Adolfsson H. Highly efficient and chemoselective zinc-catalyzed hydrosilylation of esters under mild conditions // *Chemistry*. - 2015 - Т. 21. - № 7. - С. 2785-2788.

108. Denton R. M., An J., Adeniran B., Blake A. J., Lewis W., Poulton A. M. Catalytic phosphorus(V)-mediated nucleophilic substitution reactions: development of a catalytic Appel reaction //Journal of Organic Chemistry - 2011 - Т. 76. - № 16. - С. 6749-6767.

109. Juršić B. Organic Synthesis in Micellar Media. Oxidation of Alcohols and Their Conversion into Alkyl Chlorides // *Synthesis*. - 1988 - Т. 1988. - № 11. - С. 868-871.

110. Cainelli G., Contento M., Manescalchi F., Plessi L. Polymer-Bonded Lewis Acids in Organic Synthesis: Conversion of Carboxylic Acids into Acyl Chlorides and of Alcohols into Alkyl Chlorides or Bromides by Polymer-Bonded Phosphorus Reagents // *Synthesis*. - 1983 - Т. 1983. - № 04. - С. 306-308.

111. Emara M. M., Abdel-Salam F. H., Ali R. A., Turky A. S., Elghayish M. M. Synthesis and Evaluation of Surface Activity of Gemini Borate Surfactants Based on Glucose Moiety // *Journal of Dispersion Science and Technology*. - 2015 - Т. 37. - № 5. - С. 733-742.

112. Kandeel E. M., El-Din M. R. N., Badr E. E., Mishrif M. R., Nasr Mohamed H. G. Synthesis and Evaluation of New Anionic Gemini Dispersants as Oil Dispersants to Treat Crude Oil Spill Pollution // *Journal of Surfactants and Detergents*. - 2020 - Т. 23. - № 4. - С. 753-770.

113. Chidambaram M., Sonavane S. U., de la Zerda J., Sasson Y. Didecyldimethylammonium bromide (DDAB): a universal, robust, and highly potent phase-transfer catalyst for diverse organic transformations // *Tetrahedron*. - 2007 - Т. 63. - № 32. - С. 7696-7701.

114. Mamidipalli P., Yun S. Y., Wang K.-P., Zhou T., Xia Y., Lee D. Formal hydrogenation of arynes with silyl Cβ–H bonds as an active hydride source // *Chem. Sci.* - 2014 - Т. 5. - № 6. - С. 2362-2367.

115. Attygalle A. B., Bialecki J. B., Nishshanka U., Weisbecker C. S., Ruzicka J. Loss of benzene to generate an enolate anion by a site-specific double-hydrogen transfer during CID fragmentation of o-alkyl ethers of ortho-hydroxybenzoic acids // *Journal of Mass Spectrometry*. - 2008 - Т. 43. - № 9. - С. 1224-1234.

116. Leadbeater N. E., Torenius H. M., Tye H. Ionic liquids as reagents and solvents in conjunction with microwave heating: rapid synthesis of alkyl halides from alcohols and nitriles from aryl halides // *Tetrahedron*. - 2003 - Т. 59. - № 13. - С. 2253-2258.

117. Dudnik A. S., Sromek A. W., Rubina M., Kim J. T., Kel'in A. V., Gevorgyan V. Metal-catalyzed 1,2-shift of diverse migrating groups in allenyl systems as a new paradigm toward densely functionalized heterocycles //*Journal of the American Chemical Society* - 2008 - Т. 130. - № 4. - С. 1440-1452.

118. Kel'in A. V., Sromek A. W., Gevorgyan V. A novel Cu-assisted cycloisomerization of alkynyl imines: efficient synthesis of pyrroles and pyrrole-containing heterocycles //Journal of the American Chemical Society - 2001 - Т. 123. - № 9. - С. 2074-2075.

119. Dreier T. A., Ringstrand B. S., Seifert S., Firestone M. A. Synthesis and application of a metal ion coordinating ionic liquid monomer: Towards size and dispersity control of nanoparticles formed within a structured polyelectrolyte // *European Polymer Journal*. - 2018 - Т. 107. - С. 275-286.

120. Adlof R. O., Miller W. R., Emken E. A. Synthesis of cis and trans methyl 8- and 13-octadecenoate-d2 and d4 isomers // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. - 1978 - Т. 15. - № S1. - С. 625-636.

121. Dong H.-B., Yang M.-Y., Zhang X.-T., Wang M.-A. Asymmetric total synthesis of all four isomers of 6-acetoxy-5-hexadecanolide: the major component of mosquito oviposition attractant pheromones // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 2014 - Т. 25. - № 8. - С. 610-616.

122. Zhao Y., Antonietti M. Visible-Light-Driven Conversion of Alcohols into Iodide Derivatives with Iodoform // *ChemPhotoChem*. - 2018 - Т. 2. - № 8. - С. 720-724.

123. Anilkumar G., Nambu H., Kita Y. A Simple and Efficient Iodination of Alcohols on Polymer-Supported Triphenylphosphine // *Organic Process Research & Development*. - 2002 - Т. 6. - № 2. - С. 190-191.

124. Radulovic N. S., Denic M. S., Stojanovic-Radic Z. Z. Synthesis of small combinatorial libraries of natural products: identification and quantification of new long-chain 3-methyl-2-alkanones from the root essential oil of Inula helenium L. (Asteraceae) // *Phytochem Anal*. - 2014 - Т. 25. - № 1. - С. 75-80.

125. Ferreri C., Costantino C., Chatgilialoglu C., Boukherroub R., Manuel G. The versatile behavior of the PdCl2/Et3SiH system. Conversion of alcohols to the corresponding halides and alkanes // *Journal of Organometallic Chemistry*. - 1998 - Т. 554. - № 2. - С. 135-137.

126. Nakai Y., Moriyama K., Togo H. One-Pot Transformation of Aliphatic Carboxylic Acids intoN-Alkylsuccin-imides with NIS and NCS/NaI // *European Journal of Organic Chemistry*. - 2016 - Т. 2016. - № 4. - С. 768-772.

127. Haddenham D., Pasumansky L., DeSoto J., Eagon S., Singaram B. Reductions of aliphatic and aromatic nitriles to primary amines with diisopropylaminoborane //Journal of Organic Chemistry - 2009 - Т. 74. - № 5. - С. 1964-1970.

128. Adam R., Alberico E., Baumann W., Drexler H. J., Jackstell R., Junge H., Beller M. NNP-Type Pincer Imidazolylphosphine Ruthenium Complexes: Efficient Base-Free Hydrogenation of Aromatic and Aliphatic Nitriles under Mild Conditions // *Chemistry*. - 2016 - Т. 22. - № 14. - С. 4991-5002.

129. Adam R., Bheeter C. B., Jackstell R., Beller M. A Mild and Base-Free Protocol for the Ruthenium-Catalyzed Hydrogenation of Aliphatic and Aromatic Nitriles with Tridentate Phosphine Ligands // *ChemCatChem*. - 2016 - Т. 8. - № 7. - С. 1329-1334.

130. Rane D. S., Sharma M. M. New strategies for the Hofmann reaction // *Journal of Chemical Technology AND Biotechnology*. - 1994 - Т. 59. - № 3. - С. 271-277.

131. Benati L., Bencivenni G., Leardini R., Minozzi M., Nanni D., Scialpi R., Spagnolo P., Zanardi G. Radical reduction of aromatic azides to amines with triethylsilane //Journal of Organic Chemistry - 2006 - Т. 71. - № 15. - С. 5822-5825.

132. Ranu B. C., Sarkar A., Chakraborty R. Reduction of Azides with Zinc Borohydride // *The Journal of Organic Chemistry*. - 2002 - Т. 59. - № 15. - С. 4114-4116.

133. Kamal A., Ramana K. V., Ankati H. B., Ramana A. V. Mild and efficient reduction of azides to amines: synthesis of fused [2,1-b]quinazolinones // *Tetrahedron Letters*. - 2002 - Т. 43. - № 38. - С. 6861-6863.

134. Ahmed R., Gupta R., Akhter Z., Kumar M., Singh P. P. TCT-mediated click chemistry for the synthesis of nitrogen-containing functionalities: conversion of carboxylic acids to carbamides, carbamates, carbamothioates, amides and amines // *Org Biomol Chem*. - 2022 - Т. 20. - № 24. - С. 4942-4948.

135. Heider C., Pietschmann D., Vogt D., Seidensticker T. Selective Synthesis of Primary Amines by Kinetic-based Optimization of the Ruthenium-Xantphos Catalysed Amination of Alcohols with Ammonia // *ChemCatChem*. - 2022 - Т. 14. - № 18.

136. Chen Z., Morales-Collazo O., Brennecke J. F. Protic Imidazolium Cation-Based Ionic Liquids Show Unexpected Interfacial Properties // *Langmuir*. - 2020 - Т. 36. - № 30. - С. 8904-8913.

137. Moschovi A. M., Dracopoulos V. Structure of protic (HCnImNTf2, n=0–12) and aprotic (C1CnImNTf2, n=1–12) imidazolium ionic liquids: A vibrational spectroscopic study // *Journal of Molecular Liquids*. - 2015 - Т. 210. - С. 189-199.

138. Adam C. G., Fortunato G. G. Synthesis and Self-Assembly Properties of New Surface-Active 1-Alkylimidazolium Ionic Liquids in Aqueous Media // *Journal of Surfactants and Detergents*. - 2019 - Т. 22. - № 3. - С. 501-513.

