

УДК 547-38

На правах рукописи

**ДАУЛЕТБАКОВ АНУАР АМЕТОВИЧ**

**Синтез, изучение экотоксичности и рост-стимулирующей способности ионных производных фармакологически активных веществ**

6D072100 - «Химическая технология органических веществ»

Диссертация на соискание академической степени доктора философии  
(PhD)

Научные консультанты:  
Зазыбин А.Г.  
Профессор, к.х.н., PhD

Dr. PhD, Beatriz Giner

Республика Казахстан  
Алматы, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>	<b>9</b>
1.1 Введение в ионные органические соединения и ионные жидкости .	9
1.2 Получение ионных органических соединений и ионных жидкостей .....	10
1.3 Использование ионных жидкостей в синтезе. ....	15
1.4 Ионные жидкости как регуляторы роста растений .....	18
1.5 Токсичность и экологическая безопасность ионных жидкостей ....	29
<b>2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>33</b>
2.1 Получение тримекаин основания.....	33
2.2 Синтез алкил йодидных производных ионных соединений на основе тримекаин основания .....	35
2.3 Синтез арилгалогенидных производных ионных соединений на основе тримекаин основания .....	38
2.4 Синтез этаннитрил, пропенил, пропирил, 2-йодэтанол, 3-йодпропанол галогенидных производных ионных соединений на основе тримекаин основания.....	41
2.5 Получение дифенгидрамин основания .....	46
2.6 Синтез алкил йодидных производных на основе дифенгидрамин основания .....	47
2.7 Синтез арилгалогенидных производных на основе дифенгидрамин основания .....	51
2.8 Синтез этаннитрил, пропенил, 2-йодэтанол, 3-йодпропанол галогенидных производных на основе дифенгидрамин основания.....	54
2.9 Изучение экотоксичности ионных производных на основе тримекаина и дифенгидрамина .....	61
2.10 Изучение рост-стимулирующей и антимикробной способности ионных производных на основе тримекаина и дифенгидрамина .....	64
2.11 Изучение острой токсичности синтезированных производных тримекаина и дифенгидрамина .....	66
<b>3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>69</b>
3.1 Результаты синтеза ионных соединений на основе тримекаина ....	69
3.2 Результаты синтеза ионных соединений на основе дифенгидрамина .....	73
3.3 Технологическая схема синтеза .....	75
3.4 Анализ экотоксичности ионных производных тримекаина и дифенгидрамина .....	79

3.5 Анализ рост-стимулирующей способности ионных производных тримекаина и дифенгидрамина .....	84
3.6 Анализ острой токсичности синтезированных производных тримекаина и дифенгидрамина .....	90
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>94</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>95</b>

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применены следующие термины и сокращения соответствующими обозначениями и сокращениями,

ИК - инфракрасная (спектроскопия)

ИЖ - ионная жидкость

ЯМР - ядерно-магнитный резонанс (спектроскопия)

ТСХ - тонкослойная хроматография

$T_{пл}$  - температура плавления

$n_D$  - показатель преломления

ПДК - предельно допустимая концентрация

$LD_{50}$  - летальная доза, мг/кг

сек - секунда

мин - минута

ч - час

РСА - рентгеноструктурный анализ;

UV-vis - (Ultraviolet-visible spectroscopy) ультрафиолетовая и видимая спектроскопия;

FTIR - (Fourier transform infrared spectroscopy) - инфракрасная Фурье-спектроскопия;

SANS - (Small-angle neutron scattering) малоугловое нейтронное рассеяние;

ATR-FTIR - (Attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy) Фурье-ИК

АФК - активны фармацевтический компонент;

АК - аминокислота.

Ионные жидкости:

Катионы:

[EMIM] - 1-этил-3-метилимидазолий;

[BMIM] - 1-бутил-3-метил имидазол ий;

[BTMA] - бутил-триметиламмоний;

[BMPug] - 1-бутил-1-метил пиррол идиний;

[TEA] - М,М,М,М-тетраэтиламмоний;

[Et<sub>3</sub>NMe] - триэтилметиламмоний;

[(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>N] ([TMA]) - тетраметил аммоний;

[(C<sub>2</sub>HS)<sub>4</sub>N] - тетраэтил аммоний;

[(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>4</sub>N] - тетрапропиламмоний;

[(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>N] - тетрабутиламмоний;

[OMIM] - 1-октил-3-метилимидазолий;

[NMIM] - 1-гексил-3-метилимидазолий;

[TBP]- тетрабутилфосфоний;

[TEAP] - тетраэтиламмоний перхлорат;

[DEA] - М,М-диизопропилэтиламин;

[(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>P] - тетрабутилфосфоний;

[EONMIM] - 1 -(2-гидроксиэтил)-3-метилимидазолий;

[EOMMIM]- 1 -метоксиэтил-3-метилимидазолий;  
[НОЕМIM] - 1 -(2-гидроксигексил)-3-метилимидазолий;  
[C<sub>6</sub>POHIM] - 1-(1,2-дигидроксипропил)-3-гексадецилимидазолий;  
[BA] - бензалконий;  
[DDA] - дидецилдиметиламоний;  
Анионы:  
[Cl] - хлорид;  
[PF<sub>6</sub>] - гексафторфосфат;  
[BF<sub>4</sub>] - тетрафторборат;  
[TF<sub>2</sub>N] - бис(трифторметилсульфонил)имид;  
[TMA] - триметилацетат;  
[N(CN)<sub>2</sub>] - дицианамид;  
[SCN] - тиоцианат;  
([DMP], [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>]) - диметилфосфат;  
[DHP] - дигидрофосфат;  
[MeSO<sub>4</sub>] - метилсульфат;  
[OH<sup>-</sup>] - гидроксид;  
[Br] - бромид;  
([DCA] - дицианамид;  
[I] - иодид;

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Принимая во внимание постоянный рост производства химической продукции, актуальной проблемой является разработка новых и экологически безопасных процессов, которые можно отнести к «зеленой химии». Получение новых веществ на базе известных фармпрепаратов (active pharmaceutical ingredients, API) является важной задачей тонкого органического синтеза. Среди таких производных особое внимание привлекают ионные соединения и ионные жидкости, поскольку зачастую они обладают большей биодоступностью и проявляют более продолжительное действие. Примером может служить новая форма известного фармпрепарата лидокаина, разработанная в группе профессора Роджерса из университета Алабамы, - докузат лидокаина [1] легче усваивается и обладает пролонгированным действием.

В данной работе рассмотрены различные методы синтеза, физико-химические свойства, биологическая активность широкого спектра действия, а также практическое применение ионных соединений на основе тримекаина и дифенгидрамина.

**Цель исследования.** Синтез известных и новых производных ионных соединений на основе тримекаин и дифенгидрамин основания с использованием классических и альтернативных методов, изучение их строения, экотоксичности и рост-стимулирующей активности.

### **Задачи исследования:**

1. Синтез ионных соединений на основе тримекаин и дифенгидрамин основания в классических условиях;
2. Синтез ионных соединений на основе тримекаин и дифенгидрамин основания с использованием микроволновой и ультразвуковой активации;
3. Изучение экотоксичности ионных производных фармакологически активных веществ на основе тримекаина и дифенгидрамина;
4. Изучение рост-стимулирующей активности ионных производных тримекаина и дифенгидрамина.

Практическая значимость работы состоит в развитии и расширении научных представлений о различных функциональных производных тримекаина и дифенгидрамина, методах их синтеза, строении и свойствах, которые могут использоваться при целенаправленном синтезе новых соединений этого класса. В рамках данной работы обнаружены вещества, обладающие ростстимулирующей активностью.

**Объекты исследования:** тримекаин, дифенгидрамин, бактерии *A.fischeri* и семена сорго.

**Предмет исследования:** Синтез ионных соединений на основе тримекаина и дифенгидрамина, изучение их экотоксичности и рост-стимулирующей активности на семена сорго.

### **Научная новизна:**

1. Впервые синтезированы новые ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина в классических условиях и с использованием микроволновой и ультразвуковой активации.

2. Для ранее известных производных тримекаина и дифенгидрамина, подобраны условия, обеспечивающие более высокие выходы продуктов.

3. Оптимизированы условия синтеза и выделения этих веществ с использованием микроволновой и ультразвуковой активации и в классических условиях, предложена технологическая схема получения тримекаин-метилйодида.

4. Впервые исследована рост-стимулирующая активность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина в отношении семян сорго.

5. Изучена экотоксичность и острая токсичность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. С использованием микроволновой и ультразвуковой активации синтезированы новые ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина с галоген производными ( $\text{CH}_2\text{ICN}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{IO}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{IO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{I}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_6\text{I}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}(\text{iso})$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}$ ). Во всех синтезах ультразвуковой и микроволновой методы показали более высокую эффективность по сравнению с классическим методом.

2. Разработана технологическая схема получения иодида 2,4,6-триметиланилида N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты как потенциального биологически активного препарата широкого спектра действия.

3. Ионные производные тримекаина и дифенгидрамина лучше влияли на рост-стимулирующую активность семян сорго по сравнению с контролем (водой) и гидрохлоридом тримекаина и дифенгидрамина.

4. Токсичность соединений тримекаина по отношению к *A. fischeri* сильно зависит от длины и размера алкильной цепи, в случае дифенгидрамина присутствие дополнительной алкильной цепи у амина увеличивает токсичность и каждый из них примерно в пять раз токсичнее, чем дифенгидрамин HCl.

**Личный вклад диссертанта.** Результаты, изложенные в диссертации, получены лично автором при непосредственном его участии в экспериментально-исследовательской работе и обсуждениях.

**Апробация работы и публикации.** Результаты выполненной работы отражены в 9 научных работах, в том числе:

- в 3 статьях, опубликованных в международных научных изданиях, имеющих импакт-фактор по данным информационной базы Web of Science компании Clarivate Analytics, или входящем в базу данных Scopus компании Elsevier;

- в 3 статьях, опубликованных в журналах без импакт-фактора;

- в 3 тезисах международных, научных симпозиумов и конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результаты и обсуждения, заключения и список использованных источников. Работа содержит 40 рисунков, 19 таблицы и 209 список использованных источников. Общее количество страниц равно 108.



# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Введение в ионные органические соединения и ионные жидкости

Ионные жидкости (ИЖ) – это соединения катионов и анионов, которые плохо упаковываются между собой и поэтому остаются жидкими при низких и умеренных температурах. Низкие температуры плавления часто достигаются за счет включения в структуру объемных асимметричных катионов вместе со слабо координирующими анионами. Произвольно было установлено, что ионы, которые плавятся при температуре ниже 100°C, попадают в категорию “ионных жидкостей”. С другой стороны, те ионные жидкости, которые являются жидкими при комнатной температуре, часто рассматриваются как “ионная жидкость, являющаяся жидкой при комнатной температуре”. Хотя некоторые композиции ИЖ известны уже давно, именно в последние десятилетия произошло впечатляющее развитие в этой области, обеспечившее инновационные применения во многих областях химии. Этот интерес обусловлен тем фактом, что, изменяя катион или анион определенной ИЖ, можно точно настроить физико-химические свойства этого соединения. Таким образом, новые растворители могут быть таргетированы и использованы для конкретного применения. Очевидно, такая широкая настраиваемость свойств и применения не может быть достигнута с использованием обычных органических растворителей. Например, полярность ИЖ можно модулировать для создания ИЖ, которые не смешиваются ни с органическими растворителями низкой полярности, ни с растворителями высокой полярности. Это облегчает использование традиционных методов экстракции для разделения продуктов и, кроме того, обеспечивает перспективные возможности во многих областях химии. Аналогичным образом, комбинации ИЖ с другими растворителями, например, сверхкритическими жидкостями, обеспечили многообещающий синергизм для установок химических процессов, поскольку свойства обеих систем можно легко модулировать.

Первая “истинная” ИЖ была описана Уолденом в 1914 году. ИЖ представляла собой нитрат этиламмония,  $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ , с температурой плавления (т.п.) 12,5°C. Однако в то время находка привлекла довольно мало внимания [2]. Два десятилетия спустя, в 1934 году, в патенте сообщалось о некоторых расплавленных солях на основе пиридиния, которые были способны растворять определенные количества целлюлозы [3]. Опять же, в данном случае важность, потенциал и полезность этого открытия были недооценены. В настоящее время предварительная обработка целлюлозной биомассы с помощью широкого спектра ИЖ является важной темой исследований, поскольку некоторые ИЖ позволяют растворять различные лигноцеллюлозные материалы [4].

В широком смысле ИЖ начали привлекать интерес в 1960-х годах. В течение нескольких десятилетий (1960-1990) появилось первое поколение

ИЖ, которое было широко описано и химически охарактеризовано. Типичными катионами для ИЖ первого поколения были производные диалкилимидазолия и алкилпиридиния. В качестве анионов использовались хлоралюминат и другие галогенидные производные металлов. В качестве важного недостатка для практического применения было установлено, что ИЖ первого поколения чувствительны к воде и воздуху. Эти особенности затрудняли дальнейшее применение ИЖ первого поколения в различных областях химии. В 1990-х годах появилось второе поколение ИЖ. Здесь анионы были заменены на слабо координирующие анионы, такие как  $\text{BF}_4$  или  $\text{PF}_6$ . Эти новые ИЖ были устойчивы к воздействию воздуха, воды, что расширило рамки их применения. Совсем недавно появилось третье поколение ИЖ. Это третье поколение состоит из биоразлагаемых и вполне доступны ионов, таких как природные аминокислоты, натуральные карбоновые кислоты [5,6]. Как правило, ИЖ третьего поколения представляют собой глубокие эвтектические растворители (ГЭР), они представляют собой смеси твердой соли с донором водородной связи в разных пропорциях. Пример ГЭР представлен в виде сочетания хлорида холина (твердая соль при комнатной температуре, т.п.  $302^\circ\text{C}$ ) и мочевины (твердое вещество при комнатной температуре, т.п.  $132^\circ\text{C}$ ), что приводит к понижению температуры плавления смеси до  $12^\circ\text{C}$  [6–8].

## **1.2 Получение ионных органических соединений и ионных жидкостей**

Несмотря на постоянно растущее число работ, описывающих применение ионных жидкостей, вопросы их подготовки и очистки в последние годы приобрели особо актуальный характер. В этой главе предпринята попытка обобщить различные методы, о которых сообщалось на сегодняшний день и выделить преимущества и недостатки каждого из них. Также в этой главе рассматриваются методы, используемые для очистки ионных жидкостей.

Краткое описание применений и свойств ионных жидкостей можно найти в обзорной статье [9]. Наиболее распространенные классы катионов показаны на рис. 1, хотя также были получены соли с низкой температурой плавления на основе других катионов, таких как сложные поликатионные амины [10] и препараты, содержащие гетероциклы [11].

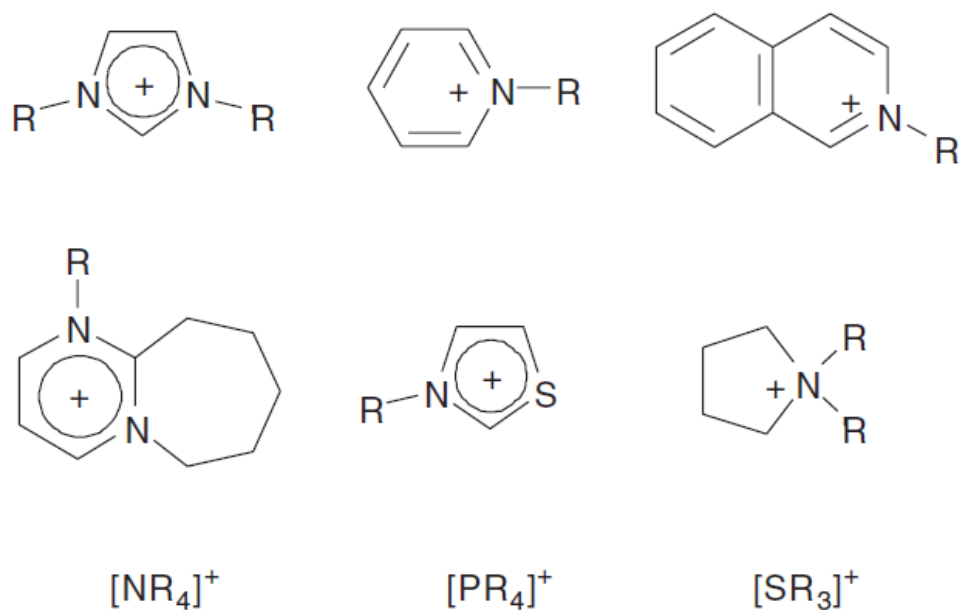


Рисунок 1 - Примеры катионов, обычно используемых для образования ионных жидкостей

В некоторых случаях для синтеза ИЖ требуется только один шаг, как при образовании нитрата этиламония. Во многих случаях желаемый катион коммерчески доступен по разумной цене, чаще всего в виде галогенидной соли, поэтому требуется только реакция анионового обмена. Примерами таких соединений являются симметричные соли тетраалкиламмония и йодид триалкилсульфония. Образование катионов может быть осуществлено либо протонированием свободной кислотой, как отмечалось выше, либо кватернизацией амина или фосфина, чаще всего галоалканом. Реакция протонирования, используемая при образовании солей, таких как нитрат этиламония, включает добавление азотной кислоты к охлажденному водному раствору этиламина [12]. Должен остаться небольшой избыток амина, и он удаляется вместе с водой путем нагревания до 60 °С в вакууме. Один и тот же общий процесс может быть использован для получения всех солей этого типа, но когда используются амины с более высокой молекулярной массой, очевидно, существует риск загрязнения остаточным амином. Сообщалось о подобном способе получения низкоплавких жидкокристаллических солей 1-алкилимидазолия, нитрата и тетрафторбората с длинной алкильной цепью, замещенных хлоридом, нитратом и тетрафторборатом [13]. Для них использовался небольшой избыток кислоты, так как продукты, как правило, были кристаллическими при комнатной температуре. Во всех случаях рекомендуется добавлять кислоту к охлажденному раствору амина, так как реакция может быть достаточно экзотермичной.

Процесс алкилирования обладает преимуществами, заключающимися в том, что доступен широкий ассортимент дешевых галогеналканов и реакции замещения обычно протекают плавно при разумных температурах. Кроме того, образующиеся галогенидные соли могут быть легко превращены в соли с другими анионами. Кватернизация аминов и фосфинов галогеналканами известна уже много лет, но развитие ионных жидкостей привело к нескольким недавним разработкам в экспериментальных методах, используемых для этой реакции. В общем случае реакцию можно проводить с хлоралканами, бромалканами и йодалканами, при этом требуемые условия реакции становятся все более мягкими в порядке  $\text{Cl} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{I}$ , как и ожидалось для реакций нуклеофильного замещения. Фторпроизводные не могут образовываться таким образом. В принципе, реакции кватернизации чрезвычайно просты: амин или фосфин смешивают с желаемым галогеналканом, затем смесь перемешивают и нагревают. Следующий раздел относится к кватернизации 1-алкилимидазолов, поскольку они являются наиболее распространенными исходными материалами. Однако общие методы аналогичны для других аминов, таких как пиридин [14], изохинолин [15], 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецена [16], 1-метилпирролидина [17] и триалкиламинов [18], а также для фосфинов. Температура и время реакции очень зависят от используемого галоалкана, причем хлоралканы были наименее реакционноспособными, а йодалканы - наиболее. Реакционная способность галоалкана также обычно снижается с увеличением длины алкильной цепи. В качестве примера обычно считается необходимым нагревать 1-метилимидазол с хлоралканами примерно до  $80^\circ\text{C}$  в течение 2-3 дней для обеспечения полной реакции. Эквивалентная реакция с бромалканами обычно завершается в течение 24 часов и может быть достигнута при более низких температурах (около  $50\text{-}60^\circ\text{C}$ ). В случае с бромалканами необходимо проявлять осторожность при укрупненных масштабах реакции, так как сильная экзотермия может возникать по мере увеличения скорости реакции. Помимо очевидных последствий для безопасности, избыточное выделяемое тепло может привести к обесцвечиванию конечного продукта. Реакцию с йодалканами часто можно проводить при комнатной температуре, но образующиеся соли с йодидным анионом светочувствительны, что требует экранирования реакционного сосуда от яркого света. Сообщалось о ряде различных методик, но большинство исследователей используют простую экспериментальную установку с круглодонной колбой / обратным холодильником для реакции кватернизации. Если возможно, реакцию следует проводить в атмосфере азота или какого-либо другого инертного газа, чтобы исключить влияние воды и кислорода воздуха на протекание кватернизации. Исключение кислорода особенно важно, если требуется бесцветная галоидная соль. В качестве

альтернативы галоалкан и 1-метилимидазол могут быть смешаны в пробирках Carius, дегазированы циклами замораживания-оттаивания с помощью насоса, а затем запаяны под вакуумом и нагреты в автоклаве в течение желаемого периода. Однако получение солей с очень короткими заместителями алкильной цепи, такими как [EMIM]Cl, является более сложным, поскольку температура кипения хлорэтана составляет 12°C. Такие реакции обычно проводят в автоклаве, при этом хлорэтан охлаждают до температуры ниже точки кипения перед добавлением в реакционную смесь. В этом случае продукты следует собирать при высокой температуре, так как галогенидные соли, как правило, являются твердыми веществами при комнатной температуре. Автоклав также может быть полезен для крупномасштабного приготовления четвертичных солей. В целом, наиболее важным требованием является то, чтобы реакционная смесь не содержала влаги, так как продукты часто чрезвычайно гигроскопичны. Реакция может быть проведена без использования растворителя, поскольку реагенты, как правило, являются жидкостями и взаимно смешиваются, в то время как продукты галогенидной соли обычно не смешиваются с исходными материалами. Однако часто используется растворитель; примеры включают сам алкилгалогенид, 1,1,1-трихлорэтан [19], этилэтаноат [20] и толуол [21], хотя, по-видимому, ни один растворитель конкретное преимущество не дает. Объединяющий фактор в том, что они не смешиваются с галогенидным солевым продуктом, который, таким образом, образуется в виде отдельной фазы. Кроме того, соли галогенидов, как правило, более плотные, чем растворители, поэтому удаление избытка растворителя и исходного материала может быть достигнуто простой декантацией. Однако во всех случаях после завершения реакции и декантирования растворителя необходимо удалить весь избыток растворителя из исходного материала путем нагревания соли под вакуумом. На этом этапе следует соблюдать осторожность, так как перегрев может привести к обратному ходу реакции кватернизации. Не рекомендуется нагревать галоидные соли до температуры, превышающей 80 °C. Галоидные соли, как правило, являются твердыми веществами при комнатной температуре, хотя некоторые – такие, как, например, соли 1-метил-3-октилимидазолия – остаются вязкими маслами даже при комнатной температуре. Однако кристаллизация может занять некоторое время, и многие соли остаются в виде масел, даже если они соответствуют высокой степени очистки. Очистка твердых солей лучше всего достигается перекристаллизацией из смеси сухого ацетонитрила и этилацетата. В случаях, когда соли не являются твердыми, рекомендуется как можно лучше промыть масло несмешивающимся растворителем, таким как сухой этилацетат или 1,1,1-трихлорэтан. Если реакции проводятся в относительно больших масштабах, как правило, можно достичь выхода продукта >90%, даже если

проводится стадия перекристаллизации. Главбокс не является необходимым оборудованием для синтеза ИЖ, но может быть чрезвычайно полезен для обработки солей, поскольку они, как правило, очень гигроскопичны, особенно когда заместители алкильной цепи короткие. Твердые соли галогенидов 1-алкил-3-метилимидазолия могут образовываться в виде чрезвычайно твердых веществ. Поэтому, если имеется сушильный шкаф, лучшим подходом часто является перемещение горячей соли в неглубокие лотки из алюминиевой фольги. Как только соль остынет и затвердеет, ее можно разбить на мелкие кусочки для дальнейшего использования.

Термическая реакция использовалась почти во всех отчетах об ионных жидкостях, легко адаптируясь к крупномасштабным процессам и обеспечивая высокие выходы продуктов приемлемой чистоты с помощью относительно простых методов. Недавно сообщалось об альтернативном подходе, включающем использование микроволнового облучения, дающего высокие выходы при очень коротком времени реакции (минуты, а не часы) [22]. Однако реакция была проведена только для крайне малых количеств материала, и маловероятно, что ее можно было бы масштабировать. Относительно мало сообщалось об определении чистоты галогенидных солей, кроме как с помощью стандартных спектроскопических измерений и микроанализа. Во многом это связано с тем, что галоидные соли редко используются в качестве самих растворителей, а обычно являются просто источником желаемого катиона. Кроме того, единственными примесями, которые могут присутствовать в сколько-нибудь значительном количестве, являются непрореагировавшие исходные материалы и остаточные растворители. Таким образом, для большинства применений достаточно убедиться, что ИЖ свободны от них с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. Удаление галогеналканов и реакционных растворителей, как правило, не является проблемой, особенно для относительно летучих галогеналканов с более короткой цепью. С другой стороны, присутствие даже небольших количеств непрореагировавшего 1-метилимидазола (координирующего основания) может вызвать проблемы во многих областях применения. Кроме того, его высокая температура кипения (198 °C) означает, что его может оказаться трудно удалить из ионных жидкостей. Холбрей ранее сообщил о простом колориметрическом определении, основанном на образовании синего иона  $[\text{Cu}(\text{MIM})_4]^{2+}$ , который чувствителен к 1-метилимидазолу в диапазоне концентраций 0-3 мол.% [23]. Хотя это не решает проблему, это позволяет лишь проверять образцы перед использованием или отслеживать ход реакции. Следует отметить, что таким образом могут быть получены не только галоидные соли. Реакции кватернизации между 1-алкилимидазолами и метилтрифлатом, триалкиламинами и метилтозилатами [24], а также трифенилфосфином и октилтозилатом [25] также использовались для прямого

приготовления ионных жидкостей, и, в принципе, таким образом может быть использовано любое алкильное соединение, содержащее хорошую уходящую группу. Отличные способности анионов трифлата и тозилата выступать в роли хорошей уходящей группы означают, что прямые реакции кватернизации, как правило, могут проводиться при температуре окружающей среды. Важно, чтобы эти реакции проводились в инертной атмосфере, так как алкилтрифлаты и тозилаты чрезвычайно чувствительны к гидролизу. Этот подход имеет главное преимущество в получении желаемой ионной жидкости без побочных продуктов и, в частности, без галогенид-ионов. В конце реакции необходимо только убедиться, что все оставшиеся исходные материалы удалены либо путем промывки подходящим растворителем (таким как этилацетат или 1,1,1-трихлорэтан), либо в вакууме.

### **1.3 Использование ионных жидкостей в синтезе.**

Первый доклад Уилкса и Заворотко о жидких солях, устойчивых к воздействию воздуха и влаги при комнатной температуре, опубликованный в 1992 [26] году, положил начало первостепенной исследовательской деятельности в различных областях химии. Дальнейшие исследования показали, что ионные жидкости очень эффективны в химическом синтезе и катализе, электрохимии [27-29], конверсии биомассы [30-32], производстве и переработке топлива [33-34], разработке жидких кристаллов [35,36], биотрансформации [37], биотехнологии [38] и многих других областях [39]. В рамки углубленного исследования ИЖ входит широкий круг вопросов, включающий в себя изучение их структуры и свойств [40], nano-организацию и самоорганизацию, [41] и практическое применение в современных химических превращениях [42]. Улучшение разделения [43], электрохимическое поведение, аналитика, добыча, энергетические характеристики [43] и биокаталитические свойства [44], являются хорошо зарекомендовавшими себя областями использования ИЖ. В последнее время экологическое воздействие ИЖ также было признано важной проблемой [45]. Исследования свойств и применений ИЖ обсуждаются в ряде превосходных обзоров, и только некоторые репрезентативные примеры приведены выше.

Поскольку ИЖ не имеют определяемого давления пара и не выделяют летучих органических соединений (ЛОС), ожидается, что они обеспечат основу для чистого производства “зеленой химии”. [46]. Кроме того, многие ИЖ обладают необычными свойствами растворимости и смешиваемости, привлекательной электропроводностью, довольно интересной полярной нуклеофильностью для катализа и замечательными трибологическими свойствами [47]. Термодинамика и кинетика реакций процессов, протекающих в средах ИЖ, отличаются от процессов, протекающих в обычных средах. Это создает новые возможности для каталитических реакций, разделения, электрохимии и комбинированных процессов реакции/разделения [48].

В последнее десятилетие наблюдается всплеск интереса к ИЖ в

промышленности, что привело к открытию огромного числа новых ИЖ с широким спектром применений. Однако ИЖ могут быть чувствительны к загрязнениям и могут потребовать частой регенерации или замены. Степень чувствительности к примесям и скорость деградации могут оказывать большое влияние на функциональность ИЖ в промышленных процессах. Технологические инженерные исследования необходимы для получения достаточных данных о стабильности ИЖ при длительном воздействии технологических условий и воздействия воздуха, влаги, тепла, продуктов коррозии, следовых примесей и других ключевых компонентов промышленного применения. Полезный срок службы (затраты на жизненный цикл), влияние содержания воды, чувствительность к загрязнителям, термическая стабильность, старение, потери ИЖ с течением времени, а также данные о пригодности для вторичной переработки имеют решающее значение для оценки применимости ИЖ в коммерческих приложениях [49]. Хотя ИЖ неизменно описываются как высокостабильные зеленые растворители, тщательные исследования для количественной оценки их воздействия на окружающую среду отстают от темпов других исследований в этой области [50]. Эти вопросы чрезвычайно важны, а также большое значение имеют подходы к восстановлению ИЖ (после их использования) для дальнейшего повторного использования (т.е. переработки). Очень важной задачей является использование уникальных свойств растворителя ИЖ для разработки эффективного метода разделения продуктов и рециркуляции ИЖ [51].

Несмотря на чрезвычайно низкое давление пара, которое предотвращает выброс ИЖ в атмосферу, они, по крайней мере, частично смешиваются с водой и неизбежно окажутся в водной среде (как это происходит при применении ИЖ для электроосаждения металлов). В процессе промышленного применения ИЖ будут смешиваться с другими продуктами, что требует эффективного разделения и переработки ИЖ для экономических и экологических нужд [51]. Многие исследователи отмечают, что основной проблемой при использовании ИЖ является их относительно высокая стоимость, что делает их переработку важным вопросом для дальнейшего изучения [52]. В настоящее время ионные жидкости довольно дороги по сравнению с обычными молекулярными растворителями, и в различных производствах требуется большое количество ИЖ, поэтому эффективная переработка ИЖ важна для их экономичного использования, особенно в больших масштабах [53]. Однако ожидается, что стоимость ИЖ снизится из-за их более высоких уровней производства, что, приведет к повышению экономической конкурентоспособности ИЖ в сравнении с органическими растворителями [54]. Чтобы преодолеть проблему затрат, для их переработки и повторного использования необходим некоторый недорогой и простой синтез ИЖ. Аттри и др. [55], например, извлекали ИЖ из бинарных смесей ИЖ / N,N-диметилформамида (ДМФ) путем удаления компонента ДМФ в вакууме. Не наблюдалось заметного изменения физических свойств восстановленных ИЖ, и восстановленные ИЖ использовались повторно по меньшей мере



четыре раза без потери их чистоты. Ионные жидкости в настоящее время доступны у ряда коммерческих производителей и многих поставщиков. Однако подготовка ИЖ, обработка для отделения/извлечения продуктов и их переработка обычно включают другие растворители (например, ЛОС) для извлечения нежелательных остатков, которые являются токсичными стойкими (в некоторой степени). Однако это уменьшает “зеленый” аспект их использования из-за перекрестного загрязнения, возникающего в результате использования органических растворителей. Кроме того, ионные жидкости должны быть намного лучше обычных органических растворителей в том, что касается активности, селективности и стабильности катализатора, помимо того, что они безвредны для окружающей среды [56]. Однако мы должны иметь в виду, что органические растворители могут быть переработаны и очищены путем дистилляции, в то время как переработать ИЖ сложно, поскольку для разделения продуктов требуются несмешивающиеся органические растворители [57]. Для академических исследователей возможно и желательно получить идеально чистые ИЖ с незначительное количество примесей. Однако такие усилия просто не требуются для большинства приложений и значительно увеличат стоимость ИЖ при производстве в коммерческих масштабах. Таким образом, только клиент способен решить, каким образом использовать определенный вид ИЖ в конкретном приложении, набор параметров спецификации (чистота, побочные продукты, содержание галогенидов, содержание воды, цвет) [58]. В протоколах рециркуляции обычно используется низкая растворимость ИЖ в органических растворителях. Это позволяет извлекать продукты и остаточные органические вещества, подлежащие извлечению с использованием органического растворителя, в то время как побочные продукты соли, присутствующие в несмешивающихся с водой ИЖ, могут быть вымыты водой. С другой стороны, смешивающиеся с водой ИЖ сложнее перерабатывать, поскольку неорганические побочные продукты не могут быть легко удалены. Кроме того, если продукты реакции достаточно летучи, их можно отгонять непосредственно из ИЖ, поскольку ионные жидкости по своей природе нелетучие [59]. Канель [60] упомянул некоторые из методов, которые были разработаны для восстановления и повторного использования ИЖ, такие как нагрев или испарение летучих веществ в вакууме, экстракция растворителями ЛОС (устраняют некоторые преимущества использования ИЖ), сверхкритическая экстракция  $\text{CO}_2$  и дистилляция / удаление растворенного вещества из ИЖ (для термически стабильных ИЖ). Для лучшего понимания разделения ИЖ жизненно важно фундаментальное исследование форм существования ИЖ (ионов, ионных пар или супермолекул) в растворителях.

#### 1.4 Ионные жидкости как регуляторы роста растений

Одной из наиболее важных областей применения ионных жидкостей, представляющих большой интерес для ученых, является их рост-стимулирующая активность. Стимуляторы роста растений - это вещества, способные ускорить обмен веществ и стимулировать набор зеленой массы у представителей флоры; активные соединения физиологического класса, которые в небольших количествах вызывают ощутимые изменения положительного характера в процессе роста растений. Они могут быть натурального и синтетического происхождения. Использование стимуляторов роста позволяет получить более пышное, разветвленное и объемное растение, которое в итоге принесет богатый урожай. Также в их число могут входить стимуляторы обмена веществ, поскольку они ускоряют обмен веществ, без которых добиться быстрого роста просто невозможно.

В качестве стимуляторов роста могут выступать следующие вещества:

- полисахариды;
- аминокислоты;
- фитогормоны;
- витамины;
- гуминовые кислоты;
- минералы.

Наиболее значимыми из всех этих веществ являются фитогормоны и гуминовые кислоты. Все остальные необходимы для лучшего усвоения питательных веществ, укрепления иммунитета и придания растению сил. Наиболее значимыми для роста растений являются фитогормоны - ауксины, гиббереллины, цитокинины, абсцизовая кислота, этилен и др.

Многие рост-стимуляторы, используемые в полевых условиях, ингибируют биосинтез гиббереллина. Существуют различные типы этих ингибиторов, которые имеют положительно заряженные аммониевые, фосфониевые, сульфониевые группы и соединения с N-содержащим гетероциклом. Соединения с положительно заряженной аммонийной группой широко используются в сельскохозяйственных культурах для повышения устойчивости злаков к полеганию и уменьшения чрезмерного роста. Вещество ионного типа может блокировать циклазы, копалилдифосфатсинтазу и энткауренсинтазу, на начальных этапах метаболизма гиббереллинов. Хлорид 2-хлорэтилтриметиламмония представляет собой соединение, которое имеет один положительно заряженный атом азота и обладает активностью в уменьшении продольного направления роста побегов без снижения продуктивности растений. Хлорид 2-хлорэтилтриметиламмония был получен в 1910 г., а Н. Э. Толберт назвал его регулятором роста растений в 1960 г. Рост-стимулятор - хлорид 2-хлорэтилтриметиламмония превращался в ИЖ в реакции метатезиса, и ИЖ была стабильной на воздухе, а также при контакте с водой и органическими растворителями. Биологический эффект катиона хлорид 2-хлорэтилтриметиламмония, аниона и всей молекулы замедляет рост стеблей озимой пшеницы и увеличивает урожай.

