

## Синтез та антимікробна активність водонерозчинних іонних рідин з катіоном 1-алкіл-3-метилімідазолію

Д.М. Година\*, Л.О. Метелиця, В.І. Пархоменко, С.П. Рогальський

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

**Резюме.** Синтезовано водонерозчинні іонні рідини, які містять катіони 1-алкіл-3-метилімідазолію з довжиною алкільного радикала  $C_6$ ,  $C_8$ ,  $C_{12}$  і  $C_{16}$  та аніон тетрафтороборат. Досліджено антимікробну активність отриманих сполук проти тест-культур *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231) і клінічних ізолятів *Candida albicans*, *Candida glabrata* та *Candida krusei*. Встановлено, що в концентрації 1,0 % найвищу активність проти бактерій і грибів проявляє 1-додecil-3-метилімідазолій тетрафтороборат, у той час як сіль з катіоном 1-гексил-3-метилімідазолію не виявила антимікробної активності. Селективну антифунгальну активність проявила іонна рідина з катіоном 3-метил-1-октилімідазолію.

**Ключові слова:** іонні рідини, 1-алкіл-3-метилімідазолій тетрафтороборат, біоциди, антимікробна активність.

**Вступ.** До іонних рідин (ІР) відносять легкоплавкі або рідкі сольові сполуки, які включають об'ємні органічні катіони, такі як 1,3-діалкілімідазолій, N-алкілпіридиній, тетраалкілфосфоній та ін., а також різноманітні аніони. Завдяки поєднанню таких унікальних властивостей, як відсутність леткості, негорючість, висока полярність і термічна стійкість, ІР знаходять широке застосування як альтернативні малотоксичні розчинники в органічному синтезі [1], полімерній хімії [2] та ферментативному каталізі [3], а також як засоби доставки лікарських препаратів [4]. Значна кількість публікацій присвячена дослідженню ІР на основі катіону 1,3-діалкілімідазолію як нових біоцидів, що мають широкий спектр антимікробної активності проти грам-позитивних і грам-негативних бактерій, грибів, водоростей, а також біоплівки [5–13]. Антимікробні властивості таких сполук пояснюють здатністю пози-

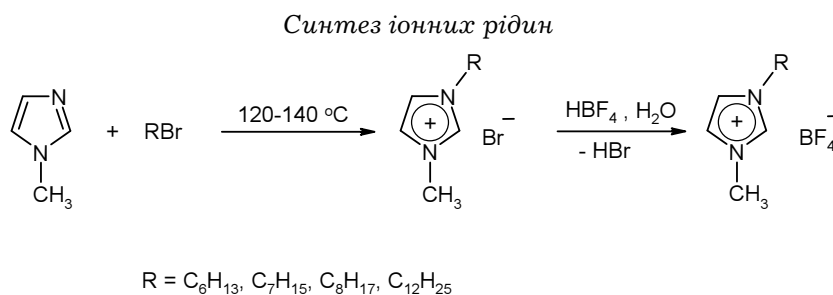
тивно заряджених імідазолієвих катіонів проникати крізь клітинні мембрани мікроорганізмів із наступним їх руйнуванням, цьому також сприяє наявність вуглеводневих замісників [9, 10].

Солі 1,3-діалкілімідазолію відносять до перспективних дезінфектантів, ефективних проти мультирезистентних мікроорганізмів, які можуть знайти широке застосування в медичних і громадських установах. Слід зазначити, що більшість досліджень антимікробної активності ІР стосується водорозчинних сполук, зокрема хлоридів та бромідів 1-алкіл-3-метилімідазолію [5, 6, 8]. У той же час водонерозчинні ІР становлять значний інтерес як біоцидні домішки до різноманітних полімерних матеріалів і захисних покриттів із високою стійкістю до вимивання, що надзвичайно важливо з точки зору зменшення їх потенційної токсичності по відношенню до організму людини та навколишнього середовища [8–10]. Відомо, що обмін галогенід-іонів у солях 1,3-діалкілімідазолію на фторовмісні аніони, такі як тетрафтороборат, гексафторофосфат, біс(трифторометилсульфоніл)імід, дає можливість отримувати водонерозчинні ІР [14, 15]. Однак у літературі прак-

\* Corresponding author.