139. Pernak J. *Polish Journal of Chemistry*. - 2003 - Т. 77. - № 8. - С. 975-984.

140. Qiao Y., Hou Z., Li H., Hu Y., Feng B., Wang X., Hua L., Huang Q. Polyoxometalate-based protic alkylimidazolium salts as reaction-induced phase-separation catalysts for olefin epoxidation // *Green Chemistry*. - 2009 - Т. 11. - № 12.

141. Senapak W., Saeeng R., Jaratjaroonphong J., Promarak V., Sirion U. Metal-free selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by Brönsted acidic ionic liquid: Convenient access to one-pot synthesis of N-alkylated 1,2-disubstituted benzimidazoles // *Tetrahedron*. - 2019 - Т. 75. - № 26. - С. 3543-3552.

142. Deetlefs M., Seddon K. R. Improved preparations of ionic liquids using microwave irradiationThis work was presented at the Green Solvents for Catalysis Meeting held in Bruchsal, Germany, 13–16th October 2002 // *Green Chemistry*. - 2003 - Т. 5. - № 2. - С. 181-186.

143. Rauber D., Heib F., Schmitt M., Hempelmann R. Influence of perfluoroalkyl-chains on the surface properties of 1-methylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide ionic liquids // *Journal of Molecular Liquids*. - 2016 - Т. 216. - С. 246-258.

144. Jeon S.-H., Priya A. R. S., Kang E.-J., Kim K.-J. Synthesis of a novel alkylimidazolium iodide containing an amide group for electrolyte of dye-sensitized solar cells // *Electrochimica Acta*. - 2010 - Т. 55. - № 20. - С. 5652-5658.

145. Earle M. J., Gordon C. M., Plechkova N. V., Seddon K. R., Welton T. Decolorization of ionic liquids for spectroscopy // *Anal Chem*. - 2007 - Т. 79. - № 2. - С. 758-764.

146. Morris D. C., Prescott S. W., Harper J. B. Rapid relaxation NMR measurements to predict rate coefficients in ionic liquid mixtures. An examination of reaction outcome changes in a homologous series of ionic liquids // *Phys Chem Chem Phys*. - 2021 - Т. 23. - № 16. - С. 9878-9888.

147. Matsubara S., Asano K. Design of Reaction Media for Nucleophilic Substitution Reactions by Using a Catalytic Amount of an Amphiphilic Imidazolium Salt in Water // *Heterocycles*. - 2010 - Т. 80. - № 2 - С. 989.

148. Zhou Y., Antonietti M. A Series of Highly Ordered, Super-Microporous, Lamellar Silicas Prepared by Nanocasting with Ionic Liquids // *Chemistry of Materials*. - 2003 - Т. 16. - № 3. - С. 544-550.

149. Aupoix A., Pégot B., Vo-Thanh G. Synthesis of imidazolium and pyridinium-based ionic liquids and application of 1-alkyl-3-methylimidazolium salts as pre-catalysts for the benzoin condensation using solvent-free and microwave activation // *Tetrahedron*. - 2010 - Т. 66. - № 6. - С. 1352-1356.

150. Blesic M., Swadzba-Kwasny M., Belhocine T., Gunaratne H. Q., Lopes J. N., Gomes M. F., Padua A. A., Seddon K. R., Rebelo L. P. 1-Alkyl-3-methylimidazolium alkanesulfonate ionic liquids, [C(n)H(2)(n)(+1)mim][C(k)H(2)(k)(+1)SO(3)]: synthesis and physicochemical properties // *Phys Chem Chem Phys*. - 2009 - Т. 11. - № 39. - С. 8939-8948.

151. Schrekker H. S., Silva D. O., Gelesky M. A., Stracke M. P., Schrekker C. M. L., Gonçalves R. S., Dupont J. Preparation, cation-anion interactions and physicochemical properties of ether-functionalized imidazolium ionic liquids // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. - 2008 - Т. 19. - № 3. - С. 426-433.

152. Ma H., Bai X., Zheng L. Self-assembly of CdTe QDs into urchin-like microspheres by the assistance of a long-chain ionic liquid monolayer // *CrystEngComm*. - 2011 - Т. 13. - № 11 - С. 3788.

153. Bai X., Zheng L., Li N., Dong B., Liu H. Synthesis and Characterization of Microscale Gold Nanoplates Using Langmuir Monolayers of Long-Chain Ionic Liquid // *Crystal Growth & Design*. - 2008 - Т. 8. - № 10. - С. 3840-3846.

154. Jia H., Bai X., Zheng L. One-step synthesis and assembly of gold nanochains using the Langmuir monolayer of long-chain ionic liquids and their applications to SERS // *CrystEngComm*. - 2012 - Т. 14. - № 8 - С. 2920.

155. Dong B., Zhao X., Zheng L., Zhang J., Li N., Inoue T. Aggregation behavior of long-chain imidazolium ionic liquids in aqueous solution: Micellization and characterization of micelle

microenvironment // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. - 2008 - Т. 317. - № 1-3. - С. 666-672.

156. Kumar S., Scheidt H. A., Kaur N., Kang T. S., Gahlay G. K., Huster D., Mithu V. S. Effect of the Alkyl Chain Length of Amphiphilic Ionic Liquids on the Structure and Dynamics of Model Lipid Membranes // *Langmuir*. - 2019 - Т. 35. - № 37. - С. 12215-12223.

157. Lim G. S., Zidar J., Cheong D. W., Jaenicke S., Klahn M. Impact of ionic liquids in aqueous solution on bacterial plasma membranes studied with molecular dynamics simulations // *Journal of Physical Chemistry B*. - 2014 - Т. 118. - № 35. - С. 10444-10459.

158. Singh U. K., Kumari M., Khan S. H., Bohidar H. B., Patel R. Mechanism and Dynamics of Long-Term Stability of Cytochrome c Conferred by Long-Chain Imidazolium Ionic Liquids at Low Concentration // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2017 - Т. 6. - № 1. - С. 803-815.

159. Geng F., Zheng L., Yu L., Li G., Tung C. Interaction of bovine serum albumin and long-chain imidazolium ionic liquid measured by fluorescence spectra and surface tension // *Process Biochemistry*. - 2010 - Т. 45. - № 3. - С. 306-311.

160. Saien J., Kharazi M. A comparative study on the interface behavior of different counter anion long chain imidazolium ionic liquids // *Journal of Molecular Liquids*. - 2016 - Т. 220. - С. 136-141.

161. Ali H., Niazi A., Baloch M. K., Durrani G. F., Rauf A., Khan A. Effect of Temperature, Polymer, and Salts on the Interfacial and Micellization Behavior of 3-Dodecyl-1-Methyl-1H-Imidazol-3-Ium-Bromide: A Dispersion of a Long-Chain Ionic Liquid // *Journal of Dispersion Science and Technology*. - 2015 - Т. 36. - № 5. - С. 723-730.

162. Liu X. Y., Chen W., Qian C., Yu H. Q. Interaction between Dissolved Organic Matter and Long-Chain Ionic Liquids: A Microstructural and Spectroscopic Correlation Study // *Environ Sci Technol*. - 2017 - Т. 51. - № 9. - С. 4812-4820.

163. Kumar H., Kaur R. Exploration of the soluting-out effect of carbohydrates on the micellization and surface activity of long-chain imidazolium ionic liquid in the aqueous medium // *Journal of Molecular Liquids*. - 2020 - Т. 319 - С. 114209.

164. Zhang S., Gao Y., Dong B., Zheng L. Interaction between the added long-chain ionic liquid 1-dodecyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate and Triton X-100 in aqueous solutions // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. - 2010 - Т. 372. - № 1-3. - С. 182-189.

165. Saien J., Hashemi S. Long chain imidazolium ionic liquid and magnetite nanoparticle interactions at the oil/water interface // *Journal of Petroleum Science and Engineering*. - 2018 - Т. 160. - С. 363-371.

166. Busetti A., Crawford D. E., Earle M. J., Gilea M. A., Gilmore B. F., Gorman S. P., Laverty G., Lowry A. F., McLaughlin M., Seddon K. R. Antimicrobial and antibiofilm activities of 1-alkylquinolinium bromide ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2010 - Т. 12. - № 3 - С. 420.

167. Kalb R. S., Stepurko E. N., Emel'yanenko V. N., Verevkin S. P. Carbonate based ionic liquid synthesis (CBILS(R)): thermodynamic analysis // *Phys Chem Chem Phys*. - 2016 - Т. 18. - № 46. - С. 31904-31913.

168. Bromberger B., Sommer J., Robben C., Trautner C., Kalb R., Rossmanith P., Mester P.-J. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrithione-based ionic liquids // *Separation and Purification Technology*. - 2020 - Т. 251 - С.117309.

169. Nebgen B. T., Magurudeniya H. D., Kwock K. W. C., Ringstrand B. S., Ahmed T., Seifert S., Zhu J. X., Tretiak S., Firestone M. A. Design principles from multiscale simulations to predict nanostructure in self-assembling ionic liquids // *Faraday Discuss*. - 2017 - Т. 206. - С. 159-181.

