

УДК 547-32, 547.295.9

СТЕАРИН КАК СУБСТРАТ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ

© 2023 г. М. М. Сейткалиева^{1,*}, А. В. Вавина¹, Е. Н. Струкова²

Представлено академиком РАН В.П. Ананиковым 06.03.2023 г.

Поступило 23.03.2023 г.

После доработки 18.05.2023 г.

Принято к публикации 24.05.2023 г.

Впервые показана принципиальная возможность использования широко доступного стеарина для получения ионных жидкостей (ИЖ) жирного ряда. Были получены новые амфифильные ИЖ на основе катионов имидазолия, пиридиния и четвертичных соединений аммония, содержащие длинно-цепочечные алкильные заместители. Показано, что синтезированные соединения обладают биологической активностью, сравнимой с известными антимикробными препаратами. Установлено, что ИЖ с одним алкильным заместителем имеют более высокую цитотоксичность и антимикробную активность, по сравнению с дизамещенными производными.

Ключевые слова: ионные жидкости, стеарин, цитотоксичность, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S2686953523600113, **EDN:** BJLCVA

ВВЕДЕНИЕ

Ионные жидкости (ИЖ) — соли, состоящие из органических катионов и органических или неорганических анионов, которые могут находиться в жидком состоянии в широком диапазоне температур [1]. Подобно коллоидным и другим супрамолекулярным системам [2–4] ИЖ способны к межмолекулярной самоорганизации, определяющей их уникальные физико-химические свойства [5]. В последние десятилетия были проведены обширные исследования по возможности использования ИЖ в качестве экологически безопасной альтернативы традиционным органическим растворителям [6]. Потенциальное применение ИЖ исследовали в различных областях, таких как катализ, органический синтез, переработка биомассы, энергетика и экология [7–11]. Важным вектором в исследованиях ИЖ является возможность их использования в биологии и медицине [12]. Многие ИЖ проявляют собственную биологическую активность, включая противовирусные, антимикробные и цитотоксические свойства [13–15].

Следует отметить, что для большинства наиболее часто используемых ИЖ источником служат не возобновляемые ресурсы, такие как нефть или природный газ, что оказывает негативное воздействие на экологию. Поэтому все большее внимание в последние годы уделяется возможности получения ИЖ из широкодоступных природных соединений, которые могли бы стать возобновляемой альтернативой реагентам, получаемым из традиционного сырья. Получение новых биологически активных соединений на основе биовозобновляемых субстратов для применения их в качестве антибактериальных средств нового поколения также является важной актуальной задачей [15].

В последние годы внимание исследователей привлекли ИЖ на основе природных жирных кислот, продемонстрировавших свой потенциал в качестве смазочных веществ, гербицидов и растворителей для экстракции [16–18]. В зависимости от природы катионного центра, длины алкильного заместителя и природы аниона некоторые ИЖ на основе жирных кислот проявляют высокую биологическую активность по отношению к нормальным и опухолевым клеточным линиям, бактериям, грибкам и дрожжам [13–15]. Жирные кислоты в качестве аниона в составе аммониевых ИЖ продемонстрировали умеренную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [19]. Показана потенциальная возможность применения холиновых ИЖ с олеатным, линолеатным и эрукатным

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Российская академия наук, 119991 Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, 119021 Москва, Россия

*E-mail: s_marina@ioc.ac.ru

анионами в качестве малотоксичных поверхностно-активных веществ [16].

В проведенных ранее исследованиях показано, что для большинства ИЖ активность растет с увеличением длины алкильной цепи, что может быть связано с разными факторами, в том числе с повышением липофильности [20–23]. В случае протонных имидазольных ИЖ с увеличением длины алкильной цепи цитотоксичность может расти быстрее, чем в случае апротонных ИЖ [24].

Получение насыщенных жирных кислот и их производных с длинной углеводородной цепью в чистом виде является сложной задачей. В виде триглицеридов они, наряду с ненасыщенными кислотами, содержатся в маслах и жирах растительного и животного происхождения (подсолнечное, оливковое масло, карите (ши), твердый животный жир, рыбий жир и др.) [25, 26]. При обработке масел и жиров в основном получают смеси жирных кислот. Для разделения смеси применяются различные методы и подходы, такие как низкотемпературная кристаллизация, адсорбционная хроматография, ферментативное расщепление, молекулярная перегонка, комплексообразование с мочевиной, фракционная кристаллизация из растворителей и др. [27–32].

Одним из наиболее доступных предшественников соединений жирного ряда является стеарин, представляющий собой смесь жирных кислот, преимущественно стеариновой и пальмитиновой. Стеарин в большом количестве может быть получен из жиров и растительных масел, в том числе отходов промышленного производства, и представляет собой многообещающий реагент для получения биопроизводных ИЖ.

В данной работе изучена принципиальная возможность использования стеарина в качестве субстрата для получения ИЖ жирного ряда без выделения кислот в индивидуальном виде. Ожидалось, что такие соединения будут обладать повышенной биологической активностью благодаря наличию длинноцепочечного липофильного агента. Разработанная методика включает получение из стеарина смеси длинноцепочечных йодалканов и дальнейшее ее использование в качестве алкилирующего агента.

Данный подход к введению длинноцепочечных алкильных заместителей был успешно реализован для получения ряда новых амфифильных ИЖ на основе катионов имидазолия, пиридиния и четвертичных соединений аммония. Для полученных амфифильных ИЖ были исследованы цитотоксичность по отношению к линии человеческих клеток НЕК293Т (клетки эмбриональной почки человека) и антимикробная активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Были определены зависимости биологической активности полученных ИЖ

от природы катиона, аниона и количества длинноцепочечных алкильных заместителей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Получение ИЖ. В настоящей работе синтезированы новые ИЖ (1–8) в виде неразделимых смесей двух или трех соединений из коммерчески доступного стеарина, представляющего собой эквивалентную смесь пальмитиновой и стеариновой кислот (схема 1).

Эти смеси ионных соединений с длинными алкильными заместителями подразделяются по типу катиона на N-гетероароматические (имидазольные $[C_x\text{mim}]I$ (1) и $[C_x\text{mim}]Cl$ (2), пиридиниевые $[C_x\text{py}]I$ (7) и $[C_x\text{py}]Cl$ (8), и четвертичные аммониевые соли $[N_{x,1,1,2}(\text{OH})]I$ (5) и $[N_{x,1,1,2}(\text{OH})]Cl$ (6). Также были получены имидазольные ИЖ с двумя алкильными C_x -заместителями $[(C_x)_2\text{im}]I$ (3) и $[(C_x)_2\text{im}]Cl$ (4).