Tel.: +38044-2967152

E-mail address: dianahodyna@gmail.com



тично відсутні дані стосовно антимікробних властивостей таких сполук.

Мета роботи — синтез та встановлення антимікробної активності водонерозчинних іонних рідин — тетрафтороборатів 1-алкіл-3-метилімідазолію з різною довжиною алкільного радикала.

**Матеріали і методи.** Для синтезу ІР було використано такі реактиви і розчинники: 1-метилімідазол, 1-бромогексан, 1-бромоктан, 1-бромододекан, 1-бромогексадекан (Sigma-Aldrich), тетрафтороборна кислота (50%-й водний розчин), гексан, етилацетат, метиленхлорид, сульфат натрію («Сінбіас», Україна).

Отримані продукти аналізували методом ЯМР-спектроскопії на приладі «Varian VXR-300».

Синтезували ІР з використанням методів, описаних раніше [16, 17] (схема 1).

**1-Гексил-3-метилімідазолій тетрафтороборат (ГМІМ- $BF_4$ ) — 1.**

Суміш 5 г (0,06 моль) 1-метилімідазолу і 10,8 г (0,065 моль) 1-бромогексану нагрівали при перемішуванні до 120 °С упродовж 2 год. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури отриману в'язку рідину 1-гексил-3-метилімідазолій бромід промивали етилацетатом (3x50 мл) для видалення вихідних реагентів, що не вступили в реакцію. Залишки розчинника видаляли у вакуумі 15 мбар при 70 °С упродовж 6 год.

10 г (0,04 моль) 1-гексил-3-метилімідазолій броміду розчиняли в 30 мл води і додавали при перемішуванні 10 мл 50%-го розчину тетрафтороборної кислоти. Утворений водонерозчинний шар іонної рідини екстрагували метиленхлоридом (2x50 мл), промивали водою до нейтрального середовища та сушили над сульфатом натрію. Метиленхлорид відганяли за нормальних умов, залишки розчинника видаляли

у вакуумі 15 мбар при 70 °С упродовж 8 год. Отримували сполуку ГМІМ- $BF_4$  у вигляді рухливої рідини світло-коричневого кольору.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $D_6$ ):  $\delta=0,86$  (т, 3H,  $CH_3$ ), 1,27 (м, 6H,  $CH_3(CH_2)_3$ ), 1,78 (м, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 3,85 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 4,15 (т, 2H,  $NCH_2$ ), 7,68 (д, 1H, C(2)H), 7,75 (д, 1H, C(3)H), 9,07 (с, 1H, C(1)H).

$^{19}F$  ЯМР (188 МГц, ДМСО- $D_6$ ):  $\delta=-147,3$ .

**1-Октил-3-метилімідазолій тетрафтороборат (ОМІМ- $BF_4$ ) — 2.**

Суміш 5 г (0,06 моль) 1-метилімідазолу і 12,5 г (0,065 моль) 1-бромоктану перемішували 2 год при 120–140 °С. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури отриману в'язку рідину 3-метил-1-октил-імідазолій бромід промивали сумішшю етилацетат-гексан (1:2) (3x50 мл) та видаляли залишки розчинників у вакуумі 15 мбар при 70 °С упродовж 6 год.

10 г (0,036 моль) 3-метил-1-октил-імідазолій броміду розчиняли в 50 мл води і додавали при перемішуванні 10 мл водного розчину тетрафтороборної кислоти. Утворений водонерозчинний шар екстрагували метиленхлоридом (2x50 мл), промивали розчин водою та сушили над сульфатом натрію. Метиленхлорид відганяли, залишки розчинника видаляли у вакуумі 15 мбар при 70 °С упродовж 8 год. Отримували в'язку рідину світло-коричневого кольору.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $D_6$ ):  $\delta=0,85$  (т, 3H,  $CH_3$ ), 1,25 (м, 10H,  $CH_3(CH_2)_5$ ), 1,78 (м, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 3,85 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 4,17 (т, 2H,  $NCH_2$ ), 7,67 (д, 1H, C(2)H), 7,74 (д, 1H, C(3)H), 9,06 (с, 1H, C(1)H).

