

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СИММЕТРИЧНЫЕ И НЕСИММЕТРИЧНЫЕ ДИКАТИОННЫЕ БИС-ИЗАТИНГИДРАЗОНЫ: ЧТО ЛУЧШЕ – УСЛОЖНЯТЬ ИЛИ УПРОЩАТЬ СТРОЕНИЕ СПЕЙСЕРА?

© 2023 г. А. В. Богданов^{a, *}, А. Д. Волошина^a, С. К. Амерханова^a, А. П. Любина^a,
О. М. Цивилева^b, Р. Р. Рахматуллин^c, В. Ф. Миронов^a

^a Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
Россия, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8

^b Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН»,
Россия, 410049 Саратов, просп. Энтузиастов, 13

^c Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.02.2023 г.

После доработки 10.03.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2023 г.

Взаимодействием бис-изатинов, содержащих 1, ω -алкиленовый, ариленовый или алкилурацильный спейсер, с аммониевыми ацетогидразидами получена серия дикатионных изатин-3-ацилгидразонов симметричного и несимметричного строения. Показано, что противомикробная активность новых соединений зависит от структуры спейсера и природы заместителя в ароматическом фрагменте. Производные на основе 5-замещенных изатинов, в которых гетероциклические фрагменты связаны алкиленовой цепочкой в 9 и 10 атомов углерода, проявляют бактерицидное действие в отношении резистентных штаммов золотистого стафилококка на уровне норфлоксацина и гриба-патогена *P. cactorum*, вызывающего фитофтороз растений.

Ключевые слова: антимикробная активность, противоопухолевая активность, гидразоны, «структура-активность», изатин, фитопатогены

DOI: 10.31857/S0514749223110010, **EDN:** NGYDMI

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что объединение в одной молекуле двух структурно-идентичных фармакофорных фрагментов зачастую позволяет расширять спектр биологической активности соединений, повышать их активность, преодолевать лекарственную устойчивость, улучшать фармакологические, фармакокинетические, а также физико-химические свойства [1–9]. Следовательно, такой структурно-ориентированный подход является одной из

перспективных стратегий поиска новых биологически активных веществ или усиления целевых свойств уже известных молекул.

Анализ имеющихся данных по выявлению взаимосвязи «структура-активность» показал, что уровень и тип биологической активности симметрично-замещенных производных изатина зависит от строения линкера между двумя оксиндольными фрагментами и заместителей в положениях 1, 3, 5 и 7 [10–12]. Так, наиболее исследованными яв-

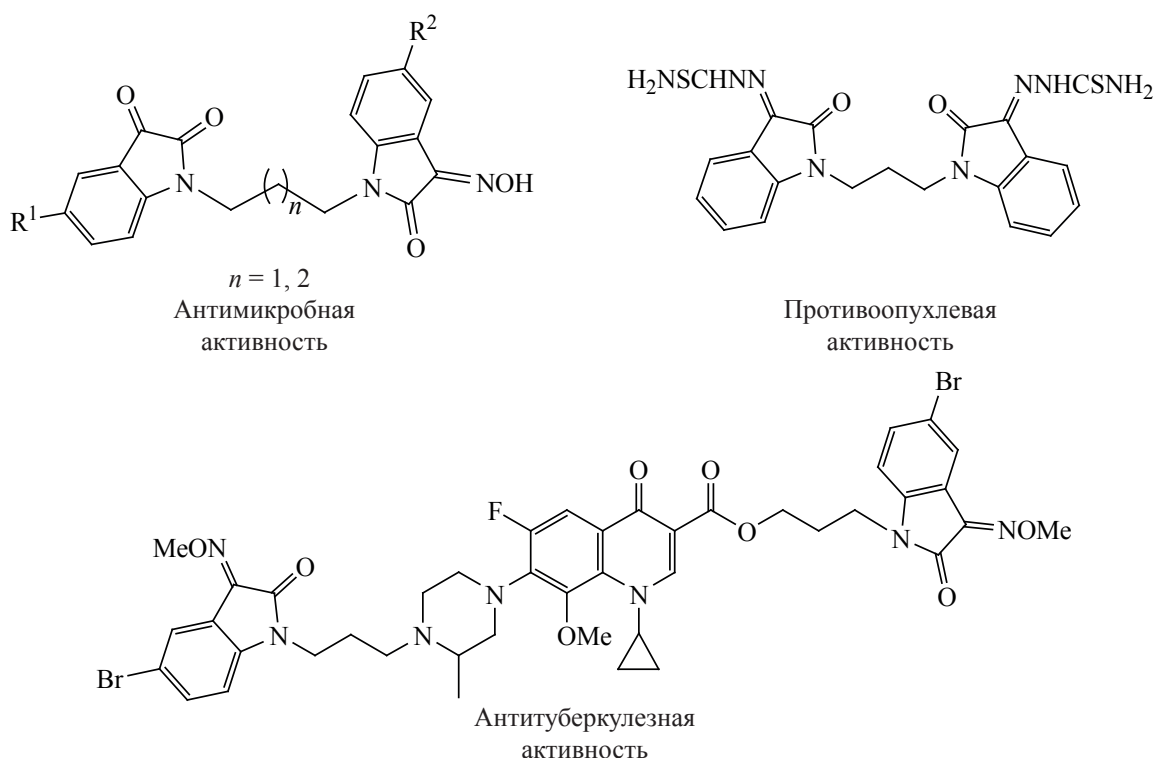


Рис. 1. Представители биологически активных производных бис-изатинов

ляются производные алкиленовых бис-изатинов, обладающих, антибактериальными [13–15], противоопухолевыми [16, 17], противотуберкулезными [18, 19], антипротозойными [20] и др. свойствами. Вместе с этим следует отметить ряд работ, посвященных синтезу и изучению биологической активности несимметричных аналогов, содержащих в структуре спейсера аза-гетероциклические фрагменты триазола [21–26], урацила или хинолинона [27–30] (рис. 1). В результате этих исследований было показано, что вид и уровень той или иной активности сильно зависит как от структуры инкорпорированного гетероцикла, так и от длины углеводородного линкера.

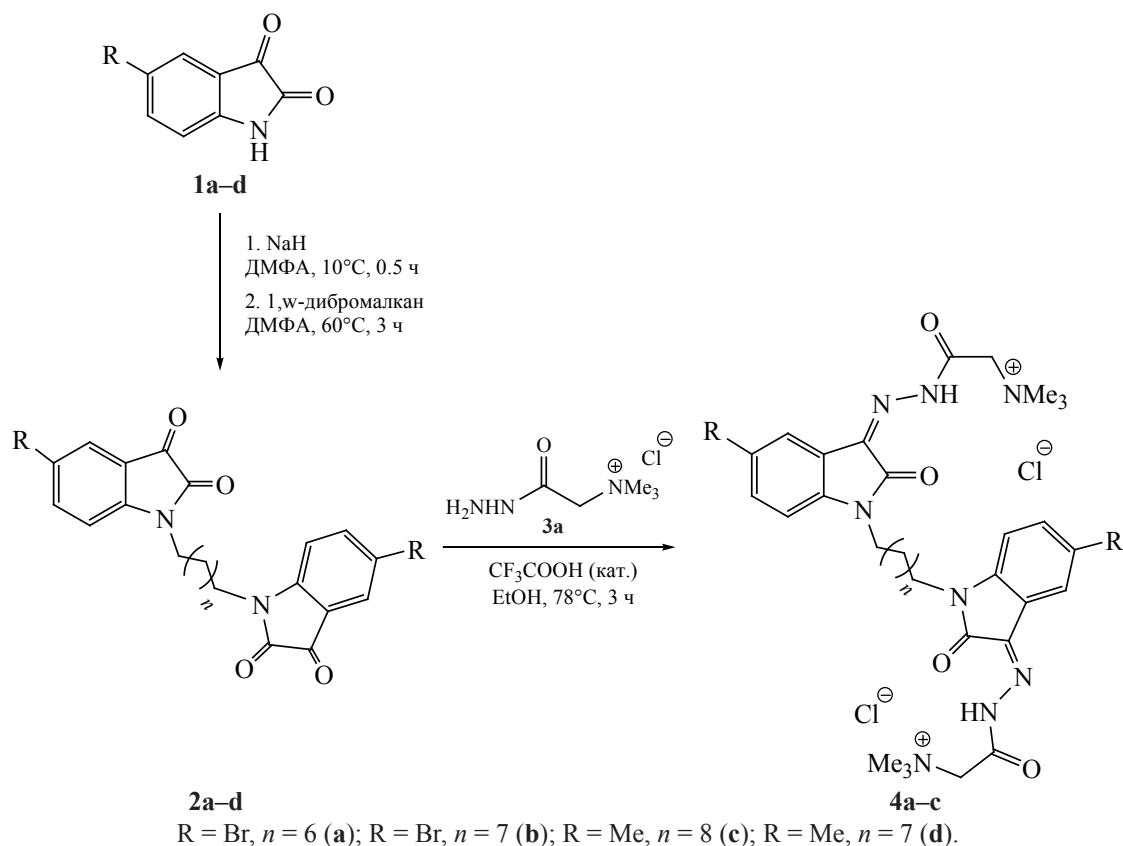
При наличии определенных успехов в поиске физиологически активных веществ на основе бис-изатинов остается актуальной проблема растворимости данного ряда соединений в биосовместимых растворителях (вода, ДМСО). Введение в структуру целевых бис-гетероциклов аммониевого фрагмента представляется эффективным инструментом для решения этой задачи. К тому же известно, что четвертичные аммониевые соли обладают широким спектром биологической ак-

тивности [31–35]. Работая в данном направлении, мы показали проявление аммониевыми изатин-3-ацилгидразами антимикробного действия в отношении антропо- и фитопатогенов бактериального и грибкового происхождения при наличии низкой гемо- и цитотоксичности [36–43].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами ранее исследование ацилгидразонов на основе бис-изатинов [44] указало на зависимость уровня их противомикробной активности от природы заместителя в бензо-фрагменте оксиндола и длины олигометиленовой цепи. Основываясь на полученных результатах, в данной работе осуществлен синтез новых производных бис-изатинов, в которых два оксиндольных цикла связаны между собой спейсером различной структуры, с варьированием строения катионного центра. На первом этапе данной работы алкилированием натриевых солей изатинов **1a**, **b** синтезированы 1,1'-(1,ω-алкилен)бис(индолин-2,3-дионы) **2a–d** симметричного строения. Далее некоторые из полученных соединений по реакции с реагентом Жирара Т (**3a**) были переведены в водорастворимые дикатионные производные ацилгидразоны

Схема 1



4a–c (схема 1). Целевые соединения получены с высокими выходами (83–90%) в индивидуальном виде непосредственно после их выделения из реакционных масс без дополнительной очистки.

Строение и состав полученных веществ подтверждены комплексом физико-химических методов. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений симметричного строения **4a, c** соотношение интегральных интенсивностей сигналов протонов, находящихся в положении 7 гетероцикла (δ_{H} 7.22–7.30 м.д.), протонов метиленовой группы при эндациклическом атоме азота (δ_{H} 3.72–3.70 м.д.) и протонов метильных групп при четвертичном атоме азота (δ_{H} 3.30–3.33 м.д.), равно 1:2:3. Характерной особенностью масс-спектров МАЛДИ аммониевых солей **4a–c**, зарегистрированных в положительной моде, является наличие пиков $[\text{M} - \text{H}]^+$, соответствующих массам моно-депротонированных ди-катионов.

