

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ АММОНИЕВЫХ АЦИЛГИДРАЗОНОВ НА ОСНОВЕ НОВЫХ 1,ω-АЛКИЛЕНДИИЗАТИНОВ

© 2019 г. А. В. Богданов*, И. Ф. Зарипова, Л. К. Мустафина, А. Д. Волошина, А. С. Сапунова, Н. В. Кулик, В. Ф. Миронов

Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия
*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило в Редакцию 21 февраля 2019 г.
После доработки 21 февраля 2019 г.
Принято к печати 28 февраля 2019 г.

Алкилированием изатина 1,ω-дигалогеналканами синтезированы бис(гетероциклы), соединенные гибкой олигометиленовой цепочкой. Взаимодействие полученных бис(изатинов) с реагентами Жирара Т и Р привело к образованию с высокими выходами симметричных водорастворимых ацилгидразонов. Оценка антимикробной активности новых соединений показала зависимость уровня активности от длины углеводородного спейсера. Установлена селективная активность нона- и декаметиленовых производных в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* 209р и *B. cereus* 8035. Показана низкая гемотоксичность полученных гетероциклов.

Ключевые слова: изатин, гидразоны, гидразиды, антимикробная активность, пиридиниевые соли

DOI: 10.1134/S0044460X19070035

Платформа оксиндола является удобным строительным блоком в синтезе функционализированных гетероциклических и открытоцепных структур (спирооксиндолов, индирубинов, изоиндиго, арилглиоксиамидов и др.) [1–6]. Фрагмент индолин-2-она входит в качестве базовой субструктуры в многочисленные синтетические и природные биологически активные вещества. Постоянно растущее количество исследований по способам синтеза и модификации оксиндола обусловлено, прежде всего, проявлением этими соединениями широкого спектра физиологической активности – противовирусной, противогрибковой, антибактериальной, антипролиферативной, противоопухолевой, противовоспалительной, антигипертензивной и противосудорожной [7–13]. К тому же, высокая реакционная способность, особенности пространственного строения и электронная природа этого гетероцикла обуславливают широкое применение его производных в конструировании

органических функциональных материалов различного назначения [14].

Несмотря на многообразие описанных к настоящему времени производных оксиндола, значительный интерес привлекают соединения, содержащие экзоциклическую $C=X$ ($C=C$, $C=O$, $C=N$) связь (схема 1).

Среди таковых наиболее исследованными являются 3-алкенилоксиндолы [15] и 2,3-диоксиндолы (изатины) [16–20]. Особое внимание исследователей в этой области в последние годы привлекают бисизатины, производные которых обладают высокой противотуберкулезной [21–24], противоопухолевой [25], анти-ВИЧ [26] и антимикробной [27–29] активностью. При этом легкость функционализации молекулы оксиндола по положению 3 создает хорошие предпосылки для поиска эффективных антимикробных препаратов в ряду изатин-3-ацилгидразонов [30–32].

Схема 1.

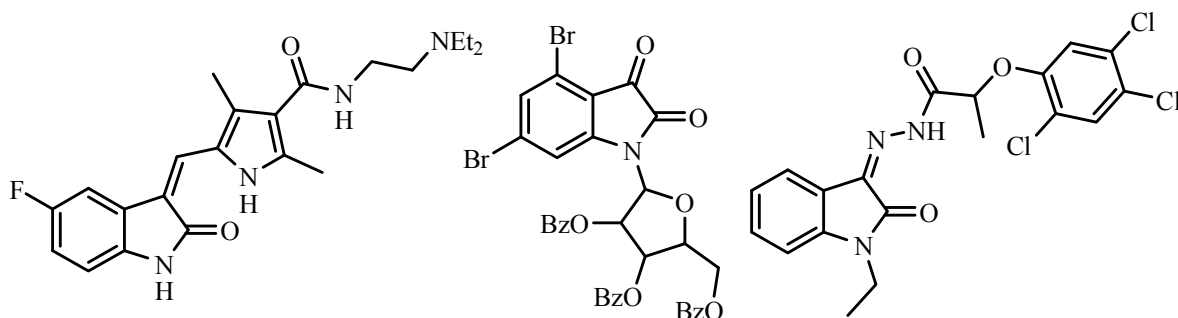
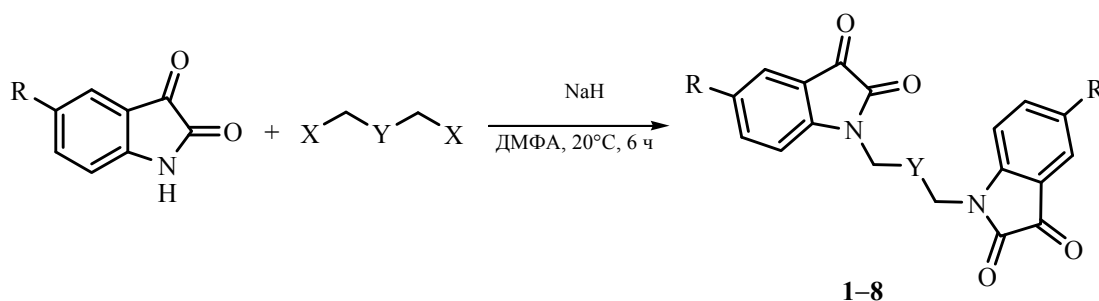


Схема 2.



