

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ (2-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*-ИНДОЛ-3-ИЛ)(2-ФЕНИЛГИДРАЗИНО)АЦЕТАТОВ

Эфиры 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот взаимодействуют с фенилгидразином, образуя с препаративным выходом продукты региоселективного присоединения последнего в α -(C²)-положение экзоэтиленовой связи – (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)ацетаты, обладающие выраженной противомикробной активностью. Обсуждается строение полученных соединений, установленное с помощью методов ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Известно, что реакция 3-(2-оксо-2-*X*-этилиден)-1*H*-индол-2-онов (I, X = Alk, Ar, Ht) с гидразинами в мягких условиях приводит к 2',4'-дигидроспиро[индол-3,3'-пиразол]-2(1*H*)-онам (II) [1–7] (схема 1). Соединения (II) образуются, по-видимому, в результате внутримолекулярной спиро-гетероциклизации промежуточных 3-(2-гидразино-2-*X*-этилиден)-1*H*-индол-2-онов (III) по 3-экзоэтиленовой связи в β -положение (C³) индольного кольца. В некоторых случаях устойчивые гидразоны (III) были выделены и идентифицированы [5, 8].

При действии 2-гидразино-1*H*-бензимидазола на 3-(2-арил-2-оксоэтилиден)-1*H*-индол-2-оны (I, X = Ar) образуются как соответствующие гидразоны (III), так и продукты циклизации по карбонильной группе лактама – 3-арил-1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*-пиридазино[3,4-*b*]индолы (IV) [8]. Сообщалось о том, что нагревание фенацилиденоксиндола (I, R = R' = H, X = Ph) с гидразином приводит к восстановлению до оксиндола и отщеплению фенилглиоксала в виде гидразона [1, 2] (схема 1). Атака гидразина при этом, вероятно, осуществляется по электронодефицитному центру α -(C¹) индолинона (I).

Отметим, что у некоторых спирогетероциклов (II) была обнаружена противомикробная активность [7], а у соединений (III) и (IV) инсектицидное действие [8], и это указывает на практическую значимость продуктов N-нуклеофильных превращений илиденоксиндолов (I).

Недавно нами было показано, что в отличие от X-ацильных производ-

ных илиденоксиндолов (I, X = Alk, Ar, Ht) близкие к ним по строению эфиры 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот (I, X = OAlk) иначе реагируют с гидразином. В среде уксусной кислоты образуется смесь продуктов α -присоединения по экзоэтиленовой связи по отношению к сложноэфирной группе (с последующей рециклизацией) – 3,3*a*,5,9*b*-тетрагидро-1*H*-пиразо-