Полученные соединения **4a–c** были протестированы на предмет проявления ими противомикробной активности в отношении антропопато-

генных микроорганизмов: грамположительных *Staphylococcus aureus* (Sa), *Bacillus cereus* (Bc), *Enterococcus faecalis* (Ef) и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (Ec), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) и дрожжей *Candida albicans* (Ca). Значения минимальных ингибирующих, бактерицидных и фунгицидных концентраций (МИК, МБК и МФК соответственно) для аммониевых солей **4a–c**, полученные методом серийных микро-разведений, представлены в табл. 1. Результаты показали, что в отношении всех грамположительных штаммов соединения **4a–c** значительно превосходят по активности широко применяемый препарат сравнения хлорамфеникол. Наиболее активным против *S. aureus* (на уровне норфлоксацина по значениям МИК и МБК) оказался ацилгидразон **4c**, проявивший также высокую активность против грамотрицательных штаммов бактерий. Против дрожжеподобного гриба *Ca* данное соединение проявило слабый эффект. Исключительно важным является факт, что аммониевая соль **4c** обладает бактерицидным действием в отношении

Таблица 1. Противомикробная активность соединений **4a–c**

№	МИК, мкМ							
	Грам (+)					Грам (–)		Грибы
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ef</i>	<i>MRSA-1</i> ^a	<i>MRSA-2</i> ^a	<i>Pa</i>	<i>Ec</i>	<i>Ca</i>
4a	36.3±2.8	18.1±1.5	145±11	nd	nd	–	–	–
4b	35.7±2.8	71.4±5.6	35.7±2.7	nd	nd	–	–	–
4c	2.6±0.2	21.0±1.7	10.3±0.8	2.6±0.2	41.1±3.2	82.3±6.4	10.3±0.9	329±26
Хлорамфеникол	193±18	193.5±15.3	193±18	–	–	–	386±37	–
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	7.5±0.5	391.4±30	30.0±2.6	12.1±1.1	4.7±0.3	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	–	7.3±0.5
МБК (МФК), мкМ								
4a	145±10	290±23	290±24	nd	nd	–	–	–
4b	71.4±6.8	286±22	35.7±2.9	nd	nd	–	–	–
4c	10.3±0.7	41.1±3.2	10.3±0.8	2.6±0.2	165±13	82.3±6.3	21.0±1.8	329±26
Хлорамфеникол	–	–	–	–	–	–	–	–
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	7.5±0.5	–	–	49.0±4.2	24.4±2.3	–

^a *MRSA* – метициллин-резистентные штаммы *Sa* (*MRSA-1* устойчив к фторхинолонам) (*MRSA-2* устойчив к β-лактамам); – МИК, МБК > 500 мкМ; nd – не определяли

штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к действию фторхинолонов и β-лактамов.

С целью оценки влияния строения катионного фрагмента на уровень противомикробной активности соединений данного ряда в аналогичных условиях с использованием аммониевых ацетогидразидов **3b–d** синтезированы соли симметричного строения **5a–g**, в которых четвертичный атом азота заключен в жесткий пиридиниевый или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октановый цикл (табл. 2, схема 2).

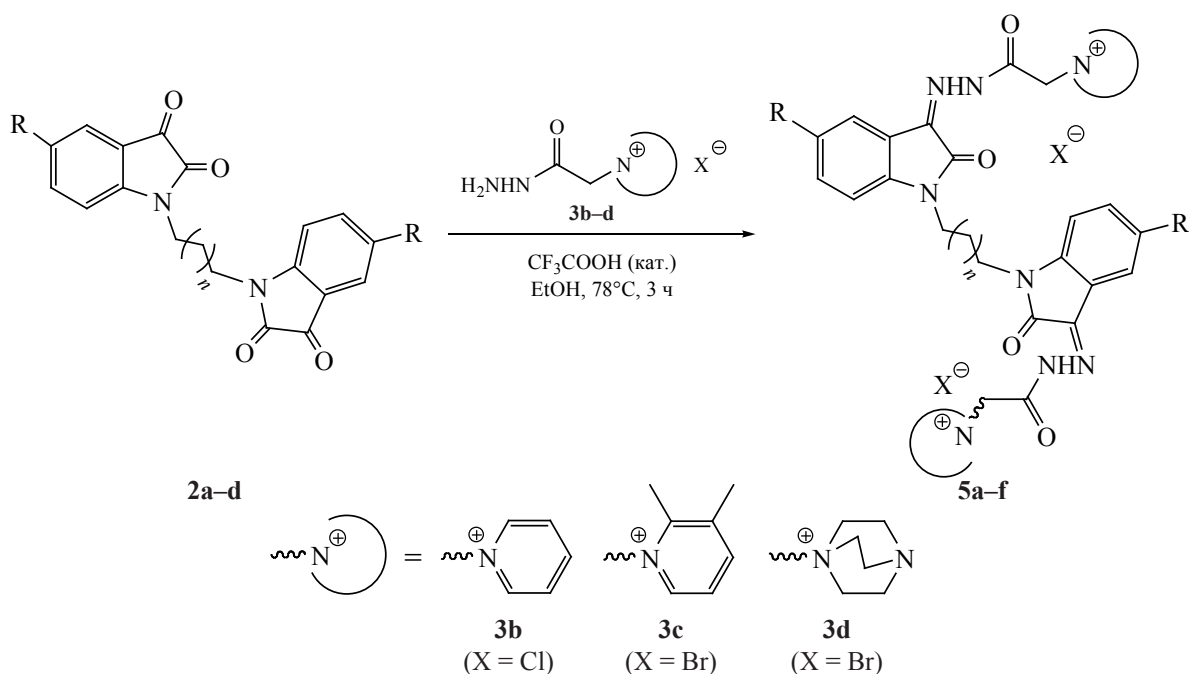
Отличительной особенностью спектров ЯМР ¹H пиридиниевых производных **5a–e** является проявление сигнала протонов метиленовой группы при четвертичном атоме азота в области 6.20–6.44 м.д., в отличие от триметиламмониевых солей, в которых они резонируют в интервале 4.91–5.01 м.д.

Исследование противомикробной активности гидразонов ряда **5a–f** выявило одно соединени-е-лидер **5c**, содержащее пиридиниевые фрагменты и метильные группы в положениях 5 и 5' оксиндольных циклов, соединенных между собой декаметиленовой цепочкой. Данная бис-аммониевая

соль проявила активность против золотистого стафилококка, восковой бациллы и фекального энтерококка на уровне норфлоксацина, превосходя при этом препарат сравнения по уровню бактериостатической и бактерицидной активности в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (табл. 3). Анализ полученных данных показал также, что увеличение липофильности пиридиниевого центра при переходе от пиридиниевой соли **5b** к 2,3-диметилпиридиниевой **5e** привело к четырехкратному увеличению МИК в отношении *S. aureus*, *B. cereus* и *E. faecalis*. В то же время сравнение активности пары 5-метил-замещенных производных **5d** и **f**, в которых два гидразонных фрагмента связаны цепочкой в 9 метиленовых звеньев, также указало на значительное влияние строения катионного центра на проявление противомикробной активности. Так, пиридиниевая соль **5d** по сравнению с производным ДАБКО **5f** оказалась более активной в отношении *S. aureus* и *E. faecalis*, превосходя по бактерицидному действию и норфлоксацин.

На следующем этапе работы были получены бис-изатины **7a, b** на более жесткой, по сравнению

Схема 2



с алкиленовой цепочкой, ксилиленовой платформе. На их основе по реакции конденсации с реагентом Жирара Т были синтезированы триметиламмониевые бис-гидразоны **8a**, **b** (схема 3).

Строение и состав полученных соединений были подтверждены данными масс-, ИК- и ЯМР 1H -спектроскопии, а также элементным анализом. В отличие от алкиленовых производных **4**, **5**, гидразоны **8a**, **b** характеризуются существенно более низкой растворимостью не только в воде, водном ДМСО, но также и во многих других растворите-

лях. Это обстоятельство не позволило достоверно определить их противомикробную активность.

Как было отмечено выше [27–30], введение аза-гетероциклического фрагмента в структуру алкиленового спейсера между двумя изатинными циклами может приводить к изменению уровня и вида активности бис-изатинов и их производных. Однако, к настоящему времени только в одной работе была показана умеренная антибактериальная активность урацил-содержащих аналогов (*T. vaginalis*, IC_{50} 9–10 мМ), на порядок уступаю-

 Таблица 2. Детали строения аммониевых солей **5a–f**

№	<i>n</i>	R	$\sim N^+$	X	№	<i>n</i>	R	$\sim N^+$	X
5a	6	Br	$\sim N^+$ (6-membered ring)	Cl	5d	7	Me	$\sim N^+$ (6-membered ring)	Cl
5b	7	Br	$\sim N^+$ (6-membered ring)	Cl	5e	7	Br	$\sim N^+$ (6-membered ring, Me)	Br
5c	8	Me	$\sim N^+$ (6-membered ring)	Cl	5f	7	Me	$\sim N^+$ (7-membered ring, Me)	Br

Таблица 3. Противомикробная активность соединений **5a–f**

№	МИК, мкМ					
	Грам (+)					Грам (–)
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ef</i>	<i>MRSA-1</i>	<i>MRSA-2</i>	<i>Ec</i>
5a	69.3±5.4	277±22	–	nd	nd	139±12
5b	137±11	273±22	137±10	nd	nd	–
5c	8.8±0.7	17.6±1.4	8.8±0.7	17.6±1.3	17.6±1.2	–
5d	19.9±1.6	159±12	9.9±0.8	nd	nd	–
5e	35.4±2.8	71±6.8	71±6.2	nd	nd	–
5f	73.4±5.8	147±11	36.7±2.9	nd	nd	–
Хлорамфеникол	96.7±7.5	193.5±15.3	96.7±7.6	–	–	386±37
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	12.2±1.1	391.4±30	30.0±2.6	4.7±0.4
МБК (МФК), мкМ						
5a	277±21	–	–	nd	nd	277±22
5b	273±21	–	137±11	nd	nd	–
5c	35.2±2.8	35.2±2.7	35.2±2.8	35.2±2.6	35.2±2.4	–
5d	159±12	–	19.9±1.5	nd	nd	–
5e	71.0±6.7	71±6.5	–	nd	nd	–
5f	294±23	–	147±12	nd	nd	–
Норфлоксацин	7.5±0.5	24.4±2.1	48.8±3.9	–	–	24.4±2.3