X = Br, I.

В продолжение работ по направленному поиску антимикробных производных изатина, содержащих кватернизованный атом азота [33–36], в данном исследовании представлен синтез и оценена антимикробная активность новых изатин-3-ацилгидразонов. Целевые структуры представляют собой бис(гетероциклы), в которых два положительно заряженных оксиндольных фрагмента связаны между собой гибким полиалкиленовым спейсером с длиной цепочки от трех до десяти метиленовых звеньев. На первом этапе работы алкилированием двукратного избытка натриевой соли изатина (5-бромизатина) дигалогеналканами с высокими выходами получены диизатины **1–8** (схема 2, табл. 1).

Следует отметить, что соединения **1–8** были выделены в чистом виде сразу после выделения из реакционной массы без дополнительной очистки.

Далее в условиях, разработанных нами для получения триметиламмониевых изатин-3-ацилгидразонов [33–36], был получен ряд симметрично-замещенных водорастворимых ацилгидразонов **9–19**, содержащих четвертичный атом азота (схема 3). При этом следует отметить, что реагент Жирара Р впервые был введен во взаимодействие с производными изатина.

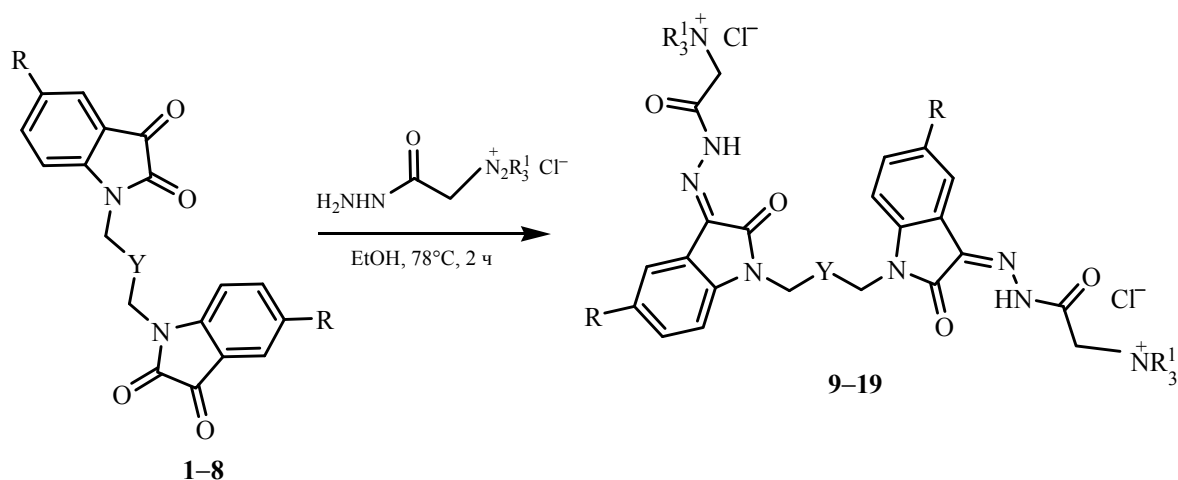
Синтез целевых соединений **9–19** проводили в кипящем этаноле в присутствии 2 экв. реагента Жирара и каталитического количества трифторуксусной кислоты. В табл. 2 приведены формулы заместителей и выходы полученных солей **9–19**.

На примере реакции гексаметилендиизатина **4** с эквимольным количеством пиридиниевого ацетогидразида нами была предпринята попытка получения продукта конденсации только по одной кетонной группе с сохранением второго

 Таблица 1. Выходы соединений **1–8**

№	Y	R	Выход, %	№	Y	R	Выход, %
1	CH ₂	H	95	5	(CH ₂) ₆	H	93
2	(CH ₂) ₂	H	89	6	(CH ₂) ₇	H	97
3	CH ₂ CH(Me)CH ₂	H	87	7	(CH ₂) ₈	H	93
4	(CH ₂) ₄	H	93	8	CH ₂	Br	84

Схема 3.



$\text{NR}_3^1 = \text{NMe}_3$ (реагент Жирара Т), $\text{NR}_3^1 = \text{Py}$ (реагент Жирара Р).

диоксиндольного фрагмента. Однако в результате взаимодействия, осуществленного в выше-описанных условиях, было выделено соединение **16** и полуэквивалентное количество диизатина **4**.

Строение новых соединений было доказано методами ЯМР и ИК спектроскопии, состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, сравнивая ИК спектры исходных изатин-3-акилгидразонов **1–8** и продуктов реакций **9–19** можно отметить исчезновение полос поглощения, относящихся к валентным колебаниям связи карбонильной группы при 1720 и 1740 cm^{-1} и появление уширенной полосы поглощения при $\sim 1680 \text{ cm}^{-1}$, соответствующей валентным колебаниям связей $\text{C}=\text{O}$ лактамного и гидразонного фрагментов. К тому же, в ИК спектрах акилгидразонов **9–19** присутствуют полосы поглощения средней интенсивности связей $\text{N}-\text{H}$ и $\text{C}=\text{N}$ при ~ 3390 и 1635 cm^{-1} соответственно. В спектрах ЯМР ^1H соединений **9–19**, зарегистрированных в CDCl_3 или его смеси с $\text{DMSO}-d_6$, в области 12.7 м. д.