Процесс получения всех ИЖ включал в себя несколько основных стадий: (I) получение длинноцепочечного йодсодержащего алкилирующего агента; (II) алкилирование третичного или ароматического атома азота с образованием соответствующего катионного центра; (III) замена аниона (схема 1).

Смесь длинноцепочечных йодалканов $C_{15}H_{31}I/C_{17}H_{35}I$ в соотношении 1/1 получена реакцией стеарина с *N*-йодсукцинимидом в присутствии йода в дихлорэтаноле при 100°C согласно ранее описанной методике (схема 1) [33].

Формирование катионных центров осуществлялось реакцией алкилирования соответствующих аминов полученной смесью йодалканов. При получении ИЖ с одним длинноцепочечным фрагментом реакцию проводили при 80°C без растворителя. Для получения ИЖ с двумя длинноцепочечными фрагментами использовали толуол в качестве растворителя и трет-бутоксид калия как основание. Для установления влияния природы аниона на биологические свойства полученных ИЖ йодид-анионы заменили на хлорид-анионы с использованием ионообменной смолы Amberlite IRA-400 (хлоридная форма).

Структура и чистота синтезированных соединений были охарактеризованы методами спектроскопии 1H , ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (МСВР (ИЭР)). С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения было установлено, что каждое соединение состоит из смеси двух или трех продуктов. Соотношение продуктов с заместителями C_{15} и C_{17} определено на основании анализа 1H и ^{13}C ЯМР-спектров.

Температуры плавления $T_{пл}$ большинства смесей ИЖ (1–4, 6–8) были ниже 100°C (41–92°C) и

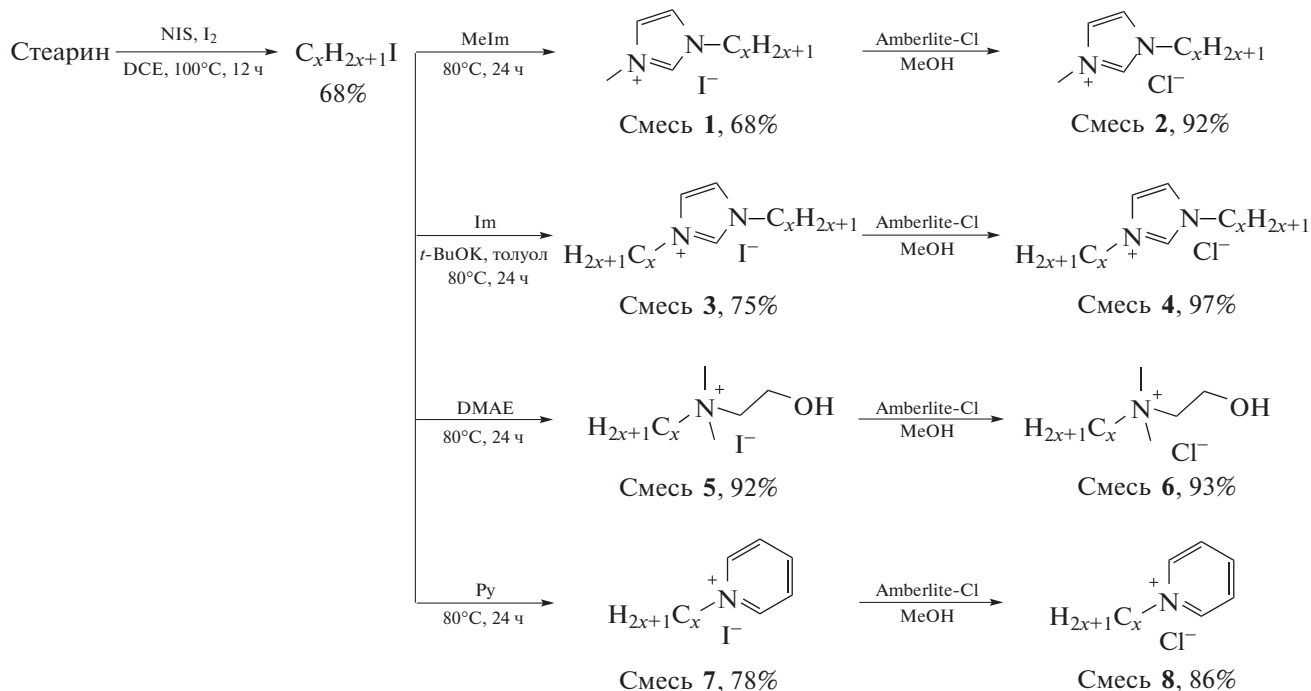


Схема 1. Общая схема синтеза ионных жидкостей с алкильным заместителем C_xH_{2x+1} — ($x = 15, 17$) (NIS — *N*-йодсукцинимид, DCE — 1,2-дихлорэтан, DMAE — *N,N*-диметиламиноэтанол, MeIm — метилимидазол, Im — имидазол).

одной смеси (5) выше 100°C ($176\text{--}178^\circ\text{C}$) ($T_{\text{пл}}$ приведены в разделе ЭКСПЕРИМЕНТ). Все вещества стабильны более 12 мес при температуре $4\text{--}5^\circ\text{C}$.

Цитотоксичность ИЖ. Цитотоксичность полученных ИЖ изучали на клеточной линии НЕК293Т (иммortalизованные клетки эмбриональной почки человека). Значения полумаксимальной цитотоксической концентрации после 24-часового инкубирования (24-ч CC_{50}) представлены в табл. 1.

Наибольшую активность среди синтезированных соединений продемонстрировали ИЖ с одним алкильным C_x -заместителем (табл. 1, строки 1, 2, 5–8). В случае имидазолиевых и пиридиниевых ИЖ хлоридные и йодидные производные для каждого ряда имели статистически близкие значения (табл. 1, строки 1, 2, 5 и 6). Значение CC_{50} для аммониевой ИЖ с одним алкильным C_x -заместителем и йодид-анионом достоверно не отличалось от значений для имидазолиевых и пиридиниевых ИЖ, а производное с хлорид-анионом $[N_{x,1,1,2(\text{OH})}]Cl$ было менее активно, чем $[C_x\text{mim}]Cl$ и $[C_x\text{py}]Cl$ (табл. 1, строки 2, 6 и 7).