Большинство исследований сосредоточено на поиске синтетических фитогормонов, которые повторяли бы свойства природных. Форма ионной жидкости придает веществу уникальные свойства, такие как биодоступность и высокое проникновение в различные системы организма, будь то животные или растения. Эта способность побуждает ученых искать новые фитогормоны в форме ионных жидкостей. Например, естественные гормоны, такие как ауксины или гиббереллины, используются в качестве источников анионов и катионов. Исследования ИЖ, стимулирующих рост растений, все еще продолжаются и представляют собой одно из наиболее неизученных применений ионных жидкостей.

Например, в исследовании [61] сообщается о ИЖ на основе природного ауксина (индол-3-бутират-анион) и катиона алкил (2-гидроксиэтил) диметиламмония (производное холина) в качестве стимулятора роста растений (рис. 2). Полученные ИЖ термически стабильны и водорастворимы. ИЖ проявили активность, стимулирующую рост растений: биомасса салата-латука (*Lactuca sativa* L.) увеличилась на 10-20%, увеличилась и питательность (больше микро- и макроэлементов). Кроме того, синтезированные ИЖ чувствительны к биоразложению, что делает их экологически чистыми.

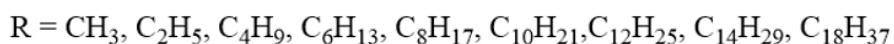
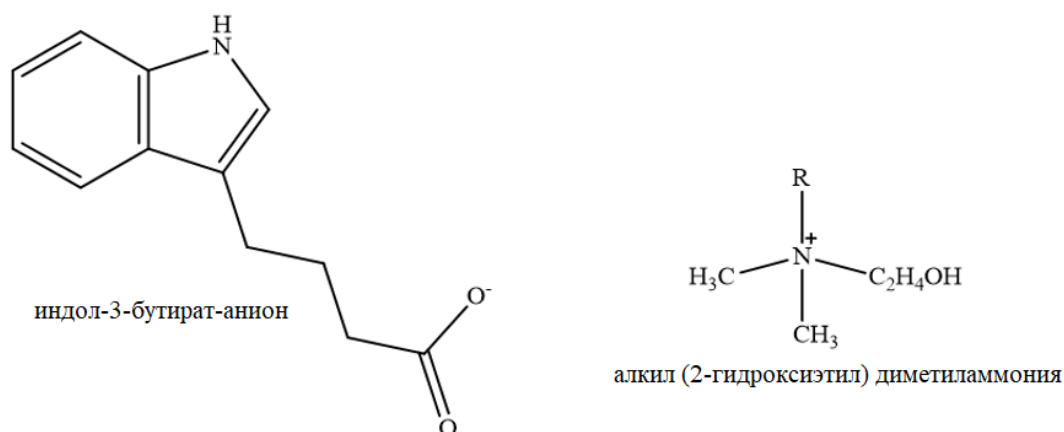
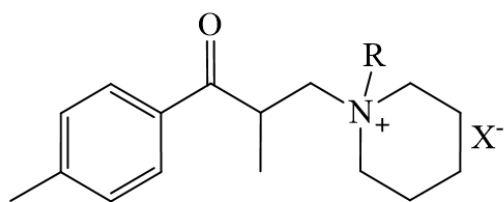
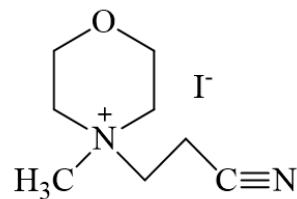


Рисунок 2 - ИЖ на основе природного ауксина и производного холина

В [62] авторы сообщили о синтезе и проверке стимулирующей рост активности производных толперизона, тримекаина, морфолина и пиперидина (рис. 3). ИЖ на основе толперизона и цианоэтилморфолина показали более высокую стимулирующую активность растений по сравнению с водой. Кроме того, исследованные соединения показали заметное увеличение всхожести семян, а также стала более развита корневая система проростков. Несмотря на свою стимулирующую рост активность, ионные жидкости были относительно токсичными для бактерий *Vibrio fischeri*.



производные толперизона



производные цианоморфолина

R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, HC=CCH<sub>2</sub>

X = I<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>

Рисунок 3 - Производные толперизона и цианоморфолина с рост-стимулирующей активностью

К регуляторам роста растений можно отнести не только стимуляторы роста, но и замедлители роста / гербициды [63-65] и вещества, повышающие устойчивость растений к болезням / вирусам.

Например, системная приобретенная устойчивость (СПУ) является одним из наиболее многообещающих способов поддержки растений в сопротивлении вирусам, грибам и бактериям. СПУ является естественным механизмом самозащиты растений, и цель ученых - поддержать этот механизм с помощью ионных жидкостей. Ионные жидкости на основе салицилата холина [66], β-аланината [67], сукцината, оксалата, никотината и лактата [68] или сахарината [69] могут действовать как индукторы устойчивости растений. ИЖ на основе холина обычно нетоксичны и биоразлагаемы [70,71]. В [72] авторы представили ИЖ на основе холина со свойствами СПУ. Все соединения были термически стабильными. Наличие полученных ИЖ снижает вирусные инфекции до 100%. Кроме того, форма ИЖ снижает фитотоксичность по сравнению с нейтральной формой солей.

Растения могут быть повреждены другими растениями, насекомыми, грибами, бактериями и т.д. Современные сельскохозяйственные методы защиты растений включают [73- ]:

- Использование химических веществ, называемых пестицидами;
- Метод биоконтроля;
- Барьерный метод;
- Методы, основанные на знании психологии животных;
- Биотехнологический подход.

В таблице 1 представлено описание методов и их положительные и отрицательные стороны.

Таблица 1 - Методы защиты растений

№	Метод	Описание	Преимущество	Недостаток
1	Пестициды	Использование химических веществ для борьбы с вредителями (гербициды, инсектициды, фунгициды, рибозициды, авициды, противомикробные препараты и др.) [73].	-Экономичный метод [74]. -Неиспользование пестицидов снижает урожайность примерно на 10% [75]. -Улучшение урожайности -Улучшение качества урожая / домашнего скота -Инвазивные виды контролируются -Уменьшение и контроль заболеваний, включая малярию [76] -Деревянные конструкции защищены [76]	- острые и отсроченные последствия для здоровья, такие как раздражение кожи и глаз, поражение нервной системы, имитация гормонов, вызывающих репродуктивные проблемы, а также вызывающих рак [77-80]. - Воздействие на окружающую среду. Более 98% распыляемых инсектицидов и 95% гербицидов достигают места назначения, отличного от целевых видов, включая нецелевые виды, воздух, воду и почву [81-83] - Экономические эффекты. Затраты на здоровье человека и окружающую среду из-за использования пестицидов в США оцениваются в 9,6 млрд долларов [84].

Продолжение таблицы 1

2	Биоконтроль	<p>Позволяет контролировать вредителей другими организмами [85]. Она базируется на таких естественных механизмах, как хищничество, паразитизм и травоядность [86].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Целевой метод [87].</li> <li>- Зеленая альтернатива пестицидам. Позволяет использовать на 70% меньше инсектицидов и получать урожайность, повышенную на 5% [88].</li> <li>- Минимум усилий и времени для поддержания эффекта после внедрения метода.</li> <li>- Очень эффективно, потому что у хищников нет другого пути, кроме как уничтожать своих естественных врагов [89].</li> <li>- Рентабельность в долгосрочной перспективе [90].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Непредсказуемость метода. Хищники могут перейти от необходимости вредителей растений или других организмов [91-95].</li> <li>- Медленный прогресс. Никаких немедленных результатов, как при использовании пестицидов.</li> <li>- Этот метод не подходит, если необходимо полностью уничтожить всех вредителей. Биоконтроль может только уменьшить количество вредителей.</li> <li>- Высокая стоимость создания успешной системы биоконтроля [95].</li> </ul>
3	Барьерный метод	<p>Физико-механические методы контроля, которые изменяют окружающую среду физическими или механическими средствами, чтобы сделать ее</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зеленая альтернатива пестицидам [96].</li> <li>- Нехимические методы.</li> <li>- Нетоксичен.</li> <li>- Большинство тканей можно использовать несколько сезонов [96].</li> <li>- Мульчу можно получить бесплатно или по низкой цене.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Для небольших земельных участков [95].</li> <li>- Высокая стоимость в больших масштабах [95].</li> <li>- Уборка урожая и прополка требуют удаления барьера.</li> <li>- Ткани не эффективны, если вредители уже находятся в почве [96].</li> </ul>

Продолжение таблицы 1

		враждебной или недоступной для вредителей [96] (например, агротекстиль [96], антипиратская сетка, мульча, липкие ловушки принудительного воздуха и т. д.).		
4	Психология животных	Воздействует на животных-вредителей с помощью психологических воздействий (например, тревоги, страха, скуки) [97]. Использование зрительных или слуховых шрамов [98].	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гуманный метод.</li> <li>- Системный, комплексный и прозрачный подход к борьбе с вредителями [97].</li> <li>- Отсутствие проблем безопасности на гражданских и военных аэродромах [99].</li> <li>- Визуальные техники могут быть чрезвычайно эффективными (нарушение работы человека) [100].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Менее эффективен, чем относительно менее человеческий метод [97].</li> <li>- Ультразвуковые и высокоинтенсивные звуки неэффективны или / и небезопасны [100].</li> <li>- Визуальные приемы могут быть неэффективными (большинство пугал) [100].</li> <li>- Химические методы очень эффективны в лабораторных условиях, но неэффективны в полевых [100].</li> </ul>
5	Биотехнологический подход	Селекции, селекции растений и генетической	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Способствовать будущей продовольственной безопасности [101].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Каждый ГМ-продукт должен быть протестирован индивидуально перед введением [108].</li> </ul>

Продолжение таблицы 1

		модификации (ГМО) [101]	<p>- Устойчивость к вредителям [102], болезням [103], условиям окружающей среды [104], устойчивость к химическим веществам [105], улучшение биогенного профиля [106].</p> <p>- Более эффективный метод, чем селективная селекция и мутационная селекция [107].</p> <p>- Продукты питания из ГМ-культур представляют не больший риск для здоровья, чем обычные продукты питания [108].</p>	<p>- Среди людей бытует мнение, что ГМ-продукты небезопасны [109].</p>
--	--	-------------------------	---	--

Известно, что пестициды являются самым популярным и эффективным методом борьбы с вредителями. Данные мировой статистики показывают, что применение химических средств защиты растений с каждым годом увеличивается [110]. С другой стороны, пестициды также являются наиболее опасным решением для борьбы с вредителями. Большинство людей получают пестициды с питьевой водой и пищей, выращенной как для коммерческих целей, так и для собственного использования. Пестициды попадают в почву и воду не только по вине крупных корпораций, но даже при их использовании в домашнем саду и т. д. Этот факт вызывает тревогу, поскольку давно известна не только опасность тесной работы с такими веществами с острым действием [111,112], но и при регулярном систематическом применении малых доз с длительным эффектом [113,114]. В настоящее время существует необходимость глобального сокращения использования пестицидов и их замены более экологичными методами и веществами [115]. Ученые предлагают некоторые альтернативы пестицидам, например, интегрированную борьбу с вредителями (ИБВ). ИБВ обеспечивает экологически чистые и экономически обоснованные меры борьбы с вредителями для снижения рисков для окружающей среды и здоровья



населения [116]. ИБВ является комплексным методом и подразумевает не полное уничтожение вредителей, а их сокращение [117], профилактические мероприятия, такие как карантин и санитарная обработка посевов, мониторинг [118], механический контроль, биологический контроль и ответственное использование пестицидов.

Поиск экологически чистой и менее токсичной альтернативы пестицидам и стимуляторам роста привел к обращению внимания на ионные жидкости [119], обладающие уникальными свойствами. Несмотря на то, что они хорошо изучены на сегодняшний день, поле поиска все еще невероятно обширно [120,121]. Ионные жидкости могут быть использованы в качестве целевых дизайнерских веществ для получения специальных лекарственных препаратов с заданными биологическими, химическими и физическими свойствами [122,123]. В настоящее время ионные жидкости могут успешно применяться в агрохимии в качестве стимуляторов роста, ретардантов, адаптогенов, пестицидов и др.

Сорняки-дикорастущие растения, произрастающие на сельскохозяйственных угодьях (садах) наносят ущерб, связанный как со снижением урожайности, так и с ухудшением качества сельскохозяйственной продукции. Кроме того, попытки избавиться от сорняков чреваты серьезными экономическими издержками. Гербициды - химические вещества, используемые для уничтожения растительности. По характеру действия на растения они подразделяются на гербициды неселективного действия, убивающие все виды растений, и гербициды селективного действия, поражающие одни виды растений и не наносящие вреда другим. Первый тип применяют для уничтожения растительности вокруг промышленных объектов, на лесных полянах, аэродромах, железных и шоссейных дорогах, под высоковольтными линиями электропередач, в дренажных каналах, прудах и озерах; второй - для защиты культурных растений от сорняков (химическая прополка). Наиболее распространенными гербицидами являются производные феноксисукусной кислоты, бензойной кислоты или глифосата [124].

Новый класс гербицидов представляет собой гербицидные ионные жидкости (ГИЖ). Эти соединения имеют минимум один ион с гербицидным свойством [125]. Они в основном состоят из анионов, полученных из хорошо известных коммерческих гербицидов, таких как 2,4-дихлорфеноксисукусная кислота (2,4-D), 4-хлор-2-метилфеноксисукусная кислота, 3-(4-хлор-2-метилфенокси)пропановая кислота, 4-(4-хлор-2-метилфенокси)бутановая кислота, 3,6-дихлор-2-метоксибензойная кислота, фомесафен, бентазон, 3,6-дихлор-2-пиридинкарбоновая кислота, метсульфурон-метил и глифосат.

Фунгициды - это химические вещества для борьбы с грибковыми заболеваниями растений (бордоская жидкость и др.), а также для обработки семян (формалин, тирам и др.) с целью освобождения их от спор паразитических грибов. Концентраты фунгицидов токсичны для человека и животных. Механизм действия большинства фунгицидов известен только в

общих чертах. Чаще всего фунгициды действуют непосредственно на грибы, вмешиваясь в биохимические реакции, протекающие в клетках грибов, или блокируя ферменты, контролирующие эти реакции.

Ионные жидкости могут быть разработаны как агенты с целевой фунгицидной активностью. Фунгицидные ионные жидкости (ФИЖ) в основном состоят из хорошо известных биологически активных веществ с фунгицидной активностью, таких как производные тиабендазола, имидазолия и пиридини.

Vica et al. [126] представили ФИЖ на основе тиабендазола и имазазила с докузатом (бис (2-этилгексил) сульфосукцинат) (рис. 4). Было обнаружено, что докузат тиабендазолия и докузат имазазилия были более активными, чем нейтральные фунгициды, в отношении патогенных грибов. Кроме того, полученные ИЖ обладали гидрофобными свойствами.

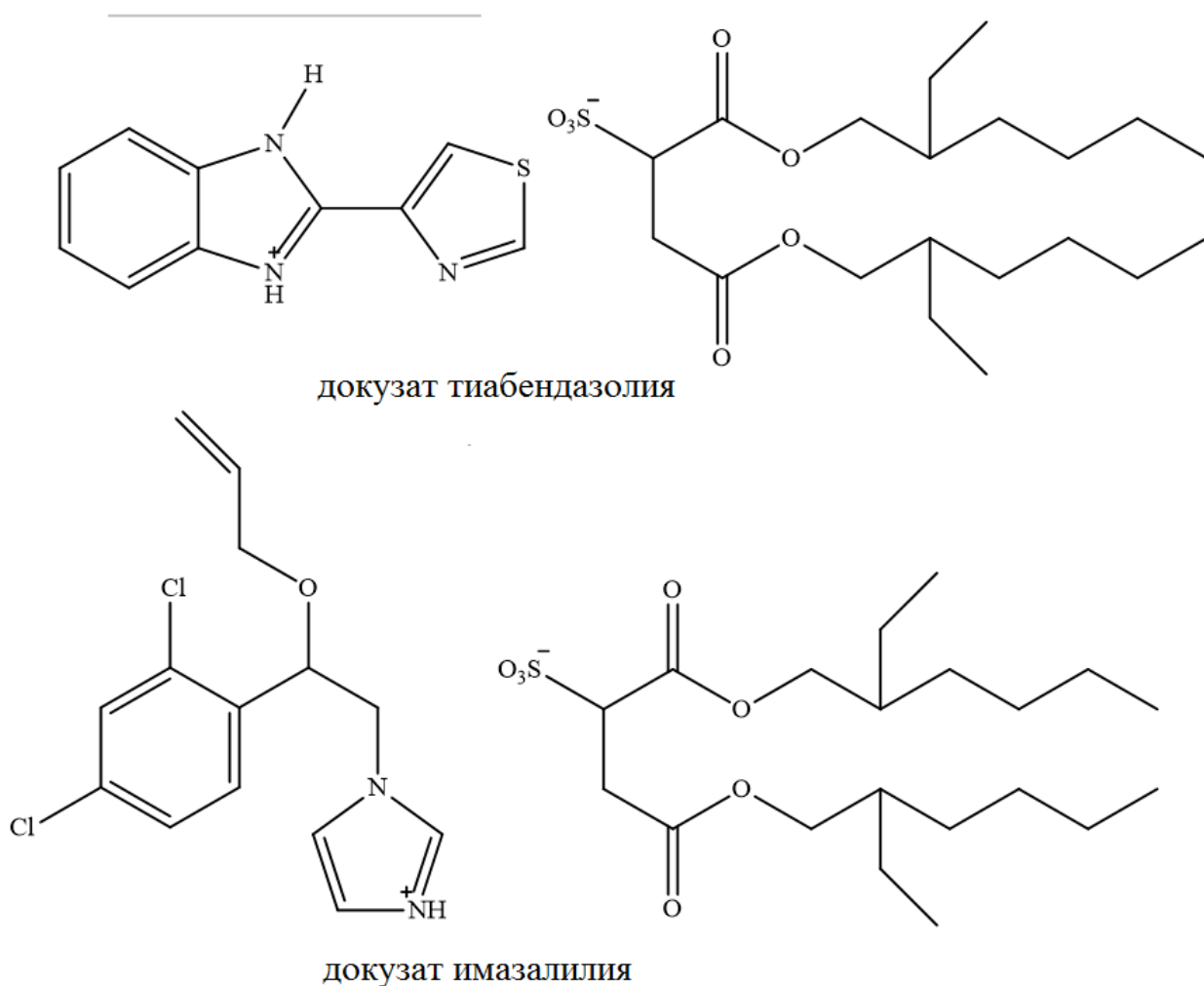
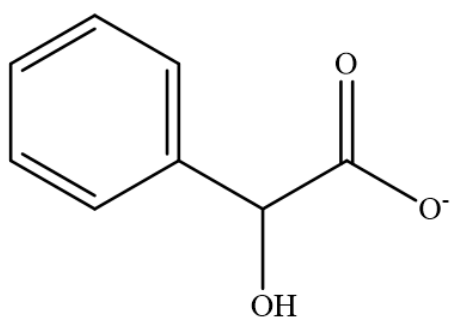


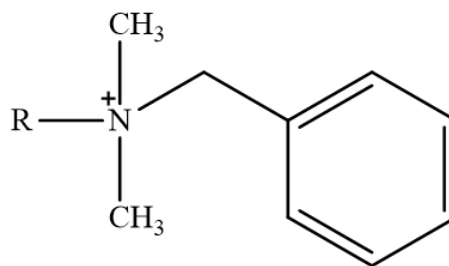
Рисунок 4 - ФИЛ на основе тиабендазола и имазазила

Фунгицидные ионные жидкости могут помочь сократить использование коммерческих фунгицидов, которые очень токсичны для человека и животных, или, по крайней мере, снизить их токсичность за счет химических превращений из основной формы в форму ионных жидкостей. Также их можно использовать в качестве средств защиты древесины [127].

Антибиотики или противомикробные средства - это вещества, подавляющие рост живых клеток, чаще всего прокариотических или простейших. Антибиотики используются для профилактики и лечения воспалительных процессов, вызванных бактериальной микрофлорой. По своему действию на бактериальные организмы различают бактерицидные (убивающие бактерии, например, за счет разрушения их внешней мембраны) и бактериостатические (подавляющие размножение микроорганизма) антибиотики. В сельском хозяйстве используется более 41 вида антибиотиков, таких как ампициллин, тилозин, тетрациклин и др. [128]. Очень популярной областью исследований ИЖ является синтез целевых антимикробных ионных жидкостей (АИЖ). Ионные жидкости на основе манделата также изучались Wisniewska и др. [129] (рис 5). Манделат ион - это производное миндальной кислоты, которое является малотоксичным, натуральным, обладает антибактериальной и антисептической активностью. Полученные ионные жидкости показали антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий (*M. luteus*, *S. aureus* и *M. catharalis*) по сравнению с коммерческим антибиотиком бензалкония хлоридом. Все ИЖ на основе манделата оказались менее активными в отношении грамотрицательных бактерий (*S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*). Токсичность полученных АИЖ в отношении клеток млекопитающих высока по сравнению с хлоридом манделата.



манделат анион



катион алкилбензилдиметиламмония

$R = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{14}\text{H}_{29}, \text{C}_{16}\text{H}_{33}, \text{C}_{18}\text{H}_{37}$

Рисунок 5 - АИЖ на основе манделатов

Примеры АИЖ, показанные выше, вселяют надежду на то, что в будущем можно будет заменить существующие коммерческие антибактериальные

вещества современными, биоразлагаемыми, высокоточными, более безопасными, полифункциональными, но в то же время гораздо более активными АИЖ.

Есть не только различные микроорганизмы, такие как бактерии или грибки, с которыми человеку нужно бороться, но и более сложные организмы. Сложность состоит в том, что использование инсектицидов может привести к необратимым последствиям для экосистемы из-за сильной токсичности и способности уничтожать полезные организмы. Более разумный способ - использовать репелленты против животных-вредителей, поскольку они позволяют отпугнуть вредителей вместо их полного уничтожения. Такую функцию могут выполнять растения-компаньоны, называемые растениями-отпугивателями вредителей. Этот подход также может быть сложным и дорогостоящим, поэтому ведется поиск новых целевых сдерживающих факторов. Как уже упоминалось выше, ИЖ на основе теофиллината обладают сдерживающими свойствами. Такими же свойствами обладают ИЖ на основе холина и сахарината [130]. В [131] авторы исследовали ИЖ аммония с нонаноат-анионом, которые обладают антимикробными и пищевыми сдерживающими свойствами (рис. 6). Нонаноат является производным нонановой кислоты, которая, в свою очередь, является естественным компонентом многих растений, поэтому биоразлагаема и малотоксична. Полученные сдерживающие ионные жидкости (СИЖ) термостабильны при 1750 °С, устойчивы на воздухе и растворимы в полярных растворителях. СИЖ с нонаноатами продемонстрировали высокую или хорошую сдерживающую активность против *Sitophilus granaries*, *Tribolium confusum* и *Trogoderma granarium* (стандарт - коммерческий сдерживающий азадирахтин). Вредители предпочитали голодание, чем употребление в пищу продуктов, обработанных СИЖ. Кроме того, полученные ИЖ обладают антимикробной и противогрибковой активностью, что позволяет рассматривать их как многофункциональные.

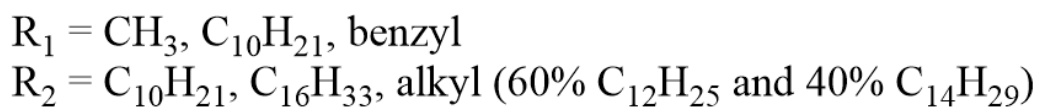
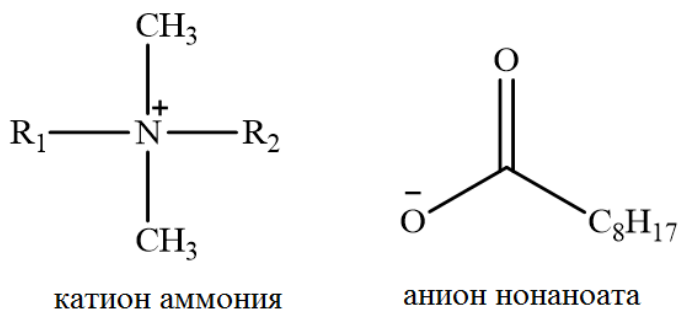


Рисунок 6 - ИЖ аммония с нонаноат-анионом

Пернак (Pernak) и др. [132] представили ИЖ на основе масла камелины в качестве новых биоионных жидкостей, за счет дешевых и малотоксичных исходных соединений. Масло камелины богато олеиновой, линолевой, линоленовой и эйкозеновой кислотами, которые использовались в качестве анионов в новых ИЖ. В качестве катионов использовали тетраметиламмоний, тетрадецилтриметиламмоний, дидецилдиметиламмоний, бензалконий, холин, ди (гидрогенизированный жир) диметиламмоний и олеилметилбис (2-гидроксиэтил) аммоний. Водорастворимость полученных ИЖ зависит от длины алкильной цепи (чем короче цепь, тем лучше растворимость в воде). Полученные ИЖ био-ИЖ с катионами тетрадецилтриметиламмония и дидецилдиметиламмония показали хорошие антикормовые свойства против *S. granarius*, *T. confusum* и личинок *T. confusum* и *T. granarium*. В то же время СИЖ открывают большие возможности в качестве адъювантов для гербицидов. Они показали высокие результаты при меньших дозах по сравнению с коммерческими адъювантами. СИЖ на основе дитерпенцембратриенола, который является естественной частью естественной защиты растений табака (*Nicotiana sp.*) от насекомых были изучены Мишко и др. [133]. Первоначальные анализы защиты от тлей показали, что ИЖ обладают отпугивающей активностью. Эти СИЖ представляют собой экологически чистые и устойчивые методы ведения сельского хозяйства по сравнению с коммерческими летальными репеллентами. Как мы видим, большинство СИЖ обладают двойной или большей активностью, что может помочь снизить потребление пестицидов и других агрохимикатов, поскольку дополнительно они могут служить антиоксидантом, антимикробным и противогрибковым средством и т.д.

Устойчивое сельское хозяйство нуждается в современных, эффективных, селективных и безопасных пестицидах и регуляторах роста растений. Ионные жидкости идеально подходят для этих нужд, так как они способны выполнять не только одну функцию, но и несколько, например, замедлитель-антиоксидант, фунгицид-антибиотик и т.д. Ионные жидкости помогают достичь не только уникальных химических свойств, но и физических, таких как термостойкость или высокая растворимость в воде. Несмотря на множество положительных свойств, полученные ионные жидкости могут быть более токсичными, чем исходные соединения, или терять свои первоначальные свойства.

### **1.5 Токсичность и экологическая безопасность ионных жидкостей**

Число возможных катионно-анионных комбинаций практически неограничено, и неудивительно, что была обнаружена первая встречающаяся в природе ИЖ. Эта ИЖ образуется, когда соленопсины из яда муравья *Solenopsis invicta* miX соединяются с муравьиной кислотой из яда его конкурента, муравья *Nylanderia fulva*. Таким образом, *N. fulva* выводит токсины из яда противника посредством синтеза ИЖ [134]. Тем не менее, не каждая ИЖ безопаснее, чем ее предшественники, и к настоящему времени

показано, что ИЖ влияют на все уровни жизни [135]. Несколько недавних обзорах подробно обсуждается тема экотоксикологии ИЖ; нет единого мнения относительно токсической активности ИЖ. Некоторые из них демонстрируют относительно низкую токсичность, в то время как другие оказывают значительное тормозящее действие на различные биологические системы. Предположительно, более высокая растворимость в воде должна коррелировать с более высокой опасностью для окружающей среды из-за легкости проникновения водорастворимого химического вещества в различные экосистемы. Это предположение подтверждается очевидной взаимосвязью между биологическим действием ИЖ и ее взаимодействием с молекулами воды.

Многие исследования были нацелены на поиск отношений, которые связывают структуру ИЖ с ее токсичностью. Хотя общих корреляций пока не обнаружено, выявлено несколько тенденций. Таким образом, согласно накопленным данным, токсичность ИЖ зависит от (1) длины алкильной боковой цепи в катионе; (2) наличия и природы функциональных групп в катионе; (3) природы анионов и катионов; и (4) взаимодействия между анионом и катионом. Также очевидно, что необходимо учитывать природу биологического объекта [135]. С экологической точки зрения исследования многоклеточных организмов и целых экосистем дают наилучшую оценку экологического воздействия вещества. Так, влияние ИЖ было исследовано на растениях, рыбах, грызунах, моллюсков, червей, и ракообразных [136]. Поскольку многоклеточные организмы являются довольно проблематичными и трудоемкими объектами, которые обычно не позволяют проводить высокопроизводительный скрининг, многие токсикологические исследования были проведены на бактериях, грибах и культурах клеток. Высокая антимикробная, противогрибковая и цитотоксическая активность многих ИЖ может быть объяснена взаимодействиями между алкильными боковыми цепями катиона ИЖ и мембраной клетки. Длинные алкильные цепи могут дестабилизировать мембраны, проникая в липидный бислои и вызывая структурные повреждения [137]. Согласно молекулярному моделированию, катионы имидазолия образовывали гидрофобные контакты с липидным бислоем фосфатидилхолина, входили в него и впоследствии вызывали шероховатость его поверхности (Рисунок 4). После частичного встраивания имидазолиевого кольца в бислои катион ИЖ переключается, переводя всю алкильную цепь в гидрофобную область. Независимо от длины боковой алкильной цепи ( $n = 4, 8, 12$ ), имидазолиевое кольцо и алкильная цепь демонстрируют сильные взаимодействия с липидной головной и хвостовой группами, соответственно; однако катионы с более длинными алкильными цепями проникали глубже в бислои. В отличие от катиона, гидрофобность аниона не коррелировала со структурными преобразованиями липидного бислоя [138]. При достижении предела насыщения для введения катионов ИЖ мембрана начинала выгибаться, таким образом увеличивая площадь контакта между липидным слоем и ИЖ. Такое изгибание предположительно вызывает

последующие морфологические дефекты [139]. Асимметричная вставка катионов ИЖ в липидный бислои вызывает морфологические трансформации [140]. Присутствие кислорода в боковой цепи препятствует вставке катиона, что согласуется с более низкой токсичностью таких ИЖ.

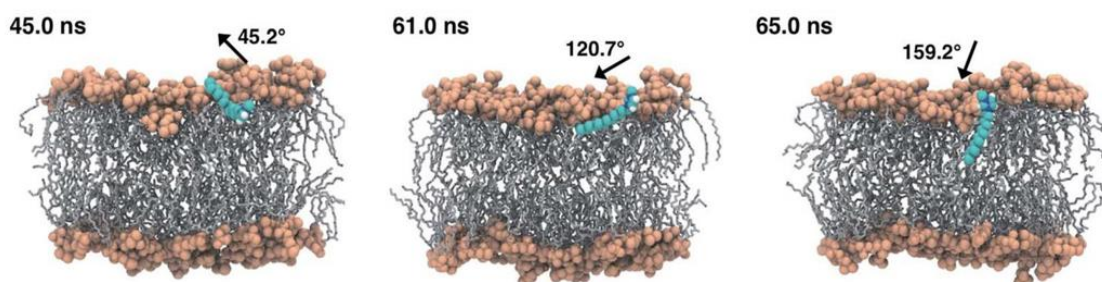


Рисунок 7 - Проникновение катиона  $[C_{12}MIM][Cl]$  в липидный бислои

Эмпирическое моделирование молекулярной динамики липидного бислои нейтрального холестерина в водном растворе  $[C_4MIM][Cl]$  и  $[C_4MIM][NTF_2]$  продемонстрировало, что обе ИЖ адсорбируются селективно на границе раздела вода-холестерин, и ионы частично проникают в бислои.  $[C_4MIM][Cl]$  хорошо растворим в воде, и катионы  $[C_4MIM]^+$  адсорбируются на границе раздела холестерин-вода, тогда как боковые бутильные цепи входят в бислои.  $[C_4MIM][TF_2N]$ , который обладал более низкой растворимостью в воде, образовывал толстую пленку ИЖ на границе раздела вода-холестерин. Гидрофобные анионы  $[NTF_2]^-$  легко проникали в бислои холестерина, что приводило к ограниченному включению катионных имидазолиевых колец и уменьшению проникновения бутильных боковых цепей в холестерин. Следует отметить, что при контакте с бислоем холестерина растворы  $NaCl$  и  $LiCl$  демонстрировали весьма ограниченные взаимодействия между ионами и органической частью системы; то есть сродство объемных органических ионов ИЖ к бислою регулируется дисперсионными взаимодействиями и гидрофобными / гидрофильными эффектами [141]. Включение имидазолиевых ИЖ в липидные бислои оказывает влияние на активность мембранных белков. Уменьшая энергию деформации мембраны, ИЖ увеличивали время жизни трансмембранных каналов; положительные заряды, которые накапливаются на поверхности мембраны в присутствии ИЖ, препятствуют потоку катиона [142,143]. Согласно другому исследованию,  $[C_4MIM][Cl]$  значительно замедляет транслокацию ДНК и антибиотиков через нанопоры белка и графена [144,145]. Эти теоретические результаты подтверждаются экспериментальными данными, полученными на модельных липидных мембранах, клеточных культурах, грибах, червях, [145] и одноклеточной зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*, где ИЖ проявляют свою токсичность через набухание клеточной мембраны с последующим разрушением; более длинные боковые алкильные цепи легче проникают в мембрану и поэтому проявляют более выраженную

цитотоксичность [139]. Токсичность ИЖ также может зависеть от взаимодействия с более конкретными мишенями. Например, 1-алкил-3-метилимидазолийбромид / гидроксид ИЖ с разными алкильными боковыми цепями продемонстрировали  $\pi$ - $\pi$  взаимодействие с фенильными кольцами рецептора  $\beta$ -тубулина. Согласно исследованиям молекулярного докинга, алкильная боковая цепь имидазолиевого ядра влияла на связывание ИЖ с рецептором и, следовательно, на противогрибковую активность этих ИЖ. Таким образом, более длинные боковые цепи коррелировали с более высокой вермицидной активностью [146,147].

В качестве вывода к этой главе стоит отметить, что хотя надежды на то, что ИЖ будут экологически безопасными реагентами, пока не во всех случаях подтверждаются результатами экотоксикологических исследований, они могут быть использованы при разработке биохимических и фармацевтических агентов.



## 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В ходе эксперимента температуры плавления всех ионных соединений определяли в открытой капиллярной трубке на приборе OptiMelt (Stanford Research System). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали с помощью спектрометра NMReady 60 MHz при 25 или 30 °C с использованием  $\text{CDCl}_3$  или DMSO- $d_6$  в качестве растворителя. Масс-спектры снимались в приборе масс-спектрометр квадрупольно-ионно-циклотронный с преобразованием Фурье SolarixESIMaldi. Фирма «BrukerDaltonikGmbH», Германия, 2013 г. ИК-спектры регистрировались на спектрометре «Nicolet 5700 FT-IR» с использованием гранул KBr. Ход реакций и чистоту продуктов проверяли методом ТСХ на силикагелевых пластинах (Sigma Aldrich<sup>®</sup>, Германия) с проявлением пластинок парами йода. В качестве элюентов использовались смеси диэтиловый эфир : этанол (4:1 и 5:1). Пятна ТСХ на проявленных пластинах наблюдались также в ультрафиолетовом свете ( $\lambda = 254$  нм). Все реагенты и растворители от Sigma Aldrich<sup>®</sup>. Для реакции использовали ультразвуковую баню от Cole Parmer (50-60 Гц, 0-240 Вт) и бытовой микроволновой генератор (0-800 Вт). Разделение и очистка веществ осуществлялись путем кристаллизации из соответствующих растворителей.

### 2.1 Получение тримекаин основания

Тримекаин гидрохлорид – фармакологический препарат, обладающий местноанестезирующей и антиаритмической активностью [148], находящий применение в офтальмологии, для обезболивания в эндоскопии; его назначают при желудочковой аритмии, при интоксикации сердечными гликозидами, острым инфаркте миокарда [149]. В рамках работы эти вещества будут использованы для получения ионных соединений, обладающих двойной функциональностью: ростстимулирующей активностью совместно с адаптогенной и/или фунгицидной активностью, миелостимулирующей с антибактериальной активностью. В настоящее время ионные жидкости нашли применение в катализе [150,151], электрохимии [152,153], переработке биомассы, производстве и переработке топлива [154,155], разработке жидких кристаллов [156], биотрансформации [157], биотехнологии [158,159] и многих других областях [160,161]. С другой стороны, ионные соединения на основе тримекаина изучены недостаточно, особенно в плане их фармакологической активности.

