

ДИКАТИОННЫЕ ИМИДАЗОЛИЕВЫЕ ПАВ С ГИДРОКСИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ В СПЕЙСЕРНОМ ФРАГМЕНТЕ

© 2022 г. Р. А. Кушназарова^{a,*}, А. Б. Миргородская^a, В. А. Михайлов^b, И. А. Белоусова^b,
Т. М. Зубарева^b, Т. М. Прокопьева^b, А. Д. Волошина^a, С. К. Амерханова^a, Л. Я. Захарова^a

^a Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^b Институт физико-органической химии и углехимии имени Л. М. Литвиненко,
Донецк, 83114 Донецкая народная республика

*e-mail: ruwana1994@mail.ru

Поступило в редакцию 3 февраля 2022 г.

После доработки 22 февраля 2022 г.

Принято к печати 24 февраля 2022 г.

Синтезированы и охарактеризованы дикатионные имидазолиевые серии ПАВ 1,1'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(3-алкил-1*H*-имидазол-3-илий)хлоридов с варьируемой длиной гидрофобного заместителя. Методами кондуктометрии, тензиометрии и спектрофотометрии определены значения их критической концентрации мицеллообразования. Выявлена значительная антимикробная активность этих ПАВ в отношении ряда патогенных бактерий и грибов. Соединениями-лидерами оказались децильное и додецильное производные, которые по своему действию превосходили эталонные антибиотики и проявили активность против резистентных штаммов. Получены кинетические параметры, отражающие высокое каталитическое действие тестируемых дикатионных имидазолиевых ПАВ в процессах щелочного гидролиза 4-нитрофениловых эфиров фосфоновой, фосфорной и толуолсульфоновой кислот.

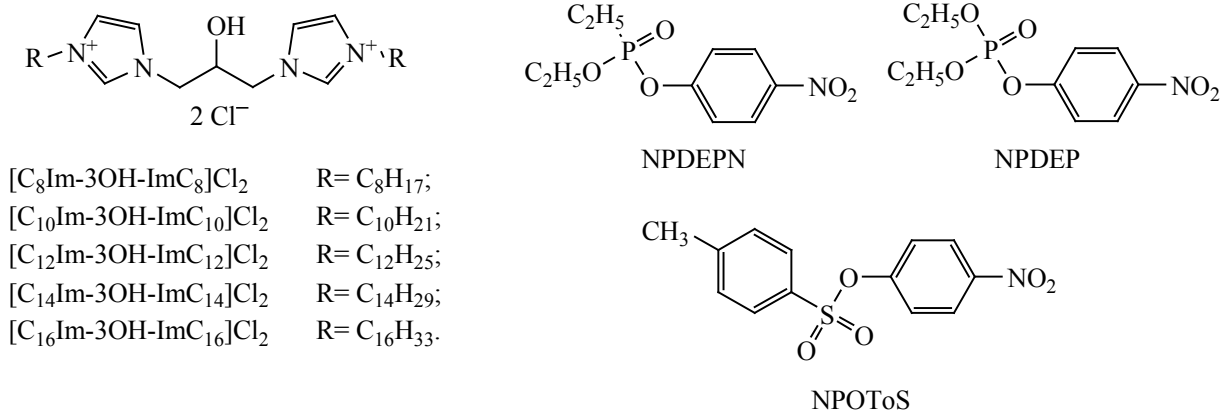
Ключевые слова: дикатионные имидазолиевые ПАВ, мицеллы, антимикробная активность, катализ, гидролиз, 4-нитрофениловые эфиры

DOI: 10.31857/S0044460X22040072, **EDN:** UESBNW

Амфифильная природа молекул катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) обуславливает их многочисленные уникальные свойства и широкое применение в различных областях науки и техники. Они применяются в качестве моющих и дезинфицирующих средств, используются как солюбилизаторы, ингибиторы коррозии, антимикробные агенты, адъюванты и катализаторы [1–3]. В настоящее время молекулярный дизайн новых катионных ПАВ, проявляющих заданные свойства, основывается прежде всего на химической модификации их полярных групп (или гидрофильных фрагментов), которая включает переход от классических алкиламмониевых ПАВ к цикличе-

ским производным; введение полярных заместителей, биоразлагаемых и природных фрагментов; переход к дикатионным амфифильным соединениям [4, 5]. Особенно следует отметить дикатионные ПАВ, которые в последнее время активно используются в фармакологии и биотехнологиях. Это обширный класс соединений, имеющих в своей структуре два гидрофобных радикала и две положительно заряженные головные группы, ковалентно связанные спейсерным фрагментом, которые по многим ключевым показателям превосходят монокаатионные аналоги. В частности, они эффективнее снижают поверхностное натяжение на подвижных границах раздела фаз, обладают на порядок более

Схема 1.



низкими значениями критических концентраций мицеллообразования (ККМ), отличаются хорошей растворимостью в воде, высоким смачивающим и солюбилизационным действием, способностью образовывать комплексы с биомолекулами и выступать в качестве носителей лекарственных веществ [6–9]. Среди многообразия димерных ПАВ выделяют имидазолиевые производные. Они проявляют более сильную тенденцию к агрегации, что связано с высокой поляризуемостью головных групп имидазолия [10]. На сегодняшний день существует значительное количество публикаций и обзоров, посвященных дикатионным имидазолиевым ПАВ, в которых рассмотрены методы синтеза, агрегационные свойства и их практический потенциал [11–14]. Отмечены значительные антимикробные, мембранотропные и цитотоксические свойства дикатионных алкилимидазолиевых ПАВ серии *m-s-m* (Im) с переменной длиной гидрофобной группы ($m = 8, 10, 12, 14, 16$) и спейсерного фрагмента ($s = 2, 3, 4$) [15–18]. Было выявлено, что наиболее высокую антимикробную активность, превышающую действие применяемых антибиотиков, проявляли ПАВ, содержащие децильный гидрофобный заместитель, тогда как длина спейсерного фрагмента практически не влияла на их биологическую активность. Отдельного внимания заслуживает возможность применения растворов дикатионных ПАВ в качестве среды для проведения химических реакций. Есть примеры, где эти соединения успешно используются для ускорения процессов нуклеофильного замещения [19–21].