$^{19}F$  ЯМР (188 МГц, ДМСО- $D_6$ ):  $\delta=-148,8$ .

**1-Додецил-3-метилімідазолій тетрафтороборат (ДМІМ- $BF_4$ ) — 3.**

Суміш 1-метилімідазолу (5 г, 0,06 моль) і

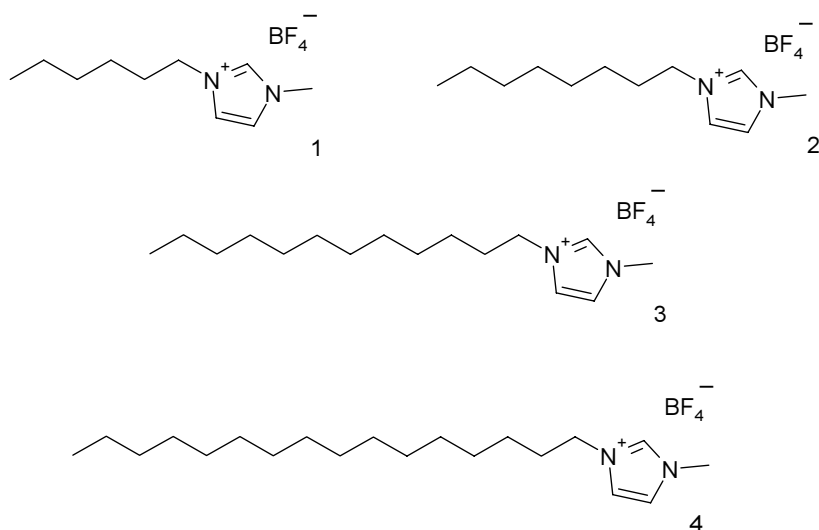


Рис. 1. Структурні формули досліджуваних іонних рідин.

1-бромододекану (12,2 г, 0,065 моль) перемішували 2 год при 120–140 °С. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури отриману в'язку рідину 1-додецил-3-метилімідазолій бромід промивали гексаном (3х50 мл) та видаляли залишки розчинника у вакуумі 15 мбар і температурі 70 °С упродовж 6 год.

10 г (0,03 моль) 1-додецил-3-метилімідазолій броміду розчиняли в 100 мл води й додавали при перемішуванні 10 мл розчину тетрафтороборатної кислоти. Утворений водонерозчинний продукт у вигляді світло-коричневого масла екстрагували метиленхлоридом (2х50 мл), промивали розчин водою і сушили над сульфатом натрію. Метиленхлорид відганяли за нормальних умов, залишки розчинника видаляли у вакуумі 15 мбар при 70 °С упродовж 8 год. Отримували іонну рідину ДМІМ-BF<sub>4</sub> у вигляді легкоплавкої речовини світло-коричневого кольору з температурою плавлення 27–28 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>): δ=0,84 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (м, 18H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 1,8 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,85 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,15 (т, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7,68 (д, 1H, C(2)H), 7,75 (д, 1H, C(3)H), 9,09 (с, 1H, C(1)H).

<sup>19</sup>F ЯМР (188 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>): δ=-148,2.

1-Гексадецил-3-метилімідазолій тетрафтороборат (ГДМІМ-BF<sub>4</sub>) — 4.

Суміш 1-метилімідазолу (5 г, 0,06 моль) і 1-бромогексадекану (19,8 г, 0,065 моль) перемішували 2 год при температурі 140 °С. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури отримували твердий продукт

1-додецил-3-метилімідазолій бромід, який очищували перекристалізацією з гексану.