170. Shi S., Kong A., Zhao X., Zhang Q., Shan Y. Synthesis and Characterization of Task-Specific Ionic Liquids Based on Peroxydisulfate and Their Application in Oxidation Reactions // *European Journal of Inorganic Chemistry*. - 2010 - Т. 2010. - № 15. - С. 2283-2289.

171. Cui G., Wang C., Zheng J., Guo Y., Luo X., Li H. Highly efficient SO2 capture by dual functionalized ionic liquids through a combination of chemical and physical absorption // *Chem Commun (Camb)*. - 2012 - Т. 48. - № 20. - С. 2633-2635.

172. Zhao J., Gao H. Synthesis and fungicidal activity of imidazole dicyanamide ionic liquids // *Chemical Papers*. - 2022 - Т. 77. - № 1. - С. 101-107.

173. Gu Z., Wang B., Pang C., Zhou W., Li Z. Syntheses, Characterization and Fluorescent Properties of Lanthanide-Containing Ionic Liquids [Cnmim][Ln(NO3)4] // *Acta Chimica Sinica*. - 2012 - Т. 70. - № 24 - С. 2501.

174. Beniwal V., Kumar A. Thermodynamic and molecular origin of interfacial rate enhancements and endo-selectivities of a Diels-Alder reaction // *Phys Chem Chem Phys*. - 2017 - Т. 19. - № 6. - С. 4297-4306.

175. Yue S., Fang D.-W., Li J., Zang S.-L., Zhou M.-D., Zhang B., Markovits I. I. E., Cokoja M., Kühn F. E. Synthesis and Characterization of Imidazolium Perrhenate Ionic Liquids // *Zeitschrift für Naturforschung B*. - 2013 - Т. 68. - № 5-6. - С. 598-604.

176. Chen J., Zhang S., Wei Y., Yi J., Pang W., Zhang H., Fu Y., Li C., Xia W., Xiong C. Flexible human-applicable infrared camouflage materials with temperature and emissivity tunability // *Composites Science and Technology*. - 2023 - Т. 233 - С.109920.

177. Sahbaz Y., Nguyen T. H., Ford L., McEvoy C. L., Williams H. D., Scammells P. J., Porter C. J. H. Ionic Liquid Forms of Weakly Acidic Drugs in Oral Lipid Formulations: Preparation, Characterization, in Vitro Digestion, and in Vivo Absorption Studies // *Mol Pharm*. - 2017 - Т. 14. - № 11. - С. 3669-3683.

178. Gilmore B. F., Andrews G. P., Borberly G., Earle M. J., Gilea M. A., Gorman S. P., Lowry A. F., McLaughlin M., Seddon K. R. Enhanced antimicrobial activities of 1-alkyl-3-methyl imidazolium ionic

liquids based on silver or copper containing anions // *New Journal of Chemistry*. - 2013 - T. 37. - № 4 - C. 873.

179. Brown P., Bushmelev A., Butts C. P., Cheng J., Eastoe J., Grillo I., Heenan R. K., Schmidt A. M. Magnetic control over liquid surface properties with responsive surfactants // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2012 - T. 51. - № 10. - C. 2414-2416.

180. Pohako-Esko K., Wehner T., Schulz P. S., Heinemann F. W., Müller-Buschbaum K., Wasserscheid P. Synthesis and Properties of Organic Hexahalocerate(III) Salts // *European Journal of Inorganic Chemistry*. - 2016 - T. 2016. - № 9. - C. 1333-1339.

181. Zhang P., Gong Y., Lv Y., Guo Y., Wang Y., Wang C., Li H. Ionic liquids with metal chelate anions // *Chem Commun (Camb)*. - 2012 - T. 48. - № 17. - C. 2334-2336.

182. Alcalde E., Dinares I., Ibanez A., Mesquida N. A general halide-to-anion switch for imidazolium-based ionic liquids and oligocationic systems using anion exchange resins (A- form) // *Chem Commun (Camb)*. - 2011 - T. 47. - № 11. - C. 3266-3268.

183. Schmidt F., Zehner B., Korth W., Jess A., Cokoja M. Ionic liquid surfactants as multitasking micellar catalysts for epoxidations in water // *Catalysis Science & Technology*. - 2020 - T. 10. - № 13. - C. 4448-4457.

184. Ferguson J. L., Holbrey J. D., Ng S., Plechkova N. V., Seddon K. R., Tomaszowska A. A., Wassell D. F. A greener, halide-free approach to ionic liquid synthesis // *Pure and Applied Chemistry*. - 2011 - T. 84. - № 3. - C. 723-744.

185. Tanaka K., Hiraoka T., Ishiguro F., Jeon J.-H., Chujo Y. Adamantane ionic liquids // *RSC Advances*. - 2014 - T. 4. - № 53 - C.28107.

186. Yang J., Wang H., Wang J., Guo X., Zhang Y. Light-modulated aggregation behavior of some unsubstituted cinnamate-based ionic liquids in aqueous solutions // *RSC Advances*. - 2015 - T. 5. - № 117. - C. 96305-96312.

187. Dinda E., Si S., Kotal A., Mandal T. K. Novel ascorbic acid based ionic liquids for the in situ synthesis of quasi-spherical and anisotropic gold nanostructures in aqueous medium // *Chemistry*. - 2008 - T. 14. - № 18. - C. 5528-5537.

188. Nakajima I., Kitaguchi T., Sugimura K., Teramoto Y., Nishio Y. Mesomorphic glass-forming ionic complexes composed of a cholesterol phthalate and 1-Cn-3-methylimidazolium: phase transition and enthalpy relaxation behavior // *Polymer Journal*. - 2018 - T. 50. - № 9. - C. 899-909.

189. Biswas M., Dule M., Samanta P. N., Ghosh S., Mandal T. K. Imidazolium-based ionic liquids with different fatty acid anions: phase behavior, electronic structure and ionic conductivity investigation // *Phys Chem Chem Phys*. - 2014 - T. 16. - № 30. - C. 16255-16263.

190. Postleb F., Stefanik D., Seifert H., Giernoth R. BIOnic Liquids: Imidazolium-based Ionic Liquids with Antimicrobial Activity // *Zeitschrift für Naturforschung B*. - 2013 - T. 68. - № 10. - C. 1123-1128.

191. Pernak J., Goc I., Mirska I. Anti-microbial activities of protic ionic liquids with lactate anion // *Green Chemistry*. - 2004 - Т. 6. - № 7 - С.232.

192. Pernak J., Czepukowicz A., Poźniak R. New Ionic Liquids and Their Antielectrostatic Properties // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2001 - Т. 40. - № 11. - С. 2379-2383.

193. Thorsteinsson T., Masson M., Kristinsson K. G., Hjalmarsdottir M. A., Hilmarsson H., Loftsson T. Soft antimicrobial agents: synthesis and activity of labile environmentally friendly long chain quaternary ammonium compounds // *Journal of Medicinal Chemistry* - 2003 - Т. 46. - № 19. - С. 4173-4181.

194. Garcia M. T., Ribosa I., Perez L., Manresa A., Comelles F. Aggregation behavior and antimicrobial activity of ester-functionalized imidazolium- and pyridinium-based ionic liquids in aqueous solution // *Langmuir*. - 2013 - Т. 29. - № 8. - С. 2536-2545.

195. Lai A., Leong N., Zheng D., Ford L., Nguyen T. H., Williams H. D., Benameur H., Scammells P. J., Porter C. J. H. Biocompatible Cationic Lipoamino Acids as Counterions for Oral Administration of API-Ionic Liquids // *Pharm Res*. - 2022 - Т. 39. - № 10. - С. 2405-2419.

196. Garcia M. T., Ribosa I., Perez L., Manresa A., Comelles F. Micellization and Antimicrobial Properties of Surface-Active Ionic Liquids Containing Cleavable Carbonate Linkages // *Langmuir*. - 2017 - Т. 33. - № 26. - С. 6511-6520.

197. Ford L., Tay E., Nguyen T. H., Williams H. D., Benameur H., Scammells P. J., Porter C. J. H. API ionic liquids: probing the effect of counterion structure on physical form and lipid solubility // *RSC Adv*. - 2020 - Т. 10. - № 22. - С. 12788-12799.

198. Williams H. D., Ford L., Lim S., Han S., Baumann J., Sullivan H., Vodak D., Igonin A., Benameur H., Pouton C. W., Scammells P. J., Porter C. J. H. Transformation of Biopharmaceutical Classification System Class I and III Drugs Into Ionic Liquids and Lipophilic Salts for Enhanced Developability Using Lipid Formulations // *Journal of Pharmaceutical Sciences* - 2018 - Т. 107. - № 1. - С. 203-216.

199. Tay E., Nguyen T. H., Ford L., Williams H. D., Benameur H., Scammells P. J., Porter C. J. H. Ionic Liquid Forms of the Antimalarial Lumefantrine in Combination with LFCS Type IIIB Lipid-Based Formulations Preferentially Increase Lipid Solubility, In Vitro Solubilization Behavior and In Vivo Exposure // *Pharmaceutics*. - 2019 - Т. 12. - № 1 - С. 17.

200. Uddin S., Islam M. R., Moshikur R. M., Wakabayashi R., Moniruzzaman M., Goto M. Modification with Conventional Surfactants to Improve a Lipid-Based Ionic-Liquid-Associated Transcutaneous Anticancer Vaccine // *Molecules*. - 2023 - Т. 28. - № 7 - С. 2969.