Следует напомнить, что этот процесс очень важен для быстрого и необратимого разложения экотоксикантов и нейротоксинов.

Развитие исследований дикатионных имидазолиевых ПАВ предполагает два основных пути – синтез новых представителей этого класса амфифилов и поиск новых областей приложения уже известных соединений. В настоящей работе мы обратились к имидазолиевым ПАВ с гидроксильным заместителем в спейсерном фрагменте. Синтез соединений ряда 1,1'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(3-алкил-1*H*-имидазол-3-илий)хлоридов $[C_n\text{Im-3OH-Im}C_n]Cl_2$ с варьируемой длиной гидрофобного заместителя был представлен в работах [22, 23], там же приведены первичные данные об их агрегационном поведении, пенообразующей способности. Данные об их антимикробном действии и каталитической активности отсутствуют, хотя анализ литературных данных позволяет предполагать, что наличие гидроксильного фрагмента в структуре ПАВ может привести к увеличению их эффективности. В связи с этим нами было проведено исследование антимикробных свойств гидроксилсодержащих имидазолиевых дикатионных ПАВ, а также их каталитического действия в процессах щелочного гидролиза 4-нитрофениловых эфиров диэтилфосфоновой (NPDEPN), диэтилфосфорной (NPDEP) и толуолсульфоновой (NPOToS) кислот.

Структурные формулы исследуемых ПАВ и 4-нитрофениловых эфиров представлены на схеме 1.

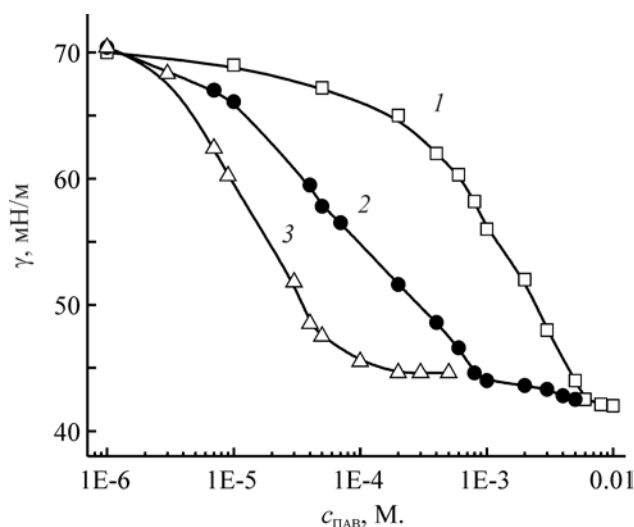


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения дикаationных имидазольевых ПАВ с различной длиной гидрофобного заместителя при 35°C. 1 – $[C_{10}\text{Im-3OH-Im}C_{10}]\text{Cl}_2$, 2 – $[C_{12}\text{Im-3OH-Im}C_{12}]\text{Cl}_2$, 3 – $[C_{14}\text{Im-3OH-Im}C_{14}]\text{Cl}_2$.

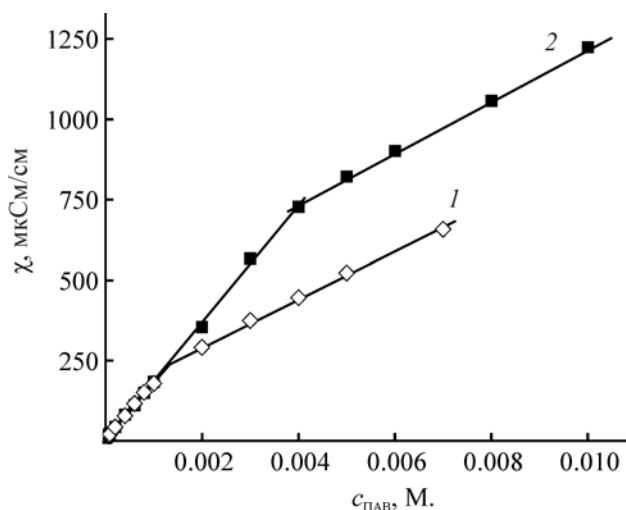


Рис. 2. Зависимость удельной электропроводности от концентрации для водных растворов дикаationных имидазольевых ПАВ при 35°C. 1 – $[C_{10}\text{Im-3OH-Im}C_{10}]\text{Cl}_2$, 2 – $[C_{12}\text{Im-3OH-Im}C_{12}]\text{Cl}_2$.