В данном разделе мы поставили цель – отработку методики синтеза ионных соединений на основе тримекаина (рис. 8) в классических условиях, наработку уже синтезированных соединений и синтез нового соединения на основе тримекина в классических условиях.

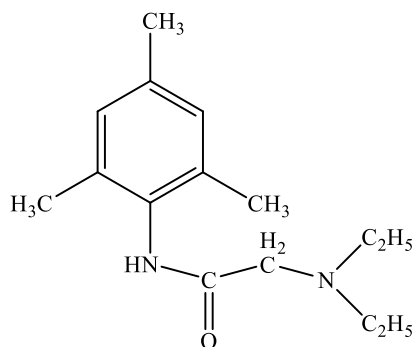


Рисунок 8 - Структурная формула тримекаина

Исходное соединение 2-диэтиламино-N-(2,4,6-триметилфенил) ацетамид (тримекаин основание) было синтезировано из коммерчески доступного гидрохлорида путем нейтрализации карбонатом калия. Экстракцию проводили трижды бензолом. Полученный экстракт высушивали безводным хлоридом кальция в течение 12 ч. Растворитель удаляли простой дистилляцией. Продукт сушили в течение двух часов в вакууме при температуре 80°C. Выход свободного основания тримекаина составляет 92-95 %.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 170.93 (s, C=O); 136.81 (s, C- $\text{CH}_3$ <sub>aromatic</sub>); 134.93 (s, C- $\text{CH}_3$ ); 131.33 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.03 (s, C<sub>aromatic</sub>); 57.54 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N<sup>+</sup>); 49.07 (s, N<sup>+</sup>- $\text{CH}_3$ ); 21.02 (s, C<sub>aromatic</sub>- $\text{CH}_3$ ); 18.56 (s, C<sub>aromatic</sub>- $\text{CH}_3$ ); 12.77 (s, N<sup>+</sup>- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 8.84 (s, N-H); 6.89 (s, H<sub>aromatic</sub>); 3.21 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N<sup>+</sup>); 2.65, 2.66, 2.68 (N<sup>+</sup>- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 3.15 (s, N<sup>+</sup>- $\text{CH}_3$ ); 2.19 (s, C<sub>aromatic</sub>- $\text{CH}_3$ ); 2.08 (s, C<sub>aromatic</sub>- $\text{CH}_3$ ); 1.30, 1.28, 1.26 (t, N<sup>+</sup>- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ , %: C, 72.58; H, 9.68; N, 11.29; O, 6.45. Found %: C, 72.04; H, 9.86.

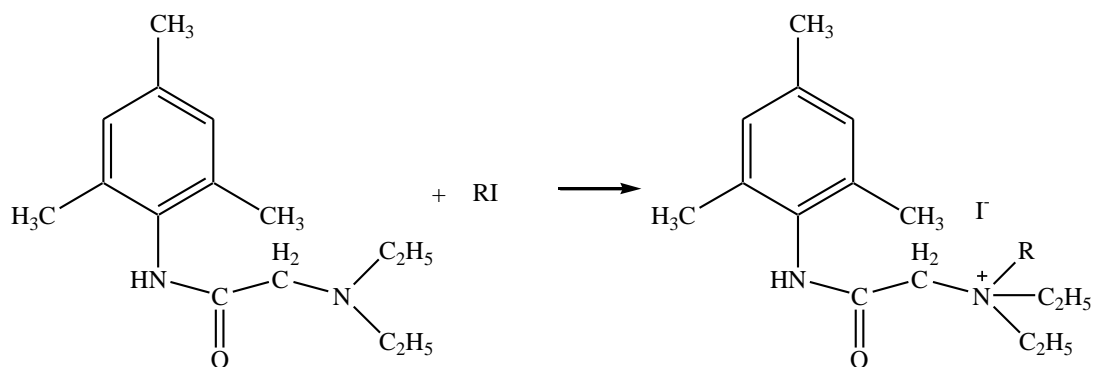


Рисунок 9 - Синтез производных тримекаина

## 2.2 Синтез алкил йодидных производных соединений на основе тримекаин основания

### 1. Классический метод

В колбу объемом 100 мл добавляют 15 мл ацетонитрила и растворяют 0,01 моль тримекаин основания. После этого в раствор добавляют 0,011 моль органических производных йода и полученный раствор нагревают с обратным холодильником при 82 °С.

### 2. Ультразвуковой метод

В колбу объемом 100 мл добавляют 15 мл ацетонитрила и растворяют 0,01 моль тримекаин основание. После этого добавляют раствор 0,011 моль йодаккана, реакционную смесь помещают в реактор УЗ, и содержимое реагирует в условиях УЗ, характеризующихся следующими параметрами: US = 50-60 Гц, 240 Вт при 30-40 °С.

### 3. Микроволновой метод

В колбу объемом 100 мл добавляют 15 мл ацетонитрила и растворяют 0,01 моль тримекаин основание. После этого добавляют раствор 0,011 моль йодаккана, реакционную смесь помещают в реактор МВ, и содержимое реагирует в условиях МВ при мощностью 80 Вт, 20-60 °С.

После завершения процесса объем раствора уменьшает вдвое путем выпаривания и охлаждают. Полученный изолированный продукт отделяют и очищают кристаллизацией, а чистоту проверяют методом ТСХ с использованием смеси диэтилового эфира и этанола (4:1 или 5:1) в качестве элюента.

Таблица 2 - Параметры реакции алкилирования

Реагенты		Продукты	Синтез	Время / мин
2-диэтиламино-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид (тримекаин)	CH <sub>3</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-метил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	90
			УЗ активация	30
			МВ активация	1
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-этил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	120
			УЗ активация	40
			МВ активация	1.5

Продолжение таблицы 2

2-диэтиламино-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид (тримекаин)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	150
			УЗ активация	50
			МВ активация	3
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-бутил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	180
			УЗ активация	60
			МВ активация	6
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I (iso)	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-изобутил-оксоэтанаминий иодид	Классический метод	180
			УЗ активация	60
			МВ активация	6
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-гексил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	240
			УЗ активация	120
			МВ активация	10

*Данные о соединениях*

Метилйодидное производное тримекаина (N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-метил-оксоэтанаминий иодид) после процесса кристаллизации было получено в виде белых кристаллов. Т.пл. 205-207 °С. ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 3173 (N-H) 1692 (C=O amide), 1527 (C<sub>aromatic</sub>=C<sub>aromatic</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.52 (s, C=O); 136.78 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.02 (s, C<sub>aromatic</sub>); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 57.94 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.46 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.02 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.37 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ, ppm: 9.81 (s, N-H); 6.87 (s, H<sub>aromatic</sub>); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.52, 3.54, 3.56 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.15 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.28, 1.26 (t, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектрометрия: катион C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 263.2. Рассчитано C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 49.23; H, 6.92; N, 7.18; O, 4.1; I, 32.56. Найдено %: C, 48.96; H, 7.01. Масса продукта: КЛ 3.198 г, УЗ 3.12 г, МВ 3.393 г.

Этилйодидное производное тримекаина (N,N-Диметил-2-(метиламино)-N-этил-оксоэтанаминий иодид) было получено в виде белых кристаллов после процесса кристаллизации. Т.пл. 195-197 °С. ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 3172 (N-H) 1693 (C=O amide), 1526 (C<sub>aromatic</sub>=C<sub>aromatic</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.49

(s, C=O); 136.71 (s, CH<sub>3</sub>); 135.22 (s, CH<sub>3</sub>); 131.25 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.01 (s, C<sub>aromatic</sub>); 59.04 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 57.92 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.41 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.54 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.36 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ, ppm: 9.82 (s, N-H); 6.87 (s, H<sub>aromatic</sub>); 4.26 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.51, 3.53, 3.55 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.14 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 2.18 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.07 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.31, 1.29, 1.27 (t, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектрометрия: катион C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 277.2. Рассчитано C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 50.49; H, 7.18; N, 6.93; O, 3.96; I, 31.43. Найдено %: C, 49.95; H, 7.19. Масса продукта: КЛ 1.70 г, УЗ 2.63 г, МВ 3.35 г.

Пропилйодидное производное тримекаина (N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропил-оксоэтанаминий иодид) после процесса кристаллизации было получено в виде бледно-желтых кристаллов. Т.пл. 161-163 °С. ИК (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3171 (N-H) 1691 (C=O amide), 1528 (C<sub>aromatic</sub>=C<sub>aromatic</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.02 (s, C<sub>aromatic</sub>); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 57.94 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.42 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.37 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ, ppm: 9.81 (s, N-H); 6.87 (s, H<sub>aromatic</sub>); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.53, 3.54, 3.55 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектрометрия: катион C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 291.1. Рассчитано C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 51.67; H, 7.42; N, 6.70; O, 3.83; I, 30.38. Найдено %: C, 50.91; H, 7.47. Масса продукта: КЛ 1.62 г, УЗ 2.75 г, МВ 3.33 г.

Бутильйодидное производное тримекаина (N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-бутил-оксоэтанаминий иодид) после процесса кристаллизации было получено в виде бледно-желтых кристаллов. Т.пл. 145-147 °С. ИК (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3174 (N-H) 1692 (C=O amide), 1529 (C<sub>aromatic</sub>=C<sub>aromatic</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.02 (s, C<sub>aromatic</sub>); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 57.94 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.42 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.37 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ, ppm: 9.81 (s, N-H); 6.87 (s, H<sub>aromatic</sub>); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.53, 3.54, 3.55 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектрометрия: катион C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 305.4. Рассчитано C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 52.77; H, 7.64; N, 6.48; O, 3.70; I, 29.40. Найдено %: C, 51.83; H, 7.91. Масса продукта: КЛ 1.41 г, УЗ 2.44 г, МВ 3.04 г.

Изобутильйодидное производное тримекаина 2-метил-2-йодпропан (N,N-Диэтил-2-(метиламино)-N-изобутил-оксоэтанаминий иодид) после процесса кристаллизации были получены бледно-желтые кристаллы. Т.пл. 153-155 °С. ИК (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3173 (N-H) 1693 (C=O amide), 1528 (C<sub>aromatic</sub>=C<sub>aromatic</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.02 (s, C<sub>aromatic</sub>); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 57.94 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

48.42 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.37 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ, ppm: 9.81 (s, N-H); 6.87 (s, H<sub>aromatic</sub>); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.53, 3.54, 3.55 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектрометрия: катион C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 305.4. Рассчитано C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 52.77; H, 7.64; N, 6.48; O, 3.70; I, 29.40. Найдено %: C, 51.81; H, 7.89. Масса продукта: КЛ 1.67 г, УЗ 2.61 г, МВ 3.25 г.

Гексилйодидное производное тримекаина (N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-гексил-оксоэтанаминий иодид) после процесса кристаллизации были получены светло-желтые кристаллы. Т.пл. 193-195 °С. ИК (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3174 (N-H) 1694 (C=O amide), 1530 (C<sub>aromatic</sub>=C<sub>aromatic</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 30<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.49 (s, C=O); 136.73 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C<sub>aromatic</sub>-NH); 129.02 (s, C<sub>aromatic</sub>); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 57.94 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.42 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.37 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ, ppm: 9.81 (s, N-H); 6.87 (s, H<sub>aromatic</sub>); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.53, 3.54, 3.55 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 2.17 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.06 (s, C<sub>aromatic</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектрометрия: катион C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 333.1. Рассчитано C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 54.78; H, 8.04; N, 6.08; O, 3.48; I, 27.61. Найдено %: C, 53.97; H, 8.13. Масса продукта: КЛ 1.2 г, УЗ 2.08 г, МВ 2.80 г.

### 2.3 Синтез арилгалогенидных производных ионных соединений на основе тримекаин основания

В ходе выполнения данного раздела нами были синтезированы новые производные тримекаина на основе бензилхлорида, 1-йод-2-фенилэтана, 1-йод-3-фенилпропана в классических условиях (кипячение с обратным холодильником в среде ацетонитрила), в ультразвуковой активации и в условиях микроволновой активации. Все соединения получены путем растворения тримекаина в ацетонитриле, к которому затем было добавлено галогенпроизводное. После завершения процесса объем раствора уменьшали вдвое упариванием и охлаждали. Полученный выделенный продукт отделяли и очищали путем кристаллизации, и чистоту продукта проверяли с помощью ТСХ, используя смесь диэтилового эфира и этанола (4:1 или 5:1) в качестве элюента.

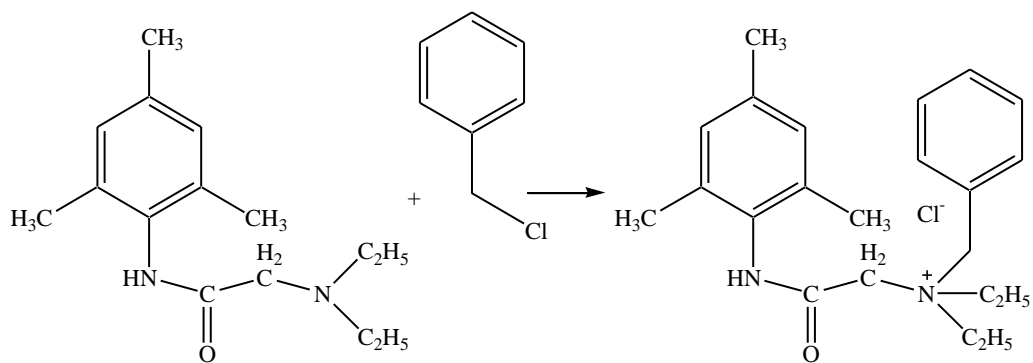


Рисунок 10 - Синтез тримекаин бензил хлорид

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

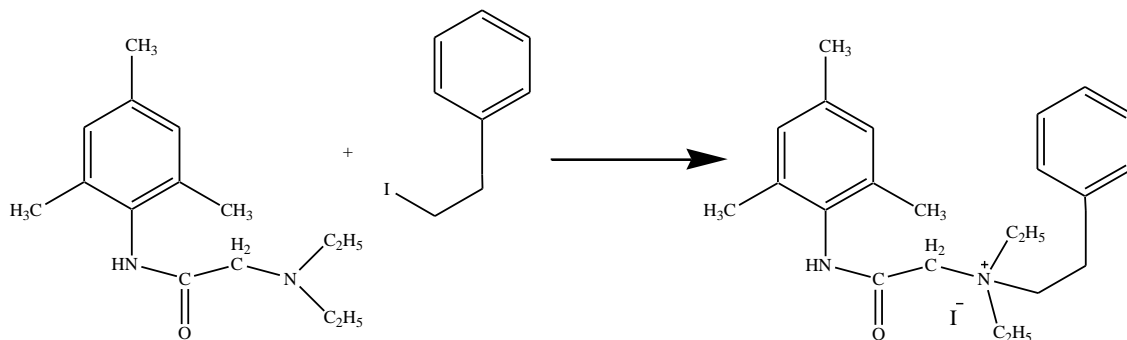


Рисунок 11 - Синтез тримекаин 1-йод-2-фенилэтана

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

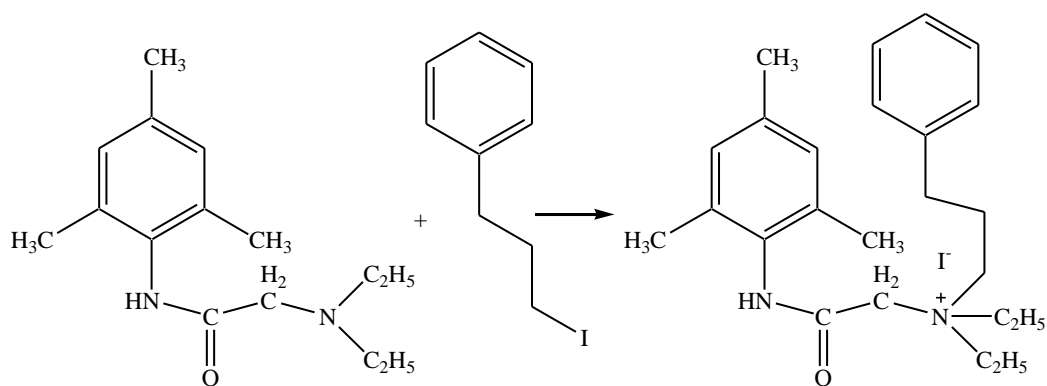


Рисунок 12 - Синтез тримекаин 1-йод-3-фенилпропана

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

#### *Данные о соединениях*

##### **Тримекаин бензил хлорид**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 171-173 °С. ИК (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3173 (N-H), 1693 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$ , ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s,  $\text{CH}_3$ ); 135.20 (s,  $\text{CH}_3$ ); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 57.94 (s, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 48.42 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 21.03 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 18.55 (s, Caromatic- $\text{CH}_3$ ); 8.37(s,N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C) $\delta$ , ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 3.53, 3.54, 3.55 (N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 3.16 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 2.19 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 2.08 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр: катион  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$ , 305.4. Посчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OI}$ , %: C, 52.77; H, 7.64; N, 6.48; O, 3.70; I, 29.40. Найдено %: C, 51.81; H, 7.89.

##### **Тримекаин 1-йод-2-фенилэтан**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 171-173 °С. ИК (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3173 (N-H), 1693 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$ , ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s,  $\text{CH}_3$ ); 135.20 (s,  $\text{CH}_3$ ); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 57.94 (s, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 48.42 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 21.03 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 18.55 (s, Caromatic- $\text{CH}_3$ ); 8.37(s,N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C) $\delta$ , ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 3.53, 3.54, 3.55 (N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 3.16 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 2.19 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 2.08 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр: катион  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$ , 305.4. Посчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OI}$ , %: C, 52.77; H, 7.64; N, 6.48; O, 3.70; I, 29.40. Найдено %: C, 51.81; H, 7.89.

##### **Тримекаин 1-йод-3-фенилпропан**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 171-173 °С. ИК (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3173 (N-H), 1693 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$ , ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s,  $\text{CH}_3$ ); 135.20 (s,  $\text{CH}_3$ ); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 57.94 (s, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 48.42 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 21.03 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 18.55 (s, Caromatic- $\text{CH}_3$ ); 8.37(s,N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C) $\delta$ , ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 3.53, 3.54, 3.55 (N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 3.16 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 2.19 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 2.08 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр: катион  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$ , 305.4. Посчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OI}$ , %: C, 52.77; H, 7.64; N, 6.48; O, 3.70; I, 29.40. Найдено %: C, 51.81; H, 7.89.



#### 2.4 Синтез этаннитрил, пропенил, пропилил, 2-йодэтанол, 3-йодпропанол галогенидных производных на основе тримекамин основания

В ходе выполнения данного раздела нами были синтезированы новые производные тримекаина на основе 1-йод-3-хлорпропана, этаннитрила, йодпропенила, бромпропинила, 3-йодпропанола в классических условиях (кипячение с обратным холодильником в среде ацетонитрила), в условиях ультразвуковой активации и микроволновой активации. Все соединения получены путем растворения тримекаина в ацетонитриле, к которому затем было добавлено галогенпроизводное. После завершения процесса объем раствора уменьшали вдвое упариванием и охлаждали. Полученный выделенный продукт отделяли и очищали путем кристаллизации, и чистоту продукта проверяли с помощью ТСХ, используя смесь диэтилового эфира и этанола (4:1 или 5:1) в качестве элюента.

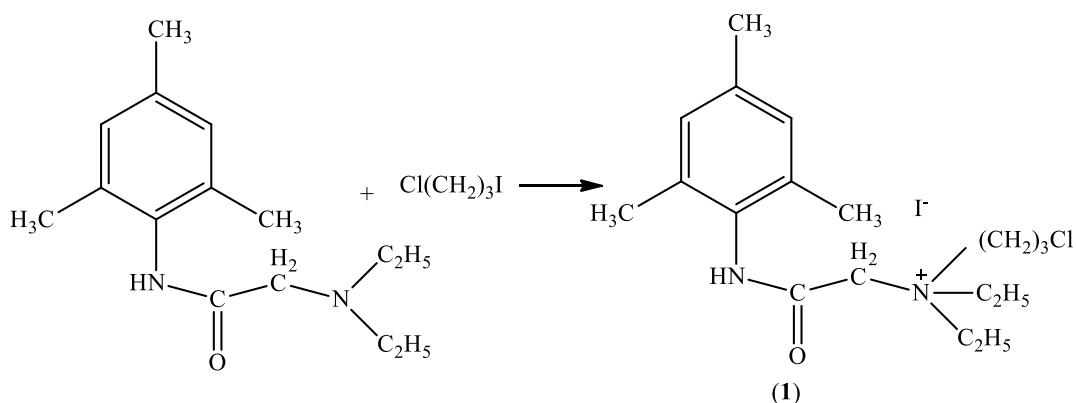


Рисунок 13 - Синтез тримекаин 1-йод-3-хлорпропана

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

В ИК спектре (рис. 14) наблюдаются характерные полосы поглощения амидной группы NH при  $3443\text{ см}^{-1}$ , валентных колебаний CH ароматического кольца при  $3172\text{ см}^{-1}$  и амидной группы CO при  $1691\text{ см}^{-1}$ .

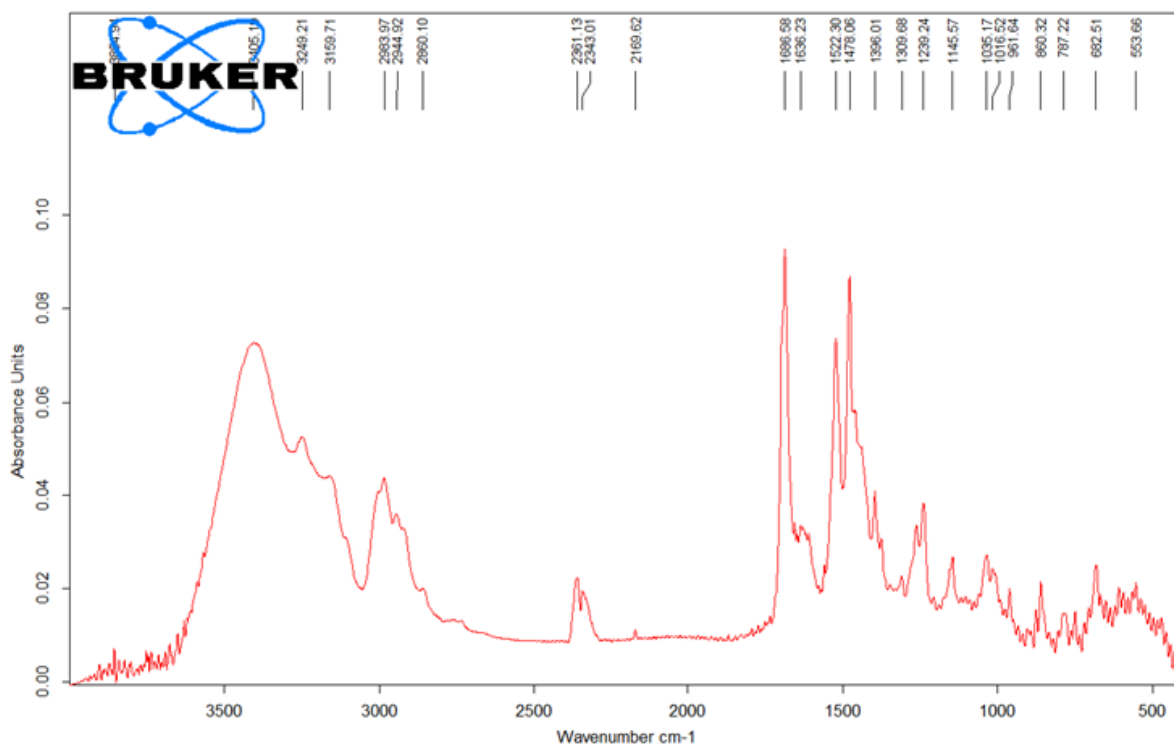


Рисунок 14 - ИК спектр тримекаин 1-йод-3-хлорпропана

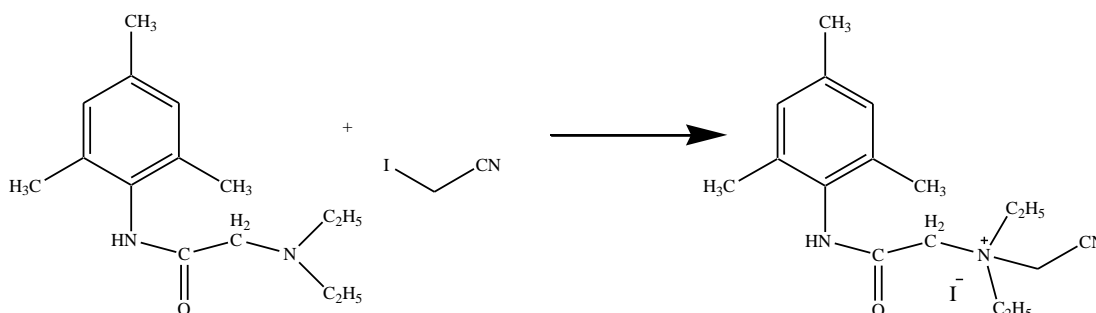


Рисунок 15 - Синтез тримекаин 2-йодэтанитрил

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C спектров.

В ИК спектре (рис. 16) наблюдаются характерные полосы поглощения амидной группы NH при 3429 см<sup>-1</sup>, валентных колебаний CH ароматического кольца при 3171 см<sup>-1</sup> и амидной группы CO при 1650 см<sup>-1</sup>.

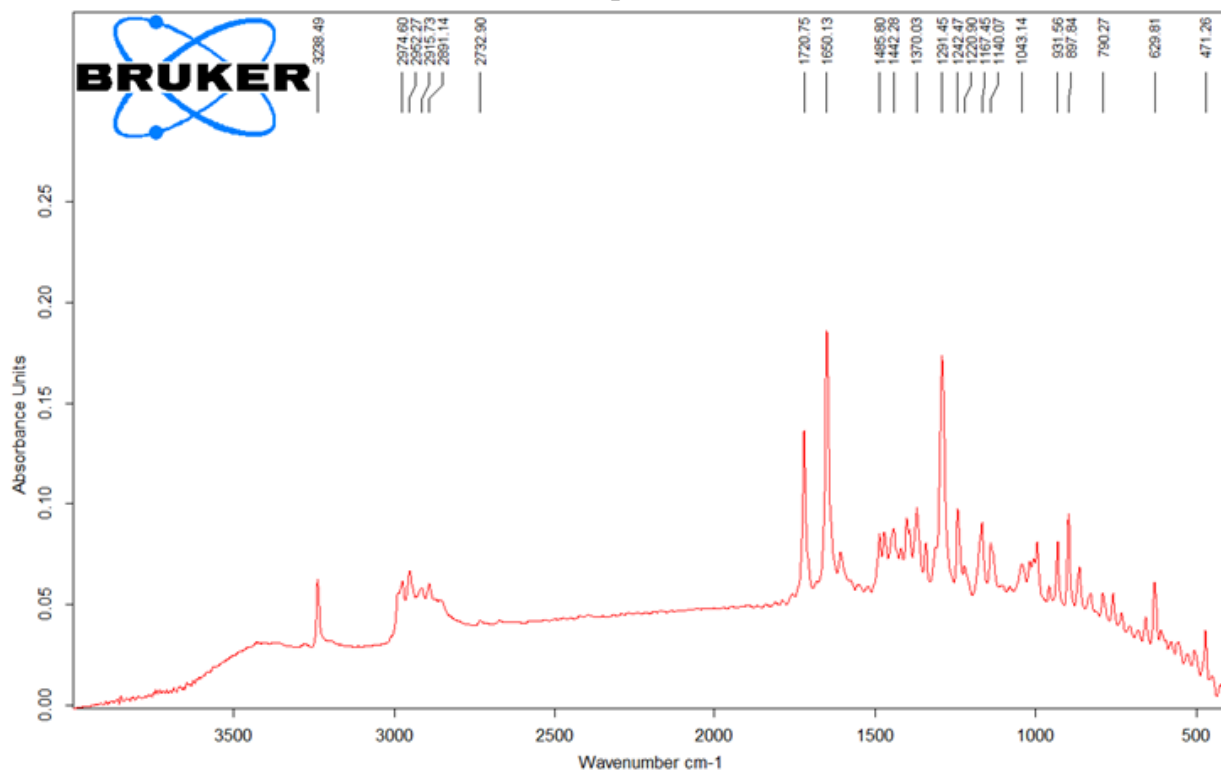


Рисунок 16 - ИК спектр тримекаин 2-йодэтанитрила

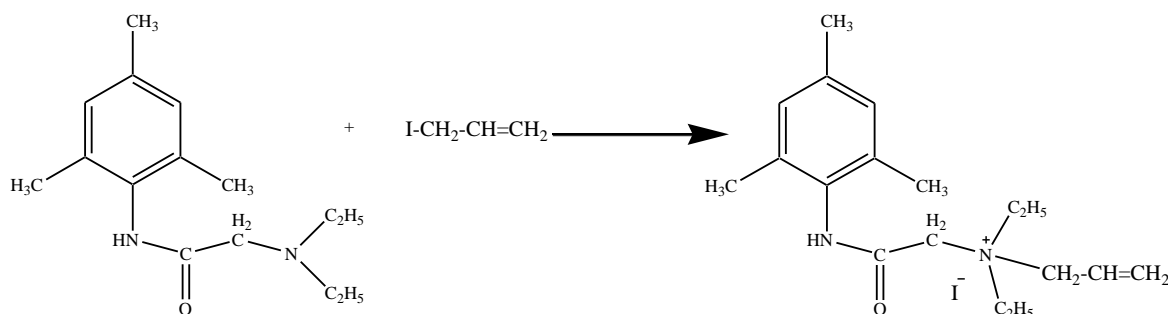


Рисунок 17 - Синтез тримекаин 3-йодпропен

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

В ИК спектре (рис. 18) наблюдаются характерные полосы поглощения амидной группы NH при  $3442\text{ см}^{-1}$ , валентных колебаний CH ароматического кольца при  $3173\text{ см}^{-1}$  и амидной группы CO при  $1648\text{ см}^{-1}$ .

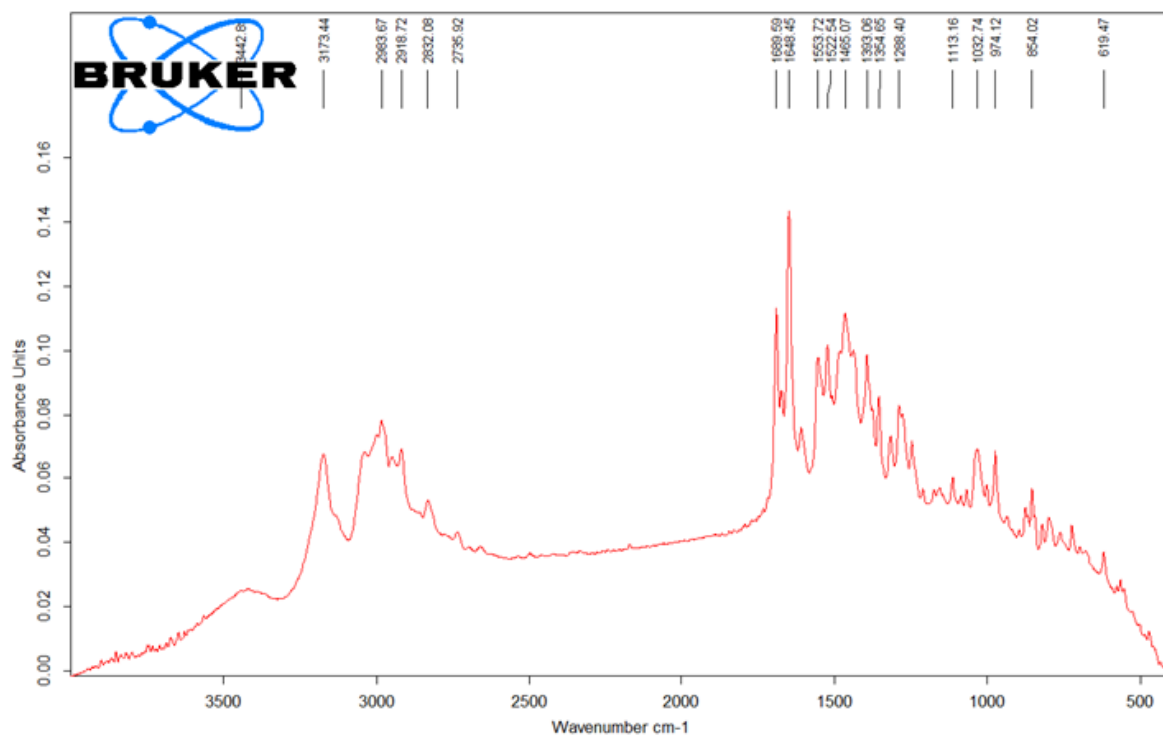


Рисунок 18 - ИК спектр тримекаин 3-йодпропен

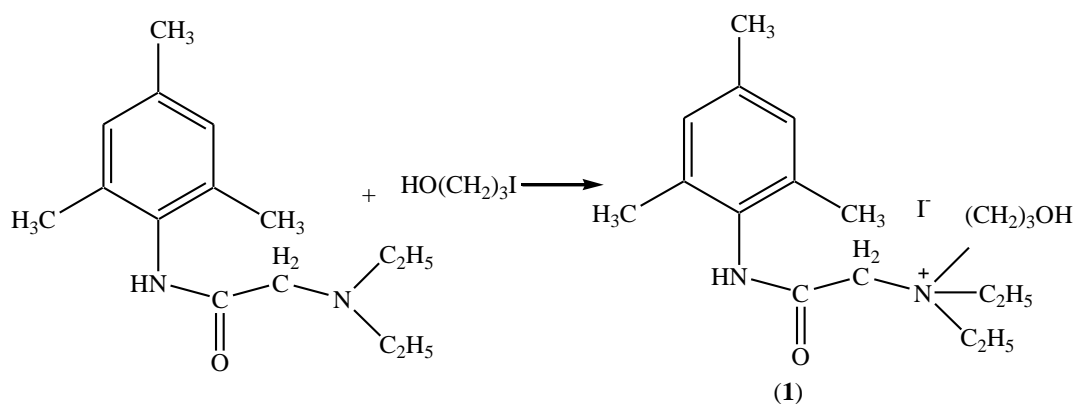


Рисунок 19 - Синтез тримекаин 3-йодпропанол

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

В ИК спектре (рис. 20) наблюдаются характерные полосы поглощения амидной группы NH при  $3454\text{ см}^{-1}$ , валентных колебаний CH ароматического кольца при  $3151\text{ см}^{-1}$  и амидной группы CO при  $1670\text{ см}^{-1}$ .