проявляется резонанс протона NH -группы. Протоны метиленовой группы гидразонного фрагмента триметиламмониевых (**9–12**) и пиридиниевых (**13–19**) производных проявляются в виде уширенных синглетов с δ 4.8–4.9 и 6.2–6.3 м. д. соответственно. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H аммониевых изатин-3-акилгидразонов является также уширение и смещение сигнала протона H^4 ($\delta \sim 7.6$ м. д.), в то время как в исходных изатинах **1–8** его сигнал проявляется при ~ 7.3 м. д. в виде дублета дублетов.

Полученные соединения **9–19** были впервые исследованы на предмет их антимикробной (бактериостатической, фунгистатической, бактерицидной и фунгицидной) активности *in vitro* в диапазоне концентраций 500–0.97 мкг/мл (табл. 3). Полученные данные указывают, что наиболее активными оказались пиридиниевые производные **17** и **18**, в которых два оксиндольных фрагмента связаны нона- и декаметиленовыми цепочками соответственно. По бактериостатическому действию

Таблица 2. Выходы соединений **9–19**

№	Y	R	NR_3^1	Выход, %	№	Y	R	NR_3^1	Выход, %
9	CH_2	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	97	15	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2$	H	Py	83
10	$(\text{CH}_2)_2$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	95	16	$(\text{CH}_2)_4$	H	Py	89
11	$(\text{CH}_2)_4$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	98	17	$(\text{CH}_2)_7$	H	Py	95
12	$(\text{CH}_2)_6$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	92	18	$(\text{CH}_2)_8$	H	Py	97
13	CH_2	H	Py	92	19	CH_2	Br	Py	90
14	$(\text{CH}_2)_2$	H	Py	90					

Таблица 3. Антимикробная активность соединений 9–19

№	МИК, мкг/мл						
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Candida albicans</i>
9	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
10	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
11	125±11	>500	>500	>500	>500	>500	>500
12	62.5	125	>500	>500	>500	>500	>500
13	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
14	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
15	>500	250	>500	>500	>500	>500	>500
16	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
17	15.6±1.2	31.3±2.5	>500	>500	>500	>500	>500
18	15.6±1.3	31.3±2.7	>500	>500	>500	>500	>500
19	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
Хлорамфеникол	62.5	62.5	125	–	–	–	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	3.9	3.9
Бактерицидная и фунгицидная активность							
9	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
10	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
11	250±20	>500	>500	>500	>500	>500	>500
12	125±11	>500	>500	>500	>500	>500	>500
13	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
14	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
15	>500	250	>500	>500	>500	>500	>500
16	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
17	62.5±5.7	62.5±5.8	>500	>500	>500	>500	>500
18	31.3±2.6	62.5±5.6	>500	>500	>500	>500	>500
19	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

эти соединения превосходят препарат сравнения в отношении *S. aureus* 209p в 4 раза, в отношении *B. cereus* 8035 – в 2 раза. При этом наличие двух атомов брома в молекуле дигидразида **19** не привело к увеличению активности против тест-штаммов микроорганизмов по сравнению с его незамещенным аналогом **13**. Среди исследованных триметиламмониевых производных **9–12** соединение **12**, содержащее наиболее длинный алкиленовый линкер, проявило активность на уровне хлорамфеникола. Нами была проведена оценка гемолитического действия пиридиниевых производных **13–18** в отношении эритроцитов крови человека в диапазоне концентраций 125–3.9 мкг/мл. Полученные данные показывают, что исследуемые соединения не обладают высокой

гемолитической активностью в концентрациях ≤ 62.5 мкг/мл, при которых вызываемый ими гемолиз не превышает 5% (табл. 4). Важно отметить, что токсичное действие данных соединений в отношении эритроцитов крови человека значительно ниже, чем у препарата сравнения Грамицидина С.

Таким образом, первоначальное изучение антимикробных свойств полученных триметиламмониевых и пиридиниевых бис(ацилгидразонов) изатина показало, что уровень активности определяется длиной метиленовой цепочки, связывающей два гетероциклических фрагмента. Низкая гемолитическая активность наряду с селективностью действия обуславливают высокие

Таблица 4. Гемолитическое действие исследуемых соединений 9–19

Соединение	Гемолиз, %					
	с, мкг/мл					
	125±10	62.5±5.3	31.3±2.7	15.6±1.2	7.8±0.6	3.9±0.3
13	2.4±0.2	0	0	0	0	0
14	1.6±0.1	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
16	0.6	0	0	0	0	0
17	15.8±1.3	4.9±0.4	0.90±0.07	0.3±0.02	0	0
18	38.1±3.1	4.1±0.3	0.8±0.06	0.50±0.04	0.3±0.02	0
Грамицидин С	100.0±9.2	99.2±7.8	98.2±8.4	24.2±2.2	1.5±0.1	0.50±0.03

перспективы дальнейшего поиска противомикробных препаратов в ряду данных производных изатина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vector-22 для суспензий веществ в пластинках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400 и 100.6 МГц соответственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150.9 МГц соответственно). Значения химических сдвигов приведены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя. Температуры плавления измеряли на приборе SMP10 Stuart. Элементный анализ проведен с использованием анализатора CHNS-3.