10 г (0,025 моль) 1-гексадецил-3-метилімідазолій броміду розчиняли в 100 мл води та додавали при перемішуванні 10 мл розчину тетрафтороборатної кислоти. Отриманий продукт у вигляді білого осаду відфільтровували, розчиняли в 70 мл метиленхлориду, промивали розчин водою і сушили над сульфатом натрію. Метиленхлорид відганяли за нормальних умов, залишки розчинника видаляли у вакуумі 15 мбар при 70 °С упродовж 8 год. Отримували іонну рідину ГДМІМ-BF<sub>4</sub> у вигляді твердої речовини білого кольору з температурою плавлення 55–56 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>): δ=0,85 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,24 (м, 26H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>), 1,77 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,84 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,14 (т, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7,69 (д, 1H, C(2)H), 7,76 (д, 1H, C(3)H), 9,08 (с, 1H, C(1)H).

<sup>19</sup>F ЯМР (188 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>): δ=-151,4.

Структурні формули синтезованих іонних рідин представлено на рис. 1.

Антимікробну активність синтезованих сполук визначали проти грам-позитивного штаму *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), грам-негативних штамів *Escherichia coli* (ATCC-25922) та *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), а також проти гриба *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231), клінічних ізолятів грибів *Candida albicans*, *Candida glabrata* і *Candida krusei*.

Усі сполуки досліджували в концентраціях 1,0 та 0,1 % (розчиняли в диметилсульфоксиді)

Таблиця 1

Антимікробна активність ІР за діаметрами зон затримки росту мікробних культур (мм)

ІР	Конц., %	Мікробні культури						
		<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>St. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	Клінічні ізоляти		
						<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
1	1,0	0*	0	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0	0	0
2	1,0	0	0	0	30	10	>40	>45
	0,1	0	0	0	12	0	15	28
3	1,0	22	30	32	30	28	30	>50
	0,1	10	21	11	16	22	14	20
4	1,0	12	8	10	18	10	15	22
	0,1	10	0	9	13	9	10	17

Примітка. 0\* — сполука не активна.

дискодифузійним методом на твердому поживному середовищі Мюллера-Хінтона для бактерій та Сабуро для грибів [18]. Мікробне навантаження становило  $1 \cdot 10^5$  колонієутворювальних одиниць в 1 мл (КУО/мл) культуральної рідини і контролювалося за оптичним стандартом мутності (ОСО 42-28-85-01 П). Досліджувані сполуки наносили на стандартні паперові диски в об'ємі 0,02 мл. Інокулянт наносили на чашки Петрі в об'ємі 0,2 мл. Інкубацію проводили протягом 18 год при 37 °С. Антимікробну активність визначали за діаметрами зон затримки росту мікроорганізмів у міліметрах.

**Результати й обговорення.** Результати дослідження антимікробної активності іонних рідин представлено в табл. 1.

Дані, подані в табл. 1, свідчать, що найбільшу антимікробну активність виявила ІР 3 з довжиною алкільного радикала  $C_{12}$ . За діаметрами зон затримки росту культур антибактеріальна та антифунгальна активність ІР 3 становила в середньому 30 мм для концентрації 1 %. При зниженні концентрації сполуки до 0,1 % її біологічна активність залишалась достатньо високою — зони затримки росту становили 11-22 мм (табл. 1).

Збільшення довжини алкільного замісника до  $C_{16}$  (ІР 4) не приводило до посилення антимікробної активності в порівнянні з ІР 3. Антибактеріальну активність ІР 4 було зареєстровано в межах 8-12 мм за діаметрами зон затримки росту культур, фунгістатична активність у середньому дорівнювала 17 мм.

Для іонної рідини з радикалом  $C_8$  (ІР 2) зареєстровано лише фунгістатичну активність. Сполука ІР 1 з алкільним замісником  $C_6$  не ви-

явила активності проти бактерій і грибів в умовах експерименту (табл. 1).

У цілому отримані дані добре узгоджуються з літературними з точки зору кореляції будови катіона 1-алкіл-3-метилімідазолію водорозчинних іонних рідин та їх антимікробної активності [5, 6, 8]. Зокрема, встановлено, що в ряду досліджених ІР сполука з найкоротшим аліфатичним радикалом 1-октил-3-метилімідазолій бромід має незначну антимікробну й антифунгальну активність [5]. Солі імідазолію з довжиною алкільного замісника  $C_{10}$  проявляють високу біологічну активність проти грам-позитивних мікроорганізмів, а гомологи  $C_{12}$  та  $C_{14}$  активні і проти грам-негативних бактерій. Слід зазначити, що лише для сполук із замісниками  $C_{12}$  та  $C_{14}$  було встановлено активність проти грибів *Candida albicans* [5, 21].