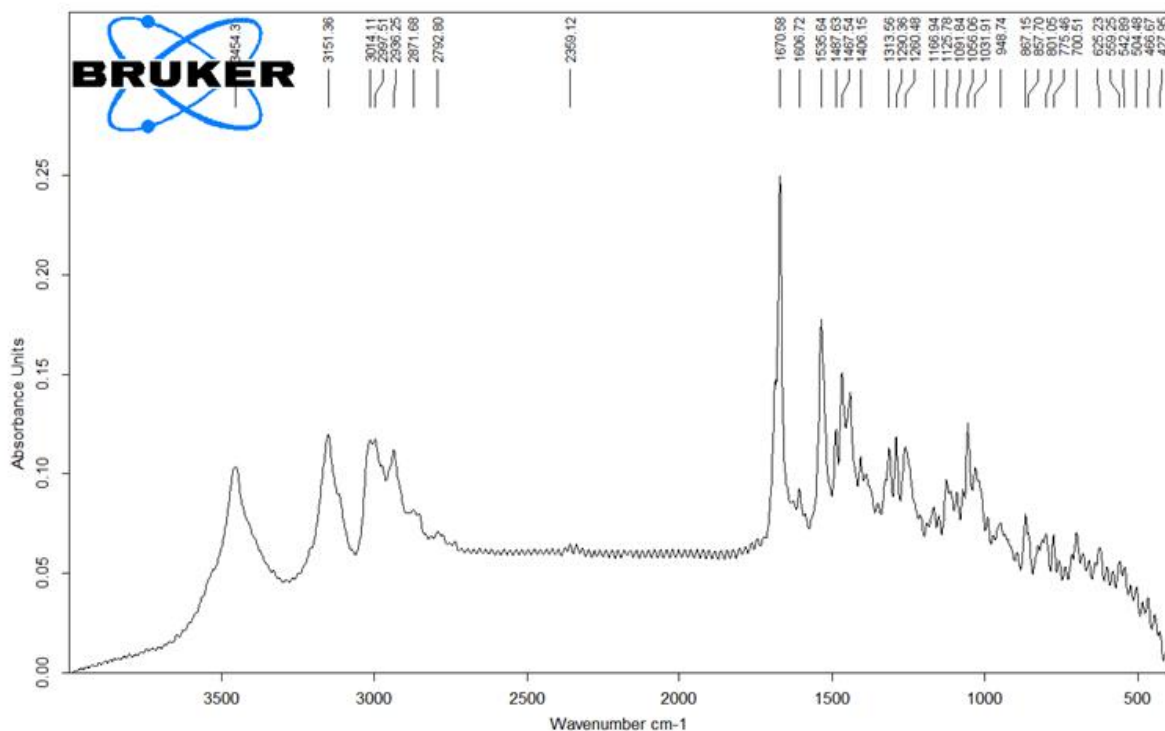


Рисунок 20 - ИК спектр тримекаин 3-йодпропанол

*Данные о соединениях*

**Тримекаин 1-йод-3-хлорпропан**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 148-150 °С. ИК (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3172 (N-H), 1691 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$ , ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s,  $\text{CH}_3$ ); 135.20 (s,  $\text{CH}_3$ ); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 57.94 (s, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 48.42 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 21.03 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 18.55 (s, Caromatic- $\text{CH}_3$ ); 8.37(s,N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C) $\delta$ , ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 3.53, 3.54, 3.55 (N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 3.16 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 2.19 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 2.08 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр: катион  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$ , 305.4. Посчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NOClI}$ , %: C, 49.25; H, 6.84; N, 3.19; I, 28.96; Cl, 8.08. Найдено %: C, 50.06; H, 6.93.

**Тримекаин 2-йодэтанитрил**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т.пл. 185-187.5 °С. ИК (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3171 (N-H), 1650 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$ , ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s,  $\text{CH}_3$ ); 135.20 (s,  $\text{CH}_3$ ); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 57.94 (s, N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 48.42 (s, N+- $\text{CH}_3$ ); 21.03 (s, C аромат.- $\text{CH}_3$ ); 18.55 (s, Caromatic- $\text{CH}_3$ ); 8.37(s,N+- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C) $\delta$ , ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO- $\text{CH}_2$ -N+); 3.53, 3.54,

3.55 (N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N+-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр: катион C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 288.2. Посчитано для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>OI, %: C, 49.15; H, 6.26; N, 10.12; I, 30.60. Найдено %: C, 49.95; H, 6.19.

### **Тримекаин 3-йодпропен**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 160.5-163 °С. ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 3173 (N-H), 1648 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N+); 57.94 (s, N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.42 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, Caromatic-CH<sub>3</sub>); 8.37(s,N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 25<sup>0</sup>C)δ, ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N+); 3.53, 3.54, 3.55 (N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N+-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр: катион C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 289.1. Посчитано для C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>OI, %: C, 51.92; H, 6.97; N, 6.73; I, 30.52. Найдено %: C, 51.96; H, 6.91.

### **Тримекаин 3-йодпропанол**

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 141-143 °С. ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 3170 (N-H), 1651 (C=O амид), 1528 (C аромат.=C аромат.). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25<sup>0</sup>C) δ, ppm: 162.51 (s, C=O); 136.75 (s, CH<sub>3</sub>); 135.20 (s, CH<sub>3</sub>); 131.27 (s, C аромат.-NH); 129.02 (s, C аромат.); 59.05 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N+); 57.94 (s, N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 48.42 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 21.03 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 18.55 (s, Caromatic-CH<sub>3</sub>); 8.37(s,N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 25<sup>0</sup>C)δ, ppm:9.81(s, N-H); 6.87 (s, H аромат.); 4.27 (s, CO-CH<sub>2</sub>-N+); 3.53, 3.54, 3.55 (N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.16 (s, N+-CH<sub>3</sub>); 2.19 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, C аромат.-CH<sub>3</sub>); 1.30, 1.26, 1.24 (t, N+-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр: катион C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 307.2. Посчитано для C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I, %: C, 49.77; H, 7.14; N, 6.45; I, 29.26. Найдено %: C, 49.96; H, 6.51.

## **2.5 Получение дифенгидрамин основания**

В данном разделе описан синтез основания дифенгидрамина, а также ряда ионных жидкостей на основе димедрола, которые показали высокую активность в качестве стимуляторов роста растений на семенах сахарного сорго, а также приведены данные изучения их экотоксичности;

В основе эксперимента лежит идея использования таких свойств ионных жидкостей как низкая токсичность, возможность настройки гидрофильных/гидрофобных свойств, способность проникать через клеточные мембраны, активировать внутриклеточные ферменты, а также возможность регулирования, тонкой настройки, их биологической активности за счет введения нескольких функциональных групп, для создания веществ-кандидатов для агрохимии. Следует отметить, что ионные соединения на

основе димедрола изучены недостаточно, особенно в плане их применения в агрохимии.

В данной работе в качестве исходного соединения для синтеза ионных жидкостей был выбран димедрол (рис. 21). Димедрол, или дифенгидрамин, является важнейшим антигистаминным препаратом, а также имеет спазмолитическое, местноанестезирующее и седативное действие.

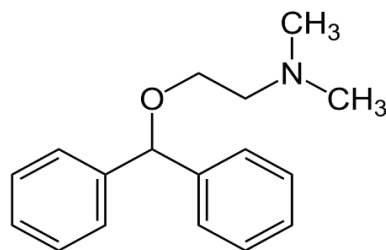


Рисунок 21 - Формула дифенгидрамина

Синтез дифенгидрамин-основания как основного исходного вещества для получения ионных производных в рамках данной работы.

2,815 г дифенгидрамин гидрохлорида растворяют в 15 мл воды и добавляют карбонат калия до pH=8-9. Три раза проводят экстракцию бензолом по 10 мл. В полученный экстракт добавляют безводный хлорид кальция. После фильтрования через ватный фильтр проводят отгонку бензола методом простой перегонки. Продукт сушат в вакууме диафрагменного насоса при 70 °С в течение часа. Получают 2,837 г (93%) дифенгидрамин -основания.

$^{13}\text{C}$  NMR 5, ppm: 165.90 (s, C=O); 137.56 (s, C<sub>16</sub>); 134.78 (s, C<sub>14</sub>, i<sub>8</sub>); 129.87 (s, C<sub>13</sub>); 129.12 (d, C<sub>15</sub>, i<sub>7</sub>); 71.97 (s, C<sub>5</sub>); 68.08 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 61.65 (s, C<sub>2</sub>); 55.79 (s, C<sub>22</sub>); 30.90 (C<sub>4</sub>); 26.20 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 21.02 (s, C<sub>19</sub>); 20.65 (s, C<sub>21</sub>); 13.53 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 9.21 (s, C<sub>23</sub>).

$^1\text{H}$  NMR 6, ppm: 9.75 (d, N-H); 6.84 (d, H<sub>15</sub>); 3.95 (q, H<sub>5</sub>); 3.73 (H<sub>6</sub>: CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.56 (t, H<sub>22</sub>: CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 2.76, 2.74 (H<sub>2</sub>); 2.39 (H<sub>4</sub>); 2.23 (s, H<sub>9,2i</sub>); 2.15 (s, H<sub>2</sub>); 1.83, 1.84 (d, H<sub>3</sub>); 1.70 (s, H<sub>7</sub>); 1.50 (t, H<sub>23</sub>); 1.37 (H<sub>g</sub>); 0.96 (дублеттриплетов, H<sub>9</sub>).

## 2.6 Синтез алкил йодидных производных на основе дифенгидрамин основания

### 1. Классический метод

В колбу объемом 100 мл добавляют 15 мл ацетонитрила и растворяют 0,01 моль дифенгидрамин основания. После этого в раствор добавляют 0,011 моль органических галогенпроизводных и полученный раствор нагревают с обратным холодильником при 82 °С.

## 2. Ультразвуковой метод

В колбу объемом 100 мл добавляют 15 мл ацетонитрила и растворяют 0,01 моль дифенгидрамин основания. После этого добавляют раствор 0,011 моль органического галогенпроизводного, реакцию помещают в УЗ реактор, и содержимому дают прореагировать в условиях УЗ обработки (УЗ = 50-60 Гц, 240 Вт, температура 30-40 °С).

## 3. Микроволновой метод

В колбу объемом 100 мл добавляют 15 мл ацетонитрила и растворяют в нем 0,01 моль дифенгидрамин основания. После этого добавляют раствор 0,011 моль органического галогенпроизводного, реакцию помещают в МВ реактор, где содержимому дают прореагировать в условиях МВ облучения с мощностью 80 Вт, 20-60 °С.

Основным методом получения соединений был выбран метод N-алкилирования, посредством реакции кватернизации дифенгидрамина галогенпроизводными углеводородов (рис. 22):

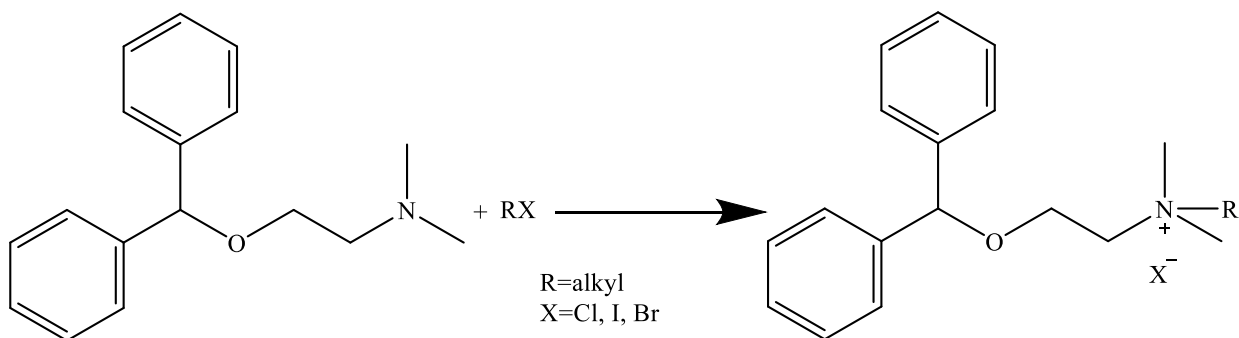


Рисунок 22 - Реакция кватернизации дифенгидрамина

После завершения процесса объем раствора уменьшают вдвое путем выпаривания и охлаждают. Полученный изолированный продукт отделяют и очищают кристаллизацией, а чистоту проверяют методом ТСХ с использованием смеси диэтилового эфира и этанола (4:1 или 5:1) в качестве элюента.



Таблица 3 - Параметры реакции алкилирования

Реагенты		Продукты	Синтез	Время / мин
N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламин (дифенгидрамин)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	N,N,N-триметил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	30
			УЗ активация	10
			МВ активация	1
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-диметил-N-этил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	60
			УЗ активация	30
			МВ активация	3
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	N,N-диметил-N-пропил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	120
			УЗ активация	40
			МВ активация	4
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I	N,N-диметил-N-бутил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	180
			УЗ активация	60
			МВ активация	7
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I (iso)	N,N-диметил-N-изобутил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	180
			УЗ активация	60
			МВ активация	7
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	N,N-диметил-N-октил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	240
			УЗ активация	120
			МВ активация	10

### Данные о соединениях

Метилйодидное производное дифенгидрамина (N,N,N-триметил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид) после процесса кристаллизации было получено в виде белых кристаллов. Т.пл. 205-207 °С. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>INO; Рассчитано: С 54.67, Н 6.01; найдено С 54.15, Н 5.99; FT-IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>max</sub> = 1344, 1186, 1109, 1015 (C-O, C-N); <sup>1</sup>H NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 6H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.85-3.86 (m, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>), 5.50 (s, 1H, O-CH), 7.19-7.24 (m, 5H, C<sub>aromatic</sub>-H), 7.25-7.30 (m, 5H, C<sub>aromatic</sub>-H), ppm; <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.76(N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 61.57 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 62.59 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 62.98 (O-CH<sub>2</sub>), 84.34 (O-CH), 126.92-140.72 (C<sub>aromatic</sub>) ppm. Масса продукта: КЛ 3.29 г, УЗ 2.97 г, МВ 3.33 г.

Этилийодидное производное дифенгидрамина (N,N-диметил-N-этил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид) было получено в виде белых кристаллов после процесса кристаллизации. Т.пл: 141-143 °С; C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>INO; Рассчитано: С 55.47, Н 6.32; найдено С 55.12, Н 6.40; FT-IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>max</sub> = 1341, 1181, 1107, 1017 (C-O, C-N); <sup>1</sup>H NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 6H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.85-3.86 (m, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>), 5.50 (s, 1H, O-CH), 7.19-7.24 (m, 5H, C<sub>aromatic</sub>-H), 7.25-7.30 (m, 5H, C<sub>aromatic</sub>-H), ppm; <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.76(N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 61.57 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 62.59 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 62.98 (O-CH<sub>2</sub>), 84.34 (O-CH), 127.01-141.03 (C<sub>aromatic</sub>) ppm. Масса продукта: КЛ 3.19 г, УЗ 2.53 г, МВ 3.23 г.

Пропилийодидное производное дифенгидрамина (N,N-диметил-N-пропил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид) после процесса кристаллизации было получено в виде бледно-желтых кристаллов. Т.пл. 161-163 °С. C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>INO; Рассчитано: С 56.41, Н 6.31; найдено С 56.23, Н 6.29; FT-IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>max</sub> = 1344, 1186, 1109, 1015 (C-O, C-N); <sup>1</sup>H NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 6H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.85-3.86 (m, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>), 5.50 (s, 1H, O-CH), 7.19-7.24 (m, 5H, C<sub>aromatic</sub>-H), 7.25-7.30 (m, 5H, C<sub>aromatic</sub>-H), ppm; <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.76(N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 61.57 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 62.59 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 62.98 (O-CH<sub>2</sub>), 84.34 (O-CH), 126.71-140.82 (C<sub>aromatic</sub>) ppm. Масса продукта: КЛ 3.41 г, УЗ 2.73 г, МВ 3.50 г.

Бутилийодидное производное дифенгидрамина (N,N-диметил-N-бутил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид) после процесса кристаллизации было получено в виде бледно-желтых кристаллов. Т.пл. 145-147 °С. C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>INO; Рассчитано: С 57.17, Н 6.45; найдено С 57.13, Н 6.34; FT-IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>max</sub> = 1349, 1191, 1111, 1016 (C-O, C-N); <sup>1</sup>H NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (s, 3H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 6H, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.85-3.86 (m, 4H,

$N^+-CH_2$ ,  $O-CH_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $O-CH$ ), 7.19-7.24 (m, 5H,  $C_{aromatic}-H$ ), 7.25-7.30 (m, 5H,  $C_{aromatic}-H$ ), ppm;  $^{13}C$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 ( $N^+-CH_2-CH_3$ ), 51.76( $N^+-CH_3$ ), 61.57 ( $N^+-CH_2-CH_3$ ), 62.59 ( $N^+-CH_2$ ), 62.98 ( $O-CH_2$ ), 84.34 ( $O-CH$ ), 127.0-140.19 ( $C_{aromatic}$ ) ppm. Масса продукта: КЛ 3.50 г, УЗ 3.03 г, МВ 4.16 г.

Изобутилийодидное производное дифенгидрамина (N,N-диметил-N-изобутил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид) после процесса кристаллизации были получены бледно-желтые кристаллы. Т.пл. 153-155 °С.  $C_{21}H_{30}INO$ ; Рассчитано: С 57.16, Н 6.44; найдено С 57.10, Н 6.37; FT-IR (KBr),  $cm^{-1}$ :  $\nu_{max}$  = 1343, 1191, 1112, 1019 (C-O, C-N);  $^1H$  NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 3H,  $N^+-CH_2-CH_3$ ), 3.68 (s, 2H,  $N^+-CH_2-CH_3$ ), 3.28 (s, 6H,  $N^+-CH_3$ ), 3.85-3.86 (m, 4H,  $N^+-CH_2$ ,  $O-CH_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $O-CH$ ), 7.19-7.24 (m, 5H,  $C_{aromatic}-H$ ), 7.25-7.30 (m, 5H,  $C_{aromatic}-H$ ), ppm;  $^{13}C$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 ( $N^+-CH_2-CH_3$ ), 51.76( $N^+-CH_3$ ), 61.57 ( $N^+-CH_2-CH_3$ ), 62.59 ( $N^+-CH_2$ ), 62.98 ( $O-CH_2$ ), 84.34 ( $O-CH$ ), 126.15-140.96 ( $C_{aromatic}$ ) ppm. Масса продукта: КЛ 2.98 г, УЗ 2.00 г, МВ 3.11 г.

Гексилйодидное производное дифенгидрамина (N,N-диметил-N-гексил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид) после процесса кристаллизации были получены светло-желтые кристаллы. Т.пл. 193-195 °С.  $C_{23}H_{34}INO$ ; Рассчитано: С 59.11, Н 6.98; найдено С 59.01, Н 6.91; FT-IR (KBr),  $cm^{-1}$ :  $\nu_{max}$  = 1345, 1177, 1111, 1018 (C-O, C-N);  $^1H$  NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 3H,  $N^+-CH_2-CH_3$ ), 3.68 (s, 2H,  $N^+-CH_2-CH_3$ ), 3.28 (s, 6H,  $N^+-CH_3$ ), 3.85-3.86 (m, 4H,  $N^+-CH_2$ ,  $O-CH_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $O-CH$ ), 7.19-7.24 (m, 5H,  $C_{aromatic}-H$ ), 7.25-7.30 (m, 5H,  $C_{aromatic}-H$ ), ppm;  $^{13}C$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 ( $N^+-CH_2-CH_3$ ), 51.76( $N^+-CH_3$ ), 61.57 ( $N^+-CH_2-CH_3$ ), 62.59 ( $N^+-CH_2$ ), 62.98 ( $O-CH_2$ ), 84.34 ( $O-CH$ ), 127.03-141.02 ( $C_{aromatic}$ ) ppm. Масса продукта: КЛ 2.83 г, УЗ 1.23 г, МВ 3.01 г.

## 2.7 Синтез арилгалогенидных производных на основе дифенгидрамин основания

В ходе выполнения данного раздела нами были синтезированы новые производные дифенгидрамина на основе бензилхлорида, 1-йод-2-фенилэтана, 1-йод-3-фенилпропана в классических условиях (кипячение с обратным холодильником в среде ацетонитрила), в ультразвуковой активации и в условиях микроволновой активации. Все соединения получены путем растворения дифенгидрамин-основания в ацетонитриле, с последующим добавлением ароматического галогенпроизводного. После завершения процесса объем раствора уменьшали вдвое упариванием и охлаждали. Полученный выделенный продукт отделяли и очищали путем кристаллизации, и чистоту продукта проверяли с помощью ТСХ, используя смесь диэтилового эфира и этанола (4:1 или 5:1) в качестве элюента.

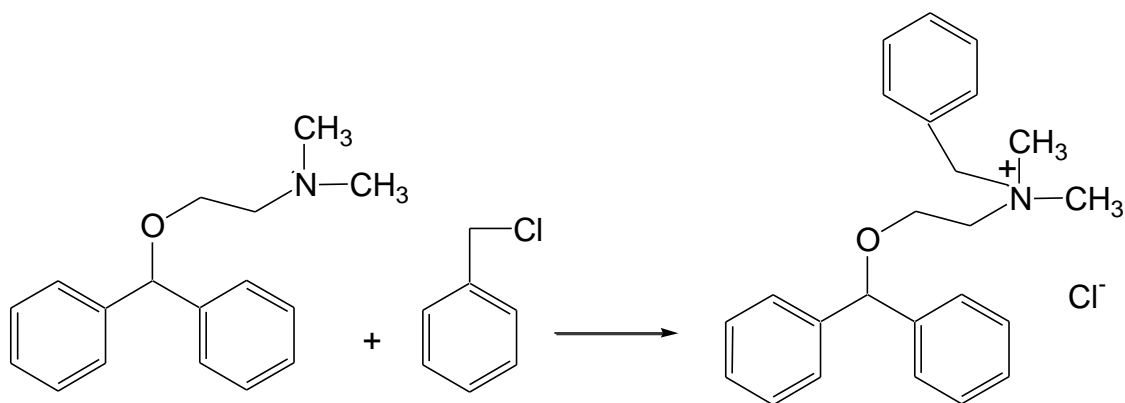


Рисунок 23 - Синтез производного дифенгидрамина с бензил хлоридом

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

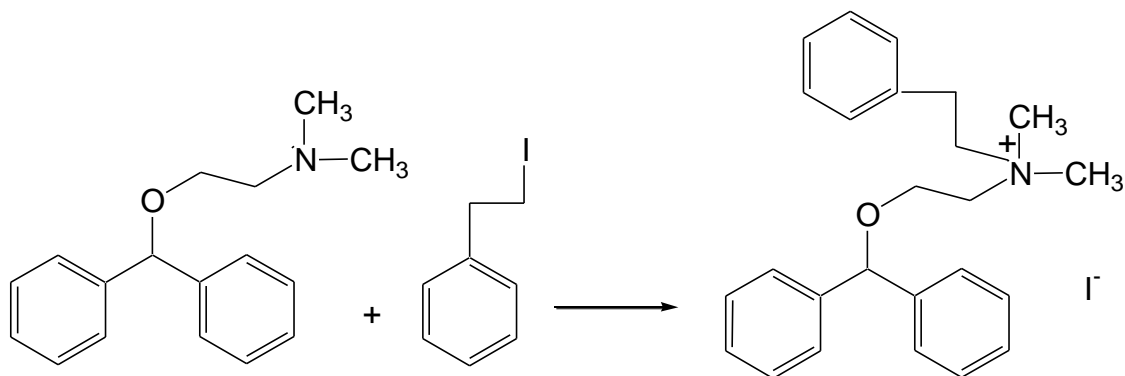


Рисунок 24 - Синтез производного дифенгидрамина с 1-йод-2-фенилэтаном

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

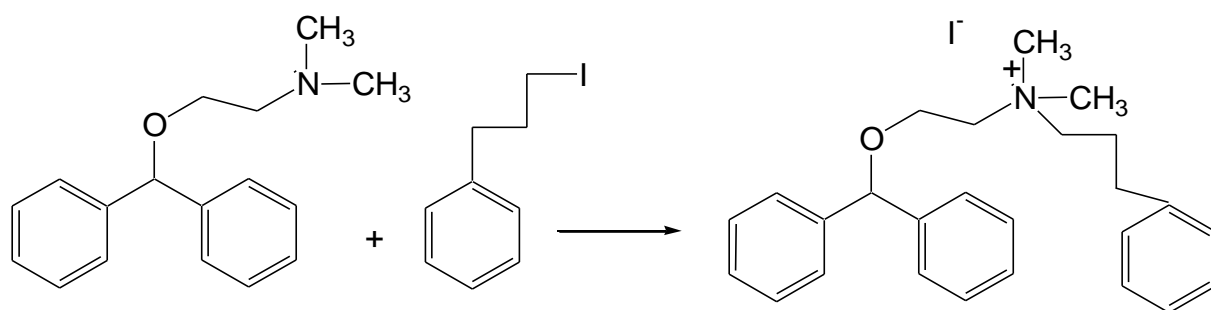


Рисунок 25 - Синтез производного дифенгидрамина с 1-йод-3-фенилпропаном

Продукт был охарактеризован методом ИК спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров.

*Данные о соединениях*

**Дифенгидрамин\*(бензил хлорид)** - (N,N-диметил-N-бензил-2-(дифенилметокси)-этиламина хлорид)

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 121-123 °С.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}$ ; Рассчитано: С 75.39, Н 7.34; найдено С 75.23, Н 7.34; FT-IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{max}} = 1344, 1186, 1109, 1015$  (C-O, C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 3H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.28 (s, 6H,  $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 3.85-3.86 (m, 4H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2$ , O- $\text{CH}_2$ ), 5.50 (s, 1H, O- $\text{CH}$ ), 7.19-7.24 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{aromatic-H}}$ ), 7.25-7.30 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{aromatic-H}}$ ), ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 51.76( $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 61.57 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 62.59 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2$ ), 62.98 (O- $\text{CH}_2$ ), 84.34 (O- $\text{CH}$ ), 126.92-140.72 ( $\text{C}_{\text{aromatic}}$ ) ppm.

**Дифенгидрамин\*(1-йод-2-фенилэтан)** - (N,N-диметил-N-этилбензол-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид)

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 116-118 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{INO}$ ; Рассчитано: С 78.11, Н 7.57; найдено С 78.21, Н 7.50; FT-IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{max}} = 1345, 1187, 1110, 1016$  (C-O, C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 3H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.28 (s, 6H,  $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 3.85-3.86 (m, 4H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2$ , O- $\text{CH}_2$ ), 5.50 (s, 1H, O- $\text{CH}$ ), 7.19-7.24 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{aromatic-H}}$ ), 7.25-7.30 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{aromatic-H}}$ ), ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 51.76( $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 61.57 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 62.59 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2$ ), 62.98 (O- $\text{CH}_2$ ), 84.34 (O- $\text{CH}$ ), 127.1-140.87 ( $\text{C}_{\text{aromatic}}$ ) ppm.

**Дифенгидрамин\*(1-йод-3-фенилпропан)** - (N,N-диметил-N-пропилбензол-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид)

После перекристаллизации продукт представляет собой светло-желтые кристаллы. Т. пл. 104-106 °С.  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{INO}$ ; Рассчитано: С 79.91, Н 7.87; найдено С 79.11, Н 7.71; FT-IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{max}} = 1346, 1189, 1111, 1017$  (C-O, C-N);  $^1\text{H}$  NMR (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 3H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.28 (s, 6H,  $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 3.85-3.86 (m, 4H,  $\text{N}^+\text{-CH}_2$ , O- $\text{CH}_2$ ), 5.50 (s, 1H, O- $\text{CH}$ ), 7.19-7.24 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{aromatic-H}}$ ), 7.25-7.30 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{aromatic-H}}$ ), ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 51.76( $\text{N}^+\text{-CH}_3$ ), 61.57 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 62.59 ( $\text{N}^+\text{-CH}_2$ ), 62.98 (O- $\text{CH}_2$ ), 84.34 (O- $\text{CH}$ ), 126.90-140.81 ( $\text{C}_{\text{aromatic}}$ ) ppm.

## 2.8 Синтез этаннитрил, пропенил, 2-йодэтанол, 3-йодпропанол галогенидных производных на основе дифенгидрамин основания

В ходе выполнения данного раздела нами были синтезированы новые ионные производные димедрола с использованием 2-йодэтанитрила, 3-йодпропена, 2-йодэтанола и 3-йодпропанола, - соединений, позволяющих не только получить ионные соединения на основе димедрола, но и ввести в их состав новые функциональные группы – метилнитрильную, аллильную, пропилогидроксильную. Все соединения получены путем растворения димедрол-основания в ацетонитриле, к которому затем был добавлен функционализированный алкилйодид. Рабочий раствор кипятили с обратным холодильником в течение нескольких часов. После завершения процесса объем раствора уменьшали вдвое упариванием и охлаждали. Полученный выделенный продукт отделяли и очищали путем кристаллизации, и чистоту продукта проверяли с помощью ТСХ, используя смесь диэтилового эфира и этанола (4:1 или 5:1) в качестве элюента.

**Дифенгидрамин\*(2-йодэтанитрил)** - (N,N-диметил-N-этанитрил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид)

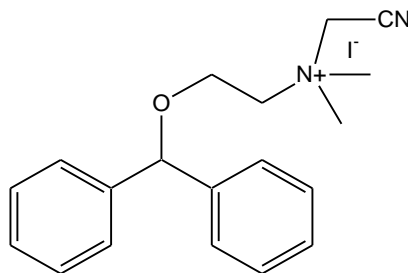


Рисунок 26 - Формула продукта алкилирования дифенгидрамина йодэтанитрилом

2,55 г (0,01 моль) димедрол основания растворяют в 20 мл ацетонитрила и добавляют масса (0,011 моль) 2-йодэтанитрила. Синтез проводится с обратным холодильником в течении 3 часов. За ходом реакции следят методом ТСХ. После выпадения кристаллов в маточном растворе, их отделяют при помощи фильтра Шотта. Проводят перекристаллизацию в смеси ТГФ:гексан 9:1, после чего чистые кристаллы сушат при температуре 90 °С в вакууме. Синтезированный продукт представляет собой кристаллическое вещество белого цвета. Т. пл. 128-130°С

Продукт был охарактеризован методами ИК, ЯМР спектроскопии.

В ИК спектре (рис. 27) наблюдаются характерные полосы поглощения нитрильной группы при 2362 см<sup>-1</sup>.

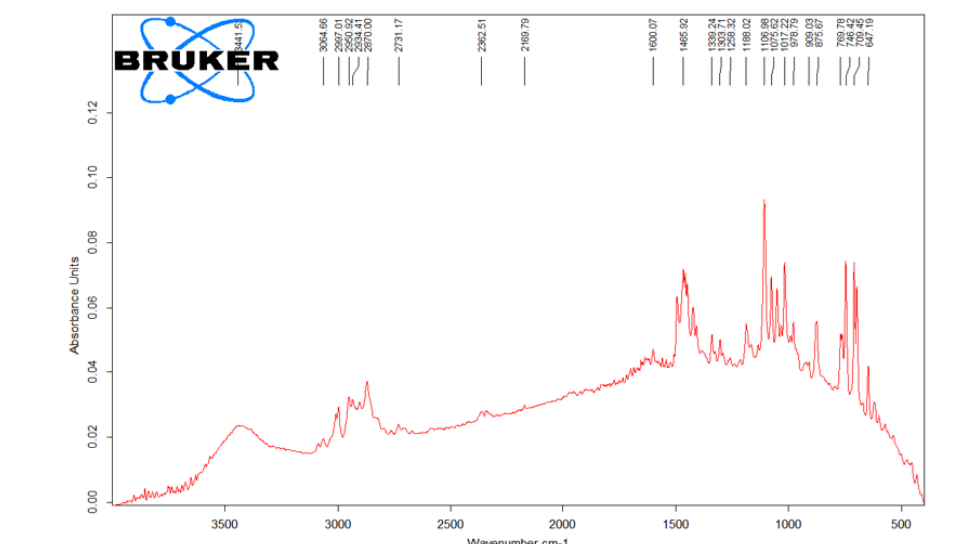


Рисунок 27 - ИК спектр продукта алкилирования дифенгидрамина йодэтанитрилом

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения N-этильные протоны Н-21 и Н-20 проявились трехпротонным триплетом при 1.33 с  $^3\text{J}$  7.3 Гц и двухпротонным квадруплетом при 3.68 м.д. с  $^3\text{J}$  7.3 Гц соответственно. N-метильные протоны Н-12, 19 резонировали шестипротонным синглетом при 3.28 м.д. Этиленовые протоны Н-9 и Н-10 проявились четырехпротонным мультиплетом при 3.85-3.86 м.д. Ожидаемым синглетом при 5.49 м.д. обнаружился метинный протон Н-7. Фенильные протоны соединения проявились в ароматической зоне спектра двумя мультиплетами при 7.19-7.24 (2Н, Н-4, 16) и 7.25-7.30 (8Н, Н-2, 3, 5, 6, 14, 15, 17, 18) м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения сигналы N-этил-N,N-диметиламмонийных ядер углерода наблюдаются при 9.01 (С-21), 51.76 (С-12, 19) и 61.57 (С-20) м.д. Метиленовые углероды проявились при 62.59 (С-10) и 62.98 (С-9) м.д. При 84.34 м.д. резонировал углерод С-7. Углеродные атомы ароматических ядер резонировали при 126.92 (С-2, 6, 14, 18), 128.13 (С-4, 16), 128.81 (С-3, 5, 15, 17) и 140.72 (С-1, 13) м.д.

Строение соединения было подтверждено также методом двумерной спектроскопии ЯМР НМРС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схемах. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС для всех присутствующих в соединении пар: Н21-С21 (1.34, 9.68), Н12,19-С12,19 (3.29, 52.33), Н20-С20 (3.68, 62.08), Н9,10-С9,10 (3.85, 63.33), Н7-С7 (5.49, 84.85), Н4,16-С4,16 (7.27, 128.54), Н2,6,14,18-С2,6,14,18 (7.27, 127.51) и Н3,5,15,17-С3,5,15,17 (7.28, 129.23).

Дифенгидрамин\*(3-йодпропен)  
(дифенилметокси)-этиламина йодид)

- (N,N-диметил-N-пропеил-2-

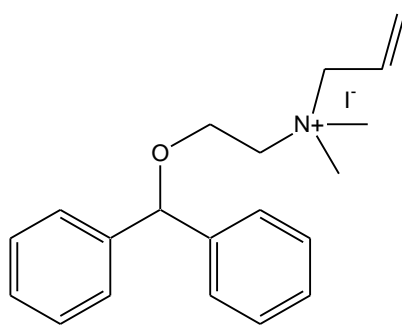


Рисунок 28 - Формула продукта алкилирования дифенгидрамина 3-йодпропеном

2,55 г (0,01 моль) дифенгидрамин основания растворяют в 20 мл ацетонитрила и добавляют масса (0,011 моль) 3-йодпропена. Синтез проводится с обратным холодильником в течении 4 часов. За ходом реакции следят методом ТСХ. После выпадения кристаллов в маточном растворе их отделяют при помощи фильтра Шотта. Проводят перекристаллизацию в смеси ТГФ:гексан 9:1, после чего чистые кристаллы сушат при температуре 90 °С в вакууме. Синтезированный продукт представляет собой кристаллическое вещество белого цвета.

Т. пл. 103-104,5°С.

Продукт был охарактеризован методами ИК, ЯМР спектроскопии.

В ИК спектре (рис. 29) наблюдаются характерные полосы поглощения аллильной группы при 3077 и 1599 см<sup>-1</sup>.

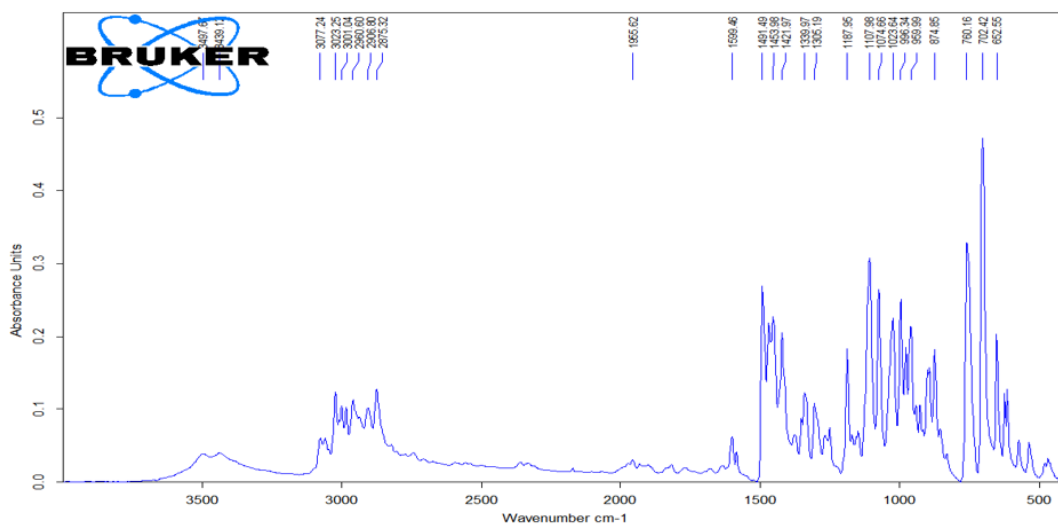


Рисунок 29 - ИК спектр продукта алкилирования дифенгидрамина 3-йодпропеном



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения N,N-диметилпропильные протоны Н-12,12,12 и Н-19,19,19 проявились шестипротонным синглетом при 3.32 м.д. Метиленовыи протоны Н-9,9 и Н-10,10 проявились четырехпротонным синглетом при 3.95 м.д. Другие метиленовыи протоны Н-20,20 резонировали двухпротонным дублетом при 4.37 м.д. с  $^3\text{J}$  7.6 Гц. Ожидаемым синглетом при 5.49 м.д. обнаружился метинный протон Н-7. Пропеновый протон Н-21а проявился двухпротонным мультиплетом при 5.94-6.05 м.д. Оставшийся неопределенный протон Н-22а, находящийся в цис-положение по отношению к протону Н-22а, проявился двухпротонным дублетом при 5.78 м.д. с  $^3\text{J}$  16.8 Гц. Другой неопределенный протон Нв, находящийся в транс-положение по отношению к протону Н-21а, проявился также дублетом, но в более сильнополюной части спектра при 5.69 м.д. с меньшей константой спин-спинового взаимодействия -  $^3\text{J}$  10.4 Гц. Ароматические протоны Н-2-6 и Н-14-18 проявились десятипротонным мультиплетом при 7.23-7.32 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения сигналы N,N-диметилпропильных углеродных ядер наблюдаются при 51.45 (С-12, 19), 67.76 (С-20), 124.28 (С-21) и 130.69 (С-22) м.д. Метиленовые углероды проявились при 62.70 (С-10) и 63.15 (С-9) м.д. При 84.546 м.д. резонировал углерод С-7. Углеродные атомы ароматических ядер резонировали при 126.96 (С-2, 6, 14, 18), 128.19 (С-4, 16), 128.82 (С-3, 5, 15, 17) и 140.59 (С-1, 13) м.д.