Общая методика синтеза производных бис(изатинов) 1–8. К раствору 1.47 г изатина (10 ммоль) в 20 мл ДМФА при 10°C при перемешивании добавляли 0.42 г (1 ммоль) гидроксида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле). Через 30 мин к полученному темно-фиолетовому раствору добавляли 20 ммоль соответствующего 1,ω-дигалогеналкана. Смесь перемешивали в течение 6 ч. Полученный раствор выливали в смесь воды со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и петролейным эфиром, сушили на воздухе до постоянной массы.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(индолин-2,3-дион) (1). Выход 95%, оранжевый порошок, т. пл. 240°C (т. пл. 241°C [27]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3094, 2942, 1735, 1610, 1468, 1364, 1296, 1187, 1092, 757. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц):

1.91 к (2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 3.59 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 6.70 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$), 6.85 д. д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$), 7.29 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 7.31 д. д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$). Найдено, %: С 68.18; Н 4.19; N 8.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.26; Н 4.22; N 8.38.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис(индолин-2,3-дион) (2). Выход 89%, красный порошок, т. пл. 220°C (т. пл. 205°C [27]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3088, 2929, 1723, 1604, 1468, 1361, 1342, 1311, 1163, 1147, 1092, 754. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.57–1.54 м (4H, CH_2), 3.52–3.55 м (4H, NCH_2), 6.72 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$), 6.86 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 7.29 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$), 7.34 д. д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$). Найдено, %: С 68.85; Н 4.50; N 7.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.96; Н 4.63; N 8.04.

1,1'-(3-Метилпентан-1,5-диил)бис(индолин-2,3-дион) (3). Выход 87%, красный порошок, т. пл. 126°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3061, 2932, 1730, 1611, 1471, 1361, 1301, 1191, 1095, 755. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 5.8$), 1.65–1.55 м (4H, CH_2), 1.88–1.79 м (1H, CH), 3.70–3.63 м (2H, NCH^b), 3.88–3.80 м (2H, NCH^a), 6.98 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$), 7.12 д. д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$), 7.63–7.59 м (4H). Найдено, %: С 70.07; Н 5.25; N 7.30. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.20; Н 5.36; N 7.44.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(индолин-2,3-дион) (4). Выход 93%, красный порошок, т. пл. 190°C (т. пл. 190°C [27]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2963, 2942, 2864, 1739, 1611, 1468, 1358, 1289, 1163, 1096, 767. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.43–1.46 м (4H, CH_2), 1.68–1.75 м (4H, CH_2), 3.72 т (4H, NCH_2 ,

$^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 6.88 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$), 7.11 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$), 7.56–7.60 м (4H). Найдено, %: С 69.93; Н 5.30; N 7.39. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.20; Н 5.36; N 7.44.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(индолин-2,3-дион) (5). Выход 93%, красный порошок, т. пл. 169°C (т. пл. 168°C [27]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2916, 2860, 1745, 1722, 1610, 1470, 1356, 1187, 1140, 1095, 751. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33–1.38 м (8H, CH_2), 1.65–1.72 м (4H, CH_2), 3.70 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$), 6.89 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$), 7.10 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 7.56–7.60 м (4H). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 427 [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 71.19; Н 5.90; N 6.88. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.27; Н 5.98; N 6.93.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(индолин-2,3-дион) (6). Выход 97%, оранжевый порошок, т. пл. 102°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3061, 2929, 2853, 1736, 1611, 1470, 1353, 1301, 1188, 1161, 1095, 751. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.35–1.31 м (10H, CH_2), 1.64–1.72 м (4H, CH_2), 3.70 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$), 6.89 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$), 7.10 д. д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$), 7.57–7.59 м (4H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 26.7 (CH_2), 27.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 110.2 (CH), 117.6, 123.6 (CH), 125.4 (CH), 138.3 (CH), 151.0, 158.1 (C=O), 183.6 (C=O). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 457 [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 71.68; Н 6.19; N 6.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.75; Н 6.26; N 6.69.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис(индолин-2,3-дион) (7). Выход 93%, оранжевый порошок, т. пл. 119°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3063, 2923, 2850, 1741, 1722, 1608, 1470, 1357, 1291, 1184, 1137, 1094, 760. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.37–1.26 м (12H, CH_2), 1.70–1.68 м (4H, CH_2), 3.70 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$), 6.89 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$), 7.10 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 7.59–7.56 м (4H). Найдено, %: С 72.07; Н 6.43; N 6.32. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.20; Н 6.53; N 6.48.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(5-броминдолин-2,3-дион) (8). Выход 74%, оранжевый порошок, т. пл. 245°C (т. пл. 245°C [37]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926, 2855, 1740, 1607, 1471, 1439, 1341, 1290, 1177, 1128, 824, 707. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.14–2.21 м (2H, CH_2), 3.83 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$), 6.83 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$), 7.70–7.71 м (4H). Найдено, %: С 46.28; Н 2.31; Br 32.29; N 5.50. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 46.37; Н 2.46; Br 32.47; N 5.69.