Таким чином, результати мікробіологічних тестувань водонерозчинних солей 1-алкіл-3-метилімідазолію підтверджують наявність максимальної антимікробної активності сполук із довжиною алкільного радикала  $C_{12}$ , встановлену раніше для водорозчинних сполук. Імідазолієві ІР включають заряджені гідрофільні групи та гідрофобні аліфатичні ланцюги і, відповідно, мають амфифільну природу. Оптимальна біологічна активність ІР із різною довжиною аліфатичного ланцюга спричинена поєднанням декількох фізико-хімічних параметрів, таких як гідрофобність, адсорбція, розчинність у воді та транспорт у тестовому середовищі [21, 22]. Сполуки з радикалами  $C_{12}$  та  $C_{14}$  мають найвищу здатність до адсорбції на межі розподілу мікроорганізм/вода з наступною дифузиею через оболонку мікроорганізму і

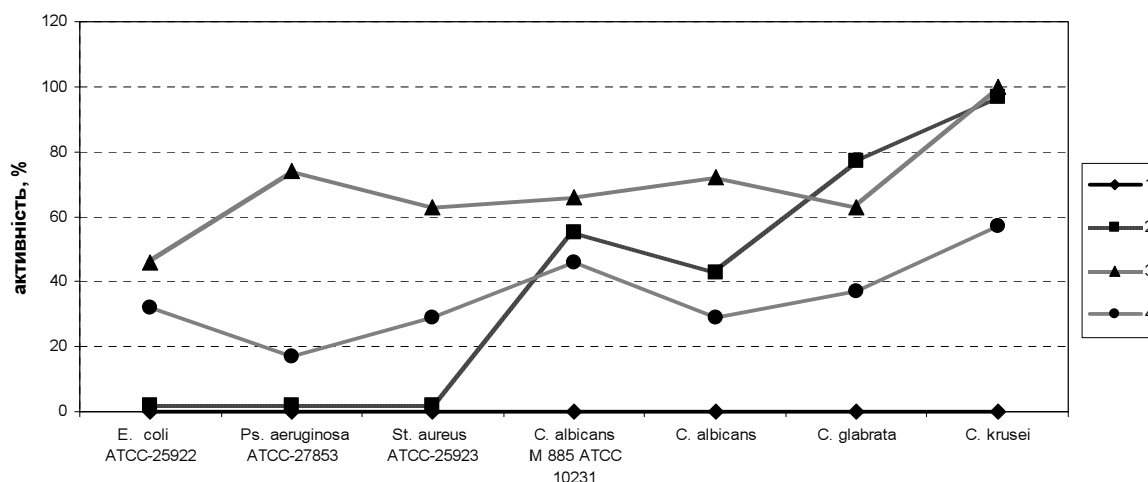


Рис. 2. Бактеріо- та фунгістатичні властивості досліджених ІР.

руйнуванням клітинного вмісту, чому сприяє як наявність позитивно зарядженого імідазолієвого катіона, так і довгого вуглеводневого радикала.

У випадку ІР, які мало розчинні або нерозчинні у воді, важливим фактором, що визначає їх антимікробну активність, може бути дифузія речовини в тестовому середовищі. Очевидно, помітно нижчу антимікробну активність ІР 4 з катіоном 1-гексадецил-3-метилімідазолію, яка є твердою сполукою, можна пояснити зниженням коефіцієнта дифузії в поживному середовищі в порівнянні з ІР 3, яка є рідкою при кімнатній температурі.

Важливо підкреслити, що ІР, для яких зареєстрований фунгістатичний ефект, найбільш пригнічували ріст культури гриба *C. krusei* (табл. 1). *C. krusei* є відомим внутрішньоклінічним опортуністичним патогеном з природною генетично зумовленою резистентністю до флуконазолу, стандартного протигрибкового засобу [19, 20]. Тому отримані дані про інгібувальний вплив досліджених ІР 2, 3, 4 на ріст *C. krusei* можуть мати особливий інтерес у плані подальшого вивчення їх молекулярного механізму дії.

