

УДК 547-31/-39

СИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТАЛЕЙ В ТОПЛИВНЫХ КОМПОЗИЦИЯХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТАХ

© 2023 г. В. Б. Вольева*, М. Н. Овсянникова, Т. В. Похолок, А. В. Рыжакова

ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

*e-mail: violetta.voleva@gmail.com

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 11.07.2022 г.

Синергический эффект циклических кеталей в композициях с низшими спиртами впервые обнаружен при исследовании октанповышающего действия добавок кеталей к спиртосодержащим бензинам. Использование модельных реакций окисления кеталей и их структурных аналогов – бенздиоксоланов – в протонодонорных средах позволило связать механизм синергического эффекта с образованием комплексов кеталь-спирт со свойствами поверхностно-активных веществ, формирующих вокруг себя гидратированные надмолекулярные структуры. Внутри них более эффективно, чем в объемной среде, происходит деактивация горячих топливных радикалов с переводом с взрывного режима горения в стационарный. Подобный структурирующий эффект имеет общее значение для функционирования кеталей в гидрофобно-гидрофильных средах, в том числе в живых биологических системах. Такой вывод подтверждает исследование активности циклических кеталей в составе антибактериальных агентов в композициях со спиртами и с карбоновыми кислотами.

Ключевые слова: синергический эффект, циклические кетали, спирты, карбоновые кислоты, антибактериальная активность, молекулярные комплексы, поверхностно-активные вещества, гидрофобно-гидрофильные системы

DOI: 10.31857/S0514749223060125, **EDN:** FBVJWR

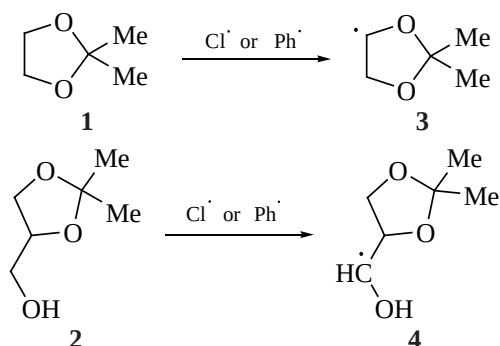
Циклические кетали (ЦК) – продукты конденсации вицинальных диолов с низшими карбонильными соединениями, включая хорошо известный золькеталь (2,2-диметил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан), постоянно привлекают внимание в связи с расширяющимися возможностями их практического применения.

ЦК нетоксичны, экономически доступны, совместимы как с гидрофильными, так и с гидрофобными средами, от лекарственных форм [1] до топливных композиций [2]. В спиртосодержащих бензинах ЦК улучшают октановые характеристики, стабилизируют фазовое состояние склонного к обводнению топлива.

При исследовании механизма антидетонантного действия ЦК обнаружено, что они обладают антирадикальной активностью. В модельных реакциях ЦК **1**, **2** с радикалами $\text{Cl}^\cdot$ и $\text{Ph}^\cdot$ методом ЭПР зарегистрировано образование радикальных частиц, спектральные параметры которых соответствуют углерод-центрированным радикалам **3**, **4**, что согласуется с антидетонантной активностью ЦК (схема 1) [3].

Наибольший октанповышающий эффект достигается при использовании ЦК в паре с низшими спиртами, главным образом, с этанолом. При участии спирта как протонодонора происходит образование комплексов с акцептированием прото-

Схема 1



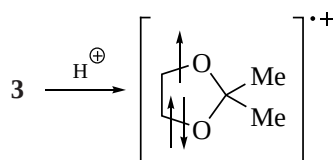
на гидроксильной группы дикислородным циклом ЦК. Окисление протонированных ЦК приводит к более стабильным циклическим катион-радикалам (схема 2).

Идентифицировать такие частицы оказалось возможным с привлечением структурных аналогов ЦК, 3,6-ди-*трет*-бутил-бенздиоксоланов, при окислении которых в протонной среде генерируются достаточно стабильные для ЭПР-регистрации катион-радикалы [4].

Молекулярные комплексы, образующиеся при взаимодействии ЦК с органическими протонодонорами, обладают свойствами ПАВ, способных к формированию гидратированных надмолекулярных структур. Внутри таких структур процессы развиваются иначе, чем в объемной среде. Этим, по-видимому, объясняется синергизм пары ЦК-спирт, наблюдаемый в спиртосодержащих бензинах [2].

Синергический эффект может иметь общее значение для функционирования ЦК в гидрофобно-гидрофильных средах, в том числе, в живых биологических системах. Такое предположение подтверждено на биологической модели при сравнительном исследовании антибактериальной активности (АБА) композиций ЦК с органическими протонодонорами – алифатическими спиртами и карбоновыми кислотами, и АБА индивидуальных спиртов и кислот.