201. Cometta A., Baumgartner J. D., Glauser M. P. Polyclonal intravenous immunoglobulin for prevention and treatment of infections in critically ill patients // *Clin. Exp. Immunol*. - 1994 - Т. 97. - № 1. - С. 69—72.

202. Скала Л. З., Сидоренко С. В., Нехорошева А. Г., Резван С. П., Карп В. П. Практические аспекты современной клинической микробиологии /. - Москва: ТОО «Лабинформ», 1997.

203. Ahlstrom B., Edebo L. Hydrolysis of the soft amphiphilic antimicrobial agent tetradecyl betainate is retarded after binding to and killing Salmonella typhimurium // *Microbiology (Reading)*. - 1998 - Т. 144 (Pt 9). - С. 2497-2504.

204. Ahlstrom B., Thompson R. A., Edebo L. Loss of bactericidal capacity of long-chain quaternary ammonium compounds with protein at lowered temperature // *APMIS*. - 1999 - Т. 107. - № 6. - С. 606-614.

205. Bodor N., Kaminski J. J., Selk S. Soft drugs. 1. Labile quaternary ammonium salts as soft antimicrobials // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 1980 - Т. 23. - № 5. - С. 469-474.

206. Ahlstrom B., Chelminska-Bertilsson M., Thompson R. A., Edebo L. Long-chain alkanoylcholines, a new category of soft antimicrobial agents that are enzymatically degradable // *Antimicrob Agents Chemother*. - 1995 - Т. 39. - № 1. - С. 50-55.

207. Allen R. A., Jennings M. C., Mitchell M. A., Al-Khalifa S. E., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. Ester- and amide-containing multiQACs: Exploring multicationic soft antimicrobial agents // *Bioorg Med Chem Lett*. - 2017 - Т. 27. - № 10. - С. 2107-2112.

208. Brayton S. R., Toles Z. E. A., Sanchez C. A., Michaud M. E., Thierer L. M., Keller T. M., Risener C. J., Quave C. L., Wuest W. M., Minbiole K. P. C. Soft QPCs: Biscationic Quaternary Phosphonium Compounds as Soft Antimicrobial Agents // *ACS Infect Dis*. - 2023 - Т. 9. - № 4. - С. 943-951.

209. Loftsson T., Thorsteinsson T., Masson M. Hydrolysis kinetics and QSAR investigation of soft antimicrobial agents // *Journal of Pharmacy and Pharmacology* - 2005 - Т. 57. - № 6. - С. 721-727.

210. Kundu N., Banerjee P., Kundu S., Dutta R., Sarkar N. Sodium Chloride Triggered the Fusion of Vesicle Composed of Fatty Acid Modified Protic Ionic Liquid: A New Insight into the Membrane Fusion Monitored through Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy // *Journal of Physical Chemistry B.* - 2017 - Т. 121. - № 1. - С. 24-34.

211. Md Moshikur R., Chowdhury M. R., Fujisawa H., Wakabayashi R., Moniruzzaman M., Goto M. Design and Characterization of Fatty Acid-Based Amino Acid Ester as a New “Green” Hydrophobic Ionic Liquid for Drug Delivery // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2020 - Т. 8. - № 36. - С. 13660-13671.

212. Khan A., Gusain R., Sahai M., Khatri O. P. Fatty acids-derived protic ionic liquids as lubricant additive to synthetic lube base oil for enhancement of tribological properties // *Journal of Molecular Liquids*. - 2019 - Т. 293 - С. 111444.

213. Khatri P. K., M S. A., Thakre G. D., Jain S. L. Synthesis and tribological behavior of fatty acid constituted tetramethylguanidinium (TMG) ionic liquids for a steel/steel contact // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. - 2018 - Т. 91. - С. 208-217.

214. Gusain R., Dhingra S., Khatri O. P. Fatty-Acid-Constituted Halogen-Free Ionic Liquids as Renewable, Environmentally Friendly, and High-Performance Lubricant Additives // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2016 - Т. 55. - № 4. - С. 856-865.

215. Gusain R., Khatri O. P. Fatty acid ionic liquids as environmentally friendly lubricants for low friction and wear // *RSC Advances*. - 2016 - Т. 6. - № 5. - С. 3462-3469.

216. Fan M., Ma L., Zhang C., Wang Z., Ruan J., Han M., Ren Y., Zhang C., Yang D., Zhou F., Liu W. Biobased Green Lubricants: Physicochemical, Tribological and Toxicological Properties of Fatty Acid Ionic Liquids // *Tribology Transactions*. - 2017 - Т. 61. - № 2. - С. 195-206.

217. Rivera N., Blanco D., Viesca J. L., Fernández-González A., González R., Battez A. H. Tribological performance of three fatty acid anion-based ionic liquids (FAILs) used as lubricant additive // *Journal of Molecular Liquids*. - 2019 - Т. 296 - С. 111881.

218. Battez A. H., Rivera N., Blanco D., Oulego P., Viesca J. L., González R. Physicochemical, traction and tribofilm formation properties of three octanoate-, laurate- and palmitate-anion based ionic liquids // *Journal of Molecular Liquids*. - 2019 - Т. 284. - С. 639-646.

219. Sernaglia M., Blanco D., Hernández Battez A., González R., Fernández-González A., Bartolomé M. Two fatty acid anion-based ionic liquids - part II: Effectiveness as an additive to a polyol ester // *Journal of Molecular Liquids*. - 2020 - Т. 310 - С.113158.

220. Faes J., González R., Hernández Battez A., Blanco D., Fernández-González A., Viesca J. L. Friction, Wear and Corrosion Behavior of Environmentally-Friendly Fatty Acid Ionic Liquids // *Coatings*. - 2020 - Т. 11. - № 1 - С. 21.

221. Blanco D., Rivera N., Oulego P., Díaz M., González R., Battez A. H. Novel fatty acid anion-based ionic liquids: Contact angle, surface tension, polarity fraction and spreading parameter // *Journal of Molecular Liquids*. - 2019 - Т. 288 - С. 110995.

222. Jia H., Wang S., Xu Y., Wang T., Zhang L., Song J., Zhang X., Song L., Jia H., Yan H. Systematic investigation on the abnormal surface and interfacial activity of fatty acid ionic liquids // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. - 2022 - Т. 634 - С.127902.

223. Khan A., Sharma O. P., Khatri O. P. Ionic Liquids-Based Aqueous Lubricants: Emulsion Stability to Enhancement of Surface Wettability and Tribological Properties // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2020 - Т. 60. - № 1. - С. 333-342.

224. Parmentier D., Metz S. J., Kroon M. C. Tetraalkylammonium oleate and linoleate based ionic liquids: promising extractants for metal salts // *Green Chem.* - 2013 - Т. 15. - № 1. - С. 205-209.

225. Parmentier D., Vander Hoogerstraete T., Metz S. J., Binnemans K., Kroon M. C. Selective Extraction of Metals from Chloride Solutions with the Tetraoctylphosphonium Oleate Ionic Liquid // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2015 - Т. 54. - № 18. - С. 5149-5158.

226. Othman E. A., van der Ham A. G. J., Miedema H., Kersten S. R. A. Recovery of metals from spent lithium-ion batteries using ionic liquid [P8888][Oleate] // *Separation and Purification Technology*. - 2020 - Т. 252 - С. 117435.

227. Ali M. K., Moshikur R. M., Wakabayashi R., Moniruzzaman M., Kamiya N., Goto M. Biocompatible Ionic Liquid Surfactant-Based Microemulsion as a Potential Carrier for Sparingly Soluble Drugs // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2020 - Т. 8. - № 16. - С. 6263-6272.

228. Tahara Y., Morita K., Wakabayashi R., Kamiya N., Goto M. Biocompatible Ionic Liquid Enhances Transdermal Antigen Peptide Delivery and Preventive Vaccination Effect // *Mol Pharm*. - 2020 - Т. 17. - № 10. - С. 3845-3856.

229. Ali M. K., Moshikur R. M., Wakabayashi R., Tahara Y., Moniruzzaman M., Kamiya N., Goto M. Synthesis and characterization of choline-fatty-acid-based ionic liquids: A new biocompatible surfactant // *Journal of Colloid and Interface Science* - 2019 - Т. 551. - С. 72-80.

230. Xie Y., Xing H., Yang Q., Bao Z., Su B., Ren Q. Aqueous Biphasic System Containing Long Chain Anion-Functionalized Ionic Liquids for High-Performance Extraction // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. - 2015 - Т. 3. - № 12. - С. 3365-3372.

231. Saadeh S. M., Yasseen Z., Sharif F. A., Abu Shawish H. M. New room temperature ionic liquids with interesting ecotoxicological and antimicrobial properties // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2009 - Т. 72. - № 6. - С. 1805-1809.

232. Zhang Y., Zhao X., Yang Q., Zhang Z., Ren Q., Xing H. Long-Chain Carboxylate Ionic Liquids Combining High Solubility and Low Viscosity for Light Hydrocarbon Separations // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2017 - Т. 56. - № 25. - С. 7336-7344.

233. Uddin S., Chowdhury M. R., Wakabayashi R., Kamiya N., Moniruzzaman M., Goto M. Lipid based biocompatible ionic liquids: synthesis, characterization and biocompatibility evaluation // *Chem Commun (Camb)*. - 2020 - Т. 56. - № 89. - С. 13756-13759.