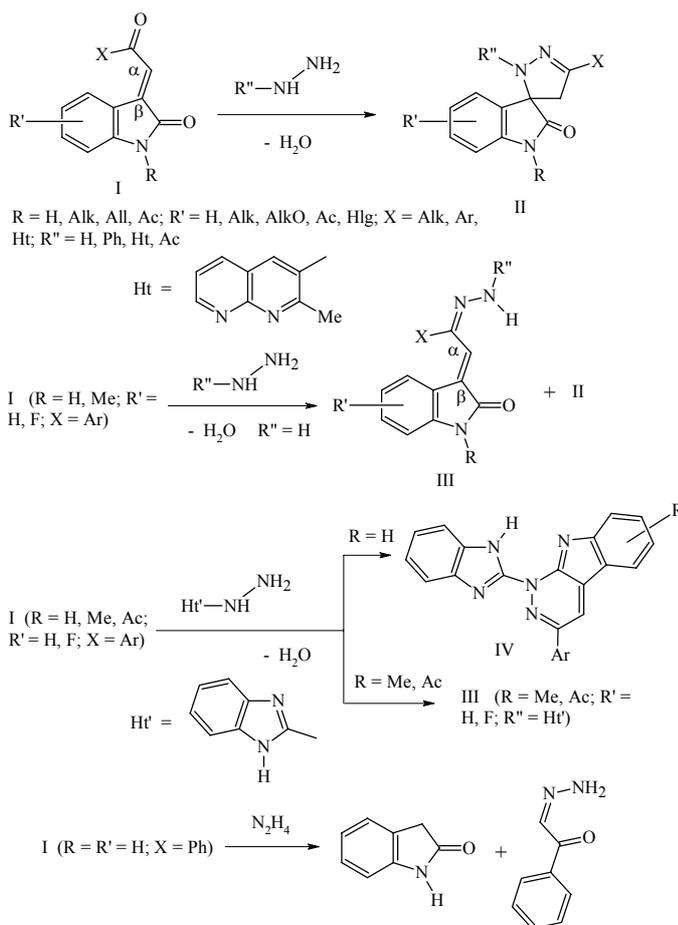


Схема 1. Реакции 3-(2-оксо-2-*X*-этилиден)-1*H*-индол-2-онов с гидразинами

ло[3,4-*c*]хинолин-1,4(2*H*)-дион (V) и β -присоединения – 1-ацетил-5'*H*-спиро[индол-3,3'-пирололидин]-2,5'(1*H*)-дион (VI) [9, 10] (схема 2).

Присоединение ароматических аминов по экзоциклической кратной связи субстратов (I, X = OAlk) в отличие от гидразина протекает региоселективно по α -положению, что приводит к эфирам 2-ариламино-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)уксусных кислот (VII) [11, 12] (схема 2). По нашим данным, атака моно- и бинуклеофилов направлена преимущественно на электрофильный центр α -(C²) оксиндолилиденацетатов (I, X = OAlk) [9, 12–14].

Таким образом, по совокупности литературных данных, атаке гидразинами (и аминами) подвергаются четыре электрофильных центра илиденноксидолов (I, X = Alk, Ar, Ht, OAlk): при атомах C² (NC²=O), C³ (β -положение 3-экзоэтиленовой связи), C^{1'} (α -положение) и C^{2'} (XC^{2'}=O); *a priori* предсказать направление нуклеофильной атаки затруднительно.

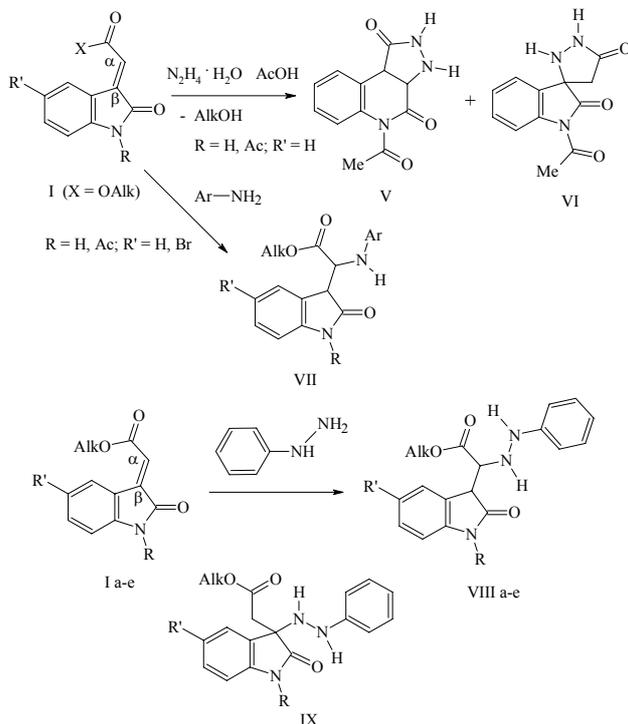
Мы установили, что действие фенилгидразина на эфиры 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-

индол-3-илиден)уксусных кислот (Ia–e) при кипячении смесь в этаноле приводит с препаративным выходом к образованию (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)ацетатов (VIIIa–e) (схема 2). Соединения (VIII) являются продуктами региоселективного присоединения первичной аминогруппы фенилгидразина по экзоэтиленовой связи субстрата (I) не в β -(C³)-, как можно было ожидать по сравнению с аналогичными реакциями ацилметиленоксидолов (I, X = Alk, Ar, Ht), а в α -(C²)-положение к сложноэфирному звену.

Полученные соединения (VIIIa–e) представляют собой бесцветные или слегка желтоватые кристаллические вещества, не растворимые в воде, трудно растворимые в обычных органических растворителях и легко растворимые в диметилформамиде (DMFA) и диметилсульфоксиде (DMCO). Спектральные характеристики синтезированных веществ не противоречат их структуре.

В ИК спектрах соединений (VIII) присутствуют хорошо согласующиеся со структурной широкие полосы валентных колебаний аминогрупп фенилгидразиновой фрагмента и амидной группы лактама 3130–3293 см⁻¹, а также полосы карбонильных групп сложного эфира 1720–1732 см⁻¹ и лактама 1673–1696 см⁻¹. Таким образом, сложноэфирная группа исходных субстратов (I) не принимает участия в реакции с фенилгидразином.