Имидазолиевые ИЖ с двумя алкильными C_x -заместителями проявили наименьшую активность, при этом значения для хлоридных и йодидных производных достоверно не различались (табл. 1, строки 7 и 8).

Измеренные значения полумаксимальных цитотоксических концентраций (CC_{50}) для однозамещенных имидазолиевых ИЖ $[C_x\text{mim}]I$ и $[C_x\text{mim}]Cl$ соотносятся со значениями, полученными для структурных гомологов, описанных в литературе.

Так, $[C_x\text{mim}]Cl$ оказался значительно активнее, чем его гомологи с меньшей длиной алкильного заместителя $[C_2\text{mim}]Cl$, $[C_4\text{mim}]Cl$, $[C_6\text{mim}]Cl$ и $[C_{10}\text{mim}]Cl$ (ср. строки 2, 9–12 в табл. 1).

Активность синтезированного в данной работе соединения $[C_x\text{mim}]Cl$ (0.015 ($0.009\text{--}0.020$) мМ) была сравнима с активностью $[C_{16}\text{mim}]Cl$ (0.017 ($0.014\text{--}0.02$) мМ), в то время, как активность $[C_x\text{py}]Cl$ (0.014 ($0.008\text{--}0.020$) мМ) была в несколько раз меньше, чем для $[C_{16}\text{py}]Cl$ (0.004 мМ). Следует отметить, что приведенное опубликованное значения CC_{50} для $[C_{16}\text{py}]Cl$ измерено другим методом и для другой модификации клеточной линии НЕК293.

Согласно некоторым публикациям, имидазолиевые и пиридиниевые ИЖ с алкильным C_{16} -заместителем проявляли противоопухолевую активность. Значения 12-, 24- и 48-часовых полумаксимальных ингибирующих концентраций (IC_{50}) для линии раковых клеток HeLa составили 0.005 мМ (1.59 мкг мл^{-1}), 0.003 мМ (0.87 мкг мл^{-1}), и 0.002 мМ (0.57 мкг мл^{-1}) [35] для $[C_{16}\text{mim}]Cl$ и 0.0046 ± 0.0002 мМ для $[C_{12}\text{py}]Br$ [36].

Таблица 1. Цитотоксичность исследуемых соединений по отношению к клеточной линии НЕК293Т

№	ИЖ ^a	M, г моль ⁻¹	24-ч СС ₅₀ ^б , мМ
1	[C _x mim]I	434.45	0.021 (0.005–0.036)
2	[C _x mim]Cl	342.995	0.015 (0.009–0.020)
3	[(C _x) ₂ im]I ^c	644.85	0.071 (0.048–0.095)
4	[(C _x) ₂ im]Cl ^c	553.405	0.067 (0.038–0.096)
5	[C _x py]I	431.445	0.017 (0.012–0.023)
6	[C _x py]Cl	339.995	0.014 (0.008–0.020)
7	[N _{x,1,1,2(ОН)}]I	441.485	0.025 (0.022–0.028)
8	[N _{x,1,1,2(ОН)}]Cl	350.03	0.037 (0.018–0.056)
9	[C ₂ mim]Cl	146.62	20.89 (18.20–23.58) [24]
10	[C ₄ mim]Cl	174.67	17.46 (15.69–19.22) [24]
11	[C ₆ mim]Cl	202.73	16.760 [21]
12	[C ₁₀ mim]Cl	258.83	0.24 (0.21–0.28) [24]
13	[C ₁₆ mim]Cl	343.00	0.017 (0.014–0.02)
14	[C ₄ py]Cl	171.76	251.480 [21]
15	[C ₁₆ py]Cl	339.99	0.004 (1.15 мкг мл ⁻¹) [34]

^a В смесях ИЖ введено обозначение C_x = C_xH_{2x+1}, где x = 15 или 17; mim – метилимидазолий, im – имидазолий. ^б В скобках приведены 95% доверительные интервалы. ^с Смесью трех веществ [(C_x)₂im]⁺ = [(C₁₅)₂im]⁺ / [(C₁₇)₂im]⁺ / [C₁₇C₁₅im]⁺.

Согласно опубликованным данным для пиридиниевых ИЖ с бромид-анионом, гомологи с большей длиной боковой цепи были более активны в отношении опухолевых клеток. Цитотоксичность (IC₅₀) хлорида цетилпиридиния [C₁₆py]Cl по отношению к опухолевой клеточной линии A549 составила 0.017 мМ (5.79 мг мл⁻¹). Также сообщалось о том, что имидазолиевые ИЖ с двумя алкильными C₁₈-заместителями менее активны, чем одно- и дизамещенные имидазолиевые ИЖ с более короткими алкильными заместителями [36].

Таким образом, ИЖ с одним алкильным C_x-заместителем проявили более высокую активность по отношению к клеточной линии НЕК293Т, чем дизамещенные ИЖ. Природа аниона полученных ИЖ не влияла на значения СС₅₀.

Антибактериальная активность ИЖ. Антибактериальная активность синтезированных соединений исследована в отношении штаммов грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 43300 и *Enterococcus faecium* 3576) и грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603) бактерий.

Полученные данные представлены в табл. 2.

Наилучшую антибактериальную активность в отношении грамположительных *S. aureus* и *E. faecium* среди протестированных соединений показали ИЖ с одним алкильным C_x-заместителем. Имидазолиевые и пиридиниевые ИЖ с хлорид-анионом [C_xmim]Cl и [C_xpy]Cl (табл. 2, строки 2 и 5) были более активны, чем аммониевая [N_{x,1,1,2ОН}]Cl (табл. 2, строка 8). Имидазолиевые ИЖ с двумя алкильными C_x-заместителями показали наименьшую активность по отношению к грамположительным бактериям среди всех протестированных соединений. Дизамещенные ИЖ проявили большую активность в отношении грамположительной *E. faecium* и меньшую активность в отношении *S. aureus* (табл. 2, строки 3 и 4). Замена йодид-анионов на хлорид-анионы во всех случаях привела к увеличению активности (ср. строки 1, 3, 5 и 7 со строками 2, 4, 6 и 8 в табл. 2).