Схема 3

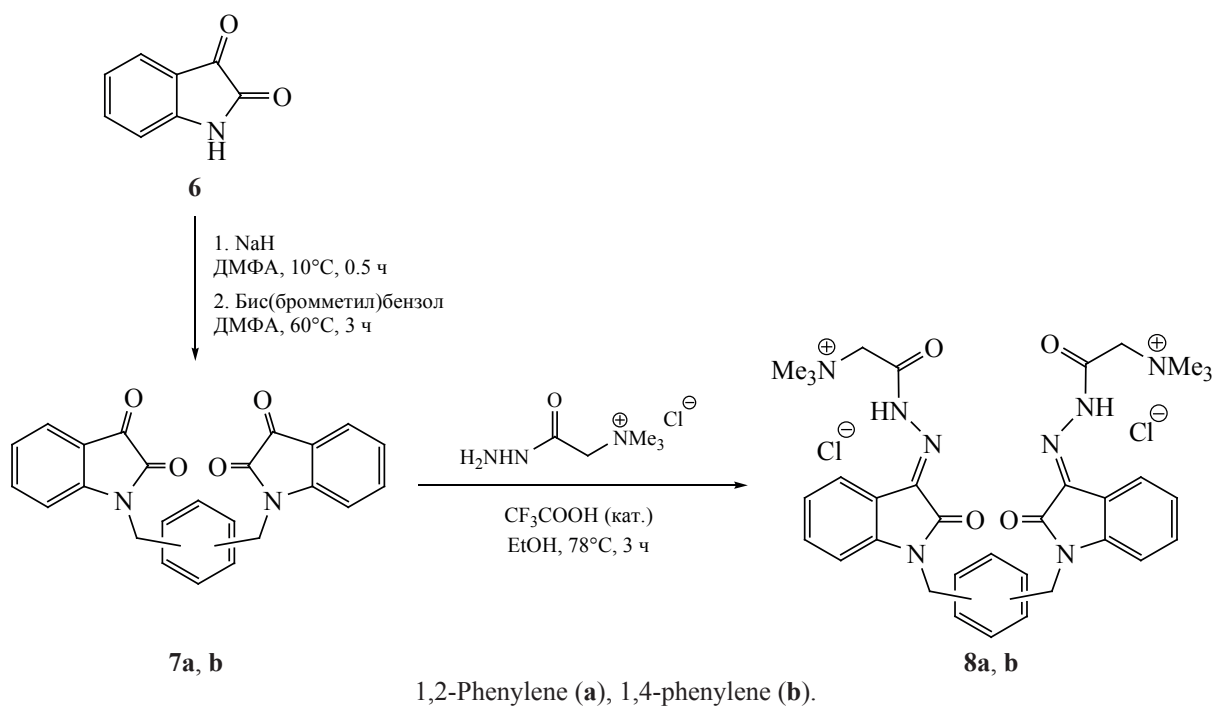
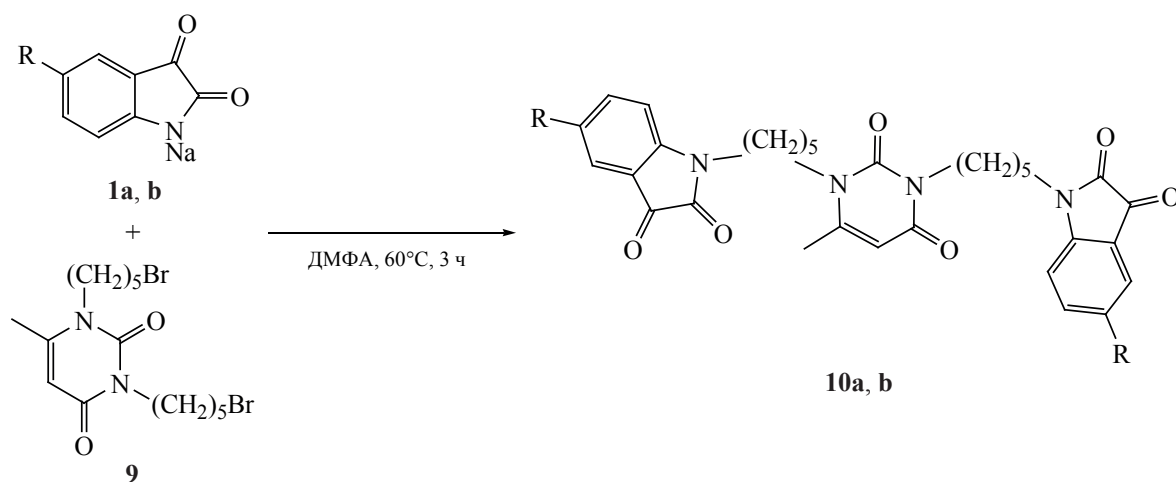


Схема 4



щая метронидазолу (IC_{50} 0.76 mM) [30]. В связи с этим, модификация как урацильного фрагмента, так и оксиндольного цикла по положению 3 представляется целесообразным с целью улучшения водорастворимости и установления активности новых производных в отношении других видов антропопатогенов.

Так, в продолжение данного исследования нами впервые получены и охарактеризованы несимметричные относительно центра молекулы бис-изатины **10a, b**, соединенные алкиленовой цепочкой со встроенным 6-метилурацильным фрагментом (схема 4). Здесь следует отметить, что на платформе 6-метилурацила ранее были получены производные, обладающие антиацетилхолинэстеразной и антимикробной активностью [45–48].

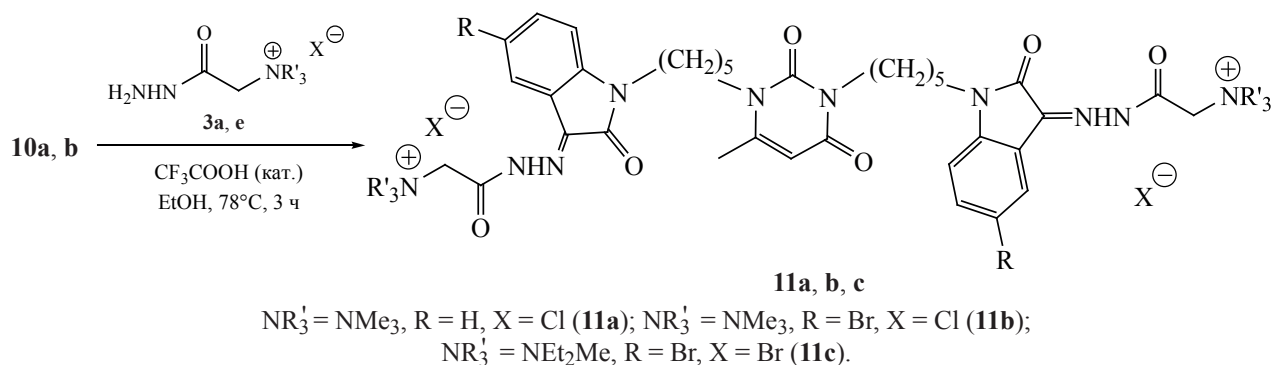
Факт введения двух изатиновых фрагментов подтвержден данными элементного анализа,

масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Так, масс-спектры соединений **10a, b** содержат пики с массами 579 ($[M + K]^+$) и 715 ($[M + H]^+$), соответствующие массам катионизированных молекул. К тому же, например, в слабopольной области спектра ЯМР ^{13}C бис-изатина **10b** присутствует два сигнала в области 182.2 м.д., один более интенсивный сигнал при 161.2 м.д. и два сигнала при 157.6 м.д., относящиеся к резонансу атомов углерода карбонильных групп в положениях 3 и 2 двух изатиновых и урацильного фрагментов соответственно.

Далее на основе полученных производных **10a, b** и триалкиламмониевых ацетогидразидов **3a, e** были синтезированы бис-аммониевые соли **11a–c** (схема 5).

Несмотря на имеющиеся предпосылки [45, 46] испытания показали, что бис-изатин-3-ацилгидра-

Схема 5



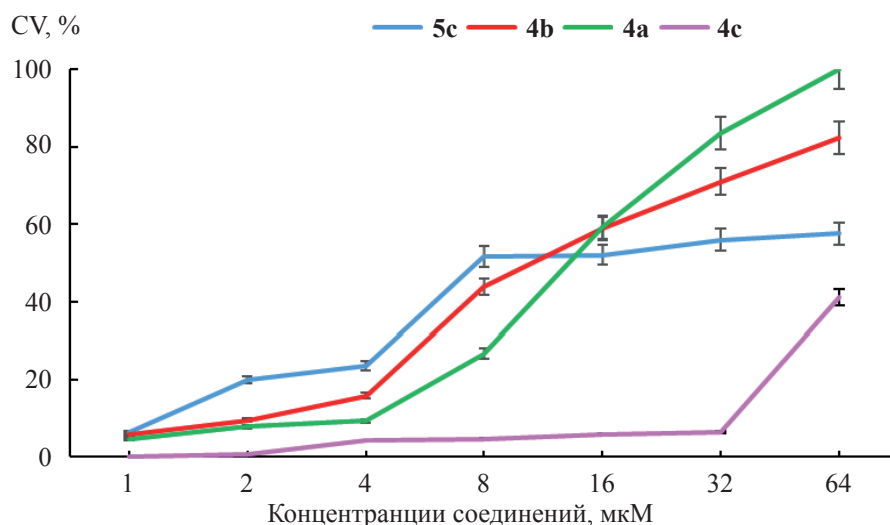


Рис. 2. Анализ поглощения CV. Процент кристаллического фиолетового в супернатанте *S. aureus* после 30-минутной инкубации с соединениями **4a–c** и **5c**. Оптическая плотность образца с красителем в отсутствие клеток была принята за 100%. Поглощение CV клетками *S. aureus* без обработки тестируемыми соединениями принимали за 100%. Исследования проводили в диапазоне МИК и МБК тестируемых образцов

зоны на платформе 6-метилурацила **11a–c** не обладают противомикробной активностью в отношении тест-штаммов микроорганизмов.

Известно, что клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана бактерий являются мишенями для многих антимикробных агентов [49–53]. Воздействие наиболее активных в отношении *S. aureus* соединений **4a–c** и **5c** на клеточную стенку определяли по изменению поглощения красителя кристаллического фиолетового (CV), который способен связываться со структурными элемента-

ми клеточной стенки у жизнеспособных клеток, но при ее повреждении утрачивает эту способность и выходит наружу.

О степени повреждения клеточной стенки бактерий судили по процентному содержанию CV в супернатанте. На рис. 2 показано воздействие на клеточную стенку *S. aureus* исследуемых образцов. Видно, что соединение **4c** практически не оказывает негативного воздействия на клеточную стенку *S. aureus*. Значимые изменения наблюдаются только в концентрации 64 мкМ, что значительно

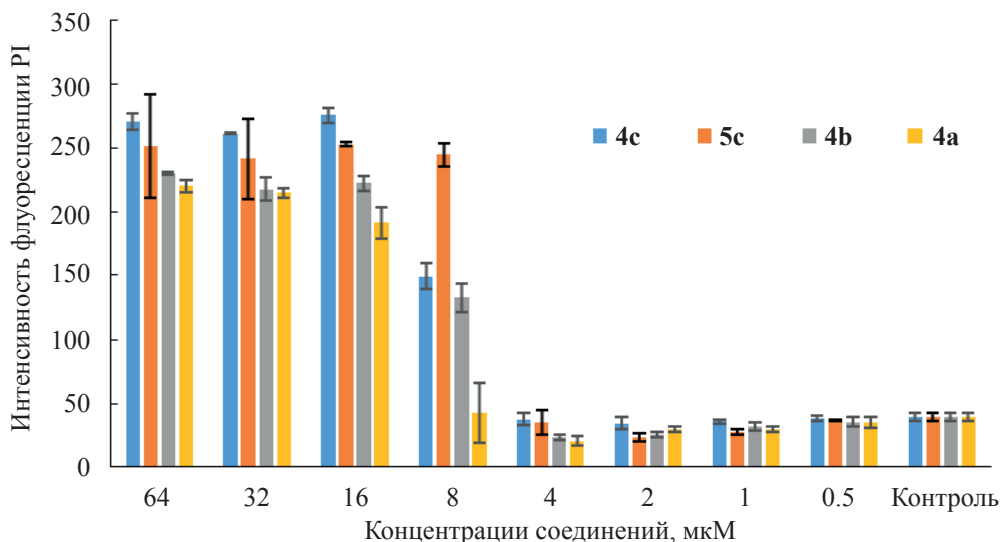


Рис. 3. Изменение проницаемости ЦПМ *S. aureus* под действием соединений **4a–c** и **5c**

выше его МИК и МБК. Для соединения **5c** в МИК значение поглощения CV достигает 50% и далее увеличивается незначительно. Соединения **4a, b**, в диапазоне МИК и МБК (35–145 мкМ) вызывают значительные изменения клеточной стенки (поглощение CV > 70%).

Воздействие исследуемых соединений на проницаемость цитоплазматической мембраны (ЦПМ) *S. aureus* определяли методом стационарной флуоресценции по поглощению красителя пропидия йодида (PI), который способен проникать через повреждённую клеточную мембрану и связываться с молекулой ДНК (рис. 3). В качестве контроля использовали интактные клетки *S. aureus*. В ходе исследований было показано, что эффекты, продемонстрированные в эксперименте с PI, были аналогичны данным по поглощению CV. Соединение **4c** вызывало нарушение проницаемости ЦПМ в концентрациях превышающих его МИК и МБК (от 16 мкМ и выше), при этом действие гидразона **5c** приводило к резкому увеличению проницаемости в МИК, не увеличивающемуся с повышением концентрации. Значительное мембранотропное действие в диапазоне концентраций их МИК и МБК (от 32 мкМ и выше) оказывают производные **4a, b**. Таким образом, показано, что соединение **4c** в отличие от **4a, b** и **5c** не приводит к нарушению проницаемости клеточной стенки и цитоплазматической мембраны *S. aureus* в диапазоне концентраций МИК и МБК.