234. Uddin S., Islam M. R., Chowdhury M. R., Wakabayashi R., Kamiya N., Moniruzzaman M., Goto M. Lipid-Based Ionic-Liquid-Mediated Nanodispersions as Biocompatible Carriers for the Enhanced Transdermal Delivery of a Peptide Drug // *ACS Appl Bio Mater*. - 2021 - Т. 4. - № 8. - С. 6256-6267.

235. Zheng G., Ding T., Huang Y., Zheng L., Ren T. Fatty acid based phosphite ionic liquids as multifunctional lubricant additives in mineral oil and refined vegetable oil // *Tribology International*. - 2018 - Т. 123. - С. 316-324.

236. Docherty K. M., Kulpa J. C. F. Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2005 - Т. 7. - № 4.

237. Pernak J., Syguda A., Mirska I., Pernak A., Nawrot J., Pradzynska A., Griffin S. T., Rogers R. D. Choline-derivative-based ionic liquids // *Chemistry*. - 2007 - Т. 13. - № 24. - С. 6817-6827.

238. Dipeolu O., Green E., Stephens G. Effects of water-miscible ionic liquids on cell growth and nitro reduction using Clostridium sporogenes // *Green Chemistry*. - 2009 - Т. 11. - № 3. - С. 397-401.

239. Hough-Troutman W. L., Smiglak M., Griffin S., Matthew Reichert W., Mirska I., Jodynis-Liebert J., Adamska T., Nawrot J., Stasiewicz M., Rogers R. D., Pernak J. Ionic liquids with dual biological function: sweet and anti-microbial, hydrophobic quaternary ammonium-based salts // *New J. Chem.* - 2009 - Т. 33. - № 1. - С. 26-33.

240. Papaiconomou N., Estager J., Traore Y., Bauduin P., Bas C., Legeai S., Viboud S., Draye M. Synthesis, Physicochemical Properties, and Toxicity Data of New Hydrophobic Ionic Liquids Containing Dimethylpyridinium and Trimethylpyridinium Cations // *Journal of Chemical & Engineering Data*. - 2010 - Т. 55. - № 5. - С. 1971-1979.

241. Iwai N., Nakayama K., Kitazume T. Antibacterial activities of imidazolium, pyrrolidinium and piperidinium salts // *Bioorg Med Chem Lett*. - 2011 - Т. 21. - № 6. - С. 1728-1730.

242. Pretti C., Renzi M., Focardi S. E., Giovani A., Monni G., Melai B., Rajamani S., Chiappe C. Acute toxicity and biodegradability of N-alkyl-N-methylmorpholinium and N-alkyl-DABCO based ionic liquids // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2011 - Т. 74. - № 4. - С. 748-753.

243. Wang H., Malhotra S. V., Francis A. J. Toxicity of various anions associated with methoxyethyl methyl imidazolium-based ionic liquids on Clostridium sp // *Chemosphere*. - 2011 - Т. 82. - № 11. - С. 1597-1603.

244. Ventura S. P., Marques C. S., Rosatella A. A., Afonso C. A., Goncalves F., Coutinho J. A. Toxicity assessment of various ionic liquid families towards Vibrio fischeri marine bacteria // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2012 - Т. 76. - № 2. - С. 162-168.

245. Ventura S. P., de Barros R. L., Sintra T., Soares C. M., Lima A. S., Coutinho J. A. Simple screening method to identify toxic/non-toxic ionic liquids: agar diffusion test adaptation // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2012 - Т. 83. - С. 55-62.

246. Anvari S., Hajfarajollah H., Mokhtarani B., Enayati M., Sharifi A., Mirzaei M. Antibacterial and anti-adhesive properties of ionic liquids with various cationic and anionic heads toward pathogenic bacteria // *Journal of Molecular Liquids*. - 2016 - Т. 221. - С. 685-690.

247. Yu J., Zhang S., Dai Y., Lu X., Lei Q., Fang W. Antimicrobial activity and cytotoxicity of piperazinium- and guanidinium-based ionic liquids // *Journal of Hazardous Materials*. - 2016 - Т. 307. - С. 73-81.

248. Lovejoy K. S., Davis L. E., McClellan L. M., Lillo A. M., Welsh J. D., Schmidt E. N., Sanders C. K., Lou A. J., Fox D. T., Koppisch A. T., Del Sesto R. E. Evaluation of ionic liquids on phototrophic microbes and their use in biofuel extraction and isolation // *Journal of Applied Phycology*. - 2012 - Т. 25. - № 4. - С. 973-981.

249. Łuczak J., Jungnickel C., Łącka I., Stolte S., Hupka J. Antimicrobial and surface activity of 1-alkyl-3-methylimidazolium derivatives // *Green Chemistry*. - 2010 - Т. 12. - № 4. - С. 593-601.

250. Santos A. G., Ribeiro B. D., Alviano D. S., Coelho M. A. Z. Toxicity of ionic liquids toward microorganisms interesting to the food industry // *RSC Adv.* - 2014 - Т. 4. - № 70. - С. 37157-37163.

251. Simmons C. W., Reddy A. P., Vandergheynst J. S., Simmons B. A., Singer S. W. Bacillus coagulans tolerance to 1-ethyl-3-methylimidazolium-based ionic liquids in aqueous and solid-state thermophilic culture // *Biotechnol Prog*. - 2014 - Т. 30. - № 2. - С. 311-316.

252. Hajfarajollah H., Mokhtarani B., sharifi A., Mirzaei M., Afaghi A. Toxicity of various kinds of ionic liquids towards the cell growth and end product formation of the probiotic strain, Propionibacterium freudenreichii // *RSC Adv.* - 2014 - Т. 4. - № 25. - С. 13153-13160.

253. Zhang C., Malhotra S. V., Francis A. J. Toxicity of ionic liquids to Clostridium sp. and effects on uranium biosorption // *Journal of Hazardous Materials*. - 2014 - Т. 264. - С. 246-253.

254. Ouellet M., Datta S., Dibble D. C., Tamrakar P. R., Benke P. I., Li C., Singh S., Sale K. L., Adams P. D., Keasling J. D., Simmons B. A., Holmes B. M., Mukhopadhyay A. Impact of ionic liquid pretreated plant biomass on Saccharomyces cerevisiae growth and biofuel production // *Green Chemistry*. - 2011 - Т. 13. - № 10. - С. 2743-2749.

255. Mehmood N., Husson E., Jacquard C., Wewetzer S., Buchs J., Sarazin C., Gosselin I. Impact of two ionic liquids, 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate and 1-ethyl-3-methylimidazolium methylphosphonate, on Saccharomyces cerevisiae: metabolic, physiologic, and morphological investigations // *Biotechnol Biofuels*. - 2015 - Т. 8. - С. 17.

256. Shih S. C., Gach P. C., Sustarich J., Simmons B. A., Adams P. D., Singh S., Singh A. K. A droplet-to-digital (D2D) microfluidic device for single cell assays // *Lab Chip*. - 2015 - Т. 15. - № 1. - С. 225-236.

257. Pernak J., Borucka N., Walkiewicz F., Markiewicz B., Fochtman P., Stolte S., Steudte S., Stepnowski P. Synthesis, toxicity, biodegradability and physicochemical properties of 4-benzyl-4-methylmorpholinium-based ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2011 - Т. 13. - № 10. - С. 2901-2910.

258. Cole M. R., Li M., El-Zahab B., Janes M. E., Hayes D., Warner I. M. Design, synthesis, and biological evaluation of beta-lactam antibiotic-based imidazolium- and pyridinium-type ionic liquids // *Chem Biol Drug Des*. - 2011 - Т. 78. - № 1. - С. 33-41.

259. Bergamo V. Z., Donato R. K., Dalla Lana D. F., Donato K. J., Ortega G. G., Schrekker H. S., Fuentefria A. M. Imidazolium salts as antifungal agents: strong antibiofilm activity against multidrug-resistant Candida tropicalis isolates // *Lett Appl Microbiol*. - 2015 - Т. 60. - № 1. - С. 66-71.

260. Carson L., Chau P. K. W., Earle M. J., Gilea M. A., Gilmore B. F., Gorman S. P., McCann M. T., Seddon K. R. Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2009 - Т. 11. - № 4. - С. 492-497.

261. Venkata Nancharaiah Y., Reddy G. K., Lalithamanasa P., Venugopalan V. P. The ionic liquid 1-alkyl-3-methylimidazolium demonstrates comparable antimicrobial and antibiofilm behavior to a cationic surfactant // *Biofouling*. - 2012 - Т. 28. - № 10. - С. 1141-1149.

262. Walkiewicz F., Materna K., Kropacz A., Michalczyk A., Gwiazdowski R., Praczyk T., Pernak J. Multifunctional long-alkyl-chain quaternary ammonium azolate based ionic liquids // *New Journal of Chemistry*. - 2010 - Т. 34. - № 10. - С. 2281.

263. Ismail Hossain M., El-Harbawi M., Noaman Y. A., Bustam M. A., Alitheen N. B., Affandi N. A., Hefter G., Yin C. Y. Synthesis and anti-microbial activity of hydroxylammonium ionic liquids // *Chemosphere*. - 2011 - Т. 84. - № 1. - С. 101-104.

264. O'Toole G. A., Wathier M., Zegans M. E., Shanks R. M., Kowalski R., Grinstaff M. W. Diphosphonium ionic liquids as broad-spectrum antimicrobial agents // *Cornea*. - 2012 - Т. 31. - № 7. - С. 810-816.