Сигналы протонов в спектрах ЯМР ¹H индолинонов (VIIIa–e) удвоены, в том числе присутствуют парные сигналы двух vicинальных метиновых протонов фрагмента C²H–C³H при δ 4,11–4,38 м.д. и 4,35–4,73 м.д. Характер этих сигналов определяется наличием, по крайней мере, двух диастереомеров, а полученные данные согласуются со спектральными характеристиками эфиров 2-ариламино-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)уксусных кислот (VII) [12]. Наличие пары взаимодействующих метиновых протонов позволяет отвергнуть региоизомерную структуру эфиров 2-оксо-3-(2-фенилгидразино)-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-илуксусных кислот (IX) с метиленовой группой CH₂ (схема 2). Возможность образования последних первоначально нельзя было исключить, прини-



I, VIII, Alk = CH₃: R = H, R' = H (a), Br (б), R = CH₃CO, R' = H (в); Alk = C₂H₅: R = H, R' = H (г), Br (д), R = CH₃CO, R' = H (е).

Схема 2. Взаимодействие эфиров 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот с ариламинами, гидразингидратом и фенилгидразином

мая во внимание литературные данные, в том числе, о β -присоединении аминов по экзоэтиленовой связи илиденосиндолов (I) [15]. Спектр соединения (VIIIa) представлен на рис. 1.

Таким образом, реакция соединений (Ia–e) с фенилгидразином протекает как региоселективное присоединение последнего по экзоэтиленовой связи в α -положение к сложноэфирному звену. Изменение направления присоединения нуклеофилов, в том числе фенилгидразина, в α -C²-положение оксиндолилиденацетатов (I, X = OAlk) [11–14] по сравнению с обычной β -C^{3'}-атакой для 3-ацилметил-1*H*-индол-2-онов (I, X = Alk, Ar, Ht), вероятно, обусловлено большим электроноакцепторным влиянием сложноэфирной группы первых субстратов по сравнению с (гет)ароильным звеном последних.

Одной из основных задач нашего исследования является поиск биологически активных соединений среди 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-илпроизводных карбоновых кислот и структурно близких соединений. В результате биологических испытаний *in vitro* полученных соединений (VIII) нами обнаружена выраженная противомикробная активность по отношению к эталонным штаммам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli*.

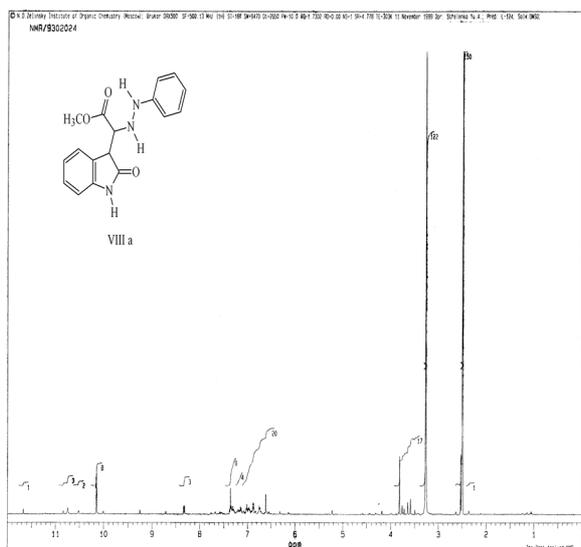


Рисунок 1. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) метилового эфира (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIa)

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры соединений (VIII) записаны на спектрофотометре Specord M-80 в пасте с вазелиновым маслом. Спектры ЯМР ¹H индолинонов (VIII) получены на приборе Bruker DRX-500 (500,13 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр соединения (VIIIa) снят на спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 в режиме прямого ввода (электронный удар). Протекание реакций контролировали, а индивидуальность соединений (VIIIa–e) подтверждали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254® в системе бензол – диэтиловый эфир – ацетон, 10:9:1, хроматограммы проявляли парами иода. Исходные эфиры (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот (Ia–e) получали по описанному ранее методу [16–18].

Синтез эфиров (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусных кислот (VIIIa–e). К раствору 10 ммоль эфиров (Ia–e) в 70–100 мл этанола добавляют при перемешивании 1.08 г (10 ммоль) фенилгидразина и смесь кипятят 0,5–2 ч (контроль методом ТСХ). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают целевые соединения (VIIIa–e).