В отношении грамотрицательных бактерий активность различалась в зависимости от вида. В целом изучаемые ИЖ показали хорошую активность в отношении *E. coli* и значительно меньшую – в отношении *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*.

Наилучшую антибактериальную активность по отношению к *E. coli* проявили ИЖ с одним алкильным C_x-заместителем. По аналогии с грамположительными бактериями, хлориды в большинстве случаев были более активны, чем йодиды (ср. строки 2, 6 и 8 со строками 1, 5 и 7 в табл. 2). Имидазолиевые ИЖ, функционализированные алкильным C_x-заместителем в двух положениях, были малоактивны и/или не показали никакой активности по отношению к грамотрицательным бактериям (табл. 2, строки 3 и 4).

В отношении *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* активность проявили [C_xmim]I, C_xmim]Cl, [C_xpy]I, [C_xpy]Cl и [N_{x,1,1,2ОН}]I (табл. 2, строки 1,2,5–7).

Активность большинства синтезированных соединений значительно превышает активность исходного стеарина. Также некоторые синтезированные ИЖ (табл. 2, строки 2, 5, 6) проявили активность, сравнимую с антибиотиком левофлоксацином.

Результаты, полученные в работе, соотносятся с данными, опубликованными ранее. Полученные значения минимальной подавляющей концентрации для эквивалентной смеси ИЖ с алкильными C₁₅- и C₁₇-заместителями соотносятся со значениями для ряда C₁₂–C₁₆ (табл. 2, строки 11–13). Опубликованные значения МПК для наиболее активного соединения [C₁₆mim]Cl в отношении *S. aureus* и *E. coli* составили 4 и 8 мг л⁻¹ соответственно [38]. Таким образом, синтезированные [C_xmim]I и [C_xmim]Cl проявили большую активность по отношению к этим видам бактерий: 0.53 и 0.43 мг л⁻¹ для *S. aureus* и 2.11 и 1.72 мг л⁻¹ для *E. coli* соответственно. Однако различия могут быть свя-

Таблица 2. Антибактериальная активность синтезированных ИЖ (МПК – минимальная подавляющая концентрация)

№	ИЖ	Грамположительные бактерии				Грамотрицательные бактерии			
		<i>S. aureus</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		МПК, мг л ⁻¹	МПК, мкМ	МПК, мг л ⁻¹	МПК, мкМ	МПК, мг л ⁻¹	МПК, мкМ	МПК, мг л ⁻¹	МПК, мкМ
1	[C _x mim]I	0.53	1.21	0.53	1.21	2.11	4.85	16.87	38.84
2	[C _x mim]Cl	0.43	1.25	0.43	1.25	1.72	5.01	6.8	19.82
3	[(C _x) ₂ mim]I	135	209.35	8.44	13.09	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a
4	[(C _x) ₂ mim]Cl	23.13	41.79	5.78	10.45	370	668.59	185	334.29
5	[C _x py]I	0.48	1.11	0.48	1.11	2.5	5.79	20	46.37
6	[C _x py]Cl	0.45	1.32	0.45	1.32	1.41	4.14	22.5	66.18
7	[N _{x,1,1,2(ОН)}]I	0.69	1.55	0.68	1.55	2.73	6.19	21.88	49.55
8	[N _{x,1,1,2(ОН)}]Cl	0.63	1.79	0.63	1.79	2.5	7.14	305	871.35
9	Стеарин (C ₁₅ H ₃₃ COOH/ C ₁₇ H ₃₅ COOH = 1/1)	110	406.75	110	406.75	440	1629.98	440	1626.98
10	Левовфлораксин	0.25	0.69	0.25	0.69	0.35	1.38	0.50	1.38
11	[C ₁₂ mim]Cl	5.16	18 [37]	н.д.	н.д.	20.94	73 [37]	166.4	580 [37]
12	[C ₁₄ mim]Cl	5.04	16 [37]	н.д.	н.д.	10.4	33 [37]	83.14	264 [37]
13	[C ₁₆ mim]Cl	4 [38]	11.66	н.д.	н.д.	8 [38]	23.32	н.д.	н.д.
14	[C ₁₆ py]Cl	<0.5 [39]	<1.47	<0.5 [39]	<1.47	16 [39]	47.06	3200 [39]	9412
15	[C ₁₆ py][Br]	5.76	15 [40]	0.77	2 [40]	5	13 [40]	н.д.	н.д.
16	[N _{14,1,1,2(ОН)}]Br	7.81 [41]	21.31	1.95 [41]	5.32	15.62 [41]	42.63	125 [41]	341.13
17	[N _{16,1,1,2(ОН)}]Br	1.95 [41]	4.94	0.98 [41]	2.48	7.81 [41]	19.8	250 [41]	633.75
18	[N _{18,1,1,2(ОН)}]Br	1.95 [41]	4.6	1.95 [41]	4.6	31.25 [41]	73.96	125 [41]	295.83

^a Эффект отсутствует; н.д. – нет данных.

заны с различными штаммами бактерий и методиками эксперимента.

Антимикробная активность $[C_xpy]Cl$ и $[C_xpy]I$ сравнима с минимальной подавляющей концентрацией для хлорида цетилпиридиния $[C_{16}py]Cl$ в отношении грамположительных *S. aureus* и *E. faecium* и грамотрицательной *E. coli* (ср. строки 5, 6 и 14 в табл. 2). Значения МПК для $[C_{16}py]Br$ были выше (меньшая активность) (табл. 2, строка 15), чем для $[C_{16}py]Cl$, $[C_xpy]Cl$ и $[C_xpy]I$.

Ранее было показано, что имидазольные ИЖ с коротким алкильным заместителем (C_2 – C_{10}) проявляют более низкую активность по сравнению с длинноцепочечными ИЖ. Антимикробная активность растет с увеличением длины алкильного заместителя, однако при переходе от C_{16} к C_{18} начинает уменьшаться. Такая зависимость была обнаружена как в отношении грамположительных (*S. aureus*, *E. faecium*, *E. hirae*), так и в отношении грамотрицательных бактерий (*E. coli*), а также для грибов [42]. Такой же эффект наблюдали для аммониевых ИЖ с бромид-анионом (табл. 2, строки 16–18). Активность ИЖ увеличилась для алкильного C_{16} -заместителя по сравнению с C_{14} , а затем снова уменьшилась при C_{18} [41].