Схема 2



Алифатические спирты обладают свойствами ПАВ с поплавковой структурой – гидрофобным алкильным поплавком и гидрофильным якорем – ОН-группой. Такая структура – один из факторов АБА [5], позволяющих прогнозировать для спиртов высокую вероятность АБА, уровень которой должен зависеть от гидрофобно-гидрофильного баланса. Это подтверждено экспериментально.

В качестве характеристики АБА использована площадь стерильной зоны, образующейся на засеянном микроорганизмами питательном агаровом газоне при дозированном нанесении на него испытуемого агента по стандартной методике [6]. В ряду протестированных спиртов неактивными оказались третичные спирты – *трет*-бутиловый и *трет*-амиловый – и неожиданным образом – безводный этанол, что, по-видимому, указывает на важную роль гидратированных структур в поведении органических протонодоноров в биологических средах. В табл. 1 сопоставлены данные АБА для индивидуальных спиртов и их эквимольных композиций с золькеталем. Следует отметить, что золькеталь не обладает собственной АБА, что показано ранее [7].

Во всех случаях наблюдается значительный рост АБА в композициях, а для неактивных третичных спиртов можно констатировать появление АБА с участием ЦК. Увеличение АБА превышает аддитивную величину от АБА компонентов пары спирт-кеталь, что свидетельствует о синергическом эффекте.

Появление АБА индивидуально неактивных соединений, инициированное действием ЦК, представляет особый интерес. В ряду карбоновых кислот таким примером является появление АБА

Таблица 1. Антибактериальная активность спиртов и их композиций с золькеталем

Спирт	Площадь стерильной зоны, мм ²	
	индивидуальный спирт	спирт + золькеталь
C ₂ H ₅ ОН, 96%, ректиф.	15	201
C ₂ H ₅ ОН, сухой	0	133
MeCH ₂ CH ₂ ОН	110	200
MeCH(ОН)CH ₂ ОН	154	252
Me(CH ₂) ₂ CH ₂ ОН	314	380
Me ₂ CHCH ₂ ОН	153	314
Me ₃ СОН	0	200
MeCH ₂ СMe ₂ ОН	0	176
Me(CH ₂) ₆ CH ₂ ОН	314	630
Me(CH ₂) ₈ CH ₂ ОН	300	532
(CH ₂) ₅ СНОН	228	530

в комплексе ЦК со стеариновой кислотой, которая индивидуально неактивна вследствие гидрофобно-гидрофильного дисбаланса с превалированием гидрофобности длинноцепочечного алкильного фрагмента C₁₇H₃₅. Кеталь в паре со стеариновой кислотой изменяет баланс, обеспечивая появление АБА.

Таким образом, использование ЦК в создании лекарственных форм [1] помимо транспортных

функций, биосовместимости может дополнительно вносить ранее не исследованный эффект АБА. Об этом свидетельствует АБА пары золькеталь с β-(4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутил)фенилпропионовой кислотой, известной как Фенозан-кислота (ФК) популярным фенольным антиоксидантом биомедицинского назначения. Собственно ФК не обладает АБА. На ее основе создан ряд гибридных соединений со структурой поплавков – кватерни-

Таблица 2. Антибактериальная активность кислот и их композиций с золькеталем

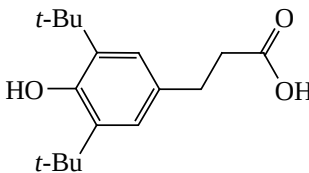
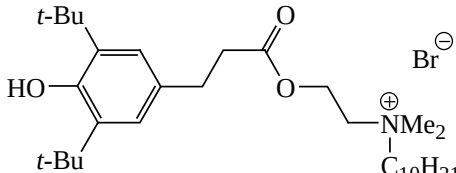
Антибактериальный агент	Площадь стерильной зоны, мм ²
Стеариновая кислота, C ₁₇ H ₃₅ COOH	0
Стеариновая кислота + золькеталь	79
Фенозан-кислота, 	0
ИХФАН-10, 	88
Фенозан-кислота + золькеталь	80

Таблица 3. Антибактериальная активность аминокислот и иминодиуксусной кислот и их композиций с золькеталем

Антибактериальный агент	Площадь стерильной зоны, мм ²	
	индивидуальная кислота	кислота + золькеталь
H ₂ NCH ₂ COOH	4	78
HOCH ₂ NHCH ₂ COOH	64	114

Таблица 4. Антибактериальная активность гликолей и их композиций с золькеталем

Антибактериальный агент	Площадь стерильной зоны, мм ²	
	индивидуальный гликоль	гликоль + золькеталь
Этиленгликоль	52	154
Тетраэтиленгликоль	154	380
Пентаэтиленгликоль	0	115

зованные холиновые эфиры (ИХФАНЫ) [8]. Для них известны различные лекарственные функции, в том числе зарегистрирована АБА, детально исследованная на клеточном уровне методом электронной микроскопии [9]. Близкий к этим соединениям уровень АБА достигнут более простым альтернативным способом – использованием ФК в паре с золькеталем (табл. 2).