Образование мицеллярных агрегатов в растворах ПАВ является наиболее простым способом их самоорганизации. С целью установления концентрационных областей существования мицелл было проведено систематическое исследование агрегационных свойств дикаationных имидазольевых ПАВ ряда $[C_n\text{Im-3OH-Im}C_n]\text{Cl}_2$ в водных растворах методами тензиометрии и кондуктометрии. Для того чтобы обеспечить исследование этих ПАВ в широком концентрационном интервале с учетом их ограниченной растворимости в воде, эксперименты проводили при температуре $35 \pm 0.2^\circ\text{C}$. Зависимости поверхностного натяжения

от концентрации ПАВ приведены на рис. 1, а значения ККМ, определенные на их основе, представлены в табл. 1 в сравнении с литературными данными [22], полученными при 25°C . Дикаationные ПАВ имеют существенно более низкие значения ККМ по сравнению с монокатионными аналогами, что можно видеть, например, при сравнении данных для $[C_{12}\text{Im-3OH-Im}C_{12}]\text{Cl}_2$ и 1-(2-гидроксиэтил)-3-децилимидазолийхлорида $[C_{12}\text{Im-C}_2\text{OH}]\text{Cl}$ (табл. 1). Как и ожидалось, значение ККМ уменьшается по мере роста длины алкильной цепи, что обусловлено гидрофобным эффектом. Соединения, содержащие ОН-группу в спейсерном фраг-

Таблица 1. Агрегационные характеристики дикаationных имидазольевых ПАВ^a

ПАВ	ККМ, мМ.				
	тензиометрия		кондуктометрия		солюбилизация красителя
	25°C	35°C	25°C	35°C	
$[C_{10}\text{Im-3OH-Im}C_{10}]\text{Cl}_2$	1.32	4.80	2.53	4.0	5.0
$[C_{12}\text{Im-3OH-Im}C_{12}]\text{Cl}_2$	0.37	1.10	0.78	1.30	1.0
$[C_{14}\text{Im-3OH-Im}C_{14}]\text{Cl}_2$	0.087	0.07	0.062	0.17	–
$[C_{16}\text{Im-3OH-Im}C_{16}]\text{Cl}_2$	0.021	–	0.041	–	–
$[C_{12}\text{Im-C}_2\text{OH}]\text{Cl}$	2.31	–	2.69	–	–

^a Значения ККМ при 25°C по данным работы [22].

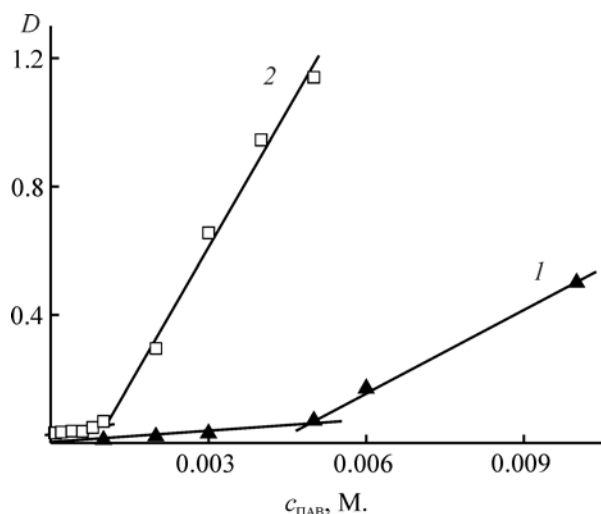


Рис. 3. Изменение оптической плотности насыщенных растворов Оранж ОТ при длине волны 495 нм в зависимости от концентрации ПАВ при 35°C. 1 – $[C_{10}Im-3OH-ImC_{10}]Cl_2$, 2 – $[C_{12}Im-3OH-ImC_{12}]Cl_2$.

менте, обладают большей способностью к мицеллообразованию, чем незамещенные аналоги, что может отражать вклад водородного связывания в процесс агрегации. Значения ККМ дикатионных имидазолиевых ПАВ были определены также кондуктометрическим методом (табл. 1). В качестве примера на рис. 2 приведены концентрационные зависимости удельной электропроводности для $[C_{10}Im-3OH-ImC_{10}]Cl_2$ и $[C_{12}Im-3OH-ImC_{12}]Cl_2$. Полученные значения хорошо согласуются с данными тензиометрии.

Исследование солюбилизационного действия ПАВ в отношении низкополярных красителей также дает возможность определить значение ККМ этих соединений [24]. В настоящей работе спектрофотометрическим методом было изучено влияние дикатионных имидазолиевых ПАВ на растворимость гидрофобного зонда Оранж ОТ. Начальный участок зависимости оптической плотности от концентрации отражает тот факт, что Оранж ОТ практически не растворяется в воде. Появление мицелл, способных солюбилизировать краситель и тем самым повышать его содержание в растворе, сопровождается резким увеличением оптической плотности (рис. 3). Точка изменения наклона на приведенных зависимостях отвечает ККМ. Определенные таким образом значения хо-

рошо согласуются с результатами, полученными методами тензиометрии и кондуктометрии, что подтверждает их надежность (табл. 1).

На основании зависимостей, представленных на рис. 3, была оценена солюбилизационная емкость мицелл S по формуле (1):

$$S = b/\varepsilon, \quad (1)$$

где b – наклон зависимости $D/L = f(c)$, ε – коэффициент экстинкции, D – оптическая плотность при 495 нм, L – толщина кюветы, c – концентрация ПАВ. Установлено, что солюбилизационная емкость мицелл исследуемых ПАВ возрастает при переходе от децильного к додецильному производному и составляет, соответственно, 0.0037 и 0.015 молей красителя на 1 моль ПАВ.

Оценка антимикробной активности дикатионных имидазолиевых ПАВ была проведена с использованием штаммов различных патогенных бактерий. Полученные результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что соединения серии $[C_nIm-3OH-ImC_n]Cl_2$ проявляют высокое антимикробное действие не только против грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P FDA 209P, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, но и против грамотрицательных *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* 9027, которые обычно более устойчивы к действию антибактериальных препаратов, например таких, как антибиотики фторхинолонового и β -лактамного рядов [25]. Важно отметить, что исследуемые ПАВ обнаружили также значительную активность и к метициллин-резистентным штаммам *Staphylococcus aureus* (MRSA-1 и MRSA-2), которые выработали устойчивость к амфениколам, а штамм MRSA-1 к антибиотикам фторхинолонового ряда. При этом тестируемые соединения проявили не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие. Особого внимания заслуживает и высокая противогрибковая активность дикатионных имидазолиевых ПАВ в отношении бактерий *Candida albicans* – одного из основных возбудителей оппортунистических инфекций человека.