Общая методика синтеза соединений 9–19. К смеси соответствующего бис(изатина) **1–8** (5 ммоль) и реагента Жирара (2.5 ммоль) в 7 мл абсолютного этанола добавляли три капли трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при кипении растворителя в течение 2 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт. ст.).

Хлорид 2,2'-[1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (9). Выход 97%, желтый порошок, т. пл. 267°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401, 3017, 2927, 1700, 1677, 1614, 1490, 1471, 1418, 1373, 1349, 1277, 1232, 1167, 1103, 1007, 857. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 2.33–2.41 м (2H, CH_2), 3.43 с (18H, NCH_3), 3.72–3.79 м (4H, NCH_2), 4.50 с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 6.76–6.80 м (2H), 6.95–7.03 м (2H), 7.20–7.35 м (4H). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 561 [$M - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.87; Н 5.90; Cl 11.08; N 17.53. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 54.98; Н 6.05; Cl 11.19; N 17.69.

Хлорид 2,2'-[1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (10). Выход 95%, желтый порошок, т. пл. 270°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413, 3014, 2923, 1701, 1678, 1615, 1471, 1417, 1367, 1309, 1283, 1237, 1153, 1109, 1005, 855. Спектр ЯМР ^1H (D_2O : DMCO - $d_6 = 5:1$), δ , м. д.: 1.92–1.96 м (4H, CH_2), 3.49 с (18H, NCH_3), 3.78–3.85 м (4H, NCH_2), 4.92 с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.08–7.12 м (2H), 7.25–7.27 м (2H), 7.48–7.50 м (2H), 7.65–7.69 м (2H). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 575 [$M - \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 55.51; Н 6.09; Cl 10.81; N 17.19. $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.64; Н 6.23; Cl 10.95; N 17.30.

Хлорид 2,2'-[1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (11). Выход 98%, желтый порошок, т. пл. 250°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401, 3010, 2930, 1705, 1676, 1614, 1470, 1416, 1377, 1283, 1237, 1139, 1108, 1001, 856. Спектр ЯМР ^1H (D_2O : DMCO - $d_6 = 5:1$), δ , м. д. (J , Гц): 1.15–1.23 м (4H, CH_2), 1.45–1.54 м (4H, CH_2), 3.24 с (18H, NCH_3), 3.52–3.61 м (4H, NCH_2), 4.73 с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 6.90–6.94 м (2H), 7.02–7.07 м (2H), 7.33 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 7.52 уш. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$). Спектр ЯМР ^{13}C

{¹H} (D₂O:ДМСО-*d*₆ = 1:9), δ_C, м. д.: 166.6 (C=O), 161.2 (C=O), 143.9, 136.1, 133.1 (CH), 124.0 (CH), 121.9 (CH), 119.2, 110.9 (CH), 62.6 (CH₂), 54.4 (CH₃), 40.0 (NCH₂), 27.2 (CH₂), 26.3 (CH₂). Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*: 603 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 56.75; H 6.40; Cl 10.32; N 16.43. C₃₂H₄₄Cl₂N₈O₄. Вычислено, %: C 56.88; H 6.56; Cl 10.49; N 16.58.

Хлорид 2,2'-[1,1'-(октан-1,8-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоэтиламмония) (12). Выход 92%, желтый порошок, т. пл. 252°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3387, 3010, 2929, 1716, 1685, 1615, 1490, 1469, 1361, 1277, 1232, 1142, 1104, 923, 860. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃:ДМСО-*d*₆ = 4:1), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.24–1.30 м (8H, CH₂), 1.57–1.65 м (4H, CH₂), 3.38 с (18H, NCH₃), 3.66 т (4H, NCH₂, ³*J*_{HH} = 7.3), 4.95 с [4H, C(O)CH₂], 6.92 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.9), 7.08 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.8, ³*J*_{HH} = 7.6), 7.38 д. д. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.9, ³*J*_{HH} = 7.8, ⁴*J*_{HH} = 1.1.), 7.63 уш. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.0). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃:ДМСО-*d*₆ = 2:1), δ_C, м. д.: 166.4 (C=O), 160.9 (C=O), 143.7, 135.7, 132.8 (CH), 123.7 (CH), 121.5 (CH), 118.9, 110.7 (CH), 62.3 (CH₂), 54.1 (CH₃), 40.0 (NCH₂), 28.7 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.4 (CH₂). Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*: 631 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 57.89; H 6.68; Cl 9.89; N 15.86. C₃₄H₄₈Cl₂N₈O₄. Вычислено, %: C 58.03; H 6.88; Cl 10.08; N 15.92.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (13). Выход 92%, желтый порошок, т. пл. 182°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3395, 3053, 2934, 1684, 1636, 1614, 1491, 1468, 1378, 1259, 1200, 1158, 1100, 791, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃:ДМСО-*d*₆ = 4:1), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.30–2.23 м (2H, CH₂), 3.93–3.85 м (4H, NCH₂), 6.24 с [4H, C(O)CH₂], 7.20 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.5, ³*J*_{HH} = 7.2), 7.27 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.7), 7.46 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.7, ³*J*_{HH} = 7.8), 7.62 уш. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.3), 8.21 д (4H, ³*J*_{HH} = 7.0), 8.70 т (2H, ³*J*_{HH} = 7.8), 9.10 д (4H, ³*J*_{HH} = 4.4), 12.68 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃:ДМСО-*d*₆ = 1:2), δ_C, м. д.: 167.3 (C=O), 160.6 (C=O), 146.42 (CH), 146.41 (CH), 142.9, 135.3, 132.0 (CH), 127.5 (CH), 123.2 (CH), 120.6 (CH), 118.5, 110.3 (CH), 60.8 (CH₂), 36.9 (NCH₂), 28.5 (CH₂). Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*: 601 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 58.69; H 4.38; Cl 10.40; N 16.50. C₃₃H₃₀Cl₂N₈O₄. Вычислено, %: C 58.85; H 4.49; Cl 10.53; N 16.64.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-или-