Данный тип гидразонов, содержащих линейный алкиленовый спейсер, можно рассматривать как геминальные ПАВ. Поэтому можно предположить, что действие соединения **4c** обусловлено специфическими взаимодействиями ПАВ с микробными белками, приводящими к изменению конформации ферментов и далее к нарушению их активности, стабильности и специфичности [54] или нарушением функций важных метаболических путей, таких как окислительное фосфорилирование [55].

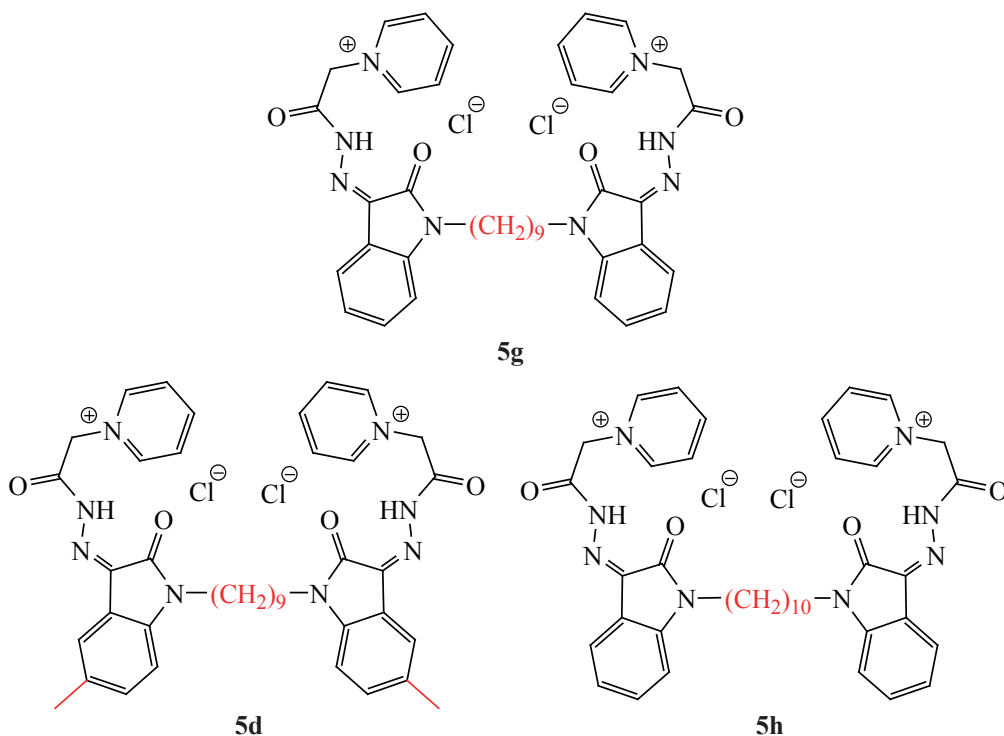
С целью определения потенциала бис-изатин-3-ацилгидразонов в поиске противоопухолевых агентов нами была изучена цитотоксическая активность некоторых представителей из трех рядов соединений – **4c, 5a, 11a** – в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека. Соединения тестировали на цитотоксичность в отношении нормальных (Chang Liver – нормальные клетки печени человека) и линий опухолевых клеток человека (M-HeLa – эпителиоидная карцинома шейки матки; HuTu 80 – клетки аденокарциномы человека). Наиболее значимые результаты были получены в случае триметиламмониевого декаметиленового гидразона **4c**, демонстрирующего цитотоксичность в отношении клеточной линии аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu 80) в 2 раза превосходящую препарат 5-фторурацил и клеточной линии карциномы шейки матки (M-HeLa), сопоставимую по ак-

Таблица 4. Цитотоксическое действие *in vitro* (мкМ), значения индекса селективности (SI), гемолитическая и цитотоксическая активность соединений **4c, 5a, 11a**^a

Соединение	Опухолевые клеточные линии				Нормальные клеточные линии	Гемолиз
	M-HeLa		HuTu 80		Chang liver	
	IC ₅₀	SI	IC ₅₀	SI		HC ₅₀
5a	69.5±5.5	нс	89.0±7.0	нс	65.5±5.2	> 100
11a	83.1±6.6	нс	93.0±7.3	нс	68.1±5.4	> 100
4c	20.0±1.7	1.5	31.8±2.5	нс	29.4±2.3	> 100
Сорафениб	35.6±3.6	нс	5.0±0.4	7	35.0±3.5	–
5-Фторурацил	75.4±6.2	1.0	65.2±5.6	1.2	78.6±6.5	–

^a Опыты повторялись трижды. Результаты выражены как среднее значение±стандартное отклонение (SD), нс – не селективно

Схема 6



тивности с эталонным препаратом сорафенибом (табл. 4).

Селективность соединений в отношении раковых клеток является важным критерием оценки цитотоксического действия. Для этого рассчитывали индекс селективности (SI) как отношение между значением IC₅₀ для нормальных клеток и значением IC₅₀ для раковых клеток. Как правило, селективными считаются соединения с SI ≥ 3 [56]. Видно, что исследуемое соединение **4c**, как и 5-фторурацил, не проявляло высокой селективности по отношению к раковым клеткам. Референтный препарат сорафениб проявил селективность только в отношении линии двенадцатиперстной кишки (HuTu 80). Соединения проявили низкую гемолитическую и умеренную цитотоксическую активность. Цитотоксичность и гемолитическая активность исследуемых соединений представлена терминами IC₅₀ и HC₅₀ – это концентрации исследуемого соединения, которая вызывает 50% гибель гепатоцитов в популяции или же 50% гемолиз эритроцитов в опыте соответственно.

Впервые полученное соединение (**5d**) и описанные ранее [44] представители данного ряда гидразонов **5g**, **h** (схема 6) были исследованы на пред-

мет их антибактериального и противогрибкового действия в отношении некоторых фитопатогенов.

Бактериальные патогены, выделенные из микроокружения растений и собранных овощей, часто включают *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pectobacterium carotovorum* (*Erwinia carotovora*), *Xanthomonas campestris* и *Pectobacterium atrosepticum* (*Erwinia carotovora* subsp. *atrosepticum*) [57–59]. Грибные патогены вызывают 70–80% всех болезней растений, обладая потенциалом вызывать крупномасштабные вспышки заболеваний в очень ограниченный период времени [60]. Среди разнообразных мицелиальных патогенных грибов представители родов *Fusarium* и *Phytophthora* являются одними из самых разрушительных известных патогенов растений, имеют широкий круг хозяев и способны вызывать потери урожая и, в конечном итоге, гибель целых зараженных растений [61]. *F. oxysporum* относят к агрессивным возбудителям среди видов *Fusarium*, и, в частности, различные отрасли пищевой промышленности чрезвычайно восприимчивы к фузариозу зерновых культур [62]. *Phytophthora cactorum* является возбудителем фитофтороза женьшеня (*Panax ginseng*), растения, которое очень полезно

Таблица 5. Бактерицидная активность препаратов (2 ммоль/л), изученных в работе^a

Соединение	Бактеральный фитопатоген				
	<i>M. luteus</i>	<i>P. atrorepticum</i>	<i>P. carotovorum</i> subsp. <i>carotovorum</i>	<i>Ps.</i> <i>fluorescens</i>	<i>X. campestris</i>
5d	3	3.5	6	5.5	4
5g	7	3.5	4	6.5	5
5h	4.5	4	4	4	5
норфлоксацин, 500 мкг/мл	7	7	8	8	7
натрия гипохлорит, 1000 мкг/мл	2.5	4	3	4	4
хлоргексидин, 500 мкг/мл	5	4	5	4	5

^a Приведены величины ширины зоны ингибирования, мм, средние по результатам 3-х экспериментов

для традиционной медицины при лечении различных заболеваний, включая онкологические [63].

Наряду с растворами **5d**, **g**, **h** в качестве тестируемых соединений использовали гипохлорит натрия (1000 мкг/мл), хлоргексидин (500 мкг/мл) и норфлоксацин (500 мкг/мл). Широко применяемый коммерческий фунгицид флудиоксонил, способный ингибировать размножение мицелия патогенных грибов, служил для сравнения при испытаниях фунгицидного действия. В лабораторных условиях оценку устойчивости фитопатогенных грибов к этому фунгициду проводят при его концентрациях от 0.1 до 10 мкг/мл [64].

По результатам определения антимикробной активности в отношении *M. luteus* B-109, *P. atrorepticum* 1043, *P. carotovorum* subsp. *carotovorum* MI, *Ps. fluorescens* EL-2.1, *X. campestris* B-610 в бактериальных тест-системах со всеми тремя исследованными соединениями был обнаружен отличный от нуля эффект (табл. 5).

Соединения **5d**, **g**, **h** проявили умеренную антибактериальную активность в отношении тестируемых фитопатогенных бактерий. Двадцать процентов экспериментальных пар «бактерия–химический агент» имели ширину зоны ингибирования менее 4 мм (**5g** против *P. atrorepticum* и **5d** против *P. atrorepticum* и *M. luteus*). Гидразон **5h** обладал более равномерным, но несколько меньшим бактерицидным действием, будучи наиболее эффективным в отношении *X. campestris* (табл. 5). Более высокую бактерицидную эффективность,

определяемую по зоне ингибирования роста бактерий, продемонстрировало соединение **5g** против *Ps. fluorescens*. Его действие в отношении *M. luteus* оказалось на уровне норфлоксацина при его достаточно высокой концентрации 500 мкг/мл. *Micrococcus luteus* был признан одним из наиболее распространенных бактериальных загрязнителей, основными последствиями которого для здоровья, являются инфекции у людей с ослабленным иммунитетом и внутрибольничные инфекции [65].

Скрининг на наличие активности соединений **5d**, **g**, **h** против грибов *F. oxysporum* and *P. cactorum* проводили в интервале концентраций от 80 до 2 нмоль/мл, что соответствовало концентрации приблизительно от 63 до 2 мкг/мл. Величину ингибирования роста гриба выражали в процентах с учетом того, что количественная характеристика отсутствия ингибирования выражается величиной 0%. В табл. 6 представлены результаты определения активности против *F. oxysporum*.

Значение EC_{50} , рассчитанное на 5-й день роста грибов, было самым низким в случае **5h**. Соединения **5d**, **g** и особенно **5h** проявляли более сильное, по сравнению с флудиоксонилем, ингибирование *F. oxysporum* на более ранней стадии развития мицелия. Тем не менее, при выборе соединений со степенью ингибирования (*I*) не менее 10% при десятидневном возрасте культуры гриба соединение **5d** оказалось единственным агентом, ингибирующим радиальный рост гриба на 15% даже на 10-й день. Далее фунгицидную активность **5d** тестировали при более низкой его концентрации

Таблица 6. Фунгицидная активность изученных соединений **5d**, **g**, **h** против гриба *Fusarium oxysporum* IBPPM 543

Соединение	Концентрация препарата, С, мкг/мл ^a	Величина ингибирования, I, % ^a , при возрасте гриба, дни			EC ₅₀ , мкг/мл ^a
		5	7	10	
5d	62.88	40	27	15	49.13
	31.44	25	16	12	
	15.72	10	7	6	
	7.86	8	2	1	
	1.572	0	0	0	
5g	61.76	40	14	0	77.2
5h	60.64	80	11	0	37.9
Флудиоксонил	60	35	16	9	21.74
	30	33	15	8	
	15	30	13	5	
	10	23	10	2	

^a Приведены средние величины, среднее квадратичное отклонение не превышало 0.03 от приведенного значения

в питательной среде *F. oxysporum*. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) этого агента составила 15.72 мкг/мл при условии, что учитывались значения ингибирования, равные или превышающие 10%. Это пороговое значение для анализа МИК является приемлемым (см., например [66]). Для соединений **5g**, **h** выявлено снижение антифунгальной способности до нуля в процессе радиального размножения мицелия на агаризованной среде. В возрасте культуры *F. oxysporum* 5 сут все исследуемые фунгицидные препараты значительно подавляли рост возбудителя (максимально на 80% для препарата **5h**). Однако через 10 сут

твердофазного культивирования мицелия произошла потеря фунгицидных свойств **5g**, **h** (табл. 6). Можно предположить заметную утилизацию целевых веществ в качестве источника углерода или азота или их биodeградацию при дальнейшем росте грибов.