Строение соединения было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР НМРС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схеме. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС для следующих присутствующих в соединении пар: Н12,19-С12,19 (3.32, 51.54), Н9,10-С9,10 (3.89, 62,90), Н20-С20 (4.36, 68.06), Н7-С7 (5.49, 84.79), Н21а-С21 (5.97, 124.08), Н22а-С22 (5.80, 130.37), Н22в-С22 (5.67, 130.54), НАром-САром (7.28, 128.30).

**Дифенгидрамин\*(2-йодэтанола)** - (N,N-диметил-N-2-гидроксиэтил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид)

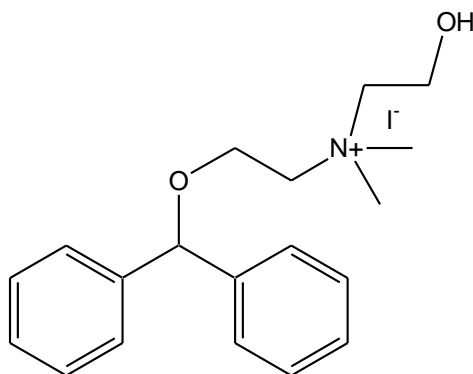


Рисунок 30 - Формула продукта алкилирования дифенгидрамина 2-йодэтанола

2,55 г (0,01 моль) дифенгидрамин основания растворяют в 20 мл ацетонитрила и добавляют масса (0,011 моль) 2-йодэтанола. Синтез проводится с обратным холодильником в течении 6 часов. За ходом реакции следят методом ТСХ. После выпадения кристаллов в маточном растворе их отделяют при помощи фильтра Шотта. Проводят перекристаллизацию в смеси ТГФ:гексан 9:1, после чего чистые кристаллы сушат при температуре 90 °С в вакууме. Синтезированный продукт представляет собой кристаллическое вещество белого цвета.

Т. пл. 106,5-108,5°С.

Продукт был охарактеризован методами ИК, ЯМР спектроскопии.

В ИК спектре (рис. 31) наблюдаются характерные полосы поглощения гидроксо-группы при 3339 см<sup>-1</sup>.

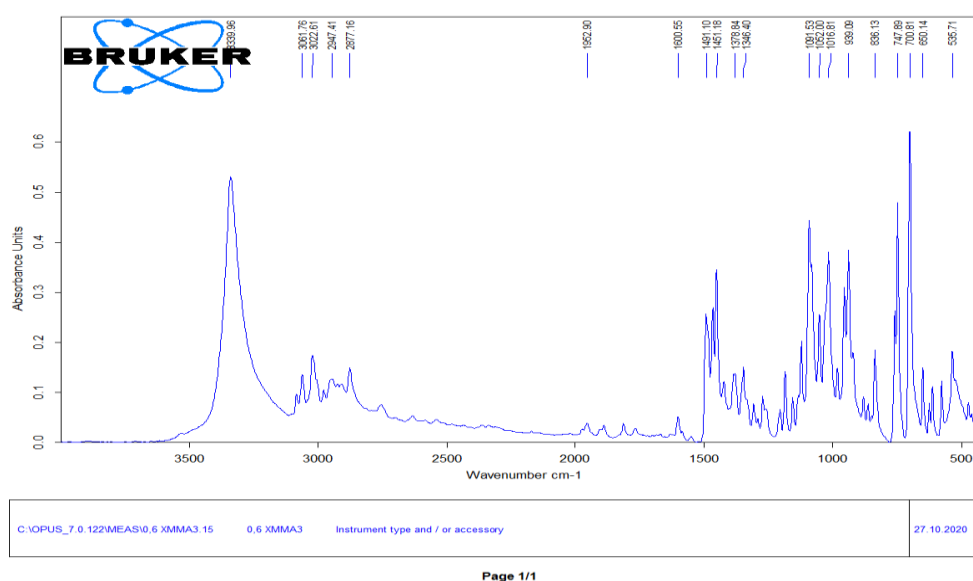


Рисунок 31 - ИК спектр продукта алкилирования дифенгидрамина 2-йодэтанолам

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения метильные протоны H-12,12,12,19,19,19) проявились шестипротонным синглетом при 3.27 м.д. Метиленовые протоны резонировали мультиплетами при 1.97-2.04 (2H, H-21,21), 3.53-3.64 (2H, H-22,22), 3.74-3.78 (4H, H-9,9,20,20), 3.82-3.86 (2H, H-10,10) м.д. В области 1.97-2.04 м.д. проявились однопротонным мультиплетом также гидроксильные протоны H-23. Третичный протон H-7 резонировал однопротонным синглетом при 5.50 м.д. Фенильные протоны проявились в ароматической зоне мультиплетами при 7.23-7.25 (2H, H-4,16) и 7.29-7.31 (8H, H-2,6,14,18,3,5,15,17) м.д.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения сигналы алифатических ядер углерода наблюдаются при 26.13 (C-21), 52.41 (C-12,19), 58.20 (C-22), 63.49 (C-20), 63.90 (C-10), 64.50 (C-9) и 84.43 (C-7) м.д. Углеродные атомы ароматических ядер

резонировали при 126.98 (C-2,6,14,18), 128.21 (C-4,16), 128.88 (C-3,5,15,17) и 140.68 (C-1,13) м.д.

Строение соединения было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схемах. В спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединения наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метиленовых групп  $\text{H}^{21}$ - $\text{H}^{20}$  (2.01, 3.74 и 3.74, 2.01),  $\text{H}^9$ - $\text{H}^{10}$  (3.77, 3.84 и 3.84, 3.77) и ароматических метинных протонов  $\text{H}^{4,16}$  -  $\text{H}^{3,5,15,17}$  (7.22, 7.29 и 7.29, 7.22) м.д. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC для присутствующих в соединении пар:  $\text{H}^{21}$ - $\text{C}^{21}$  (2.01, 26.88),  $\text{H}^{12,19}$ - $\text{C}^{12,19}$  (3.25, 52.48),  $\text{H}^{20}$ - $\text{C}^{20}$  (3.84, 61.62),  $\text{H}^{22}$ - $\text{C}^{22}$  (3.64, 58.45),  $\text{H}^7$ - $\text{C}^7$  (5.48, 84.30),  $\text{H}^{4,16}$ - $\text{C}^{4,16}$  (7.22, 128.29),  $\text{H}^{2,6,14,18}$ - $\text{C}^{2,6,14,18}$  (7.30, 126.80) и  $\text{H}^{3,5,15,17}$ - $\text{C}^{3,5,15,17}$  (7.28, 128.97) м.д.

**Дифенгидрамин основание + 3-йодпропанол - (N,N-диметил-N-3-гидроксипропил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид)**

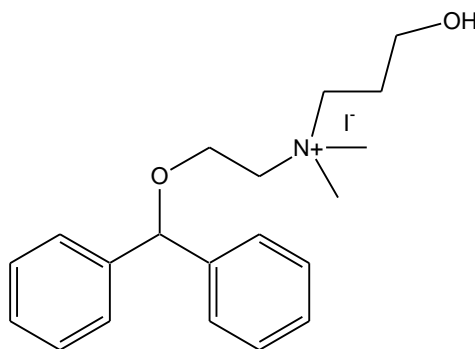


Рисунок 32 - Формула продукта алкилирования дифенгидрамина 3-йодпропанолом

2,55 г (0,01 моль) дифенгидрамин основания растворяют в 20 мл ацетонитрила и добавляют (0,011 моль) 3-йодпропанол. Синтез проводится с обратным холодильником в течении 5 часов. Начальный анализ проводят методом ТСХ. После выпадения кристаллов в маточном растворе отделяют их при помощи фильтра Шотта. Проводят перекристаллизацию в смеси ТГФ:гексан 9:1, после чего чистые кристаллы сушат при температуре 90 °С в вакууме. Синтезированный продукт кристаллическое вещество белого цвета. Т. пл. 106,5-108,5°С.

Продукт был охарактеризован методами ИК, ЯМР спектроскопии.

В ИК спектре (рис. 33) наблюдаются характерные полосы поглощения гидроксо-группы при 3426  $\text{см}^{-1}$ .

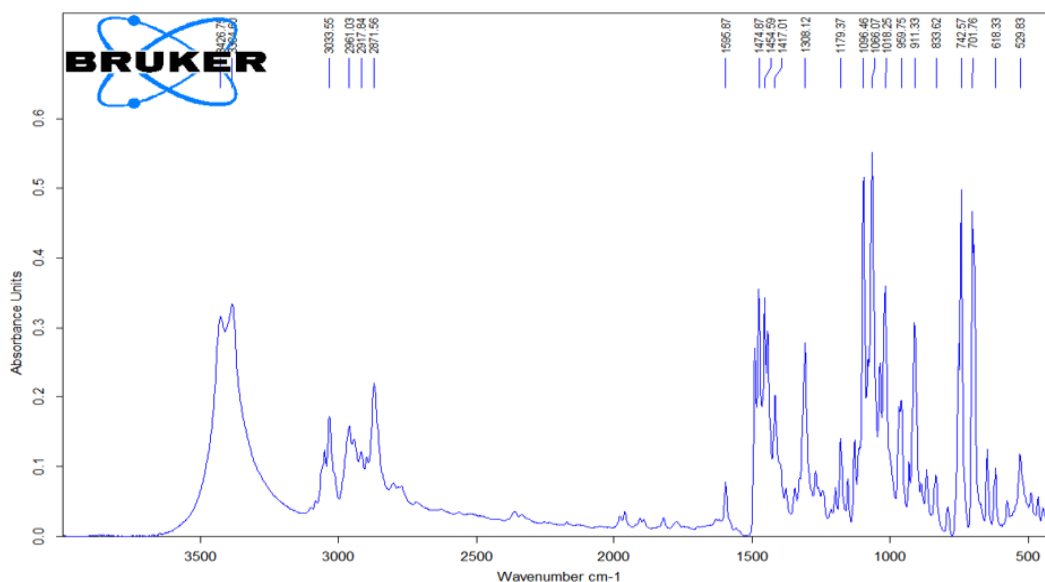


Рисунок 33 - ИК спектр продукта алкилирования дифенгидрамина 3-йодпропанолом

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения метильные протоны Н-12,12,12,19,19,19) проявились шестипротонным синглетом при 3.27 м.д. Метиленовые протоны резонировали мультиплетами при 1.97-2.04 (2Н, Н-21,21), 3.53-3.64 (2Н, Н-22,22), 3.74-3.78 (4Н, Н-9,9,20,20), 3.82-3.86 (2Н, Н-10,10) м.д. В области 1.97-2.04 м.д. проявились однопротонным мультиплетом также гидроксильные протоны Н-23. Третичный протон Н-7 резонировал однопротонным синглетом при 5.50 м.д. Фенильные протоны проявились в ароматической зоне мультиплетами при 7.23-7.25 (2Н, Н-4,16) и 7.29-7.31 (8Н, Н-2,6,14,18,3,5,15,17) м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения сигналы алифатических ядер углерода наблюдаются при 26.13 (С-21), 52.41 (С-12,19), 58.20 (С-22), 63.49 (С-20), 63.90 (С-10), 64.50 (С-9) и 84.43 (С-7) м.д. Углеродные атомы ароматических ядер резонировали при 126.98 (С-2,6,14,18), 128.21 (С-4,16), 128.88 (С-3,5,15,17) и 140.68 (С-1,13) м.д.

Строение соединения было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схемах. В спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединения наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метиленовых групп Н<sup>21</sup>-Н<sup>20</sup> (2.01, 3.74 и 3.74, 2.01), Н<sup>9</sup>-Н<sup>10</sup> (3.77, 3.84 и 3.84, 3.77) и ароматических метинных протонов Н<sup>4,16</sup> -Н<sup>3,5,15,17</sup> (7.22, 7.29 и 7.29, 7.22) м.д. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC для присутствующих в соединении пар: Н21-С21 (2.01, 26.88), Н12,19-С12,19 (3.25, 52.48), Н20-С20 (3.84, 61.62), Н22-С22 (3.64, 58.45), Н7-

C7 (5.48, 84.30), H4,16-C4,16 (7.22, 128.29), H2,6,14,18-C2,6,14,18 (7.30, 126.80) и H3,5,15,17-C3,5,15,17 (7.29, 129.28) м.д.

## 2.9 Изучение экотоксичности ионных производных на основе тримекаина и дифенгидрамина

Поскольку одной из сфер использования синтезированных ионных соединений является агрохимия и стимуляторы роста растений, для нас необходимым условием явилось изучение их экотоксичности, чтобы убедиться, что они безопасны для микроорганизмов, обитающих в почве и водоемах. Для оценки экотоксичности новых ионных жидкостей и ионных соединений по отношению к *A. fischeri* использовали рабочий протокол и условия испытаний теста на острую токсичность *A. Fischeri*. Для ограничения диапазона и определения концентраций, подлежащих тестированию, использовали программное обеспечение QSAR Toolbox 2.3. Для приготовления растворов различной концентрации использовался 2%-ный исходный раствор NaCl. Для каждого ионного соединения было протестировано не менее 6 концентраций, а также положительные (фенол 42,5 мг·л<sup>-1</sup>) и отрицательные контрольные значения [162]. Перед испытанием pH растворов доводили до 7-7,5. Использовали лиофилизированные бактерии *A. fischeri* (штамм NRRL-B-11177) из Macharey-Nagel (ссылка 945 006). Во время испытания температура контролировалась на уровне 15°C. Для измерения люминесценции использовался люминометр Biofix ® Lumi-10 (Macharey-Nagel), режим Biotox B, используемый для измерения люминесценции. Процент ингибирования люминесценции (%I) рассчитывали по значениям люминесценции исследуемого вещества и отрицательного контроля, измеренным в начале эксперимента и через 30 минут. Результаты были подобраны с помощью метода наименьших квадратов с использованием уравнения (1).

$$\%I = \frac{100}{1+10^{(a-\log c)b}} \quad (1)$$

где a и b - регулируемые параметры.

### 2.9.1. Исследование QSAR

Сбор входных данных и набор для обучения:

Обучающим набором, использованным для исследования QSAR, был набор новых ионных соединений, полученных в этой работе. Зависимой переменной было значение log EC50, полученное из экспериментальных результатов экотоксичности в отношении бактерий *A.fischeri*. Независимые переменные были получены из chemilize.com (ChemAxon, Confluence 5.9.11 Авторское право © 2003-2013 Atlassian Corporation Pty Ltd.) и были следующими: молекулярная масса (MBT), коэффициент разделения (log P), объем ван-дер-Ваальса (VDWV), минимальная площадь проекции (MINPA), максимальная

площадь проекции (MAXPA), минимальный радиус проекции (MINPR), максимальный радиус проекции (MAXPR), площадь поверхности ван-дер-Ваальса (VDWSA), доступная для растворителя площадь поверхности (SASA) и площадь топологической полярной поверхности (TPSA).

2.9.2. Выбор структурных параметров QSAR и получение математического алгоритма и статистики:

С целью выявления и учета влиятельных наблюдений при анализе результатов также был проведен поиск выбросов. Во-первых, мы использовали правило межквартильного диапазона с использованием множителя 1,5 для определения возможных выбросов зависимой переменной ( $\log EC_{50}$  на молярной основе). Затем, чтобы получить подходящую модель с использованием входных данных, был проведен множественный регрессионный анализ. Наиболее коррелированная переменная была использована для построения простой регрессионной модели. Затем было добавлено больше переменных, чтобы окончательно получить модель множественной регрессии со следующими критериями: коэффициенты новых переменных были значимыми, со значениями  $p$  менее 0,05 и со значением ANOVA модели меньше 0,05. Модель была закончена, если  $R^2$  не улучшился.  $R^2$  использовался для оценки качества, [163] соответствия ( $R^2 > 0,8$  для данных *in vivo* можно считать хорошими). Коллинеарность оценивалась с использованием FIV (критерии  $FIV < 10$ ) и допусков с критериями  $tol > 0,2$ . Нормальность остатков проверялась с помощью метода Шапиро-Уилка, при этом уровень значимости, превышающий 0,05, указывал на нормальность остатков. Тест прогона использовался для проверки независимости остатков с использованием режима и медианы. Критерием выбора независимости в остатках было то, что значимость режима и медианы была выше 0,05. Наконец, наличие выбросов было проверено с помощью расстояний Кука (критерии расстояния Кука,  $Di < 1$ ). Статистический анализ проводился с помощью SPSS 21.0 (лицензия Университета Сан-Хорхе). Данные, использованные для исследования QSAR, приведены в таблице 2. График Уильямса [164] (стандартизированные остатки по сравнению с кредитным плечом) использовался для визуализации области применимости модели. Влияние каждого химического вещества на входные данные было рассчитано с использованием матрицы  $\hat{H}$  (матрица влияния):

$$H = X(X_T X)^{-1} X_T \quad (2)$$

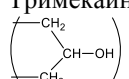
где  $X$  и  $X_T$  - дескриптор и транспонированная матрица соответственно. Значения  $\hat{h}_{ii}$ , для каждого соединения являются диагональными элементами  $H$ . Установленными ограничениями были: (1) предупреждающий предел для стандартизированных остатков (три единицы стандартного отклонения (3)) и (2) предупреждающее значение кредитного плеча,  $h^*$ , рассчитанное с использованием уравнения (3):

$$h^* = \frac{3p}{n} \quad (3)$$

где  $p$  - количество независимых переменных, используемых в модели, плюс одна, а  $n$  - количество химических веществ во входных данных.

В таблице 4 собраны данные для модели QSAR. Молекулярный вес (MW), коэффициент разделения ( $\log P$ ), объем ван-дер-Ваальса ( $V_{DW}$ ), минимальная площадь проекции (MINPA), максимальная площадь проекции (MAXPA), минимальный радиус проекции (MINPR), максимальный радиус проекции (MAXPR), площадь поверхности ван-дер-Ваальса (VDWSA), доступная для растворителя площадь поверхности (SASA) и площадь топологической полярной поверхности (TPSA) были получены из chemilize.com (ЧемАксон, Слияние 5.9.11 Авторское право © 2003 - 2013 Atlassian Corporation Pty Ltd.).

Таблица 4 - Данные для модели QSAR

ИС	EC <sub>50</sub> (mg/L)	log EC <sub>50</sub> (mol/L)	MW (g/mol)	log P	VdWV (Å <sup>3</sup> )	MINPA (Å <sup>2</sup> )	MAXPA (Å <sup>2</sup> )	MINPR (Å)	MAXPR (Å)	VdWSA (Å <sup>2</sup> )	SASA (Å <sup>2</sup> )	TPSA (Å <sup>2</sup> )
Димедрол HCl	342	-2.93	291.82	3.65	262.81	53.36	78.65	5.12	6.88	439.44	529.78	13.67
Димедрол CH <sub>3</sub> I	73	-3.74	397.30	-0.51	280.77	54.09	80.48	5.11	6.88	472.92	532.08	9.23
Димедрол C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	47	-3.94	411.37	-0.15	297.95	56.66	86.2	5.36	6.88	503.37	550.23	9.23
Тримекаин HCl	8362	-1.53	284.16	3.36	264.14	38.43	85.53	4.34	7.74	459.33	505.69	33.54
Тримекаин CH <sub>3</sub> I	791	-2.69	390.31	-0.81	282.38	45.09	82.87	4.39	7.29	494.98	477.69	29.10
Тримекаин C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	1134	-2.557	404.34	-0.45	299.61	47.26	89.01	4.57	7.73	524.13	492.33	29.10
Тримекаин C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	316	-3.12	418.36	0.07	316.41	50.64	92.95	5.42	7.70	554.92	513.39	29.10
Тримекаин C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> Cl	366	-2.99	360.93	1.20	336.57	57.93	91.20	4.98	7.74	569.30	530.27	29.10
Тримекаин H <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Br	142	-3.48	431.18	-0.9	369.15	50.37	113.42	4.76	10.62	649.38	671.50	47.56
Тримекаин 	11571	-1.73	625.72	-2.41	580.15	95.26	132.16	7.00	7.98	992.03	876.43	78.43

## 2.10 Изучение рост-стимулирующей и антимикробной способности ионных производных на основе тримекаина и дифенгидрамина

Одной из наиболее важных областей применения ионных жидкостей, представляющих большой интерес для ученых, является их рост-стимулирующая активность. Стимуляторы роста растений - вещества, способные ускорить обмен веществ и стимулировать набор зеленой массы у представителей флоры; активные соединения физиологического класса, которые в небольших количествах вызывают ощутимые изменения положительного характера в процессе роста растений. Они могут быть натурального и синтетического происхождения. Использование стимуляторов роста позволяет получить более пышное, разветвленное и объемное растение, которое в итоге принесет богатый урожай. Связи с этим синтезированные ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина были протестированы на энергию и способность к прорастанию с сортами и гибридами семян сорго.

Сорго (*Sorghum bicolor* (L.) Moench) является пятой по значимости зерновой культурой и основным продуктом питания наряду с пшеницей, кукурузой, рисом и ячменем [165]. Эта культура обычно используется для производства продуктов питания, кормов и биотоплива. Сорго обеспечивает сырье для многих промышленных продуктов, таких как солод, крахмал, клеи, связующие вещества для литья металлов, переработки руды и гранулы в качестве упаковочного материала [166]. В последнее время сладкое сорго выращивается как биоэнергетическая культура с урожайностью от 32 до 112 мг га<sup>-1</sup> (свежая биомасса) и от 15 до 25 мг га<sup>-1</sup> (сухая биомасса), в зависимости от сорта, климата, местоположения и методов производства [167]. Его основными преимуществами являются засухоустойчивость, солеустойчивость, высокая урожайность, стабильность урожайности на протяжении многих лет, простота обработки и универсальность использования [168,169]. Зерно сорго, содержащее в среднем 70-73% крахмала, 12-15% белка, 3,5-4,5% жира, кроме того, провитамин А, каротин, витамины группы В, рибофлавин и дубильные вещества, также является отличным сырьем для глубокой переработки [170-171]. Среди регуляторов роста, гербицидов и противомикробных средств, применяемых в сельском хозяйстве, значительная роль принадлежит ионным соединениям [172,173]. Известен ряд регуляторов роста, улучшающих технологическое качество сорго для производства биоэтанола и в качестве корма, таких как гиббереллиновая кислота, хлормекват хлорид, этефон и другие [174,175], но не для всех из них было проведено исследование их действия на почвенные и водные микроорганизмы. Исследование экотоксичности [176] изученных ионных соединений, производных на основе тримекаина, доказало, что они нетоксичны по отношению к *A.Fischeri* и могут рассматриваться как экологически чистые регуляторы роста.



Синтезированные ионные соединения были протестированы на энергию и способность к прорастанию с сортами и гибридами семян сорго, такими как Kiz-9 (2015), Kiz-20 (2017), AC-76 (2015), Виктория-4 (2017), Kiz-7 (2017), Rox orange (2017), Kaz-16 (2017), N98 Tall 13c25134 (2017), Black top (2017) и UNL 3016 (2014). Исследование образца сорго методом фенологического анализа и структурного анализа сорго проводилось в соответствии с методическими указаниями Института генетических ресурсов Вавилова (Санкт-Петербург), по методике Д. Брауна [177,178]. Методы приготовления жидких и содержащих агар сред Мурасиге-Скуга и способ посадки изолированных семян сорго основаны на методических рекомендациях [179]. Для этой цели с каждым ионным соединением были приготовлены 0,01 и 0,001%-ные растворы. Все чашки Петри и другие принадлежности стерилизовали и выдерживали в лабораторной духовке при 130°C в течение 30 минут. Сорта и гибриды семян сорго стерилизовали 70%-ным этанолом в течение 5-7 мин и трижды промывали дистиллированной водой. Для каждого анализа было взято 10 шт. чашек Петри для контроля и 50 шт. (20 семян в одной тарелке) чашек для каждого раствора ионного соединения. Семена были посажены сразу после хранения при заданной температуре. Семена были размещены так, чтобы они не касались друг друга или стенок. Фильтровальную бумагу под семенами смачивали водой для контроля и растворами ионных соединений для тестирования. Подготовленные таким образом образцы помещали в шкаф с температурой от 20 до 25 °C, недоступный для света. Энергия и способность прорастания были оценены в соответствии со стандартом. Проросшие семена подсчитывали дважды, то есть через четыре и девять дней после посадки. Для каждой партии из 100 семян подсчитывались нормально проросшие семена с учетом начальных и окончательных расчетов. Если результаты прорастания отдельных партий не превышали стандартного отклонения, партии считались сопоставимыми. Результатом были определения среднего арифметического с точностью 1%. Энергия прорастания определялась по результатам первого подсчета, в то время как всхожесть определялась на основе второго.

Параллельно изучали антимикробную активность ионных соединений, обладающих рост-стимулирующей активностью, поскольку высокая антимикробная активность также может отрицательно сказаться как на почвенных микроорганизмах, так и на возможности предварительной обработки биомассы, если выращенное сорго предполагается использовать для производства биотоплив (часть методов предварительной обработки лигноцеллюлозного сырья включает действие на сырье микроорганизмов, поэтому, остаточные количества веществ с высокой антимикробной активностью могут отрицательно повлиять на их деятельность).

Антибактериальную активность синтезированных ионных соединений проверяли на микроорганизмы *E. coli*, *S. typhimurium*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. С этой целью были подготовлены тестовые образцы из антибактериальных веществ, а также эталонных препаратов следующим образом: 0,3 г вещества растворяли в 60 мл 5%-ного раствора

диметилсульфоксида (ДМСО) в дистиллированной воде. Чтобы исключить влияние ДМСО на ход эксперимента, был проведен тест на определение его антимикробного действия для всех типов используемых штаммов, в результате которого было установлено влияние отсутствия ДМСО на штаммы. В качестве питательной среды для тестирования использовали 2%-ный питательный агар. Агар разливали в чашки Петри с высотой заполнения 4 мм. После затвердевания в агаре были сделаны лунки диаметром 6 мм. Подготовленные пластины питательного агара помещали в термостат при 37°C на 24 часа для контроля их чистоты. Культуры микроорганизмов предварительно выращивали в питательном бульоне в течение 20 ч. Полученные культуры микроорганизмов разбавляли до стандарта мутности Макфарланда 0,5, а затем наносили на агар. В лунки добавляли по 100 мкл готовых тестовых образцов. Посуду выдерживали в термостате при 37°C в течение 24 ч. После выдержки оценивали подавление роста микроорганизмов. Испытания проводились в трех экземплярах.

### **2.11 Изучение острой токсичности синтезированных производных тримекана и дифенгидрамина**

Исследования острой токсичности предназначены для определения дозы, которая приведет к летальному исходу или серьезным токсикологическим последствиям при однократном или нескольких введениях. Они также служат для предоставления информации о дозах, которые следует использовать в последующих исследованиях. Эти исследования предоставляют еще одну возможность определить эффекты, вызванные соединениями, которые наблюдаются с помощью морфологии, клинической химии или других оценок [181]. По определению, исследования с одной дозой ограничиваются введением одной дозы, хотя это определение часто расширяется и включает многократное введение соединения в течение 24-часового периода. Эти исследования могут быть рассчитаны на многоступенчатое воздействие с увеличением доз для выявления непереносимости. Как правило, между экспозициями допускается период “вымывания”, основанный на фармакокинетике соединения. Если период “вымывания” недостаточен для выведения соединения и элиминирования его эффектов, исследование превращается в многократное воздействие. Конечные точки для этих исследований различны. Большинство исследований включают клинические наблюдения и определение клинической патологии. Некоторые исследования ограничиваются определением количества животных, которые умирают во время исследования, часто вскрытия не проводятся, а ткани не собираются. Это решение упускает возможность получения данных, которые могут быть использованы для разработки последующих исследований. Однако эти исследования, как правило, не очень информативны, поскольку

происходящие изменения часто носят острый характер без времени для развития клинико-патологических или морфологических отклонений.

Как правило, исследования острой токсичности проводятся в дозах, которые достигают пределов практичности введения, и часто нельзя вводить дозы, которые непосредственно вызывают непереносимость из-за низкой острой токсичности соединения. Для экспериментального изучения острой токсичности были использованы методы первичного скрининга, рекомендованные руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [182] и базовому документу по соблюдению правил лабораторных экспериментов «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств» [183]. Эксперименты выполнялись на белых лабораторных мышах массой 18-25 г. Мыши были получены из вивария при НИИ ФПМ им. Б.Атчабарова. Животные содержались на стандартном рационе питания при естественном световом режиме «день-ночь».

Таблица 5 - Список синтезированных новых модифицированных производных дифенгидрамина и тримекаина, для которых была определена острая токсичность

№	Название
1	Дифенгидрамин HCl
2	Дифенгидрамин C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I
3	Дифенгидрамин CH <sub>2</sub> ICN
4	Дифенгидрамин C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> I
5	Дифенгидрамин HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I
6	Дифенгидрамин HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I
7	Тримекаин CH <sub>2</sub> ICN

Острая токсичность определялась при однократном подкожном введении соединений. Белые мыши были разделены на серии по 6 животных в каждой испытуемой группе. Животные находились в одинаковых условиях, на стандартной диете. Для определения показателей острой токсичности соединения растворяли в воде для инъекций и вводили белым мышам подкожно в объеме до 1 мл в возрастающих дозах. Водные растворы исследуемых соединений в разных концентрациях были однократно введены животным подкожно в боковую поверхность тела.

После введения исследуемого соединения фиксировалась картина отравления, степень выраженности симптомов, быстрота наступления и их регрессия, смертность. Умершие животные вскрывались, органы были изъяты для дальнейшего патоморфологического исследования. Животные, не погибшие первые 24 часа, были под наблюдением, до полного восстановления, период наблюдения составляла 14 дней. Регистрируемые показатели:

летальность, время гибели, симптоматика отравлений, ежедневные наблюдения общего состояния и поведения, объем потребляемого корма и воды.

Степень токсичности соединений определяли по показателю ЛД<sub>50</sub>. Сравнение полученных данных по ЛД<sub>50</sub> исследуемых соединений с контрольными препаратами проводилось на основе t-критерия Стьюдента, результаты статистического анализа считались значимыми при  $p < 0,05$  [184].

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

#### 3.1 Результаты синтеза ионных соединений на основе тримекаина

Использование, наряду с классическими (термическими), альтернативных способов активации химических реакций, таких как ультразвуковая (УЗ) или микроволновая (МВ), становится очень многообещающим и желательным в синтетических методологиях для эффективного, селективного и быстрого производства органических соединений. Помимо экономии энергии, эти зеленые технологии способствуют более быстрым и более селективным процессам. Примеры, представленные в литературе [185-189], наглядно показывают, что микроволновое излучение и ультразвук, практически безвредные технологические инновации, заслуживают широкого внимания в области тонкой и крупнотоннажной химической промышленности. Хотя механизмы кавитации и микроволновых эффектов до конца не изучены, процессы, требующие улучшенной теплопередачи и массообмена, выиграют от этих зеленых технологий [190]. Результаты реакции алкилирования, проведенной в этой работе при различных условиях реакции, подтвердили тенденции, представленные в литературе, и лучшие полученные результаты были собраны и представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Параметры реакции N-алкилирования тримекаина йодаalkanами

Реагенты		Продукты	Синтез	Время/ мин	Выход %
2-диэтиламино-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид (тримекаин)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-метил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	90	82
			УЗ активация	30	80
			МВ активация	1	87
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-этил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	120	42
			УЗ активация	40	65
			МВ активация	1.5	83
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	150	39
			УЗ активация	50	66
			МВ активация	3	80

Продолжение таблицы 6

2-диэтиламино-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид (тримекаин)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-бутил-оксоэтанамонийодид	Классический метод	180	33
			УЗ активация	60	57
			МВ активация	6	71
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I (iso)	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-изобутил-оксоэтанаминийодид	Классический метод	180	39
			УЗ активация	60	61
			МВ активация	6	76
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-гексил-оксоэтанамонийодид	Классический метод	240	27
			УЗ активация	120	46
			МВ активация	10	62

В качестве референсного был использован вариант проведения реакции алкилирования, когда основание тримекаина реагировало в классических условиях (нагревание с обратным холодильником) с использованием ацетонитрила в качестве растворителя. Эти реакции дают только умеренные выходы, а время реакции велико. Классические условия способствовали реакции алкилирования, но использование микроволн и ультразвуковых волн оказалось более эффективным для сокращения времени реакции и увеличения химической эффективности (выхода продукта). Во всех реакциях использовали одинаковое молярное соотношение реагентов, соответствующее уравнению реакции, с незначительным избытком (10%) алкилирующего агента. Во всех случаях в качестве растворителя использовали ацетонитрил, и все реагенты были в нем растворимы. На следующем этапе мы расширили список алкилирующих агентов за счет использования функционализированных реагентов. Результаты реакции, проведенной в этой работе при различных условиях реакции и с участием функционализированных (содержащих такие функциональные группы, как нитрильная, фенильная, двойные и тройные связи углерод-углерод и др.) алкилирующих агентов, были собраны и представлены в таблице 7.

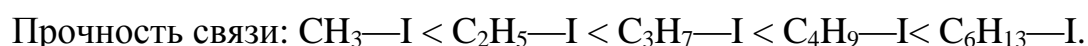
Таблица 7 - Параметры реакции N-алкилирования с участием функционализированных алкилирующих агентов

Реагенты		Продукты	Синтез	Время/ мин	Выход %
2-диэтиламино-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид (тримекаин)	CH <sub>2</sub> ICN	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-ацетил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	90	81
			УЗ активация	30	73
			МВ активация	3	92
	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропенил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	120	63
			УЗ активация	40	50
			МВ активация	5	71
	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> Br	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропинил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	150	39
			УЗ активация	50	66
			МВ активация	3	80
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> IO	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-гидроксиэтил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	180	41
			УЗ активация	60	26
			МВ активация	6	49
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> IO	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-гидроксипропил-оксоэтанаминий йодид	Классический метод	180	81
			УЗ активация	60	62
			МВ активация	6	85
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Cl	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-бензил-оксоэтанамония хлорид	Классический метод	240	58
			УЗ активация	120	46
			МВ активация	10	64
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-этилбензил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	240	17
			УЗ активация	120	16
			МВ активация	10	22
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> I	N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропилбензил-оксоэтанамония йодид	Классический метод	240	27
			УЗ активация	120	21
			МВ активация	10	33

Электромагнитное излучение с частотой в диапазоне от 0,3 до 300 ГГц нагревает вещество с помощью диэлектрического механизма, который может

включать дипольную поляризацию и ионную проводимость. Способность материала поглощать СВЧ-энергию и преобразовывать ее в тепло вызывает массовый нагрев; температура всего образца повышается одновременно, в отличие от обычного кондуктивного нагрева [191]. Эффекты более заметны для реакций, в которых переходное состояние более полярно, чем основное состояние [192]. Принято считать, что увеличение скорости во многом связано с тепловыми эффектами. Фактически, средняя энергия фотонов в микроволновой области даже ниже, чем передаваемая энергия броуновского движения. Последнее замечание также относится к УЗ в его практическом диапазоне от 20 до 100 кГц, когда вращательные или колебательные состояния молекул не меняются. УЗ не поглощается отдельными молекулами, хотя частично превращается в тепло. Ультразвуковые эффекты возникают в результате уникального нелинейного явления кавитации, т. е. создания, роста и разрушения пузырьков микрометрового размера, которые образуются, когда волна давления достаточной интенсивности распространяется через жидкость. Микровзрыв пузыря создает локальные условия в тысячи градусов Кельвина, а сотни атмосфер сопровождаются ударными волнами чрезвычайно короткой продолжительности [193]. Другими словами, кавитацию можно рассматривать как квазиadiaбатический процесс, который выделяет достаточно кинетической энергии для запуска химических реакций. Хотя это все еще не до конца изучено, современная теория (обычно называемая теорией горячих точек) объясняет большинство экспериментальных наблюдений, таких как фрагментация частиц, расщепление радикалов и образование возбужденных частиц в результате пиролитического расщепления молекул субстрата [194]. Фактически, кавитация больше зависит от физических свойств, таких как давление пара, вязкость и поверхностное натяжение, по сравнению с обычно оцениваемыми химическими характеристиками (кислотность / основность или полярность). Хотя на практике для микроволновых реакторов часто также говорят о наличии горячих точек, до сих пор неясно, можно ли в данном случае говорить о кавитационных моментах. В химических процессах, протекающих под действием СВЧ, под горячими точками следует понимать горячие области, которые возникают из-за неоднородностей электромагнитного поля. Они вызывают нелинейную зависимость тепловых и электромагнитных свойств нагретого материала от температуры [195].