ден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (14). Выход 90%, желтый порошок, т. пл. 272°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3391, 3046, 2972, 1713, 1672, 1631, 1612, 1470, 1452, 1384, 1352, 1258, 1145, 1104, 754, 700. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃:ДМСО-*d*₆ = 1:1), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.66–1.69 м (4H, CH₂), 3.78–3.82 м (4H, NCH₂), 6.26 с [4H, C(O)CH₂], 7.05 д (2H, ³*J*_{HH} = 8.8), 7.13 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 8.3, ³*J*_{HH} = 8.5), 7.41 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 8.8, ³*J*_{HH} = 8.7), 7.58 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.9), 8.14 д. д (4H, ³*J*_{HH} = 7.2, ³*J*_{HH} = 7.1), 8.63 т (2H, ³*J*_{HH} = 7.1), 9.17–9.20 м (4H), 12.75 уш. с (2H, NH). Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*: 615 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 60.31; H 4.90; Cl 9.82; N 15.59. C₃₆H₃₆Cl₂N₈O₄. Вычислено, %: C 60.42; H 5.07; Cl 9.91; N 15.66.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(3-метилпентан-1,5-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (15). Выход 83%, желтый порошок, т. пл. 208°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3395, 3053, 2934, 1684, 1636, 1614, 1491, 1468, 1378, 1259, 1200, 1158, 1100, 791, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃:ДМСО-*d*₆ = 5:1), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.06 д (3H, CH₃, ³*J*_{HH} = 7.0), 1.48–1.59 м (4H, CH₂), 1.74–1.82 м (1H, CH), 3.71–3.80 м (4H, NCH₂), 6.35 с [4H, C(O)CH₂], 7.03 д (2H, ³*J*_{HH} = 8.0), 7.11 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.3, ³*J*_{HH} = 7.2), 7.40 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.6, ³*J*_{HH} = 7.5), 7.60 уш. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.3), 8.13–8.17 м (4H), 8.64 т (2H, ³*J*_{HH} = 7.5), 9.30 д (4H, ³*J*_{HH} = 4.7), 12.66 уш. с (2H, NH). Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*: 643 [*M*]⁺. Найдено, %: C 60.37; H 4.91; Cl 9.79; N 15.50. C₃₆H₃₆Cl₂N₈O₄. Вычислено, %: C 60.42; H 5.07; Cl 9.91; N 15.66.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (16). Выход 89%, желтый порошок, т. пл. 232°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3393, 3020, 2926, 1712, 1679, 1634, 1616, 1488, 1469, 1375, 1249, 1143, 1104, 852, 769. Спектр ЯМР ¹H (D₂O:ДМСО-*d*₆ = 1:1), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20–1.27 м (4H, CH₂), 1.52–1.59 м (4H, CH₂), 3.59–3.65 м (4H, NCH₂), 5.99 с [4H, C(O)CH₂], 7.03 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.3), 7.12 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 8.7, ³*J*_{HH} = 7.1), 7.40 д. д (2H, ³*J*_{HH} = 8.7, ³*J*_{HH} = 6.6), 7.63 уш. д (2H, ³*J*_{HH} = 7.5), 8.03–8.06 м (4H), 8.57 т (2H, ³*J*_{HH} = 7.5), 8.76 д (4H, ³*J*_{HH} = 4.9). Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*: 643 [*M*]⁺. Найдено, %: C 60.33; H 5.00; Cl 9.81; N 15.57. C₃₆H₃₆Cl₂N₈O₄. Вычислено, %: C 60.42; H 5.07; Cl 9.91; N 15.66.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(нонан-1,9-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния

(17). Выход 95%, желтый порошок, т. пл. 179°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3393, 3020, 2926, 1712, 1679, 1634, 1616, 1488, 1469, 1375, 1249, 1143, 1104, 852, 769. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 : $\text{DMCO-}d_6$ = 1:1), δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.33 м (10H, CH_2), 1.62–1.68 м (4H, CH_2), 3.72 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$), 6.32 с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.06 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$), 7.12 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 7.43 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$), 7.60 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 8.19 д. д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$), 8.67 т (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 9.24 д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$), 12.78 уш. с (2H, NH). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 685 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 61.70; H 5.42; Cl 9.21; N 14.63. $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 61.82; H 5.59; Cl 9.36; N 14.79.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(декан-1,10-диил)бис(2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (18). Выход 97%, желтый порошок, т. пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3391, 3051, 2929, 1681, 1634, 1614, 1489, 1468, 1370, 1263, 1158, 1139, 1103, 854, 792. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 : $\text{DMCO-}d_6$ = 1:1), δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.30 м (12H, CH_2), 1.62–1.67 м (4H, CH_2), 3.74 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$), 6.26 с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.10 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$), 7.14 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 7.45 д. д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$), 7.60 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 8.20 д. д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$), 8.69 т (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$), 9.18 д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$), 12.79 уш. с (2H, NH). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 699 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 62.09; H 5.63; Cl 9.06; N 14.40. $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62.25; H 5.75; Cl 9.19; N 14.52.