Полученные $[N_{x,1,1,2(OH)}]I$ и $[N_{x,1,1,2(OH)}]Cl$ в большинстве случаев были активнее, чем $[N_{16,1,1,2(OH)}]Br$ (ср. строки 7, 8 и 17 в табл. 2), что также может быть связано с природой аниона, различными штаммами бактерий и методиками эксперимента.

Таким образом, наибольшую антибактериальную активность против изученных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий показали ИЖ с одним алкильным C_x -заместителем. ИЖ с йодид-анионами были чуть менее активны, чем ИЖ с хлорид-анионами.

ЭКСПЕРИМЕНТ

Реагенты. Химические реагенты: 1-метилимидазол, имидазол (99%) (Acros Organics); *N,N*-диметиламиноэтанол, пиридин (>99%), трет-бутилат калия (Sigma Aldrich); Amberlite IRA-400 (хлоридная форма), NIS (97%) (ABCR); стеарин – эквимольная смесь пальмитиновой ($C_{15}H_{31}COOH$) и стеариновой ($C_{17}H_{35}COOH$) кислот (Русхим). Реагенты использованы в большинстве случаев без дополнительных процедур очистки. Соотношение компонентов в стеарине (~1/1) было определено по интегралам количественных спектров 1H и $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР в режиме обратной прерываемой развязки. Метилимидазол и пиридин были предварительно очищены от возможных примесей перегонкой над натрием и КОН соответственно. 1,2-Дихлорэтан перегоняли над CaH_2 непосредственно перед проведением реакции.

Клеточную культуру НЕК293Т (клетки эмбриональной почки человека, АТСС; приобретены в Российской коллекции клеточных культур клеточек позвоночных, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия) культивировали в прозрачных пластиковых чашках (Corning Inc., США) или в 96-луночных плоскодонных микропланшетах (Corning Inc., США) в среде Dulbecco's Modified Eagle Medium с 4.5 г л⁻¹ D-глюкозы и 4.0 мМ L-глутамина (Gibco, Thermo Fischer Scientific, США) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, Thermo Fischer Scientific, США) и 100 ед. мл⁻¹ пенициллина и стрептомицина (Gibco, Thermo Fischer Scientific, США) в CO₂-инкубаторе (Binder CB 53, Binder GmbH, Германия) при 37°C, влажности 95%, 5% CO₂.

Процедуры. Спектры ЯМР 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 ядер 1H , 125, 100 и 75 МГц для ядер ^{13}C соответственно. Химические сдвиги для ядер 1H , $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР указаны по отношению к остаточным сигналам растворителей $CDCl_3$ (1H : $\delta = 7.26$ м. д., ^{13}C : $\delta = 77.16$ м. д.) или $DMSO-d_6$ (1H : $\delta = 2.50$ м. д., ^{13}C : $\delta = 39.52$ м. д.). Мультиплетность пиков обозначена следующим образом: синглет (с), дублет (д), триплет (т), квартет (к), пентет (п), мультиплет (м), дублет дублетов (дд), триплет триплетов (тт), уширенный квартет (уш. к). Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета Bruker Topspin 2.1.

Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на приборе Bruker maXis QTOF (тандемный квадрупольный/времяпролетный масс-анализатор) (Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением (ИЭР). Диапазон сканирования m/z 50–1400. Внешнюю калибровку шкалы масс осуществляли с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора “Tuning mix” (Agilent Technologies). Образцы вводили шприцом марки Hamilton RN 1750 (Швейцария). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов (+) (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр 4500 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея –500 В) и отрицательных ионов (–) (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр –4000 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея 500 В). Скорость потока при вводе контролировали шприцевым насосом (3 мкл мин⁻¹). Азот использовался в качестве газа-распылителя (1 бар) и газа осушителя (4.0 л мин⁻¹, 200°C). Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета Bruker Data Analysis 5.0.

Температуры плавления синтезированных соединений определяли с помощью прибора компании Cole-Parmer Ltd (Великобритания).

Цитотоксичность. Цитотоксичность веществ изучали с помощью теста MTS, как описано в [43]. Клетки НЕК293Т 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 ч, 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 MTS (CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega, США) и инкубировали микропланшеты еще 4 ч. Оптическую плотность измеряли при 492 и 650 нм с помощью спектрофотометра Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, США), а разницу между полученными значениями использовали в последующих расчетах в программах Microsoft Excel 2010 (Microsoft) и Prism 5 (GraphPad). Для исследуемых веществ определяли полумаксимальную цитотоксическую концентрацию после 24-часовой инкубации (24-ч CC_{50}).

Антибактериальная активность. Эксперименты по определению антимикробной активности выполняли по методике [44]. Тестирование проводили в 2–3 повторностях методом микроразведений в бульоне по методике CLSI с микробной нагрузкой $(4-6) \times 10^5$ КОЕ мл⁻¹. 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* ATCC 700603). Левофлаксацин использовали в качестве положительного контроля. Бактерии выращивали на чашках Петри со средой Mueller–Hinton agar (Becton Dickinson) в течение 18 ч при 37°C. Затем выращенные штаммы бактерий были использованы для приготовления суспензий клеток в бульоне Mueller–Hinton broth $((4-6) \times 10^5$ КОЕ мл⁻¹, Becton Dickinson) 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°C. Минимальную подавляющую концентрацию вещества определяли визуально.

Экспериментальные процедуры

Получение смеси йодалканов $C_{15}H_{31}I/C_{17}H_{35}I$. Стеарин (5.59 г, 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 колбе высокого давления при перемешивании и температуре 100°C в течение 12 ч. Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, экстрагировали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (5×10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Чистый продукт получали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент — петролейный эфир). Получили маслообразный продукт розового цвета, кристаллизующийся при 4–5°C, выход 5.03 г (68%). Отношение $C_{15}H_{33}I/C_{17}H_{35}I = 1/1$. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ , м. д.): 3.18 (т, *J* 7.0 Гц, 2H), 1.82 (п, *J* 7.1 Гц, 2H), 1.43–1.20 (м, 26H), 0.88 (т, *J* 6.6 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 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.

Получение ИЖ. Соответствующий амин (1 ммоль) и смесь йодалканов (0.388 мг, 1.1 ммоль) при перемешивании нагревали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения реакционную смесь суспензировали 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 ($C_xH_{2x+1} = C_{15}H_{31}, C_{17}H_{35}$).