Метилловый эфир (2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIa). Выход 2,46 г (79%), т. пл. 148–149°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287 (C₆H₅NHNH), 3130–3185 (N¹HCO, C₆H₅NHNH), 1728 (C=O эфирн.), 1696 (N¹HCO), 1618, 1597, 1466. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,65 с (3H, COOCH₃), 3,82 с (3H, COOCH₃), 4,18 д, 4,32 д (2H, C³H, C²H, *J* 4,3 Гц), 4,47 д, 4,65 д (2H, C³H, C²H, *J* 5,6 Гц), 5,22 уш. с (2H, 2C₆H₅NHNH), 6,62 с (1H, C₆H₅NHNH), 6,77–7,36 гр. с (18H, 2 C₆H₄, 2C₆H₅), 7,38 с (1H, C₆H₅NHNH), 10,26 с (1H, N¹H), 10,64 с (1H, N¹H). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}⁺): 311 (14) [M]⁺, 252 (3) [M – COOCH₃]⁺ или [C₁₅H₁₄N₃O]⁺, 203 (37) [M – C₆H₅NHNH₂]⁺ или [C₁₁H₉NO₃]⁺, 172 (35) [M – C₆H₅NHNH₂ – OCH₃]⁺ или [C₉H₆NO₂]⁺, 147 (40) [C₉H₉NO]⁺ или [C₈H₅NO₂]⁺, 144 (34) [M – C₆H₅NHNH₂ – COOCH₃]⁺ или [C₉H₆NO]⁺, 133 (100) [оксиндол = C₈H₇NO]⁺, 108 (38) [C₆H₅NHNH₂]⁺, 92 (72) [C₆H₅NH]⁺, 77 (61) [C₆H₅]⁺. Найдено, %: C 65,29; H 5,72; N 13,34. C₁₇H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: C 65,58; H 5,50; N 13,50.

Метилловый эфир (5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIб). Выход 2,50 г (64%), т. пл. 166–167°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3275 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 3140–3192 ($\text{N}'\text{HCO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 1722 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$), 1688 ($\text{N}'\text{HCO}$), 1623, 1605, 1470. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,72 с (3H, COOCH_3), 3,86 с (3H, COOCH_3), 4,23 д, 4,38 д (2H, C^3H , C^2H , J 4,6 Гц), 4,54 д, 4,73 д (2H, C^3H , C^2H , J 5,8 Гц), 5,48 уш. с (2H, $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,55 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,75–7,48 гр. с (16H, 2 C_6H_3 , $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,52 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 10,15 с (1H, $\text{N}'\text{H}$), 10,47 с (1H, $\text{N}'\text{H}$). Найдено, %: С 52,12; Н 3,97; Br 20,23; N 10,59. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52,32; Н 4,13; Br 20,48; N 10,77.

Метилловый эфир (1-ацетил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIв). Выход 2,60 г (73%), т. пл. 137–138°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3265 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 3135–3172 ($\text{N}'\text{CO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$), 1685, 1673 ($\text{N}'\text{CO}$), 1610, 1590, 1455. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,62 с (3H, CH_3CO), 2,66 с (3H, CH_3CO), 3,60 с (3H, COOCH_3), 3,73 с (3H, COOCH_3), 4,12 д, 4,24 д (2H, C^3H , C^2H , J 4,0 Гц), 4,35 д, 4,56 д (2H, C^3H , C^2H , J 5,2 Гц), 5,40 уш. с (2H, $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,80 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,84–7,48 гр. с (18H, 2 C_6H_4 , $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,58 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$). Найдено, %: С 64,70; Н 5,58; N 11,77. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64,58; Н 5,42; N 11,89.

Этиловый эфир (2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIг). Выход 2,63 г (81%), т. пл. 150–151°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3293 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 3135–3182 ($\text{N}'\text{HCO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 1732 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$), 1692 ($\text{N}'\text{HCO}$), 1615, 1604, 1470. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,20 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,26 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,82 к (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,88 к (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,16 д, 4,27 д (2H, C^3H , C^2H , J 4,5 Гц), 4,50 д, 4,66 д (2H, C^3H , C^2H , J 5,7 Гц), 5,44 уш. с (2H, $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,57 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,75–7,32 гр. с (18H, 2 C_6H_4 , $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,32 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 10,47 с (1H, $\text{N}'\text{H}$), 10,65 с (1H, $\text{N}'\text{H}$). Найдено, %: С 66,52; Н 5,67; N 13,11. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66,45; Н 5,89; N 12,91.