Хлорид 1,1'-{2,2'-[1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(5-бром-2-оксоиндолин-3-илиден-1-ил)]бис(гидразин-2-илиден-1-ил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил)}дипиридиния (19). Выход 90%, желтый порошок, т. пл. 217°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3369, 3228, 3026, 2974, 1680, 1637, 1614, 1489, 1442, 1357, 1252, 1157, 731. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 : $\text{DMCO-}d_6$ = 2:1), δ , м. д. (J , Гц): 2.16–2.25 м (2H, CH_2), 3.87 т (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.3$), 6.25 с [4H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$], 7.30 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$), 7.63 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$), 7.77 с (2H), 8.21 д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$), 8.71 т (2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$), 9.10 д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$), 12.56 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 : $\text{DMCO-}d_6$ = 2:1), δ_{C} , м. д.: 167.3, 160.6, 146.42 (CH), 146.42 (CH), 142.9, 135.3, 132.0 (CH), 127.5 (CH), 123.2 (CH), 120.6 (CH), 118.5, 110.3 (CH), 60.8 (CH_2), 47.5 (CH_2), 36.4 (CH_2), 27.9 (CH_2). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 759 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 47.50; H 3.21; Br 19.02; Cl 8.41; N 13.29. $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 47.68; H 3.39; Br 19.22; Cl 8.53; N 13.48.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Спектрально-аналитического центра Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borad M.A., Bhoi M.N., Prajapati N.P., Patel H.D. // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. P. 1043. doi 10.1080/00397911.2013.858361
2. Singh, G.S., Desta, Z.Y. // Chem. Rev. 2012. Vol. 112. P. 6104. doi 10.1021/cr300135y
3. Moradi R., Ziarani G.M. Lashgari N. // Arkivoc 2017. Vol. 1. P. 148. doi 10.3998/ark.5550190.p009.980
4. Богданов А.В., Зарипова И.Ф. // ХГС. 2018. Т. 54. С. 686; Bogdanov A.V., Zaripova I.F. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. P. 686. doi 10.1007/s10593-018-2331-x
5. Мусин Л.И., Богданов А.В., Миронов В.Ф. // ХГС. 2015. Т. 51. С.421; Musin L.I., Bogdanov A.V., Mironov V.F. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. P. 421. doi 10.1007/s10593-015-1717-2
6. Rudrangi Sh.R.S., Bontha V.K., Manda V.R., Bethi S. // Asian J. Res. Chem. 2011. Vol 4. P. 335.
7. Saraswat P., Jeyabalan G., Hassan M.Z., Rahman M.U., Nyola N.K. // Synth. Commun. 2016. Vol. 46. P. 1643. doi 10.1080/00397911.2016.1211704
8. Design of Hybrid Molecules for Drug Development / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017.
9. Vine K.L., Matesic L., Locke Ju.M., Skropeta D. // Adv. Anticancer Agents Med. Chem. 2013. Vol. 2. P. 254. doi 10.2174/97816080549611130201
10. Hou J., Jin K., Li J., Jiang Yu., Li X., Wang X., Huang Y., Zhang Y., Xu W. // Anti-Cancer Drugs 2016. Vol. 27. P. 496. doi 10.1097/CAD.0000000000000351
11. Xua Zh., Zhang Sh., Gao Ch., Fan J., Zhao F., Lv Z.-Sh., Feng L.-Sh. // Chin. Chem. Lett. 2017. Vol. 28. P. 159. doi 10.1016/j.cclet.2016.07.032
12. Chadha N., Silakari O. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 134. P. 159. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.003
13. Zhang G.-F., Liu X., Zhang Sh., Pan B., Liu M.-L. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 146. P. 599. doi 10.1016/j.ejmech.2018.01.078
14. Bogdanov A.V., Musin L.I., Mironov V.F. // Arkivoc 2015. Vol. 6. P. 362. doi 10.3998/ark.5550190.p009.090
15. Millemaggi A., Taylor R.J.K. // Eur. J. Org. Chem. 2010. N 24. P. 4527. doi 10.1002/ejoc.201000643
16. Kumar S., Saha S.T., Gu L., Palma G., Perumal Sh., Singh-Pillay A., Singh P., Anand A., Kaur M., Kumar V. //