Помимо поплавокых соединений АБА обладают спирты и кислоты с хелатообразующими функциями. Однако действие этого эффектора активности ограничивают сильные внутримолекулярные взаимодействия. Так, индивидуальная аминокислота неактивна вследствие внутримолекулярного образования цвиттер-иона (табл. 3). В паре с ЦК кислотный протон конкурентно акцептируется дикислородным циклом, вызывая появление АБА.

Аналогичный стимулирующий АБА эффект наблюдается в ряду гликолей, в том числе олигомерных ПЭГ, способных к образованию сложных многолигандных комплексов (табл. 4).

В работе использованы коммерчески доступные соединения ACROS organics. В качестве тест-организма была использована культура *Staphylococcus albus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная активность циклических кеталей в композициях со спиртами и карбоновыми

кислотами значительно превышает суммарную активность индивидуальных компонентов композиций. Синергический эффект комплексов кеталей с органическими протонодонорами получил экспериментальное подтверждение на биологической модели. Анализ совокупности полученных результатов свидетельствует в пользу единого механизма синергического действия кеталей в гидрофобно-гидрофильных системах.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вольева Виолетта Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7034-7486>

Овсянникова Маргарита Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6263-4031>

Похолок Татьяна Васильевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1654-9607>

Рыжакова Анастасия Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5063-0065>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fraatz K., Mertin D., Heep I. Пат. 1608335 (2007). EP.
2. Варфоломеев С.Д., Никифоров Г.А., Вольева В.Б., Макаров Г.Г. Трусев Л.И. Пат. 2365617 (2009). РФ.
3. Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Похолок Т.В., Давыдов Е.Я. *ЖОрХ*. 2013, 49, 458–461. [Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S.,

- Komissarova N.L., Malkova A.V., Pokholok T.V., Davydov E.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 446–449.] doi 10.1134/S1070428013030226
4. Варфоломеев С.Д., Вольева В.Б., Комиссарова Н.Л., Курковская Л.Н., Малкова А.В., Овсянникова М.Н., Гумеров Ф.М., Усманов Р.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, 68, 717–724. [Varfolomeev S.D., Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Kurkovskaya L.N., Malkova A.V., Ovsyannikova M.N., Gumerov F.M., Usmanov R.A. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, 68, 717–724.] doi 10.1007/s11172-019-2478-3
5. Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Комиссарова Н.Л., Рыжакова А.В. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 188–193. [Vol'eva V.B., Ovsyannikova M.N., Ryzhakova A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 160–164.] doi 10.31857/S051474922102004X
6. Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, 50, 29–32. [Vol'eva V.B., Ovsyannikova M.N., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 306–309.] doi 10.30906/0023-1134-2016-50-5-29-32
7. Овсянникова М.Н., Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Курковская Л.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, 47, 18–21. [Ovsyannikova M.N., Vol'eva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V., Kurkovskaya L.N. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 142–145.] doi 10.1007/s11094-013-0913-6
8. Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Ovsyannikova M.N., Domnina N.S., Malkova A.V. *Antioxidants in Systems of Varying. Complexity Chemical, Biochemical, and Biological Aspects*. Eds. L.N. Shishkina, A.N. Goloshchapov, L.I. Weisfeld. Toronto: Apple Academic Press Inc. **2020**, 3–40.
9. Константинова Н.Д., Диденко Л.В., Шустрова Н.М., Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л. *Сборник тезисов «XX Российской Конференции по электронной микроскопии»*. Черноголовка. **2004**, 236.

Synergistic Effects of Cyclic Ketals in Fuel Compositions and Antibacterial Agents

V. B. Vol'eva*, M. N. Ovsyannikova, T. V. Pokholok, and A. V. Ryzhakova

*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia*

**e-mail: violetta.voleva@gmail.com*

Received June 30, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 11, 2022

The synergistic effect of cyclic ketals in compositions with lower alcohols was first discovered in the study of the octane-raising effect of ketals additives to alcohol-containing gasolines. The use of model oxidation reactions of ketals and their structural analogs, benzodioxolanes, in proton-donor media made it possible to associate the mechanism of the synergistic effect with the formation of ketal-alcohol complexes with the properties of surfactants that form hydrated supramolecular structures around them. Inside them, more efficiently than in a bulk medium, hot fuel radicals are deactivated with a transfer from an explosive combustion mode to a stationary one. Such a structuring effect is of general importance for the functioning of ketals in hydrophobic-hydrophilic systems, including biological media. This conclusion is confirmed by the study of cyclic ketals activity in compositions with alcohols and carboxylic acids as antibacterial agents.

Keywords: synergistic effect, cyclic ketals, alcohols, carboxylic acids, antibacterial activity, molecular complexes, surfactants, hydrophobic-hydrophilic systems