Сопоставление полученных данных позволило выявить, что основным структурным фактором, ответственным за эффективность ПАВ ряда

Таблица 2. Антимикробная активность дикатионных имидазолиевых ПАВ $[C_n\text{Im-3OH-ImC}_n]\text{Cl}_2$

Соединения	Минимальная ингибирующая концентрация, мкмоль/л ^a							
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	MRSA-1	MRSA-2	<i>Ef</i>	<i>Ca</i>
$[C_8\text{Im-3OH-ImC}_8]\text{Cl}_2$	15.6	125	125	250	7.8	15.6	62.5	>500
$[C_{10}\text{Im-3OH-ImC}_{10}]\text{Cl}_2$	0.9	62.5	3.9	31.3	1.9	3.9	0.9	15.6
$[C_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2$	0.9	0.5	3.9	125	1.9	0.9	0.9	3.9
$[C_{14}\text{Im-3OH-ImC}_{14}]\text{Cl}_2$	31.3	0.9	125	>500	125	125	31.3	125
$[C_{16}\text{Im-3OH-ImC}_{16}]\text{Cl}_2$	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
$[C_{12}\text{Im-C}_2\text{OH}]\text{Cl}$	62.5	250	125	–	62.5	125	125	>500
Ципрофлоксацин	0.7	1.4	0.7	0.7	340	2.7	11.0	–
Норфлоксацин	7.5	24.4	4.7	12.1	–	7.5	24.4	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	–	7.3
Минимальная бактерицидная и фунгицидная концентрации, мкмоль/л								
$[C_8\text{Im-3OH-ImC}_8]\text{Cl}_2$	15.6	–	125	–	31.3	62.5	62.5	–
$[C_{10}\text{Im-3OH-ImC}_{10}]\text{Cl}_2$	1.9	250	31.3	62.5	7.8	7.8	1.9	62.5
$[C_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2$	3.9	1.9	3.9	125	7.8	7.8	15.6	3.9
$[C_{14}\text{Im-3OH-ImC}_{14}]\text{Cl}_2$	31.3	3.9	250	>500	125	250	125	125
$[C_{16}\text{Im-3OH-ImC}_{16}]\text{Cl}_2$	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
$[C_{12}\text{Im-C}_2\text{OH}]\text{Cl}$	250	–	250	–	125	–	125	>500
$[C_{10}\text{Im-3-ImC}_{10}]\text{Br}_2$ [18]	1.5	3.1	0.8	–	6.2	0.8	6.4	6.2
$[C_{12}\text{Im-3-ImC}_{12}]\text{Br}_2$ [18]	5.8	23.1	2.9	–	23.1	2.9	11.6	26.2
Ципрофлоксацин	0.7	1.4	0.7	0.7	340	2.7	11.0	–
Норфлоксацин	7.5	24.4	4.7	12.1	–	7.5	24.4	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	–	7.3

^a *Sa* – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P FDA 209P, *Bc* – *Bacillus cereus* ATCC 10702 NCTC 8035, *Ef* – *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Ec* – *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pa* – *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Ca* – *Candida albicans* ATCC 10231.

$[C_n\text{Im-3OH-ImC}_n]\text{Cl}_2$, является длина гидрофобного заместителя. Соединениями-лидерами оказались децильное и додецильное производные, которые обладают широким спектром антимикробной активности на уровне известных лекарственных препаратов (ципрофлоксацин и норфлоксацин), а на некоторых штаммах даже превосходят их. Добавим, что проведенное нами тестирование полученного для сравнения монокатионного аналога $[C_{12}\text{Im-C}_2\text{OH}]\text{Cl}$ показало низкую биологическую активность этого соединения. Наличие гидроксигруппы в структуре молекулы дикатионных ПАВ сказывалось незначительно: антимикробные показатели для соединений $[C_n\text{Im-3OH-ImC}_n]\text{Cl}_2$ сопоставимы с теми, что получены нами ранее для ряда $[C_n\text{Im-3-ImC}_n]\text{Br}_2$ [17, 18]. Для сравнения в табл. 2 представлены опубликованные данные по бактерицидному действию наиболее эффективных представителей нефункционализированных имидазолиевых дикатионных ПАВ.

Следует отметить, что действующая антимикробная концентрация испытанных веществ была ниже значений их ККМ, т. е. вещества проявили свою активность в неагрегированном состоянии. Это согласуется с существующими представлениями о возможном механизме антимикробного действия, который предполагает, что молекулы ПАВ встраиваются в бислои фосфолипидов, образуя пору, нарушающую целостность клеточной мембраны бактерий, тем самым вызывая нарушение ее структуры и функций, что приводит в конечном итоге к гибели клетки [18, 26].

В то время как антимикробное действие катионных амфифилов возможно в неагрегированном состоянии, ряд свойств (и прежде всего каталитическая активность) проявляются при концентрациях, превышающих ККМ. Известны примеры мицеллярного действия катионных ПАВ, позволяющих влиять на скорость ряда практически значимых химических превращений, в том числе на

Таблица 3. Физико-химические параметры щелочного гидролиза ацилсодержащих субстратов в растворах на основе имидазолиевых ПАВ (pH 11.0)