В приведенных в таблице 6-7 примерах, на реакционную способность йодалканов влияет и прочность связи углерод-йод. С увеличением длины радикала связь между углеродом и йодом укрепляется:



Более прочные связи сложнее разорвать, что снижает реакционную способность соответствующих галогенпроизводных. Таким образом, йодметан наиболее реакционноспособен, а при увеличении числа атомов углерода в радикале реакционная способность снижается.



Во всех изученных случаях время реакции синтеза конкретного алкилпроизводного тримекаина уменьшается при изменении классических условий реакции (кипячение) на активацию УЗ и далее на активацию МВ. В том же порядке увеличивается выход продукта реакции. На основании следующих наблюдений можно выбрать МВ активацию как наиболее эффективный метод синтеза ионных производных тримекаина.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтвердили положительный эффект реакции с использованием альтернативных методов активации. В этом исследовании мы проанализировали реакции N-алкилирования тримекаина галогенуглеводородами и их функционализированными производными, которые могут быть использованы для быстрого получения ионных соединений. Ультразвуковые и микроволновые процессы могут успешно конкурировать с классическими методами синтеза. Результаты нашего исследования подтверждают литературные данные, описывающие тенденцию роста эффективности различных методов активации реакции в последовательности: классический метод, активация ультразвуком и активация микроволнами. Полученные ионные соединения могут быть успешно использованы в дальнейших превращениях с другими активными молекулами, и могут выступать в качестве биоактивных соединений (стимуляторов роста растений, лекарственных препаратов).

### 3.2 Результаты синтеза ионных соединений на основе дифенгидрамина

В качестве еще одного фармакологически активного соединения для синтеза ионных производных нами был выбран дифенгидрамин (димедрол). Результаты реакции алкилирования диметиламинной группы димедрола были собраны и представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Параметры реакции N-алкилирования димедрола йодалканами

Реагенты		Продукты	Синтез	Время/ мин	Выход %
N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламин (дифенгидрамин)	CH <sub>3</sub> I	N,N,N-триметил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	30	83
			УЗ активация	10	75
			МВ активация	1	84
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-диметил-N-этил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	60	78
			УЗ активация	30	62
			МВ активация	3	79
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I	N,N-диметил-N-пропил-2-(дифенилметокси)-	Классический метод	120	81	
		УЗ активация	40	65	

Продолжение таблицы 8

		этиламина йодид	МВ активация	4	83
N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламин (дифенгидрамин)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I	N,N-диметил-N-бутил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	180	81
			УЗ активация	60	70
			МВ активация	7	96
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I (iso)	N,N-диметил-N-изобутил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	180	69
			УЗ активация	60	46
			МВ активация	7	72
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> I	N,N-диметил-N-октил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	240	62
			УЗ активация	120	27
			МВ активация	10	66

Во всех случаях димедрол основание растворялось в ацетонитриле и подвергалось реакции с алкилгалогенидами в обычных условиях (нагревание с обратным холодильником) и в условиях активации МВ или УЗ. Применение методов МВ и УЗ более эффективно с точки зрения сокращения времени воздействия и повышения химической эффективности по сравнению с классическими условиями. В случае синтеза ионных алкилпроизводных димедрола, активация МВ оказалась наиболее действенным методом активации. Следующим шагом стало использование в данной реакции функционализированных галогеналканов. Результаты реакции димедрола с функционализированными галогенпроизводными представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Параметры реакции N-алкилирования димедрола с функционализированными галогенпроизводными

Реагенты		Продукты	Синтез	Время/ мин	Выход %
N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламин (дифенгидрамин)	CH <sub>2</sub> ICN	N,N-диметил-N-ацетил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	90	85
			УЗ активация	30	45
			МВ активация	3	96
	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> I	N,N-диметил-N-пропенил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	120	66
			УЗ активация	40	59
			МВ активация	5	69
	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> Br	N,N-диметил-N-пропинил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	150	83
			УЗ активация	50	39
			МВ активация	3	66

Продолжение таблицы 9

N,N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламин (дифенгидрамин)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> IO	N,N-диметил-N-гидроксиэтил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	180	91
			УЗ активация	60	80
			МВ активация	6	93
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> IO	N,N-диметил-N-гидросипропил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	180	87
			УЗ активация	60	79
			МВ активация	6	89
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Cl	N,N-диметил-N-бензил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	240	86
			УЗ активация	120	57
			МВ активация	10	68
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> I	N,N-диметил-N-этилбензил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	240	66
			УЗ активация	120	54
			МВ активация	10	67
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> I	N,N-диметил-N-пропилбензил-2-(дифенилметокси)-этиламина йодид	Классический метод	240	68
			УЗ активация	120	47
			МВ активация	10	72

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтвердили, что ультразвуковые и микроволновые процессы могут успешно конкурировать с классическими методами синтеза. Результаты нашего исследования подтверждают литературные данные, описывающие тенденцию повышения эффективности поддержки реакции в последовательности: классический метод, активация ультразвуком и активация микроволнами. Для ультразвуковой активации в некоторых реакциях выход продукта немного ниже, чем в классических условиях, но время синтеза в три раза меньше. Йодпроизводные, такие как йодметан, йодэтан и йодацетонитрил, показали наибольшую реакционную способность, позволив получить ионные соединения с более высоким выходом.

### 3.3 Технологическая схема синтеза

Технологическая схема составлена на получение иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты, и остальные ионные соединения на основе тримекаина могут быть получены по этой технологии.

В соответствии с ходом синтеза была построена технологическая схема установки получения иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты (рис.34).

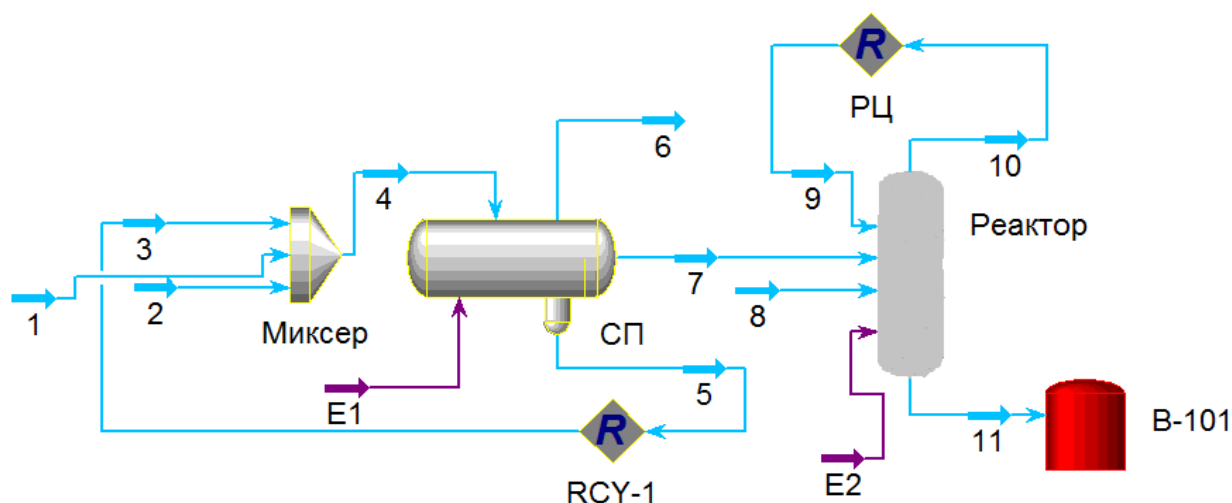


Рисунок 34 - Схема производства иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты ( $C_{19}H_{33}N_2OCl$ )

→ потоки; 1 – подача тримекаина; 2 – подача воды; 3 – подача бензола; 4 – подача смеси исходных реагентов; 5 – рецикл бензола; 6 – выход воды; 7 – подача тримекаин основания; 8 – подача метилйодида; 9 – рецикл охлажденного ацетонитрила; 10 – подача ацетонитрила в реактор; 11 – подача продукта в коллектор;

В первую очередь в миксер поступает исходное сырье: бензол, тримекаин, вода. После реакционная смесь направляется в трехфазный сепаратор для отделения водного слоя, бензола и тримекаин основания. Далее тримекаин основания направляется в реактор, а бензол идет на рецикл. В реакторе проходит реакция синтеза иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты. Непрореагировавший ацетонитрил разделяется, после чего рециркулируется и используется как исходные вещества. Получившийся продукт собирается в коллекторе.

Создаваемая установка рассчитывается на получение вещества иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты с выходом продукта 500 кг/год. Возьмем за число рабочих дней 289 дней/год. Таким образом, суточная производительность вещества:

$$G = \frac{500 \text{ кг}}{289 \text{ дней}} = 1,73 \text{ кг/сутки}$$

$$G = \frac{1,73 \text{ кг}}{24 \text{ ч}} = 0,072 \text{ кг/ч}$$

При этом массовые потоки берутся в расчете не на сутки и часы, а на один цикл (то есть на получение 500кг вещества).

Из данных материального баланса можно найти расход сырья и вспомогательных материалов на заданную мощность аппарата, цеха, себестоимость продукта, выходы продукта, объем реакционной зоны, число реакторов, производственные потери.

На основе материального баланса составляют тепловой баланс, позволяющий определить потребность в топливе, величину теплообменных поверхностей, расход теплоты или хладагентов.

Молекулярные массы исходных и конечных продуктов реакции:

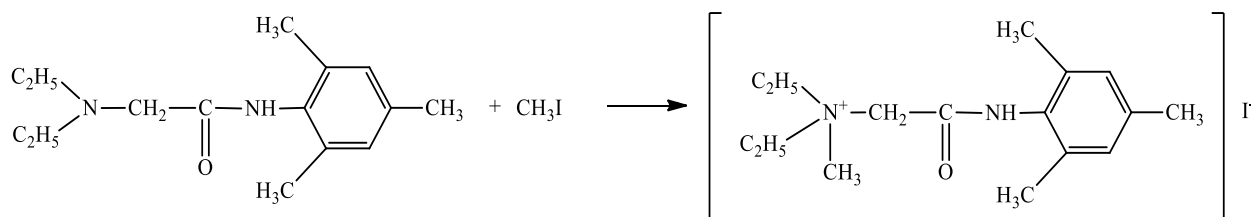


Рисунок 35 - Реакция получения иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты

Рисунок

$$m_1 - M(C_{15}H_{24}N_2O) = 0,248 \text{ кг/моль}$$

$$m_2 - M(CH_3I) = 0,142 \text{ кг/моль}$$

$$m_3 - M(C_2H_3N) = 0,04105 \text{ кг/моль}$$

$$m_4 - M(C_{16}H_{27}N_2OI) = 0,390 \text{ кг/моль}$$

Так находим производительность и массы других компонентов реакции:

$$G = \frac{500 \text{ кг}}{289 \text{ дней}} = 1,73 \text{ кг/сут}$$

$$G = \frac{1,73 \text{ кг/сут}}{24 \text{ ч/сут}} = 0,072 \text{ кг/ч}$$

$$n_4 = \frac{0,072 \text{ кг/ч}}{0,390 \text{ кг/моль}} = 0,1846 \text{ моль/ч}$$

$$n_{4(\text{теор})} = \frac{0,1846 \text{ моль/ч}}{0,95} = 0,1943 \text{ моль/ч}$$

$$n_{4(2)} = 0,1943 - 0,1846 = 0,0097 \text{ моль/ч}$$

$$m_1 = 0,1943 \text{ моль/ч} \times 0,248 \text{ кг/моль} = 0,0482 \text{ кг/ч}$$

$$m_{1(2)} = 0,0097 \text{ моль/ч} \times 0,248 \text{ кг/моль} = 0,0024 \text{ кг/ч}$$

$$m_2 = 0,1943 \text{ моль/ч} \times 0,142 \text{ кг/моль} = 0,0276 \text{ кг/ч}$$

$$m_{2(2)} = 0,0097 \text{ моль/ч} \times 0,142 \text{ кг/моль} = 0,0014 \text{ кг/ч}$$

$$m_3 = 0,1943 \text{ моль/ч} \times 0,04105 \text{ кг/моль} = 0,0080 \text{ кг/ч}$$

$$m_{3(2)} = 0,0097 \text{ моль/ч} \times 0,04105 \text{ кг/моль} = 0,0004 \text{ кг/ч}$$

Таблица 10 - Материальный баланс основных потоков сырья и продуктов в реакторе

Вещество	M, кг/моль	Вход		Выход	
		m, кг	v, моль	m, кг	v, моль
C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	0,248	0,0506	0,2040	0,0024	0,0097
CH <sub>3</sub> I	0,142	0,029	0,2042	0,0014	0,0097
C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N	0,04105	x	x	x	x
C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> OI	0,390			0,0758	0,1943
Итого		0,0796		0,0796	

Был произведен расчет теплового баланса, который определяется по уравнению:  $Q_C + Q_{X.P} + Q_{\Pi} = Q'_C + Q'_{X.P} + Q'_{\Pi}$  (1)

где  $Q_C$  - теплота, поступающая в аппарат с исходным сырьем;  $Q'_C$  - теплота, выводимая из аппарата продуктами взаимодействия;  $Q_{X.P}$  и  $Q'_{X.P}$  - теплота, выделяющаяся при протекании экзотермической ( $Q_{X.P}$ ) или поглощающаяся при эндотермической ( $Q'_{X.P}$ ) реакциях;  $Q_{\Pi}$  и  $Q'_{\Pi}$  - теплота, подводимая ( $Q_{\Pi}$ ) или отводимая ( $Q'_{\Pi}$ ) из аппарата через его стенки или теплообменник.

В реакций кватернизаций соединения 2,4,6-триметиланилид N,N-диэтиламиноуксусной кислоты метилиодидом в ацетонитриле для синтеза иодида 2,4,6-триметиланилид N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты, поглощение и выделение тепла отсутствуют, и уравнение теплового баланса принимает вид:

$$Q_C + Q_P = Q'_C + Q'_P \quad (2)$$

Теплоту, поступающую с исходным сырьем и реагентами, и выводимую с готовым продуктом и растворами реагентов вследствие потерь, рассчитаем по формуле:

$$Q_C = G_C \times C_P \times \Delta T \quad (3)$$

где  $G_C$  - масса загружаемого сырья в час;  $C_P$  - теплоемкость сырья при температуре  $T$ ;  $T$  - температура (К) потока, содержащего исходное сырье.

Температура исходного сырья и температура конденсации:

$$T_1 = 298 \text{ } ^\circ\text{K} \text{ и } T_2 = 368 \text{ } ^\circ\text{K}$$

Для расчета тепла, поступающего с веществами, используем формулу:

$$Q = \frac{G \frac{\text{кг}}{\text{ч}} \times C_p \frac{\text{кДж}}{\text{моль} \times \text{K}} \times (T_2 - T_1)}{3600} \text{ Вт} \quad (4)$$

Поскольку удельные теплоемкости получаемых соединений неизвестны, следует использовать удельные теплоемкости растворителей.

Таблица 11 - Входящие потоки

Вещество	G, кг/ч	$C_p$ , кДж/(моль×К)	T, °К	Q, Вт
$C_{15}H_{24}N_2O$	0,0506	0.0915	298	0,000090
$CH_3I$	0.0290	0.0915	298	0,000052
$C_2H_3N$	0.0080	0.0915	298	0,000014
Итого	0,0876			0,000156

Таблица 12 - Выходящие потоки

Вещество	G, кг/ч	$C_p$ , кДж/(моль×К)	T, °К	Q, Вт
$C_{15}H_{24}N_2O$	0,0024	0.0915	368	0,000004
$CH_3I$	0.0014	0.0915	368	0,000135
$C_{12}H_{22}NO_2I$	0,0758	0.0915	368	0,000014

Продолжение таблицы 12


C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N	0.0080	0.0915	368	0,000003
Итого	0,0876			0,000156

### 3.4 Анализ экотоксичности ионных производных тримекаина и дифенгидрамина

#### 3.3.1. Результаты экотоксичности

Значения экотоксичности EC<sub>50</sub>, полученные в отношении бактерий *A. fischeri* для новых ионных соединений и ИЖ, их соответствующие регулируемые параметры а и b (из уравнения 1) и стандартные отклонения собраны в таблице 13.

Таблица 13 - Экспериментальные значения экотоксичности EC<sub>50</sub> (в мг/л), полученные для исследуемых ионных соединений, регулируемые параметры а и b (уравнение 1) и стандартные отклонения, CO.

ИС	EC <sub>50</sub> (мг/л)	<i>a</i>	<i>b</i>	CO
Дифенгидрамин HCl <b>2·HCl</b>	342	0.01697	0.0552	0.444
Дифенгидрамин CH <sub>3</sub> I <b>2a</b>	73	0.01699	0.1429	3.873
Дифенгидрамин C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I <b>2b</b>	47	0.005127	0.07861	1.291
Тримекаин HCl <b>3·HCl</b>	8362	0.006419	0.6160	1.398
Тримекаин CH <sub>3</sub> I <b>3a</b>	791	0.00000002398	0.0000002018	0.000
Тримекаин C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I <b>3b</b>	1134	0.004534	0.05297	1.070
Тримекаин C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I <b>3c</b>	316	0.02101	0.1321	0.780
Тримекаин C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> Cl <b>3d</b>	366	0.02606	0.1000	3.296
Тримекаин H <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br <b>3e</b>	142	0.02652	0.1431	1.002
Тримекаин  <b>3f</b>	11571	0.01157	0.2914	3.630

Токсичность для *A. fischeri* исследуемых химических веществ, как и ожидалось, зависела от концентрации. Механизм токсического действия для данных соединений не исследовался, но отмечено увеличение влияния синтезированных ионных соединений на биологическую активность бактерий с увеличением концентрации соединения. На метаболизм бактерий влияет модификация путей биосинтеза белков и липидов, вызывая изменения в

испускании биолюминесценции [196], по которой судили о величине токсичности. Согласно результатам, приведенным в таблице 2, измеренные значения  $EC_{50}$  варьируются от 47 до 11571 мг/л, в зависимости от структуры соединения. Присутствие N-алкильного заместителя увеличивает токсичность по сравнению с соответствующими гидрохлоридами. Сравнивая ионные соединения на основе дифенгидрамина и тримекаина (значения  $EC_{50}$  для производных метилиодида: 73 для дифенгидрамина **2a** и 791 мг/л для тримекаина **3a**), производные дифенгидрамина представляются более токсичными по отношению к *A. fischeri*. Это не противоречит общему правилу [197], согласно которому ионные соединения с катионной структурой, содержащие ароматические фрагменты, всегда более токсичны, чем неароматические соединения. Токсичность соединений тримекаина сильно зависит от длины и размера алкильной цепи, при этом соединение тримекаина (**3f**) является наименее токсичным из изученных химических веществ. В случае дифенгидрамина присутствие дополнительной алкильной цепи у амина увеличивает токсичность (**2a** ( $EC_{50} = 73$  мг/л) и **2b** ( $EC_{50} = 47$  мг/л)), и каждый из них примерно в пять раз токсичнее, чем **2·HCl** ( $EC_{50} = 342$  мг/л). В этом случае, чем длиннее цепь, тем выше токсичность (**2a** менее токсичен, чем **2b**). Анализируя полученные результаты для тримекаина, присутствие алкильной группы при аминокгруппе заметно увеличивает токсичность. Однако это увеличение не связано с размером алкильной группы (**3b** и **3e** явно менее токсичны, чем **3a**, **3c** и **3d**). Этот эффект наблюдался ранее и может быть связан как с размером алкильной группы, так и с возможностью проходить через биологические мембраны [198].

Эффекты токсичности ионных соединений обусловлены повреждением клеточной мембраны и утечкой клеточного содержимого, что в конечном итоге приводит к гибели клеток [199]. Общая тенденция к увеличению экотоксичности с увеличением длины алкильной цепи катионов, наблюдаемая для ионных соединений на основе как тримекаина, так и дифенгидрамина, обусловлена усилением липофильного характера ионных соединений и их повышенной способностью взаимодействовать как с фосфолипидным бислоем, так и способностью влиять на гидрофобные домены мембранных белков. Кроме того, это может указывать на то, что увеличение заряда катиона в **3f** приводит к снижению способности **3f** взаимодействовать с клеточной мембраной из-за пониженной липофильности дикатионного фрагмента; следовательно, **3f** оказывается менее токсичным ( $EC_{50} = 11571$  мг/л), чем исходный гидрохлорид **3·HCl** ( $EC_{50} = 8362$  мг/л). Кроме того, следует учитывать еще один эффект: **3f** - самое крупное соединение из всех изученных здесь (см. Таблицу 2). Влияние размера молекулы ранее было связано с токсичностью по отношению к *A. fischeri* [198], и было отмечено, что с увеличением размера молекулы токсичность уменьшается по сравнению с соответствующими аналогами. Этот предыдущий результат согласуется с поведением, обнаруженным для **3f**, в котором токсичность явно снижается по сравнению с другими аналогами.



Учитывая классификацию Пассино и Смита [200], химические вещества **3-HCl**, **3b** и **3f** можно считать относительно безвредными ( $EC_{50} > 1000$  мг/л). Напротив, **2a** и **2b** классифицируются как слаботоксичные ( $10 > EC_{50} > 100$  мг/л). Остальные изученные ИЖ можно считать практически безвредными при  $100 > ЭК_{50} > 1000$  мг/л.

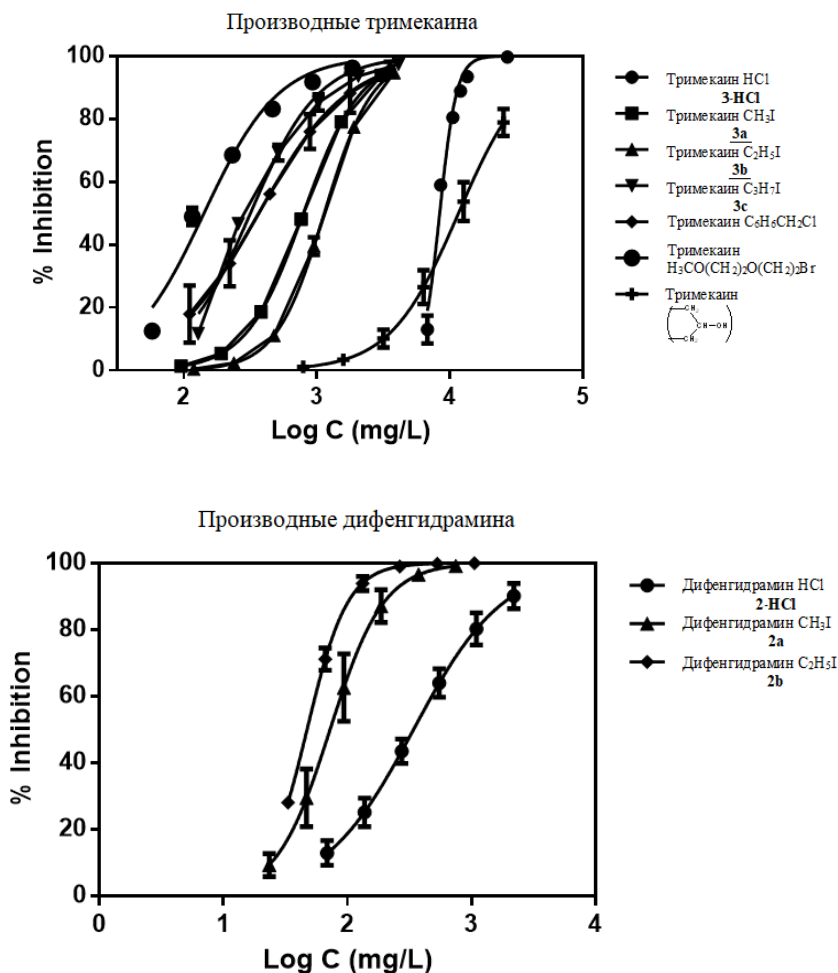


Рисунок 36 - Кривые концентрация-ингибирование развития для исследуемых веществ в отношении *A. fisheri*

### 3.3.2. Исследование QSAR

Было предпринято несколько попыток математически смоделировать (эко)токсикологическое поведение ИЖ, описанное в научной литературе [197], при этом большинство из них сосредоточено на токсичности для окружающей среды с использованием ракообразных, таких как *Daphnia magna* [201], водоросли [202] или биомодели бактерий *A. Fischeri* [197]. Модели множественной линейной регрессии широко используются для построения математических моделей биологического действия. Эти исследования показали, что токсичность ионных жидкостей зависит от их структуры. В частности, в случае использования *A. fisheri* в качестве биомодели ранее

утверждалось, что токсичность соединения зависит в основном от катиона, симметрии молекулы, а также размера и длины алкильных заместителей [203].

Первым шагом этой части исследования было выявление возможных выбросов с помощью правила межквартильного размаха, описанного ранее. В результате соединение **3f** было идентифицировано как выброс по 7 из 11 изученных переменных. Здесь следует отметить, что, как упоминалось ранее, поведение **3f** отличалось от ожидаемого, вероятно, из-за двух факторов: большего заряда и размера молекулы по сравнению с его аналогами. По этой причине и с целью получения наилучшей математической модели, которая могла бы представить наблюдаемое экотоксикологическое поведение, мы исключили **3f** для следующих этапов исследования. Этот вывод был также подтвержден апостериори после анализа графика Вильямса, полученного из окончательной модели (рис. 34, стандартизованные остатки для **3f** = 13,010 и  $h_{ii} = 0,755$ ). Полученная модель выглядит следующим образом (подробности приведены в таблице 14):

$$\log EC_{50} = 0.168 \log P - 0.061 MINPA \quad (4)$$

Таблица 14 - Модель множественной регрессии QSAR

Модель QSAR	коэффициенты			95% доверительный интервал для <i>B</i>	
	<i>B</i>	типичная ошибка	<i>P</i>	нижний уровень	верхний уровень
<i>log P</i>	0.168	0.071	0.046	0.004	0.333
<i>MINPA</i>	-0.061	0.002	<0.001	-0.066	-0.055

Модель QSAR:  $R^2 = 0,988$ ; скорректированный  $R^2 = 0,985$ . ANOVA  $F = 340$ , значение  $p < 0,001$ .  $R^2$ , связанный с этой моделью, был  $0,988$ , а скорректированный  $R^2$  был  $0,985$ , что очень похоже на  $R^2$ , что указывает на отсутствие переобучения. Результаты теста на коллинеарность были удовлетворительными ( $FIV = 1,077$  и  $tol = 0,929$  для обоих коэффициентов), подтверждая, что независимые переменные,  $\log P$  и  $MINPA$ , не коррелировали. Тест нормальности Шапиро-Уилка показал величину  $0,106$ , что указывает на нормальность остатков. Остатки также были независимыми (значимость режима и медианы составляла  $0,453$  и  $1,000$ , соответственно, в тесте прогонов). Дистанция приготовления во всех случаях была меньше единицы. Прогностическая способность модели QSAR была проверена с использованием метода перекрестной проверки с исключением одного единственного (LOO), в котором значение экотоксичности каждого соединения предсказывалось уравнением регрессии, полученным без использования данных этого конкретного химического вещества [204], показывая значение  $R^2 = 0,770$  между экспериментальным и расчетным

значениями, что вполне разумно для биологической реакции. На рисунке 37 показаны графики экспериментальных значений и значений, рассчитанных с помощью обеих регрессионных моделей (общий QSAR и перекрестная проверка LOO).

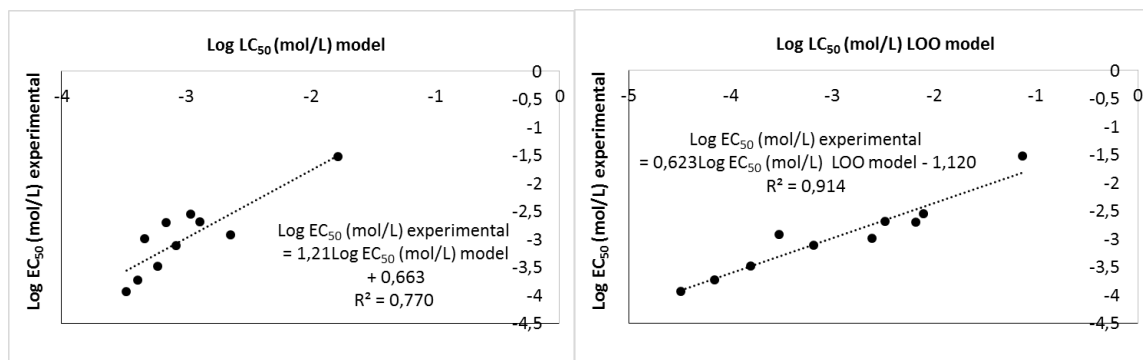


Рисунок 37 - Сравнение экспериментальных и расчетных значений  $\log EC_{50}$ , полученных для полученной модели QSAR (a) (уравнение (4)) и внутренней модели проверки LOO (b). Пунктирными линиями обозначена линия регрессии между экспериментальными и расчетными значениями

Эти результаты показывают, что экотоксичность этого типа химического вещества можно легко предсказать, используя полученную модель. Однако мы должны принять во внимание, что эту модель нельзя использовать для молекул с большим зарядом или размером молекулы, а также для молекул, находящихся вне области применимости. Что касается природы дескрипторов, используемых для построения модели, можно дать механистическую интерпретацию взаимосвязи между экотоксическими эффектами и структурой исследуемых ИЖ. Наиболее значимым дескриптором в окончательной модели является коэффициент разделения.  $\log P$  является одним из наиболее часто используемых дескрипторов в моделях QSAR [205] и обычно связан со способностью молекул пересекать клеточные мембраны [206]. Однако, насколько нам известно, дескриптор MINPA ранее не использовался в многомерных линейных моделях QSAR. MINPA определяется как минимальная площадь проекции ИЛ, основанная на радиусе Ван-дер-Ваальса. Таким образом, это структурный параметр, который дает представление о размере молекулы. Как мы упоминали ранее, размер и длина катионов ранее были связаны с токсическим действием ИЖ в отношении *A. fischeri* [203]. В этом исследовании была успешно применена традиционная стратегия синтеза новых монокатионных соединений на основе фармацевтически активных соединений дифенгидрамина и тримекаина путем прямого N-алкилирования, а также его комбинация с раскрытием эпихлоргидринового цикла для синтеза тримекаиндиакатного соединения. Значения экотоксичности по отношению к биолюминесцентным фотобактериям *A. fischeri* ионных соединений на основе дифенгидрамина и тримекаина были экспериментально определены с

использованием билюминесцентного метода. Только два ионных производных дифенгидрамина оказались слаботоксичными; остальные соединения были классифицированы как относительно безвредные или практически безвредные. Токсичность *A. fischeri* возрастает по мере увеличения длины алкильного заместителя катиона. Ионные производные дифенгидрамина являются наиболее токсичными среди изученных соединений. Исследование QSAR показало взаимосвязь между экспериментальными значениями log P и MINPA, молекулярным параметром, который легко доступен. Экологическая токсичность синтезированных соединений можно предсказать с помощью полученной математической модели. Однако есть ограничение в использовании полученного уравнения, поскольку его нельзя использовать для молекул с большим размером и зарядом молекулы. Для определения границ этой модели необходимы дальнейшие исследования. Поскольку некоторые из изученных соединений являются потенциальными стимуляторами роста растений, полученные результаты по экологической токсичности позволяют рекомендовать эти ионные соединения для дальнейшего исследования их биологической активности. Эта модель позволит создавать новые ионные жидкости с низкими профилями токсичности.

### 3.5 Анализ рост-стимулирующей способности ионных производных тримекаина и дифенгидрамина

Некоторые синтезированные ионные соединения производных тримекаина проявили рост-регулирующую активность [207], изучено влияние синтезированных соединений на прорастание семян сладкого сорго.

Таблица 15 - Коды ионных соединений

Код ИС	Название
<b>1·HCl</b>	Тримекаин HCl
<b>1a</b>	Тримекаин CH <sub>3</sub> I
<b>1b</b>	Тримекаин C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I
<b>1c</b>	Тримекаин C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> I
<b>1d</b>	Тримекаин C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> Cl
<b>1e</b>	Тримекаин CH <sub>2</sub> ICN
<b>1f</b>	Тримекаин CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> I
<b>1g</b>	Тримекаин HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I

В лабораторных условиях была изучена всхожесть семян сладкого сорго. На прорастание семян сладкого сорго влияли несколько факторов, таких как генотип исходного растения, время хранения семян и посев семян сладкого сорго различными микроорганизмами. Одним из важнейших факторов,

влияющих на всхожесть сорго, является срок хранения [208], так как даже 2-3 года хранения значительно снижают всхожесть. Для изучения влияния синтезированных ионных соединений на основе тримекаина на энергию прорастания и всхожесть семян сладкого сорго были проведены эксперименты с растворами (концентрация 0,001% и 0,01%). В таблице 16 представлены результаты ионных соединений на основе тримекаина на влияние энергии прорастания семян сладкого сорго с контрольным раствором (вода) и ионными соединениями **1·HCl**, **1a**, **1b** и **1c** тримекаина с концентрацией 0,001% (включая среднее квадратичное отклонение).