Оомицеты, в том числе виды *Phytophthora*, вмешиваются в механизмы фитоиммунитета, выводят из строя защитную реакцию растения-хозяина за счет подавления компонентов биохимической сигнализации. Совсем недавно новая информация об изолятах видов *Phytophthora*, присутствующих в различных сельскохозяйственных культурах,

Таблица 7. Фунгицидная активность соединений **5d**, **g**, **h** в отношении гриба *Phytophthora cactorum* VKM F-985

Соединение	Концентрация препарата, С, мкг/мл ^a	Величина ингибирования, I, % ^a , при возрасте гриба, дни			EC ₅₀ , мкг/мл ^a
		5	10	14	
5d	7.86	24	21	17	16.38
5g	15.44	58	21	6	13.31
5h	15.16	16	14	7	47.38
Флудиоксонил	15	46	42	17	13.16
	10	38	35	9	

^a Приведены средние величины, среднее квадратичное отклонение не превышало 0.03 от приведенного значения

выявила особенности их картины патогенности. Проростки растений, инокулированные этими изолятами грибов, проявляли более выраженные патогенные симптомы на поздней стадии теста на патогенность [67]. Развитие тяжелого заболевания, вызванного фитофторой, произошло в результате чрезмерного размножения грибкового инокулята. Более того, применение фунгицидов короткого действия для борьбы с фитофторой признано нерентабельным [68]. Таким образом, уровень фитофторозной инфекции может быть снижен за счет привлечения фунгицидов с более пролонгированным действием. Результаты определения противогрибкового действия соединений **5d**, **g**, **h** с использованием *P. cactorum* в качестве тест-системы представлены в табл. 7.

Полумаксимальная эффективная концентрация ЕС₅₀, рассчитанная на 5-е сут роста гриба, наряду со значением ингибирования (*I*) (табл. 7) однозначно свидетельствовали о замечательной фунгицидной способности соединения **5g**, равной или даже превосходящей флудиоксонил (судя по значениям *I*). Менее чувствительной фитофтора оказалась к производному **5h**. Соединение **5d** отличалось более равномерным и одновременно мощным антифитопатогенным действием в течение всего периода роста *P. cactorum*. В возрасте культуры 14 дней эта аммониевая соль превосходила две другие в 2.5–3 раза, а флудиоксонил – в 2 раза по способности ингибировать развитие мицелия на плотной среде. При этом растворы **5d** и флудиоксонила брались в концентрации около 8 и 10 мкг/мл соответственно (табл. 7).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборах Bruker Avance-400 (Германия) (400 МГц, 100.6 МГц соответственно), Bruker Avance-600 (Германия) (600 МГц, 150.9 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ или в смеси CDCl₃–ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Соотнесение сигналов протонированных атомов углерода сделано на основании данных спектров ЯМР ¹³C dept. Масс-спектры МАЛДИ и ИЭР регистрировали на масс-спектрометрах UltraFlex III TOF/TOF (Германия) и AmazonX (Германия) соответственно. ИК спектры получены на приборе

«Bruker Vector-22» (Германия) суспензий веществ в пластинках КВг. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-O (Италия). Температуры плавления определяли с помощью прибора Stuart SMP10 (Великобритания). В работе использовались коммерчески доступные ДМСО-*d*₆ (99.9 атом % D, Acros Organics), CDCl₃ (99.8 атом % D, Acros Organics), трифторуксусная кислота (98%, Acros Organics), реагенты Жирара Т **3a** и Жирара Р **3b** (Acros Organics), производные изатина **1a**, **b** (Acros Organics). Гидразиды **3c**, **d**, **e** [69, 36], изатины **7a**, **b** [70, 71], соединения **5g**, **h** [44] и (**9**) [72] получены по описанным ранее методикам.

Активность тестируемых соединений в отношении антропопатогенных микроорганизмов определяли методом серийных микроразведений в 96-луночных планшетах [73]. Разведения готовили в бульоне Мюллера–Хинтона для культивирования бактерий и в бульоне Сабуро для грибных патогенов. Для эксперимента использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Р FDA 209Р, *Bacillus cereus* ATCC 10702 NCTC 8035; грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и грибов: *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773, *Aspergillus niger* VKMF-1119 и *Candida albicans* ATCC 10231. Концентрация бактерий в опыте составляла 3.0×10⁵ КОЕ/мл, грибов – 2.0×10^{2–3} КОЕ/мл. Результаты регистрировались каждые 24 ч в течение 5 дней. Культуры бактерий и грибов инкубировали при 37 и 25°C соответственно. Эксперимент был повторен трижды. Для лучшей растворимости веществ в питательную среду добавляли 5% диметилсульфоксида (ДМСО) – тестируемые штаммы не теряли жизнеспособность при этой концентрации. Для определения МБК и МФК аликвоту суспензии тест-микроорганизмов переносили на агаризованную питательную среду и инкубировали при 37 либо 25°C соответственно. МБК либо МФК представляют собой минимальные концентрации, при которой отсутствовали колонии микроорганизмов, что свидетельствует об их гибели с эффективностью > 99.9%.

Штаммы фитопатогенных бактерий *Micrococcus luteus* В-109, *Pectobacterium atrosepticum* 1043,

Pectobacterium carotovorum subsp. *carotovorum* MI, *Pseudomonas fluorescens* EL-2.1, *Xanthomonas campestris* B-610 и штамм гриба *Fusarium oxysporum* ИБФРМ 543 получены из специализированной коллекции научных культур ИБФРМ РАН (WFCC № 975, WDCM № 1021). В качестве тест-организма использовали также патогенный гриб *Phytophthora cactorum* ВКМ F-985, предоставленный Всероссийской коллекцией микроорганизмов (ВКМ) и депонированный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского. Бактерии *M. luteus*, *P. carotovorum* subsp. *carotovorum*, *P. atrosepticum* и *Ps. fluorescens* выращивали на мясопептонной среде (BP), а *X. campestris* – на среде с глюкозой, дрожжевым экстрактом и карбонатом кальция (GYCa). Твердые среды содержали бактоагар (18 г/л); pH доводили до 7.2–7.4. Все бактериальные культуры выращивали при 28°C. Мицелиальные культуры *F. oxysporum* и *P. cactorum* выращивали на глюкозо-пептонно-дрожжевой (GPY) питательной среде при 27°C. Для приготовления инокулята оба штамма грибов сначала выращивали на агаре GPY в чашках Петри, а затем переносили в посевную среду, выкалывая 5 мм культуры из агаровой чашки пробойником.

Антибактериальную и противогрибковую активность соединений исследовали методом диффузии в агар и методом радиального ингибирования роста фитопатогенов. Для определения бактерицидной активности использовали метод диффузии в агар (измерение диаметра зон задержки роста). Лунки диаметром 6 мм готовили на агаризованной среде (GYCa для *Xanthomonas campestris* или BP для других бактерий). Бактериальные взвеси распределяли по поверхности агара и в каждую лунку добавляли раствор испытуемого соединения (150 мкл). Ширину зон задержки роста вокруг лунок определяли после инкубации в течение 36–40 ч.

Для анализа фунгицидной активности сравнивали радиальный рост (диаметры колоний) грибов на твердой среде в отсутствие и в присутствии растворов соединений **5d**, **g**, **h** в различных концентрациях. Методика заключалась в следующем: стерильную, расплавленную, а затем охлажденную примерно до 60°C агаризованную среду GPY (20 мл) смешивали с точно отмеренными

объемами исследуемых растворов и заливали в стерильную чашку Петри (внутренний диаметр 90 мм). После застывания агара GPY среды инокулировали грибом, используя 10-дневные культуры *F. oxysporum* или *P. cactorum*. Инокуляцию проводили путем переноса 5-мм (внутреннего диаметра) блока GPY-агара, покрытого мицелием, в центр чашки Петри с последующей инкубацией в термостате при 27°C. Фунгицидный эффект оценивали по размеру колонии мицелия на чашке Петри по сравнению с контролем без фунгицидных добавок на агаре GPY. Каждую обработку проводили не менее чем в четырех повторностях в двух независимых экспериментах. Срок наблюдения заканчивался при заполнении контрольной чашки Петри мицелием (обычно через 12 сут). Ингибирование роста колоний фитопатогенов соединениями **5d**, **g**, **h** или растворами флудиоксонила рассчитывали в процентах, на которые уменьшалось радиальное распространение мицелия по сравнению с контролем, последний принимали за 100% роста (или нулевой процент ингибирования). Значение EC₅₀ рассчитывали как концентрацию соединения, при которой радиальный рост колонии гриба уменьшался на 50% по сравнению с нефунгицидным контролем, в соответствии с формулой $EC_{50} = 50C/I$ на основе подхода, описанного, например, в работах [74, 75].

Растворы соединений **5d**, **g**, **h** готовили с концентрацией 2 ммоль/л (исходный раствор). Для сравнения в работе использовались широко применяемые дезинфицирующие средства (натрия гипохлорит, хлоргексидин) и антибиотики (норфлоксацин, флудиоксонил).

Производные изатина 2, 10 (общая методика). К раствору производного изатина (10 ммоль) в 20 мл ДМФА при перемешивании на магнитной мешалке при 5°C медленно присыпали 0.42 г (10 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) гидрида натрия. Через 30 мин в реакционную массу при 25°C добавляли по каплям 5 ммоль 1,ω-дибромалкана. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч, выливали в смесь 50 г льда с 50 мл холодной воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°C выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт.ст.).

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(5-броминдолин-2,3-дион) (2a). Выход 93%, оранжевый порошок, т.пл. 223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2953 (C–H), 2856 (C–H), 1738 (C=O), 1605 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 2:1), δ , м.д.: 1.25–1.30 м (8H, CH_2), 1.55–1.62 м (4H, CH_2), 3.62 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.85 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.59 уш. с (2H_{аром}), 7.66 д.д (2H_{аром}, J 8.3, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 2:1), δ , м.д.: 26.0 (CH_2), 26.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 39.6 (CH_2), 111.5 (CH), 115.7, 118.1, 127.3 (CH), 140.0 (CH), 149.1, 156.9, 181.9. Масс-спектр, m/z : 563 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 51.09; H 3.75; Br 28.29; N 4.73. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 51.27; H 3.94; Br 28.42; N 4.98.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(5-броминдолин-2,3-дион) (2b). Выход 97%, оранжевый порошок, т.пл. 119°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (C–H), 2853 (C–H), 1737 (C=O), 1606 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.25–1.30 м (10H, CH_2), 1.64–1.69 м (4H, CH_2), 3.70 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.81 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.68–7.70 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$ – CDCl_3 , 5:1), δ , м.д.: 26.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 112.6 (CH), 114.8, 118.9, 126.6 (CH), 139.8 (CH), 149.5, 157.3, 182.1. Масс-спектр, m/z : 599 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 51.89; H 4.08; Br 27.58; N 4.70. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 52.10; H 4.20; Br 27.73; N 4.86.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис(5-метилиндолин-2,3-дион) (2c). Выход 90%, красный порошок, т.пл. 137°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2922 (C–H), 2854 (C–H), 1744 (C=O), 1723 (C=O), 1622 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.28–1.37 м (12H, CH_2), 1.67–1.69 м (4H, CH_2), 2.30 с (6H, CH_3), 3.66 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.77 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.36–7.37 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 110.0 (CH), 117.5, 125.6 (CH), 133.3, 138.6 (CH), 148.8, 158.2, 183.9. Масс-спектр, m/z : 461 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 72.88; H 6.87; N 5.83. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.02; H 7.00; N 6.08.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(5-метилиндолин-2,3-дион) (2d). Выход 77%, оранжевый порошок, т.пл. 158 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2925 (C–H), 2853 (C–H), 1742 (C=O), 1719 (C=O), 1621 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.26–1.29 м (10H, CH_2), 1.65–1.68 м (4H, CH_2), 2.29 с (6H, CH_3), 3.67

т (4H, NCH_2 , J 7.0 Гц), 6.76 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.35–7.36 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 110.1 (CH), 117.6, 125.5 (CH), 133.3, 138.3 (CH), 148.5, 158.3, 184.0. Масс-спектр, m/z 469 [$M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 72.50; H 6.57; N 6.19. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.62; H 6.77; N 6.27.