ПАВ	Субстрат ^a	T, °C	ККМ, М.	K _S , М. ⁻¹	k ^m , с ⁻¹	k ₂ ^m , М. ⁻¹ ·с ⁻¹	k _{obs} ^m /k _{obs} ^w
[C ₁₂ Im-3OH-ImC ₁₂]Cl ₂	NPDEPN	25	8×10 ⁻⁵	170±20	1.280	0.760	91
		35	5×10 ⁻⁵	80±10	4.110	2.450	107
	NPDEP	25	–	190±20	0.064	0.038	81
		35	–	57±11	0.360	0.220	88
	NPOTos	25	–	1530±10	1.230	0.730	3100
		35	–	1700±90	1.610	0.960	1900
[C ₁₂ Im-3-ImC ₁₂]Br ₂	NPDEPN	25 ^b	1.6×10 ⁻⁴	310±20	0.065	0.039	7
		35	1.1×10 ⁻⁴	230±30	0.200	0.120	10
MeC ₁₂ ImBr	NPDEPN	25 ^b	8.5×10 ⁻³	43±5	0.290	0.096	12

^a k₂^w, М.⁻¹·с⁻¹ (25°C): 0.15 (NPDEPN), 0.01 (NPDEP), 0.009 (NPOTos) [35] и k₂^w, М.⁻¹·с⁻¹ (35°C): 0.27 (NPDEPN), 0.022 (NPDEP), 0.0224 (NPOTos).

^b Кинетические характеристики при 25°C по данным работы [21].

процессы нуклеофильного замещения [20, 27–29]. Наблюдаемое ускорение зависит от природы и концентрации ПАВ, так как обусловлено концентрированием гидрофильного нуклеофильного реагента у положительно заряженной мицеллярной поверхности, вследствие чего увеличивается вероятность его контакта с органическим субстратом, солюбилизованным в мицелле. Каталитическое действие зачастую носит селективный характер, что в значительной мере определяется гидрофобностью субстрата.

В настоящей работе в качестве реакционной среды для щелочного гидролиза 4-нитрофениловых эфиров фосфоновой, фосфорной и толуолсульфоновой кислот были использованы растворы [C₁₂Im-3OH-ImC₁₂]Cl₂. Выбор именно этого соединения из исследованного ряда [C_nIm-3OH-ImC_n]Cl₂ обусловлен тем, что длина алкильного хвоста в нем представляется оптимальной. С одной стороны, уменьшение числа метиленовых звеньев приводит к росту ККМ и увеличению концентрации ПАВ, необходимой для достижения максимального каталитического эффекта. С другой стороны, додецильное производное лучше растворяется в воде, чем его более высокие гомологи, что является крайне важной характеристикой ПАВ с практической точки зрения. Кроме того, внимание к этому соединению вызвано также и тем, что оно проявило лучшие антимикробные свойства.

Выбранные в качестве субстратов 4-нитрофениловые эфиры имеют разную растворимость в воде, а также отличаются своей реакционной способностью. NPDEP и NPDEPN – фосфорорганические соединения, они близки по своей гидрофобности, но фосфонат приблизительно в 10 раз более реакционноспособен, чем фосфат [20]. Следует отметить, что эти субстраты в отсутствие добавок даже в сильнощелочных средах гидролизуются медленно, в связи с чем часто используются в качестве моделей при разработке и тестировании систем, предназначенных для профилактики и лечения при отравлении фосфорорганическими соединениями. Тозилат по реакционной способности близок к фосфату, но в растворах ПАВ он солюбилизируется на порядок лучше, чем фосфорорганические соединения [20]. Такой набор субстратов дает возможность выявить роль электрофильности реакционного центра и гидрофобных свойств субстратов в мицеллярных эффектах ПАВ. Кинетический эксперимент проводили в 0.001 н. растворах NaOH (pH 11.0) при 25 и 35°C. Полученные зависимости, отражающие влияние ПАВ на константу скорости щелочного гидролиза указанных эфиров, представлены на рис. 4.

Анализ кинетических данных был проведен в рамках псевдофазной модели мицеллярного катализа [30]. Наблюдаемая скорость реакции (k_{obs}, с⁻¹) подчиняется выражению:

$$k_{\text{obs}} = \frac{(k_2^w / V_m) K_S \cdot K_{\text{HO}^-} \cdot c + k_2^w}{(1 + K_S c)(1 + K_{\text{HO}^-} c)} \cdot [\text{HO}^-]_0$$

$$= \frac{k_m \cdot K_S \cdot K_{\text{HO}^-} \cdot c + k_2^w}{(1 + K_S c)(1 + K_{\text{HO}^-} c)} \cdot [\text{HO}^-]_0, \quad (2)$$

где $c = c_0 - \text{ККМ}$, М.; c_0 – суммарная концентрация ПАВ; V_m , М.⁻¹ – парциальный мольный объем ПАВ; $K_S \approx P_S \cdot V_m$ и $K_{\text{HO}^-} \approx P_{\text{HO}^-} \cdot V_m$, М.⁻¹ – константы связывания субстрата и нуклеофила; $k_m = (k_2^m / V_m)$, с⁻¹ – приведенная константа скорости реакции в мицеллярной псевдофазе.

В табл. 3 представлены основные физико-химические параметры, позволяющие описать процесс щелочного гидролиза в растворах на основе $[\text{C}_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2$ в сравнении с данными для нефункционализированного дикаationного ПАВ $[\text{C}_{12}\text{Im-3-ImC}_{12}]\text{Br}_2$, а также для монокатионного аналога – 1-метил-3-додецилимидазолийбромида ($\text{MeC}_{12}\text{ImBr}$).

Важнейшей характеристикой мицеллообразования является критическая концентрация мицеллообразования. Отличительная особенность димерных ПАВ – аномально низкие значения ККМ (табл. 3, сравнить ККМ для $[\text{C}_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2$, $[\text{C}_{12}\text{Im-3-ImC}_{12}]\text{Br}_2$ и $\text{MeC}_{12}\text{ImBr}$). Столь малые величины ККМ способствуют солубилизации субстратов и, следовательно, концентрированию реагентов уже при $c_0 \leq 10^{-4}$ М. В случае же мономерного ПАВ формирование мицелл происходит при $c_0 > 10^{-3}$ М.