- ACS Omega 2018. Vol. 3. P. 12106. doi 10.1021/acsomega.8b01513
17. Martelli G., Giacomini D. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 158. P. 91. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.009
 18. Jaiswal Sh., Tripathi R.K.P., Ayyannan S.R. // Biomed. & Pharmacother. 2018. Vol. 107. P. 1611. doi 10.1016/j.biopha.2018.08.125
 19. Eldehna W.M., Almahli H., Al-Ansary Gh.H., Ghabbour H.A., Aly M.H., Ismael O.E., Al-Dhfyhan A., Abdel-Aziz H.A. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2017. Vol. 32. P. 600. doi 10.1080/14756366.2017.1279155
 20. Rane R.A., Karunanidhi S., Jain K., Shaikh M., Hampannavar G., Karpoomath R. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. P. 1262. doi 10.2174/1568026615666150915112334
 21. Hu Yu.-Q., Song X.-F., Fan J. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 265. doi 10.1002/jhet.3042
 22. Deng J.-L., Liu X.-Ch., Cai G.-W., Zhang G., Hu L., Qiu L., Li Z.-Y., Xu Zh. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 1509. doi 10.1002/jhet.3186
 23. Hua X., Zhang G., Zhang D., Wu Y. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 1504. doi 10.1002/jhet.3185
 24. Xu Y., Guan J., Xu Zh., Zhao Sh. // Fitoterapia. 2018. Vol. 127. P. 383. doi 10.1016/j.fitote.2018.03.018
 25. Jain R., Gahlyan P., Dwivedi S., Konwar R., Kumar S., Bhandari M., Arora R., Kakkar R., Kumar R., Prasad A.K. // Chemistry Select 2018. Vol. 3. P. 5263. doi 10.1002/slct.201800420
 26. Li W., Zhao Sh.-J., Gao F., Lv Z.-Sh., Tu J.-Y., Xu Zh. // Chemistry Select 2018. Vol. 3. P. 10250. doi 10.1002/slct.201802185
 27. Singh A., Nisha, Bains T., Hahn H.J., Liu N., Tam Ch., Cheng L.W., Kim J., Debnath A., Land K.M., Kumar V. // Med. Chem. Commun. 2017. Vol. 8. P. 1982. doi 10.1039/c7md00434f
 28. Parthasarathy K., Praveen Ch., Saranraj K., Balachandran C., Senthil Kumar P. // Med. Chem. Res. 2016. Vol. 25. P. 2155. doi 10.1007/s00044-016-1645-4
 29. Parthasarathy K., Praveen Ch., Jeyaveeran J.C., Prince A.A.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. P. 4310. doi 10.1016/j.bmcl.2016.07.036
 30. Sahoo S., Mahendrakumar C.B., Setty C.M. // Int. J. Chem. Sci. 2015. Vol. 13. P. 613.
 31. Akhtar R., Yousaf M., Naqvi S.A.R., Irfan M., Zahoor A.F., Hussain A.I., Chath Sh.A.Sh. // Synth. Commun. 2016. Vol. 46. P. 1849. doi 10.1080/00397911.2016.1234622
 32. Zahoor A.F., Yousaf M., Siddique R., Ahmad S., Naqvi S.A.R., Rizvi S.M.A. // Synth. Commun. 2017. Vol. 47. P. 1021. doi 10.1080/00397911.2017.1300921
 33. Богданов А.В., Гильфанова А.Р., Зарипова И.Ф., Миронов В.Ф. // ЖОХ 2018. Т. 88. С. 131; Bogdanov A.V., Gil'fanova A.R., Zaripova I.F., Mironov V.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 124. doi 10.1134/S1070363218010206
 34. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Бухаров С.В., Миронов В.Ф. // ЖОХ. Т. 88. С. 61; Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobyskina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 57. doi 10.1134/S1070363218010097
 35. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobyskina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Khamatgalimov A.R., Mironov V.F. // Monatsh. Chem. 2018. Vol. 149. P. 111. doi 10.1007/s00706-017-2049-y
 36. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F. // Chem. Biodiversity 2018. Vol. 15. P. 1800088. doi 10.1002/cbdv.201800088
 37. Rahmati A., Khalesi Z. // Tetrahedron 2012. Vol. 68. P. 8472. doi 10.1016/j.tet.2012.07.073

Synthesis and Study of Antimicrobial Activity of Water-Soluble Ammonium Acylhydrazones Based on New 1, ω -Alkylenebis(isatins)

A. V. Bogdanov*, I. F. Zaripova, L. K. Mustafina, A. D. Voloshina,
A. S. Sapunova, N. V. Kulik, and V. F. Mironov

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Science,
ul. Akademika Arbuzova 8, Kazan, Tatarstan, 420088 Russia

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received February 21, 2019; revised February 21, 2019; accepted February 28, 2019

Alkylation of isatin with 1, ω -dihaloalkanes afforded bis(heterocycles) connected by an oligomethylene linker. The reaction of the resulting bis(isatins) with Girard's T and P reagents led to the formation of symmetrical water-soluble acyl hydrazones with high yields. Evaluation of antimicrobial activity of new compounds showed the dependence of the activity level on the hydrocarbon spacer length. The selective activity of nona- and decamethylene derivatives was established with respect to gram-positive bacteria *S. aureus* 209p and *B. cereus* 8035. Low hemotoxicity of the obtained heterocycles was revealed.

Keywords: isatin, hydrazones, hydrazides, antimicrobial activity, pyridinium salts