Synthesis and anti-phytopathogenic activity of some water-soluble isatin hydrazones

Bogdanov A.V.¹, Tsvileva O.M.², Gil'fanova A.R.¹, Voloshina A.D.¹, Bukharov S.V.³

¹A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry FRC KSC RAS, Kazan, Russia; ²Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms RAS, Saratov, Russia; ³Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

E-mail: abogdanov@inbox.ru

Key message. The activity of new isatin derivatives against bacterial phytopathogens was first studied. The high activity of compounds containing alkyl substituents at the ammonium nitrogen atom and the phenolic fragment is shown.

Keywords: heterocycles, phytopathogens, antimicrobial activity, isatin

Isatin (indoline-2,3-dione) is an object of natural origin, various heterocyclic compounds having a wide spectrum of biological activity can be obtained on its basis. So, the Schiff- or Mannich-Isatin bases exhibit various types of activity (antiviral, antibacterial, fungicidal). However, the solubility of isatin acylhydrazones in water remains an urgent problem.

In this work, the synthesis of new isatin acylhydrazones containing a positively charged nitrogen atom (trimethylammonium, pyridinium) was first carried out. The approach found makes it possible to obtain with high yields isatin acylhydrazones soluble in water and organic solvents, which have high antimicrobial activity and low cytotoxicity. The study of antibacterial activity by the method of diffusion into agar (analysis of the size of the zones of inhibition) showed the high potential of these compounds in the search for effective agents against bacterial phytopathogens. Preliminary results of the determination of bactericidal activity with *M. luteus* B-109, *P. atrosepticum* 1043, *P. carotovorum* subsp. *carotovorum* MI, *Ps. fluorescens* EL-2.1, *X. campestris* B-610 indicate non-zero activity against bacterial test systems of all samples studied. A commercially available 0.05% solution of chlorhexidine bigluconate was used as a comparison drug. Depending on the bacterial test system, many of the samples were characterized by an inhibition zone width of at least 4 mm. Among the entire series of compounds studied, only two samples showed the ability to form a zone of inhibition of growth of phytopathogens with a width of at least 3 mm only in isolated cases. Other compounds had higher activity. So, at this preliminary stage of research, it could be concluded that the test compounds containing the electron-donating substituent in the aromatic fragment of the heterocycle, the spatially hindered phenolic fragment and the trimethylammonium or 2,3-dimethylpyridinium fragment exert the most positive effect on their anti-phytopathogenic activity.

The synthetic part of the work was carried out as part of the state task № 0217-2018-003.

The study of biological activity was carried out in the framework of the state task № AAAA-A17-117102740098-8.

Синтез и антифитопатогенная активность некоторых водорастворимых гидразонов изатина

Богданов А.В.¹, Цвилева О.М.², А.Р. Гильфанова¹, А.Д. Волошина¹, С.В. Бухаров³

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия; ²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, Саратов, Россия; ³Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

Аннотация. Впервые исследована активность новых производных изатина в отношении бактериальных фитопатогенов. Показана высокая активность соединений, содержащих алкильные заместители при аммониевом атоме азота и фенольный фрагмент.

Ключевые слова: гетероциклы, фитопатогены, антимикробная активность, изатин

Изатин (индолин-2,3-дион) является объектом природного происхождения, на его основе могут быть получены различные гетероциклические соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Так, основания Шиффа или Манниха изатина проявляют различные виды активности (противовирусную, антибактериальную, фунгицидную). Однако на сегодняшний день остается актуальной проблема растворимости ацилгидразонов изатина в воде.

В данной работе был впервые осуществлен синтез новых ацилгидразонов изатина, содержащих положительно-заряженный атом азота (триметиламмониевый, пиридиниевый). Найденный подход позволяет получать с высокими выходами растворимые в воде и органических растворителях ацилгидразоны на основе изатина, обладающие высокой антимикробной активностью при низкой цитотоксичности. Исследование антибактериальной активности по методу диффузии в агар (анализ размеров зон ингибирования) показал на высокий потенциал данных соединений в поиске эффективных агентов против бактериальных фитопатогенов. Предварительные результаты определения бактерицидной активности с *M. luteus* B-109, *P. atrosepticum* 1043, *P. carotovorum* subsp. *carotovorum* MI, *Ps. fluorescens* EL-2.1, *X. campestris* B-610 указывают на ненулевую активность против бактериальных тест-систем у всех исследованных образцов. В качестве препарата сравнения был использован коммерчески доступный 0,05%-ый раствор хлоргексидина биглюконата. В зависимости от бактериальной тест-системы, многие из образцов характеризовались величиной ширины зоны ингибирования не менее 4 мм. Среди всего ряда исследованных соединений, всего два образца только в единичных случаях проявляли способность формировать зону ингибирования роста фитопатогенов шириной не менее 3 мм. Другие препараты обладали более высокой активностью. Так, на данном предварительном этапе исследований можно сказать, что наиболее положительный эффект в отношении их антифитопатогенной активности проявляют тестируемые соединения, содержащие электронодонорный заместитель в ароматическом фрагменте гетероцикла, пространственно затрудненный фенольный фрагмент и триметиламмониевый или 2,3-диметилпиридиниевый фрагмент.

Синтетическая часть работы была осуществлена в рамках государственного задания (тема № 0217-2018-003).

Исследование биологической активности проведено в рамках государственного задания (тема № AAAA-A17-117102740098-8).