Величина мицеллярных эффектов в реакциях нуклеофильного замещения, в том числе и щелочного гидролиза, зависит от целого ряда факторов. К таковым следует отнести эффекты концентрирования реагентов, влияние микроокружения, изменение кислотно-основных свойств нуклеофила, ориентация реагирующих молекул в мицеллярной псевдофазе [27, 30]. Зачастую определяющую роль в наблюдаемом изменении скорости реакции в организованных средах на основе ПАВ играет солубилизация реагентов в мицеллярной псевдофазе, которая, в свою очередь, зависит от гидрофобных взаимодействий. Вклад последних увеличивается как с ростом длины алкильного хвоста ПАВ, так и гидрофобных свойств субстрата. Исследованные эфиры – электронейтральные соединения, поэтому их концентрирование в

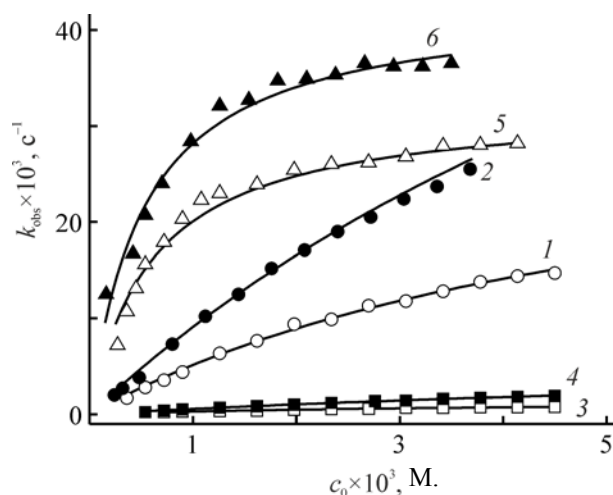


Рис. 4. Зависимости величин k_{obs} от концентрации $[\text{C}_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2$ для щелочного гидролиза NPDEPN (1 – 25°C; 2 – 35°C), NPDEP (3 – 25°C; 4 – 35°C) и NPOTos (5 – 25°C; 6 – 35°C) при pH 11.

мицеллярной псевдофазе определяется преимущественно их гидрофобностью. Эффективность солубилизации субстратов охарактеризована величиной K_S (табл. 3).

Величины K_S для всех изученных субстратов уменьшаются в ряду $[\text{C}_{12}\text{Im-3-ImC}_{12}]\text{Br}_2 > [\text{C}_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2 > \text{MeC}_{12}\text{ImBr}$. Величина мицеллярных эффектов для этих ПАВ охарактеризована отношением наблюдаемых констант скорости в мицеллярных растворах и в воде при pH 11.0 и при $c_0 = \text{const}$ (для дикаationных c_0 0.0045 М., а для монокатионных c_0 0.05 М.). Для всех субстратов максимальный каталитический эффект отмечен в растворах на основе $[\text{C}_{12}\text{Im-3OH-ImC}_{12}]\text{Cl}_2$, минимальный – в случае мономерного ПАВ $\text{MeC}_{12}\text{ImBr}$. При этом аномально низкие ККМ для дикаationных ПАВ позволяют достичь одних и тех же скоростей реакций при концентрациях приблизительно на порядок более низких по сравнению с мономерными аналогами. Характер изменения мицеллярных эффектов для каждого из субстратов согласуется как с величинами констант связывания, так и с изменениями нуклеофильной реакционной способности гидроксид-иона (K_S и k_2^m в табл. 3). Особо следует подчеркнуть роль мостикового звена. Функционализация спейсера приводит к росту мицеллярных эффектов в $\sim 10^2$ – 10^3 раз (см. отношение $k_{\text{obs}}^m / k_{\text{obs}}^w$ в табл. 3). В связи с тем, что в сильнощелочных средах соеди-

нения, содержащие гидроксиэтильный фрагмент у четвертичного атома азота, способны переходить в цвиттер-ионную форму (pK 12.4–12.6 [31]) и выступать в качестве нуклеофилов, можно ожидать, что наблюдаемое ускорение гидролиза сложных эфиров в растворах $[C_{12}Im-3OH-ImC_{12}]Cl_2$ обеспечивается не только мицеллярным действием, но и тем, что ПАВ выступает в качестве реагента. Высокая каталитическая активность растворов $[C_{12}Im-3OH-ImC_{12}]Cl_2$, проявляющаяся в низком концентрационном диапазоне, несомненно, отвечает требованиям «зеленой» химии.

Важнейшее значение в увеличении скорости щелочного гидролиза имеет структура субстрата (рис. 4). Варьирование природы эфира существенно влияет на мицеллярные эффекты димерных и мономерного детергентов. Максимальные ускорения отмечаются для NPOTos, а в случае NPDEPN и NPDEP таковые близки по своей величине (табл. 3, k_{obs}^m/k_{obs}^w). Не вызывает сомнения, что определяющую роль играет концентрирование субстрата в мицеллярной псевдофазе (K_S , табл. 3). При этом суммарное увеличение наблюдаемых констант скорости зависит и от изменения нуклеофильной реакционной способности гидроксид-аниона (k_2^m). Так, например, аномально высокое увеличение скорости щелочного гидролиза NPOTos в присутствии мицелл $[C_{12}Im-3OH-ImC_{12}]Cl_2$ обеспечивается как ростом K_S , так и увеличением k_2^m .