1,1'-{5,5'-[6-Метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(индолин-2,3-дион) (10a). Выход 90%, оранжевый порошок, т.пл. 98°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2929 (C–H), 2859 (C–H), 1739 (C=O), 1697 (C=O), 1612 (C=C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.35 м (4H, 2CH_2), 1.50–1.65 м (8H, 4CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 3.62–3.74 м (8H, 4NCH_2), 5.57 с (1H), 7.09–7.13 м (2H_{аром}), 7.18–7.21 м (2H_{аром}), 7.51–7.54 м (2H_{аром}), 7.62–7.66 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 23.2 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.5 (CH_2), 26.67 (2CH_2), 26.6 (CH_2), 27.59 (CH_2), 27.62 (CH_2), 44.2 (2CH_2), 100.2 (CH), 110.7 (CH), 117.4, 123.0 (CH), 124.3 (CH), 129.7, 138.1 (CH), 150.7, 152.4, 158.0, 161.2, 183.4. Масс-спектр, m/z : 579 [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, % C 66.76; H 5.60; N 9.90. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 66.89; H 5.79; N 10.07.

1,1'-{5,5'-[6-Метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2H,4H)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(5-броминдолин-2,3-дион) (10b). Выход 95%, оранжевый порошок, т.пл. 100°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2930 (C–H), 2860 (C–H), 1741 (C=O), 1697 (C=O), 1657 (C=O), 1608 (C=C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.29–1.36 м (4H, 2CH_2), 1.56–1.64 м (8H, 4CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 3.74–3.61 м (8H, 4NCH_2), 5.56 с (1H), 7.16–7.19 м (2H_{аром}), 7.67 уш.с (2H_{аром}), 7.78–7.81 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 23.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 26.20 (CH_2), 26.23 (CH_2), 26.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 39.4 (CH_2), 39.8 (CH_2), 39.9 (CH_2), 44.2 (2CH_2), 112.8 (CH), 114.7, 114.8, 119.2, 126.5 (CH), 126.6 (CH), 139.7 (CH), 149.59, 149.61, 151.4, 152.4, 157.58, 157.64, 161.2, 182.22, 182.24. Масс-спектр, m/z : 715 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 52.00; H 4.13; Br 22.21; N 7.59. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 52.12; H 4.23; Br 22.37; N 7.84.

Аммониевые соли 4, 5, 8, 11 (общая методика). К взвеси бис-изатина **1a–d** (1 ммоль) в 10 мл абсолютного этанола добавляли одной порцией

соответствующий гидразид **2** (1 ммоль) и 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя в течение 3 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт.ст.).

Дихлорид 2,2'-[1,1'-(октан-1,8-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (4a). Выход 84%, желтый порошок, т.пл. 278°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409 (N–H), 3136 (N–H), 3004 (N–H), 2929 (C–H), 2857 (C–H), 1729 (C=O), 1699 (C=O), 1609 (C=C), 1483 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.27 м (8H, CH_2), 1.57–1.62 м (4H, CH_2), 3.30 уш.с [$\text{N}(\text{CH}_3)_3$, наложился с сигналом H_2O в $\text{DMSO-}d_6$], 3.72 т (4H, NCH_2 , J 7.4 Гц), 4.91 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.22 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.68 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.2 Гц), 7.81–7.83 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.54 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$, 1:4), δ , м.д.: 26.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 54.0 (CH_3), 63.0 (CH_2), 112.7 (CH), 114.4, 115.6, 123.8, 123.9 (CH), 134.8 (CH), 142.9, 160.5, 162.5. Масс-спектр, m/z : 789 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 47.27; H 5.29; Br 18.47; Cl 8.09; N 12.90. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 47.40; H 5.38; Br 18.55; Cl 8.23; N 13.01.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (4b). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 244°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3423 (N–H), 3223 (N–H), 3006 (N–H), 2929 (C–H), 2855 (C–H), 1726 (C=O), 1696 (C=O), 1610 (C=C), 1480 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.27 м (10H, CH_2), 1.57–1.62 м (4H, CH_2), 3.33 уш.с [$\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.72 т (4H, NCH_2 , J 7.0 Гц), 4.94 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.22 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.68 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4, 2.0 Гц), 7.82 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.54 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 26.5 (CH_2), 27.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 40.7 (CH_2), 43.7 (CH_2), 54.4 (CH_3), 63.3 (CH_2), 112.9 (CH), 115.7, 121.3 (CH), 124.2 (CH), 134.7, 135.1 (CH), 143.0, 160.7, 166.8. Масс-спектр, m/z : 803 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 47.90; H 5.42; Br 18.04; Cl 7.87; N 12.65. $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.01; H 5.53; Br 18.25; Cl 8.10; N 12.80.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-(декан-1,10-диил)бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (4c). Выход 83%, желтый порошок, т.пл. 183 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425 (N–H), 3005 (N–H), 2926 (C–H), 2854 (C–H), 1720 (C=O), 1687 (C=O), 1622 (C=C), 1492 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.27 м (12H, CH_2), 1.58–1.61 м (4H, CH_2), 2.33 с (6H, CH_3), 3.28 уш.с [$\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.69–3.71 м (4H, NCH_2), 5.01 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.12 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0, 2.8 Гц), 7.30 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.45 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.67 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 20.4 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 53.4 (CH_3), 62.5 (CH_2), 110.2 (CH), 112.0, 121.4 (CH), 132.4 (CH), 132.6, 137.1, 141.2, 158.0, 167.5. Масс-спектр, m/z : 687 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 59.92; H 7.30; Cl 9.21; N 14.68. $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.07; H 7.43; Cl 9.33; N 14.75.

Дихлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(октан-1,8-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (5a). Выход 74%, желтый порошок, т.пл. > 300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395 (N–H), 3135 (N–H), 3029 (N–H), 2927 (C–H), 2856 (C–H), 1728 (C=O), 1676 (C=O), 1636 (C=O), 1610 (C=C), 1477 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.33 м (8H, CH_2), 1.58–1.66 м (4H, CH_2), 3.75 т (4H, NCH_2 , J 6.9 Гц), 6.28 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.26 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.69 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4, 1.4 Гц), 7.77 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.26–8.29 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.74 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 9.17 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 5.9 Гц), 12.62 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 26.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 39.4 (CH_2), 61.0 (CH_2), 112.5 (CH), 114.9, 120.8, 123.0 (CH), 127.7 (CH), 133.9, 134.2 (CH), 142.4, 146.5 (CH), 146.6 (CH), 160.0, 167.7. Масс-спектр, m/z : 829 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 50.46; H 4.09; Br 17.60; Cl 7.64; N 12.30. $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 50.63; H 4.25; Br 17.73; Cl 7.87; N 12.43.

Дихлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (5b). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 180 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395 (N–H),

3218 (N–H), 3028 (N–H), 2929 (C–H), 2855 (C–H), 1725 (C=O), 1686 (C=O), 1610 (C=C), 1488 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.24–1.27 м (10H, CH_2), 1.59–1.62 м (4H, CH_2), 3.74 т (4H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 6.32 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.25 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.67 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1, 1.3 Гц), 7.76 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.28 д.д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2, 6.9 Гц), 8.74 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 9.21 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.8 Гц), 12.62 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 39.4 (CH_2), 61.0 (CH_2), 112.5 (CH), 114.9, 120.8, 123.0 (CH), 127.6, 127.7 (CH), 134.2 (CH), 142.4, 146.2 (CH), 146.5 (CH), 160.0, 167.8. Масс-спектр, m/z 843 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, % С 51.01; Н 4.25; N 12.02. $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.17; Н 4.40; N 12.24.

Дихлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(декан-1,10-диил)-бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]-бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (5с). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 173°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398 (N–H), 3213 (N–H), 3046 (N–H), 2926 (C–H), 2853 (C–H), 1720 (C=O), 1686 (C=O), 1625 (C=C), 1488 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.28 м (12H, CH_2), 1.59–1.65 м (4H, CH_2), 2.34 с (6H, CH_3), 3.73 т (4H, NCH_2 , J 6.8 Гц), 6.20 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.14 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.32 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.44 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.24–8.28 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.73 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 9.10 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$, J 5.7 Гц), 12.76 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.4 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 39.0 (CH_2), 61.0 (CH_2), 110.3 (CH), 118.6, 121.0 (CH), 127.7 (CH), 132.4 (CH), 136.3, 141.2, 146.2 (CH), 146.6 (CH), 160.5, 163.5, 167.5. Масс-спектр, m/z : 763 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 62.92; Н 5.90; Cl 8.60; N 13.93. $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.07; Н 6.05; Cl 8.87; N 14.01.

Дихлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)-бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]-бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (5d). Выход 89%, желтый порошок, т.пл. 253°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3419 (N–H), 3229 (N–H), 3013 (N–H), 2924 (C–H), 2859 (C–H), 1722 (C=O), 1695 (C=O), 1609 (C=C), 1473 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMSO}-d_6$, 9:1), δ , м.д.: 1.20–1.30 м (10H, CH_2), 1.59–1.65 м (4H,

CH_2), 2.28 с (6H, CH_3), 3.65 т (4H, NCH_2 , J 7.2 Гц), 6.44 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 6.78 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.17 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.41 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09–8.07 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.56 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 9.17 уш.с ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 12.82 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.6 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 39.5 (CH_2), 60.7 (CH_2), 111.9 (CH), 115.0, 121.3, 122.8 (CH), 127.8 (CH), 134.1, 134.3 (CH), 142.5, 146.4 (CH), 146.5 (CH), 160.8, 166.7. Масс-спектр, m/z : 714 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 50.46; Н 4.09; Br 17.60; Cl 7.64; N 12.30. $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.63; Н 4.25; Br 17.73; Cl 7.87; N 12.43.

Дибромид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)-бис(5-бром-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}-2,3-диметилдипиридиния (5e). Выход 83%, желтый порошок, т.пл. 209°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413 (N–H), 3218 (N–H), 3011 (N–H), 2926 (C–H), 2853 (C–H), 1726 (C=O), 1690 (C=O), 1611 (C=C), 1444 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.24–1.28 м (10H, CH_2), 1.60–1.62 м (4H, CH_2), 2.55 с (6H, CH_3), 2.62 с (6H, CH_3), 3.75 т (4H, NCH_2 , J 6.8 Гц), 6.30 уш.с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.26 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.69 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3, 1.2 Гц), 7.81 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.99 д.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2, 5.9 Гц), 8.52 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 8.94 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 4.2 Гц), 12.64 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.4 (CH_2), 26.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 39.4 (CH_2), 41.3 (CH_3), 41.6 (CH_3), 60.5 (CH_2), 110.4 (CH), 117.3, 124.5 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 129.8 (CH), 131.1, 132.3, 138.8 (CH), 145.2, 148.5, 150.0, 162.0, 164.8. Масс-спектр (ИЭР), m/z 446 [$M - 2\text{Br} + \text{H}$] $^{2+}$. Найдено, % С 48.58; Н 4.43; Br 30.08; N 10.46. $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.70; Н 4.56; Br 30.14; N 10.57.