[C_x mim]/I (смесь 1). Выход 0.305 г (68%), бесцветные кристаллы, $T_{пл.} = 61-62^\circ\text{C}$. Отношение $[C_{15}mim]I/[C_{17}mim]I = 1/1$. ¹H 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 (п, *J* 7.2 Гц, 2H), 1.34–1.17 (м, 26H), 0.85 (т, *J* 6.8 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (125 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 (ИЭР), *m/z*: 321.3281 [M^+], рассчитано для $C_{21}H_{41}N_2^+$: 321.3264 ($\Delta = 5.3$ ppm); 293.2965 [M^+], рассчитано для $C_{19}H_{37}N_2^+$, 293.2951 ($\Delta = 4.8$ ppm).

[$N_{x,1,1,2(OH)}I$] (смесь 5). Выход 0.422 г (92%), бесцветные кристаллы, $T_{пл.} = 176-178^\circ\text{C}$. Отношение $[N_{15,1,1,2(OH)}I]/[N_{17,1,1,2(OH)}I] = 1/1$. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м. д.): 5.23 (т, *J* 5.0 Гц, 1H), 3.82 (к, *J* 5.0 Гц, 2H), 3.40–3.34 (м, 2H), 3.34–3.25 (м, 2H), 3.05 (с, 6H), 1.72–1.61 (м, 2H), 1.45–1.05 (м, 26H), 0.86 (т, *J* 6.8 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (125 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 (ИЭР), *m/z*: 328.3596 [M^+], рассчитано для $C_{21}H_{46}NO^+$: 328.3574 ($\Delta = 6.7$ ppm);

300.3287 [M⁺]; рассчитано для C₁₉H₄₂NO⁺, 300.3261 (Δ = 8.7 ppm).

[C_xPy]I (смесь 7). Выход 0.337 г (78%), светло-желтые кристаллы, T_{пл.} = 91–92°C. Отношение [C₁₅Py]I/[C₁₇Py]I = 1/1. ¹H 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 Гц, 6.6 Гц, 2H), 4.61 (т, J 7.5 Гц, 2H), 1.91 (п, J 7.4 Гц, 2H), 1.34–1.17 (м, 26H), 0.85 (т, J 6.8 Гц, 3H). ¹³C{¹H} 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 (ИЭР), *m/z*: 318.3156 [M⁺], рассчитано для C₂₂H₄₀N⁺: 318.3155 (Δ = 0.3 ppm); 290.2857 (M⁺), рассчитано для C₂₀H₃₆N⁺: 290.2842 (Δ = 5.2 ppm).

Получение дизамещенных ИЖ. Имидазол (0.034 г, 0.5 ммоль), смесь йодалканов (0.384 г, 1.05 ммоль) и третбутоксид калия (0.059 г, 0.53 ммоль) суспендировали в 2 мл толуола, грели в закрытой пробирке при перемешивании при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через целит, упаривали и перекристаллизовывали из этилацетата.

[(C_x)₂im]I (смесь 3). Выход 0.25 г (75%), белый порошок, T_{пл.} = 54–55°C. Получена смесь продуктов [(C₁₅)₂im]I/[(C₁₇)₂im]I/[C₁₇C₁₅im]I. Отношение [C₁₅]/[C₁₇] = 1/1. ¹H 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 (п, J 7.1 Гц, 4H), 1.31–1.13 (м, 53H), 0.85 (т, J 6.8 Гц, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (125 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 (ИЭР), *m/z*: 545.5782 [M⁺], рассчитано для катиона C₃₇H₇₃N₂⁺: 545.5768 (Δ = 2.6 ppm); 517.5472 [M⁺], рассчитано для катиона C₃₅H₆₉N₂⁺: 517.5455 (Δ = 3.3 ppm); 489.5158 [M⁺], рассчитано для катиона C₃₃H₆₅N₂⁺: 489.5142 (Δ = 3.3 ppm).

Получение ИЖ с хлорид-анионом. Соответствующую соль с йодид-анионом (0.1 г) растворяли в 10 мл метанола и пропускали через хроматографическую колонку диаметром 1 см, содержащую 10 г анионообменной смолы Amberlite IRA-400 (хлоридная форма) со скоростью 1 капля/сек. Полученный раствор упаривали на ротаторном испарителе при комнатной температуре.

[C_xmim]Cl (смесь 2). Выход 0.073 г (92%), белый порошок, T_{пл.} = 41–49°C. Отношение [C₁₅mim]Cl/[C₁₇mim]Cl = 1/1. ¹H 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 (п, J 7.3 Гц, 2H), 1.32–1.18 (м, 26H), 0.86 (т, J 6.8 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (125 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 (ИЭР), *m/z*: 321.3282 [M⁺], рассчитано для катиона C₂₁H₄₁N₂⁺: 321.3264 (Δ = 5.6 ppm); 293.2972 [M⁺], рассчитано для катиона C₁₉H₃₇N₂⁺: 293.2951 (Δ = 7.2 ppm).

[N_{x,1,1,2(OH)}]Cl (смесь 6). Выход 0.074 г (93%), белый порошок, T_{пл.} = 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.к., 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). ¹³C{¹H} ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. д., J, Гц): 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 (ИЭР), *m/z*: 328.3598 [M⁺], рассчитано для катиона C₂₁H₄₆NO⁺: 328.3574 (Δ = 7.3 ppm); 300.3293 [M⁺], рассчитано для катиона C₁₉H₄₂NO⁺: 300.3261 (Δ = 10.6 ppm).

[C_xpy]Cl (смесь 8). Выход 0.067 г (86%), светло-желтые кристаллы, T_{пл.} = 57–63°C. Отношение [C₁₅Py]Cl/[C₁₇Py]Cl = 1/1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. д.): 9.16 (дд, J 6.6 Гц, 1.3, 2H), 8.62 (тт, J 7.8 Гц, 1.3, 1H), 8.18 (дд, J 7.8 Гц, 6.5, 2H), 4.62 (т, J 7.4 Гц, 2H), 1.91 (п, J 7.4 Гц, 2H), 1.38–1.11 (м, 26H), 0.86 (т, J 6.9, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 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 (ИЭР), *m/z*: 318.3165 [M⁺], рассчитано для катиона C₂₂H₄₀N⁺: 318.3155 (Δ = 3.1 ppm); 290.2865 [M⁺], рассчитано для катиона C₂₀H₃₆N⁺: 290.2842 (Δ = 7.9 ppm).