Этиловый эфир (5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIд). Выход 2,63 г (68%), т. пл. 158–159°C. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д.: 1,18 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,23 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,77 к (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,84 к (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,11 д, 4,23 д (2H, C^3H , C^2H , J 4,9 Гц), 4,46 д, 4,61 д (2H, C^3H , C^2H , J 6,2 Гц), 5,72 уш. с (2H, $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,43 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,65–7,33 гр. с (16H, 2 C_6H_3 , $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,69 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 10,73 с (1H, $\text{N}'\text{H}$), 10,90 с (1H, $\text{N}'\text{H}$). Найдено, %: С 53,61; Н 4,58; Br 19,87; N 10,52. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53,48; Н 4,49; Br 19,77; N 10,39.

Этиловый эфир (1-ацетил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил) (2-фенилгидразино)уксусной кислоты (VIIIе). Выход 2,60 г (70%), т. пл. 144–145°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,22 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,28 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2,55 с (3H, CH_3CO), 2,63 с (3H, CH_3CO), 3,78 к (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,83 к (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,15 д, 4,28 д (2H, C^3H , C^2H , J 4,2 Гц), 4,38 д, 4,61 д (2H, C^3H , C^2H , J 5,6 Гц), 5,53 уш. с (2H, $2\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,85 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$), 6,90–7,57 гр. с (18H, 2 C_6H_4 , $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,71 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}$). Найдено, %: С 65,09; Н 5,71; N 11,27. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65,38; Н 5,76; N 11,44.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность полученных соединений (VIII) по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* M₁₇ и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* P-209 определяли стандартным методом двукратных серийных разведений в мясо-пептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [19, 20]. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальной культуры. Бактериостатический эффект соединений сравнивали с действием применяемых в медицине современных антибактериальных препаратов группы 4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты – флумеквина, оксолиниевой, налидиксовой кислот и норфлоксацина [20–22].

Установлено, что эфиры (VIIIа–е) обладают выраженным бактериостатическим эффектом при МПК от 62,5 до 1000 мкг/мл, причем у них наиболее отчетливо выражено противостафилококковое действие. Эти соединения, в целом, уступают по противомик-

робной активности наиболее эффективным фторсодержащим препаратам оксоинолинового ряда (МПК 0,5 – 256 мкг/мл).

Как нами ранее было показано, 3-оксоиндиден-1*H*-индол-2-оны (I) проявляют значительное противомикробное действие (МПК до 3,9 мкг/мл) [17]. Переход от соединений (I), имеющих ацилметиленовый фрагмент, к продуктам нуклеофильного присоединения по двойной экзоэтиленовой

связи (VII) и (VIII) уменьшает бактериостатический эффект, что также ранее наблюдалось на близких объектах [23]. Таким образом, мы вновь подтверждаем предположение о том, что активированная акцепторными заместителями кратная связь является профармакофорным звеном, ответственным за проявление максимального антибактериального эффекта в функционализированных олефинах [17, 23].

Список использованной литературы:

1. Жунгиету Г.И. Оксидол и его производные. Кишинев: изд-во «Штиинца», 1973. 196 с.
2. Жунгиету Г.И., Драгалина Г.А., Дорофеенко Г.Н. Взаимодействие индолов и оксиндолов с некоторыми альдегидами // Химия гетероциклических соединений. 1973. №1. С. 40-44.
3. Otomasu H., Tanaka T., Aoyagi M. Spiro heterocyclic compounds. II. Synthesis of spiro[indoline-3,3'-(5'-pyrazolin)]-2-ones and related compounds // Chem. Pharm. Bull. 1976. Vol. 24. N 4. P. 782-787. – Chem. Abstr. 1976. Vol. 85. N 7. 46497a.
4. Hassan K.M., Khalil Z.H. A convenient synthesis of spiro heterocyclic compounds // J. prakt. Chem. 1979. Bd. 321. N 5. S. 870-875. – Chem. Abstr. 1980. Vol. 92. N 19. 163921q.
5. Joshi K.C., Dandia A., Bhagat S. Investigation on the reactions of fluorine containing 1,3-dihydro-3-(2-phenyl-2-oxoethylidene)-2*H*-indol-2-ones with hydrazine derivatives // Indian J. Chem. 1992. Vol. 31A. N 2. P. 98-104. – РЖ Химия. 1993. 12Ж 398.
6. Al-Thebeiti M.S. Synthesis of some new spiro[indoline-3-heterocycle]-2-one derivatives // Heteroat. Chem. 1994. Vol. 5. N 5-6. P. 571-577. – Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. N 5. 55734f.
7. Mogilaiah K., Rao R.B. Studies in spiroheterocycles: Part II – Synthesis and antibacterial activity of some novel spiro[indole-pyrazolines], spiro[indole-pyrimidines] and spiro[indole-1,5-benzodiazepines] containing 1,8-naphthyridine moiety // Indian J. Chem. B. 1998. Vol. 37B. №2. P. 139-144. – РЖ Химия. 1999. 14Ж 223.
8. Sharma K., Jain R., Joshi K.C. Synthesis and insecticidal activity of some novel indole derivatives // Indian J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 1. N 4. P. 189-192. – Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. N 5. 48259c.
9. Козьминых В.О., Ломидзе К.Ш., Гончаров В.И., Аксенов А.В., Козьминых Е.Н., Березин А.Н. Необычная реакция эфиров (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусной кислоты с гидразином // Химия гетероциклических соединений. 2005. №5 (455). С. 792-793.
10. Козьминых Е.Н., Аксенов А.В., Козьминых В.О., Ломидзе К.Ш., Березин А.Н. Необычное взаимодействие эфиров (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусной кислоты с гидразином // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы. Том 2. Труды Третьей Международной конф. «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов», Черноголовка, 20-23 июня 2006 г. Под ред. докт. хим. наук В.Г. Карцева. Москва: ICSPF PRESS, 2006. С. 139-140.
11. Березин А.Н., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О. Новая региоспецифичная аминоксидольная реакция // V Молодежная научная школа-конф. по органической химии. Тез. докл. Екатеринбург, 22-26 апреля 2002 г. Екатеринбург: изд-во УрО РАН, 2002. С. 89.
12. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Аксенов А.В., Козьминых Е.Н., Ломидзе К.Ш., Березин А.Н. Региоселективное присоединение ариламинов по экзоэтиленовой связи эфиров 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных кислот // Журнал органической химии. 2006. Т. 42. №9. С. 1373-1376.
13. Ломидзе К.Ш., Козьминых Е.Н., Березин А.Н., Козьминых В.О. (2-Оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил)производные 2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она, хиноксалин-2(1*H*)-она и 1,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-3(2*H*)-она // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Том 3. Химия синтетических индольных систем. Под ред. В.Г. Карцева. Москва: IBS PRESS, 2004. С. 547-548.
14. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Ломидзе К.Ш. Взаимодействие эфиров 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусной кислоты с 1,2-диаминами // Химия гетероциклических соединений. 2006. №1 (463). С. 133-135.
15. Roth H.J., Lausen H.H. Isatin as electrophilic component in Mannich reaction // Arch. Pharm. (Weinheim). 1973. Bd. 306. N 10. S. 767-775. – Chem. Abstr. 1974. Vol. 80. N 5. 27049m.
16. Козьминых Е.Н., Березина Е.С., Козьминых В.О. Взаимодействие изатинов с ацилметилентрифенилфосфоранами // Журнал общей химии. 1996. Т. 66. №7. С. 1128-1133.
17. Козьминых Е.Н., Березина Е.С., Колла В.Э., Шеленкова С.А., Воронина Э.В., Козьминых В.О. Синтез и биологическая активность замещенных 3-ацилметилена- и 3-гидрокси-2-индолонов // Химико-фармацевтический журнал. 1997. Т. 31. №2. С. 31-36.
18. Osman F.H., El-Samahy F.A. The reaction of isatin with alkoxy carbonylmethylene(triphenyl)phosphoranes // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem. 1998. Vol. 134-135. P. 437-446. – РЖ Химия. 1999. 11Ж 274.
19. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Москва, 1971. С. 100, 109-117.
20. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва: изд-во ЗАО «Объединенная редакция «Боргес», 2002. 381 с.
21. Глушков Р.Г., Левшин И.Б., Марченко Н.Б., Падейская Е.Н. Антибактериальные препараты группы хинолонкарбоновой кислоты (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 1984. Т. 18. №9. С. 1048-1064.
22. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. Москва: изд-во «Биоформ», 1995. 208 с.
23. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Оборин Д.Б., Ломидзе К.Ш., Березин А.Н. Синтез биологически активных 3-индоллилпроизводных хиноксалина и пиридо[2,3-*b*]пиразина реакцией 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)ацетатов с 1,2-диаминоциклогексаном и 2,3-диаминопиридином // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2006. Вып. 12. С. 82-87.