Встановлені показники антимікробної активності ІР мали дозозалежний характер. На рис. 2 графічно представлено усереднені дані для обох концентрацій (1,0 і 0,1 %) антимікробної активності досліджених ІР (за 100 % приймали максимальну антимікробну активність, встановлену в роботі).

Графічні дані демонструють, як зміна дов-

жини алкільного радикала біля катіона ІР впливає на наявність, вид антимікробної активності та ступінь її прояву.

### Висновки

1. Синтезовано водонерозчинні іонні рідини, які включають катіони 1-алкіл-3-метилімідазолію з довжиною алкільного радикала  $C_6$ ,  $C_8$ ,  $C_{12}$  і  $C_{16}$  та аніон тетрафтороборат.

2. Встановлено, що найбільшу антимікробну активність, як бактеріо-, так і фунгістатичну, проявила іонна рідина 1-додецил-3-метилімідазолій тетрафтороборат.

3. Водонерозчинна іонна рідина 1-додецил-3-метилімідазолій тетрафтороборат може бути перспективною антимікробною домішкою до різноманітних полімерних виробів та захисних покриттів завдяки широкому спектру антимікробної активності й потенційної стійкості до вимивання з поверхні матеріалів.

4. Наявність, вид і ступінь прояву антимікробних властивостей ІР залежить від довжини алкільного замісника біля катіону 1-алкіл-3-метилімідазолію. Зменшення довжини алкільного замісника до  $C_8$ - $C_6$  або збільшення до  $C_{16}$  приводить до зменшення активності чи відсутності одного з видів активності або до повної втрати антимікробних ефектів.

5. Усі досліджені ІР (за виключенням 1-гексил-3-метилімідазолій тетрафтороборату) продемонстрували максимальну інгібувальну дію відносно культури гриба *C. krusei* в порівнянні з іншими грибовими патогенами, які було досліджено в роботі.

**Synthesis and antimicrobial activity of water-insoluble ionic liquids based on 1-alkyl-3-methylimidazolium cation**

D.M. Hodyna, L.A. Metelytsia, V.I. Parkhomenko, S.P. Rogalsky

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine  
1, Murmanska Str., Kyiv, 02660, Ukraine

**Summary.** Water-insoluble Ionic liquids based on 1-alkyl-3-methylimidazolium cation comprising C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub> and C<sub>16</sub> alkyl radicals and tetrafluoroborate anion have been synthesized. The antimicrobial activity of ionic liquids was investigated against test cultures, *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231) and clinical isolates, *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida krusei*. It was found that 1-dodecyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate possesses highest activity against bacteria and fungi in a concentration of 1.0 %, while the salt with 1-hexyl-3-methylimidazolium cation didn't indicate any antimicrobial activity. The ionic liquid with 1-octyl-3-methylimidazolium cation showed selective antifungal activity.