Таблица 16 - Энергия прорастания семян сладкого сорго с растворами **1·HCl**, **1a**, **1b** и **1c** (0,001%). (rl - длина корня; sl - длина побега; см)

№	Генотип	Контроль			<b>1·HCl</b>			<b>1a</b>			<b>1b</b>			<b>1c</b>		
		rl	sl	%	rl	sl	%	rl	sl	%	rl	sl	%	rl	sl	%
1	Kiz-9 (2015)	1.5 ±0.1	1.1 ±0.1	30 ±2	4.5 ±0.3	0.7 ±0.1	35 ±2	3.8 ±0.2	2.2 ±0.1	45 ±3	4.5 ±0.3	3.5 ±0.2	30 ±1	1.4 ±0.1	2.5 ±0.2	15 ±1
2	Kiz-20 (2017)	3.5 ±0.2	0.8 ±0.1	30 ±2	3.0 ±0.2	1.7 ±0.2	85 ±3	1.5 ±0.1	2.3 ±0.2	100	4.6 ±0.3	4.8 ±0.3	85 ±2	3.2 ±0.2	4.0 ±0.3	45 ±2
3	AC-76 (2015)	0.8 ±0.1	0.3 ±0.1	45 ±3	3.0 ±0.2	1.7 ±0.2	65 ±2	0.9 ±0.1	0.5 ±0.1	40 ±2	2.2 ±0.1	4.5 ±0.3	60 ±2	2.7 ±0.2	3.0 ±0.2	30 ±2
4	Victoria- 4 (2017)	2.0 ±0.1	1.5 ±0.1	50 ±3	0.4 ±0.1	0.3 ±0.1	90 ±1	3.2 ±0.2	2.0 ±0.1	100	3.5 ±0.2	7.5 ±0.3	90 ±2	3.7 ±0.2	4.2 ±0.3	85 ±3
5	Kiz-7 (2017)	2.0 ±0.1	1.7 ±0.1	15 ±1	2.3 ±0.2	1.5 ±0.1	10 ±1	2.5 ±0.1	2.0 ±0.1	40 ±2	3.0 ±0.2	5.4 ±0.3	15 ±1	3.2 ±0.2	5.1 ±0.3	10 ±0.5
6	Rox orange (2017)	1.8 ±0.1	2.2 ±0.2	15 ±1	1.8 ±0.1	1.1 ±0.1	15 ±1	0.4 ±0.1	2.3 ±0.2	20 ±1	3.7 ±0.2	2.3 ±0.2	50 ±2	4.0 ±0.3	5.0 ±0.3	40 ±1
7	Kaz-16 (2017)	2.5 ±0.2	1.0 ±0.1	55 ±3	1.0 ±0.1	1.0 ±0.1	20 ±1	1.0 ±0.1	1.0 ±0.1	10 ±1	7.0 ±0.3	4.6 ±0.3	100	5.1 ±0.3	4.7 ±0.3	100
8	N98 Tall 13c25134 (2017)	1.5 ±0.1	0.6 ±0.1	25 ±1	2.5 ±0.2	1.5 ±0.1	100	2.1 ±0.2	1.3 ±0.1	65 ±3	4.5 ±0.3	2.7 ±0.2	65 ±2	4.3 ±0.3	3.1 ±0.2	40 ±1
9	Black top (2017)	1.1 ±0.1	2.1 ±0.2	40 ±2	2.1 ±0.2	0.5 ±0.1	75 ±2	1.6 ±0.1	2.6 ±0.2	90 ±3	3.6 ±0.2	3.7 ±0.2	100	4.1 ±0.3	4.2 ±0.3	100
10	UNL 3016 (2014)	1.0 ±0.1	0.6 ±0.1	5 ±0.5	1.2 ±0.1	1.0 ±0.1	20 ±1	1.0 ±0.1	1.0 ±0.1	15 ±1	1.5 ±0.1	2.7 ±0.2	15 ±0.5	-	-	-

Исследование показало, что растворы ионных соединений при предпосевных обработках влияют не только на прорастание семян, но и на энергию прорастания, усиливая процессы геммогенеза (процесс образования побегов) и интенсивность ризогенеза (процесс развития побегов). **1·HCl** показал высокую интенсивность ризогенеза у генотипов Kiz-9 и AC-76 по сравнению с контролем. Максимальные показатели по интенсивности роста корневой системы выявлены у сортов Kiz-7 и Kiz-20 с эффектом **1a**. Влияние стимуляторов роста на интенсивность геммогенеза проросших семян сладкого сорго исследовали с помощью **1a**, максимальные значения были обнаружены у сорта Kiz-20. Кроме того, влияние энергии прорастания семян сладкого сорго изучали с контрольным раствором (вода) и ионными соединениями **1d**, **1e**, **1f** и **1g** тримекаина с концентрацией 0,001% (Таблица 17).

Таблица 17 - Энергия прорастания семян сладкого сорго с растворами **1d**, **1e**, **1f** и **1g** (0,001%). (rl - длина корня; sl - длина побега; см)

№	Генотип	Контроль			<b>1d</b>			<b>1e</b>			<b>1f</b>			<b>1g</b>		
		rl	sl	%	rl	sl	%	rl	sl	%	rl	sl	%	rl	sl	%
1	Kiz-9 (2015)	0.2 ±0.1	0.4 ±0.1	55 ±2	0.4± 0.1	0.3± 0.1	0.6± 0.1	85 ±2	0.7± 0.1	35 ±2	0.2± 0.1	0.4± 0.1	50 ±1	0.3± 0.1	0.3± 0.1	40± 2
2	Kiz-20 (2017)	-	-	-	0.6± 0.1	-	-	-	0.5± 0.1	35 ±1	0.5± 0.1	0.4± 0.1	55 ±2	-	-	-
3	AC-76 (2015)	0.1	0.1	15 ±1	0.4± 0.1	0.3± 0.1	0.5± 0.1	70 ±1	0.6± 0.1	25 ±1	0.1	0.4± 0.1	50 ±1	0.3± 0.1	0.2± 0.1	40± 1
4	Victoria-4 (2017)	-	-	-	1.5± 0.2	-	-	-	1.0± 0.2	70 ±2	1.1± 0.2	0.5± 0.1	40 ±2	-	-	-
5	Kiz-7 (2017)	0.4 ±0.1	0.6 ±0.1	60 ±2	-	0.7± 0.1	0.7± 0.1	80 ±2	-	-	-	-	-	1.2± 0.1	0.9± 0.1	75± 2
6	Rox orange (2017)	0.2 ±0.1	0.2 ±0.1	15 ±1	1.1± 0.2	0.3± 0.1	0.2± 0.1	30 ±1	0.3± 0.1	65 ±2	0.9± 0.2	0.5± 0.1	90 ±2	0.1± 0.1	0.1± 0.1	20± 1
7	Kaz-16 (2017)	0.1	0.8 ±0.2	90 ±2	0.7± 0.1	0.6± 0.1	1.1± 0.2	95 ±2	1.1± 0.2	25 ±1	-	-	-	1.1± 0.1	0.9± 0.2	95± 2
8	N98 Tall 13c25134 (2017)	0.1	0.1	40 ±1	2.0± 0.2	0.3± 0.1	0.3± 0.1	70 ±2	1.2± 0.2	30 ±1	2.0± 0.2	1.1± 0.2	10 0	0.4± 0.1	0.3± 0.1	50± 2
9	Black top (2017)	0.3 ±0.1	0.2 ±0.1	30 ±1	0.4± 0.1	0.3± 0.1	0.3± 0.1	40 ±1	0.5± 0.1	65 ±2	0.3± 0.1	0.2± 0.1	50 ±1	0.5± 0.1	0.5± 0.1	25± 1
10	UNL 3016 (2014)	0.2 ±0.1	0.3 ±0.1	45 ±2	0.7± 0.1	0.2± 0.1	0.2± 0.1	60 ±1	0.9± 0.2	5± 0.5	0.5± 0.1	0.9± 0.1	65 ±2	0.6± 0.1	0.5± 0.1	98± 1

Продолжая наши эксперименты по изучению различных вариантов предпосевной обработки семян, было обнаружено, что в варианте **1e** у сортов Киз-9 и AC-76 всхожесть семян составила 85% и 70%, тогда как в контрольном варианте этот показатель составил всего 55% и 15%. %, соответственно. Эти генотипы были чувствительны к раствору **1d** для предварительной обработки семян и значительно увеличивали рост и формирование корней. Результаты всхожести семян сладкого сорго с растворами 0,001% представлены на рис. 38.

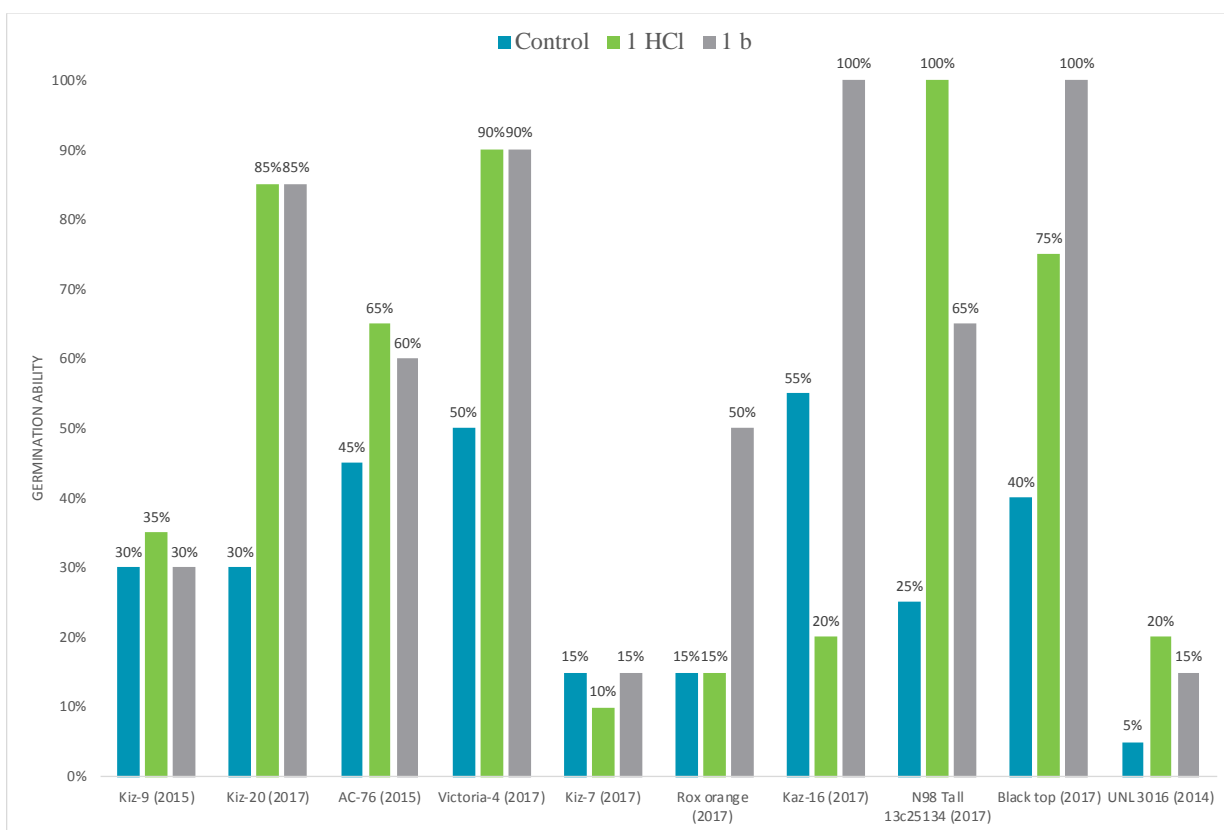


Рисунок 38 - Всхожесть (%) семян сладкого сорго с растворами 0,001%

Эффект **1-НСI** на проращивание семян генотипа № 98 Tall 13c x 25134 (2017) был на 75% выше, чем в контроле. Также значительное увеличение всхожести семян было обнаружено у генотипов Киз-20 и Виктория-4. Продолжая наши эксперименты по изучению различных вариантов предпосевной обработки семян, было обнаружено, что у сорта Киз-20 при обработке раствором **1a** всхожесть семян составила 100%, тогда как в контрольном варианте этот показатель составил всего 30%. Эти сорта были чувствительны к агентам для предварительной обработки семян, которые значительно повышали всхожесть семян. Влияние растворов ионных соединений (0,001%) на интенсивность ризогенеза семян сладкого сорго показано на рис. 39.

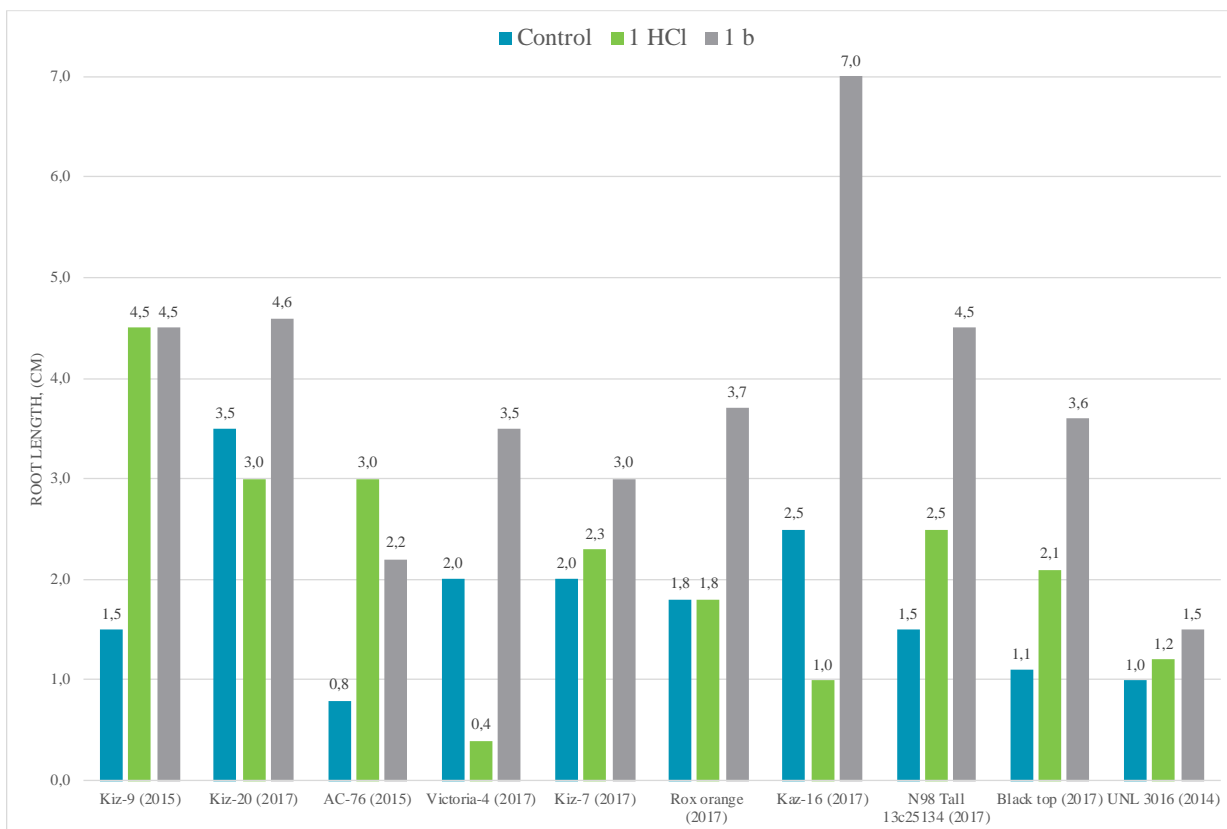


Рисунок 39 - Исследование влияния стимуляторов роста на интенсивность ризогенеза проросших семян сладкого сорго растворами с концентрацией 0,001%

Интенсивность ризогенеза была выше у раствора **1b** у всех генотипов по сравнению с контролем. Максимальные показатели по интенсивности роста корневой системы обнаружены у сортов Каз-16 и Киз-20. Результаты сравнения контроля с ионными соединениями по интенсивности гомогенеза проросших семян сорго сладкого представлены на рис. 40.



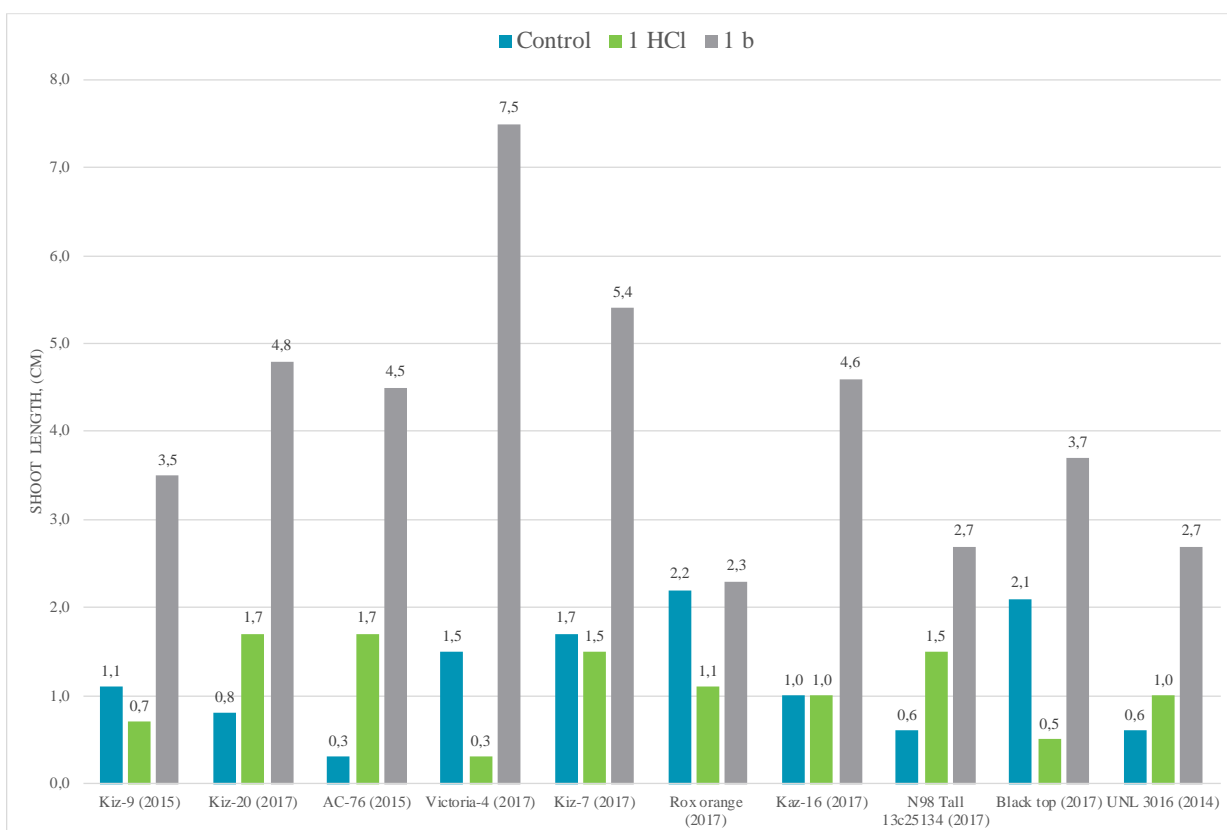


Рисунок 40 - Исследование влияния стимуляторов роста на интенсивность гомогенеза проросших семян сладкого сорго с растворами с концентрацией 0,001%

Влияние стимуляторов роста на интенсивность гомогенеза проросших семян сладкого сорго изучали с раствором **1b**, максимальные значения были обнаружены у сорта Виктория-4. Высокие значения интенсивности роста побегов обнаружены у генотипов Каз-16 и Киз-7. Важно отметить, что исследование антимикробных свойств регуляторов роста растений, предназначенных для сельскохозяйственных культур, используемых в качестве источников биомассы, очень важно [209]. Мы исследовали антимикробное поведение ионных соединений для различных микроорганизмов, и результаты показаны в таблице 18.

Таблица 18 - Результаты антимикробного действия ионных соединений (диаметр подавления, мм)

Код	<i>E. coli</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Тримекаин HCl <b>1·HCl</b>	0	0	0	0	0	0
Тримекаин CH <sub>3</sub> I <b>1a</b>	0	0	0	0	0	0
Тримекаин CH <sub>2</sub> ICN <b>1e</b>	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 18

Тримекаин CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> I <b>1f</b>	0	0	0	11	0	0
Тримекаин HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I <b>1g</b>	0	0	0	0	0	0
Chloramphenicol	35	36	38	41	15	0
Tetracycline hydrochloride	44	32	35	45	20	14
Bacitracin	28	0	15	30	0	11

В результате проведенных тестов было установлено, что практически все образцы не обладают антимикробным действием в отношении представленных штаммов микроорганизмов, за исключением образца **1f**, который показал умеренную активность в отношении *S. aureus*. (нужно вставить объяснение из статьи о том, что биомасса сладного сорго может в дальнейшем быть использована для получения биотоплив, для чего она подвергается предварительной биологической обработке, для увеличения доступности лигноцеллюлозной биомассы, а остаточные количества веществ с антимикробной активностью могут снизить эффективность подобной обработки).

Большинство синтезированных ионных соединений дали лучшие результаты по энергии прорастания и емкости с разными сортами и гибридами семян сорго по сравнению с контролем. Разбавленные растворы ионных соединений (10<sup>-3</sup> мас.%) лучше стимулировали рост семян по сравнению с более концентрированными растворами (10<sup>-2</sup> мас.%) и водой. Ионные соединения лучше стимулировали некоторые виды семян сорго, чем коммерчески доступный гидрохлорид тримекаина. Синтезированные ионные соединения, такие как **1·HCl**, **1a**, **1e** и **1g**, не обладают противомикробным действием против микроорганизмов *E. coli*, *S. typhimurium*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. в то время как соединение **1f** показало умеренную активность против *S. aureus*. Это исследование демонстрирует, что ионные соединения обладают многообещающей и обнадеживающей активностью для применения их в агрохимии.

### 3.6 Анализ острой токсичности синтезированных производных тримекаина и дифенгидрамина

Широкий спектр выявленных и потенциальных видов биологической активности синтезированных ионных производных димедрола и тримекаина предполагает дальнейшее их изучение на биологических моделях более высокого уровня, чем простейшие микроорганизмы. С этой целью была

предпринята попытка изучения острой токсичности ионных производных тримекаина и димедрола на белых лабораторных мышах.

Раствор ионных соединений однократно вводился под кожу лабораторным белым мышам. На основе результатов опыта по методу Беренса и Финни были вычислены ЛД<sub>50</sub>, по которым и сравнивалась токсичность изучаемых соединений. Результаты исследований (ЛД<sub>50</sub>) по стандартной средней арифметической ошибкой отражены в таблице 19.

Таблица 19 - Острая токсичность ионных производных дифенгидрамина и тримекаина

№	Соединение, препарат	ЛД <sub>50</sub> при подкожном введении	Токсичность относительно	
			Лидокаина	Тримекаина
<b>Производные дифенгидрамина</b>				
1	Дифенгидрамин НСІ	208,3±17,4; p <sub>1</sub> >0.05p <sub>2</sub> <0.05	1,1	1,8
2	Дифенгидрамин С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub> І	107,2±38,8; p <sub>1</sub> <0.05p <sub>2</sub> <0.05	2,15	3,49
3	Дифенгидрамин СН <sub>2</sub> ІСН	305,4±43,6; p <sub>1</sub> >0.05p <sub>2</sub> >0.05	0,75	1,23
4	Дифенгидрамин НОСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> І	335,5±52,5; p <sub>1</sub> >0.05p <sub>2</sub> >0.05	0,69	1,18
5	Дифенгидрамин НОСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> І	432±53,5; p <sub>1</sub> <0.05p <sub>2</sub> >0.05	0,53	0,87
6	Дифенгидрамин С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> (СН <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> І	167,2±32,1; p <sub>1</sub> >0.05p <sub>2</sub> <0.05	1,38	2,24
<b>Производное тримекаина</b>				
7	Тримекаин СН <sub>2</sub> ІСН	564±89,0; p <sub>1</sub> <0.05p <sub>2</sub> >0.05	0,41	0,66
<b>Препараты сравнения</b>				
11	Лидокаин	230±35,7		
12	Тримекаин	375±3,1		

Примечание: p<sub>1</sub> – коэффициент корреляции по сравнению с лидокаином; p<sub>2</sub> – коэффициент корреляции по сравнению с тримекаином.

Показатель отравления при введении токсических доз соединений отличался в зависимости от производного и быстроты нарастания токсических проявлений с увеличением дозы. У производных дифенгидрамина картина отравления показала разнообразный спектр симптомов. Первые признаки интоксикации появились через 2-4 мин. Соединение дифенгидрамин HCl показало сильную нейротоксичность, которая проявлялась тонико-клиническими судорогами всех конечностей с периодом 30-40 с спазмом жевательных мышц. Смерть наступала в период от 5 до 25 мин.

Для дифенгидрамин  $C_2H_5I$ , дифенгидрамин  $CH_2ICN$ , дифенгидрамин  $C_6H_5(CH_2)_3I$ , дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2CH_2I$  результат отравления был одинаковым, - все мышцы становились заторможенными, пассивными, также наблюдалась дрожь. Животные лежали без движений на боку, на внешние раздражители реагировали не сразу. Смерть наступала от первичной остановки дыхания за период от 26 мин до 4-5 часов. Полное восстановление выживших животных занимало в среднем 1 сутки, при дозировке меньше 300 мг/кг.

Картина отравления дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2I$  была схожей с симптомами, характерными для предыдущих соединений. Однако, она имела неблагоприятный эффект в виде изъязвлений в области инъекции, которые появлялись через 2-3 дня. При снижении дозы - размер язвы, время ее появления, не менялись. В течение следующих 5-6 дней язвы покрывались корочкой. Полная эпителизация язв заняла 14-15 дней.

При введении производного тримекаина  $CH_2ICN$  картина интоксикации была следующей: первые симптомы начинались через 1-2 мин после введения. Мыши становились заторможенными, пассивными, далее присоединилась дрожь. Они замирали в одном положении, на боку. Далее через 50 мин начинались судорожные подергивания лап, хвоста. Мыши погибали в течение часа.

Результаты опытов свидетельствуют, что из всех изученных производных дифенгидрамина наименее токсичным оказалось дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2I$ . Так,  $LD_{50}$  указанного вещества в 2 раза превышает этот показатель лидокаина и также имеет некоторые преимущества перед тримекаином. Показатель  $LD_{50}$  его выше, чем у тримекаина, однако разница статистически недостоверна ( $p > 0.05$ ).

Дифенгидрамин  $CH_2ICN$  и дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2CH_2I$  были среднетоксичными. Токсичность дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2CH_2I$  составляла 0,69 от токсичности лидокаина, и превышала этот показатель тримекаин приблизительно в 1,18 раз ( $p > 0.05$ ).

Большую токсичность показало дифенгидрамин HCl. Токсичность этого соединения приблизительно соответствовало лидокаину и в 1,8 раз более токсично, чем тримекаин.

Наиболее токсичным среди производных дифенгидрамина - дифенгидрамин  $C_2H_5I$ . Так, дифенгидрамин  $C_2H_5I$  статистически достоверно более токсичен, чем лидокаин и тримекаин в 2,15 и 3,49 раз соответственно.

Во вторую группу входило производное тримекаина - тримекаин  $CH_2ICN$ .  $LD_{50}$  тримекаин  $CH_2ICN$  равна 564 мг/кг, в то время как этот параметр для лидокаина составляло 230 мг/кг, а для тримекаина - 375 мг/кг. Следовательно, тримекаин  $CH_2ICN$  статистически достоверно менее токсичен, чем лидокаин в 2,4 раза и приблизительно в 1,5 раза, чем тримекаин ( $p > 0.05$ ).

В порядке возрастающей токсичности исследуемые соединения можно расположить в следующей последовательности: дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2I$ , дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2CH_2I$ , дифенгидрамин  $CH_2ICN$ , дифенгидрамин  $HC1$ , дифенгидрамин  $C_6H_5(CH_2)_3I$ , дифенгидрамин  $C_2H_5I$ .

Наименее токсичным из производных дифенгидрамина оказалось соединение дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2I$ , имеющее в химической структуре 2-гидроксиэтильные ( $CH_2-CH_2-OH$ ) группы.

Несколько большую токсичность проявили соединения дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2CH_2I$  и дифенгидрамин  $CH_2ICN$ . Дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2CH_2I$  содержит также 3-гидроксипропильную группу и отличается от дифенгидрамин  $HOCH_2CH_2I$  на одно  $CH_2$  звено. Оказалось, что введение дополнительной  $CH_2$  группы привело к повышению токсичности.

У производного тримекаин  $CH_2ICN$  имеется дополнительная нитрильная группа при азоте по сравнению с молекулой исходного тримекаина, что, возможно, и привело к понижению его токсичности.

На токсичность, по-видимому, влияют липофильность вводимого заместителя (большая токсичность наблюдается для более липофильных заместителей) и размер вводимого заместителя (более объемным труднее проходить через двойной липидный слой).

Одним из важных выводов, который можно сделать из этого исследования, является факт, что введение алкильного или функционализированного алкильного заместителя при атоме азота димедрола само по себе не является гарантией уменьшения токсичности по сравнению с гидрохлоридом тримекаина и будет интересно в дальнейшем следить за аналогичными исследованиями токсичности производных фармакологически активных веществ для выявления общих тенденций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезированы новые ионные соединения на основе тримекаина и дифенгидрамина  $\text{CH}_2\text{ICN}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_5\text{I}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{IO}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{IO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{I}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_6\text{I}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}(\text{iso})$ ,  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}$ . Для  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$ , ранее известных производных тримекаина и дифенгидрамина, подобраны условия (ультразвук, микроволновая активация), обеспечивающие более высокие выходы продуктов;
2. Оптимизированы условия синтеза и выделения этих веществ с использованием микроволновой и ультразвуковой активации и в классических условиях (термическая активация). Так, для тримекаина  $\text{CH}_2\text{ICN}$  проведено синтез в классических условиях (90 мин) и использованием микроволновой (3 мин) и ультразвуковой (30 мин) активации, выход продукта при классических условиях 81%, в микроволновой активации 92% и в ультразвуковой активации 73%;
3. Разработана технологическая схема получения иодида 2,4,6-триметиланилида N-метил-N,N-диэтиламиноуксусной кислоты как потенциального биологически активного препарата широкого спектра действия с использованием программы AspenHysys. Рассчитаны материальный баланс и тепловой баланс процесса.
4. Изучена рост-стимулирующая активность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина. Показано, что в случае применения тримекаин  $\text{CH}_2\text{ICN}$  у сортов Киз-9 (2015) и АС-76 (2015) всхожесть семян составила 85% и 70%, тогда как в контрольном варианте этот показатель составил всего 55 и 15%, соответственно;
5. Изучена экотоксичность и острая токичность ионных производных тримекаина и дифенгидрамина. Токсичность соединений тримекаина по отношению к *A. fischeri* сильно зависит от длины и размера алкильной цепи, в случае дифенгидрамина присутствие дополнительной алкильной цепи у амина увеличивает токсичность (дифенгидрамина  $\text{CH}_3\text{I}$  ( $\text{EC}_{50} = 73$  мг/л) и дифенгидрамина  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$  ( $\text{EC}_{50} = 47$  мг/л)), и каждый из них примерно в пять раз токсичнее, чем дифенгидрамина  $\text{HCl}$  ( $\text{EC}_{50} = 342$  мг/л). Ионное соединение дифенгидрамина с  $\text{ICH}_2\text{CN}$  менее токсично, чем дифенгидрамин-гидрохлорид, в то время как ионное соединение дифенгидрамина с  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{I}$  оказалось токсичнее дифенгидрамин-гидрохлорида. Наиболее токсичным среди производных дифенгидрамина оказалось ионное соединение дифенгидрамина с  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ . Так, ионное соединение дифенгидрамина с  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$  статистически достоверно более токсично, чем лидокаин и тримекаин в 2,15 и 3,49 раз соответственно. Полученные результаты могут быть применены в КазНУ им. аль-Фараби, КазНМУ им. Асфендиярова, ТОО «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний», "Казахский НИИ защиты и карантин растений".

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Stoimenovski J., MacFarlane D.R., Bica K., Rogers R.D. Pharmaceutical Research, Crystalline vs. Ionic Liquid Salt Forms of Active Pharmaceutical Ingredients //A Position Paper. -2010. -Vol.27, №4. -P.521–526.
- 2 Walden P. Über die Molekulargrösse und elektrische Leitfähigkeit einiger geschmolzener Salze //Bull. Acad. Imper. Sci. -1914. -Vol.1800, -P.405–422.
- 3 Pat. 1943176 US. United states cellulose solution /Graenacher C. Patented Jan. 9, 1934.
- 4 Pinkert A., Marsh K.N., Pang S., Staiger M.P. Ionic liquids, and their interaction with cellulose //Chem. Rev. -2009. -Vol.109, -P.6712–6728.
- 5 Wilkes J.S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents //Green Chem. -2002. -Vol.4, -P.73–80.
- 6 Gorke J., Srienc F., Kazlauskas R.J. Towards advanced ionic liquids. Polar, enzyme-friendly solvents for biocatalysis //Biotechnol. Bioprocess Eng. -2010. -Vol.15, -P.40–53.
- 7 Abott A.P., Boothby D., Capper G., Davies D.L., Rasheed R.K., Am J. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids //Chem. Soc. -2004. -Vol.126, -P.9142–9147.
- 8 Abott A.P., Capper G., Davies D.L., Rasheed R.K., Tambyrajah V. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures //Chem. Commun. -2003. -Vol.1, -P.70–71.
- 9 Wasserscheid P. and Keim W. Ionic Liquids—New “Solutions” for Transition Metal Catalysis //Angew. Chem., Int. Ed. -2000. -Vol.39, -P.3772.
- 10 Lall S.I., Mancheno D., Castro S., Behaj V., Cohen J.L., and Engel R. Polycations. Part X. LIPs, a new category of room temperature ionic liquid based on polyammonium salts //Chem. Commun. -2000. -P.2413.
- 11 Davis J.H., Forrester K.J., and Merrigan T. Novel organic ionic liquids (OILs) incorporating cations derived from the antifungal drug miconazole //Tetrahedron Lett. -1998. -Vol.39, -P.8955.
- 12 Wilkes J.S., Levisky J.A., Wilson R.A., and Hussey C.L. Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis //Inorg. Chem. -1982. -Vol.21, -P.1263.
- 13 Evans D.F., Yamouchi A., Wei G.J., and Bloomfield V.A. Micelle Size in Ethylammonium Nitrate as Determined by Classical and Quasi-Elastic Light Scattering //Phys. Chem. -1983. -Vol.87, -P.3537.
- 14 Lee C.K., Huang H.W. and Lin I.J. Simple amphiphilic liquid crystalline N-alkylimidazolium salts //Chem. Commun. -2000. -P.1911.
- 15 Gordon C.M., Holbrey J.D., Kennedy A.R., and Seddon K.R. Ionic liquid crystals: hexafluorophosphate salts //Mater. Chem. -1998. -Vol.8, -P.2627.
- 16 Visser A.E., Holbrey J.D., and Rogers R.D. Hydrophobic ionic liquids incorporating N-alkylisoquinolinium cations and their utilization in liquid-liquid separations //Chem. Commun. -2001. -P.2484.

- 17 Kitazume T., Zulfiqar F., and Tanaka G. Molten salts as a reusable medium for the preparation of heterocyclic compounds //Green Chem. -2000. -Vol.2, -P.133.
- 18 MacFarlane D.R., Meakin P., Sun J., Amini N., and Forsyth M. Pyrrolidinium imides: A new family of molten salts and conductive plastic crystal phases //Phys. Chem. B -1999. -Vol.103, -P.4164.
- 19 Sun J., Forsyth M., MacFarlane D.R. Room-Temperature Molten Salts Based on the Quaternary Ammonium Ion //Phys. Chem. B -1998. -Vol.102, -P.8858.
- 20 Bonhte P., Dias A.P., Papageorgiou N., Kalyanasundaram K., and Grtzel M. Hydrophobic, highly conductive ambient-temperature molten salts //Inorg. Chem. -1996. -Vol.35, -P.1168.
- 21 Huddleston J.G., Willauer H.D., Swatlowksi R.P., Visser A.E., and Rogers R.D. Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction //Chem. Commun. -1998. -P.1765.
- 22 Lucas P., El Mehdi N., Ho H.A., Blanger D., and Breau L. Detection of negatively charged polymers using water-soluble, cationic, polythiophene derivatives //Synthesis -2000. -P.1253.
- 23 Varma R.S. and Namboodiri V.V. An expeditious solvent-free route to ionic liquids using microwaves //Chem. Commun. -2001. -P.643.
- 24 Holbrey J.A., Seddon K.R., and Wareing R. Efficient, halide free synthesis of new, low-cost ionic liquids: 1,3-dialkylimidazolium salts containing methyl- and ethyl-sulfate anions //Green Chem. -2001, -Vol.3, -P.33.
- 25 Holbrey J.A., Seddon K.R., and Wareing R. Methylation using dimethylcarbonate catalysed by ionic liquids under continuous flow conditions //Green Chem. -2002, -Vol.1, -P.102.
- 26 Wilkes J.S., Zaworotko M.J. Air and Water Stable 1-Ethyl-3-methylimidazolium Based Ionic Liquids //J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1992. -P.965-967.
- 27 Welton T. Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis //Chem. Rev. -1999. -Vol.99, -P.2071-2084.
- 28 Wasserscheid P., Keim W. Ionic Liquids, New "Solutions" for Transition Metal Catalysis //Angew. Chem., Int. Ed. -2000. -Vol.39, -P.3772-3789.
- 29 Huddleston J. G., Visser A.E., Reichert W.M., Willauer H.D., Broker G.A., Rogers R.D. Characterization and Comparison of Hydrophilic and Hydrophobic Room Temperature Ionic Liquids Incorporating the Imidazolium Cation //Green Chem. -2001. -Vol.3, -P.156-164.
- 30 Sheldon R. Catalytic Reactions in Ionic Liquids //Chem. Commun. -2001. -P.2399-2407.
- 31 Dupont J., de Souza R.F., Suarez P.A. Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis //Chem. Rev. -2002. -Vol.102, -P.3667-3692.
- 32 Zhao D., Wu M., Kou Y., Min E. Ionic Liquids: Applications in Catalysis //Catal. Today. -2002. -Vol.74, -P.157-189.
- 33 Welton T. Ionic Liquids in Catalysis //Coord. Chem. Rev. -2004. -Vol.248, -P.2459-2477.