Дибромид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)-бис(5-метил-2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]-бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}бис(4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октана) (5f). Выход 90%, желтый порошок, т.пл. 272°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3399 (N–H), 3196 (N–H), 3012 (N–H), 2931 (C–H), 2857 (C–H), 1679 уш. полоса (C=O), 1624 (C=C), 1490 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.23–1.27 м (10H, CH_2), 1.58–1.61 м (4H, CH_2), 2.33 с (6H, CH_3), 3.22–3.25 м [12H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ДАБКО], 3.71–3.74 м [16H, совпа-

ли сигналы NCH_2 оксиндола и $(\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ ДАБКО], 4.91 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.11 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.31 уш.д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.50 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.70 уш.с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.4 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 40.2 (CH_2), 44.2 (CH_2), 52.4 (CH_2), 61.1 (CH_2), 110.2 (CH), 118.5, 121.4 (CH), 132.4, 132.7, 135.5 (CH), 141.3, 161.3, 165.6. Масс-спектр, m/z : 779 [$M - 2\text{Br} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.77; Н 6.29; Br 16.76; N 14.73. $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 54.90; Н 6.43; Br 16.99; N 14.89.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-[1,2-фениленбис(метилен)]бис(2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (8a). Выход 98%, желтый порошок, т.пл. 268°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 (N–H), 3152 (N–H), 3008 (N–H), 2970 (C–H), 2911 (C–H), 1712 (C=O), 1686 (C=O), 1614 (C=C), 1472 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}-\text{DMSO}-d_6$ 1:1), δ , м.д.: 3.24 с (18Н, CH_3), 4.50 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 6.67–6.74 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 6.98–7.05 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.13–7.24 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.45–7.53 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Низкая растворимость соединения не позволила зарегистрировать спектр ЯМР ^{13}C . Масс-спектр, m/z : 623 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.61; Н 5.70; Cl 10.11; N 15.97. $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.70; Н 5.80; Cl 10.19; N 16.11.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис(2-оксоиндолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (8b). Выход 97%, желтый порошок, т.пл. 263°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 (N–H), 3171 (N–H), 3012 (N–H), 2955 (C–H), 2930 (C–H), 1731 (C=O), 1677 (C=O), 1613 (C=C), 1471 (C=N). Чрезвычайно низкая растворимость не позволила зарегистрировать спектры ЯМР ^1H и ^{13}C . Масс-спектр, m/z : 623 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.56; Н 5.64; Cl 10.04; N 15.87. $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.70; Н 5.80; Cl 10.19; N 16.11.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-{5,5'-[6-метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2*H*,4*H*)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(2-оксондолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (11a). Выход 83%, желтый порошок, т.пл. 215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 (N–H), 3023 (N–H), 2930 (C–H), 2860 (C–H), 1690 (C=O),

1656 (C=O), 1614 (C=C), 1469 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.24–1.31 м (4Н, CH_2), 1.49–1.66 м (12Н, CH_2), 2.23 с (3Н, CH_3), 3.24 с [18Н, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.71–3.75 м (4Н, CH_2), 5.05 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 5.57 с (1Н), 6.99–7.02 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.15–7.17 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.46–7.49 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.63–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.61 уш.с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 18.9 (CH_3), 23.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 27.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 44.2 (CH_2), 53.3 (CH_3), 53.4 (CH_3), 61.7 (CH_2), 63.1 (CH_2), 100.2 (CH), 110.3 (CH), 118.5, 121.0 (CH), 123.1 (CH), 132.2 (CH), 143.4 (2C), 151.4 (2C), 152.5 (2C), 160.4, 161.2 (2C=O), 161.9 (2C=O), 166.2. Масс-спектр, m/z : 783 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 57.40; Н 6.47; Cl 8.19; N 16.23. $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 57.54; Н 6.60; Cl 8.28; N 16.37.

Дихлорид 2,2'-[1,1'-{5,5'-[6-метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2*H*,4*H*)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(5-бром-2-оксондолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (11b). Выход 93%, желтый порошок, т.пл. 196°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394 (N–H), 3190 (N–H), 3018 (N–H), 2934 (C–H), 2862 (C–H), 1691 (C=O), 1654 (C=O), 1611 (C=C), 1474 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.22–1.33 м (4Н, CH_2), 1.47–1.67 м (12Н, CH_2), 2.23 с (3Н, CH_3), 3.24 с [18Н, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$], 3.69–3.77 м (4Н, CH_2), 5.01 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 5.57 с (1Н), 7.22–7.25 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.64–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.80–7.85 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.50 уш.с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 19.4 (CH_3), 23.7 (CH_2), 23.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 39.7 (CH_2), 39.8 (CH_2), 40.4 (CH_2), 44.6 (CH_2), 53.9 (CH_3), 54.0 (CH_3), 62.3 (CH_2), 63.3 (CH_2), 100.7 (CH), 112.9 (CH), 115.5, 121.3, 123.8 (CH), 134.8 (CH), 143.0 (2C), 151.9 (2C), 153.0 (2C), 160.5, 161.7 (2C=O), 162.6 (2C=O), 166.8. Масс-спектр, m/z : 941 [$M - 2\text{Cl} - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 48.39; Н 5.20; Br 15.58; Cl 6.80; N 13.82. $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 48.58; Н 5.37; Br 15.77; Cl 7.00; N 13.82.

Дибромид 2,2'-[1,1'-{5,5'-[6-метил-2,4-диоксопиримидин-1,3(2*H*,4*H*)-диил]бис(пентан-5,1-диил)}бис(5-бром-2-оксондолин-1-ил-3-илиден)]бис(гидразин-1-ил-2-илиден)бис(*N,N*-диэтил-*N*-метил-2-оксоэтиламмония) (11c). Выход 86%, желтый порошок, т.пл. 169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3426 (N–H), 3219 (N–H), 2939

(C–H), 2861 (C–H), 1690 (C=O), 1654 (C=O), 1611 (C=C), 1470 (C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.29–1.31 м р12Н, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 1.48–1.50 м (8Н, CH_2), 1.56–1.66 м (8Н, CH_2), 2.23 с (3Н, CH_3), 3.22 уш.с (6Н, CH_3N), 3.61–3.67 м [8Н, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.70–3.74 м (4Н, CH_2), 4.84 уш.с [4Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 5.56 с (1Н), 7.22–7.24 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.64–7.65 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.89 уш.с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.53 уш.с (2Н, NH). Масс-спектр, m/z 997 [$\text{M}-2\text{Br}-\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 46.46; Н 5.20; N 11.90. $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{Br}_4\text{N}_{10}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 46.65; Н 5.39; N 12.09.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описан синтез бис-изатинов симметричного и несимметричного строения, на основе которых получены ацилгидразоны, содержащие триметиламмониевый, пиридиниевый или диазациклооктановый фрагмент. Было установлено, что наилучшей активностью против грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы золотистого стафилококка, обладают соли, в которых два оксиндольных цикла связаны декаметиленовой цепочкой. В отношении клеточных линий аденокарциномы двенадцатиперстной кишки и карциномы шейки матки при наличии низкой гемо- и цитотоксичности высокую активность проявил симметричный триметиламмониевый гидразон на основе 5-метилизатина. Исследование антифитопатогенной активности показало, что ряд аммониевых солей обладает высокой активностью в отношении патогенов бактериального происхождения. Против возбудителей фузариоза и фитофтороза растений наилучшие результаты показало пиридиниевое производное, содержащее нонаметиленовый спейсер. Таким образом, установлено, что наличие симметричности строения аммониевых бис-изатингидразонов и большей длины углеводородного спейсера обуславливает как более высокую растворимость в воде, так и наилучшую противоопухолевую, противомикробную и антифитопатогенную активность.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Часть работы по изучению антифитопато-

генной активности (О.М. Цивилева) выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ для Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр РАН», тема № 121031100266-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2483-4742>

Волошина Александра Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3540-8554>

Любина Анна Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-8142>

Амерханова Сjumбеля Камилевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5385-4742>

Цивилева Ольга Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-349X>

Миронов Владимир Фёдорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4198-3774>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith M. *Science*. **2022**, 37, 820–821. doi 10.1126/science.abn8327
2. Nudelman A. *Curr. Med. Chem.* **2022**, 29, 2751–2845. doi 10.2174/0929867328666210810124159
3. Menezes J.C.J.M.D.S., Diederich M.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, Art. No. 111637. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111637
4. Iwaki T., Oyama Y., Tomoo T., Tanaka T., Okamura Y., Sugiyama M., Yamaki A., Furuya M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 1762–1769. doi 10.1016/j.bmc.2017.01.026
5. Bancet A., Raingeval C., Lomberget Th., Le Borgne M., Guichou J.-F., Krimm I. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 11420–11435. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00242
6. Bedwell E.V., McCarthy W.J., Coyne A.G., Abell Ch. *Chem Biol. Drug Des.* **2022**, 100, 469–486. doi 10.1111/cbdd.14120
7. Drapier Th., Geubelle P., Bouckaert Ch., Nielsen L., Laulumaa S., Goffin E., Dilly S., Francotte P., Hanson Ju., Pochet L., Kastrop J.S., Pirotte B. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5279–5291. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00250

8. Paquin A., Reyes-Moreno C., Berube G. *Molecules*. **2021**, 26, Atr. No. 2340. doi 10.3390/molecules26082340
9. Li Sh., Shan X., Wang Yu., Chen Q., Sun J., He Zh., Sun B., Luo C. *J. Control. Release*. **2020**, 326, 510–522. doi 10.1016/j.jconrel.2020.07.036
10. Zhang Y.-Zh., Du H.-Zh., Liu H.-L., He Q.-S., Xu Zh. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.* **2020**, 353, art. no. e1900299. doi 10.1002/ardp.201900299
11. Chauhan G., Pathak Dh.P., Ali F., Bhutani R., Kapoor G., Khasimbi Sh. *Curr. Org. Synth.* **2020**, 17, 1–38. doi 10.2174/1570179417666200924150907
12. Yakan H., Cavus M.S., Zengin Kurt B., Muglu H., Sonmez F., Guzel E. *J. Mol. Struct.* **2021**, 1239, art. no. 130495. doi 10.1016/j.molstruc.2021.130495
13. Guo H., *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 678–688. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.017
14. Gao F., Wang T., Gao M., Zhang X., Liu Zh., Zhao Sh., Lv Z., Xiao J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 165, 323–331. doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.042
15. Ma T., Chen R., Xue H., Miao Zh., Chen L., Zhang H., Shi X. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 503–509. doi 10.1002/jhet.3781
16. Chen X., Zhu H., Bao K., Jiang L., Zhu H., Ying M., He Q., Yang B., Sheng R., Cao J., *Acta Pharm. Sin.* **2021**, 42, 1160–1170. doi 10.1038/s41401-020-00600-5
17. Althagafi I.I., Abouzied A.S., Farghly T.A., Al-Qurashi N. T., Alfaifi M.Y., Shaaban M.R., Aziz M.R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 391–399. doi 10.1002/jhet.3410
18. Xu Y., Guan J.G., Xu Z., Zhao S.J. *Fitoterapia*. **2018**, 127, 383–386. doi 10.1016/j.fitote.2018.03.018
19. Hu Y.-Q., Song X.-F., Fan J. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 265–268. doi 10.1002/jhet.3042
20. Singh A., Nisha T.B., Hahn H.J., Liu N., Tam C., Cheng L.W., Kim J., Debnath A., Land K.M., Kumar V. *Med. Chem. Commun.* **2017**, 8, 1982–1992. doi 10.1039/C7MD00434F
21. Guo H., Diao Q.-P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, 20, 1499–1503. doi 10.2174/1568026620666200310124416
22. Cheng R., Yan X., Xu Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 2970–2974. doi 10.1002/jhet.3689
23. Wang R., Yin X., Zhang Y., Zhang T., Shi W. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 3001–3005. doi 10.1002/jhet.3341
24. Fan Y.L., Huang Z.P., Liu M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2990–2995. doi 10.1002/jhet.3330
25. Singh P., Sharma P., Anand A., Bedi P.M.S., Kaur T., Saxena A.K., Kumar V. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 455–461. doi 10.1016/j.ejmech.2012.06.057
26. Kumar K., Sagar S., Esau L., Kaur M., Kumar V. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 153–159. doi 10.1016/j.ejmech.2012.10.008
27. Wang R., Yin X., Zhang Y., Yan W. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 156, 580–586. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.025
28. Guo H. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1899–1905. doi 10.1002/jhet.3226
29. Wang H.D., Fan Y.L., Zhou J., Xu Y., Guan J.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1991–1996. doi 10.1002/jhet.3227
30. Kumar K., Liu N., Yang D., Na D., Thompson J., Wrischnik L.A., Land K.M., Kumar V. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5190–5297. doi 10.1016/j.bmc.2015.04.075
31. Dan W., Gao J., Qi X., Wang J., Dai J. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 243, Art. No. 114765. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114765
32. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, Art. No. 6793. doi 10.3390/ijms22136793
33. Shamsuri A.A., Jamil S.N.A.M. *Appl. Sci.* **2021**, 11, Art. No. 3167. doi 10.3390/app11073167
34. Osimitz T.G., Droege W. *Toxicol. Res. Appl.* **2021**, 5, art. no. 239784732110490. doi 10.1177/23978473211049085
35. Morrison K.R., Allen R.A., Minbiole K.P.C., Wuest W.M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, art. no. 150935. doi 10.1016/j.tetlet.2019.07.026
36. Богданов А.В., Кадомцева М.Е., Бухаров С.В., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 488–491. [Bogdanov A.V., Kadomtseva M.E., Bukharov S.V., Voloshina A.D., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 555–558.] doi 10.1134/S107042802003032X
37. Pashirova T.N., Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Burilova E.A., Vandyukov A.E., Sapunova A.S., Vandyukova I.I., Voloshina A.D., Mironov V.F., Zakharova L.Ya. *J. Mol. Liq.* **2019**, 290, art. no. 111220. doi 10.1016/j.molliq.2019.111220
38. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F. *Chem. Biodiversity*. **2018**, 15, art. no. 1800088. doi 10.1002/cbdv.201800088
39. Pashirova T.N., Shaihutdinova Z.M., Vandyukov A.E., Voloshina A.D., Samorodov A.V., Pavlov V.N., Souto E.B., Mironov V.F., Bogdanov A.V. *J. Mol. Liq.* **2022**, 365, art. no. 120217. doi 10.1016/j.molliq.2022.120217