**Keywords:** ionic liquids, 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, biocides, antimicrobial activity.

### Перелік літератури

1. Welton T. Room-temperature Ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis // Chem. Rev. — 1999. — Vol. 99, No. 8. — P. 2071-2084.
2. Hong K., Zhang H., Mays J., Visser A., Brazel C., Holbrey J., Reichert W., Rogers R. Conventional free radical polymerization in room temperature ionic liquids: a green approach to commodity polymers with practical advantages // Chem. Commun. — 2002. — Vol. 13. — P. 1368-1369.
3. Naushad M., Alothman Z., Khan A., Ali M. Effect of ionic liquid on activity, stability, and structure of enzymes: a review // Int. J. Biol. Macromol. — 2012. — Vol. 51, No. 4. — P. 555-560.
4. Shamshina J., Barber P., Rogers R. Ionic liquids in drug delivery // Expert Opin. Drug Deliv. — 2013. — Vol. 10, No. 10. — P. 1367-1381.
5. Demberelnyamba D., Kim K.-S., Choi S., Park S.-Y., Lee H., Kim C.-J., Yoo I.-D. Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12. — P. 853-857.
6. Docherty K., Kulpa C. Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids // Green Chem. — 2005. — Vol. 7. — P. 185-189.
7. Latala A., Nedzi M., Stepnowski P. Toxicity of imidazolium and pyridinium based ionic liquids towards algae. *Chlorella vulgaris*, *Oocystis submarina* (green algae) and *Cyclotella meneghiniana*, *Skeletonema marinoi* (diatoms) // Green Chem. — 2009. — Vol. 11. — P. 580-588.
8. Yu Y., Nie Y. Toxicity and Antimicrobial activities of Ionic liquids with halogen anion // J. Environ. Protect. — 2011. — Vol. 2. — P. 298-303.
9. Ganske F., Bornscheuer U.T. Growth of *Escherichia coli*, *Pichia pastoris* and *Bacillus cereus* in the presence of the ionic liquids [BMIM][BF<sub>4</sub>] and [BMIM][PF<sub>6</sub>] and organic solvents // Biotechnol. Lett. — 2006. — Vol. 28. — P. 465-469.
10. Carson L., Chau P., Earle M., Gilea M., Gilmore B., Gorman S., McCann M., Seddon K. Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids // Green Chem. — 2009. — Vol. 11. — P. 492-497.
11. Gilmore B.F., Earle M.J. Development of ionic liquid biocides against microbial biofilm // Chimica Oggi/Chemistry Today. — 2011. — Vol. 29, No. 2. — P. 50-53.
12. Venkata Nancharaiyah Y., Kiran Kumar Reddy G., Lalithamanasa P., Venugopalan V.P. The ionic liquid 1-alkyl-3-methylimidazolium demonstrates comparable antimicrobial and antibiofilm behavior to a cationic surfactant // Biofouling. — 2012. — Vol. 28, No. 10. — P. 1141-1149.
13. Coleman D., Špulák M., Garcia M. T., Gathergood N. Antimicrobial toxicity studies of ionic liquids leading to a 'hit' MRSA selective antibacterial imidazolium salt // Green Chem. — 2012. — Vol. 14. — P. 1350-1356.
14. Sowmiah S., Srinivasadesikan V., Tseng M-Ch., Chu Y-H. On the chemical stabilities of ionic liquids // Molecules. — 2009. — Vol. 14. — P. 3780-3813.
15. Ngo H.L., LeCompte K., Hargens L., McEwen A.B. Thermal properties of ionic liquids // Thermochim. Acta. — 2000. — Vol. 357-358. — P. 97-102.
16. Dzyuba S.V., Bartsch R.A. Efficient synthesis of 1-alkyl(aralkyl)-3-methyl(ethyl)imidazolium halides: Precursors for room-temperature ionic liquids // J. Heterocyclic Chem. — 2001. — Vol. 38. — P. 265-268.
17. Ennis E., Handy T.S. A facile route to C2-substituted imidazolium ionic liquids // Molecules. — 2009. — Vol. 14. — P. 2235-2245.
18. Bauer A., Kirby W., Sherris J., Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method // Am. J. Clin. Pathol. — 1966. — Vol. 45, No. 4. — P. 493-496.
19. Orozco A.S., Higginbotham L.M., Hitchcock C.A., Parkinson T., Falconer D., Ibrahim A.S., Ghannoum M.A., Filler S.G. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, No. 10. — P. 2645-2649.
20. Abbas J., Bodey G.P., Hanna H.A., Mardani M., Girgawy E., Abi-Said D., Whimbey E., Hachem R., Raad I. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, No. 17. — P. 2659-2664.
21. Cornellas A., Perez L., Comelles F., Ribosa I., Manresa A., Garcia M.T. Self-aggregation and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium based ionic liquids in aqueous solution // J. Colloid Interface Sci. — 2011. — Vol. 355. — P. 164-171.
22. Morán C., Clapés P., Comelles F., García T., Pérez L., Vinardell P., Mitjans M., Infante M.R. Chemical structure/property relationship in single-chain arginine surfactants // Langmuir. — 2001. — Vol. 17, No. 16. — P. 5071-5075.