265. Brunel F., Lautard C., Garzino F., Giorgio S., Raimundo J. M., Bolla J. M., Camplo M. Antibacterial activities of fluorescent nano assembled triphenylamine phosphonium ionic liquids // *Bioorg Med Chem Lett*. - 2016 - Т. 26. - № 15. - С. 3770-3773.

266. Luo Y., Wang Q., Lu Q., Mu Q., Mao D. An Ionic Liquid Facilitates the Proliferation of Antibiotic Resistance Genes Mediated by Class I Integrons // *Environmental Science & Technology Letters*. - 2014 - Т. 1. - № 5. - С. 266-270.

267. Alves P. C., Hartmann D. O., Nunez O., Martins I., Gomes T. L., Garcia H., Galceran M. T., Hampson R., Becker J. D., Silva Pereira C. Transcriptomic and metabolomic profiling of ionic liquid stimuli unveils enhanced secondary metabolism in Aspergillus nidulans // *BMC Genomics*. - 2016 - Т. 17. - С. 284.

268. Jeong S., Ha S. H., Han S.-H., Lim M.-C., Kim S. M., Kim Y.-R., Koo Y.-M., So J.-S., Jeon T.-J. Elucidation of molecular interactions between lipid membranes and ionic liquids using model cell membranes // *Soft Matter*. - 2012 - Т. 8. - № 20. - С. 5501-5506.

269. Huang R. T. W., Peng K. C., Shih H. N., Lin G. H., Chang T. F., Hsu S. J., Hsu T. S. T., Lin I. J. B. Antimicrobial properties of ethoxyether-functionalized imidazolium salts // *Soft Matter*. - 2011 - Т. 7. - № 18. - С. 8392-8400.

270. Jing C., Mu L., Ren T., Li B., Chen S., Nan W. Effect of 1-Octyl-3-methylimidazolium Chloride on Cell Replication and Membrane Permeability of Escherichia coli DH5α // *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. - 2014 - Т. 93. - № 1. - С. 60-63.

271. Petkovic M., Hartmann D. O., Adamová G., Seddon K. R., Rebelo L. P. N., Pereira C. S. Unravelling the mechanism of toxicity of alkyltributylphosphonium chlorides in Aspergillus nidulans conidia // *New J. Chem.* - 2012 - Т. 36. - № 1. - С. 56-63.

272. Mester P., Wagner M., Rossmanith P. Antimicrobial effects of short chained imidazolium-based ionic liquids—Influence of anion chaotropicity // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. - 2015 - Т. 111. - С. 96-101.

273. Bica K., Cooke L. R., Nugent P., Rijksen C., Rogers R. D. Toxic on purpose: ionic liquid fungicides as combinatorial crop protecting agents // *Green Chemistry*. - 2011 - Т. 13. - № 9. - С. 2344-2346.

274. Foksowicz-Flaczyk J., Walentowska J. Antifungal activity of ionic liquid applied to linen fabric // *International Biodeterioration & Biodegradation*. - 2013 - Т. 84. - С. 412-415.

275. Anna K., Agnieszka W.-R., Kazimierz P. Antifungal Activity of Paper Modified with Ionic Liquids // *FIBRES & TEXTILESin Eastern Europe*. - 2015 - Т. 4. - № 112. - С. 134–137.

276. Seter M., Thomson M. J., Stoimenovski J., MacFarlane D. R., Forsyth M. Dual active ionic liquids and organic salts for inhibition of microbially influenced corrosion // *Chem Commun (Camb)*. - 2012 - Т. 48. - № 48. - С. 5983-5985.

277. Gindri I. M., Palmer K. L., Siddiqui D. A., Aghyarian S., Frizzo C. P., Martins M. A. P., Rodrigues D. C. Evaluation of mammalian and bacterial cell activity on titanium surface coated with dicationic imidazolium-based ionic liquids // *RSC Advances*. - 2016 - Т. 6. - № 43. - С. 36475-36483.

278. Ye Q., Gao T., Wan F., Yu B., Pei X., Zhou F., Xue Q. Grafting poly(ionic liquid) brushes for anti-bacterial and anti-biofouling applications // *Journal of Materials Chemistry*. - 2012 - Т. 22. - № 26. - С. 13123.

279. Joubert F., Yeo R. P., Sharples G. J., Musa O. M., Hodgson D. R., Cameron N. R. Preparation of an Antibacterial Poly(ionic liquid) Graft Copolymer of Hydroxyethyl Cellulose // *Biomacromolecules*. - 2015 - Т. 16. - № 12. - С. 3970-3979.

280. Majewski P., Pernak A., Grzymislawski M., Iwanik K., Pernak J. Ionic liquids in embalming and tissue preservation. Can traditional formalin-fixation be replaced safely? // *Acta Histochem*. - 2003 - Т. 105. - № 2. - С. 135-142.

281. Pernak A., Iwanik K., Majewski P., Grzymislawski M., Pernak J. Ionic liquids as an alternative to formalin in histopathological diagnosis // *Acta Histochem*. - 2005 - Т. 107. - № 2. - С. 149-156.

282. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays //Journal of immunological methods. - 1983 - Т. 65. - № 1-2. - С. 55-63.

283. McLaughlin M., Earle M. J., Gîlea M. A., Gilmore B. F., Gorman S. P., Seddon K. R. Cytotoxicity of 1-alkylquinolinium bromide ionic liquids in murine fibroblast NIH 3T3 cells // *Green Chemistry*. - 2011 - Т. 13. - № 10. - С. 2794.

284. Egorova K. S., Seitkalieva M. M., Posvyatenko A. V., Ananikov V. P. An unexpected increase of toxicity of amino acid-containing ionic liquids // *Toxicology Research*. - 2015 - Т. 4. - № 1. - С. 152-159.

285. Li X. Y., Jing C. Q., Lei W. L., Li J., Wang J. J. Apoptosis caused by imidazolium-based ionic liquids in PC12 cells // *Ecotoxicol Environ Saf.* - 2012 - Т. 83. - С. 102-107.

286. Li X. Y., Jing C. Q., Zang X. Y., Yang S., Wang J. J. Toxic cytological alteration and mitochondrial dysfunction in PC12 cells induced by 1-octyl-3-methylimidazolium chloride // *Toxicol In Vitro.* - 2012 - Т. 26. - № 7. - С. 1087-1092.

287. Malhotra S. V., Kumar V., Velez C., Zayas B. Imidazolium-derived ionic salts induce inhibition of cancerous cell growth through apoptosis // *Med. Chem. Commun.* - 2014 - Т. 5. - № 9. - С. 1404-1409.

288. Wang X., Ohlin C. A., Lu Q., Fei Z., Hu J., Dyson P. J. Cytotoxicity of ionic liquids and precursor compounds towards human cell line HeLa // *Green Chemistry*. - 2007 - Т. 9. - № 11. - С. 1191.

289. Li X., Ma J., Wang J. Cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis in HepG2 cells induced by ionic liquid 1-methyl-3-octylimidazolium bromide // *Ecotoxicol Environ Saf.* - 2015 - Т. 120. - С. 342-348.

290. García-Lorenzo A., Tojo E., Tojo J., Teijeira M., Rodríguez-Berrocal F. J., González M. P., Martínez-Zorzano V. S. Cytotoxicity of selected imidazolium-derived ionic liquids in the human Caco-2 cell line. Sub-structural toxicological interpretation through a QSAR study // *Green Chemistry*. - 2008 - Т. 10. - № 5. - С. 508.

291. Torrecilla J. S., Garcia J., Rojo E., Rodriguez F. Estimation of toxicity of ionic liquids in Leukemia Rat Cell Line and Acetylcholinesterase enzyme by principal component analysis, neural networks and multiple lineal regressions // *Journal of Hazardous Materials*. - 2009 - Т. 164. - № 1. - С. 182-194.

292. Fatemi M. H., Izadiyan P. Cytotoxicity estimation of ionic liquids based on their effective structural features // *Chemosphere*. - 2011 - Т. 84. - № 5. - С. 553-563.

293. Paternò A., D'Anna F., Musumarra G., Noto R., Scirè S. A multivariate insight into ionic liquids toxicities // *RSC Adv.* - 2014 - Т. 4. - № 46. - С. 23985-24000.

294. Sosnowska A., Barycki M., Zaborowska M., Rybinska A., Puzyn T. Towards designing environmentally safe ionic liquids: the influence of the cation structure // *Green Chem.* - 2014 - Т. 16. - № 11. - С. 4749-4757.

295. de Melo E. B. A structure-activity relationship study of the toxicity of ionic liquids using an adapted Ferreira-Kiralj hydrophobicity parameter // *Phys Chem Chem Phys*. - 2015 - Т. 17. - № 6. - С. 4516-4523.

296. Kumar V., Malhotra S. V. Study on the potential anti-cancer activity of phosphonium and ammonium-based ionic liquids // *Bioorg Med Chem Lett*. - 2009 - Т. 19. - № 16. - С. 4643-4646.

297. Malhotra S. V., Kumar V. A profile of the in vitro anti-tumor activity of imidazolium-based ionic liquids // *Bioorg Med Chem Lett*. - 2010 - Т. 20. - № 2. - С. 581-585.