Таким образом, высокое антимикробное действие дикатионных имидазолиевых ПАВ с гидроксильным заместителем в спейсерном фрагменте, низкие значения их ККМ, позволяющие использовать эти соединения в низких дозировках, высокое и селективное каталитическое действие в процессах гидролитического расщепления сложных эфиров, открывает возможности их практического применения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дикатионные имидазолиевые ПАВ получены по методике, описанной в работах [22, 23]. Структуру синтезированных соединений подтверждали методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Полученные характеристики соответствовали литературным данным.

Для кинетических исследований использованы коммерческие образцы 4-нитрофениловых эфиров

диэтилфосфоновой, диэтилфосфорной и толуолсульфоновой кислот (Sigma-Aldrich).

Агрегационные свойства ПАВ изучали в условиях термостатирования растворов при 35°C. Для приготовления растворов использовали воду, очищенную на установке Direct-Q 5 UV (pH 6.8–7, χ 2–3 мкСм/см). Удельную электропроводность измеряли с помощью кондуктометра Inolab Cond 720. Поверхностное натяжение растворов исследовали методом отрыва кольца на тензиометре фирмы KRUSS 6.

Антимикробную активность тестируемых соединений определяли методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона для культивирования бактерий и в бульоне Сабуро для грибных патогенов по аналогии с работой [17]. Для эксперимента использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P FDA 209P, *Bacillus cereus* ATCC 10702 NCTC 8035, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и грибов: *Candida albicans* ATCC 10231. Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) были выделены из организма больных хроническим тонзиллитом (MRSA-1) и синуситом (MRSA-2) в бактериологической лаборатории Республиканской клинической больницы (Казань, Россия). Бактериальная нагрузка в опыте составляла $3.0 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, для грибов – $2.0 \cdot 10^3$ КОЕ/мл. Разведения соединений готовили непосредственно в питательных средах. Бактериальные культуры инкубировали при 37°C, культуру *Candida albicans* – при 25°C, регистрируя результаты каждые 24 ч в течение 5 сут для бактерий и 7 сут для грибов. Эксперимент повторяли трижды.

Кинетику щелочного гидролиза сложных 4-нитрофениловых эфиров исследовали спектрофотометрическим методом на приборе Thermo Electron Genesys 10S UV-VIS с использованием термостатируемых кварцевых кювет. За протеканием процесса следили по изменению оптической плотности растворов при длине волны 400 нм, отвечающей максимуму поглощения 4-нитрофенолят-аниона. Начальная концентрация субстрата составляла $(2-5) \cdot 10^{-5}$ моль/л, степень превращения – более 90%. Наблюдаемые константы скорости (k_{obs}) определяли из зависимости $\ln(D_\infty - D) = -k_{obs} t + \text{const}$, где

D и D_∞ – оптическая плотность раствора в момент времени t и по окончании реакции соответственно. Значения k_{obs} рассчитывали методом наименьших квадратов. Погрешность всех измерений не превышала 4%.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кушназарова Рушана Абдурашитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2111-2530>

Миргородская Алла Бенционовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-0679>

Михайлов Василий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-1805>

Белоусова Ирина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1534-5506>

Зубарева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1858-4609>

Прокопьева Татьяна Мефодиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0867-7449>

Захарова Люция Яруллоевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-30012).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sar P., Ghosh A., Scarso A., Saha B. // Res. Chem. Intermed. 2019. Vol. 45. P. 6021. doi 10.1007/s11164-019-04017-6
2. Myers D. Surfactant science and technology. Hoboken: John Wiley and Sons, 2006. P. 380.
3. Devínsky F., Pisárčik M., Lukáč M. Cationic amphiphiles: Self-assembling systems for biomedicine and biopharmacy. New York: Nova Science Publishers, 2017. P. 307.
4. Zakharova L.Y., Pashirova T.N., Doktorovova S., Fernandes A.R., Sanchez-Lopez E., Silva A.M., Souto S.B., Souto E.B. // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. P. 5534. doi 10.3390/ijms20225534
5. Ghosh S., Ray A., Pramanik N. // Biophys. Chem. 2020. Vol. 265. 106429. doi 10.1016/j.bpc.2020.106429
6. Menger F.M., Keiper J.S. // Angew. Chem. Int. Ed. 2000. Vol. 112. P. 1906. doi 10.1002/1521-3773(20000602)39:11<1906:aid-anie1906>3.0.co;2-q
7. Zana R. // Adv. Colloid Interface Sci. 2002. Vol. 97. P. 205. doi 10.1016/S0001-8686(01)00069-0
8. Sharma R., Kamal A., Abdinejad M., Kumar Mahajan R., Kraatz H.-B. // Adv. Colloid Interface Sci. 2017. Vol. 248. P. 35. doi 10.1016/j.cis.2017.07.032
9. Mondal M.H., Roy A., Malik S., Ghosh A., Saha B. // J. Res. Chem. Intermed. 2016. Vol. 42. P. 1913. doi 10.1007/s11164-015-2125-z
10. Jungnickel C., Łuczak J., Ranke J., Fernández J.F., Müller A., Thöming J. // Colloids Surf. (A). 2008. Vol. 316. P. 278. doi 10.1016/j.colsurfa.2007.09.020
11. Kumar H., Kaur G. // Front Chem. 2021. Vol. 9. 667941. doi 10.3389/fchem.2021.667941
12. Bhadani A., Misono T., Singh S., Sakai K., Sakai H., Abe M. // Adv. Colloid Interface Sci. 2016. Vol. 231. P. 36. doi 10.1016/j.cis.2016.03.005
13. Kamboj R., Singh S., Bhadani A., Kataria H., Kaur G. // Langmuir. 2012. Vol. 28. P. 11969. doi 10.1021/la300920p
14. Shaheen A., Mir A.W., Arif R., Wani A.L. // Colloid Interface Sci. Commun. 2020. Vol. 36. 100257. doi 10.1016/j.colcom.2020.100257
15. Sarıkaya İ., Bilgen S., Ünver Y., İnan Bektaş K., Akbaş H. // J. Surfactants Deterg. 2021. Vol. 24. P. 909. doi 10.1002/jsde.12532
16. Shaheen, A., Mir, A.W., Arif, R., Bala, R. // J. Surfactants Deterg. 2021. Vol. 24. P. 575. doi 10.1002/jsde.12472
17. Voloshina A.D., Gumerova S.K., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mirgorodskaya A.B., Kotenko A.A., Prokopyeva T.M., Mikhailov V.A., Zakharova L.Y., Sinyashin O.G. // Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. 2020. Vol. 1864. 129728. doi 10.1016/j.bbagen.2020.129728
18. Amerkhanova S.K., Voloshina A.D., Mirgorodskaya A.B., Lyubina A.P., Kuznetsova D.A., Kushnazarova R.A., Mikhailov V.A., Zakharova L.Y. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol.22. P. 13148. doi 10.3390/ijms222313148
19. Cognigni A., Gaertner P., Zirbs R., Peterlik H., Prochazka K., Schröder C., Bica K. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2016. Vol. 18. P. 13375. doi 10.1039/c6cp00493h
20. Prokop'eva T.M., Mirgorodskaya A.B., Belousova I.A., Zubareva T.M., Turovskaya M.K., Razumova N.G., Gaidash T.S., Mikhailov V.A. // Chem. Safety Sci. 2021. Vol. 5. P. 8.
21. Белоусова И.А., Зубарева Т.М., Гайдаш Т.С., Разумова Н.Г., Туровская М.К., Панченко Б.В., Прокопьева Т.М., Михайлов В.А. // ЖОРХ. 2021. Т. 57. Вып. 3.