[(C_x)₂im]Cl (смесь 4). Выход 0.083 г (97%), белый порошок, T_{пл.} = 54–55°C. Получена смесь продуктов [(C₁₅)₂im]Cl/[(C₁₇)₂im]Cl/[C₁₇C₁₅im]Cl. Отношение [C₁₅]/[C₁₇] = 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 (п, J 7.1 Гц, 4H), 1.35–1.15 (м, 50H), 0.86 (т, J 6.8 Гц, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (100 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 (ИЭР), *m/z*: 545.5778 [M⁺], рассчитано для катиона C₃₇H₇₃N₂⁺: 545.5768 (Δ = 1.8 ppm); 517.5464 [M⁺], рассчитано для катиона C₃₅H₆₉N₂⁺: 517.5455 (Δ = 1.8 ppm); 489.5152 [M⁺], рассчитано для катиона C₃₃H₆₅N₂⁺: 489.5142 (Δ = 2.0 ppm).

ВЫВОДЫ

Новые ионные жидкости с длинными алкильными заместителями были получены на основе

имидазолиевых, пиридиниевых и холиниевых каркасов и широкодоступного стеарина, представляющего собой эквимольную смесь двух насыщенных алифатических жирных кислот — пальмитиновой и стеариновой. Установлено, что ИЖ с одним алкильным C_x -заместителем обладают более высокой цитотоксичностью и антимикробной активностью, по сравнению с дизамещенными ИЖ. Значение цитотоксичности не зависело от природы аниона во всех случаях. Антимикробная активность соединений зависит от структуры соединений и вида бактерий. ИЖ с хлорид-анионом продемонстрировали более высокую антимикробную активность по отношению к грамположительным *S. aureus* и *E. faecium* и грамотрицательной *E. coli*.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят к.б.н. К.С. Егорову за помощь в организации экспериментов по определению цитотоксичности соединений и к.х.н. К.И. Галкина за полезные обсуждения при подготовке статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-10262).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Welton T. // Biophys. Rev. 2018. V. 10. № 3. P. 691–706.
<https://doi.org/10.1007/s12551-018-0419-2>
2. Koroleva M.Yu., Yurtov E.V. // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. № 5. P. RCR5024.
<https://doi.org/10.1070/rcr5024>
3. Arzhakova O.V., Arzhakov M.S., Badamshina E.R., Bryuzgina E.B., Bryuzgin E.V., Bystrova A.V., Vaganov G.V., Vasilevskaya V.V., Vdovichenko A.Yu., Gallyamov M.O., Gumerov R.A., Didenko A.L., Zefirov V.V., Karpov S.V., Komarov P.V., Kulichikhin V.G., Kurochkin S.A., Larin S.V., Malkin A.Ya., Milenin S.A., Muzafarov A.M., Molchanov V.S., Navrotskiy A.V., Novakov I.A., Panarin E.F., Panova I.G., Potemkin I.I., Svetlichny V.M., Sedush N.G., Serenko O.A., Uspenskii S.A., Philippova O.E., Khokhlov A.R., Chvalun S.N., Sheiko S.S., Shibaev A.V., Elmanovich I.V., Yudin V.E., Yakimansky A.V., Yaroslavov A.A. // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. № 12. RCR5062.
<https://doi.org/10.57634/RCR5062>
4. Antipin I.S., Alifimov M.V., Arslanov V.V., Burilov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Ya.Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A., Zolotukhina A.V., Kalinina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. № 8. P. 895–1107.
<https://doi.org/10.1070/RCR5011>
5. Azov V.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Kashin A.S., Ananikov V.P. // Chem. Soc. Rev. 2018. V. 47. № 4. P. 1250–1284.
<https://doi.org/10.1039/c7cs00547d>
6. Ohno H., Yoshizawa-Fujita M., Kohno Y. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2019. V. 92. № 4. P. 852–868.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.20180401>
7. Wang H., Gurau G., Rogers R.D. // Chem. Soc. Rev. 2012. V. 41. № 4. P. 1519–1537.
<https://doi.org/10.1039/c2cs15311d>
8. Welton T. // Coord. Chem. Rev. 2004. V. 248. № 21–24. P. 2459–2477.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.04.015>
9. MacFarlane D.R., Tachikawa N., Forsyth M., Pringle J.M., Howlett P.C., Elliott G.D., Davis J.H., Watanabe M., Simon P., Angell C.A. // Energy Environ. Sci. 2014. V. 7. № 1. P. 232–250.
<https://doi.org/10.1039/c3ee42099j>
10. Antuganov D.O., Nadporojskii M.A., Kondratenko Yu.A. // Mendeleev Commun. 2022. V. 32. № 3. P. 408–410.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.05.040>
11. Krasovskiy V.G., Gorbatshevich O.B., Talalaeva E.V., Glukhov L.M., Chernikova E.A., Kustov L.M. // Mendeleev Commun. 2022. V. 32. № 4. P. 551–553.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.039>
12. Marrucho I.M., Branco L.C., Rebelo L.P.N. // Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng. 2014. V. 5. № 1. P. 527–546.
<https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060713-040024>
13. Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P. // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 7132–7189.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00562>
14. Simoes M., Pereira A.R., Simoes L.C., Cagide F., Borges F. // Drug Discov. Today. 2021. V. 26. № 6. P. 1340–1346.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.031>
15. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 13. P. 6793.
<https://doi.org/10.3390/ijms22136793>
16. Ali M.K., Moshikur R.M., Wakabayashi R., Tahara Y., Moniruzzaman M., Kamiya N., Goto M. // J. Colloid. Interface Sci. 2019. V. 551. P. 72–80.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.04.095>
17. Raj T., Chandrasekhar K., Park J., Varjani S., Sharma P., Kumar D., Yoon J.J., Pandey A., Kim S.H. // Chemosphere. 2022. V. 307. Part 2. P. 135787.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135787>
18. Gusain R., Khatri O.P. // RSC Adv. 2016. V. 6. № 5. P. 3462–3469.
<https://doi.org/10.1039/c5ra25001c>
19. Oulego P., Faes J., González R., Viesca J.L., Blanco D., Battez A.H. // J. Mol. Liq. 2019. V. 292. P. 111451.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111451>
20. Gundolf T., Weyhing-Zerrer N., Sommer J., Kalb R., Schoder D., Rossmann P., Mester P. // ACS Sustainable Chem. Eng. 2019. V. 7. № 19. P. 15865–15873.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b06201>