- 34 Pârvulescu V.I., Hardacre C. Catalysis in Ionic Liquids //Chem. Rev. -2007. -Vol.107, -P.2615–2665.
- 35 Van Rantwijk F., Sheldon R.A. Biocatalysis in Ionic Liquids //Chem. Rev. -2007. -Vol.107, -P.2757–2785.
- 36 Plechkova N.V., Seddon K.R. Applications of Ionic Liquids in the Chemical Industry //Chem. Soc. Rev. -2008. -Vol.37, -P.123–150.
- 37 Weingartner H. Understanding Ionic Liquids at the Molecular Level: Facts, Problems, and Controversies //Angew. Chem., Int. Ed. -2008. -Vol.47, -P.654–670.
- 38 Olivier-Bourbigou H., Magna L., Morvan D. Ionic Liquids and Catalysis: Recent Progress from Knowledge to Applications //Appl. Catal. -2010. -Vol.373, -P.1–56.
- 39 Hallett J.P., Welton T. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis //Chem. Rev. -2011. -Vol.111, -P.3508–3576.
- 40 Zhang Q., Zhang S., Deng Y. Recent Advances in Ionic Liquid Catalysis //Green Chem. -2011. -Vol.13, -P.2619–2637.
- 41 Domínguez de María P. “Nonsolvent” Applications of Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis //Angew. Chem., Int. Ed. -2008. -Vol.47, -P.6960–6968.
- 42 Haumann M., Riisager A. Hydroformylation in Room Temperature Ionic Liquids (RTILs): Catalyst and Process Developments //Chem. Rev. -2008. -Vol.108, -P.1474–1497.
- 43 Ni B., Headley A.D. Ionic-Liquid-Supported (ILS) Catalysts for Asymmetric Organic Synthesis //Chem. - Eur. J. -2010. -Vol.16, -P.4426–4436.
- 44 Sawant A.D., Raut D.G., Darvatkar N.B., Salunkhe M.M. Recent Developments of Task-Specific Ionic Liquids in Organic Synthesis //Green Chem. Lett. Rev. -2011. -Vol.4, -P.41–54.
- 45 Dominguez de María, P. Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis: Solvents and Beyond //John Wiley & Sons, Inc. -2013. -Vol.52, -P.3065–3066.
- 46 Hardacre C., Parvulescu V. Catalysis in Ionic Liquids: From Catalyst Synthesis to Application //The Royal Society of Chemistry: Cambridge, -2014. -P.1–19.
- 47 Dupont J., Kollár L. Ionic Liquids (ILs) in Organometallic Catalysis //Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, -2015. -Vol.51, -P.354.
- 48 Dupont J., Itoh T., Lozano P., Malhotra S.V. Environmentally Friendly Syntheses Using Ionic Liquids //CRC Press: Boca Raton-London-New York, -2015. -Vol.1, -P.81.
- 49 Mohammad, A. Green Solvents II: Properties and Applications of Ionic Liquids //Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, -2012. -P.473–491.
- 50 Zein El Abedin S., Endres F. Electrodeposition of Metals and Semiconductors in Air- and Water-Stable Ionic Liquids //ChemPhysChem. -2006. -Vol.7, -P.58–61.
- 51 MacFarlane D.R., Forsyth M., Howlett P.C., Pringle J.M., Sun J., Annat G., Neil W., Izgorodina E.I. Ionic Liquids in Electrochemical Devices and Processes:

Managing Interfacial Electrochemistry //Acc. Chem. Res. -2007. -Vol.40, -P.1165–1173.

52 Fedorov M.V., Kornyshev A.A. Towards Understanding the Structure and Capacitance of Electrical Double Layer in Ionic Liquids //Electrochim. Acta. -2008. -Vol.53, -P.6835–6840.

53 Hapiot P., Lagrost C. Electrochemical Reactivity in Room-Temperature Ionic Liquids //Chem. Rev. -2008. -Vol.108, -P.2238–2264.

54 Armand M., Endres F., MacFarlane D.R., Ohno H., Scrosati B. Ionic-Liquid Materials for the Electrochemical Challenges of the Future //Nat. Mater. -2009. -Vol.8, -P.621–629.

55 Fedorov M.V., Kornyshev A.A. Ionic Liquids at Electrified Interfaces //Chem. Rev. -2014. -Vol.114, -P.2978–3036.

56 Petkovic M., Seddon K.R., Rebelo L.P., Silva Pereira C. Ionic Liquids: Pathway to Environmental Acceptability //Chem. Soc. Rev. -2011. -Vol.40, -P.1383–1403.

57 Tang S., Baker G.A., Zhao H. Ether- and Alcohol-Functionalized Task Specific Ionic Liquids: Attractive Properties and Applications //Chem. Soc. Rev. -2012. -Vol.41, -P.4030–4066.

58 Chatel G., MacFarlane D.R. Ionic Liquids and Ultrasound in Combination: Synergies and Challenges //Chem. Soc. Rev. -2014. -Vol.43, -P.8132–8149.

59 Lei Z., Dai C., Chen B. Gas Solubility in Ionic Liquids //Chem.Rev. -2014. -Vol.114, -P.1289–1326.

60 Lei Z., Dai C., Zhu J., Chen B. Extractive Distillation with Ionic Liquids: A Review //AIChE J. -2014. -Vol.60, -P.3312–3329.

61 Kaczmarek D.K., Kleiber T., Wenping L., Niemczak M., Chrzanowski Ł., Pernak J. Transformation of Indole-3-butyric Acid into Ionic Liquids as a Sustainable Strategy Leading to Highly Efficient Plant Growth Stimulators //ACS Sustainable Chem. Eng. -2020. -Vol.8(3), -P.1591-1598.

62 Zolotareva D.S., Basharimova A.A., Bayazit S., Yu V.K., Zazybin A.G. N-ethoxyethylpiperidine, Trimecaine and Piromecaine Based Ionic Compounds: Synthesis and Prediction of Biological Activity //International Journal of Chemical Engineering and Applications (IJCEA). -2017. -Vol.8, -P.226 – 232.

63 Salgado J., Parajó J.J., Teixeira T., Cruz O., Proupín J., Villanueva M., Reyes O. New insight into the environmental impact of two imidazolium ionic liquids. Effects on seed germination and soil microbial activity //Chemosphere. -2017. -Vol.185, -P.665–672.

64 Biczak R., Pawlowska B., Telesinski A., Kapusniak J. Role of cation structure in the phytotoxicity of ionic liquids: growth inhibition and oxidative stress in spring barley and common radish //Environmental Science and Pollution Research. -2017. -Vol.24, -P.18444–18457.

65 Chen Z., Zhou Q., Guan W., Wang J., Li Y., Yu N., Wei J. Effects of imidazolium-based ionic liquids with different anions on wheat seedlings //Chemosphere. -2018. -Vol.194, -P.20–27.

- 66 Shahriari S., Tome L.C., Araujo J.M.M., RObelo L.P.N., Coutinho J.A.P., Marrucho I.M., Freire M.G. Aqueous biphasic systems: a benign route using cholinium-based ionic liquids //RSC Adv. -2013. -Vol.6, -P.1835.
- 67 Tao D., Cheng Z., Chen F., Li Z., Hu N., Chen X. Synthesis and Thermophysical Properties of Biocompatible Cholinium-Based Amino Acid Ionic Liquids //J. Chem.Eng. Data. -2013. -Vol.58, -P.1542.
- 68 Hou X.D., Xu J., Li N., Zong M. Effect of anion structures on cholinium ionic liquids pretreatment of rice straw and the subsequent enzymatic hydrolysis // Biotechnol. Bioeng. -2014. -Vol.112, -P.65.
- 69 Pernak J., Syguda A., Mirska I., Pernak A., Nawrot J., Pradzynska A., Griffin S.T., Rogers R.D. Choline-Derivative-Based Ionic Liquids //Chem. – Eur. J. -2007. -Vol.13, -P.6817.
- 70 Petkovic M., Ferguson J.L., Gunaratne H.N., Ferreira R., Leitao M.C., Seddon K.R., Rebelo L.P.N., Pereira C.S. Novel biocompatible cholinium-based ionic liquids—toxicity and biodegradability //Green Chem. -2010. -Vol.12, -P.643.
- 71 Nockemann P., Thijs B., Driesen K., Janssen C.R., Van Hecke K., Van Meervelt L., Kossmann S., Kirchner B., Binnemans K. Choline Saccharinate and Choline Acesulfamate: Ionic Liquids with Low Toxicities //J. Phys. Chem. B. - 2007. -Vol.19, -P.5254.
- 72 Kukawka R., Czerwoniec P., Lewandowski P., Pospieszny H., Smiglak M. New ionic liquids based on systemic acquired resistance inducers combined with the phytotoxicity reducing cholinium cation //New Journal of Chemistry. -2018. - Vol.42(14), -P.11984–11990.
- 73 Randall C. Pest Management. National Pesticide Applicator Certification Core Manual (2nd ed.). Washington: National Association of State Departments of Agriculture Research Foundation, 2014.
- 74 Kellogg R.L., Nehring R.F., Grube A., Goss D.W., Plotkin S. Environmental Indicators of Pesticide Leaching and Runoff from Farm Fields. Ball V.E., Norton G.W. (eds.). Agricultural Productivity. Studies in Productivity and Efficiency. Boston: Springer. -2002. -P.213–256.
- 75 Saitoh K., Kuroda T., Kumano S. Effects of Organic Fertilization and Pesticide Application on Growth and Yield of Field-Grown Rice for 10 Years //Japanese Journal of Crop Science (in Japanese). -2001. -Vol.70, -P.530–540.
- 76 Cooper J., Dobson H. The benefits of pesticides to mankind and the environment //Crop Protection. -2007. -Vol.26, -P.1337–1348.
- 77 National Assessment of the Worker Protection Workshop #3. Pesticides: Health and Safety. U.S. Environmental Protection Agency. Aug 30, 2007.
- 78 Human Health Issues. Pesticides: Health and Safety. US EPA. Jun 28, 2006.
- 79 Bassil K.L., Vakil C., Sanborn M., Cole D.C., Kaur J.S., Kerr K.J. Cancer health effects of pesticides: systematic review //Canadian Family Physician. -2007. -Vol.53, -P.1704–11.

- 80 Miller G.T. *Biodiversity. Sustaining the Earth* (6th ed.). Pacific Grove, CA: Thompson Learning, Inc. 2004. Ch.9. -P.211–216.
- 81 Tosi S., Costa C., Vesco U., Quaglia G., Guido G. A survey of honey bee-collected pollen reveals widespread contamination by agricultural pesticides // *Science of the Total Environment*. -2018. -Vol.615, -P.208–218.
- 82 Quinn A.L. *The impacts of agricultural chemicals and temperature on the physiological stress response in fish* // Thesis. University of Lethbridge. – Lethbridge, 2007.
- 83 Sims G.K., Cupples A.M. Factors controlling degradation of pesticides in soil // *Pesticide Science*. -1999. -Vol.55, -P.598–601.
- 84 Pimentel D. *Environmental and Economic Costs of the Application of Pesticides Primarily in the United States*. *Environment // Development and Sustainability*. -2005. -Vol.7, -P.229–252.
- 85 Flint M.L., Dreistadt S.H., Clark J.K. (ed.). *Natural Enemies Handbook: The Illustrated Guide to Biological Pest Control*. University of California Press, 1998.
- 86 Unruh T.R. *Biological control*. Orchard Pest Management Online, Washington State University, 1993.
- 87 Sanda N.B., Sunusi M. *Fundamentals of biological control of pests* // IJCBS review paper. -2014. -Vol.1 (6).
- 88 Gurr G.M. Multi-country evidence that crop diversification promotes ecological intensification of agriculture // *Nature Plants*. -2016. -Vol.2, -P.16014.
- 89 Bale J.S., van Lenteren J.C., Bigler F. *Biological control and sustainable food production* // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. -2008. -Vol.363(1492), -P.761–776.
- 90 Paine T.D., Millar J.G., Hanks L.M., Gould J., Wang Q., Daane K., McPherson E.G. *Cost–Benefit Analysis for Biological Control Programs That Targeted Insect Pests of Eucalypts in Urban Landscapes of California* // *Journal of Economic Entomology*. -2015. -Vol.108(6), -P.2497–2504.
- 91 Follett P.A., Duan J.J. *Nontarget effects of biological control* // Springer, Boston, MA, 2000.
- 92 National Research Council. *Ecologically Based Pest Management: New Solutions for a New Century*. The National Academies Press, 1996.
- 93 *The cane toad (Bufo marinus)*. Australian Government: Department of the Environment, 2010.
- 94 Vincent C., Panneton B., Fleurat-Lessard F. *Physical Control Methods in Plant Protection* // Springer. 2001. -Vol.10, -P.24–25.
- 95 Restrepo-Osorio A., Alvarez-Lopez C., Jaramillo-Quiceno N., Fernandez-Morales P. *Agrotexiles and Crop Protection Textiles*. In: *High Performance Technical Textiles* // First Edition. Ed. Roshan Paul. -2019. Ch.10, -P.279-318.
- 96 *Alternative pest & disease controls. A “how to” guide for using least-toxic controls in the garden*. Green Gardening Program. The GardenHotline 206-633-0224. March 2007.

- 97 Sharp T., Saunders G. A model for assessing the relative humaneness of pest animal control methods. Vertebrate Pest Research Unit – NSW Department of Primary Industries. ISBN: 978-0-646-50357-8 © Commonwealth of Australia, 2008.
- 98 Ramamurthi R. Readings in Behaviour //New Age International. -1996. -P.23-33.
- 99 Jean Luc B., Philippe B. A new laser equipment designed for avian dispersal in airport environment. International bird strike committee. - Warsaw, 5-9 May 2003.
- 100 Bishop J., McKay H., Parrott D., Allan J. Review of international research literature regarding the effectiveness of auditory bird scaring techniques and potential alternatives. 2003.
- 101 Mazany T. A food and agriculture roadmap for Illinois (PDF). May 19, 2015. [learnbioscience.com/blog](http://learnbioscience.com/blog).
- 102 Genetically Altered Potato Ok'd for Crops. Lawrence Journal-World, May 6, 1995.
- 103 National Academy of Sciences. Transgenic Plants and World Agriculture. Washington: National Academy Press, 2001.
- 104 Paarlburg R. Drought Tolerant GMO Maize in Africa, Anticipating Regulatory Hurdles (PDF). International Life Sciences Institute. January 2011.
- 105 Carpenter J., Gianessi L. Herbicide tolerant soybeans: Why growers are adopting Roundup Ready varieties //AgBioForum. -1999. -Vol.2(2), -P.65–72.
- 106 About GoldenRice. [Irri.org](http://Irri.org).
- 107 King D., Dalton H., Avery M.I., Bainbridge J., Bharucha C. GMScience Review First Report: An open review of the science relevant to GM crops and food based on interests and concerns of the public, 2003.
- 108 Nicolia A., Manzo A., Veronesi F., Rosellini D. An overview of the last 10 years of genetically engineered crop safety research //Critical Reviews in Biotechnology. -2013. -Vol.34(1), -P.77–88.
- 109 Zhang C., Wohlhueter R., Zhang H. Genetically modified foods: A critical review of their promise and problems //FoodScienceandHumanWellness. - 2016. -Vol.5(3), -P.116–123.
- 110 FAO Food and Nutrition Series (1995) Information Network on Post-Harvest Operations (INPHO), F.1., Sorghum and millets in human nutrition; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome.
- 111 Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem //World Health Stat Q. -1990. -Vol.43(3), -P.139–144.
- 112 Lawrence D. Chinese develop taste for organic food: Higher cost no barrier to safer eating. BloombergNews, InternationalHeraldTribune, February 13, 2007.
- 113 Sanborn M., Kerr K.J., Sanin L.H., Cole D.C., Bassil K.L., Vakil C. Non-cancer health effects of pesticides: systematic review and implications for family doctors //Can Fam Physician. -2007. -Vol.53(10), -P.1712–20.

- 114 Bassil K.L., Vakil C., Sanborn M., Cole D.C., Kaur J.S., Kerr K.J. Cancer health effects of pesticides: systematic review //Can Fam Physician. -2007. - Vol.53(10), -P.1704–11.
- 115 Fenner-Crisp P.E. Risk-assessment and risk management: the regulatory process. In: Kreiger R, editor. Handbook of Pesticide Toxicology. 2nd Ed Academic; San Diego, 2001, -P.681–690.
- 116 Integrated pest management of major pests and diseases in eastern Europe and the Caucasus. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2018.
- 117 Integrated Pest Management (IMP) Principles. United States Environmental Protection Agency, 2012.
- 118 Bennett G.W., Owens J.M., Corrigan R.M. Truman's Scientific Guide to Pest Management Operations. Purdue University, 2010.
- 119 Welton T. Room-Temperature Ionic Liquids //Chem. Rev. -1999. - Vol.99 (8), -P.2071–2084.
- 120 Zolotareva D., Zazybin A., Rafikova K., Dembitsky V., Dauletbakov A., Yu V. Ionic liquids assisted desulfurization and denitrogenation of fuels //Vietnam J. Chem. -2019. -Vol.57(2), -P.133-163.
- 121 Bui T.T.L., Nguyen D.D., Ho S.V., Nguye B.T., Uong H.T.N. Synthesis, characterization and application of some non-halogen ionic liquids as green solvents for deep desulfurization of diesel oil //Fuel. -2017. -Vol.191, -P.54-61.
- 122 Stoimenovski J., MacFarlane D.R., Bica K., Rogers R.D. Crystalline vs. Ionic Liquid Salt Forms of Active Pharmaceutical Ingredients: A Position Paper //Pharm. Res. -2010. -Vol.27, -P.521-526.
- 123 Bica K., Rijksen C., Nieuwenhuyzen M. Phys. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid //Chem. Chem. Phys. -2010. -Vol.12, -P.2011-2017.
- 124 Zimdahl R.L. A History of Weed Science in the United States. Elsevier, 2007.
- 125 Pernak J., Niemczak M., Materna K., Żelechowski K., Marcinkowska K., Praczyk T. Synthesis, properties and evaluation of biological activity of herbicidal ionic liquids with 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)butanoate anion //RSC Adv. -2016. -Vol.6, -P.7330-7338.
- 126 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. -Vol.13(9), -P.2344.
- 127 Zabielska-Matejuk J., Stangierska A., Kot M. New Ammonium- and 1,2,4-Triazolium-Based Ionic Liquids for Wood Preservation //J. Wood Chem. Technol. -2015. -Vol.35, -P.178-192.
- 128 Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste. The review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill. December 2015.

- 129 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 //ChemBiol Drug Des. -2011. -Vol.78, -P.33–41.
- 130 Marguerre A. K., Geyer K., Mertoglu M., Hopf A., Weiler R. Aqueous agrochemical composition comprising a pesticide in suspended form, a dispersant, and an ionic liquid, WO 2014128009A1, 28.08.2014.
- 131 Legosz B., Biedziak A., Klejdysz T., Pernak J. Quaternary ammonium nonanoate-based ionic liquids as chemicals for crop protection //Eur. J. Chem. -2016. -Vol.7(2), -P.217-224.
- 132 Pernak J., Legosz B., Klejdysz T., Marcinkowska K., Rogowski J., Kurasiak-Popowska D., Stuper-Szablewska K. Ammonium bio-ionic liquids based on camelina oil as potential novel agrochemicals //RSC Advances. -2018. -Vol8(50), -P.28676–28683.
- 133 Mischko W., Hirte M., Roehrer S., Engelhardt H., Mehlmer N., Minceva M., Brück T. Modular biomanufacturing for a sustainable production of terpenoid-based insect deterrents //Green Chemistry. -2018. -Vol.20(11), -P.2637–2650.
- 134 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., et al. On the Formation of a Protic Ionic Liquid in Nature //Angew. Chem., Int. Ed. -2014. -Vol.126, -P.11762–11765.
- 135 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 Chem. -2007. -Vol.9, -P.1198–1207.
- 135 Egorova K.S., Ananikov V.P. Toxicity of Ionic Liquids: Eco(cyto)activity as Complicated, but Unavoidable Parameter for Task-Specific Optimization //ChemSusChem. -2014. -Vol.7, -P.336–360.
- 136 Ventura S.P., Gonçalves A.M., Gonçalves F., Coutinho J.A. Assessing the Toxicity on [C3mim][Tf2N] to Aquatic Organisms of Different Trophic Levels //Aquat. Toxicol. -2010. -Vol.96, -P.290–297.
- 137 Ventura S.P., Silva F.A., Gonçalves A.M., Pereira J.L., Gonçalves F., Coutinho J.A. Ecotoxicity Analysis of Cholinium-Based Ionic Liquids to *Vibrio fischeri* Marine Bacteria //Ecotoxicol. Environ. Saf. -2014. -Vol.102, -P.48–54.
- 138 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. -Vol.10, -P.8641–8651.
- 139 Yoo B., Jing B., Jones S.E., Lamberti G.A., Zhu Y., Shah J.K., Maginn E.J. Molecular Mechanisms of Ionic Liquid Cytotoxicity Probed by an Integrated Experimental and Computational Approach //Sci. Rep. -2016. -Vol.6, -P.19889.
- 140 Yoo B., Zhu Y., Maginn E.J. Molecular Mechanism of Ionic-Liquid-Induced Membrane Disruption //Morphological Changes. -2011. -Vol.5, -P.198.

141 Cromie S.R., Del Popolo M.G., Ballone P. Interaction of Room Temperature Ionic Liquid Solutions with a Cholesterol Bilayer //J. Phys. Chem. B. -2009. -Vol.113, -P.11642–11648.

142 Lee H., Kim S.M., Jeon T.J. Effects of Imidazolium-Based Ionic Liquids on the Stability and Dynamics of Gramicidin A and Lipid Bilayers at Different Salt Concentrations //J. Mol. Graphics Modell. -2015. -Vol.61, -P.53–60.

143 Ryu H., Lee H., Iwata S., Choi S., Kim M.K., Kim Y.R., Maruta S., Kim S.M., Jeon T.J. Investigation of Ion Channel Activities of Gramicidin A in the Presence of Ionic Liquids Using Model Cell Membranes //Sci. Rep. -2015. -Vol.5, -P.11935.

144 Modi N., Singh P.R., Mahendran K.R., Schulz R., Winterhalter M., Kleinekathöfer U. Probing the Transport of Ionic Liquids in Aqueous Solution through Nanopores //J. Phys. Chem. Lett. -2011. -Vol.2, -P.2331–2336.

145 Kulkarni M., Mukherjee A. Ionic Liquid Prolongs DNA Translocation through Graphene Nanopores //RSC Adv. -2016. -Vol.6, -P.46019–46029.

146 Galluzzi M., Zhang S., Mohamadi S., Vakurov A., Podestà A., Nelson A. Interaction of Imidazolium-Based Room-Temperature Ionic Liquids with DOPC Phospholipid Monolayers //Electrochemical Study. Langmuir. -2013. -Vol.29, -P.6573–6581.

147 Charan K.P., Ranjan P., Manojkumar K., Pothanagandhi N., Jha P.C., Khedkar V.M., Sivaramakrishna A., Vijayakrishna K. Evaluation of Imidazolium-Based Ionic Liquids towards Vermicidal Activity: In Vitro & In Silico Studies //RSC Adv. -2015. -Vol.5, -P.75415–75424.

148 Gendenshtein É.I., Kostin Ya.V., Balashov V.P., Oleinikov V.É. Combined action of antiarrhythmic agents //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. -1991. -Vol.111, -P.820–822.

149 Южаков С. Д. Лекарственные средства //М.: Эксмо, 2014, -704 с.

150 Wasserscheid P., Keim W. Ionic Liquids-New “Solutions” for Transition Metal Catalysis //Angew. Chem., Int. Ed. -2000. -Vol.39, -P.3772–3789.

151 Zhao D., Wu M., Kou Y., Min E. Ionic Liquids: Applications in Catalysis //Catal. Today. -2002. -Vol.74, -P.157–189.

152 Zein El Abedin S., Endres F. Electrodeposition of Metals and Semiconductors in Air- and Water-Stable Ionic Liquids //ChemPhysChem. -2006. -Vol.7, -P.58–61.

153 Fedorov M.V., Kornyshev A.A. Ionic Liquids at Electrified Interfaces //Chem. Rev. -2014. -Vol.114, -P.2978–3036.

154 Pinkert A., Marsh K.N., Pang S., Staiger M.P. Ionic Liquids and Their Interaction with Cellulose //Chem. Rev. -2009. -Vol.109, -P.6712–6728.

155 Zakrzewska M.E., Bogel-Łukasik E., Bogel-Łukasik R. Ionic Liquid-Mediated Formation of 5-Hydroxymethylfurfural – a Promising Biomass-Derived Building Block //Chem. Rev. -2011. -Vol.111, -P.397–417.

156 Goossens K., Lava K., Bielawski C.W., Binnemans K. Ionic Liquid Crystals: Versatile Materials //Chem. Rev. -2016. -Vol.116, -P.4643–4807.



157 Domínguez de María P. “Nonsolvent” Applications of Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis //Angew. Chem., Int. Ed. -2008. -Vol.47, -P.6960–6968.

158 Malhotra, S.V. Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics, and Biotechnology //Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 2010.

159 Lee S.H., Doan T.T.N., Ha S.H., Chang W.J., Koo Y.M. Influence of Ionic Liquids as Additives on Sol–Gel Immobilized Lipase //J. Mol. Catal. B: Enzym. -2007. -Vol.47, -P.129–134.

160 Kumar A., Venkatesu P. Overview of the Stability of Alpha-Chymotrypsin in Different Solvent Media //Chem. Rev. -2012. -Vol.112, -P.4283–4307.

161 Plaquevent J.C., Levillain J., Guillen F., Malhiac C., Gaumont A.C. Ionic Liquids: New Targets and Media for Alpha-Amino Acid and Peptide Chemistry //Chem. Rev. -2008. -Vol.108, -P.5035–5060.

162 Jennings V.L.K., Rayner-Brandes M.H., Bird D.J. Assessing chemical toxicity with the bioluminescent photobacterium (*Vibrio fischeri*): A comparison of three commercial systems //Water Research. -2001. -Vol.35, -P.3448–3456.

163 Kubinyi H. QSAR: Hansch analysis and related approaches, VCH, Weinheim. 1993.

164 Netzeva T.I., Worth A., Aldenberg T., Benigni R., Cronin M.T.D., Gramatica P., Jaworska J.S., Kahn S., Klopman G., Marchant C.A., et al. Current status of methods for defining the applicability domain of (quantitative) structure-activity relationships. The report and recommendations of ECVAM Workshop 52. Alternatives to Laboratory Animals: ATLA -2005. -Vol.33, -P.155–173.

165 Moraiscardoso L.D., Pinheiro S.S., Martino H.S.D., and Pinheiro-Sant H.M.A., “Sorghum (*Sorghum bicolor* L.): nutrients, bioactive compounds, and potential impact on human health,” //Critical Reviews in Food Science and Nutrition. -2015. -Vol.57, -P.372–390.

166 Rao S., Reddy V., Nagaraj N., Upadhyaya H. Genetics, genomics and breeding of Sorghum //CRC Press, FL. -2014. -P.1-27.

167 Bellmer I., Huhnke D., Whiteley L., Godsey R. The untapped potential of sweet sorghum as a bioenergy feedstock //Biofuels. -2010. -Vol.1, -P.63–573.

168 Zegada-Lizarazu W., Monti A. A review on field management practices //Biomass and Bioenergy. -2012. -Vol.40, -P.1-12.

169 Prasad S. et al. Identification of Sweet Sorghum Accessions Possessing Multiple Resistance to Shoot Fly (*Atherigona soccata* Rondani) and Spotted Stem Borer (*Chilopartellus swinhoe*) //Sugar Tech. -2015. -Vol.17, -P.173-180.

170 FAO Food and Nutrition Series Information Network on Post-Harvest Operations (INPHO), F.1., Sorghum and millets in human nutrition; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome, 1995.

171 Jambunathan R., Subramanian V. Grain quality and utilization of sorghum and pearl millet. In Biotechnology in tropical crop improvement. Proceedings of the International Biotechnology Workshop, 1987, -P.12–15.

172 Hubbard E., Hall H., Earle R. Composition of the component parts of the sorghum kernel //Cereal Chemistry. -1950. -Vol.27, -P.415–420.

173 Vargas-Solórzano J.W., Carvalho C.W.P., Takeiti C.Y., Ascheri J.L.R., and Queiroz V.A.V. Physicochemical properties of expanded extrudates from colored sorghum genotypes // *Food Research International*. -2014. -Vol.55, -P.37–44.

174 Ten A., Zazybin A., Zolotareva D., Dauletbakov A., Rafikova K., Yu V., Giner B. Ionic Liquids in Agrochemistry // *Current Organic Chemistry*. -2020. -Vol.24, -P.1181-1195.

175 Akinfemi A., Adu O.A., and Doherty F. Conversion of sorghum stover into animal feed with white-rot fungi: *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus pulmonarius* // *African Journal of Biotechnology*. -2010. -Vol.11, -P.1706–1712.

176 Willian Rodrigues Macedo, Diego Kitahara Araújo, Valdinei Moreira Santos, Paulo Roberto de Camargo e Castro, Gisele Machado Fernandes. Plant growth regulators on sweet sorghum: physiological and nutritional value analysis // *Comunicata Scientiae*. -2017. -Vol.8, -P.170-175.

177 Giner B., Mergenbayeva S., Lomba L., Rafikova K., Dauletbakov A., Belyankova Y., Seilkhanov T., Zazybin A. Synthesis and Ecotoxicological Studies of Ionic Compounds Based on Tolperisone, Diphenhydramine and Trimecaine // *ChemistrySelect*. -2020. -Vol.5, -P.12823-12828.

178 Shmaraev E., Yarchuk Y., Yakushevskiy S. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu kolleksiionnykh obraztsov kukuruzy, sorgo i krupyanykh kul'tur (proso, grechikha, ris) [Guidelines for the study of collection samples of corn, sorghum and cereal crops (millet, buckwheat, rice)]. Saint-Petersburg, 1968. – 51 p.

179 Yakushevsky S Wide Unified CMEA Classifier and CMEA International Classifier of cultivated species of the genus *Sorghum* Moench. 3. Brown D. Methods of research and accounting of vegetation. Moscow, 1997. -P.233-242.

180 Anapiyayev B. Kultura mikrospor i gaploidnaya biotekhnologiya pshenitsy [The microspores culture and haploid biotechnology of wheat]. Almaty, 2001, - 220 p.

181 Hayes' Principles and Methods of Toxicology – 6<sup>th</sup> edition, 2014.

182 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012.

183 Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development - 2nd ed.

184 Поветкин С.В., Филиппенко Н.Г. Алгоритмы статистического анализа в медицине. Курск: КГМУ, 2003, - 13 с.

185 Peng Y., Song G. Simultaneous Microwave and Ultrasound Irradiation: A Rapid Synthesis of Hydrazides // *Green Chem*. -2001. -Vol.3, -P.302-304.

186 Cravotto G., Cintas P. The Combined Use of Microwaves and Ultrasound: Improved Tools in Process Chemistry and Organic Synthesis // *Chem. Eur. J*. -2007. -Vol.13, -P.1902-1909.

187 Martina K., Tagliapietra S., Bargre A., Cravotto G. Combined Microwaves/Ultrasound, a Hybrid Technology. *Top. Curr Chem*. -2016. -Vol.10, -P.374-379.

- 188 Leonellia C., Mason T.J. Microwave and Ultrasonic Processing: Now a Realistic Option for Industry //Chem. Eng. Process. -2010. -Vol.49, -P.885-900.
- 189 Zbancioc G., Zbancioc A.M., Mangalagiu I.I. Ultrasound and Microwave Assisted Synthesis of Dihydroxyacetophenone Derivatives with or without 1,2-Diazine Skeleton. Ultrason //Sonochem. -2014. -Vol.21, -P.802-811.
- 190 Ragaini V., Pirola C., Borrelli S., Ferrari C., Longo I. Simultaneous Ultrasounds and Microwave New Reactor: Detailed Description and Energetic Considerations. Ultrasonics //Sonochem. -2012. -Vol.19, -P.872-876.
- 191 Kappe O. Angew. Chem. -2004. -Vol.116, -P.6408-6443.
- 192 Perreux L., Loupy A. Tetrahedron. -2001. -Vol.57, -P.9199-9223.
- 193 Suslick K.S., Crum L.A. in Encyclopedia of Acoustics (Ed.: M. J. Crocker), Wiley, New York, 1997. -P.271-282.
- 194 Cravotto G., Cintas P. Chem. Soc. Rev. -2006. -Vol.35, -P.180-196.
- 195 Chen C.G., Hong P.J., Dai S.H., Kan J.D. Chem. Soc. Faraday Trans. - 1995. -Vol.91, -P.1179-1180.
- 196 Onorati F., and Mecozzi M. Effects of two diluents in the Microtox® toxicity bioassay with marine sediments //Chemosphere. -2004. -Vol.54, -P.679-687.
- 197 Mutalib M.I.A., Ghanem O.B. Ecotoxicity of Ionic Liquids Towards *Vibrio fischeri*: Experimental and QSAR Studies. In Progress and Developments in Ionic Liquids. InTech. 2017.
- 198 García J.I., Pires E., Aldea L., Lomba L., Perales E., Giner B. Ecotoxicity studies of glycerolethers in *Vibrio fischeri*: checking the environmental impact of glycerol-derived solvents //Green Chemistry. - 2015. -Vol.17, -P.4326-4333.
- 199 Bubalo M.C., Radošević K., Redovniković I.R., Slivac I., Srček V.G. Toxicity mechanisms of ionic liquids //Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju. - 2017. -Vol.68, -P.171-179.
- 200 Passino D.R.M., Smith S.B. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in great lakes fish //Environmental Toxicology and Chemistry. -1987. -Vol.6, -P.901-907.
- 201 Das R.N., Roy K., Popelier P.L.A. Interspecies quantitative structure-toxicity-toxicity (QSTTR) relationship modeling of ionic liquids. Toxicity of ionic liquids to *V. fischeri*, *D. magna* and *S. vacuolatus* //Ecotoxicology and Environmental Safety. -2015. -Vol.122, -P.497-520.
- 202 Roy K., Das R.N., Popelier P.L.A. Predictive QSAR modelling of algal toxicity of ionic liquids and its interspecies correlation with *Daphnia* toxicity //Environmental Science and Pollution Research. -2015. -Vol.22, -P.6634-6641.
- 203 Grzonkowska M., Sosnowska A., Barycki M., Rybinska A., Puzyn T. How the structure of ionic liquid affects its toxicity to *Vibrio fischeri* //Chemosphere. -2016. -Vol.159, -P.199-207.
- 204 Hawkins D.M., Basak S.C., Mills D. Assessing model fit by cross-validation //Journal of Chemical Information and Computer Sciences. -2003. -P.579-586.

205 Reuschenbach P., Silvani M., Dammann M., Warnecke D., Knacker T. ECOSAR model performance with a large test set of industrial chemicals //Chemosphere. -2008. -Vol.71, -P.1986–1995.

206 Katritzky A.R., Slavov S.H., Stoyanova-Slavova I.S., Kahn I., Karelson M. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) modeling of EC 50 of aquatic toxicities for daphnia magna //Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues. -2009. -Vol.72, -P.1181–1190.

207 Zazybin A., Yu V., Anapiyayev B. et al. “Plant growthstimulator,” Patent No. RK 2018/0722.2, 2019.

208 Paul B. Timotiwu, Eko Pramono, Agustiansyah, Ni Wayan Ayung Surya Asih Effect of Storage Periods on Physical Quality and Seed Vigor of Four Varieties of Sorghum (Sorghum Bicolor [L.] Moench) //Research in Agriculture. - 2017. -Vol.2, -P.29-40.

209 Ponnusamy B., Aloka K., Johannes Van Staden. Analysis of the effect of plant growth regulators and organic elicitors on antibacterial activity of *Eucomis autumnalis* and *Drimia robusta* ex vitro-grown biomass //Plant Growth Regulation. -2018. -Vol.85, -P.143-151.