40. Богданов А.В., Волошина А.Д., Любина А.П., Амерханова С.К., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 777–786. [Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerkhanova S.K., Kalinina T.A., Glukhareva T.V., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 777–786.] doi 10.1134/S1070428022080012
41. Богданов А.В., Сиразиева А.Р., Волошина А.Д., Абзалилов Т.А., Самородов А.В., Миронов В.Ф. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 317–325. [Bogdanov A.V., Sirazieva A.R., Voloshina A.D., Abzalilov T.A., Samorodov A.V., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 327–334.] doi 10.1134/S1070428022030101
42. Bogdanov A., Tsivileva O., Voloshina A., Lyubina A., Amerhanova S., Burtceva E., Bukharov S., Samorodov A., Pavlov V. *ADMET DMPK*. **2022**, 10, 163–179. doi 10.5599/admet.1179
43. Bogdanov A.V., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Dobrynin A.B., Voronina Ju.K., Terekhova N.V., Samorodov A.V., Pavlov V.N., Mironov V.F. *Chem. Biodiversity*. **2022**, 19, art. no. e202100496. doi 10.1002/cbdv.202100496
44. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Мустафина Л.К., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Кулик Н.В., Миронов В.Ф., *ЖОХ*. **2019**, 89, 1004–1012. [Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Mustafina L.K., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mironov V.F. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1368–1376.] doi 10.1134/S107036321907003X
45. Волошина А.Д., Семенов В.Э., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Биоорг. хим.* **2017**, 43, 197–204. [Voloshina A.D., Semenov V.E., Strobyskina A.S., Kulik N.V., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, 43, 170–176.] doi 10.1134/S1068162017020170
46. Семенов В.Э., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Уралева С.Ю., Гиниятуллин Р.Х., Михайлов А.С., Акамсин В.Д., Ефремов Ю.Я., Резник В.С. *Хим.-фарм. Ж.* **2009**, 23, 21–26. [Semenov V.E., Voloshina A.D., Kulik N.V., Uraleva S.Yu., Giniyatullin R.Kh., Mikhailov A.S., Akamsin V.D., Efremov Yu.Ya., Reznik V. S. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 448–453.] doi 10.1007/s11094-009-0331-y
47. Зобов В.В., Аслямова А.А., Березинский Л.А., Резник В.С., Акамсин В.Д., Галяметдинова И.В., Гиниятуллин Р.Х., Нафикова А.А., Латыпов Ш.К. *Хим.-фарм. ж.* **2005**, 39, 15–19. [Zobov V.V., Aslyamova A.A., Berezinskii L.A., Reznik V.S., Akamsin V.D., Galyametdinova I.V., Giniyatullin R.H., Nafikova A.A., Latypov Sh.K. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 239–244.] doi 10.1007/s11094-005-0125-9
48. Semenov V.E., Zueva I.V., Mukhamedyarov M.A., Lushchekina S.V., Petukhova E.O., Gubaidullina L.M., Krylova E.S., Saifina L.F., Lenina O.A., Petrov K.A. *Molecules*. **2020**, 25, Art. No. 4191. doi 10.3390/molecules25184191
49. Naclerio G.A., Sintim H.O. *Future Med. Chem.* **2020**, 12, doi 10.4155/fmc-2020-0046
50. Fisher J.F., Mobashery Sh. *Protein Science*. **2020**, 29, 629–646. doi 10.1002/pro.3737
51. Bush K. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2013**, v–vii, art. no. 1277. doi 10.1111/nyas.12025
52. Zhou J., Cai Y., Liu Y., An H., Deng K., Awais Ashraf M., Zou L., Wang Ju. *Front. Microbiol.* **2022**, 13, art. no. 952633. doi 10.3389/fmicb.2022.952633
53. Epand R.M., Walker Ch., Epand R.F., Magarvey N.A. *Biochim. Biophys. Acta*. **2016**, 1858, 980–987. doi 10.1016/j.bbame.2015.10.018
54. Van Hamme J.D., Singh A., Ward O.P. *Biotechnol. Adv.* **2006**, 24, 604–620. doi 10.1016/j.biotechadv.2006.08.001
55. Desbois A.P., Smith V.J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, 85, 1629–1642. doi 10.1007/s00253-009-2355-3
56. Ayoub M.S., Wahby Ya., Abdel-Hamid H., Ramadan E.S., Teleb M., Abu-Serie M.M., Noby A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 168, 340–356. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.051
57. Abd-El-Khair H., Abdel-Gaied T.G., Mikhail M.S., Abdel-Alim A.I., El-Nasr H.I.S. *Bull. Nat. Res. Centre*. **2021**, 45, Art. No. 37. doi 10.1186/s42269-021-00491-4
58. Huang X., Ren J., Li P., Feng S., Dong P., Ren M. *J. Sci. Food Agriculture*. **2021**, 101, 1744–1757. doi 10.1002/jsfa.10829
59. Ragasova L., Penazova E., Gazdik F., Pecenka J., Cechova J., Pokluda R., Baranek M., Grzebelus D., Eichmeier A. *Agronomy*. **2020**, 10, art. no. 443. doi 10.3390/agronomy10030443
60. Ray M., Ray A., Dash S., Mishra A., Achary K.G., Nayak S., Singh S. *Biosensors Bioelectronics*. **2017**, 87, 708–723. doi 10.1016/j.bios.2016.09.032
61. Wang T., Gao C., Cheng Y., Li Z., Chen J., Guo L., Xu J. *Plants*. **2020**, 9, art. no. 769. doi 10.3390/plants9060769
62. Mastanjevic K., Krstanovic V., Mastanjevic K., Sarkanj B. *Fermentation*. **2018**, 4, art. no. 3. doi 10.3390/fermentation4010003
63. Han J.-H., Park G.-C., Kim K.S. *Mycobiology*. **2017**, 45, 370–378. doi 10.5941/MYCO.2017.45.4.370

64. Chudinova E.M., Platonov V.A., Alexandrova A.V., Elansky S.N. *Plant Protection News*. **2020**, 103, 192–196. doi 10.31993/2308-6459-2020-103-3-13431
65. Monteiro A., Cardoso J., Guerra N., Ribeiro E., Viegas C., Cabo Verde S., Sousa-Uva A. *Applied Sci.* **2022**, 12, art. no. 1958. doi 10.3390/app12041958
66. Lim B., Cheng Y., Kato T., Pham A.T., Le Du E., Mishra A.K., Grinhagena E., Moreau D., Sakai N., Waser J., Matile S. *Helv. Chim. Acta*. **2021**, 104, art. no. e2100085. doi 10.1002/hlca.202100085
67. Beluzan F., Miarnau X., Torguet L., Armengol J., Abad-Campos P. *Agriculture*. **2022**, 12, art. no. 294. doi 10.3390/agriculture12020294
68. Dron N., Simpfendorfer S., Sutton T., Pengilley G., Hobson K. *Agronomy*. **2022**, 12, art. no. 89. doi 10.3390/agronomy12010089
69. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsivunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 227, art. no. 109345. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
70. Bashkar M., Bavadi M., Ghaderi E., Niknam Kh. *Mol. Divers.* **2021**, 25, 2001–2015. doi 10.1007/s11030-020-10091-5
71. Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Саркисян М.Г., Амазаспян Г.С. *ЖОрХ*. **2001**, 37, 1545–1546. [Mesropyan E.G., Ambartsumyan G.B., Avetisyan A.A., Sarkisyan M.G., Amasapyan G.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1476–1477.] doi 10.1023/A:1013412330472
72. Резник В.С., Салихов И.Ш., Швецов Ю.С., Иванов Б.Е. *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* **1980**, 11, 2568–2574. [Reznik V.S., Salikhov, I.Sh., Shvetsov Yu.S., Ivanov B.E. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1980**, 11, 2568–2574.]
73. *National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria that grow aerobically*. 6th Ed., approved standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, 2000.
74. Pane C., Caputo M., Francese G., Manganiello G., Lo Scalzo R., Mennella G., Zaccardelli M. *Biology*. **2020**, 9, art. no. 270. doi 10.3390/biology9090270
75. Moreno-Gavira A., Diane F., Sanchez-Montesinos B., Santos M. *J. Fungi*. **2021**, 7, art. no. 415. doi 10.3390/jof7060415

Biologically Active Symmetric and Asymmetric Dicationic *bis*-Isatinhydrazones: which is Better – Complicating or Simplifying the Structure of the Spacer?

A. V. Bogdanov^{a, *}, A. D. Voloshina^a, S. K. Amerkhanova^a, A. P. Lyubina^a, O. M. Tsivileva^b,
R. R. Rakhmatullin^c, and V. F. Mironov^a

^a A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
ul. Akademika Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^b Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms,
Saratov Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS),
Prospekt Entuziastov, 13, Saratov, 410049 Russia

^c Kazan national research technological university, ul. K. Marxa, 68, Kazan, 420015 Russia
*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received February 28, 2023; revised March 10, 2023; accepted March 12, 2023

The interaction of bis-isatins containing a 1, ω -alkylene, arylene, or alkyluracil spacer with ammonium acetohydrazides yielded a series of dicationic isatin-3-acylhydrazones with symmetric and asymmetric structures. It was shown that the antimicrobial activity of the new compounds depends on the structure of the spacer and the nature of the substituent in the aromatic fragment. Derivatives based on 5-substituted isatins, in which heterocyclic fragments are linked by an alkylene chain of 9 and 10 carbon atoms, exhibit a bactericidal effect against resistant strains of *Staphylococcus aureus* at the level of norfloxacin and the pathogen fungus *P. cactorum*, which causes plant late blight.

Keywords: isatin, ammonium, hydrazones, antimicrobial activity, antifungal activity, phytopathogens, cytotoxicity