- C. 353; Belousova I.A., Zubareva T.M., Gaidash T.S., Razumova N.G., Turovskaya M.K., Panchenko B.V., Prokopyeva T.M., Mikhailov V.A. // Russ J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 338. doi 10.1134/S1070428021030039
22. Wang L., Liu J., Huo S., Deng Q., Yan T., Ding L., Zhang C., Meng L., Lu Q. // J. Surfactants Deterg. 2014. Vol. 17. N 6. P. 1107. doi 10.1007/s11743-014-1615-0
23. Liu X.F., Dong L.L., Fang Y. // J. Surfactants Deterg. 2011. Vol. 14. P. 203. doi 10.1007/s11743-010-1234-3
24. Zakharova L.Ya., Kashapov R.R., Pashirova T.N., Mirgorodskaya A.B., Sinyashin O.G. // Mendeleev Commun. 2016. Vol. 26. P. 457. doi 10.1016/j.mencom.2016.11.001
25. Poole K. // Clin. Microbiol. Infect. 2004. Vol. 10. N 1. P. 12. doi 10.1111/j.1469-0691.2004.00763.x
26. Heerklotz H. // Q. Rev. Biophys. 2008. Vol. 41. P. 205. doi 10.1017/S0033583508004721
27. Zakharova L.Ya., Mirgorodskaya A.B., Zhiltsova E.P., Kudryavtseva L.A., Konovalov A.I. Molecular Encapsulation: Organic Reactions in Constrained Systems. Chichester: John Wiley and Sons, 2010. P. 397. doi 10.1002/9780470664872.ch15
28. Sorella G.L., Strukul G., Scarso A. // Green Chem. 2015. Vol. 17. P. 644. doi 10.1039/C4GC01368A
29. Dwars T., Paetzold E., Oehme G. // Angew. Chem. Int. Ed. 2005. Vol. 44. P. 7174. doi 10.1002/anie.200501365
30. Березин И.В., Варфоломеев С.Д., Мартинек К. // Усп. хим. 1973. Т. 42. № 10. С. 1729; Berezin I.V., Varfolomeev S.D., Martinek K. // Russ. Chem. Rev. 1973. Vol. 42. N 10. P. 1729. doi 10.1070/RC1973v042n10ABEH002744
31. Bunton C.A., Ionescu L.G. // J. Am. Chem. Soc. 1973. Vol. 95. P. 2912. doi 10.1021/ja00790a030

Dicationic Imidazolium Surfactants with a Hydroxyl Substituent in the Spacer Fragment

R. A. Kushnazarova^{a,*}, A. B. Mirgorodskaya^a, V. A. Mikhailov^b, I. A. Belousova^b, T. M. Zubareva^b, T. M. Prokop'eva^b, A. D. Voloshina^a, S. K. Amerhanova^a, and L. Ya. Zakharova^a

^a Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia

^b L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, 83114 Donetsk People's Republic

*e-mail: ruwana1994@mail.ru

Received February 3, 2022; revised February 23, 2022; accepted February 24, 2022

Dicationic imidazolium surfactants of the 1,1'-(2-hydroxypropan-1,3-diyl)bis(3-alkyl-1*H*-imidazol-3-yl)ium-chloride series with a variable hydrophobic chain length have been synthesized and characterized. The values of their critical micelle concentration have been determined by tensiometry, conductometry and spectrophotometry. Significant antimicrobial activity of these surfactants against a number of pathogenic bacteria and fungi was revealed. It was found that decyl and dodecyl derivatives turned out to be leader compounds, which surpassed reference antibiotics in their action and showed activity against resistant strains. The kinetic parameters reflecting the high catalytic effect of the tested dicationic imidazolium surfactants in the alkaline hydrolysis of 4-nitrophenyl esters of phosphonic, phosphoric, and toluenesulfonic acids have been obtained.

Keywords: dicationic imidazolium surfactants, micelles, antimicrobial activity, catalysis, hydrolysis, 4-nitrophenyl esters