298. Egorova K. S., Seitkalieva M. M., Posvyatenko A. V., Khrustalev V. N., Ananikov V. P. Cytotoxic Activity of Salicylic Acid-Containing Drug Models with Ionic and Covalent Binding // *ACS Med Chem Lett*. - 2015 - Т. 6. - № 11. - С. 1099-1104.

299. Ranke J., Muller A., Bottin-Weber U., Stock F., Stolte S., Arning J., Stormann R., Jastorff B. Lipophilicity parameters for ionic liquid cations and their correlation to in vitro cytotoxicity // *Ecotoxicol Environ Saf.* - 2007 - Т. 67. - № 3. - С. 430-438.

300. Stolte S., Arning J., Bottin-Weber U., Müller A., Pitner W.-R., Welz-Biermann U., Jastorff B., Ranke J. Effects of different head groups and functionalised side chains on the cytotoxicity of ionic liquids // *Green Chem.* - 2007 - Т. 9. - № 7. - С. 760-767.

301. Samori C., Malferrari D., Valbonesi P., Montecavalli A., Moretti F., Galletti P., Sartor G., Tagliavini E., Fabbri E., Pasteris A. Introduction of oxygenated side chain into imidazolium ionic liquids: evaluation of the effects at different biological organization levels // *Ecotoxicol Environ Saf.* - 2010 - Т. 73. - № 6. - С. 1456-1464.

302. Gal N., Malferrari D., Kolusheva S., Galletti P., Tagliavini E., Jelinek R. Membrane interactions of ionic liquids: possible determinants for biological activity and toxicity // *Biochim Biophys Acta*. - 2012 - Т. 1818. - № 12. - С. 2967-2974.

303. Jing B., Lan N., Qiu J., Zhu Y. Interaction of Ionic Liquids with a Lipid Bilayer: A Biophysical Study of Ionic Liquid Cytotoxicity // *Journal of Physical Chemistry B*. - 2016 - Т. 120. - № 10. - С. 2781-2789.

304. Benedetto A., Ballone P. Room temperature ionic liquids interacting with bio-molecules: an overview of experimental and computational studies // *Philosophical Magazine*. - 2015 - Т. 96. - № 7-9. - С. 870-894.

305. Anastas P.T., Warner J. C. Green Chemistry: Theory and Practice /: Oxford University Press, 2000.

306. Sanderson K. Chemistry: It's not easy being green // *Nature*. - 2011 - Т. 469. - № 7328. - С. 18-20.

307. Jordan A., Gathergood N. Biodegradation of ionic liquids--a critical review // *Chem Soc Rev*. - 2015 - Т. 44. - № 22. - С. 8200-8237.

308. Coleman D., Gathergood N. Biodegradation studies of ionic liquids // *Chem Soc Rev*. - 2010 - Т. 39. - № 2. - С. 600-637.

309. Stolte S., Steudte S., Igartua A., Stepnowski P. The Biodegradation of Ionic Liquids - the View from a Chemical Structure Perspective // *Current Organic Chemistry*. - 2011 - Т. 15. - № 12. - С. 1946-1973.

310. Guideline. Performance-Based Test. "OECD guideline for the testing of chemicals." // *The Hershberger* -2001 - Т. 601 -С. 858.

311. Jordan A., Gathergood N. Biodegradation of ionic liquids--a critical review // *Chem Soc Rev*. - 2015 - Т. 44. - № 22. - С. 8200-8237.

312. Boethling R. S., Sommer E., DiFiore D. Designing small molecules for biodegradability // *Chem Rev*. - 2007 - Т. 107. - № 6. - С. 2207-2227.

313. Gendaszewska D., Liwarska-Bizukojc E. Comparison of imidazolium ionic liquids and traditional organic solvents: effect on activated sludge processes // *Water Sci Technol*. - 2013 - Т. 68. - № 12. - С. 2654-2660.

314. Markiewicz M., Piszora M., Caicedo N., Jungnickel C., Stolte S. Toxicity of ionic liquid cations and anions towards activated sewage sludge organisms from different sources -- consequences for biodegradation testing and wastewater treatment plant operation // *Water Res*. - 2013 - Т. 47. - № 9. - С. 2921-2928.

315. Cho C. W., Pham T. P. T., Kim S., Song M. H., Chung Y. J., Yun Y. S. Three degradation pathways of 1-octyl-3-methylimidazolium cation by activated sludge from wastewater treatment process // *Water Res*. - 2016 - Т. 90. - С. 294-300.

316. Quijano G., Couvert A., Amrane A., Darracq G., Couriol C., Le Cloirec P., Paquin L., Carrié D. Toxicity and biodegradability of ionic liquids: New perspectives towards whole-cell biotechnological applications // *Chemical Engineering Journal*. - 2011 - Т. 174. - № 1. - С. 27-32.

317. Gathergood N., Garcia M. T., Scammells P. J. Biodegradable ionic liquids: Part I. Concept, preliminary targets and evaluation // *Green Chemistry*. - 2004 - Т. 6. - № 3. - С. 166.

318. Garcia M. T., Gathergood N., Scammells P. J. Biodegradable ionic liquids : Part II. Effect of the anion and toxicology // *Green Chemistry*. - 2005 - Т. 7. - № 1. - С. 9.

319. Gathergood N., Scammells P. J., Garcia M. T. Biodegradable ionic liquids : Part III. The first readily biodegradable ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2006 - Т. 8. - № 2. - С.156.

320. Docherty K. M., Aiello S. W., Buehler B. K., Jones S. E., Szymczyna B. R., Walker K. A. Ionic liquid biodegradability depends on specific wastewater microbial consortia // *Chemosphere*. - 2015 - Т. 136. - С. 160-166.

321. Liwarska-Bizukojc E., Maton C., Stevens C. V. Biodegradation of imidazolium ionic liquids by activated sludge microorganisms // *Biodegradation*. - 2015 - Т. 26. - № 6. - С. 453-463.

322. Stolte S., Abdulkarim S., Arning J., Blomeyer-Nienstedt A.-K., Bottin-Weber U., Matzke M., Ranke J., Jastorff B., Thöming J. Primary biodegradation of ionic liquid cations, identification of degradation products of 1-methyl-3-octylimidazolium chloride and electrochemical wastewater treatment of poorly biodegradable compounds // *Green Chem.* - 2008 - Т. 10. - № 2. - С. 214-224.

323. Steudte S., Bemowsky S., Mahrova M., Bottin-Weber U., Tojo-Suarez E., Stepnowski P., Stolte S. Toxicity and biodegradability of dicationic ionic liquids // *RSC Advances*. - 2014 - Т. 4. - № 10. - С. 5198.

324. Deng Y., Besse-Hoggan P., Sancelme M., Delort A. M., Husson P., Gomes M. F. Influence of oxygen functionalities on the environmental impact of imidazolium based ionic liquids // *Journal of Hazardous Materials*. - 2011 - Т. 198. - С. 165-174.

325. Petkovic M., Ferguson J. L., Gunaratne H. Q. N., Ferreira R., Leitão M. C., Seddon K. R., Rebelo L. P. N., Pereira C. S. Novel biocompatible cholinium-based ionic liquids—toxicity and biodegradability // *Green Chemistry*. - 2010 - Т. 12. - № 4. - С. 643.

326. Neumann J., Cho C.-W., Steudte S., Köser J., Uerdingen M., Thöming J., Stolte S. Biodegradability of fluoroorganic and cyano-based ionic liquid anions under aerobic and anaerobic conditions // *Green Chem.* - 2012 - Т. 14. - № 2. - С. 410-418.

327. Neumann J., Pawlik M., Bryniok D., Thoming J., Stolte S. Biodegradation potential of cyano-based ionic liquid anions in a culture of Cupriavidus spp. and their in vitro enzymatic hydrolysis by nitrile hydratase // *Environ Sci Pollut Res Int*. - 2014 - Т. 21. - № 16. - С. 9495-9505.

328. Morrissey S., Pegot B., Coleman D., Garcia M. T., Ferguson D., Quilty B., Gathergood N. Biodegradable, non-bactericidal oxygen-functionalised imidazolium esters: A step towards 'greener' ionic liquids // *Green Chemistry*. - 2009 - Т. 11. - № 4. - С. 475.

329. Neumann J., Steudte S., Cho C.-W., Thöming J., Stolte S. Biodegradability of 27 pyrrolidinium, morpholinium, piperidinium, imidazolium and pyridinium ionic liquid cations under aerobic conditions // *Green Chem.* - 2014 - Т. 16. - № 4. - С. 2174-2184.

330. Kroon M. C., Buijs W., Peters C. J., Witkamp G.-J. Decomposition of ionic liquids in electrochemical processing // *Green Chem.* - 2006 - Т. 8. - № 3. - С. 241-245.

331. Haerens K., Matthijs E., Binnemans K., Van der Bruggen B. Electrochemical decomposition of choline chloride based ionic liquid analogues // *Green Chemistry*. - 2009 - Т. 11. - № 9. - С. 1357.

332. Czerwicka M., Stolte S., Muller A., Siedlecka E. M., Golebiowski M., Kumirska J., Stepnowski P. Identification of ionic liquid breakdown products in an advanced oxidation system // *Journal of Hazardous Materials*. - 2009 - Т. 171. - № 1-3. - С. 478-483.