21. *Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Seitkalieva M.M., Kulikovskaya N.S., Egorova K.S., Ananikov V.P.* // *Green Chem.* 2021. V. 23. № 17. P. 6414–6430. <https://doi.org/10.1039/d1gc01520f>
22. *Gal N., Malferrari D., Kolusheva S., Galletti P., Tagliavini E., Jelinek R.* // *Biochim. Biophys. Acta* 2012. V. 1818. № 12. P. 2967–2974. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.07.025>
23. *Wu S., Zeng L., Wang C., Yang Y., Zhou W., Li F., Tan Z.* // *J. Hazard. Mater.* 2018. V. 348. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.01.028>
24. *Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Kashin A.S., Gordeev E.G., Vavina A.V., Posvyatenko A.V., Ananikov V.P.* // *J. Mol. Liq.* 2022. V. 367. Part A. P. 120450. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120450>
25. *Soller F., Roy L.A., Davis D.A.* // *J. World Aquac. Soc.* 2019. V. 50. № 1. P. 186–203. <https://doi.org/10.1111/jwas.12571>
26. *Gunstone F.D., Herslöf B.G.* *Lipid glossary 2.* Bridgewater, Oily press, 2000. 262 p.
27. *Wanasundara U.N., Wanasundara P.K. J.P.D., Shahidi F.* *Novel Separation Techniques for Isolation and Purification of Fatty Acids and Oil By-Products.* In: *Bailey's Industrial Oil and Fat Products.* *Shahidi F.* (Ed.). 7th Edn. John Wiley & Sons, Ltd., 2020. <https://doi.org/10.1002/047167849x.bio065.pub2>
28. *Brown J.B., Kolb D.K.* // *Prog. Chem. Fats Other Lipids.* 1955. V. 3. P. 57–94. [https://doi.org/10.1016/0079-6832\(55\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0079-6832(55)90004-5)
29. *Maddikeri G.L., Pandit A.B., Gogate P.R.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2012. V. 51. № 19 P. 6869–6876. <https://doi.org/10.1021/ie3000562>
30. *Martins P.F., Ito V.M., Batistella C.B., Maciel M.R.W.* // *Sep. Purif. Technol.* 2006. V. 48. № 1. P. 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2005.07.028>
31. *Steinigeweg S., Gmehling J.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2003. V. 42. № 15. P. 3612–3619. <https://doi.org/10.1021/ie020925i>
32. *Ni J., Meunier F.C.* // *Appl. Catal. A: Gen.* 2007. V. 333. № 1. P. 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2007.09.019>
33. *Nakai Y., Moriyama K., Togo H.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2016. V. 2016. № 4. P. 768–772. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501315>
34. *Frolov N.A., Fedoseeva K.A., Hansford K.A., Vereshchagin A.N.* // *ChemMedChem.* 2021. V. 16. № 19. P. 2954–2959. <https://doi.org/10.1002/cmde.202100284>
35. *Xia X., Wan R., Wang P., Huo W., Dong H., Du Q.* // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018. V. 162. P. 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.022>
36. *Arcau J., Andermark V., Rodrigues M., Giannicchi I., Pérez-García L., Ott I., Rodríguez L.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014. V. 2014. № 35. P. 6117–6125. <https://doi.org/10.1002/ejic.201402819>
37. *Carson L., Chau P.K.W., Earle M.J., Gilea M.A., Gilmore B.F., Gorman S.P., McCann M.T., Seddon K.R.* // *Green Chem.* 2009. V. 11. № 4. P. 492–497. <https://doi.org/10.1039/b821842k>
38. *Demberelnyamba D., Kim K.S., Choi S., Park S.Y., Lee H., Kim C.J., Yoo I.D.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2004. V. 12. № 5. P. 853–857. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.01.003>
39. *Thorsteinsson T., Masson M., Kristinsson K.G., Hjalmarsson M.A., Hilmarsson H., Loftsson T.* // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. № 19. P. 4173–4181. <https://doi.org/10.1021/jm030829z>
40. *Cole M.R., Li M., El-Zahab B., Janes M.E., Hayes D., Warner I.M.* // *Chem. Biol. Drug Des.* 2011. V. 78. № 1. P. 33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01114.x>
41. *Siopa F., Figueiredo T., Frade R.F.M., Neto I., Meirinhos A., Reis C.P., Sobral R.G., Afonso C.A.M., Rijo P.* // *ChemistrySelect.* 2016. V. 1. № 18. P. 5909–5916. <https://doi.org/10.1002/slct.201600864>
42. *Luczak J., Jungnickel C., Łacka I., Stoltz S., Hupka J.* // *Green Chem.* 2010. V. 12. № 4 P. 593–601. <https://doi.org/10.1039/b921805j>
43. *Vavina A.V., Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Gordeev E.G., Strukova E.N., Egorova K.S., Ananikov V.P.* // *J. Mol. Liq.* 2022. V. 352. P. 118673. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118673>
44. *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.* // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2021. V. 9. № 9. P. 3552–3570. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c08790>

STEARIN AS A STARTING MATERIAL FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE IONIC LIQUIDS

M. M. Seitkalieva^{a, #}, A. V. Vavina^a, and E. N. Strukova^b

^a*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation*

^b*Gause Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Sciences, 119021 Moscow, Russian Federation*

[#]*E-mail: s_marina@ioc.ac.ru*

Presented by Academician of the RAS V.P. Ananikov 06.03.2023

For the first time, the possibility of using widely available stearin for the production of fatty acid-derived ionic liquids (ILs) has been shown. New amphiphilic ILs based on imidazolium, pyridinium, and quaternary ammonium cations containing long-chain alkyl substituents were obtained. The synthesized compounds are shown to have biological activity comparable to known antimicrobial compounds. ILs with one alkyl substituent have higher cytotoxicity and antimicrobial activity compared to disubstituted derivatives.

Keywords: ionic liquids, stearin, cytotoxicity, antimicrobial activity