333. Li X., Zhao J., Li Q., Wang L., Tsang S. C. Ultrasonic chemical oxidative degradations of 1,3-dialkylimidazolium ionic liquids and their mechanistic elucidations // *Dalton Trans*. - 2007 - № 19. - С. 1875-1880.

334. Zhou H., Lv P., Shen Y., Wang J., Fan J. Identification of degradation products of ionic liquids in an ultrasound assisted zero-valent iron activated carbon micro-electrolysis system and their degradation mechanism // *Water Res*. - 2013 - Т. 47. - № 10. - С. 3514-3522.

335. Zhou H., Shen Y., Lv P., Wang J., Li P. Degradation pathway and kinetics of 1-alkyl-3-methylimidazolium bromides oxidation in an ultrasonic nanoscale zero-valent iron/hydrogen peroxide system // *Journal of Hazardous Materials*. - 2015 - Т. 284. - С. 241-252.

336. Pernak J., Branicka M. Synthesis and Aqueous Ozonation of Some Pyridinium Salts with Alkoxymethyl and Alkylthiomethyl Hydrophobic Groups // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2004 - Т. 43. - № 9. - С. 1966-1974.

337. Munoz M., Domínguez C. M., de Pedro Z. M., Quintanilla A., Casas J. A., Ventura S. P. M., Coutinho J. A. P. Role of the chemical structure of ionic liquids in their ecotoxicity and reactivity towards Fenton oxidation // *Separation and Purification Technology*. - 2015 - Т. 150. - С. 252-256.

338. Munoz M., Domínguez C. M., de Pedro Z. M., Quintanilla A., Casas J. A., Rodriguez J. J. Ionic liquids breakdown by Fenton oxidation // *Catalysis Today*. - 2015 - Т. 240. - С. 16-21.

339. Chen L., Mullen G. E., Le Roch M., Cassity C. G., Gouault N., Fadamiro H. Y., Barletta R. E., O'Brien R. A., Sykora R. E., Stenson A. C., West K. N., Horne H. E., Hendrich J. M., Xiang K. R., Davis J. H., Jr. On the formation of a protic ionic liquid in nature // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2014 - Т. 53. - № 44. - С. 11762-11765.

340. Matzke M., Stolte S., Thiele K., Juffernholz T., Arning J., Ranke J., Welz-Biermann U., Jastorff B. The influence of anion species on the toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids observed in an (eco)toxicological test battery // *Green Chemistry*. - 2007 - Т. 9. - № 11. - С. 1198.

341. Steudte S., Stepnowski P., Cho C. W., Thoming J., Stolte S. (Eco)toxicity of fluoro-organic and cyano-based ionic liquid anions // *Chem Commun (Camb)*. - 2012 - Т. 48. - № 75. - С. 9382-9384.

342. Ventura S. P., Goncalves A. M., Goncalves F., Coutinho J. A. Assessing the toxicity on [C3mim][Tf2N] to aquatic organisms of different trophic levels // *Aquat Toxicol*. - 2010 - Т. 96. - № 4. - С. 290-297.

343. Ventura S. P., e Silva F. A., Goncalves A. M., Pereira J. L., Goncalves F., Coutinho J. A. Ecotoxicity analysis of cholinium-based ionic liquids to Vibrio fischeri marine bacteria // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2014 - Т. 102. - С. 48-54.

344. Yoo B., Shah J. K., Zhu Y., Maginn E. J. Amphiphilic interactions of ionic liquids with lipid biomembranes: a molecular simulation study // *Soft Matter*. - 2014 - Т. 10. - № 43. - С. 8641-8651.

345. Losada-Perez P., Khorshid M., Renner F. U. Interactions of Aqueous Imidazolium-Based Ionic Liquid Mixtures with Solid-Supported Phospholipid Vesicles // *PLoS One*. - 2016 - Т. 11. - № 9. - С. e0163518.

346. Belchior D. C. V., Sintra T. E., Carvalho P. J., Soromenho M. R. C., Esperanca J., Ventura S. P. M., Rogers R. D., Coutinho J. A. P., Freire M. G. Odd-even effect on the formation of aqueous biphasic systems formed by 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids and salts // *Journal of Chemical Physics*. - 2018 - Т. 148. - № 19. - С.193842.

347. Drozd I. // *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 1978- Т.4. - С. 814-871

348. Carson L., Chau P. K. W., Earle M. J., Gilea M. A., Gilmore B. F., Gorman S. P., McCann M. T., Seddon K. R. Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids // *Green Chem.* - 2009 - Т. 11. - № 4. - С. 492-497.

349. Siopa F., Figueiredo T., Frade R. F. M., Neto I., Meirinhos A., Reis C. P., Sobral R. G., Afonso C. A. M., Rijo P. Choline-Based Ionic Liquids: Improvement of Antimicrobial Activity // *ChemistrySelect*. - 2016 - Т. 1. - № 18. - С. 5909-5916.

350. Gooseman N. E., O'Hagan D., Peach M. J., Slawin A. M., Tozer D. J., Young R. J. An electrostatic gauche effect in beta-fluoro- and beta-hydroxy-N-ethylpyridinium cations // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2007 - Т. 46. - № 31. - С. 5904-5908.

351. Pasha M. A., Manjula K. Simple and Efficient Method for the Synthesis of δ-Chloroesters from Tetrahydrofuran and Acyl Chlorides in the Presence of Catalytic Iodine // *Synthetic Communications*. - 2007 - Т. 37. - № 6. - С. 927-932.

352. Groom C. R., Bruno I. J., Lightfoot M. P., Ward S. C. The Cambridge Structural Database // *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater*. - 2016 - Т. 72. - № Pt 2. - С. 171-179.

353. Mielecki M., Lesyng B. Cinnamic Acid Derivatives as Inhibitors of Oncogenic Protein Kinases--Structure, Mechanisms and Biomedical Effects // *Curr Med Chem*. - 2016 - Т. 23. - № 10. - С. 954-982.

354. Yang N. J., Hinner M. J. Site-Specific Protein Labeling. Methods in Molecular Biology,. // в кн. - New York: Humana Press, 2015 - С. 29-53.

355. E A. W. L., Christina C. L. L. PURIFICATION OF LABORATORY CHEMICALS /: Elsevier Science, 2003.

356. Bannwarth C., Ehlert S., Grimme S. GFN2-xTB-An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions // *Journal of Chemical Theory and Computation* - 2019 - Т. 15. - № 3. - С. 1652-1671.

357. Ehlert S., Stahn M., Spicher S., Grimme S. Robust and Efficient Implicit Solvation Model for Fast Semiempirical Methods // *Journal of Chemical Theory and Computation* - 2021 - Т. 17. - № 7. - С. 4250-4261.

358. Bannwarth C., Caldeweyher E., Ehlert S., Hansen A., Pracht P., Seibert J., Spicher S., Grimme S. Extended tight-binding quantum chemistry methods // *WIREs Computational Molecular Science*. - 2020 - Т. 11. - № 2.

359. Spicher S., Grimme S. Robust Atomistic Modeling of Materials, Organometallic, and Biochemical Systems // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2020 - Т. 59. - № 36. - С. 15665-15673.

360. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD: visual molecular dynamics // *Journal of Molecular Graphics* - 1996 - Т. 14. - № 1. - С. 33-38, 27-38.

361. Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // *Phys Rev Lett*. - 1996 - Т. 77. - № 18. - С. 3865-3868.

362. Adamo C., Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model // *The Journal of Chemical Physics*. - 1999 - Т. 110. - № 13. - С. 6158-6170.

363. Ernzerhof M., Scuseria G. E. Assessment of the Perdew–Burke–Ernzerhof exchange-correlation functional // *The Journal of Chemical Physics*. - 1999 - Т. 110. - № 11. - С. 5029-5036.

364. Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules // *The Journal of Chemical Physics*. - 1972 - Т. 56. - № 5. - С. 2257-2261.

365. McLean A. D., Chandler G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18 // *The Journal of Chemical Physics*. - 1980 - Т. 72. - № 10. - С. 5639-5648.

366. Krishnan R., Binkley J. S., Seeger R., Pople J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions // *The Journal of Chemical Physics*. - 1980 - Т. 72. - № 1. - С. 650-654.

367. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // *Journal of Chemical Physics*. - 2010 - Т. 132. - № 15. - С. 154104.

368. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory // *Journal of Computational Chemistry* - 2011 - Т. 32. - № 7. - С. 1456-1465.

369. Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model // *Journal of Computational Chemistry* - 2003 - Т. 24. - № 6. - С. 669-681.

370. Barone V., Cossi M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model // *The Journal of Physical Chemistry A*. - 1998 - Т. 102. - № 11. - С. 1995-2001.

371. Frisch M., Clemente F. MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G // *Scalmani,* V. Barone, B. Mennucci, GA Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, HP Hratchian, AF Izmaylov, J. Bloino and G. Zhe //*Gaussian* - Т. 9.

372. Dennington R., Keith T. A., Millam J. M. GaussView, version 6.0. 16 // *Semichem Inc Shawnee Mission KS*. - 2016.

373. Legault C. CYLview, 1.0 b, Université de Sherbrooke // *Sherbrooke, QC: http://www. cylview. org*. - 2009.

374. 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.

375. 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,-T.352- C. 118673.

376. 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- T. 367-Ч. A - C. 120450.

377. 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

378. 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- T. 410- C. 125483

379. 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-C. e202402580